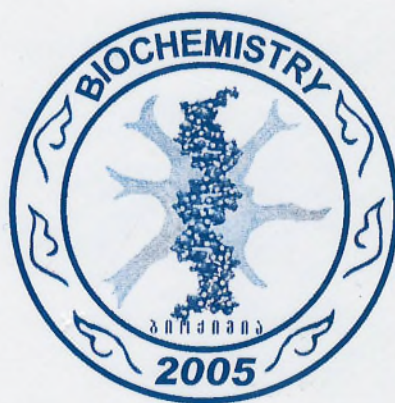


ნუგზარ ალექსიძე

**ზოგადი ბიოქიმიის
საფუძვლები**



კატალიგის ნაკვეთი

ნუგზარ ალაქსიძე

ზოგადი ბიოქიმიის საფუძვლები

(მესამე გადმოცემა)



თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა

თბილისი 2005

სახელმძღვანელო

სახელმძღვანელოში განხილულია ცოცხალი სისტემის შემადგენელი ბიომოლეკულების შენება და მათი მეტაბოლიზმი, მაკროერგულ ნაერთებში ენერგიის მობილიზაციის გზები, ცილებისა და ენზიმების სტრუქტურა და ფუნქცია; გაანალიზებულია ვიტამინების, ჰორმონებისა და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების ფუნქცია და ბიოქიმიურ რეაქციებში მათი მონაწილეობის მექანიზმები; ფართოდაა განხილული ცილების, ნახშირწყლებისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმი; წარმოდგენილია თანამედროვე მონაცემები გენეტიკური აპარატის სტრუქტურული ორგანიზაციისა და ფუნქციის შესახებ; აღწერილია ზოგიერთი გენეტიკური დაავადების მოლეკულური საფუძვლები.

სახელმძღვანელოში დაზუსტებულია ქართული ბიოქიმიური ტერმინებისა და ენზიმების სახელწოდება კლასიფიკაციისა და ნომენკლატურის საერთაშორისო სტანდარტების შესაბამისად.

სახელმძღვანელო შედგენილია უცხოეთის უნივერსიტეტებისა და თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტში ათეული წლების მანძილზე აპრობირებული პროგრამების მიხედვით. გამოზრდილია ბიოლოგიის, ქიმიის, სამედიცინო, სასოფლო-სამეურნეო და ზოოვეტერინარული ინსტიტუტების სტუდენტებისათვის. იგი კარგ სამსახურს გაუწევს ასპირანტებს, მეცნიერ-მუშაკებს და ყველას, ვინც დაინტერესებულია ბიოქიმიის საკითხებით.

წინამდებარე სახელმძღვანელოს გამოცემა ან ქსეროკოპირება ავტორთან შეთანხმების გარეშე აკრძალულია.

რედაქტორები: პროფესორი რ. სოლომონია
პროფესორი ა. შალაშვილი

რეცენზენტები: პროფ. ე. დავითაშვილი
პროფ. ნ. კოშორიძე

საქართველოს კომუნისტური პარტია

©თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა, 2005

ISBN 99940-853-7-9

2005 იპილინო



ა ზ ტ ო რ ი ს ა ზ ა ნ

1992 და 1995 წლებში გამოცემული "ზოგადი ბიოქიმიის საფუძვლები" (ნ. ალექსიძე) იშვიათობა გახდა და შეიქმნა მისი ახალი, მესამე გადამუშავებული გამოცემის აუცილებლობა. წინამდებარე სახელმძღვანელოში შეტანილია 1995 წელს გამოცემული სახელმძღვანელოს ძირითადი ტექსტი შესწორებებითა და დამატებებით, რაც უცხოეთის უმაღლესი სასწავლებლების გამოცდილებასა და იმ სასწავლო პროგრამას ეყრდნობა, რომელიც დამტკიცებულია ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოლოგიის ფაკულტეტის სასწავლო-მეთოდური საბჭოს მიერ და წლების განმავლობაში იყო აპრობირებული ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის კათედრაზე.

სახელმძღვანელო შედგენილია ისეთი ფორმით, რომ სტუდენტი ჯერ გაეცნობა ბიოქიმიის ზოგად კანონზომიერებებს, რაც საბაზისო იქნება სპეცკურსების ასათვისებლად. ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის კათედრაზე ბიოქიმიის სწავლების მრავალი წლის გამოცდილება გვიჩვენებს, რომ ზოგადი კურსის ასათვისებლად ასეთი მეთოდური მიდგომა პრაქტიკულად გამართლებულია.

გარკვეული ცვლილებებია შეტანილი სახელმძღვანელოს სტრუქტურაში. სხვა სახელმძღვანელოებისაგან განსხვავებით, რომელთა დიდ ნაწილში ბიოლოგიური მოლექულების ქიმია (სტატიკური ბიოქიმია) და მათი მეტაბოლიზმი (დინამიკური ბიოქიმია) ცალ-ცალკე განიხილება და ლექციები დაცილებულია დროში, უპირატესობა სტატიკური და დინამიკური ბიოქიმიის საკითხების განხილვის ერთიანობას მივანიჭეთ. საგნის ათვისებისა და კოლოკვიუმების ჩატარების თვალსაზრისით მასალის მიწოდების ასეთი ფორმა საკმაოდ ეფექტური აღმოჩნდა, გაძლიერდა ემოციური დატვირთვაც. აღნიშნულიდან გამომდინარე, წინამდებარე სახელმძღვანელოში გავაერთიანეთ სტატიკური და დინამიკური ბიოქიმიის თეორიული ნაწილი ცალკეული თავების მიხედვით. მინერალური ნივთიერებები, ცილები, ჰორმონები, ვიტამინები და ენზიმები სალექციო კურსის წინა თავებში გადავიტანეთ. ამით საგრძნობლად გაადვილდა კონკრეტულ ბიოქიმიურ რეაქციებში ენზიმების, ჰორმონების, ვიტამინებისა და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მონაწილეობის შესწავლა. ბიოქიმიური პრობლემების დუბლირების თავიდან აცილების მიზნით, ბიოლოგიური მოლექულების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები სახელმძღვანელოში ცალკე თავად არ წარმოვადგინეთ, ვინაიდან იგულისხმება, რომ ბიოლოგიური მოლექულების დიდი ნაწილის ფორმულებსა და ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებს სტუდენტი დაეუფლა ორგანული და ბიოორგანული ქიმიის კურსებში.

სახელმძღვანელოში შეტანილია ზოგიერთი სიახლე ტერმინოლოგიაში: „საფალიე“ (затравка, primer), „კარნიტინული მატო“ (челнок), „ამონიაკი“, ნაცვლად ამიაკისა, რომელიც მითითებულია „ქართული

ენის ორთოგრაფიულ ლექსიკონში" (ვ. თოფურია, ივ. გიგინეიშვილი, განათლება, თბილისი 1968). სამწუხაროდ, ჯერ კიდევ სადავოდ რჩება ტერმინ „Сродство“-ს (affinity) ქართული განმარტება. მიუხედავად იმისა, რომ ქიმიკოსებში დამკვიდრებულია ტერმინი „სწრაფვა“, ჩვენ უპირატესობა „თვისობა“-ს მივანიჭეთ. არის მცდელობა, რათა ენზიმის სახელწოდების სუფიქსი „აზა“ ნათესაობით ბრუნვაში დარჩეს უცვლელი (ნ. ალექსიძე, ზოგიერთი ბიოქიმიური ტერმინის განმარტებისათვის, თსუ, თბილისი, 1998). რიგ შემთხვევაში არასწორად ითარგმნებოდა ენზიმების სახელი ქართულ ენაზე. მაგალითად, **Lactate dehydrogenase** ქართულად უნდა დაიწეროს ლაქტატის დეჰიდროგენაზა ან ერთად, ლაქტატდეჰიდროგენაზა. სწორედ ამ უკანასკნელს მივანიჭეთ უპირატესობა და სახელმძღვანელოშიც ენზიმების სახელები ასეთი ფორმით წარმოვადგინეთ. ტექსტში ძირითადად გამოყენებულია ენზიმის სისტემატიკური სახელწოდება, იშვიათად - ტრივიალური სამუშაო. შეგნებულად არ შევიტანეთ ენზიმების შიფრი, რომლის დამახსოვრება, აუცილებელი კონკრეტული შემთხვევის გარდა, პრაქტიკულად შეუძლებელია და რაც საგრძნობლად გადატვირთავდა სახელმძღვანელოს.

დასასრულ, მინდა მადლობა გადავუხადო სახელმძღვანელოს ხელნაწერის წაკითხვისა და შენიშვნებისათვის წიგნის რედაქტორებს: პროფესორ რ. სოლომონიას, პროფესორ ა. შალაშვილს, რეცენზენტებს: პროფ. ე. დავითაშვილს და პროფ. ნ. კოშორიძეს. რომელთა მიერ გამოთქმული შენიშვნები გათვალისწინებული იქნა სახელმძღვანელოს გამოსაცემად მომზადების დროს. მადლობა მინდა გადავუხადო აგრეთვე ბიოლ. მეცნ. დოქტორებს: პროფ. გ. ალექსიძეს, პროფ. მ. გვერწითელს, პროფ. გ. კაციტაძეს, პროფ. ნ. კოტრიკაძეს, დოცენტ ქ. მენაბდეს, დოცენტ ნ. ამაღლობელს, დოცენტ ნ. ბერიძეს, ბიოლოგიის მეცნიერებათა კანდიდატებს: ნ. მიქიაშვილს, ნ. სურგულაძეს, მ. ჩაჩუას, ლ. ხარაზიშვილს, ასპირანტ მ. ზარდალიშვილსა და ნ. მღებრიშვილს წიგნის გამოსაცემად მომზადებაში გაწეული დახმარებისათვის.

მიუხედავად დიდი მცდელობისა, სახელმძღვანელო არ არის დაზღვეული ხარვეზებისაგან, მით უმეტეს, რომ მრავალი ტერმინი და ნივთიერებათა სახელები ჯერ კიდევ სახელმძღვანელოს წერის პროცესში გახდა სადავო. ვფიქრობ, ეს საკითხი უახლოეს მომავალში განხილვის საგანი უნდა გახდეს, რათა საბოლოოდ დავამკვიდროთ ერთიანი ქართული ბიოქიმიური ტერმინოლოგია. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ავტორი მადლიერების გრძნობით მიიღებს ყველა საქმიან შენიშვნას და გაითვალისწინებს მას სახელმძღვანელოს შემდგომი გამოცემის დროს.

თავი პირველი

1. ბიოქიმიის საგანი, განვითარების მოკლე ისტორიული მიმოხილვა

ბიოქიმიას არის მეცნიერება, რომელიც სწავლობს ცოცხალი ორგანიზმების ქიმიურ შედგენილობას, მათ გარდაქმნებს და იმ ქიმიურ რეაქციებს, რომლებიც საფუძვლად უდევს ცოცხალი სისტემის ფუნქციის გამოვლენას.

ბიოქიმიას, როგორც მეცნიერების დამოუკიდებელი მიმართულება, მე-18 საუკუნის დასასრულს და მე-19 საუკუნის დასაწყისში ჩამოყალიბდა, თუმცა წარსულში, პრიმიტიული სახით, ადამიანები წარმატებით იყენებდნენ ბიოქიმიურ მეთოდებს რიტუალური მიზნით საღებავების დასამზადებლად, პურის, ღვინის, ხორცისა და რძის პროდუქტების საწარმოებლად და სხვ.

ბიოქიმიის წარმატებები მჭიდროდ უკავშირდება ორგანული ქიმიის განვითარებას. ჯერ კიდევ მე-18 საუკუნეში, ცნობილი ქიმიკოსების – შეელეს, ბერცელიუსის და ლიბიხის ნაშრომებმა დასაბამი მისცეს მცენარეული და ცხოველური ქსოვილების ელემენტარული ანალიზის მეთოდების დამკვიდრებას, დაიხვეწა ცოცხალი ორგანიზმების შემადგენელი ორგანული ნაერთების სინთეზისა და ანალიზის მეთოდები. ამ პერიოდისათვის უკვე ცნობილი გახდა, რომ ცხიმები აშენებულია ცხიმოვანი მჟავებისა და გლიცეროლისაგან (შევროლი). გერმანელმა ქიმიკოსმა ფიშერმა დაადგინა ნახშირწყლების, ამინომჟავებისა და ცხიმების სტრუქტურა. გაირკვა, რომ ცილები აშენებულია ამინომჟავებისაგან (მიულერი, ლიბიხი, შიუტცენბერგერი) და რომ ნატიურ ცილებში ისინი ერთმანეთთან პეპტიდური ანუ მჟავამიდური ბმებითაა დაკავშირებული (ფიშერი).

დიდი როლი შეასრულა 1869 წელს ჩირქის უჯრედების ბირთვში მიშერის მიერ ბირთვის მჟავას აღმოჩენამ, რამაც პრაქტიკულად დასაბამი მისცა ნუკლეინის მჟავების შესწავლას.

მე-19 საუკუნის ერთ-ერთ დიდ აღმოჩენად უნდა მივიჩნიოთ პასტერის მიერ დადგენილი ფაქტი უჯრედებში არეში მიკროორგანიზმებით დუდილის წარმოების შესახებ, რამაც განაპირობა დუდილის ცალკეული სტადიების ქიმიური რეაქციებისა და ენზიმების აღმოჩენა.

ამავე პერიოდში ყურადღება მიიპყრო სოსხიუსის გამოკვლევებმა მცენარეებში ფოტოსინთეზის დროს ნახშირორჟანგის შთანთქმის, უანგბადის გამოყოფისა და ნახშირწყლების სინთეზის შესახებ. დაიწყო ცოცხალ ორგანიზმებში საკვების მონელებისა და ნივთიერებათა უჯრედშიდა მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური და ფიზიოლოგიური საფუძვლების შესწავლა. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე, გაკეთდა დასკვნა ცოცხალ ორგანიზმებში მიმდინარე ბიოქიმიური გარდაქმნების

საერთო პრინციპების არსებობის შესახებ. აღმოჩენილ იქნა ბიოლოგიურად აქტიური და ორგანიზმისათვის სასიცოცხლო მნიშვნელობის მქონე დაბალმოლეკულური ნაერთები, „სიცოცხლის ამინები“, ანუ ვიტამინები, ჰორმონები, ბიოკატალიზატორები, ანუ ენზიმები და სხვ. მაღლე კრისტალური სახით პირველად იქნა მიღებული ენზიმი ურეაზა (სამნერი, 1926). დაისახა ენზიმების მოქმედების კინეტიკური ანალიზის შესწავლის პერსპექტივა. სახამებლის დაშლის მაგალითზე გამოითქვა ზოგადი დებულებები ენზიმების მოქმედების კინეტიკის შესახებ და სხვ.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ბიოქიმიაში გამოიკვეთა სამი ძირითადი მიმართულება: სტატიკური, დინამიკური და, მოგვიანებით, ფუნქციური ბიოქიმია.

სტატიკური ბიოქიმია შეისწავლის ცოცხალი ორგანიზმების, ქსოვილების, უჯრედების, სუბუჯრედული ფრაქციების, ორგანელებისა და მათი სტრუქტურული ელემენტების ქიმიურ შედგენილობას. დინამიკური ბიოქიმია სწავლობს უჯრედშიდა და უჯრედგარე არეებში ნივთიერებათა გარდაქმნას, ფუნქციური ბიოქიმია მიზანდასახულად შეისწავლის იმ ქიმიურ რეაქციებს, რომლებიც საფუძვლად უდევს ცოცხალი სისტემების ფუნქციების გამოვლენას, რაც ბიოქიმიის საბოლოო მიზანი და ამოცანაა.

თითოეულ მიმართულებას თავისი განვითარების ისტორია აქვს და არსებითად ბიოქიმიური კვლევის მეთოდების სრულყოფასთანაა დაკავშირებული. თანამედროვე ეტაპზე სტატიკური, დინამიკური და ფუნქციური ბიოქიმია ერთმანეთს კი არ გამოირიცხავს, არამედ, პირიქით, ისინი ავსებენ და სრულყოფენ ჩვენს წარმოდგენებს ცოცხალ სისტემაში მიმდინარე ბიოქიმიური გარდაქმნებისა და ფუნქციის შესახებ.

ბიოქიმია დღესაც ინტენსიურად ვითარდება. გამოიკვეთა მთელი რიგი ახალი მიმართულებები – მოლეკულური ბიოქიმია, მოლეკულური ბიოლოგია, კვანტური ბიოქიმია, ინდივიდუალური ბიოქიმია, გენეტიკური ბიოქიმია, გენური და უჯრედული ინჟინერია, ბიოტექნოლოგია და სხვ. უჯრედული და გენური ინჟინერიის მეთოდების გამოყენებით მიღებულ იქნა რეკომბინანტული დნმ-ები, რითაც დაიწყო ახალი ერა ფუნდამენტურ და პრაქტიკულ ბიოქიმიაში. დაიწყო ბიოლოგიურად აქტიური პრეპარატების (ინსულინი, ინტერფერონი, ანტიბიოტიკები და სხვ.) ბიოინდუსტრიული წარმოება. ტექნიკური ბიოქიმია იქცა საწარმოო ძალად და დიდი ბიზნესის სფეროდ. თანამედროვე მონაცემებით, მარტო 1990 წელს, მსოფლიო ბაზარზე ბიოტექნოლოგიური მრეწველობის საბაზრო პროდუქციის ღირებულებამ ფარმაკოლოგიურ, კვების, სოფლის მეურნეობის, აგრობიოლოგიურ და ქიმიურ-მრეწველობაში დაახლოებით 50 მილიარდი დოლარი შეადგინა.

დღეს ძნელია დავასახელოთ ბიოლოგიის, მედიცინის, სოფლის მეურნეობისა თუ სხვა რომელიმე დარგი, სადაც ფართოდ არ იყოს წარმოდგენილი ბიოქიმია. ბიოქიმიამ თავისი გადამწყვეტი სიტყვა

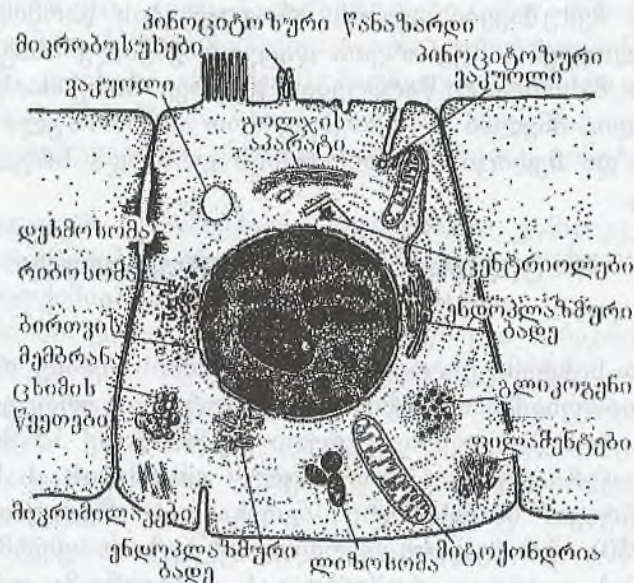
თქვა გენეტიკაშიც. მხოლოდ ბიოქიმიური მეთოდების გამოყენებით გახდა შესაძლებელი გენეტიკურად განსაზღვრულ დაავადებათა მოლეკულური საფუძვლების შესწავლა და მკურნალობის რაციონალური ხერხების შემუშავება. კვების პროდუქტების წარმოების თანამედროვე ტექნოლოგიები, მცენარეთა დაცვა მავნებლებისაგან და უვირუსო ნერგების მასობრივი წარმოება აგრეთვე ბიოქიმიის მიღწევებზეა დამოკიდებული. ძნელია წარმოვიდგინოთ სერიოზული წარმატებები ბიოლოგიასა და მედიცინაში ბიოქიმიის ღრმა და სრულყოფილი ცოდნის გარეშე.

12. ცოცხალი სისტემის სტრუქტურული ორგანიზაცია და ფუნქციები

ცოცხალი სისტემა უჯრედული აღნაგობის მქონე რთული ჰეტეროგენული წარმონაქმნია. მისი სტრუქტურული ერთეულია უჯრედი. სავარაუდოა, რომ პირველი უჯრედი დედამიწაზე 3,5 მილიარდი წლის წინ, კოაცერვატების პრიმიტიული ფორმების სახით მოლეკულათა მასობრივი სპონტანური აგრეგაციის შედეგად წარმოიქმნა (ოპარინი, 1950). ურთულესი ევოლუციის გზით ფორმირებულ იქნა მრავალი ტიპის უჯრედი, რომელთაგან, ზოგიერთმა დამოუკიდებელი ორგანიზმის სახეც კი მიიღო. ამიტომ არაა გასაკვირი, რომ უჯრედები დღეს დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევიან. მარტო მორფოლოგიური ნიშნის მიხედვით თავის ტვინის ქერქში აღწერილია 60-ზე მეტი სხვადასხვა ტიპის უჯრედი. არსებითი განსხვავებები აღინიშნება ევოლუციის სხვადასხვა დონეზე მყოფ უჯრედებს შორისაც, თუმცა სტრუქტურული ორგანიზაციისა და მეტაბოლიზმის თავისებურებათა თვალსაზრისით მათ ბევრი რამ აქვთ საერთო, რაც ისტორიულად მათი ჩამოყალიბების ერთიანი საფუძვლების უტყუარი საბუთია.

უჯრედების ევოლუცია მიზეზობრივად არის დაკავშირებული დედამიწაზე და ატმოსფეროში მომხდარ ცვლილებებთან. ალბათ, ამით აიხსნება, რომ დაახლოებით 1,5 მილიარდი წლის წინ მოხდა ევოლუციური ნახტომი უმარტივესი სტრუქტურის მქონე „ბირთვამდელი“, ე.წ. პროკარიოტებიდან, ზომით გაცილებით დიდი და კარგად ფორმირებული ბირთვის მქონე ეუკარიოტებისაკენ. ცხოველურ ორგანიზმში 200-ზე მეტი უჯრედია გამოვლენილი, რომლებიც გვხვდება ეპითელურ და შემაერთებელ ქსოვილებში (ფიბრობლასტები, ოსტეობლასტები), სისხლში (ერიტროციტები, ლეიკოციტები, თრომბოციტები), კუნთებში (ჩონჩხის, გლუვი და გულის კუნთები), ნერვულ ქსოვილსა (ნეირონები, გლიური უჯრედები) და სხვადასხვა ორგანოებში (სასქესო უჯრედები, კვერცხუჯრედი, სპერმატოზოიდი და სხვ.).

მცენარეულ და ცხოველურ უჯრედებს შორის არის ბევრი საერთო, მსგავსი სტრუქტურული წარმონაქმნი, თუმცა ზოგიერთი ნიშნით ისინი არსებითად განსხვავდებიან.



სურათი 1.2.1. უჯრედის აგებულების განზოგადებული სქემა.

მაგალითად, საერთოა მიტოქონდრია, პლაზმური მემბრანა, ენდოპლაზმური რეტიკულუმი, ციტოზოლი, გოლჯის აპარატი, ციტონიხის ბოჭკოები, ბირთვი, ლიზოსომები, პეროქსისომები. მცენარეული უჯრედისაგან განსხვავებით, ცხოველური უჯრედისათვის დამახასიათებელია უჯრედგარე მატრიქსი, გლიკოკალიქსი და ცენტრიოლები, მცენარეულისათვის კი – პლასტიდები, უჯრედის კედელი, ვაკუოლი და პლაზმოდესმები. თუ მცენარეული უჯრედების ზომა 10-დან 100 მკმ-ის ფარგლებში მერყეობს, ცხოველური წარმოშობის უჯრედების ზომა 10-30 მკმ-ს არ აღემატება. ეუკარიოტული უჯრედები გამოირჩევიან აგრეთვე მემბრანების მრავალფეროვნებითა და სპეციფიკური შენებით. განზოგადებული სახით ეუკარიოტული უჯრედი წარმოდგენილია სურათზე 1.2.1.

1.3. ბიოლოგიური მემბრანები. მემბრანებში ნივთიერებათა ცვლის ბიოქიმიური საფუძვლები

ბიოლოგიური მემბრანა მაღალორგანიზებული ორშრიანი ლიპოპროტეინული სტრუქტურული წარმონაქმნია, რომლის მეშვეობით უზრუნველყოფა განსხვავებული ფაზების გაყოფა და ნივთიერებათა შერჩევითი განვლადობა. მემბრანების სტრუქტურულ-ფუნქციური ორგანიზაციის შესახებ მრავალი მოდელი იქნა მოწოდებული, რომელთა

შორის დღეისათვის დიდი პოპულარობით სარგებლობს სინგერისა და ნიკოლსონის თხევად-მოზაიკური მოდელი (1972). მემბრანის მატრიქსად აღიარებულია ლიპიდის ორი შრე, სადაც ლიპიდის ჰიდროფილური ჯგუფი მიმართულია მემბრანის გარეთ, ხოლო ჰიდროფობული ჩაყურსულია მემბრანის შიგნით. ვინაიდან ლიპიდები პრაქტიკულად უხსნადია წყალში, ამის გამო წყლის არეში ლიპიდების ჰიდროფილური კომპონენტები ერწყმიან ერთმანეთს მემბრანის ზედაპირზე, შიგნით კი განთავსდება ლიპიდების ჰიდროფობული კომპონენტები, რითაც უზრუნველყოფა მემბრანის სტაბილური მდგომარეობა. მემბრანის ლიპოპროტეინული სტრუქტურა უპირატესად ფორმირდება კოვალენტური კავშირების გარეშე, წამყვანი როლი ენიჭება ჰიდროფობულ ურთიერთქმედებას, ელექტროსტატიკურ, იონურ და ვან დერ ვალსის ძალებს.

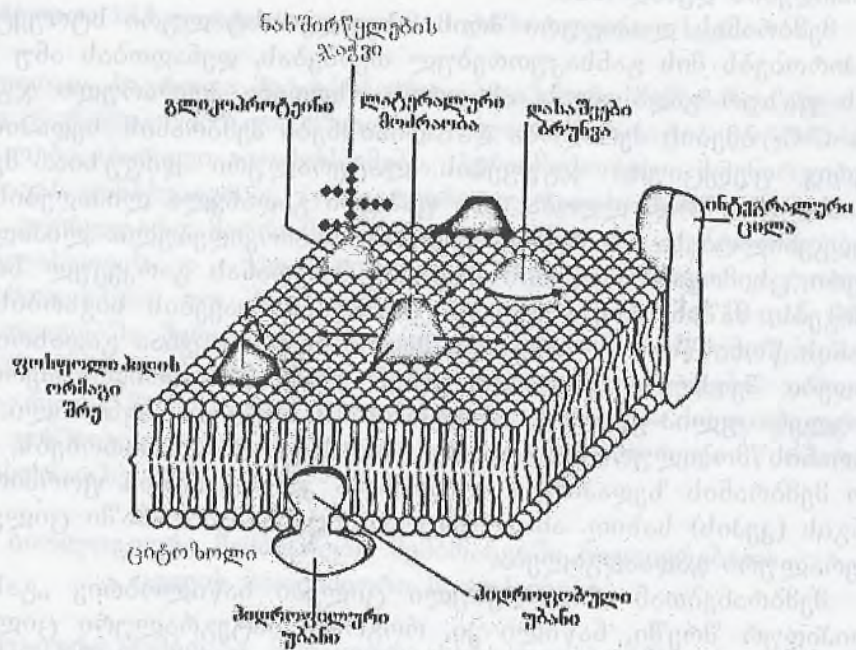
მემბრანის სისქე საშუალოდ 60-100 მკმ-ის ფარგლებში მერყეობს. ცხოველური წარმოშობის მემბრანების სტრუქტურის ფორმირებაში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ქოლესტეროლს. ქოლესტეროლის ჰიდროფობული დაჯგუფებები მემბრანაში ჰიდროფობულ უბანშია განთავსებული, ხოლო ჰიდროფილური თავი – მემბრანის ზედაპირზე. ქოლესტეროლი აკავებს კრისტალების ფორმირებას და არეგულირებს ლიპიდების დენადობას.

მემბრანის ლიპიდური შრის თხევადკრისტალური სტრუქტურა განაპირობებს მის განსაკუთრებულ თვისებას, დენადობას ანუ ლიპიდების ფაზურ გადასვლას. ამ დროს იზრდება პოლარული ჯგუფებისა და -C-C- ბმების ძვრადობა და აღინიშნება მემბრანის ზედაპირის გასწვრივ ფუნქციური ჯგუფების ლატერალური დიფუზია. მემბრანის ლიპიდური შრის ღლობა, ანუ ფაზური გადასვლა ლიპიდების ქიმიურ შედგენილობასა და ტემპერატურაზეა დამოკიდებული. ლიპიდებში ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების სიჭარბე მემბრანას გარკვეულ სიმტკიცეს ანიჭებს, მაშინ, როცა უჯერი ცხიმოვანი მჟავების სიჭარბისას მემბრანის წონასწორობა თხევადი მდგომარეობისაკენაა გადახრილი. ლიპიდები შეიძლება გადაადგილდნენ ერთი მონოშრიდან მეორეში, ეს მოვლენა ფლიპ-ფლოპის, „ნახტომის“ საახელითაა ცნობილი, რაც მემბრანის მობილურობასა და მის პლასტიკას განაპირობებს. ამის გამო მემბრანის ზედაპირზე აღინიშნება კლასტერების ფორმირება კეპინგის (კეპის) სახით. ანალოგიურად ხდება მემბრანაში ცილების ლატერალური გადაადგილება.

მემბრანებთან ასოცირებული ცილები ნაწილობრივ „გახსნილია“ ლიპიდურ შრეში, ნაწილი კი, როგორც ინტეგრალური ცილა, მთელ მემბრანაშია გართხმული. ის სიგრძით აღემატება მემბრანის სისქეს. მემბრანის ზედაპირზე წარმოდგენილია რეცეპტორული ბუნების მქონე რთული ცილები. მათი განაწილება მკვეთრად იცვლება მემბრანის სპეციფიკისა და ფუნქციური მდგომარეობისაგან დამოკიდებულებით.

მემბრანული ცილების ძირითადი ფუნქციებია: ნივთიერებათა ტრანსმემბრანული გადატანა, ენერგიის ტრანსფორმაცია, ფუნქციური და მეტაბოლური სიგნალების მიმღებლობა, უჯრედშიდა გადაცემა და ორგანელების დონეზე მათი რეალიზაცია და სხვ.

ცოცხალ ორგანიზმებში მრავალი სახის მემბრანაა წარმოდგენილი, რომლებიც განსხვავდებიან სტრუქტურული ორგანიზაციით, ქიმიური შედგენილობითა და ფუნქციით, კერძოდ, უჯრედის პლაზმური მემბრანა, მიტოქონდრიის გარე და შიდა მემბრანა, ბირთვის, მიკროსომების, ენდოპლაზმური რეტკულუმის, გოლჯის აპარატის მემბრანა, გამტარი გზები და სხვ. განსხვავება აღინიშნება აგრეთვე ერთი და იმავე მემბრანის შიდა და გარე ნაწილის ქიმიურ შედგენილობაშიც. მაგალითად, მემბრანების დიდი ჯგუფის შიდა მხარეს, რომელიც ციტოპლაზმისაკენაა მიმართული, ჭარბადაა ფოსფატიდილეთანოლამინი და ფოსფატიდილსერინი, გარეთა მხარეს კი აღინიშნება ფოსფატიდილქოლინისა და სფინგომიელინების სიჭარბე. მემბრანის ზედაპირზე ტიპურია ოლიგოსაქარიდული ჯგუფების არსებობა (გლიკოკალიქსი) გლიკოლიპიდებისა და გლიკოპროტეინების სახით.



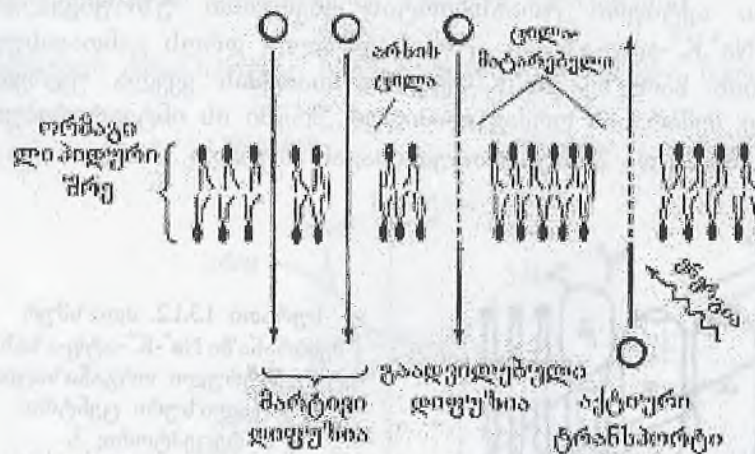
სურათი 13.1. პლაზმური მემბრანის სქემა.

1.3.1. მემბრანებში ნივთიერებათა განვლადობის ბიოქიმიური საფუძვლები

გარემოსა და უჯრედებს შორის უწყვეტლივ მიმდინარეობს ნივთიერებათა მიმოცვლა, რაც მემბრანებით კონტროლდება. ბიოლოგიური მემბრანები ნახევრად განვლადია წყლის, მინერალური და ორგანული ნივთიერებების მიმართ. ნივთიერებების ტრანსმემბრანული გადატანა სამი ძირითადი მექანიზმით ხორციელდება: მარტივი დიფუზიით, გაადვილებული დიფუზიითა და აქტიური ტრანსპორტით.

მარტივი დიფუზია დამოკიდებულია მოლეკულების სითბურ მოძრაობაზე, მიმართულება განისაზღვრება კონცენტრაციული გრადიენტით, კერძოდ, ნივთიერებათა მაღალი კონცენტრაციიდან დაბალი კონცენტრაციის მიმართულებით, რაც ელექტროქიმიურ პოტენციალზეა დამოკიდებული. ასეთი მექანიზმით ადვილად წარმოებს წყლის, ნახშირორჟანგისა და ჟანგბადის დიფუზია და ის გრძელდება წონასწორობის დამყარებამდე.

გაადვილებული დიფუზია აგრეთვე კონცენტრაციულ გრადიენტზეა დამოკიდებული. გაადვილებული დიფუზია ხორციელდება მემბრანაში ფიქსირებული სპეციფიკური გადამტანებით. ამ მხრივ ყურადღებას იპყრობს იონოფორის ბუნების მქონე ანტიბიოტიკები, კერძოდ, კალიუმის იონების გადამტანი ვალინომიცინი. ვალინომიცინი პეპტიდია და აშენებულია L-ლაქტატის, L-ვალინის, D-ჰიდროქსიიზოვალერიანის მჟავასა და D-ვალინისაგან. ასეთი თანმიმდევრობით ის პეპტიდურ ჯაჭვში სამჯერადაა განმეორებული. კალიუმის იონები თავსდება მოლეკულის ცენტრში, სადაც მათი ფიქსაცია ხდება კარბონილის 6 ჯგუფით.



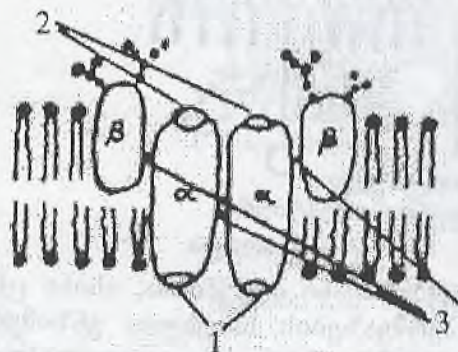
ტრანსმემბრანული გადამტანები ცილოვანი ბუნებისაა, ისინი ცნობილია ე.წ. ტრანსლოკაზებისა და პერმეაზების სახელით. ენზიმების მსგავსად, მათ ახასიათებთ დაკავშირების ცენტრი, სადაც ყალიბდება ტიპური ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსი. სწორედ ასეთი ენზიმ-სუბ-

სტრატული კომპლექსის საშუალებით ხდება მემბრანის ჰიდროფილური არხის „გაღება“ და ნივთიერებათა ტრანსლოკაცია მემბრანულ შრეში.

მემბრანებში ნივთიერებათა ტრანსპორტი დამოკიდებულია მათი პოლარობის ხარისხზე. ლიპიდებში ხსნადი აპოლარული ჰიდროფობული ნივთიერებები ადვილად გადიან მემბრანაში და შესაბამისად მაღალია მათი დიფუზიის კოეფიციენტი. განვლადობა იზრდება მემბრანის სისქის შემცირების პარალელურად. აღნიშნულის მიუხედავად, გაოცებას იწვევს ლიპიდურ ორშირან მემბრანაში წყლის განვლადობის მაღალი მაჩვენებელი (10 მკმოლი/სეკ). უახლესი მონაცემებით ეს განპირობებულია არა კინკების, როგორც ადრე ფიქრობდნენ, არამედ მცირე ზომის წყლის არხების არსებობით. რაც შეეხება სხვა მოლეკულებს, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პოლარული და დიდი ზომის მოლეკულებისათვის მემბრანები ერთგვარ საცერს წარმოადგენს და ნივთიერებათა ზომის მიხედვით მათი ტრანსპორტი დამოკიდებულია მემბრანული ფორების ზომაზე. რა თქმა უნდა, პროცესი მემბრანული პოტენციალით განისაზღვრება. მაგალითად, ერითროციტების მემბრანული პოტენციალის 80 მვ-დან 40-მვ-მდე შემცირებისას კალიუმის იონების განვლადობა დაახლოებით ოთხჯერ მცირდება.

ნივთიერებათა აქტიური ტრანსპორტი პრინციპულად განსხვავდება მემბრანის ორმაგ შრეში ნივთიერებათა დიფუზიისაგან. პროცესი ენერგეტიკულია და შეუძლებელია ენერგიის მოხმარებასთან. თუ ენერგიის წყარო ატფ-ია, ის განიხილება როგორც პირველადი აქტიური ტრანსპორტი, თუ ენერგიის წყაროდ გამოიყენება კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით ნივთიერებათა ტრანსპორტის თავისუფალი ენერგია, ის მეორად აქტიურ სატრანსპორტო მექანიზმად მიჩნეული.

პირველადი აქტიური ტრანსპორტის ენერგიით უზრუნველყოფა ხდება ენზიმ Na^+, K^+ -ატფ-აზათი ატფ-ის დაშლის დროს განთავისუფლებული ენერგიის ხარჯზე. Na^+, K^+ -ატფ-აზა თითქმის ყველა უჯრედშია წარმოდგენილი. მემბრანის ორმაგ ლიპიდურ შრეში ის ინტეგრირებულია განივად, შედგება 2 α -და 2 β -სუბერთეულისაგან (სურათი 13.12.).



სურათი 13.12. პლაზმურ მემბრანაში $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ატფ-აზას სტრუქტურული ორგანიზაცია.

1. კატალიზური ცენტრი;

2. რეცეპტორი; 3.

სუბერთეულებს შორისი ხიდაკობი.

α -სუბერთეული ლიპოპროტეინული ბუნებისაა, მოლეკულური მასა საშუალოდ 100kD-ია, ხასიათდება ატფ-ის დაშლის უნარით. აღმოჩენილია α -სუბერთეულის 3 იზოფორმა: α_1 , α_2 და α_3 . α_1 გამოვლენილია თითქმის ყველა უჯრედში, α_2 - ჩონჩხის კუნთებში, ხოლო სამივე ერთად - ნერვულ ქსოვილში.

β -სუბერთეული ქიმიურად გლიკოპროტეინია და მოკლებულია ატფ-აზური აქტივობის უნარს. მისი მოლეკულური მასა დაახლოებით 45kDa-ია.

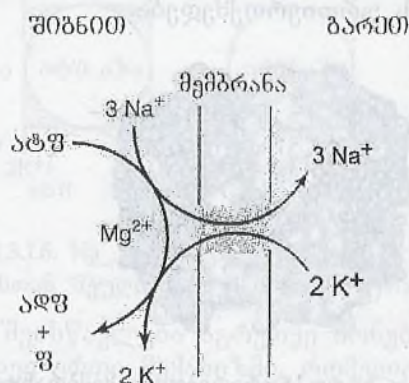
α - α და α და β სუბერთეულები დაკავშირებულია ხიდაკებით. α -სუბერთეული ინტეგრალური ცილაა, რომლის ტერმინალურ უბნებში, შიდა მხარეს, არის კატალიზური, ხოლო გარეთ, N-ტერმინალურ უბანში - ნატრიუმის დამაკავშირებელი ცენტრი (სურათი 1.3.12.).

Na^+, K^+ -ატფ-აზას მოქმედებით ატფ-ის მაკროერგული ბმის დაშლასთან შეუდლებულია უჯრედგარე არედან უჯრედში კალიუმის ორი იონის, ხოლო უჯრედიდან უჯრედგარე სივრცეში - ნატრიუმის სამი იონის გადატანა. ენზიმური რეაქცია 7 ეტაპად მიმდინარეობს:

1. $\text{E} + \text{ატფ} \rightarrow \text{E*ატფ}$.
2. $\text{E*ატფ} + 3\text{Na}^+ \rightarrow [\text{E*ატფ}]\text{Na}_3$.
3. $[\text{E*ატფ}]\text{Na}_3 \rightarrow [\text{E}'\text{-ფ}]\text{Na}_3 + \text{ადფ}$.
4. $[\text{E}'\text{-ფ}]\text{Na}_3 \rightarrow [\text{E}^2\text{-ფ}]\text{Na}_3$.
5. $[\text{E}^2\text{-ფ}]\text{Na}_3 + 2\text{K}^+ \rightarrow [\text{E}^2\text{-ფ}]\text{K}_2 + 3\text{Na}^+$.
6. $[\text{E}^2\text{-ფ}]\text{K}_2 \rightarrow [\text{E}^2\text{-ფ}]\text{K}_2$.
7. $[\text{E}^2\text{-ფ}]\text{K}_2 \rightarrow \text{E} + \text{ფ} + 2\text{K}^+$.

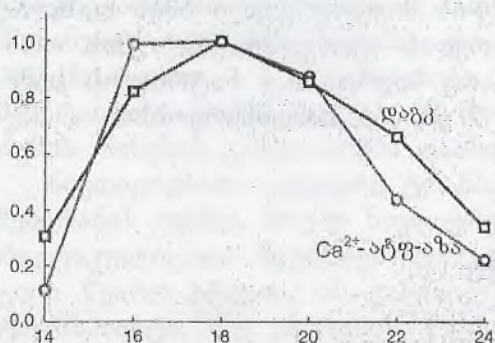
ვარსკვლავით აღნიშნულია აქტიური კომპლექსი.

იონების ტრანსპორტი სქემატურადაა მოცემული სურათზე 1.3.13.



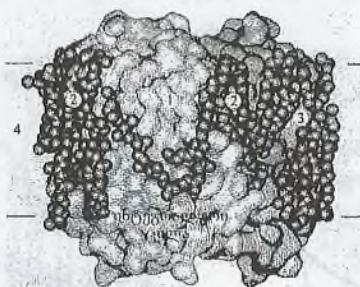
სურათი 1.3.13. ატფ-აზას მონაწილეობით ნატრიუმისა და კალიუმის იონების ტრანსპორტის სქემა. ფ - ფოსფორის მუავა.

Na^+, K^+ -ატფ-აზასაგან განსხვავებით, არსებობს ორი ტიპის Ca^{2+} -ატფ-აზა. ერთი განაპირობებს კალციუმის იონების ტრანსპორტს უჯრედის შიგნით (მაგალითად, ერითროციტის პლაზმური მემბრანის Ca^{2+} -ის საქაჩი), ხოლო მეორე – უჯრედიდან უჯრედგარე სივრცეში (ენდოპლაზმური რეტიკულუმის უჯრედშიდა მემბრანის Ca^{2+} -ატფ-აზა). დადგენილია, რომ ერთი მოლეკულა ატფ-ის დაშლისას ხდება კალციუმის ორი იონის ტრანსპორტი. Ca^{2+} -ატფ-აზასათვის კრიტიკულია მემბრანაში ინტეგრალური ცილებისა და ლიპიდების ურთიერთქმედება, რაშიც წამყვანი როლი ენიჭება ლიპიდების შენებაში მონაწილე ცხიმოვანი მჟავების ჯაჭვის სიგრძეს. Ca^{2+} -ატფ-აზას მაქსიმალური აქტივობა აღინიშნება, როცა ფოსფატიდების შენებაში მონაწილეობს C_{18} ჯაჭვის მქონე ცხიმოვანი მჟავები (სურათი 1.3.14.)



სურათი 1.3.14. Ca^{2+} -ატფ-აზასა და დიაცილგლიცეროლიკინაზას (დაბე) აქტივობა ლიპიდების შენებაში მონაწილე ცხიმოვანი მჟავების ჯაჭვის სიგრძისაგან დამოკიდებულებით. ორდინატზე - ენზიმის აქტივობა პირობით ერთეულში. აბსცისაზე - ცხიმოვანი მჟავების ჯაჭვის სიგრძე.

Ca^{2+} -ატფ-აზას ასპ³⁵¹ (ასპარტატი³⁵¹) მდგომარეობაში, Ca^{2+} -ის დაკავშირების უბანში, ატფ-ით ფოსფორილირების შედეგად გარკვეული სტრუქტურული ცვლილებები აღინიშნება ტრანსმემბრანული ცილის სპირალის დონეზე, შედეგად, ძლიერდება Ca^{2+} -ის ტრანსპორტი. სურათზე 1.3.15. სქემატურადაა მოცემული ინტეგრალური ცილების, Ca^{2+} -ატფ-აზას და ლიპიდების ურთიერთქმედება.

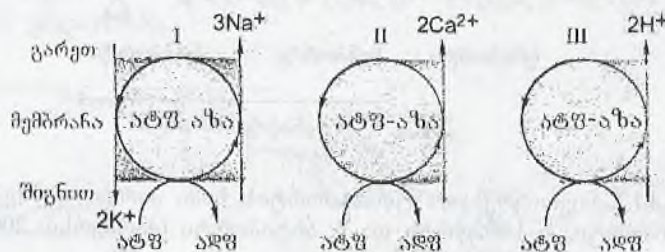


სურათი 1.3.15. ლიპიდებით სტრუქტურირებული მემბრანული ინტეგრალური ცილა. 1.-ინტეგრალური ცილები; 2. ლიპიდები; 4. ორმაგი ლიპიდური შრე.

Ca^{2+} -ატფ-აზა გამოვლენილია ცხოველური უჯრედების პლაზმურ მემბრანაში, ენდოპლაზმურ ბადეში (მიკროსომებში), მიტოქონდრიებში, ქლოროპლასტებში. მათი მოქმედების შედეგად იცვლება Ca^{2+} -ის რაოდენობრივი განაწილება ციტოპლაზმაში, რაც გავლენას ახდენს ნერვული ქსოვილის მოქმედებაზე, კუნთის შეკუმშვასა და მოღუნებაზე, ენზიმების აქტივობაზე, ნეიროგადამცემთა განთავისუფლებაზე და სხვ.

განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო აგრეთვე ანიონურმა HCO_3^- -ატფ-აზამ, რომელიც Mg -დამოკიდებული და HCO_3^- -ით სტიმულირებადი ენზიმი. მართალია, HCO_3^- -ატფ-აზა ფართოდ გავრცელებული ენზიმი, მაგრამ უპირატესად გვხვდება მიტოქონდრიებში, ქლოროპლასტებში, უჯრედების პლაზმურ მემბრანებში (ღვიძლი, კუჭქვეშა ჯირკვლი, თირკმელი, ერითროციტები და სხვ.). დღეისათვის HCO_3^- -ატფ-აზას მოქმედების რამდენიმე მოდელია მოწოდებული. ერთ-ერთი მათგანია კუჭქვეშა ჯირკვლის მოქმედების ანიონური ატფ-აზას მოდელი, რომლის მიხედვით უჯრედის შიდა და გარე მემბრანებს შორის ანიონთა მიმოცვლაში აქტიურად მონაწილეობს ქლორიონი.

დიდ ინტერესს იწვევს აგრეთვე K^+, H^+ -ატფ-აზა, რომელიც აღმოჩენილ იქნა კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედების პლაზმურ მემბრანაში, მცენარეულ და ცხოველურ უჯრედებში, ბაქტერიებში (მიტოქონდრიისა და ქლოროპლასტის შიდა მემბრანა). K^+, H^+ -ატფ-აზა ოლიგომერული ცილაა, აქტიურად მონაწილეობს ადფ-ის ჟანგვით ფოსფორილირებასა და ფოტოფოსფორილირებაში (სურათი 13.1.6.). გტფ-სა და ცტფ-საგან განსხვავებით, განსაკუთრებით მაღალ თვისობას ამჟღავნებს ატფ-ის მიმართ. Na^+, K^+ - (I), Ca^{2+} - (II) და H^+ -ატფ-აზების (III) მოქმედება სქემატურადაა მოცემული სურათზე 13.1.6.



სურათი 13.1.6. Na^+, K^+ - (I), Ca^{2+} - (II) და H^+ -ატფ-აზების (III) მოქმედებასთან შეუდლებული იონების ტრანსპორტის სქემა.

ინტენსიურად შეისწავლება აგრეთვე იონების მეორეული აქტიური ტრანსპორტის კიდევ ერთი მექანიზმი, რომელიც არ არის დაკავშირებული ატფ-ში აკუმულირებული ენერგიის გამოყენებასთან. პროცესი ჟანგვა-აღდგენითი ენზიმების მოქმედებაზეა დამოკიდებული. ამ შემთ-

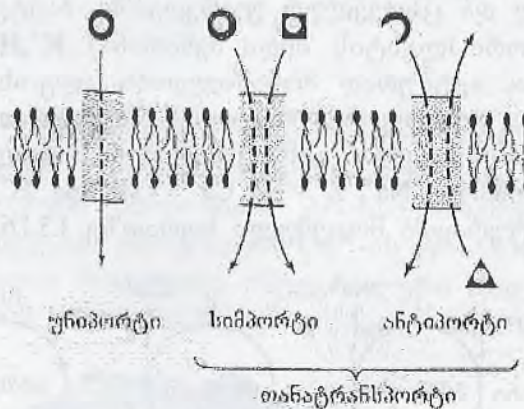
ხვევაში, იონთა ტრანსპორტი განპირობებულია მემბრანული პოტენციალით, იონთა კონცენტრაციის გრადიენტით.

ნივთიერებათა სატრანსპორტო მექანიზმებში გამოიკვეთა სამი ძირითადი მექანიზმი:

1. უნიპორტი – იონების ტრანსპორტი ხდება გადამტანებით, როცა ენერგიის წყაროა მემბრანული პოტენციალი ან იონების კონცენტრაციული გრადიენტი.

2. სიმპორტი – იონების გადატანა ხდება ერთდროულად ერთი მიმართულებით ორადგილიანი გადამტანით. მემბრანაში უნდა არსებობდეს ორი ელექტრონეიტრალური გადამტანი: ერთი, რომელიც კათიონთან და ანიონთან წარმოქმნის კომპლექსს და მეორე, თავისუფალი გადამტანი, რომლის მოქმედებისას მემბრანული პოტენციალი რჩება უცვლელი. მამოძრავებელი ძალა ერთ-ერთი იონის კონცენტრაციული გრადიენტი.

3. ანტიპორტი – იონების შემხვედრი გადატანა ხდება ერთადგილიანი გადამტანით. ამ რეაქციის მიხედვით ჯერ ერთი იონი გადაიტანება, ხოლო შემდეგ, საწინააღმდეგო მიმართულებით, მეორე, ისე, რომ მემბრანული პოტენციალი რჩება უცვლელი. მამოძრავებელი ძალაა ერთ-ერთი იონის კონცენტრაციული გრადიენტი (სურათი 13.17.).



სურათი 13.17. ნივთიერებათა ტრანსპორტის სამი ძირითადი მექანიზმი:

1. უნიპორტი, 2. სიმპორტი და 3. ანტიპორტი (ჰარპერსი, 2000).

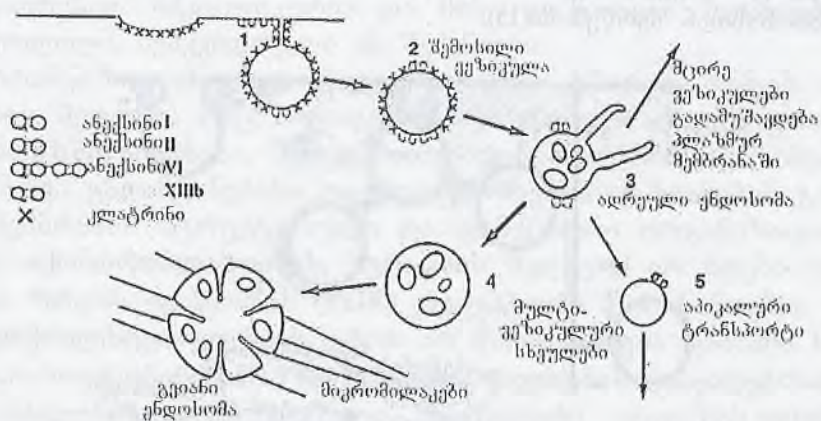
ყურადღებას იპყრობს აგრეთვე ნივთიერებების გადატანის კიდევ ერთი, განსაკუთრებული მნიშვნელობის მქონე მექანიზმი, პინოციტოზი ანუ ეგზოციტოზი და ენდოციტოზი, პროცესები, რომელთა მეშვეობით ძირითადად წარმოებს მაკრომოლეკულების ტრანსპორტი.

ეგზოციტოზი შედარებით მარტივი პროცესია, მისი მეშვეობით ხდება სითხეებისა და მათში გახსნილი ნივთიერებების, ბიოლოგიურად აქტიური და ფუნქციურად მნიშვნელოვანი მიკრო- და მაკრო ნივ-

თიერებების უჯრედიდან გამოყოფა (პოლინუკლეოტიდები, პოლისაქარიდები, ცილები, დაშლილი უჯრედების ნაშთები, ჰორმონები, ნეირომედიატორები, ცილები, ლიპიდები და სხვ.). გამოყოფილი ნივთიერებები შეიძლება განთავსდეს უჯრედის ზედაპირზე როგორც ანტიგენები, ჩაერთონ უჯრედგარე მატრიქსში (გლიკოზამინოგლიკანები, კოლაგენები) ან მათი მეშვეობით მოხდეს სიგნალების გადაცემა და ტრანსდუქცია სხვა უჯრედებზე.

ეგზოციტოზში აქტიურად მონაწილეობს ცილა ანექსინი (ანექსინი VII), რომელიც სინექსინის სახელით იყო ცნობილი. ანექსინი აღმოჩენილ იქნა 1978 წელს. დღეისათვის გამოყოფილი და პომოგენური სახითაა მიღებული Ca^{2+} -ზე დამოკიდებული და დამოუკიდებელი რამდენიმე ტიპის ანექსინი. ანექსინებზე არის Ca^{2+} -დამაკავშირებელი მრავალი ცენტრი. ეგზოციტოზში მათი მონაწილეობით ხდება მემბრანიდან მოწყვეტილი ეგზოსომის უბნის შევსება გოლჯის აპარატის კომპონენტების ხარჯზე.

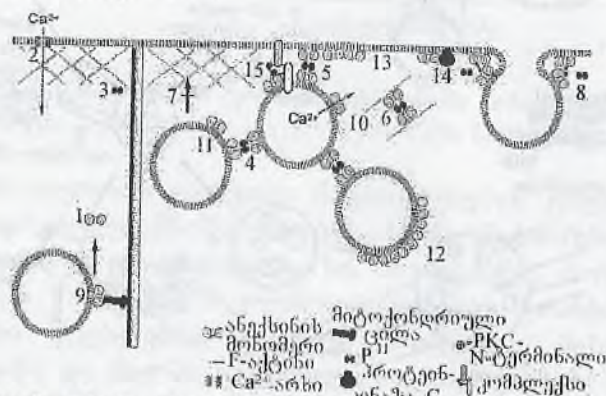
ენდოციტოზი ყველა ეუკარიოტული უჯრედისათვისაა დამახასიათებელი და ძირითადად ორი სახისაა: თხევადფაზური და რეცეპტორების მონაწილეობით აბსორბირებული ენდოციტოზი. ენდოციტოზის სპეციფიკური ფორმაა ფაგოციტოზი, რომლის მეშვეობით, ფაგოსომების ფორმირების შემდეგ, ხდება მსხვილი ნაწილაკების, უჯრედების ნაგლეჯებისა და მიკროორგანიზმების შთანთქმა, მათი დაშლა და მონელება. ფაგოციტოზი მაკროფაგებისა და ნეიტროფილების ფუნქციაა, რაც უზრუნველყოფს ადამიანის დაცვას მიკროორგანიზმებისაგან. ენდოციტოზის პროცესში აქტიურად მონაწილეობს კლატრინი და ანექსინები. ენდოციტოზში მათი მონაწილეობა სქემატურადაა წარმოდგენილი სურათზე 1.3.1.8. როგორც სურათიდან ჩანს, ჯერ ხდება შემოსილი ვეზიკულების ფორმირება კლატრინისა (X) და ანექსინის (1,2) მონაწილეობით, რომელიც გარდაიქმნება ადრეულ ენდოსომად (3), ხოლო მოგვიანებით – მულტივეზიკულურ სხეულებად (MVBs) და მიიღება გვიანი ენდოსომა.



სურათი 1.3.1.8. ენდოციტოზის სქემა.

სურათზე შემოსილ ვეზიკულაზე კლატრინი აღნიშნულია ჯვარედინი ტიხრებით (X). 1,2 ანექსინია, მე-3 - ადრეული ლიზოსომა, მე-4 - მულტივეზიკულური სხეულები, ხოლო მე-5 - გვიანი ენდოსომა მიკრომილაკებით. კლატრინი სპეციფიკური ცილაა, რომელიც შემოსილი უჯრედების ერთ-ერთი მთავარი კომპონენტია და მონაწილეობს მემბრანებსა და ეუკარიოტულ უჯრედებს შორის ნივთიერებათა გადატანის პროცესში. რაც შეეხება ანექსინებს, მათი როლი გაცილებით მასშტაბურია და მონაწილეობენ ვეზიკულების ტრეფიკინგში. ციტოზოლში ანექსინი II მონომერის სახითაა. სტიმულაციისას, როცა ძლიერდება უჯრედში Ca^{2+} -ის შესვლა და იზრდება მისი კონცენტრაცია (2), ხდება ანექსინ II-ის ტრანსლოკაცია და წარმოიქმნება Ca^{2+} -ზე დამოკიდებული პეტეროტეტრამერული კომპლექსი ცილა p11-თან ერთად (3), რომელიც, სტიმულაციამდე, სუბმემბრანულ არეში იყო განთავსებული. ტეტრამერული ანექსინი გადაჯვარედინებით წარმოქმნის ვეზიკულების აგრეგატებს (4), ღუზირებას უკეთებს მას პლაზმურ მემბრანაზე (5), უკავშირდება F-აქტინს (6), შედგება დეზაგრეგაციის პროცესი (7). დეზაგრეგაციის შემდეგ გრანულები მოძრაობენ მემბრანის გასწვრივ (8). პროტეინკინაზა C-ს მოქმედებით ანექსინი განიცდის ფოსფორილირებას, პეტეროტეტრამერები იშლება. ფოსფორილირებული ანექსინი II-თი კი აქტივდება ქრომაფინული გრანულების შერწყმა პლაზმურ მემბრანასთან. ანექსინი, ადაპტორული ცილების წარმოქმნის პირობებში (9), შეიძლება ჩაერთოს ციტოჩონჩხის გასწვრივ ვეზიკულების ტრანსპორტშიც (სურათი 1.3.1.9.).

რაც შეეხება ანექსინ VI-ს, ის ლოკალიზებულია პლაზმური მემბრანის ირგვლივ და ქრომაფინულ გრანულებთან კონტაქტის გზით ხელს უწყობს ინტრაგრანულური Ca^{2+} -ის გამოთავისუფლებას და აძლიერებს ციტოზოლური Ca^{2+} -ის სიგნალს (10). ანექსინი შეიძლება ჩაერთოს სპეციფიკური ლიპიდური შედგენილობის მქონე მემბრანის მიკროდომენების ფორმირებაში (11), მის სტაბილიზაციაში (12) ან მემბრანასთან შერწყმულ ნივთიერებათა დესპირალიზაციის პროცესებში (13), პროტეინკინაზა C-ს აქტივობის სარეგულაციო მექანიზმებში (14) და სხვადასხვა ფაქტორთა ურთიერთთან და მემბრანასთან შერწყმაში (15).



სურათი 1.3.1.9. ანექსინების როლი ტრანსპორტსა და სეკრეციაში.

შედარებით რთულად მიმდინარეობს აბსორბციული პინოციტოზი სპეციფიკური რეცეპტორების მონაწილეობით. რეცეპტორთან უცხო ნივთიერების დაკავშირების შემდეგ ხდება მემბრანის ინვაგინაცია, რომელიც გარედან დაფარულია კლატრინის ტიპის ფილამენტებით, წარმოიქმნება "შემოსილი" უჯრედები. კლატრინი მემბრანის ციტოზოლის მხარესაა ორიენტირებული და შეკუმშვად მიკროფილამენტებთან ერთად მემბრანის ზედაპირზე უზრუნველყოფს ენდოციტოზური ჩაღრმავების ფორმირებას, რომელიც წყდება პლაზმურ მემბრანას და მიიღება დამოუკიდებელი ენდოციტოზური ბუშტუკი. მოგვიანებით ის ერწყმის ლიზოსომას, წარმოიქმნება მეორადი ლიზოსომა, სადაც წარმოებს შთანთქმული ნივთიერების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი. მემბრანის დანაკლისი, რაც ენდოციტოზური ბუშტუკის წარმოქმნას მოხმარდა, სწრაფად კომპენსირდება ციტოზოლის გოლჯის აპარატის ნივთიერებებით.

ყურადღებას იპყრობს ის ფაქტი, რომ ბიოლოგიურად აქტიური მრავალი ნივთიერებით გაჯერებული ენდოციტოზური ვეზიკულები, ჯერ კიდევ გაურკვეველი მექანიზმებით, განერიდებიან ლიზოსომებს და გარდაქმნის გარეშე, მიზანმიმართულად გადაიტანება ნატიური სახით.

ამგვარად, ნივთიერებათა ტრანსპორტი, უჯრედებსა და გარე არეებს შორის, საკმაოდ რთული პროცესია, ის უზრუნველყოფს ცოცხალ ორგანიზმებს საკვებით, სამშენებლო მეტაბოლიტებით, მავნე ნივთიერებების გამოყოფას უჯრედებიდან და ამზადებს ნიადაგს უჯრედში მიმდინარე ნივთიერებათა ცვლის დინამიკური და ინტეგრალური მოქმედებისათვის.

1.3.2. დეფექტები მემბრანების განვლადობაში

როგორც უკვე აღვნიშნეთ პლაზმურ მემბრანაში დაბალმოლეკულურ ნივთიერებათა აქტიური ტრანსპორტი სათანადო სპეციფიკური სისტემებით ხორციელდება. პროცესში გამოიყენება როგორც ატფ-ის, ისე პროტონული ენერგია. ნივთიერებათა აქტიური ტრანსპორტი უაღრესად სპეციფიკურია და მისი დაზიანება შეიძლება იყოს თანდაყოლილი, მემკვიდრული ან შეძენილი.

მემბრანებში გამოვლენილი დარღვევები ხშირად დნმ-ის დონეზე მუტაციის შედეგია, რაც ძირითადად მემბრანული დეფექტური ცილების სინთეზში აისახება, შედეგად, მემბრანის არხების, ენზიმების, ნივთიერებათა გადამტანებისა და რეცეპტორების დაზიანების გამო ირღვევა მემბრანის სტრუქტურული და ფუნქციური ორგანიზაცია. მაგალითად, აქონდროპლაზიისას, მუტაციის შედეგად არ ხდება ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორის (FGF) რეცეპტორი 3-ის სინთეზი, ოჯახური ჰიპერქოლესტეროლემიის დროს არ წარმოიქმნება დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) რეცეპტორი, ვილსონის დაავადებისას აღინიშნება სპილენძზე დამოკიდებული ანომალური ატფ-აზას ფორმირება,

რის გამოც ირღვევა ნივთიერებათა ტრანსპორტი.

განსაკუთრებით სახიფათო აღმოჩნდა მუტაცია, რომლის შედეგად ყალიბდება აუტოიმუნიტეტი, რომლის ერთ-ერთი ფორმაა ქოლინერგული რეცეპტორის მიმართ აუტოანტისხეულების სინთეზი, შედეგად კავდება ნერვიდან კუნთოვან ქსოვილზე ბიოპოტენციალის გადაცემა (მიასტენია).

კიდევ ერთი თანდაყოლილი, რეცესიული დაავადებაა ცისტინურია, როცა ნორმალურად მიმდინარეობს ცისტინის მეტაბოლიზმი, მაგრამ დარღვეულია თირკმლის მემბრანის არხებში მისი რეაბსორბცია. დაავადების შედეგად წარმოიქმნება ქვები, ხდება თირკმლების მეორადი დაზიანება, საშარდე მილების დახშობა. ასეთ პირობებში, ცისტინით შარდის მაქსიმალურად გაჯერების გამო, ხდება მისი გამოლექვა. როგორც ცნობილია ცისტინი საერთოდ ცუდად იხსნება შარდში. pH 5,0-7,0-ის ფარგლებში, შარდში 1 გ ცისტინის დამატებისას, გახსნილი ცისტინის რაოდენობა 0,3-0,4 გ-ს არ აღემატება.

დადგენილი იქნა, რომ ინდივიდები, რომელთა შარდში შეინიშნება ამინომჟავების სიჭარბე, ანომალური გენის მიხედვით ჰომოზიგოტური არიან, გარდამავალი მდგომარეობის ინდივიდები კი – ჰეტეროზიგოტური. აქედან, „არასრული რეცესიული“ ცისტინურია შეიძლება გამოწვეული იყოს მინიმუმ ორი სხვადასხვა ანომალური გენით.

რა თქმა უნდა მემბრანული დეფექტების კიდევ მრავალი მაგალითის მოყვანა შეიძლება, მაგრამ წარმოდგენილი მაგალითებიც საკმარისია იმისათვის, რომ ზოგადი წარმოდგენა შეგვექმნას მემბრანებში დარღვევებით გამოწვეული ზოგიერთი დაავადების შესახებ.

1.4. ნივთიერებათა ცვლის ბიოლოგიური როლი და ბიოქიმიურ გარდაქმნათა თავისებურებანი

ცოცხალი ორგანიზმები განსხვავდებიან ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური პროცესების თავისებურებებითა და ფუნქციით. აღნიშნულის მიუხედავად, მათ ბევრი რამ აქვთ საერთო, რაც ნივთიერებათა ცვლაში აისახება. ამის დასტურია ხატოვანი გამოთქმა: „ის, რაც დამახასიათებელია ნაწლავის ჩხირის, E.coli-სათვის, საერთოა სპილოსათვისაც“.

ნივთიერებათა ცვლა ანუ მეტაბოლიზმი დროსა და სივრცეში ქიმიურ რეაქციათა სისტემურად ორგანიზებული პროცესია, რომლის მეშვეობით ცოცხალი ორგანიზმი უზრუნველყოფა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით, სამშენებლო მასალებითა და ენერგიით. რა თქმა უნდა, ნივთიერებათა ცვლის ყველა მიმართულებას თავისებური სპეციფიკური გზა გააჩნია. პროცესები მიმდინარეობს დამოუკიდებლად, რომელთა აქტივობა, სასიგნალო მოლეკულების მონაწილეობით, მრავალმხრივი სარეგულაციო მექანიზმით ხორციელდება.

ცოცხალ ორგანიზმში ერთ-ერთი უპირველესი ეტაპია საკვებმონელება ანუ საკვები პროდუქტების მონომერებად დაშლა, მეორე, ნაწლ-

ავეებით მათი შეწოვა, მესამე ეტაპზე კი ხდება დაშლილ ნივთიერებათა სისხლით ტრანსპორტი სამიზნე უჯრედებამდე და ბოლოს, მეოთხე ეტაპად განიხილება ტრანსპორტირებულ ნივთიერებათა უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი. თავის მხრივ, უჯრედშიდა მეტაბოლიზმში მნიშვნელოვანი ეტაპებია: 1. მეტაბოლური ციკლები, რაც ძირითადად ცოცხალი სისტემებისათვისაა დამახასიათებელი; 2. ანაპლეროტული გზა – როცა საბოლოო პროდუქტის სახით სინთეზირდება მეტაბოლური ციკლის ერთ-ერთი შუალედური ნივთიერება რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედს დამატებითი მეტაბოლიტებით (ანაპრელოზი – შევსება); 3. კერძო და საერთო ხასიათის მეტაბოლიზმი. კერძოში იგულისხმება ისეთი ხასიათის ნივთიერებათა ცვლა, რომელიც მხოლოდ ერთი რომელიმე კონკრეტული ნივთიერებისათვისაა დამახასიათებელი. საერთო ხასიათის მეტაბოლიზმში კი იგულისხმება ორი ან ორზე მეტი ნივთიერების გარდაქმნა, რომლის გარეშე, კონკრეტული მიზანმიმართული რეაქცია არ წარიმართება.

ნივთიერებათა სპეციფიკური ცვლა ცოცხალი სისტემის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი თვისებაა. ნივთიერებათა ცვლის შეწყვეტის შედეგად არაცოცხალი სისტემა მაქსიმალურად ინარჩუნებს მისთვის დამახასიათებელ ნიშან-თვისებებს, ცოცხალი სისტემა კი კვდება.

ცოცხალ სისტემაში, ერთდროულად, ნივთიერებათა დაშლისა და სინთეზის რამდენიმე ათასი ბიოქიმიური რეაქცია მიმდინარეობს. რეაქციები განაწილებულია დროსა და სივრცეში. ხშირ შემთხვევაში, პროცესი უდიდესი სისწრაფით წარმოებს. მაგალითად, ნივთიერებათა აღდგენილი და დაუანგული ფორმების ურთიერთ გადასვლა წუთში, ხშირად, 20000-საც კი აღემატება. ირკვევა, რომ სიცოცხლე დაკავშირებულია მატერიის მოძრაობის განსაკუთრებულ ფორმასთან (ნივთიერებათა სპეციფიკური ცვლა). ცოცხალი სისტემა მაკროერგული ნაერთების ხარჯზე მაქსიმალურად ინარჩუნებს უმაღლეს ორგანიზაციას ენტროპიის მინიმალური დონის პირობებში.

რთულია ორგანიზმისა და გარემოს ურთიერთობა. მართალია მცენარეებისა თუ ცხოველური ორგანიზმების ფორმირებაში გადამწყვეტია გენეტიკური მემკვიდრეობა, რომელიც შედარებით ნაკლებად განიცდის გარემო ფაქტორთა ზემოქმედებას, მაგრამ აღნიშნულის მიუხედავად, გარემო ფაქტორთა გავლენით ნაწილობრივ მაინც იცვლება ორგანიზმთა ფენოტიპი (მოდიფიკაციური ცვალებადობა), განსაკუთრებით განვითარების ადრეულ ეტაპებზე და დაბალ საფეხურზე მდგომ ორგანიზმებში, რაც განიხილება როგორც გარემოსთან ორგანიზმის შეგუების საპასუხო რეაქცია.

გარემოს გავლენა გაცილებით ეფექტურია მცენარეებზე. ეს კარგად გამოვლინდა წყლისა და ტემპერატურის მიმართ მცენარეთა ადაპტაციაში. მაგალითად, მცენარეთა ფოთლების ქსეროფიტული და მეზოფიტული სტრუქტურის ფორმირება დამოკიდებულია მშრალ და ტენიან გარემოპირობებზე. მშრალ ადგილებში, ნიშანდებული

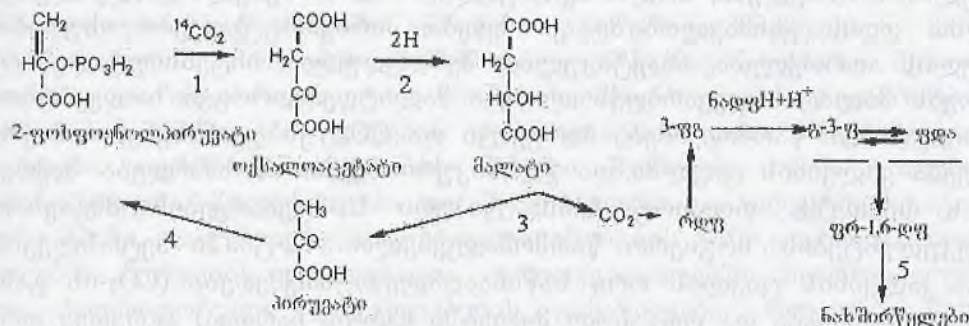
ნახშირბადის ჩართვა, მიზანმიმართულად ხდება მცენარის ფოთლის ეპიდერმისის ცელულოზაში, რათა მაქსიმალურად იქნას შეკავებული წყლის აორთქლება. ტენიან პირობებში ნახშირორჟანგი ტრადიციულად ხმარდება გლუკოზის სინთეზს. მცენარეების მსგავსი ადაპტაცია რთულ ეკოლოგიურ მოვლენებთან არის დაკავშირებული და ის ევოლუციურ ასპექტში უნდა განვიხილოთ. ტემპერატურისადმი ბიოქიმიური ადაპტაციის თვალსაჩინო მაგალითია ტროპიკებში C_3 -საგან განსხვავებით C_4 -ტიპის მცენარეების ფორმირება.

ცნობილია, რომ ზომიერი სარტყლის კლიმატურ პირობებში, ფოტოსინთეზი C_3 -ტიპით, ე.წ. კალვინის ციკლით მიმდინარეობს და წყლის, ნახშირორჟანგისა და მზის სხივების ენერგიის ხარჯზე ხდება ნახშირწყლებისა და ნაწილობრივ ამინომჟავების სინთეზი (იხ. ფოტოსინთეზი). პროცესი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ნახშირორჟანგისა და ჟანგბადის კონცენტრაციასა და გარემოს ტემპერატურაზე. ჟანგბადის სიჭარბისა და მაღალი ტემპერატურის პირობებში, წყლის ინტენსიური აორთქლებისა და ფოთლის ნაწილობრივი ჭკნობის გამო ფოტოსინთეზი ითრგუნება. რა თქმა უნდა, ამ პირობებში მცენარე სტრესულ მდგომარეობაში ვარდება, მისი ბაგეები იხურება და წყლის აორთქლება მაქსიმალურად მცირდება. ასეთი სახის ადაპტაცია შეიძლება მოხდეს მხოლოდ დროის მცირე მონაკვეთში, სტრესული მდგომარეობის გახანგრძლივებისას კი მცენარე შეიძლება დაიღუპოს.

მკვლევარების ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა, რომ ტროპიკულ ქვეყნებში, მაღალი ტემპერატურისა და ჟანგბადის სიჭარბის მიუხედავად ფოტოსინთეზის დათრგუნვა არ ხდება. გაირკვა, რომ ამ პირობებში, მოქმედებს ფოტოსინთეზის არა C_3 -ტიპის, არამედ ახალი, C_4 -ტიპის მექანიზმი, რომელიც ორგანულად არის ადაპტირებული მოცემული გარემო პირობებისადმი. უნდა აღინიშნოს, რომ C_3 -ტიპის მცენარეებისაგან განსხვავებით, C_4 -ტიპის მცენარეებში ნიშანდებული $^{14}CO_2$ აღმოჩენილ იქნა ოთხი ნახშირბადის შემცველ ორგანულ ნაერთებში, აქედან წარმოიშვა სიმბოლიკაც - C_4 -ტიპის მცენარე.

მოგვიანებით ვნახავთ, რომ ფოტოსინთეზის დროს, კალვინის ციკლში CO_2 -ის ჩართვა ხდება რიბულოზა-1,5-დიფოსფატის დონეზე, რომლის დაშლის შედეგად მიიღება 2 ტრიოზა, ხოლო მათზე აღდოლას მოქმედებით, ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი და ბოლოს, პოლისაქარიდი. C_3 -ტიპის მცენარეებისათვის ეს ფოტოსინთეზის კლასიკური სქემაა. მართალია C_4 -ტიპის მცენარეებისათვის ეს სქემა ძალაში რჩება, მაგრამ ამას ემატება არატრადიციული, ბოლო ხანებში გამოვლენილი პეტჩისა და სლეკის ციკლი, სადაც მაღალი ტემპერატურის პირობებში $^{14}CO_2$ ჯერ ჩაერთვება პეტჩ-სლეკის ციკლში C_3 -ნახშირბადის მქონე ორგანულ ნაერთებში, მიიღება C_4 -ორგანული მჟავები და მხოლოდ სათანადო პირობებში CO_2 -ის

განთავისუფლების შემდეგ ის კვლავ ჩაერთვება კალვინის ციკლში (სურათი 14.1.)



სურათი 14.1. C_4 -ტიპის მცენარეებში ნახშირორჟანგის მეტაბოლიზმი. 1. კარბოქსილაზა, 2. რედუქტაზა, 3. მალატდეჰიდროგენაზა (დეკარბოქსილაზა), 4. პირუვატკინაზა, 5. ალდოლაზა. რდფ - რიბულოზო-1,5-დიფოსფატი, 3-ფგ - 3-ფოსფოგლიცერატი, გპფ - გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი, ღაფ - დიჰიდროქსიცეტონფოსფატი, ფდა-ფოსფოდიჰიდრიქსიცეტონი, ფრ-1,6-ღფ - ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი.

კალვინისა და ჰეტრ-სლეკის ციკლი სივრცობრივად განცალკევებულია, მაგრამ გარემო პირობებისადმი ადაპტაციიდან გამომდინარე ფუნქციურად ერთიანია და მათ შორის ადვილად მიმდინარეობს თავისუფალი ნახშირორჟანგის მიმოცვლა. ეს ფაქტი შესანიშნავად იქნა ბიოქიმიურად დადასტურებული. როდესაც შაქრის ღერწმის ფოთოლი რამდენიმე წამით მოათავსეს სინათლეზე $^{14}\text{CO}_2$ -ით გაჯერებულ ატმოსფეროში ნიშანდებული ნახშირორჟანგი პირველ რიგში აღმოჩნდა ნახშირბადის ოთხი ატომის მქონე ორგანულ მჟავებში, კერძოდ, ჰეტრ-სლეკის და არა კალვინის ციკლში. ამგვარად, მაღალი ტემპერატურის პირობებში როგორც ეგზოგენური, ისე ფოტოსინთეზის დროს წარმოქმნილი ნახშირორჟანგი ჯერ აკუმულირდება ჰეტრ-სლეკის ციკლში, რომელიც C_4 ორგანული მჟავების სახით დაგროვდება ვაკუოლში, ხოლო შემდეგ, შესაფერის პირობებში, მათი დაშლის შემდეგ (დეკარბოქსილირება), განთავისუფლებული CO_2 ჩაერთვება კალვინის ციკლში და მოხმარდება შაქრების სინთეზს. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ის ფაქტი, რომ თურმე შესაძლებელია C_3 -ფოტოსინთეზის გადართვა C_4 -ტიპის ფოტოსინთეზში (სიმინდი - **Zea mays**, **Crespo et al.**, 1979), რაც ადაპტაციური ცვალებადობის კლასიკურ მაგალითად უნდა მივიჩნიოთ.

სუკულენტურ მცენარეებში, სადაც ფოტოსინთეზი შეხამებულია წყლის მარაგის ცვალებადობასთან, პროცესი პრინციპულად იცვლება დღეღამის განმავლობაში, კერძოდ, ღამით აქტიურად ხდება CO_2 -ის აკუმულაცია მალატში (C_4 -ციკლი) და ვაკუოლში მისი ინტენსიური

დაგროვება. CO_2 -ის აკუმულაციას ხელს უწყობს შედარებით გრილი პირობები ღამით. ამ დროს ბაგეები ღიაა, სუსტად მიმდინარეობს წყლის აორთქლება, ხოლო მეზოფილში CO_2 -ის შესვლა გაადვილებულია. დღის განმავლობაში კი ხდება პირიქით: ბაგეები იხურება, წყლის აორთქლება პრაქტიკულად შეზღუდულია, ინტენსიურად წარმოებს მალატის დეკარბოქსილირება მალატდეჰიდროგენაზა-დეკარბოქსილაზით, წარმოიქმნება პირუვატი და CO_2 . ეს უკანასკნელი ჩაერთვება კალვინის ციკლში და კლასიკური სქემით მოხმარდება შაქრების სინთეზს. როგორც ჩანს, ტიპური C_4 -მცენარეების მსგავსად სუკულენტების ზოგიერთ წარმომადგენელთა C_4 -ტიპში პეტჩ-სლეკის და კალვინის ციკლის ორი საწინააღმდეგო მოქმედება (CO_2 -ის გამოთავისუფლება და ორგანულ მჟავებში CO_2 -ის ჩართვა) აგრეთვე დროში შეთავსებადია და ის მაქსიმალურად უზრუნველყოფს ფოტოსინთეზს C_4 -ტიპით.

მცენარეებისაგან განსხვავებით ტემპერატურისადმი ადაპტაციის უნარის მქონე სამი ტიპის ცხოველებია გამოვლენილი: 1. ცხოველები, რომლებსაც შეუძლიათ შეინარჩუნონ სხეულის ტემპერატურა ვიწრო ფარგლებში (ჰომოიოთერმული და პოიკიოთერმული ორგანიზმები), 2. ცხოველები, რომელთა სხეულის ტემპერატურა მთლიანად გარემოს ტემპერატურაზე დამოკიდებული (ექტოთერმული ორგანიზმები) და 3. ცხოველები, რომლებსაც თერმორეგულაციის მიზნით შეუძლიათ გამოიმუშაონ სითბური ენერგია (ენდოთერმული ორგანიზმები). უნდა გავითვალისწინოთ ისიც, რომ ცხოველებს აქვთ უნარი განერიდონ არახელსაყრელ პირობებს და თავიდან აიცილონ გარემოსადმი ადაპტაციის აუცილებლობა. ტემპერატურის მუდმივ დონეზე შენარჩუნებას გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ცენტრალური ნერვული სისტემის, კერძოდ, თავის ტვინის მოქმედებისათვის. მაგალითად, რეპტილიებში დაბალ ტემპერატურაზე გამოვლენილია გაშეშების რეაქცია, რაც პრაქტიკულად არ არის აღმოჩენილი ენდოთერმულ ორგანიზმებში. აღნიშნულის გამო, ენდოთერმულ ცხოველებს დიდი უპირატესობა ენიჭებათ ღამით საკვების მოპოვებაში, როცა მათი მტრების მოძრაობა დაბალი ტემპერატურისა და ბინდის გამო შეზღუდულია ან საერთოდ სპინავთ. მეორე და არსებითი უპირატესობა ენდოთერმული ორგანიზმებისა იმაში მდგომარეობს, რომ ტემპერატურის მიხედვით მათი გავრცელების არეალი არ იზღუდება (ძუძუმწოვრები, ფრინველები, ზოგიერთი თევზი, მწერები). ასეთი სახის ეკოლოგიური ადაპტაცია მათ ბიოქიმიურად საკმაოდ „ძვირად“ უჯდებათ. ექტოთერმულ ცხოველებთან შედარებით, ენდოთერმულ ორგანიზმებში ნივთიერებათა ძირითადი ცვლა, შეგუების პროცესში, დაახლოებით 10-ჯერ იზრდება.

და ბოლოს, კიდევ ერთი აქტუალური საკითხი ბიოლოგიურ სისტემებზე ტემპერატურის გავლენისა და ცილების თერმოსტაბილურობის შესახებ. დადგენილია, რომ მაღალი ტემპერატურისადმი ადაპტი-

რებული ორგანიზმების ცილები, არაადაპტირებულ ცხოველებთან შედარებით, გაცილებით მაღალ ტემპერატურაზე განიცდიან დენატურაციას. მაგალითად, მაღალი ტემპერატურისადმი ადაპტირებული თერმოფილური ბაქტერიების ენზიმები აქტიურად მოქმედებენ 100°C ტემპერატურის პირობებში, მაშინ როცა ამ ტემპერატურაზე, მეზოფილური და ფსიხროფილური (სიცვიის მოყვარული) ორგანიზმების ენზიმების მოქმედება ცილების დენატურაციის გამო პრაქტიკულად კავდება. თერმოსტაბილურობის მიზეზი შეიძლება იყოს ცილების ამინომჟავური შედგენილობა და წყალბადური და ელექტროსტატიკური ბმები, რაც მოლზე თავისუფალი ენერგიის 5-10 კალორიის ფარგლებში მერყეობს. ცვალებადია აგრეთვე ცილებში ჰიდროფილური და ჰიდროფობული დაჯგუფებების განაწილება. როგორც წესი, თერმოსტაბილური ცილების ჰიდროფობული დაჯგუფებები გაცილებით მეტია სიღრმეში, ვიდრე ცილის ზედაპირზე, რითაც უზრუნველყოფა ცილის მაღალი სტრუქტურული ორგანიზაცია მინიმალური ენტროპიის პირობებში. ცილაში რამდენიმე ამინომჟავას შეცვლით შეიძლება არსებითად შეიცვალოს მისი თერმოსტაბილურობა. ექსპერიმენტულად იქნა დამტკიცებული, რომ თერმოფილური ბაქტერიის ცილის მასინთეზირებელი აპარატის თერმომედეგობაში აქტიურად მონაწილეობენ პოლიამინები, მათ გარეშე უკვე 50°C -ზე აღინიშნება ცილების თერმული დენატურაცია. მხედველობაში უნდა მივიღოთ აგრეთვე წყალბადური ბმები და ცილების ნახევარდაშლის პერიოდი, გლიკოზილირება და ლიპიდიზაცია (თხევად-კრისტალური მდგომარეობა). საგულისხმოა, რომ თერმოსტაბილურობის განმსაზღვრელი ყველა მოვლენა, რომელიც მაღალმოლეკულური პოლიმერების თერმოსტაბილურობასთან კორელირებს, ევოლუციის პროცესში ორგანიზმის გარემო პირობებისადმი ბიოქიმიური ადაპტაციის განმსაზღვრელ ელემენტებად უნდა მივიჩნიოთ.

ამ თვალსაზრისით განსაკუთრებული ინტერესი გამოიწვია ტემპერატურული სტრესის პირობებში თერმული შოკის ცილებმა, რომელთა გაძლიერებული სინთეზი აღინიშნება მაღალი ტემპერატურის, თერმული შოკის პირობებში.

ცხოველებში თერმული შოკის ცილების შესწავლა 1962 წლიდან დაიწყო, როცა რიტონის მიერ დროზოფილას მატლების ნერწყვის ჯირკვლის პოლიტენური ქრომოსომების (გიგანტური ქრომოსომა) აქტიურ გენომში, ტემპერატურის 20°C -დან 37°C -მდე გაზრდის დროს, აღმოჩენილ იქნა ქრომატინის გაფაშარება და „პუფების“ წარმოშობა. ასე იქნა აღმოჩენილი თერმული შოკის ცილების გენი, ხოლო 1974 წელს, აღნიშნული გენებით კოდირებული ცილები, რომელთაც თერმული შოკის ცილები უწოდეს (Hsp). თერმული შოკის ცილებს გამოსახავენ მოლეკულური მასის მაჩვენებლით (kDa). მაგალითად,

თერმული შოკის ცილა მოლეკულური მასით 70kD აღინიშნება როგორც kDa70 და ა.შ.

თერმული შოკის ცილები მცენარეებში 1980 წელს იქნა აღმოჩენილი. ეს ცილები საგრძნობლად განსხვავდებიან მოლეკულური მასებით (110-15kDa) და გამოირჩევიან ცილების პირველადი სტრუქტურის კონსერვატიულობით.

საგულისხმოა, რომ სხვადასხვა მცენარეებში თერმული შოკის ცილების მასინთეზირებელი გენების გააქტივება ვარირებს ტემპერატურის მიხედვით, მაგალითად, არაბიდოფსისში (*Arabidopsis thaliana*) თერმული შოკის ცილების სინთეზი უკვე 28-37°C-ზე იწყება, ქერის ფოთლებში - 40°C-ზე, ხოლო ბრინჯის ფოთლებში - 45°C-ზე. როგორც ირკვევა ნორმალური ცხოველმოქმედებიდან სტრესულ პროგრამაზე გადართვა მცენარისათვის არაორდინალური, მაგრამ აუცილებელი პირობაა გადასარჩენად. საადაპტაციო სიგნალი ტემპერატურაა, ბიოქიმიური ადაპტაცია კი სწრაფად რეალიზდება გენომის დონეზე. ტემპერატურული სტრესის ზემოქმედებიდან 5 წუთის და რიბოსომების შესაბამისი რეპროგრამირების შემდეგ იწყება ინფორმაციული რნმ-ისა და თერმული შოკის ცილების სინთეზი (მცენარეები, დროზოფილა). მსგავსი მექანიზმი მოლეკულურ დონეზე იქნა გამოვლენილი ცდებში *in vitro* აკლიმაციის პირობებში, როცა გარემოში იცვლებოდა მხოლოდ ტემპერატურა. პროცესი იწყება ბირთვში ი-რნმის სინთეზით. შემდგომში, ციტოპლაზმაში სინთეზირებული ცილები გადაადგილდებიან სამიზნე ორგანელებში, ბირთვში, სადაც ის ბირთვაკში კონცენტრირდება და იცავს უჯრედის გენომს სტრესული დაზიანებისაგან. ტემპერატურული შოკის მოხსნისას სწრაფად იწყება ორგანიზმისათვის დამახასიათებელი ცილების ბიოსინთეზი. არის მოსაზრება იმის შესახებ, რომ სტრეს-აგენტების პირველადი სამიზნეა მიტოქონდრია. ექსპერიმენტულად იქნა ნაჩვენები, რომ იზოლირებულ მიტოქონდრიაზე თერმული ზემოქმედებისას სინთეზირდება არადიალიზირებადი ფაქტორი, რომელიც დროზოფილას სანერწყვე ჯირკვლის უჯრედში შეყვანისას იწვევს „პუფის“ ინდუქციას. მხოლოდ ციტოპლაზმაში, მიტოქონდრიის გარეშე, გენომში ასეთი რეაქცია არ აღინიშნება. აქედან, სავარაუდოა, რომ როგორც ბირთვი, ისე მიტოქონდრია, აქტიურად უნდა მონაწილეობდეს თერმული სტრესისადმი უპუქცევადი ადაპტაციის პროცესებში.

დიდ ინტერესს იწვევს საკითხი იმის შესახებ, თუ რამდენად რეალურია კავშირი თერმული შოკის ცილების სინთეზსა და ტემპერატურულ შოკს შორის. ამ საკითხისადმი მიძღვნილ ცდებში მოპოვებული შედეგების თანახმად: 1. ტემპერატურული შოკის ფონზე ცილის სინთეზის ინჰიბირებისას თერმული შოკის ცილების ბიოსინთეზი კავდება, მცენარე იღუპება; 2. წინასწარი თერმული წრთობის შედეგად თერმული შოკის ცილების ინდუქციური ბიოსინთეზი

ძლიერდება; 3. მუტაციის შედეგად, როცა ირღვევა თერმული შოკის ცილების ბიოსინთეზი მცენარეებს ტემპერატურისადმი ადაპტაციის უნარი ეკარგებათ; 4. თერმული შოკის ცილების განსაკუთრებული როლის შესახებ დამამტკიცებელი მასალა მიღებული იქნა ქსოვილთა კულტურაში ფიბრობლასტების მაგალითზეც. კერძოდ, საინკუბაციო არეში თერმული შოკის ცილა 70-ის (**kDa70**) მიმართ ანტისხეულების წინასწარი დამატებისას ტემპერატურული შოკის შედეგად უჯრედები იღუპება.

ახლა უკვე მოგვეპოვება ზოგიერთი მონაცემი იმის შესახებ, რომ თერმული შოკის ცილების გავლენით ტემპერატურისადმი მცენარეთა გამძლეობა განპირობებულია ცილების სტაბილიზაციით მათი აგრეგაციის პირობებში, როცა ცილების შექცევადად დაზიანება დაცულია. ფიქრობენ, რომ kDa70-ადგ კომპლექსში ცილა გაშლილ, არასპირალიზებულ მდგომარეობაშია, ადფ-ის ატფ-ით ჩანაცვლებისას კომპლექსი იშლება, თავისუფლდება kDa70-ატფ. kDa70-ის ატფ-აზათი kDa70-ატფ კომპლექსის ატფ-ის დაშლის შედეგად რეაქცია შექცევადად მიმდინარეობს და კვლავ მიიღება kDa70-ადგ, თერმული შოკის ცილის სტაბილური, გაშლილი ფორმა.

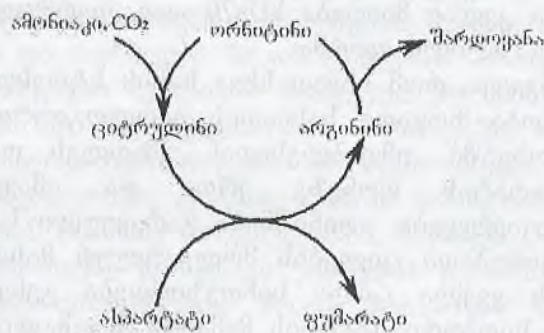
ამგვარად, ირკვევა, რომ სხვადასხვა სახის სტრესული შოკის მიმართ რეზისტენტობა ზოგადი ხასიათის ბიოლოგიური მოვლენაა და ცალკეულ სახეობებში, უმდაბლესიდან უმაღლეს ორგანიზმებამდე, გენეტიკური აპარატის დონეზე ერთი და იმავე ბიოქიმიური მექანიზმით ხორციელდება. აღინიშნება გარკვეული სპეციფიკა ადაპტორული ინდუცირებადი ცილების მოლეკულურ მასებში. ამგვარად, თერმული შოკის ყველა ცილა სინთეზირდება გენების დონეზე - მიზანი ერთია - სითბური სტრესის მიმართ ცოცხალი ორგანიზმების ადაპტაცია, გარემოს მავნე ზემოქმედებისაგან თავის დაცვა.

მცენარეებისაგან განსხვავებით, ცხოველებისათვის არასასურველი გარემოსაგან განრიდების უნარის მიუხედავად, მკვეთრად განსხვავებულ კლიმატურ პირობებში მობინადრე ცხოველებში მაინც აღინიშნება თვისობრივი ცვლილებები ნივთიერებათა ცვლასა და ცალკეულ ნივთიერებათა განაწილებაში. მაგალითად, ტროპიკული ქვეყნებიდან ჩრდილოეთის მიმართულებით, ცხოველთა ლიპიდებში ჭარბობს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა. ეს კანონზომიერება გარემოსთან ცხოველთა შეგუების პროცესში ჩამოყალიბდა და აიხსნება იმით, რომ უჯერი ცხიმოვანი მჟავები გამოირჩევა წვის მაღალი უნარით და დაბალი ტემპერატურის პირობებში, ნაჯერ ცხიმოვან მჟავებთან შედარებით, უკეთ უზრუნველყოფენ ცხოველებში თერმორეგულაციის პროცესებს.

ცოცხალ ორგანიზმებში მიმდინარე ნივთიერებათა ცვლა სპეციფიკური თავისებურებებითაც გამოირჩევა, კერძოდ, გარკვეულ ეტაპზე ნივთიერებათა ცვლაში აღინიშნება ციკლების არსებობა. ციკლი, თავისი ხასიათით, ღია სისტემაა, რომელსაც აქვს ძირითადი და მეო-

რადი „შესავალი“ და „გამოსავალი“. ციკლების შუალედი მეტაბოლიტები ფართოდ გამოიყენება სინთეზურ რეაქციებში. მათი უშუალო მონაწილეობით ორგანიზმი უზრუნველყოფა სამშენებლო და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებით, ხოლო თვით ციკლი, შუალედი მეტაბოლიტებით.

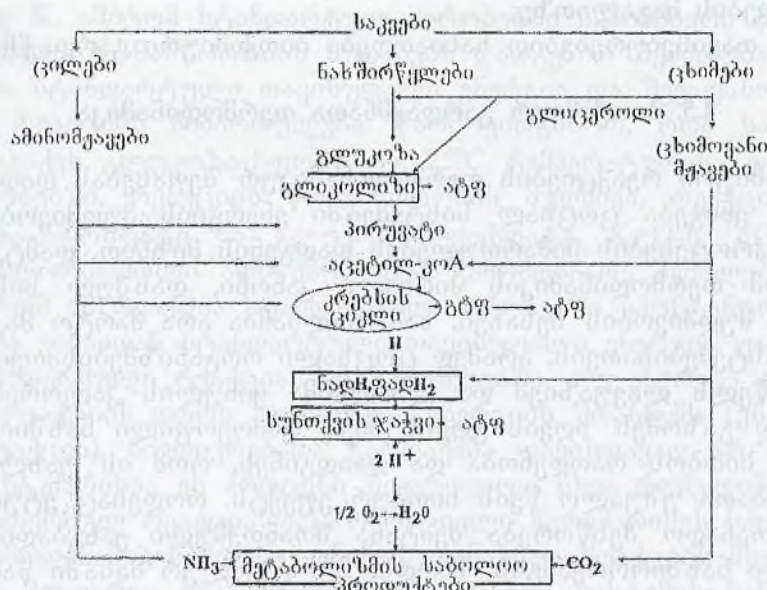
კარგადაა ცნობილი შარდოვანას მასინთეზირებელი ე.წ. ორნიტინის ციკლი, სადაც შარდოვანას სინთეზი შეუძლებულია ტოქსიკური თავისუფალი ამონიაკის აცილებასთან. ყოველი ერთი ციკლის დროს ხდება ერთი მოლეკულა თავისუფალი ამონიაკის შებოჭვა. ბოლოს, არგინინის სტადიაზე, არგინაზას მოქმედებით არგინინი იშლება, თავისუფლდება შარდოვანა და ორნიტინი. შარდოვანა შარდთან ერთად გამოიყოფა ორგანიზმიდან, ხოლო ორნიტინი კვლავ ჩაერთვება ამონიაკის აცილების პროცესში და ასე უწყვეტლევ უზრუნველყოფს ორგანიზმზე ჭარბი ამონიაკის უარყოფით გავლენას. ორნიტინის ციკლი ზოგადი სქემის სახით მოცემულია სურათზე 14.2.



სურათი 14.2. შარდოვანას სინთეზი, ორნიტინის ციკლი.

დიდ ინტერესს იწვევს აგრეთვე მეორე, ე.წ. ლიმონმჟავას ანუ კრებოსის ციკლი, რომელსაც ცენტრალური ადგილი უჭირავს ნახშირწყლების უჯრედშიდა ცვლაში. ამ შემთხვევაშიც საქმე გვაქვს ღია სისტემასთან, რომელსაც აგრეთვე გააჩნია ნივთიერებათა „ძირითადი“ და „მეორადი“ შესავალი და გამოსავალი. როგორც სურათი 14.3.-დან ჩანს, ძირითადი შესავალიდან ლიმონმჟავას ციკლში ჩაერთვება აცეტილ-კოA ($\text{CH}_3\text{-CO-კოA}$), რომლის გარდაქმნის შედეგად ხდება 1 გტფის სინთეზი და წყალბადის ატომების მობილიზაცია ნად⁺-სა და ფად-ში. პარალელურად აღინიშნება ციკლიდან მთელი რიგი ორგანული მჟავების გამონთავისუფლება ან ჩართვა (ციტრატი, იზოციტრატი, 2-ოქსოგლუტარატი, ოქსალოაცეტატი, მალატი, ფუშარატი, სუქცინატი). თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ ნახშირწყლები, ცილები და ცხიმები ორგანული მჟავებისა და აცეტილ-კოA-ს წყაროა, მაშინ ლიმონმჟავას ციკლი უნდა განვიხილოთ როგორც „ცეცხლის აღი“, რო-

მელზეც იწვის ნახშირწყლები, ცილები და ცხიმები. პრაქტიკულად, კრებსის ციკლი აღნიშნულ ნივთიერებათა მეტაბოლური გზების ურთიერთდამაკავშირებელ რგოლს წარმოადგენს (სურათი 14.3.).



სურათი 14.3. კრებსის ციკლში ნახშირწყლების, ცილებისა და ცხიმების მონაწილეობა. ყველა ბიოქიმიური ციკლი წარმოდგენილია სტრუქტურულად განსაზღვრულ ორგანოებსა და ორგანელებში და გამოირჩევა სპეციფიკური კომპარტმენტალიზაციით.

კრებსის ციკლში აცეტილის ჯგუფის გარდაქმნისას განთავისუფლებული წყალბადის ატომებით უზრუნველყოფა სუნთქვის ჯაჭვი, სადაც ხდება წყალბადის ატომების ეტაპობრივი დაჟანგვა, გამოყოფილი ენერგია აკუმულირდება ადფ-ის მოლეკულებში და სინთეზირდება ატფ, ხოლო წვის საბოლოო პროდუქტის სახით წარმოიქმნება ნახშირორჟანგი და წყალი.

ცოცხალ უჯრედში ბიოქიმიური რეაქციების გარკვეულ დონეზე ციკლების არსებობა უნდა მივიჩნიოთ როგორც ევოლუციის პროცესში დამკვიდრებული სრულყოფილი ფორა, რომელიც მომგებიანია როგორც რეგულაციის, ისე ორგანიზმის ენერგეტიკული უზრუნველყოფის თაღსაზრისით.

პრობლემური კითხვები:

1. განმარტეთ ბიოქიმიის მიზნები და ამოცანები.
2. რომელი სტრუქტურული წარმონაქმნებია ცოცხალ უჯრედში?
3. სქემატურად წარმოადგინეთ მემბრანის შენება და სტრუქტურულ ორგანიზაციაში მონაწილე ნივთიერებები.

5. აღწერეთ ატფ-აზას სუბერთეულების ინტეგრირება მემბრანაში.
6. განმარტეთ გარემოსადმი მცენარეებისა და ცხოველების ადაპტაცია წყლის მიმართ, C₃- და C₄-მცენარისა და ცხიმოვანი მჟავების მაგალითზე.
7. რა თავისებურებებით ხასიათდება ბიოქიმიური გარდაქმნები.

1.5. ბიოქიმიურ გარდაქმნათა თერმოდინამიკა

ბიოქიმიური რეაქციების თერმოდინამიკურ შეფასებას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ცოცხალ სისტემებში ენერგიის მუდმივობისა და ქიმიური პროცესების მიმართულების დადგენის მიზნით. დამტკიცებულია, რომ თერმოდინამიკის პირველი კანონი, დახშულ სისტემაში ენერგიის მუდმივობის შესახებ, სამართლიანია არა მარტო მაკრო და მიკრო სისტემებისათვის, არამედ ცოცხალი ორგანიზმებისათვისაც.

1780 წელს ლავუაზიემ და ლაპლასმა ყინულის კალორიმეტრით პირველად გაზომეს ზღვის გოჭის მიერ გამოყოფილი ნახშირორჟანგისა და სითბოს რაოდენობა და დაადგინეს, რომ ის უახლოვდება ნივთიერებათა უშუალო წვის სითბურ ეფექტს. როდესაც ეტუოტერმა (1904) სათანადო შესწორება შეიტანა შთანთქმული ჟანგბადის, ამოსუნთქული ნახშირორჟანგის, შარდსა და ფეკალურ მასაში წარმოდგენილი ორგანული ნაერთების, ცილების, ცხიმებისა და ნახშირწყლების არასრული წვის ენერგეტიკულ ბალანსში, ცოცხალ ორგანიზმებში ენერგიის მუდმივობის კანონმა სრული დასაბუთება ჰპოვა.

თერმოდინამიკის მეორე კანონი (კარნო, 1824) ზღუდავს დახშულ სისტემაში ნივთიერებათა თავისთავად გარდაქმნას და ადგენს, რომ ასეთ პირობებში შეიძლება განხორციელდეს წონასწორობის და შეუქცევადი ეგზოთერმული რეაქციები. ეს იმის მანიშნებელია, რომ ქიმიური რეაქციების დროს ეგზოთერმული (ენერგიის გამოყოფა) და ენდოთერმული (ენერგიის შთანთქმა) ეფექტის შეფასებით შეიძლება წინასწარ ვივარაუდოთ სპონტანურად მიმდინარე რეაქციების მიმართულება.

ბიოქიმიური რეაქციების ენერგეტიკული შეფასებისათვის ფართოდ გამოიყენება განტოლება:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln K \quad (1)$$

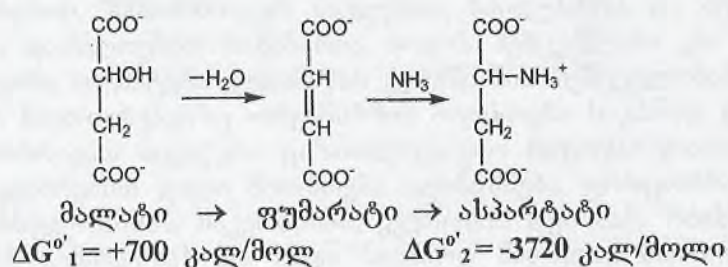
თუ გავითვალისწინებთ, რომ რეაქციის წონასწორობის პირობებში $G=0$, ხოლო G° -ს, სტანდარტულ პირობებში ($\text{pH } 7,0$; $t=25^\circ\text{C}$), სტანდარტული თავისუფალი ენერგიის სიმბოლოთი (G°) აღვნიშნავთ, განტოლება შემდეგ სახეს მიიღებს:

$$\Delta G^\circ = - RT \ln K \quad (2)$$

სადაც G° არის სტანდარტული თავისუფალი ენერგია, ერთი მოლი ნივთიერების გარდაქმნის დროს გამოყოფილი ან შთანთქმული ენერგიის რაოდენობა კალორიებში, R-აირის უნივერსალური მუდმივა (1,987

კალორია/მოლი/გრადუსი), T-აბსოლუტური ტემპერატურა ($273+t^{\circ}\text{C}$), ხოლო K - რეაქციის წონასწორობის მუდმივა.

ვინაიდან როგორც პირველ, ისე მე-2 განტოლებაში ცვალებადია მხოლოდ K, ამიტომ სტანდარტულ პირობებში ნებისმიერი ბიოქიმიური რეაქციის წონასწორობის მუდმივის დადგენით შეიძლება გამოვითვალოთ სტანდარტული თავისუფალი ენერგია და შევაფასოთ ბიოქიმიური რეაქციის მიმართულება. წარმოვიდგინოთ, რომ სარეაქციო არეში გვაქვს გლუკოზა-1-ფოსფატი, 25°C ტემპერატურისა და pH 7.0-ის პირობებში, რეაქციის წონასწორობის მუდმივა, რეაქციისათვის, გლუკოზა-1-ფოსფატი $\rightleftharpoons$ გლუკოზა-6-ფოსფატი, $K=17$ -ს, ΔG° იქნება -1700 კალორია/მოლი. აღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ეს რეაქცია სტანდარტულ პირობებში სპონტანურად წარმართება ვინაიდან სტანდარტული თავისუფალი ენერგია უარყოფითია (ეგზოთერმული რეაქცია). იმ შემთხვევაში, თუ ენერგია დადებითია ანუ რეაქციის დროს აღინიშნება ენერგიის შთანთქმა (ენდოთერმული რეაქცია), ნივთიერებათა გარდაქმნა თავისთავად არ მოხდება. მაგრამ საკმარისია ეს პროცესი შევაუდლოთ სხვა რომელიმე თანმდევ ენდოთერმულ რეაქციასთან, რომ ციკლი წარიმართოს სპონტანურად. თერმოდინამიკის მეორე კანონის თანახმად რეაქციის მსვლელობისათვის მთავარია არა შუალედური, არამედ სისტემის საწყისი და საბოლოო ენერგეტიკული დონე. მაგალითისათვის განვიხილოთ მალატის დეჰიდრატაცია და ფუმარატის ამინირების რეაქციები განმხორციელებულად და ერთად.



თერმოდინამიკის მეორე კანონიდან გამომდინარე, ფუმარატჰიდრატაზას მოქმედებით მალატის დეჰიდრატაცია თავისთავად არ განხორციელდება რეაქციის ენდოთერმული ($\Delta G^{\circ}_1 = +700$ კალორია/მოლი) ხასიათის გამო, ხოლო ჯამური რეაქციისათვის ($\Delta G^{\circ}_1 + \Delta G^{\circ}_2$) მალატი-ასპარტატი, რომელიც ამონიაკის თანაობისას ასპარტატამონიაკლიაზათი ხორციელდება ($\Delta G^{\circ}_2 = -3720$ კალორია/მოლი), სტანდარტული თავისუფალი ენერგია იქნება -3020 კალორია/მოლი. ცხადია, ასეთ ენერგეტიკულ პირობებში ასპარტატის სინთეზი სპონტანურად მოხდება.

ზემოთ აღნიშნული მონაცემებიდან გამომდინარე ჩანს, რომ თერმოდინამიკის ძირითადი კანონები თავის დასაბუთებას პოულობს ცო-

ცხალ ორგანიზმებში მიმდინარე ბიოქიმიურ რეაქციებშიც და ის შეიძლება გამოყენებული იყოს ბიოლოგიური პროცესების ენერგეტიკის შესაფასებლად.

პრობლემური კითხვები:

1. რითი მტკიცდება, რომ თერმოდინამიკის ძირითადი კანონები თავის დასაბუთებას პოულობს ცოცხალ ორგანიზმებშიც.
2. განმარტეთ თერმოდინამიკის მეორე კანონის ბიოქიმიური არსი და მნიშვნელობა.
3. დაწერეთ სტანდარტული თავისუფალი ენეგიის ცვლილება მალატიდან ასპარტატის სინთეზის პირობებში.

თავი მეორე

2. ბიოელემენტები

2.1. ცოცხალი ორგანიზმის ქიმიური შედგენილობა და მინერალურ ნივთიერებათა ცვლა

ბიოელემენტები ფართოდაა გავრცელებული ცოცხალ ორგანიზმებში. ისინი დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევიან. თითქმის ყველა ქიმიური ელემენტია აღმოჩენილი ცოცხალი ორგანიზმის ქსოვილებში, განსხვავება აღინიშნება მათ თვისობრივ და რაოდენობრივ განაწილებაში. როგორც წესი, ცოცხალ ორგანიზმებში წარმოდგენილია **C, N, H, S, O, P, K, Na, Ca, Mg, Mn, Zn, Fe, Cu, Co, I** და სხვა.

ქიმიური ელემენტების შესწავლა ჯერ კიდევ მე-19 საუკუნეში დაიწყო. დადგენილი იქნა, რომ დედამიწის ქერქში მიმდინარე გეოქიმიური პროცესები და ცოცხალი ორგანიზმების ქიმიური შედგენილობის ევოლუცია ერთი მთლიანი პროცესია და თავის ასახვას პოულობს ცოცხალი ორგანიზმის ქიმიურ შედგენილობაში. ცოცხალ ორგანიზმში ბიოელემენტების რაოდენობრივი განაწილება დამოკიდებულია მათი ხსნადობის უნარზე, დაბალი ხსნადობის გამო ცოცხალ ორგანიზმებში ტიტანის, ალუმინისა და სილიციუმის შემცველობა, დედამიწის ქერქთან შედარებით, 3000-4000-ჯერ ნაკლებია, სპილენძისა და თუთიის შემცველობა დაახლოებით თანაბარია, იოდის შემცველობა კი, პირიქით, რამდენჯერმე აღემატება დედამიწის ქერქში მის შემცველობას.

მინერალურ ნივთიერებებზე ორგანიზმის მოთხოვნა საკმაოდ დიდია და რაოდენობრივად იცვლება ფიზიოლოგიური მდგომარეობის მიხედვით. განსაკუთრებით დიდი მოთხოვნა აღინიშნება ფოსფორსა და კალციუმზე ორსულობისას, მაკობისას, კვერცხის დებისას, რძის პროდუქტიულობის გაზრდისას და სხვა. საკმაოდ მაღალია მოთხოვნილება რკინასა და სპილენძზე ახალშობილებში, რომლებიც ხშირად მეტალოპროტეინის დეფიციტით იბადებიან.

მინერალური ნივთიერებებით ორგანიზმის უზრუნველყოფა ძირითადად საკვებითა და წყლით ხდება, რასაც მხოლოდ ნატრიუმის ქლორიდი უნდა დაემატოს.

ადამიანისათვის მინერალურ ნივთიერებათა დღიური საშუალო ნორმას: ფოსფორი - 1,5-2,0 გ, რკინა - 0,008-0,10 გ, კალციუმი - 0,6 - 0,8 გ, კალიუმი - 2-3 გ, ნატრიუმი 4-6 გ, ქლორი - 6-8 გ.

რაოდენობრივი შემცველობის მიხედვით მინერალური ელემენტები იყოფა სამ ჯგუფად: მაკრო-, მიკრო- და ულტრამიკროელემენტებად.

მაკროელემენტებს განეკუთვნება **Ca, K, Na, Mg, Cl, Fe, P** და სხვა, რომელთა რაოდენობა ორგანიზმში 0,001%-ს აღემატება. ქიმიური ელემენტები, რომელთა შემცველობა 0,001%-დან 0,000001%-ის ფარგლებში მერყეობს, გაერთიანებულია მიკროელემენტების ჯგუფში. ამ ჯგუფს განეკუთვნება **Cu, Mn, Co, I, F** და სხვ. ცალკე გამოყოფენ ულტრამიკროელემენტების ჯგუფს, რომელთა რაოდენობა მიკროელემენტების შემცველობაზე დაბალია. მათ განეკუთვნება **Pb, V, Au, Hg, Ag** და სხვა. საგულისხმოა, რომ ქალის თმაში ოქროს შემცველობა, მამაკაცების თმასთან შედარებით, 6-ჯერ უფრო მეტია.

აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ მინერალურ ნივთიერებათა მაკრო, მიკრო და ულტრამიკროელემენტებად დაყოფა პირობითია, ვინაიდან, თუ ზოგიერთი მიკროელემენტის რაოდენობრივ შემცველობას კონკრეტულ ქსოვილზე გადავიანგარიშებთ, ის შეიძლება მაკროელემენტების ჯგუფში აღმოჩნდეს და პირიქით. მაგალითად, ფარისებრ ჯირკვალში რაოდენობრივი განაწილების მიხედვით მიკროელემენტი იოდი მაკროელემენტებს უნდა მივაკუთვნოთ.

მინერალური ნივთიერებები ცოცხალ ორგანიზმში გვხვდება როგორც ბმული, ისე თავისუფალი სახით. ძვლის ქსოვილში ჭარბად არის ბმული კალციუმი და ფოსფორი, სისხლში – რკინა, კანში – სტრონციუმი, ღვიძლში – სპილენძი, ფარისებრ ჯირკვალში – იოდი და ა.შ. ზოგიერთი მათგანი ენზიმებში კოფაქტორის როლს ასრულებს.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ის ფაქტი, რომ თავისუფალი მინერალური ნივთიერებები ცალკე, მჟავასა თუ ტუტის სახით, ძლიერ ტოქსიკურია (NaOH , H_2SO_4 , H_3PO_4 და სხვ.), თუმცა, საკვებში მიღებული კომპლექსების სახით ისინი არ ხასიათდებიან ტოქსიკურობით, პირიქით, ადამიანში, ნივთიერებათა ცვლის აუცილებელ ელემენტებსაც კი წარმოადგენენ. ორგანიზმში მინერალურ ნივთიერებათა თანაობა ორგანულ მჟავებთან, ნახშირწყლებთან, ლიპიდებთან და ცილებთან კომპლექსის სახით „სიცოცხლის არსებობის აუცილებელი ფორმაა“. საგულისხმოა, რომ თავისუფალ მინერალურ ნივთიერებებთან შედარებით, საკვებ პროდუქტებში კომპლექსირებული მინერალური ნივთიერებების აბსორბცია, გაცილებით ეფექტურად მიმდინარეობს.

2.2. მაკროელემენტები

ფოსფორი (P). ფოსფორი – ფოსფორმჟავას სახით, ცოცხალ ორგანიზმებში ფართოდაა წარმოდგენილი როგორც თავისუფალი, ისე ბმული სახით.

ფოსფორილირების შედეგად მატულობს ნაერთების რეაქციის უნარი, ცილებში აღინიშნება კონფორმაციული ცვლილებები, შესაბამისად, იცვლება მათი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები. ფოსფორის მჟავას უნიკალური თვისება მუდავნდება მის უნარში წარმოქმნას ენერგიით მდიდარი მაკროერგული ბმა, რომელიც, როგორც ენერგიის წყარო

გამოიყენება ბიოსინთეზურ რეაქციებში და სხვადასხვა სახის ფუნქციის გამოვლენაში (კუნთის შეკუმშვა, ნივთიერებათა აქტიური ტრანსპორტი, ბიოსინთეზური პროცესები, მემბრანების აქტივობა და სხვა). ფოსფორი გვხვდება ცილებში, ლიპიდებში, ნახშირწყლებში, ნუკლეინის მჟავებში. ფოსფორილირებული სახით ვიტამინები ენზიმების კოფაქტორის როლს ასრულებენ.

ფოსფორს განსაკუთრებული როლი ენიჭება უჯრედისა და შარდის ბუფერის ფორმირებაში. ფოსფორის რაოდენობა კორელირებს კალციუმის რაოდენობასთან, რაც პარატჰორმონით, კალციტონინითა და **D** ვიტამინით კონტროლდება. თირკმლების უკმარისობისას, ჰიპოპარათირეოიდიზმის, **D** ვიტამინის სიჭარბისას, აკრომეგალიისა და ჰიპერთირეოზის დროს, აღინიშნება ჰიპერფოსფატემია. ჰიპერფოსფატემიისაგან განსხვავებით ჰიპოფოსფატემიისას ნაწლავებით ფოსფატის შეწოვა იზღუდება, რაც ხშირად განპირობებულია კალციუმის უკმარისობით ან **D** ვიტამინის მიმართ რეზისტენტობით.

კალციუმი. კალციუმის იონები მონაწილეობენ ძვლისა და კბილის ქსოვილების ფორმირებაში. ძვლებსა და კბილში კალციუმის რაოდენობა ორგანიზმში კალციუმის საერთო რაოდენობის 90%-ს აღწევს. აქ ის პასიურ ფუნქციას ასრულებს. კალციუმი, ვიტამინ **D**-სთან ერთად, ანტირაქიტული ფაქტორია და უზრუნველყოფს გაძვლების პროცესს. კალციუმი აქტიურად მონაწილეობს ნეიროგადამცემების განთავისუფლებაში, კუნთის შეკუმშვის მექანიზმებში. რძის შედედება კალციუმის იონების თანაობაზეა დამოკიდებული. რძეში **P/Ca** შეფარდება ცხოველთა ძვლებში მათი შეფარდების მსგავსია.

კალციუმის იონები, მაგნიუმის იონების მიმართ, ხშირად ანტაგონისტურ დამოკიდებულებაშია. კალციუმის იონებით აქტივდება Ca^{2+} -ატფაზა, ლიპიდების დაშლა, საგრძნობლად მატულობს რიბონუკლეაზას და დეზოქსირიბონუკლეაზას, აქტომიოზინის ატფაზას, ენოლაზასა და სხვა ენზიმების აქტივობა. კალციუმის იონები მონაწილეობენ α -ამილაზას და ზოგიერთი მულტიენზიმის სტრუქტურის ფორმირებაში.

იონიზირებული კალციუმი არეგულირებს პარაფარისებრი და ფარისებრი ჯირკვლის **C**-უჯრედების ენდოკრინულ სეკრეციას. იონიზირებული კალციუმის მოქმედებით ძლიერდება პარატჰორმონის პროდუქცია და შესაბამისად, კალციუმისა და ფოსფორის მობილიზაცია ძვლებისა და კბილის ქსოვილებში. თავის მხრივ, პარატჰორმონით ხდება **D** ვიტამინის გააქტივება და კალციუმის შეწოვის გაძლიერება.

ჰიპერკალციემიისას ხშირად პათოლოგიური მდგომარეობაც აღინიშნება, კერძოდ, პოლიურია, დეზინება, ასტენია, ადინამია, დეპრესიული მდგომარეობა და გულის რითმის დარღვევა. ხშირია შემთხვევები როცა ადამიანი კვდება თირკმლის უკმარისობის შედეგად ნეფროკალცინოზის ან გულის გაჩერების გამო.

ჰიპერკალციემიის მრავალი მიზეზი არსებობს, მათ შორის მნიშვნელოვანია ჰორმონული დარღვევები, D ვიტამინის სიჭარბე და კალციუმის იონების გამოყოფის შეკავება. კალციუმი 9-ჯერ უფრო ეფექტურად შეითვისება საკვებში არსებული კომპლექსების ფორმით ვიდრე კალციუმგლუკონატის ან კალციუმკარბონატის სახით. საგულისხმოა, რომ კალციუმკარბონატი აკავებს როგორც კალციუმის, ისე რკინის აბსორბციას.

ჰიპოკალციემიისას ადამიანში ძლიერდება ტეტანური კრუნჩხვები, რაც შეიძლება სასიკვდილოც აღმოჩნდეს. პათოლოგიის მიზეზია პარაფარისებრი და ფარისებრი ჯირკვლის უკმარისობა, იონიზირებული კალციუმის შეწოვისა და რეაბსორბციის შეკავება, D ვიტამინის უკმარისობა და სხვ. ჰიპოკალციემიისას მშობიარობის შემდეგ ქალებში საგრძნობლად იზრდება დეპრესიული მდგომარეობა, რაც დაახლოებით ორჯერ მცირდება ორსულობის პერიოდში კალციუმის პრეპარატებით თერაპიის ან კალციუმით მდიდარი პროდუქტებით კვების შედეგად (ხაჭო, ნაღული, რძე და სხვ.).

მაგნიუმი. მაგნიუმი დაახლოებით 300-მდე ბიოქიმიურ რეაქციაში მონაწილეობს. მაგნიუმი ფართოდაა გავრცელებული მცენარეულ და ცხოველურ ქსოვილებში. მაგნიუმი წარმოდგენილია პიგმენტ ქლოროფილში, მონაწილეობს ფოტოსინთეზში. მაგნიუმი დაკავშირებულია ენზიმ არგინინაზასთან. მაგნიუმი მთელი რიგი ენზიმების კოფაქტორია (ქოლინესთერაზა, ფოსფოგლუკომუტაზა, β -ოქსო-დეკარბოქსილაზა, პეპტიდაზები, კუნთის ატფ-აზა და სხვ.).

სისხლის შრატში Mg-ის საერთო რაოდენობის 80% იონიზირებულ მდგომარეობაშია, ნაწილი კი დაკავშირებულია ცილებთან. მაგნიუმის შემცველობა, სისხლთან შედარებით, მაღალია ერითროციტებში. ქსოვილებში მისი რაოდენობა 16 მილიექვივალენტი/ლ ფარგლებში მერყეობს. მაგნიუმის დიდი ნაწილი ძვლებსა და კბილებშია.

საკვების მონელების შემდეგ მაგნიუმის გარკვეული ნაწილი გამოიყოფა შარდში და ოფლთან ერთად. მაგნიუმი უშუალოდ მონაწილეობს რიბოსომების სუბერთეულების ასოციაციასა და დისოციაციაში. ულტრაცენტრიფუგირების დროს რიბოსომების სედიმენტაციის მაჩვენებელი დამოკიდებულია მაგნიუმის იონების კონცენტრაციაზე. მაგალითად, მაგნიუმის 0,005-0,01 მოლი/ლ ფარგლებში ილექება 100S სედიმენტაციის მუდმივას მქონე რიბოსომა, 0,001 მოლისას - 70-80S, ხოლო 0,0001-0,00001 მოლის ფარგლებში 50-60S და 30-40S სედიმენტაციის მუდმივას მქონე რიბოსომა. მაგნიუმის იონების კონცენტრაციაზე დამოკიდებულია შეკუმშვადი კომპლექსის - აქტომიოზინის წარმოქმნა.

ორგანიზმში მაგნიუმის დიდი რაოდენობით შეყვანისას ვითარდება დეპრესია და ძილი (მაგნეზიური ნარკოზი). ნერვულ ქსოვილზე მაგნიუმის შემაკავებელი გავლენა იხსნება კალციუმის იონებით. ნერვული დაბოლოებებიდან ნეირომედიატორების განთავისუფლება მკაც-

რად არის დამოკიდებული იონიზირებული მაგნიუმისა და კალციუმის რაოდენობრივ ფარდობაზე.

მაგნიუმის დეფიციტისას აღინიშნება რეფლექსების მოშლა, კუნთის ფასციკულაცია (**fasciculations**), ტრემისი, კუნთების სპაზმი, ანორექსია და ღებინება. სისხლში მაგნიუმის 2 მილიექვივალენტი/ლ რაოდენობისას შეინიშნება ვაზოდილატაცია, გულის არითმია, აგზნებადობის მატება, ძლიერდება ტონუსი და ტეტანური კრუნჩხვები. ორგანულ ნაერთებთან კომპლექსის სახით, მაგნიუმის ოქსიდთან შედარებით, საკვებიდან მისი აბსორბცია 2,2-ჯერ უფრო ინტენსიურად წარმოებს. საკვებიდან მაგნიუმის სრული გამორიცხვისას ძლიერდება კრუნჩხვები, ირღვევა გულის მოქმედება, რაც ხშირად ცხოველის სიკვდილით მთავრდება.

მანგანუმი. მანგანუმი ჭარბი რაოდენობითაა ახალგაზრდა ქსოვილებში, სადაც ინტენსიურად მიმდინარეობს ნივთიერებათა ცვლა, ის რიგი ენზიმის კოფაქტორია. მანგანუმი ააქტივებს დეჰოქსირიბონუკლეაზას, ზოგიერთ პეპტიდაზას, არგინაზას, ჰექსოკინაზას, ფოსფოგლუკომუტაზას და სხვა ენზიმების მოქმედებას, რაც განპირობებულია სუბსტრატისა და აპოენზიმის კოფაქტორთან დაკავშირების გაადვილებით. მანგანუმის გავლენით ძლიერდება ზრდის პროცესი, სისხლის წარმოქმნა. გამააქტივებლად მოქმედებს ჰიპოფიზისა და სასქესო ჯირკვლების ფუნქციაზე.

მანგანუმის დეფიციტისას ფერხდება ზრდა, აღინიშნება დარღვევები ძვლისა და კბილების ფორმირებაში, რეპროდუქციის პროცესებში, შეინიშნება სათესლე ჯირკვლების შეუქცევადი დეგენერაცია, კავდება მენსტრუალური ციკლი, ახალშობილებში ვითარდება ატაქსია, მაკე ღორებში ნაყოფი განიცდის განწყობას. პარალელურად ირღვევა ნივთიერებათა ცვლა, ლიპიდებისა და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი. მანგანუმის სულფატთან შედარებით, ცილოვანი კომპლექსის სახით, სისხლით 2-ჯერ უფრო აქტიურად შთაინთქმება მანგანუმი და 2-ჯერ უფრო ხანგრძლივი დროით ინახება ღვიძლში.

ნატრიუმი და კალიუმი. ნატრიუმისა და კალიუმის იონები დიდი რაოდენობითაა მცენარეულ და ცხოველურ ქსოვილებში. უჯრედგარე სივრცეში Na^+ -ის კონცენტრაცია 135-155 მმოლია. ჰიპონატრიემიისას ადამიანი ადვილად იღლება, აღინიშნება ნეფრიტი, ტუბულარული ნეფროზი, ირღვევა წნევის სარეგულაციო მექანიზმი. Na^+ -ის იონების სიჭარბისას, პირიქით, ძლიერდება წყლის შეკავება და შეიმჩნევა შეშუპებები, ირღვევა ნერვ-კუნთოვანი ქსოვილის აგზნებადობა, ასეთ პირობებში ის ნაწილობრივ გამოიყოფა ოფლთან ერთად.

ნატრიუმი შედარებით დიდი რაოდენობითაა ცხოველებში, კალიუმის იონების რაოდენობა კი პირიქით, მცენარეებში. ისინი უჯრედში ასიმეტრიულად არიან განაწილებული და განსაზღვრავენ უჯრედის მოსვენებითი პოტენციალის ფორმირებას. როგორც წესი, კალიუმის იონების რაოდენობა დაახლოებით 10-ჯერ მეტია უჯრედის შიგნით,

ციტოპლაზმაში. უჯრედგარე სივრცეში კი ნატრიუმის იონების რაოდენობა 30-ჯერ აღემატება მის უჯრედშიდა შემცველობას.

უჯრედის აგზნების დროს, მემბრანის დეპოლარიზაციის შედეგად, ნატრიუმის იონები პასიურად მიემართება უჯრედის შიგნით, მემბრანის შიდა ნაწილის უარყოფითი მუხტის მიმართულებით, ხოლო პოტენციალის აღმოცენების შემდეგ, კალიუმის იონები იწყებენ გარეთ გამოსვლას და აღდგება იონთა ასიმეტრიული განაწილება. მემბრანული პოტენციალი ნორმას უბრუნდება.

დიდი ინტერესი გამოიწვია ცხოველურ ორგანიზმებში ჩანასახის ფორმირებაზე ნატრიუმის უარყოფითმა ეფექტებმა. როგორც გაირკვა მისი დიდი პიდრატაციული გარსის გამო ის იწვევს ჩანასახის სტრუქტურის დარღვევას. ახალშობილებში ხშირად აღინიშნება სხვადასხვა სახის სიმახინჯეები. ალბათ ამით აიხსნება, რომ ხალხური გადმოცემით, ორსულობის პერიოდში აკრძალულია საკვებთან ერთად ჭარბი რაოდენობით ნატრიუმის ქლორიდის ანუ სუფრის მარილის მიღება. როგორც ჩანს, მცენარეებისაგან განსხვავებით, ნატრიუმის იონების ჭარბი რაოდენობით დაგროვება ადამიანის ორგანიზმში არ არის სასურველი, განსაკუთრებით ფეხმძიმობისა და მკვლელობის პერიოდში და საერთოდ, სისხლძარღვოვანი სისტემის ნორმალური ფუნქციონირებისათვისაც.

მას შემდეგ რაც დაჰლის (1961) მიერ გამოთქმული იყო მოსაზრება სისხლის წნევასა და ნატრიუმის იონების რაოდენობას შორის კორელაციური კავშირის შესახებ, აღმოჩენილი იქნა ფრიად საყურადღებო ფაქტი, რომელმაც მსოფლიო საზოგადოების ყურადღება მიიპყრო (Prior et al., 1968).

პოლინეზიის კუნძულზე მოსახლე ეთნიკურად მსგავს რაროტონგასა და პუკაპუკას წარმომადგენელ მამაკაცებსა და ქალებში შეისწავლეს სისხლის წნევასა და საკვებად მოხმარებული სუფრის მარილის რაოდენობას შორის დამოკიდებულება. რაროტონგას ეთნიკური ტომი ყოველდღიურად საკვებთან ერთად იღებდა 120-140 მექვივალენტ ნატრიუმს, ხოლო პუკაპუკასი - 2-3-ჯერ ნაკლებს (50-70მეკვ). როგორც გაირკვა, რაროტონგას წარმომადგენელთა შორის სისხლის სისტოლური წნევა მატულობდა ასაკისა (20-დან 70 წლამდე) და სქესის მიხედვით, კერძოდ, მამაკაცებში 18%-ით, ქალებში - 46%-ით. პუკაპუკას ეთნიკური ჯგუფის წარმომადგენლებში კი ეს მაჩვენებელი მამაკაცებში რჩებოდა უცვლელი, ხოლო ქალებში - 20%-ს არ აღემატებოდა.

პუკაპუკას ტომის წარმომადგენლებში სისხლის დიასტოლური წნევა პრაქტიკულად არ იცვლებოდა არც მამაკაცებში და არც ქალებში, რაროტონგას ტომის წარმომადგენლებში, რომლებიც საკვებ დანამატის სახით ნატრიუმის ქლორიდს ანუ სუფრის მარილს იყენებდნენ, სისხლის დიასტოლური წნევა მატულობდა როგორც მამაკაცებში (9%), ისე ქალებში (20%).

ზოგიერთი ავტორის მიხედვით, საკვებიდან ნატრიუმის იონების სრული გამორიცხვის შემთხვევაშიც კი პრაქტიკულად არ აღინიშნა შესამჩნევი დარღვევები დროზოფილას ზრდა-განვითარებასა და მის ქცევით რეაქციებში. ეს ფაქტები კიდევ ერთხელ მიუთითებენ კვების რაციონში ნატრიუმის იონების რაოდენობის შეზღუდვის აუცილებლობაზე.

რაც შეეხება კალიუმის იონებს, მისი დაბალი კონცენტრაციისას უჯრედის აგზნებადობის ზღურბლი მატულობს, კონცენტრაციის გაზრდისას, აგზნებადობის ზღურბლი მცირდება, აღინიშნება გულის კუნთის მოდუნება („კალიუმის ბლოკი“). კალიუმი პრაქტიკულად არ მონაწილეობს სისხლის ოსმოსური წნევის სარეგულაციო მექანიზმებში. ორგანიზმიდან K^+ -ის გამოყოფა უპირატესად თირკმლებით ხდება, ნაწილი კი გამოიყოფა ოფლთან ერთად. იგი აქტიურად მთავნაწილდება თირკმლის პროქსიმალური არხებით, დისტალური არხებით კი აღინიშნება მისი ნაწილობრივი სეკრეცია.

ჰიპერკალიემიისას ვითარდება მეტაბოლური აციდოზი, აღინიშნება ღებინება, ბრადიკარდია, გულის რიტმის დარღვევა. სისხლის პლაზმაში K^+ -ის კონცენტრაციის 6.5 გმოლი/ლ-დე გაზრდა სახიფათოა. მისი რაოდენობა 7.5-დან 10 გმოლამდე საკმაოდ ტოქსიკურია, კონცენტრაციის 10.5 გმოლამდე გაზრდა კი შეიძლება სასიკვდილოც აღმოჩნდეს. ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს თირკმლის ქრონიკული უკმარისობით, მეტაბოლური აციდოზით, ნახშირწყლების კატაბოლიზმის გაძლიერებით, უჯრედების ნეკროზით, კანის დამწვრობითა და თირკმლის უკმარისობით.

ჰიპოკალიემიის დროს შეინიშნება ტახიკარდია, კუნთის ჰიპოტონია, აპათია, კანის სიმშრალე და მგრძნობიარობის გაზრდა, არტერიული წნევის შემცირება.

გოგირდი. ცოცხალ ორგანიზმებში გოგირდი წარმოდგენილია გოგირდის მჟავას ნაშთის, სულფჰიდრილისა და დისულფიდური ჯგუფების სახით. სულფჰიდრილის ჯგუფების დაუნაგვის შედეგად წარმოიქმნება დისულფიდური ბმა ანუ გოგირდის ხიდაკი და გოგირდის მჟავას ნაშთი. გოგირდის შემცველი ნაერთებია ზოგიერთი ცილა, ენზიმები, პეპტიდები, ამინომჟავები, ვიტამინები და კოენზიმები. გოგირდი მონაწილეობს ცისტეინის, გლუტათიონის, კოენზიმ-A-ს, მეთიონინის, ლიპოის მჟავასა და ვიტამინ თიამინისა და ბიოტინის შენებაში. გოგირდის მჟავას ნაშთები, ანიონის სახით, გვხვდება გლიკოზამინოგლიკანებსა და ტაურინში. სულფჰიდრილის ჯგუფები განსაკუთრებულ როლს ასრულებენ ცოცხალი სისტემის ფუნქციის გამოვლენაში. გოგირდი, ცისტეინის სახით, განსაკუთრებით დიდი რაოდენობითაა საყრდენ ქსოვილებში, თმებში, ბეწვსა და რქებში.

რკინა. რკინას განსაკუთრებული როლი ენიჭება ცხოველური ორგანიზმებისათვის. ცხოველებში რკინის საერთო რაოდენობის 70% ჰემოგლობინსა და მიოგლობინშია. ჰემოგლობინში რკინა ორვალენტი-

ანია. ჟანგბადთან დაკავშირებისას (ოქსიჰემოგლობინი) რკინის დაჟანგვის ვალენტობა არ იცვლება. რკინა მონაწილეობს აგრეთვე ციტოქრომების შენებაში, სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების ტრანსპორტში.

ვინაიდან დედის რძეში რკინის შემცველობა დაბალია ან პრაქტიკულად არ არის, ახალშობილები იბადებიან რკინის მარაგით (მეტალოპროტეინი ფერიტინი), რაც მათ ჰყოფნით დაახლოებით ერთი წლის განმავლობაში. გამონაკლისს შეადგენენ ის ცხოველები, რომლებიც დაბადებისთანავე იწყებენ დამოუკიდებელ კვებას და ამ გზით ივსებენ დანაკლისს რკინაზე. ადამიანის ორგანიზმში რკინის აბსორბცია დამოკიდებულია იმაზე თუ რა ფორმითაა ის საკვებში. ორგანულ ნაერთებთან კომპლექსის სახით, რკინის აბსორბცია, თავისუფალი რკინის სულფატთან შედარებით, 1.5-ჯერ უფრო ინტენსიურად ხდება.

2.3. მიკროელემენტები

ბორი. ბორი გავლენას ახდენს მიკროელემენტებისა და სტეროიდული ჰორმონების მეტაბოლიზმზე. ბორის გარეშე ირღვევა ძვლის ქიმიური შედგენილობა, სუსტდება წელვადობა და ძვალი ხდება მყიფე. ბუნებრივ საკვებში ბორი, კომპლექსების სახით, წარმოდგენილია პიდროქსილის ჯგუფების შემცველ ნივთიერებებში.

ქრომი. ცხოველურ ორგანიზმებში ქრომი გლუკოზის ტოლერანტული ფაქტორია (GTF). ქრომი წარმოქმნის კომპლექსებს ნიკოტინატთან, გლიცინთან, ცისტეინთან და გლუტამატთან. მისი თანაობისას აქტივდება ინსულინის მოქმედება, გავლენას ახდენს ნახშირწყლების, ლიპიდებისა და ცილების მეტაბოლიზმზე. მისი გავლენით დაახლოებით 17%-ით მცირდება სისხლში გლუკოზის რაოდენობა. როგორც ჩანს, ის კომპლექსურად არეგულირებს გლუკოზისა და ლიპიდების რაოდენობას, შედეგად, მცირდება გულის კორონალური დარღვევის რისკი.

სპილენძი. სპილენძის ნაკლებობა პირველად ახალშობილებში იქნა შენიშნული, რომლებიც მხოლოდ დედის რძით იკვებებოდნენ. ვინაიდან რკინის მსგავსად, დედის რძეში სპილენძის შემცველობა მცირეა, ამიტომ ახალშობილები სპილენძის მარაგით იბადებიან. სპილენძის დეფიციტზე პირველი კლინიკური ნიშნებია მიკროციტული მცირე ზომის ერითროციტები და ნორმოქრომული ანემია. ამ დროს მცირდება ღვიძლში ციტოქრომ C-ს რაოდენობა, მკვეთრად ეცემა ციტოქრომოქსიდაზას აქტივობა. გამოვლენილია სპილენძის პეპტიდთან დაკავშირებული Cu/Zn-პეროქსიდდისმუტაზას კომპლექსი. სპილენძი მონაწილეობს ისეთი ენზიმების შენებაში როგორიცაა ტიროზინაზა, ურატოქსიდაზა, დოფამინ-β-ჰიდროქსილაზა, ამინოქსიდაზა, ასკორბატოქსიდაზა, ციტოქრომოქსიდაზა და მონოფენოლმონოოქსიგენაზა. სპილენძი წარმოდგენილია აგრეთვე ზოგიერთი უხერხემლო ცხოველის სისხლის პიგმენტ ჰემოციანინში.

სპილენძის დეფიციტისას ჰემოგლობინის სინთეზი ქვეითდება, ფერდება ზრდა, ირღვევა ნერვული და კუნთოვანი ქსოვილის მოქმედება, აღინიშნება განაყოფიერების შეკავება, მაკრობის შეწყვეტა. ზოგიერთ ცხოველში (ცხვარი, თხა) შემჩნეული იქნა ზურგის ტვინის ნერვული ბოჭკოების ძლიერი დემიელინიზაცია, ადამიანებში – ნეიტროპენია და ოსტეოპოროზი. სპილენძი ჩართულია შემადგენელ ქსოვილში, ცენტრალური ნერვული სისტემის, პიგმენტ მელანინის, ქოლესტეროლის მეტაბოლიზმის, იმუნური სისტემის აქტივობისა და თერმული რეგულაციის პროცესებში. საკვებში კომპლექსის სახით, თავისუფალი სპილენძის სულფატთან შედარებით, სისხლით მისი აბსორბიცია 1.5-ჯერ უფრო მაღალია და დაახლოებით 1.5-ჯერ მეტი ხნით ინახება ღვიძლში.

მოლიბდენი. მოლიბდენი მოქმედებს როგორც ენზიმების კოფაქტორი, მონაწილეობს პურიტის, პირიმიდინის, პტერიდინისა და მათთან დაკავშირებული ნივთიერებების დეტოქსიკაციის პროცესებში. მოლიბდენის დეფიციტისა და სპილენძის ნაკლებობისას ზიანდება ძვლები და კუნთები. მოლიბდენი მონაწილეობს ქსანთინოქსიდაზას შენებაში. საკვებიდან მოლიბდენის სისხლით შთანთქმა, მოლიბდენსულფატთან შედარებით, 6.5-ჯერ უფრო ინტენსიურად ხდება და 10-ჯერ უფრო ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ინახება ღვიძლში.

სელენი. ცხოველური ორგანიზმებისათვის სელენის როლი პირველად ვირთაგვებზე იქნა შენიშნული. ერთი თვის განმავლობაში სელენისაგან თავისუფალი ჰომოგენური კაზეინით კვებისას, ღვიძლის უჯრედების ნეკროზის გამო ცხოველები უეცრად იხოცებოდნენ. გაირკვა, რომ ცხოველთა სიკვდილიანობის მიზეზი იყო სელენის უკმარისობა. სელენის მარილებით გამდიდრებული პროდუქტებით კვებისას ღვიძლში აღარ აღინიშნებოდა უჯრედების ნეკროზი. მოგვიანებით დადგენილი იქნა, რომ ორგანიზმში სელენის ჭარბი რაოდენობით დაგროვებისას ზიანდება კბილები, ვითარდება კარიესი. სელენის კარიესოგენული მოქმედების მექანიზმი ჯერ კიდევ არაა შესწავლილი.

სელენის პრედომინანტური ფორმაა სელენცისტეინი. სწორედ ასეთი სახით იქნა ის აღმოჩენილი. სელენცისტეინის ჩართვა ცილებში ხდება უშინაარსო უგა კოდონით. სელენცისტეინი უკავშირდება მხოლოდ სელენცისტეინილ-ს-რნმ-ს. სელენის მოხმარების დღიური ნორმა 724 მკგ-ია, თუმცა ამავე რაოდენობით თავისუფალი სელენი იწვევს ორგანიზმის მოწამვლას. საკვებთან ერთად დიდი რაოდენობით მიღებული სელენი 3-ჯერ უფრო ნაკლებ ტოქსიკურია, ვიდრე ნატრიუმსელენიტი. საგულისხმოა, რომ სელენის თანაობისას ნორმალურად მიმდინარეობს თირეოიდული ჰორმონების სინთეზი. ამავე დროს ის ამჟღავნებს ანტიოქსიდანტურ თვისებასაც. სელენი, ორგანულ ნივთიერებებთან კომპლექსური სახით, საკმაოდ ხანგრძლივად ინახება ღვიძლში, სისხლით ის 1.3-ჯერ უფრო აქტიურად აბსორბირდება ვიდრე ნატრიუმსელენიტი. დიაბეტით დაავადებულთა საკვებში არსებული

სელენის კომპლექსი, ნატრიუმსელენიტთან შედარებით, დაახლოებით 120-ჯერ უფრო აძლიერებს ცილების არაენზიმურ გლიკირებას.

სილიციუმი. ადამიანის ორგანიზმში სილიციუმი წარმოდგენილია თავისუფალი და დაკავშირებული სახით, აბსორბცია დამოკიდებულია მის ფორმაზე. სილიციუმი აქტიურად მონაწილეობს ძვლისა და შემაერთებელი ქსოვილის კალციფიკაციის პროცესში. მას განსაკუთრებული როლი ენიჭება საღი თმისა და დერმის ფორმირებაში.

ვანადიუმი. უახლესი მონაცემებით ვანადიუმით ხდება Na^+, K^+ -ატფაზას, ფოსფორილტრანსფერაზას, ადენილატციკლაზასა და პროტეინკინაზას აქტივობის რეგულაცია. ვანადიუმი აქტიურად მონაწილეობს ჰორმონების, გლუკოზის, ლიპიდებისა და განსაკუთრებით, კბილის სხვადასხვა ქსოვილებში მიმდინარე მეტაბოლურ პროცესებში. ვანადიუმი, ისე როგორც მისი ზეჟანგი, საკმაოდ დაბალი ტოქსიკურობით გამოირჩევა.

თუთია. თუთია, ორგანული კომპლექსების სახით, თითქმის ყველა უჯრედშია წარმოდგენილი. თავისუფალ, არაორგანულ ფორმასთან შედარებით, ის გაცილებით ადვილად აბსორბირდება ორგანიზმის მიერ. თუთია ორგანიზმში არის თავისუფალი და ალბუმინებთან ან მეტალოენზიმებთან დაკავშირებული. საკვებში თუთია უპირატესად პეპტიდებს უკავშირდება (კარბონატდეჰიდრატაზა, სუპეროქსიდდისმუტაზა). კარბონატდეჰიდრატაზა ერიტროციტებშია წარმოდგენილი, ხელს უწყობს პლაზმაში გახსნილი ნახშირმჟავას დაშლას და ნახშირორჟანგის გამოყოფას. თუთია მონაწილეობს ინსულინის სუპერთეულების აგრეგაციაში და უზრუნველყოფს ინსულინის ჰორმონულ აქტივობას. თუთია დიდი რაოდენობითაა სასქესო და კუჭქვეშა ჯირკვლებში, სპერმაში, ღვიძლში, კუნთებსა და ძვლებში.

ადამიანებში თუთიის დეფიციტი იწვევს ალოპეციას (**alopecia**), ქათმის სიბრმავეს, იმპოტენციას, ზრდის შეჩერებას, იქმნება პრობლემები დერმაზე, ქვეითდება იმუნური აქტივობა, ჭრილობის შეხორცების პროცესი, მადა და სხვ. თუთიის დეფიციტით გამოწვეული დარღვევების მეურნალობა შესაძლებელია საკვებში ZnCO_3 -ის 0.02%-ანი ხსნარის დამატებით ან მცენარეული პროდუქტების, კერძოდ, სოიასა და ნუშის მიღებით, რომლებიც ჭარბი რაოდენობით შეიცავენ თუთიას. ადამიანისათვის თუთიის მინიმალური დღიური ნორმა 5-10 მგ-ის ფარგლებში მერყეობს. ორგანული კომპლექსების სახით სისხლით თუთიის აბსორბცია, თუთიის გლუკონატთან შედარებით, 6.5-ჯერ, ხოლო, ოროტატთან შედარებით - 3-ჯერ უფრო ინტენსიურად ხდება. თუთიის სულფატთან შედარებით კომპლექსის სახით ის 2-ჯერ უფრო ხანგრძლივი დროით ინახება ღვიძლში.

ფტორი. ფტორი ჭარბი რაოდენობითაა ძვლებსა და კბილის ქსოვილში (10-30%). კბილის ემალში მისი შემცველობა 120-150 მგ%-ია. ფტორს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ემალის სიმტკიცეში. ემალში ფტორის სიმცირე იწვევს ემალის რღვევას, სიჭარბე კი - მის ლაქიან-

ობას. კბილის ემალის სიმტკიცის პროფილაქტიკის მიზნით გამოიყენება ფტორის შემცველი კბილის პასტები.

კობალტი. კობალტი მონაწილეობს ანტიანემიური ვიტამინ B₁₂-ის შენებაში. მისი ნაკლებობისას აღინიშნება სისხლის წარმოქმნის შეკავება და ნერვული სისტემის ფუნქციის მოშლა. კობალტის განსაკუთრებული როლი ცხოველებისათვის მკვეთრად გამოვლინდა იმ რეგიონებში, სადაც ნიადაგში ის ძალზე მცირე რაოდენობით იყო, ცხვარსა და რქოსან საქონელში აღინიშნა სისხლის ანემია და ცხოველების სიკვდილიანობა. ნიადაგში კობალტის მარილის შეტანით ცხოველთა დაცემა აცილებული იქნა.

იოდი. იოდი ძირითადად ფარისებრ ჯირკვალშია. იოდი მონაწილეობს ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის თიროქსინის შენებაში. ერთ მოლ თიროქსინში 4 მოლი იოდია. იოდს შეიცავს წყალმცენარეები, იოდის რაოდენობა ჭარბადაა ზღვის სანაპირო ზოლის ატმოსფეროში. იოდის სიმცირე იწვევს შემაერთებული ქსოვილის ინტენსიურ ზრდას და ვითარდება ჩიყვი. იოდის ჭარბი რაოდენობით მიღებისას ვითარდება ბაზედოვის დაავადება. ამიტომ, იოდით თვითმკურნალობა სახიფათოა. არსებობს ჩიყვით დაავადების რეგიონები, სადაც განსაკუთრებით იგრძნობა სასმელ წყალში იოდის დეფიციტი. ასეთ რაიონებში მცხოვრებ მოსახლეობას სპეციალურად ამარაგებენ იოდით გამდიდრებულ სუფრის წითელი მარილით.

ქლორი. ქლორის რაოდენობა უჯრედგარე სივრცეში 90-108 მმოლ/ლ ფარგლებში მერყეობს და მკვეთრად იცვლება ნატრიუმის კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით. ქლორის კონცენტრაციის გაზრდისას ძლიერდება მეტაბოლური აციდოზი (ჰიპერქლორემია). გამოვლენილია აგრეთვე ე.წ. მემკვიდრული დაავადება ქლორიდდარეა, როცა აღინიშნება ქლორის იონებისა და კალციუმის იონების გაძლიერებული სეკრეცია.

2.4. ტოქსიკური მძიმე მეტალები

ტოქსიკური მძიმე მეტალები გარემოს გამაჭუჭყიანებელ არაორგანულ ნივთიერებათა ერთ-ერთი დიდი ჯგუფია, რომელთა უარყოფითი მოქმედება უკანასკნელ ხანებში მძიმე ტვირთად დააწვა ჩვენი პლანეტის მოსახლეობას. სამეცნიერო ტექნიკური რევოლუციის შედეგად იმდენად გაჭუჭყიანდა ბიოსფერო, რომ ადამიანის სიცოცხლეს საფრთხე შეექმნა.

გამაჭუჭყიანებელ ნივთიერებებს შორის კნორტეს (1974) სტრეს-ინდექსის თანახმად მძიმე მეტალებს, როგორც ტოქსიკურ ნივთიერებებს, მესამე ადგილი უკავია. მძიმე მეტალები საკმაო რაოდენობით ხვდება ადამიანის ორგანიზმში საკვებიდან, წყლიდან, მანქანების გამონაბოლქვი აირებიდან, ნიადაგიდან და სხვ. მძიმე მეტალების მრავალი წარმომადგენელი ადვილად იხსნება ლიპიდებში, რის გამოც ხდება

მათი უჯრედშიდა დაგროვება. მდინარეებსა და ტბებში მობინადრე ცხოველებში მძიმე მეტალების მცირე რაოდენობით შემცველობის მიუხედავად, ორგანიზმში დეპონირების შედეგად, მათი რაოდენობა შეიძლება 10-ჯერ და მეტად გაიზარდოს.

დღეისათვის მძიმე მეტალების გავრცელების სამი ძირითადი გზა გამოიკვეთა: 1. აბიოტური (ქარისმიერი ეროზია, წყლის ცირკულაცია), ბიოტური (საკვები პროდუქტები) და ანთროპოგენული (სასუქები, პესტიციდები, მანქანებისა და საწარმოთა გამონაბოლქვი და სხვა.)

მძიმე მეტალებიდან განსაკუთრებით მაღალი ტოქსიკურობით გამოირჩევა ვერცხლისწყალი (Hg), ტყვია (Pb), კადმიუმი (Cd) და არსენიტი (As).

2.4.1. მძიმე მეტალების ტოქსიკური მოქმედების ქიმიური საფუძვლები

მძიმე მეტალები განსაკუთრებით სახიფათოა კათიონური და ნახშირწყალბადებთან დაკავშირებული ფორმების სახით. მძიმე მეტალების ტოქსიკურობა ვლინდება სულფჰიდრილის ჯგუფების (-SH) შებოჭვის შედეგად მათ მიმართ მაღალი თვისობის გამო. სულფჰიდრილის ჯგუფების შებოჭვა საკვების მონელებისას საკვებშივე არსებული მძიმე მეტალებით ხდება, რაც იწვევს ცილების კონფორმაციულ ცვლილებებს და ზოგიერთი ენზიმის ინაქტივაციას. შედეგად, კავდება მრავალი მეტაბოლური პროცესი, ირღვევა ცილების ფუნქციები, რასაც შედეგად შეიძლება მოჰყვეს უმძიმესი პათოლოგიები, სიკვდილიც კი. -SH ჯგუფებსა და მძიმე მეტალებს (M^{2+}) შორის რეაქცია შეიძლება შემდეგი სახით წარმოვიდგინოთ:

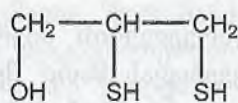


რეაქციის შედეგად მიიღება მძიმე მეტალისა და -SH ჯგუფების მდგრადი პროდუქტი და თავისუფალი წყალბადის იონები. -SH ჯგუფისაგან განსხვავებით, გოგირდწყალბადთან (H_2S) მძიმე მეტალის ურთიერთქმედებისას წარმოიქმნება უხსნადი ნივთიერება.

2.4.2. მძიმე მეტალებით მოწამლული ადამიანების მკურნალობა

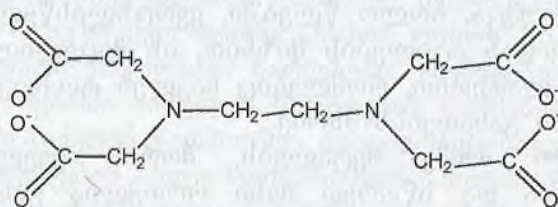
მძიმე მეტალებით მოწამლული ადამიანების სამკურნალოდ დღეს ფართოდ გამოიყენება ისეთი ნივთიერებები, რომლებიც მძიმე მეტალების მიმართ, ენზიმებთან და საერთოდ ცილებთან შედარებით, გაცილებით მაღალი თვისობით გამოირჩევიან. ასეთი ნივთიერებებით ორგანიზმის დამუშავებისას შესაძლებელია სხეულიდან მძიმე მეტალების სოლუბილიზაცია და მათი სრული ელიმინაცია. ერთ-ერთი ასეთი ტიპის ნაერთი, რომელიც ტყვიისა და ვერცხლისწყლით მოწამლულ ადამიანთა სამკურნალოდ გამოიყენება არის ბრიტანული ანტი-ლევის-

იტი (**British Anti-lewisite**) (**BAL**), რომელიც შეიცავს ორ -SH ჯგუფს და რომელიც მაქსიმალური თვისობით რეაგირებს მძიმე მეტალებთან.



ანტი-ლევისიტი

ამ მიზნით გამოიყენება აგრეთვე ეთილენდიამინტეტრააცეტატი (ედტა), რომლის მეშვეობით ადვილად ხდება ორვალენტიანი იონების შებოჭვა და სოლუბილიზაცია, რაც შემდგომში, ხსნადი ფორმით, მძიმე მეტალებთან ერთად გამოიყოფა ორგანიზმიდან.



ედტა

მძიმე მეტალებით მოწამლული ადამიანების ედტა-თი მკურნალობა სასურველია დაიწყოს მოწამელიდან რაც შეიძლება მალე, ვიდრე გამოვლინდება ნევროლოგიური დარღვევები.

ცხოველურ ორგანიზმებში მძიმე მეტალების დეტოქსიკაციის მექანიზმებში აქტიურად მონაწილეობს აგრეთვე ენდოგენური წარმოშობის დაბალმოლეკულური, ამინომჟავა ცისტეინითა და შესაბამისად სულფჰიდრილის ჯგუფებით მდიდარი ცილა მეტალოთიონეინი, რომელიც საკმაოდ დიდი რაოდენობით იკავშირებს მძიმე მეტალების იონებს და აქტიურად მონაწილეობს ტოქსიკური თავისუფალი რადიკალების აცილების პროცესში. მეტალოთიონეინი სინთეზირდება ღვიძლში. რეაქცია აქტივდება ზოგიერთი ციტოკინით, ჰორმონითა და ბაქტერიული წარმოშობის ენდოტოქსიკური ლიპოპოლისაქარიდებით.

გარემოს ეკოლოგიური გაჯერების გამო ცოცხალ ორგანიზმებში მძიმე მეტალების აკუმულაცია ძლიერდება. ამ მხრივ განსაკუთრებული აქტიურობით გამოირჩევა ვერცხლისწყალი. მაგალითად, ხამანწყებსა და ორსაგდულიან მოლუსკებში ვერცხლისწყლის კონცენტრაცია, კადმიუმთან შედარებით, 10.000-ჯერ უფრო მეტია, ვიდრე იმ წყალში, რომლებშიც ისინი ბინადრობენ. ბუნებრივ წყლებში არსებული მძიმე მეტალების ტოქსიკური ეფექტი დამოკიდებულია pH-ზე, ხსნად და სუსპენდირებულ ალკილნახშირწყალბადების რაოდენობაზე, რომელთა მეშვეობით ძლიერდება მეტალური კომპლექსების ფორმირება და აბსორბცია. საბედნიეროდ, სასმელი წყლების დიდ უმრავლესობაში მძიმე მეტალების რაოდენობა იმდენად მცირეა, რომ ისინი არ უქმნიან პრობლემებს ადამიანის ჯანმრთელობას. თუმცა არის გამონ-

აკლისებიც. თევზებში, რომლითაც ჩვენ ვიკვებებით, არსებული მძიმე მეტალები საკმაოდ ჭარბადაა და დიდი ნაწილი სწორედ წყლიდანაა აკუმულირებული.

ადამიანებისა თუ სხვა ცხოველების მიერ მეტალების შთანთქმა განისაზღვრება მიღებული საკვებიდან მათი შეწოვის სიჩქარით. შეწოვის სიჩქარე კი დამოკიდებულია ნივთიერების კონცენტრაციაზე. შეწოვის სიჩქარე ნივთიერების კონცენტრაციის პროპორციულია.

2.4.3. ვერცხლისწყალი

ვერცხლისწყალს მრავალმხრივი გამოყენება აქვს. ვერცხლისწყალი გამოიყენება ქუჩების გასანათებელ ფლუორესცენტულ ნათურებსა და ლამპებში. თუმცა, ბოლო წლებში, ვერცხლისწყლით გარემოს გატუჩყიანების თავიდან აცილების მიზნით, ის შეცვლილი იქნა ნატრიუმის ორთქლის ლამპებით, რომლებიც ნაკლებ ტოქსიკურია და გაცილებით ეფექტური განათების მხრივ.

ვერცხლისწყალი მძიმე მეტალებს შორის ყველაზე უფრო აქროლადი მეტალია და სწორედ მისი ორთქლია განსაკუთრებით საშიში. აღნიშნულიდან გამომდინარე, უსაფრთხოების დაცვის მიზნით, ვერცხლისწყალთან მუშაობისას, აუცილებელია სპეციალური სისტემის გამოყენება.

სამწუხაროდ, ბუნებაში ვერცხლისწყლის გავრცელება სულ უფრო იზრდება. ვერცხლისწყალი ჭარბი რაოდენობით გროვდება ტბებში, რომლებიც ნაკლებად განაზღვრება. მაგალითად, შვედეთის ზოგიერთ ტბაში იმდენად გაიზარდა ვერცხლისწყლის შემცველობა, რომ იქ თევზის ჭერა აიკრძალა. ვერცხლისწყლით გატუჩყიანებულ ტბებში მოპოვებულ თევზებში ვერცხლისწყლის შემცველობა, მისგან თავისუფალ ტბებში მოპოვებულ თევზებთან შედარებით, 7-ჯერ მეტი აღმოჩნდა (700 მკგ/კგ).

თხევადი ვერცხლისწყალი ნაკლებ ტოქსიკურია და ადვილად ხდება ორგანიზმიდან მისი გამოყოფა. აღნიშნულის მიუხედავად, ბავშვებს არ უნდა მიეცეს ვერცხლისწყლით თამაშის საშუალება, ვინაიდან, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სახიფათოა მისი ორთქლის ჩასუნთქვა. ჩასუნთქვის შემდეგ ფილტვებიდან ის გადადის სისხლში, გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერში და ხვდება თავის ტვინში, რაც სერიოზულ ნევროლოგიურ დარღვევებს იწვევს.

უკანასკნელ ხანებში, განვითარებულ ქვეყნებში საკმაოდ ეფექტურად შეამცირეს ინდუსტრიული საწარმოებიდან ატმოსფეროში ვერცხლისწყლის გამოყოფა, მაგრამ ამით პრობლემა არ მოიხსნა. ვერცხლისწყლის ორთქლის გამოყოფა ინტენსიურად ხდება მეტალებისა და ცემენტის წარმოებისას, ვერცხლისწყლის შემცველი პერბოციდების დამზადების პროცესში, ქვანახშირის წვის დროს, ზეთების წვისას, აკუმულატორებისა და ბატარეების ნარჩენებიდან და სხვ. მართო

დედამიწის ქერქიდან, ნარჩენების სახით, ატმოსფეროში ვერცხლისწყლის ყოველწლიური გამოყოფა რამდენიმე ასეულ ტონას აღემატება. ორთქლის სახით ის საკმაოდ შორ მანძილზე ვრცელდება სხვადასხვა სახის ნაწილაკებთან დაკავშირებულ მდგომარეობაში, რაც საბოლოოდ ილექება ნიადაგსა და წყლებში. ვარაუდობენ, რომ ჩრდილოეთის ზღვაში ფრინველებისა და სელაპების რიცხოვნობის შემცირების ერთ-ერთი მიზეზი მათ ორგანიზმში ვერცხლისწყლის დიდი რაოდენობით დაგროვება უნდა იყოს.

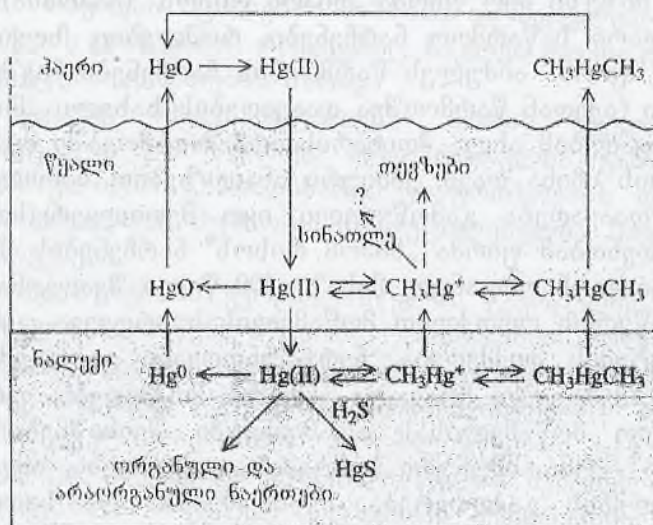
1956 წელს იაპონიის ერთ-ერთ რეგიონში 292 ადამიანი დაავადდა გაურკვეველი მიზეზით, აქედან 62 გარდაიცვალა. დაავადებისას აღინიშნებოდა კიდურების პარალიზება, ავადმყოფებს უჭირდათ მოძრაობა, დაუქვეითდათ მხედველობა. მხოლოდ შვიდი წლის შემდეგ გაირკვა, რომ ამის მიზეზი იყო ფირმა „ნიპონ რისოს“ (იაპონია) ვერცხლისწყლით მდიდარი საწარმოო ნარჩენები, რომლებიც ზღვის ნაპირზე ჩაედინებოდა. ფირმა აიძულეს წარმოების ნარჩენები ჩაეშვათ მდინარე მინამატაში (აქედან წარმოიშვა დაავადების სახელი „მინამატა“. საიდუმლო დაავადებამ ახლა მდინარისპირა მიდამოებში მცხოვრებ მეთევზეთა შორის იჩინა თავი. ქიმიური ანალიზებით საბოლოოდ დადგინდა, რომ დაავადება გამოწვეული იყო მეთილვერცხლისწყლით, რომლის რაოდენობამ ფირმა „ნიპონ რისოს“ ნარჩენების წყალხსნარების ყოველ მილიონ ორგანულ მასაზე 100 წილი შეადგინა.

ვერცხლისწყლის ორთქლით მოწამვლისას ირღვევა ცენტრალური ნერვული სისტემის მოქმედება, ნერვ-კუნთოვანი გადაცემა, კავდება SH ჯგუფების შემცველი მრავალი ენზიმის მოქმედება. ვერცხლისწყლის ორთქლით მოწამვლისას ადამიანებში შეინიშნება კბილების ლაქიანობა და ცვენა, იმუნური სისტემის დაქვეითება, ინფექციებისადმი მიდრეკილების გაძლიერება, მეხსიერებისა და საორიენტაციო რეაქციების გაცუდება. ვერცხლისწყლის ორთქლით მწვავე ფორმით მოწამვლისას ადამიანი საკუთარ სახლსაც ვერ აგნებს.

მაკე ვირთაგვებში 0.2-0.5 მკ ვერცხლისწყლის მეთილირებული სახით ორალურად შეყვანისას ის მალე აღმოჩნდა პლაცენტასა და ნაყოფში. ახალშობილებში აღინიშნა სახის ანომალიები. ვერცხლისწყლის სხვადასხვა ალკილნაერთების კონცენტრაციისა და ექსპოზიციის ხანგრძლივობისაგან დამოკიდებულებით ძლიერი გადახრები გამოვლენილი იქნა ქრომოსომების დონეზეც.

ვერცხლისწყალი, „კბილის ამაღგამის“ სახით, გამოიყენებოდა, კბილის დასაბუენად. ვინაიდან ვერცხლისწყალი პირის ღრუში ორთქლდებოდა და პრობლემებს უქმნიდა ადამიანის ჯანმრთელობას, მისი გამოყენება სტომატოლოგიაში, კბილის დასაბუენად, აიკრძალა. საგულისხმოა ისიც, რომ გარემოს გატუჭყიანების თვალსაზრისით ძალზე სასიფათო აღმოჩნდა ადამიანთა კრემაცია, მაღალ ტემპერატურაზე ამაღგამის დაშლის შედეგად ატმოსფეროში ვერცხლისწყლის ორთქლის გამოყოფის გამო.

მდინარეებისა და ტბების ჭუჭყიან ნალექებში, განსაკუთრებით უჟანგბადო რეჟიმში, ანაერობული მიკროორგანიზმების მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი ვერცხლისწყლის იონი (Hg^{2+}) კოვალენტურად კავშირდება მეთილ ანიონთან და წარმოიქმნება თხევადი დიმეთილვერცხლისწყალი ($Hg(CH_3)_2$). მეთილის ჯგუფის წყაროა მეთილკობალამინი, ვიტამინი B_{12} . დიმეთილვერცხლისწყალი სწრაფად ორთქლდება წყლიდან, ვიდრე გარდაიქმნება მონომეთილ ფორმად. დიმეთილვერცხლისწყალი წყლის ზედაპირზე განიცდის ფოტოდეგრადაციას, წარმოქმნილი ჯერ კიდევ უცნობი პროდუქტები ილექება ტბების ფსკერზე. ქვემოთ სურათზე მოცემულია ტბების წყალსა და ატმოსფეროს შორის ვერცხლისწყლის მიმოქცევის სქემა.



სურათი 2.4.3.1. ატმოსფეროს, წყალსა და ნალექებს შორის ვერცხლისწყლისა და მისი შენაერთების მიმოქცევა.

სამწუხაროდ, ადამიანებში ვერცხლისწყალი უპირატესად მეთილვერცხლისწყლის სახითაა და ის ძირითადად თევზების პროდუქტებიდან ხვდება ორგანიზმში. ეს განპირობებულია იმით, რომ თევზები, საკვებთან ერთად, ადვილად შთანთქავენ ვერცხლისწყალს ლაყურებით.

ასაკოვან თევზებში გაცილებით მეტია მეთილვერცხლისწყალი მასთან გახანგრძლივებული შეხებისა და აკუმულაციის გამო. ტბების თევზებში ვერცხლისწყლის შემცველობა განსაკუთრებით მაღალია მუხავე წყლებში, რაც მუხავე არეში ვერცხლისწყლის მეთილირების გაძლიერებითაა გამოწვეული. ადამიანის ორგანიზმში მეთილვერცხლისწყლის ნახევარდაშლის პერიოდი, სულფჰიდრილის ჯგუფების მიმართ მისი მაღალი თვისობისა და ლიპიდებში კარგი ხსნადობის გა-

მო 70 დღეა. დადგენილი ნორმის მიხედვით საკვებში ვერცხლისწყლის მინიმალური რაოდენობა 0.5 პპმოლს არ უნდა აღემატებოდეს.

ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ გაკეთებული იქნა დასკვნა, რომ თუ თმაში მეთილვერცხლისწყლის რაოდენობა 10-20 პპმოლზე მეტია, ეს იმაზე მიგვანიშნებს, რომ ფეხმძიმე ქალის სისხლში უკვე არის საკმარისი რაოდენობით მეთილვერცხლისწყალი და საჭიროა დროულად იქნას დაწყებული ჩანასახის მკურნალობა. ასეთი შემთხვევები საკმაოდ ხშირია განსაკუთრებით იმ ქვეყნებში სადაც მასიურად იყენებენ თევზის პროდუქტებს საკვებად (მაგალითად, ჩრდილოეთ კანადა).

ვერცხლისწყლის ორგანული შენაერთები, როგორც ფუნგიციდები, გამოიყენება სოფლის მეურნეობაშიც. ნიადაგთან კონტაქტის შედეგად ის იშლება და წარმოიქმნება ვერცხლისწყლის უხსნადი ფორმა თიხისა და ორგანულ ნივთიერებათა სულფჰიდრილის ჯგუფებთან დაკავშირების შემდეგ.

მეთილვერცხლისწყლის ტიპის ფუნგიციდებით მარცვლოვანების დამუშავების შედეგად ასეულობით ადამიანი დაიდუპა ერაყსა და ამერიკაში. შედეგთა და კანადაში მეთილვერცხლისწყლით მარცვლოვანების დამუშავების შედეგად მნიშვნელოვნად შემცირდა ფრინველების რიცხოვნება. სამხრეთ ამერიკასა და დასავლეთ ევროპაში დღეს უკვე კატეგორიულად აიკრძალა სოფლის მეურნეობაში ფუნგიციდების სახით მეთილვერცხლისწყლის გამოყენება. დადგენილია, რომ თმაში Hg^{2+} -ის 50 პპმოლის შემცველობის დროს ადამიანებში უკვე აღინიშნება მხედველობის გაცუდება და სხვა სახის დარღვევები.

ვერცხლისწყალი მთის ქანებიდან და ნიადაგიდან ბუნებრივად გადადის წყალში, რაც ხშირად ქანების ეროზიისა და მათზე ადამიანების ზემოქმედების შედეგია. მცენარეული სავარგულების მორწყვისას შეიძლება წყალში გამოთავისუფლდეს ვერცხლისწყალი. მაგალითად, კვებეკსა და მანიტობაში ჰიდროელექტროსადგურების დამბების მშენებლობისას ახლად დატბორილ ნიადაგის ზედაპირიდან საკმაოდ დიდი რაოდენობით გამოიყოფა მეთილვერცხლისწყალი, რომელიც ნიადაგში არსებული ვერცხლისწყლიდან წარმოიქმნება, ნაწილის სინთეზი კი ხდება ანაერობული ბაქტერიების ზემოქმედების შედეგად ნიადაგიდან გამოთავისუფლებული Hg^{2+} -ის ხარჯზე.

ვერცხლისწყლის შენაერთებიდან ყურადღებას იპყრობს ფენილვერცხლისწყალი ($C_6H_5-Hg^+$), რომელიც თეთრი საღებავების დასამზადებლად გამოიყენება. ფენილვერცხლისწყალი საკმაოდ ტოქსიკურია ადამიანებისათვის, ვინაიდან მისი დაშლის შედეგად თავისუფლდება Hg^{2+} . ვერცხლისწყლის ანტისეპტიკური და დამცველობითი უნარის გამო, მისი ზოგიერთი შენაერთი გამოიყენება ფარმაცევტულ მრეწველობასა და კოსმეტიკაში.

2.4.4. ტყვია

ტყვიით ადამიანის მოწამელის ფაქტები ჯერ კიდევ ჩვ.წ. აღმდე. 150 წლის წინათ იყო ცნობილი. ძველმა ბერძენმა ექიმმა ნიკანდრ კოლოფონსკიმ აღწერა ტყვიით მოწამლულ ადამიანთა სიმპტომები. ზოგიერთი ისტორიკოსის აზრით სწორედ ტყვიის ჭურჭელმა ითამაშა გადამწყვეტი როლი რომის იმპერიის დაშლაში. მართლაც, უახლესი მონაცემებით, რომაელების ძვლებში, თანამედროვე ამერიკელებთან შედარებით, ტყვიის შემცველობა 100-ჯერ უფრო მეტი აღმოჩნდა. არის მოსაზრება, რომ ნაპოლეონიც ტყვიით იქნა მოწამლული.

ატმოსფეროში ტყვიის შემცველობა ინტენსიურად იზრდება, ამიტომ, დღეს მთელი რიგი სახელმწიფოები დაინტერესებულია ისეთი ტექნოლოგიების შემუშავებით, რაც საგრძნობლად შეამცირებს ატმოსფეროსა და ნიადაგში მის შემცველობას. უკანასკნელ წლებში მსგავსი ღონისძიებები წარმატებით იქნა განხორციელებული დასავლეთის მრავალ ქვეყანაში.

ტყვია ადვილად შეიძლება დამუშავდეს და მიეცეს ნებისმიერი ფორმა. ანტიკურ ხანებში ტყვია წარმატებით გამოიყენებოდა როგორც სამშენებლო მასალა. რომაელები ტყვიას იყენებდნენ წყლის მიღებისა და ჭურჭლის დასამზადებლად. როგორც გრენლანდიის აისბერგების ანალიზებით იქნა დადგენილი, ყინულში ტყვიის შემცველობა, რენესანსის პერიოდთან შედარებით, ყველაზე მაღალი იყო რომის იმპერიის ხანაში. ტყვია, კალასთან ერთად, დღესაც წარმატებით გამოიყენება სამშენებლო ინდუსტრიაში მეტალების დასაკავშირებლად, სამონადირეო საფანტის დასამზადებლად და სხვა. ხშირია შემთხვევები, როცა ფრინველები ტყვიით მოწამელის მსხვერპლი ხდებიან ნადირობის დროს ნასროლი ტყვიის გადაყლაპვის შედეგად. ჩრდილოეთ ამერიკაში გაგარები იხოცებოდნენ თევზაობის დროს ჩაძირული ტყვიის გადაყლაპვის შედეგად.

ტყვია არ ქმნის გარემოსათვის პრობლემებს, ვიდრე მისგან არ წარმოიქმნება ხსნადი იონი. იონური ტყვია წარმოქმნის იონურ სულფიდებს PbS , $Pb^{2+}S^{2-}$. ელემენტური ტყვია, მიუხედავად გოგირდმუავასთან მისი კონტაქტისა, როგორც ელექტროდი, მდგრადია და წარმატებით გამოიყენება ტყვიის ბატარეებში. არაა სასურველი ტყვიის ან ტყვიით მოჭიქულ ჭურჭელში ხანგრძლივი დროით შენახული წყლის თუ სხვა სახის სასმელის მიღება. სასმელ წყალში მძიმე მეტალების შემცველობის სტანდარტები მოცემულია ცხრილში 2.4.4.1.

ცხრილი 2.4.4.1.

ჯანმრთელობის საერთაშორისო ორგანიზაციის (ჯსო) მიხედვით სასმელ წყალში მძიმე მეტალების შემცველობის სტანდარტული ნორმები

მეტალი	ჯსო
As	10 ppb
Cd	3 ppb
Pb	10 pab
Hg	1 ppb
ppb - ბილიონის ერთეული წილი	

2.4.4.1. ტყვია და საქართველოს პრობლემები

მას შემდეგ რაც საქართველო გახდა ევროპისა და აზიის დამაკავშირებელი სატრანზიტო ქვეყანა, უმწვავესად დადგა ტრასების გასწვრივ აირსა და ნიადაგში ტყვიის გავრცელების პრობლემა. საქართველოში მოსახლეობა ძირითადად გზების სიახლოვეს სახლდებოდა, დღეს იგივე მდგომარეობაა იმ განსხვავებით, რომ გაიზარდა ტრანსპორტის მოძრაობა და საგრძნობლად იმატა ტრასის გასწვრივ აირსა და ნიადაგში ტყვიის რაოდენობამ ავტოტრანსპორტის გამონაბოლქვის ხარჯზე. მაშინ, როცა უცხოეთში ტრასიდან 500 მეტრის სიახლოვეს, მცენარეული საფარი ზონების მიუხედავად კატეგორიულადაა აკრძალული საკვების მოპოვება და საქონლის ძოვება, ჩვენს პირობებში ეს ნორმები დარღვეულია და არავინ იცის, თუ რა შედეგებს მოუტანს მოსახლეობას ის მომავალში.

უახლესი მონაცემებით საქართველოში, ტრასის მიმდებარე ტერიტორიებზე, მნიშვნელოვნად გაიზარდა ტყვიის შემცველობა მცენარეებში. ტყვიის სიჭარბისას მტვრის მარცვალი ხდება სტერილური, მცირდება განაყოფიერების პროცესი, ითრგუნება მტვრის მარცვლის მილის ზრდა, ირღვევა თითისტარას გაყოფა, ხშირია თითისტარადან ქრომოსომების ამოვარდნის შემთხვევები. მძიმე მეტალებით განსაკუთრებით გატყუჩიანებულია რუსთავი, გორი, ხაშური და თბილისი. სამწუხაროდ, 2004 წელს, ინტერნეტში განთავსებული ინფორმაციის მიხედვით, ევროპაში, თბილისი ყველაზე ტუტყიან ქალაქადაა აღიარებული. ბრიტანეთის კომპანია **AEA-Technology**-ის თანახმად, ეს განპირობებულია მანქანების ტექნიკური გაუმართაობითა და უხარისხო ბენზინით.

როცა ტყვიით გატყუჩიანებული ქალაქის ქუჩის მტვერი ინექცირებული იქნა ვირთაგვებში, მათ ავთვისებიანი სიმსივნე განუვითარდათ.

ტყვიის უარყოფითი გავლენა ადამიანზე განსაკუთრებით მწვავედ ვლინდება ნერვული ქსოვილის დონეზე. ტყვიის ბუნებრივი კონცენტრაციის პირობებშიც კი (<1 მკმოლ/კგ), აღინიშნება ორგანიზმებზე

მისი უარყოფითი გავლენა. ტყვიის 20 მკმოლი/კგ კონცენტრაციის პირობებში, სულფჰიდრილის ჯგუფების შებოჭვის გამო, კავდება ერთოროციტების მემბრანული Ca^{2+} -ატფ-აზას მოქმედება და Ca^{2+} -ის ტრანსპორტი, რასაც თან სდევს ერთოროციტების ლიზისი. ტყვიის მტვრის ზემოქმედებისას, სტამბის მუშებში, ხშირად აღინიშნებოდა კუჭის მუავიანობის დაქვეითება და კუჭის ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარება.

საკვებ პროდუქტებში ტყვია ხვდება ხელსაწყო-დანადგარებიდან, შესაფუთი მასალიდან, გარემოდან. ტყვიის წყარო შეიძლება იყოს ტყვიით მოჭიქული კერამიკული ჭურჭელი, კონსერვებისა და სასმელების მეტალის ქილები, ტყვიის შემცველი თეთრი საღებავები და სხვა. ტყვიის მაღალი ტოქსიკურობის გამო საღებავებში მისი რაოდენობა 50%-იდან 0.06%-დე შეამცირეს.

ძალზე საინტერესო კორელაცია იქნა გამოვლენილი ადამიანის სისხლსა და ბენზინში ტყვიის შემცველობას შორის. დადგენილ იქნა, რომ ბენზინში ტყვიის შემცირების პარალელურად შემცირდა ადამიანების სისხლში ტყვიის შემცველობაც. ერთ ლიტრ სისხლში 8 მკგ ტყვიის შემცველობისას ადამიანებში აღინიშნება ანემია. ასეთი ძვრები ბავშვებში უკვე ტყვიის 4 მკგ პირობებშიც კი ვლინდება. ტყვიით ქრონიკული მოწამვლისას ვითარდება ჰიპერტონია, რაც თირკმლის დაზიანებითაა განპირობებული.

ტყვიის ერთ-ერთი ყველაზე ძლიერი დეპონატორია ძვალი. ტყვიის მაღალი კონცენტრაციისას ირღვევა გაძვლების პროცესი, ვიტამინ D-ს მეტაბოლიზმი, აღინიშნება ძვლების დეკალციფიკაცია და მტვრევადობის გაზრდა. ასაკოვან ადამიანებში ძვლების განწოვის ან დაავადებისას, ხდება ტყვიის გამონთავისუფლება და სისხლში მისი კონცენტრაციის გაზრდა, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს მის ტოქსიკურობას.

ცხოველებისა და ადამიანების სისხლში ტყვიის სიჭარბისას აღინიშნება სტერილურობა, სპერმატოზოიდების მოძრაობის შეკავება, ნაადრევი მშობიარობა და ხშირად სიკვდილიც კი. როგორც გაირკვა, სისხლში ტყვიის ჭარბი რაოდენობის პირობებში ქვეითდება ბავშვების ინტელექტი, ცუდდება ხანმოკლე მეხსიერება, უარესდება კითხვის უნარი და ანბანის დამახსოვრებაც კი (Daland et al., 1997).

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ტყვიით გარემოს გამაჭუჭყიანებელი ერთ-ერთი მძლავრი წყაროა მანქანების გამონაბოლქვი. აღნიშნულის გათვალისწინებით, ბენზინის მწარმოებლებმა 1972 წელს მიღებული კანონის თანახმად 1 ლ ბენზინში ტყვიის შემცველობა 0.4 მგ-მდე შეამცირეს, შედეგად, ქალაქების პაერში ტყვიის რაოდენობა 68%-ით შემცირდა, თუმცა, ადამიანის ორგანიზმში ტყვიის აკუმულაციის გამო ეს მაინც არ აღმოჩნდა ეფექტური ღონისძიება. ექსპერიმენტულად იქნა დადგენილი, რომ ყოველდღიურად 1 მგ ტყვიის მტვრის შთანთქმისას აღინიშნება ტკივილები გულში, ჰემოგლობინის სინთეზის შეკავება, ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარება, საკმაოდ დიდი ძვრები შთამომავლობაში. როცა საქსონიაში ტყვიის

გამომდნობ ქარხნის მიდამოებში მცხოვრებ ბავშვების სისხლში ტყვიის შემცველობა შეისწავლეს, აღმოჩნდა, რომ ნორმასთან შედარებით, ეს მაჩვენებელი ორჯერ იყო გაზრდილი. მოსახლეობა აღნიშნული მიდამოებიდან გაიხიზნა.

ახლა უკვე დადგენილია საკვებ პროდუქტებში ტყვიის შემცველობის ნორმები, რაც საკმაოდ განსხვავებულია საკვები პროდუქტების მიხედვით (მკგ/კგ): თევზის პროდუქტები - <1.0, ხორცი და ხორცის პროდუქტები - <0.5, ხილი, სასმელი წვენები - <0.4, პური და პურპროდუქტები - <0.2, რძე და რძის პროდუქტები - <0.05, ამიტომ, ბუნებრივია, რომ საკვებ პროდუქტებში ტყვიის შემცველობაზე მკაცრი კონტროლი უნდა დაწესდეს.

2.4.5. კადმიუმი

კადმიუმი უპირატესად თუთიასთან ერთად გვხვდება. ის ძირითადად იმ ნიადაგებშია გავრცელებული, სადაც ჭარბადაა თუთია, ტყვია და სპილენძი. გარემოში კადმიუმი შეიძლება გავრცელდეს ქვანახშირის წვის შედეგად და კადმიუმის შემცველი ნარჩენებიდან.

კადმიუმი, ნიკელისა და კადმიუმის ბატარეების ელექტროდების სახით, ფართოდ გამოიყენება გამომთვლელ მანქანებში. ბატარეის მოქმედების დარღვევისას კადმიუმი ნაწილობრივ ხსნადი ხდება და წარმოიქმნება კადმიუმის ჰიდროქსიდი ($\text{Cd}(\text{OH})_2$). ბატარეის განმუხტვის შემდეგ, მყარი ჰიდროქსიდი, რომელიც დაგროვილი იყო ელექტროდზე, ისევ გარდაიქმნება მეტალურ კადმიუმად:



კადმიუმის შემცველი ბატარეების ნარჩენის დაწვისას კადმიუმის დიდი ნაწილი ორთქლდება და გამოიყოფა გარემოში. კადმიუმის გამოთავისუფლება ხდება უმცირესი ნაწილაკების სახით. უკანასკნელ ხანებში მუშავდება ახალი ტექნოლოგიები ისეთი ბატარეების შესაქმნელად რომლებშიც კადმიუმი არ იქნება გამოყენებული.

იონური ფორმით კადმიუმი გამოიყენება როგორც პიგმენტი. მისი ფერი დამოკიდებულია ნაწილაკის ზომაზე. მაგალითად, **CdS**-ითა და **CdSe**-ით დებავენ პლასტიკურ მასალებს, იყენებენ ფოტოელექტრული უჯრედებისა და ტელეეკრანების დასამზადებლად.

მხატვრები კადმიუმსუფიფიდა ამზადებენ ყვითელი ფერის საღებავს, რაც დღემდე შეუცვლელი რჩება. ალბათ ვან გოგი ვერ დახატავდა თავის ცნობილ მზესუმზირას (**Sunflowers**), რომ არა ყვითელი კადმიუმი. ხშირია შემთხვევები, როცა კადმიუმით მოწამლულ მხატვრებს აღენიშნებათ თავის ტკივილები.

გარემოში კადმიუმის გამონთავისუფლება ხდება იმ პლასტიკური მასალების გაცხელებისას, რომლებიც კადმიუმს შეიცავენ პიგმენტის

ან სტაბილიზატორის სახით (კადმიუმის დუდილის ტემპერატურა 765°C -ია).

კადმიუმი წყალში ხსნადია. ამიტომ ადამიანში კადმიუმი ხვდება სასმელი წყლიდან და აირიდან. თამბაქოს მწვევლებში კადმიუმი აკუმულირდება თამბაქოს ფოთლებიდან. ამიტომ თამბაქოს მწვევლებში, კადმიუმის რაოდენობა ორჯერ უფრო მეტია, ვიდრე არამწვევლებში.

ადამიანთა უმრავლესობაში კადმიუმის შეთვისება საკვებიდან წარმოებს. განსაკუთრებით დიდი რაოდენობითაა კადმიუმი თირკმელებში. კადმიუმის ძირითადი რაოდენობა ადამიანში ხვდება ისეთი საკვები პროდუქტებიდან, როგორიცაა კარტოფილი, ხორბალი, ბრინჯი და სხვა მარცვლოვანები. ნიადაგში კადმიუმი ილექება ინდუსტრიული საწარმოებიდან, რაც საბოლოოდ აკუმულირდება მიმდებარე ტერიტორიაზე გავრცელებულ მცენარეებში. ნიადაგიდან კადმიუმის შეთვისება მატულობს ნიადაგის pH-ის შემცირების პარალელურად ($\text{pH} < 7$), ამიტომ ბუნებრივია, რომ მუავე წვიმების დროს თავისუფალი კადმიუმი ჭარბი რაოდენობით გროვდება მცენარეებში.

კადმიუმთან დაკავშირებით ყველაზე მძიმე პრობლემებია იაპონია-სა და იმ ქვეყნებში სადაც მოჰყავთ ბრინჯი, რომელსაც ადგილობრივი მოსახლეობა ფართოდ იყენებს საკვებად. ასეულობით ადამიანს, განსაკუთრებით მოხუც ქალებს, რომელთაც მრავალი ბავშვი შობეს და მწირი პროდუქტებით იკვებებოდნენ, განუვითარდათ ძვლების დეგენერაციული დაავადება, ე.წ. **itai-itai** ან **ouch-ouch**, ასე უწოდებენ იაპონელები ამ დაავადებას ვინაიდან ის იწვევს ძლიერ ტკივილებს სახსრებში. დაავადებისას ძვლებში ხდება Ca^{2+} -ის ჩანაცვლება Cd^{2+} -ით. შესაბამისად, ძვალი ნელ-ნელა ხდება ფოროვანი, ძლიერდება მტვრევადობა. **itai-itai**-ს დაავადებისას კადმიუმის შეწოვა ყოველდღიურად 600 მკგ-ს შეადგენს. კადმიუმის ლეტალური დოზა დაახლოებით ერთი გრამია. კადმიუმის სიჭარბისაგან ადამიანები თავს იცავენ გოგირდით მდიდარი ცილებით - მეტალოთიონეინით. სულფჰიდრილის ჯგუფების ხარჯზე მეტალოთიონეინით ხდება Cd^{2+} -ის კომპლექსირება, რომელიც შემდეგ გამოიყოფა შარდთან ერთად. თუ ორგანიზმის ქსოვილებით კადმიუმის აბსორბცია აღემატება მეტალოთიონეინის კომპლექსის წარმოქმნის შესაძლებლობას, მაშინ მეტალი გროვდება ღვიძლსა და თირკმელებში, რაც იწვევს თირკმელების დაზიანებას აკუმულაციური მოწამვლის გამო. ამიტომ აუცილებელია დროულად მოხდეს მისი ელიმინაცია თუნდაც ჭარბი მეტალოთიონეინით. საგულისხმოა, რომ მისი ნახევარდაშლის პერიოდი დაახლოებით 100 დღეა. კადმიუმის მიმართ ყველაზე დიდი რისკის მქონე ქვეყნებია იაპონია და ცენტრალური ევროპა, რაც ნიადაგში კადმიუმის სიჭარბითაა განპირობებული.

2.4.6. არსენიტი (დარიშხანი)

არსენიტის შენაერთები, კერძოდ, არსენიტის ოქსიდი (As_2O_3), შუა საუკუნეებამდე იყო მკვლევლობისა და თვითმკვლევლობისათვის საწამლავი. თანამედროვე ორგანული ნივთიერებების დანერგვამდე არსენიტის შენაერთებმა ფართო გამოყენება ჰპოვა როგორც პესტიციდებში. მართალია ტოქსიკურობის გამო მისი გამოყენება შეიზღუდა, მაგრამ არსენიტით გარემოს გაჭუჭყიანება კვლავ სერიოზულ პრობლემად რჩება.

გარდა პესტიციდების წარმოებისა, არსენიტი გამოყენება ოქროს, ტყვიის, სპილენძისა და ნიკელის გამოსადნობად, ის გამოიყოფა აგრეთვე რკინისა და ფოლადის მადნებიდან, ნახშირის წვის დროს, რაც გარემოსა და წყლის გაჭუჭყიანების კიდევ ერთი დამატებითი წყაროა. ბულგარეთში, სპილენძის გამოდნობის საწარმოს მიდამოებში არსენიტის რაოდენობა მცენარეებში იმდენად გაიზარდა, რომ ახალშობილებში გამოვლინდა სიმახინჯეები. ფოსფორისა და არსენიტის ბუნების მსგავსობის გამო არსენიტის შენაერთები ბუნებაში თანაარსებობს ფოსფორთან, ფოსფორის საბადოებში ის მინარევების სახითაა. არსენიტზე დაფუძნებული ინსექტიციდები ტყვია-არსენიტის წარმოებულია ($\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$), ჰერბიციდი კი კალციუმ-არსენიტის სახითაა, ორივე შენაერთი მინარევის სახით შეიცავს As(V) -2, ჰერბიციდებშია ნატრიუმის არსენიტი Na_3AsO_3 , ხოლო პარიზის მწვანეში (Paris Green) $\text{Cu}(\text{AsO}_3)_2$. სპილენძის არსენიტი გამოიყენება როგორც ხემცენარეების დაცვის საშუალება. ჰერბიციდების სახით არსენიტის მეთილირებული დერივატებია გამოყენებული.

ადამიანებზე არსენიტის მოქმედების ძირითადი წყაროა მიწისქვეშა გრუნტის სასმელი წყლები. საბედნიეროდ საკმაოდ დაბალია არსენიტის ფონი მრავალ საკვებში, თუმცა, ჯანმრთელობისათვის, თურმე საკვებში კვალის სახით მისი თანაობა აუცილებელიცაა.

არსენიტი ცნობილია როგორც კანცეროგენული ნივთიერება. არსენიტის ინგალაციის ან მისი გადაყლაპვის პირობებში ვითარდება ფილტვის, კანის, ღვიძლის, საშარდე ბუშტისა და თირკმლის კიბო. არის მონაცემები, რომ თამბაქო და არსენიტი სინერგისტულად მოქმედებენ, ვითარდება ფილტვის კიბო. მისი ლეტალური ეფექტი მწვავე დოზების შემთხვევაში, განპირობებულია კუჭ-ნაწლავის დაზიანებით, რაც იწვევს პირღებინებას და დიარეას. ამ მხრივ განსაკუთრებით ტოქსიკურია არაორგანული As(III) . არის მოსაზრება, რომ As -ის ძლიერი ტოქსიკურობა სხეულში მისი ხანგრძლივი თანაობითაა განპირობებული.

არსენიტის ყველაზე გავრცელებული ორგანული ფორმაა წყალში ხსნადი მჟავები, რომლებიც შეიძლება გამოიღვენოს ორგანიზმიდან, რის გამოც ისინი ნაკლებ ტოქსიკურებია.

ადამიანისათვის ყველაზე ტოქსიკური ფორმა აღმოჩნდა $As(III)$, AsH_3 და $As(CH_3)_3$. არსენიტის ტრიმეთილწარმოებული შეიძლება წარმოიქმნას ობის მიერ ნესტიან პირობებში კედლის ქაღალდის წებოში არსენიტის შემცველი პიგმენტიდან, რაც ხანგრძლივი დროით ექსპოზიციის პირობებში, იწვევს ადამიანთა სიკვდილს („კედლის ქაღალდით სიკვდილი“).

ლიტერატურაში აღწერილია ტაივანის მოსახლეობაში არსენიტით მდიდარი ჭის წყლის გამოყენებისას კანის კიბოს განვითარების შემთხვევები.

გრუნტის წყლების გამოყენების შედეგად დასავლეთ ბენგალისა და ინდოეთის მოსახლეობაში აღინიშნა კანის დაზიანება და კანის კიბოს განვითარება. აღნიშნულ რეგიონებში ჭის წყალში არსენიტის შემცველობა, ჯანმრთელობის საერთაშორისო ნორმებთან შედარებით, დაახლოებით 10-ჯერ მეტი აღმოჩნდა. სასმელ წყალში, ნორმაში, არსენიტის შემცველობა 2.5 ppb-ს არ უნდა აღემატებოდეს.

სასმელ წყალში არსენიტის შემცველობის მხრივ პრობლემებია ჩილესა და ტაივანში. ზოგიერთ ქვეყანაში, მაგალითად, ამერიკაში, სასმელ წყალში არსენიტის შემცველობა 25 ppb-ია, კალიფორნიის წყლებში ეს მაჩვენებელი 500 ppb-ს უახლოვდება.

არსენიტის განაწილება საქართველოს ნიადაგებსა და წყლებში არასაკმარისადაა შესწავლილი, თუმცა ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ზედაპირულ წყლებში, არსენიტის რაოდენობა 1.7-2.0 მკგ.დ⁻¹ ფარგლებში მერყეობს, მაშინ როცა მისი ექსტრემალურ კონცენტრაციად მიღებულია 0.02-0.09 მკგ.დ⁻¹. არსენიტის საბადოების მიმდებარე წყლებში ეს მაჩვენებელი 10-ჯერ და მეტადაა გაზრდილი და ის 10-100 მკგ.დ⁻¹-ის ფარგლებში მერყეობს.

პირველი მონაცემები საქართველოს ბუნებრივ წყლებში არსენიტის შემცველობის შესახებ მოპოვებულ იქნა ჯერ კიდევ 1961 წელს. საქართველოს მდინარეებში ხსნადი არსენიტის რაოდენობა 11.6 მკგ.დ⁻¹ აღწევს, საშუალოდ ეს მაჩვენებელი 2.5 მკგ.დ⁻¹-ია. ხსნადი არსენიტის მაღალი შემცველობით გამოირჩევა თითქმის ყველა გაჭუჭყიანებული მდინარის წყალი, გამონაკლისია მდინარე ყვირილა. აფხაზეთის წყლებში ხსნადი არსენიტის რაოდენობა 13.8 მკგ.დ⁻¹-ია, აჭარის მდინარეებში - 15.3 მკგ.დ⁻¹, რიონი-ონში - 7.0 მკგ.დ⁻¹, რიონი-ამბროლაურში - 8.9 მკგ.დ⁻¹. გაჭუჭყიანების მხრივ განსაკუთრებით გამოირჩევა ღუხუნი-ურავი (83 მკგ.დ⁻¹), ღუხუნი-შესართავი (184 მკგ.დ⁻¹). რაც შეეხება მდინარე მტკვარს, ახალდაბა, მცხეთასა და რუსთავში ხსნადი არსენიტის რაოდენობა შესაბამისად 16.7, 7.5 და 93 მკგ.დ⁻¹-ია. 1982-1984 და 1989-1990 წლებში ღუხუნის რეგიონში, სადაც ხდებოდა რეალგარისა და აურიპიგმენტის მოპოვება და გადამუშავება, მდინარე კორულდაშის მიდამოებში, არსენიტის მოპოვების ადგილზე, ატმოსფეროს გამაჭუჭყიანებლად მიჩნეულია არსენიტის საბადოების გამოწვის უბნები. თოვლში არსენიტის რაოდენობამ

შეადგინა 45-170 მგ.ლ⁻¹. ბალახის ცვარში კი გადამამუშავებელი საამქროებიდან 0.3-0.5 კმ-ის მოშორებით არსენიტის რაოდენობამ 10-100 მკგ.ლ⁻¹-ს მიაღწია (გ. სუპატაშვილი, 2003).

ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით ხსნადი არსენიტის დაახლოებით 28% მოდის მდინარე ლუხუნის ზემო წელზე, იქ სადაც არსენიტის მოპოვების საბადოა, დაახლოებით 32%-ის გენერაციას ახდენდნენ სულფიდური საბადოების გამდიდრებისა და გამოწვის საამქროები. არსენიტის 40% ჩადიოდა მდინარეში პრეპარატიული საამქროებიდან და სხვა წყაროებიდან. ასე, რომ არსენიტის გავრცელების მხრივ საქართველოში არცთუ სახარბიელო მდგომარეობაა. თუ მომავალში რაჭაში ამუშავდა არსენიტის მოპოვების საამქროები, უსაფრთხოების სათანადო პირობების შექმნის გარეშე, მან შესაძლებელია მძიმე შედეგებამდე მიგვიყვანოს.

ვინაიდან მძიმე მეტალებით გარემოს გატუჭყიანება სულ უფრო სახიფათო ხდება ადამიანის სიცოცხლისათვის, ამიტომ კარგად უნდა გავითავისოთ, რომ ეკოლოგიას არა აქვს არც გეოგრაფიული და არც პოლიტიკური საზღვრები, ის ერთნაირად მოქმედებს, როგორც მდიდარ ისე ღარიბ ადამიანებზე. აღნიშნულიდან გამომდინარე ყველა ღონე უნდა ვიხმაროთ ტოქსიკური მძიმე მეტალებით გატუჭყიანებისაგან გარემოს დაცვის მიზნით. ან ჩვენ მოვსპობთ გატუჭყიანების წყაროებს ან ისინი მოგვსპობენ ჩვენ (ნ. ალექსიძე, 1999).

პრობლემური კითხვები:

1. რომელი ქსოვილის შენებაში მონაწილეობს კალციუმი და ფოსფორი?
2. რა მნიშვნელობა აქვს ნივთიერებათა ფოსფორილირებას?
3. რომელ ნივთიერებათა შენებაში მონაწილეობს თუთია, კობალტი, იოდი და ფტორი?
4. ჩამოთვალეთ ტოქსიკური მძიმე მეტალები და მათი მოწამვლით გამოწვეული დაავადებები.
5. რომელი ტოქსიკური მძიმე მეტალებია განსაკუთრებით საშიში საქართველოს მოსახლეობისათვის და რატომ?

2.5. წყალი. ცოცხალ ორგანიზმში წყლის ფორმები და ბიოლოგიური როლი

მინერალური ნივთიერებების რიგში განიხილავენ აგრეთვე წყალს. წყალი არის ის არე, სადაც მიმდინარეობს ნივთიერებათა ცვლა, სასიცოცხლო პროცესები. წყლის ბალანსზე გავლენას ახდენს ალდოსტერონი, ადრენოკორტიკოსტეროლი და რენინი.

წყალი აქტიურად მონაწილეობს მაღალმოლეკულურ ბიოპოლიმერების სტრუქტურულ ორგანიზაციაში, ნივთიერებათა ცვლაში. ცოცხალ ორგანიზმებში წყლის შემცველობა საშუალოდ 60-70%-ია, თუმცა მისი რაოდენობრივი განაწილება გაცილებით ფართო ფარგლებში მერყეობს სახეობის, ქსოვილებისა და ასაკის მიხედვით. წყლის საერთო რაოდენობის 50% უჯრედებშია, 20% - უჯრედგარე სივრცეში, 15% მოდის ნაწლაგებზე, სისხლის პლაზმასა და სატრანსპორტო სითხეებზე, ხოლო 5% ცერებროსპინალურ, სინოვიურ, ლიმფისა და სხვა სახის სითხეებზე. საშუალო წონის ზრდასრული ადამიანი ყოველდღიურად, 1500 მლ სითხეს გამოყოფს. აქედან 600 მლ გამოიყოფა სხეულის კანიდან, 400 მლ აირთან ერთად, ხოლო 500 მლ - შარდის სახით. საგულისხმოა ისიც, რომ ნახშირწყლებისა და ცხიმების წვის დროს ენდოგენურად წარმოიქმნება სულ მცირე 300 მლ წყალი. ადამიანის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის ყოველდღიურად მიღებული წყლის რაოდენობა 1200 მლ-ზე ნაკლები არ უნდა იყოს.

საკმაოდ ფართო ფარგლებში მერყეობს წყლის განაწილება ქსოვილების მიხედვითაც. მაგალითად, კუნთოვან ქსოვილში წყლის შემცველობა მშრალი წონის 75%-ია, ძვლებში - 20-40%, სისხლის პლაზმაში - 92%. ადამიანის 2 თვის ემბრიონში წყლის შემცველობა 97%-ს აღწევს, 5 თვის ასაკში 87%-მდე მცირდება, ზრდასრულ ორგანიზმში კი წყლის შემცველობა 67%-ს არ აღემატება.

წყლის გარეშე სიცოცხლე წარმოუდგენელია. კარგად გამოკვებილმა ცხოველებმა შეიძლება იშიმშილონ 100 დღე, მაგრამ უწყლობას 10 დღეზე მეტს ვერ გაუძლებენ.

უჯრედში წყალი არის თავისუფალი, ბმული და უჯრედშორისებში იმოხილიზებული. თავისუფალი და ბმული წყლის რაოდენობრივი განაწილება იცვლება გარემოს გავლენითა და ფუნქციური მდგომარეობის მიხედვით. ტენიან ადგილებში მოზარდ მცენარეებში ჭარბობს თავისუფალი, ხოლო მშრალ ადგილებში - ბმული წყლის რაოდენობა. კუნთებში ბმული წყლის რაოდენობა წყლის საერთო რაოდენობის 24%-ია, ერითროციტებში - 30-35%. დადგენილია, რომ კუნთის გაძლიერებული მოქმედების შედეგად, ცილების ფიზიკურ-ქიმიური მდგომარეობის ცვლილების გამო, ბმული წყლის რაოდენობა მცირდება, მოსვენებისას კი მისი რაოდენობა კვლავ ნორმას უბრუნდება.

ბმული და თავისუფალი წყლის რაოდენობრივი მაჩვენებლის მიხედვით მსჯელობენ მცენარეთა ყინვაგამძლეობაზე. ბმული წყალი - 20°C-ზე არ იყინება. როგორც წესი, მცენარეთა ყინვაგამძლე ჯიშებში ბმული წყლის რაოდენობრივი შემცველობა მაღალია.

ცხოველური ორგანიზმების გარემოსთან ურთიერთობაში წყალი განსაკუთრებულ როლს ასრულებს. წყლის საშუალებით ხდება ორგანიზმიდან ნვთიერებათა ცვლის საბოლოო პროდუქტების გამ-

ყოფა, ხელს უწყობს მინერალური ნივთიერებების პომეოსტაზს. გამოთვლილია, რომ ადამიანი მთელი სიცოცხლის მანძილზე საშუალოდ 75 ტონა წყალს მოიხმარს. უჯრედშიდა წყალი, როგორც გამხსნელი, ღიდი რაოდენობით იტევს არაორგანულ და ორგანულ ნივთიერებებს, ცილებს, ენზიმებსა და სხვა, რაც ნატრიუმისა და კალიუმის ასიმიტრიულ განაწილებასთანაა დაკავშირებული. როგორც ჩანს, უჯრედებისათვის ხელსაყრელია კალიუმის იონების შთანთქმა და ნატრიუმის იონების გამოთავისუფლება. ამ გზით მცირდება უჯრედის შოთხოვნილება წყალზე და შენარჩუნებულია ნივთიერებათა გახსნის მაქსიმალური შესაძლებლობა. ასე ჩამოყალიბდა უჯრედის კომპონენტების „მკვრივი შეფუთვის“ წესი. სხვანაირად რომ ვთქვათ, პროცესი წარიმართა ისე, რომ წყლის მინიმალური რაოდენობის პირობებში შენარჩუნებულია გარემო პირობებისადმი ადაპტირებული უჯრედის ნორმალური სტრუქტურული და ფუნქციური ორგანიზაცია.

უახლესი მონაცემებით, წყალი მარტო გამხსნელის ფუნქციასა და ცალკეული ქსოვილების სტრუქტურულ ორგანიზაციას კი არ განაპირობებს, არამედ ის გარკვეული ინფორმაციის მატარებელია. მეცნიერები უკვე საუბრობენ წყლის „სულიერებაზე“, როგორც ინფორმაციის მატარებელ სუბსტანციაზე. ალბათ არც ისაა შემთხვევითი, რომ ქართველები ცუდ სიზმარსა და ცოდვებს წყალს ატანდნენ. მიუთითებენ აგრეთვე, რომ მეორადი მოხმარების ტანსაცმელი აუცილებლად უნდა გაირეცხოს გამდინარე წყალში, რათა წყლის საშუალებით თავიდან ავიცილოთ ტანსაცმლის ყოფილი მფლობელის აურა, რაც შეიძლება შეუთავსებადი აღმოჩნდეს მომხმარებლისათვის და საგრძნობლად დააზიანოს მისი ელექტრომაგნიტური ველი. ეს განსაკუთრებით სახიფათოა ბავშვებისათვის, რომელთა აურა ჯერ კიდევ არაა მკვეთრად ფორმირებული. გარკვეული ახსნა მოენახა აგრეთვე ნაკურთხი წყლის თვისებებსაც. როგორც ჩანს, ნაკურთხი წყლის „სულიერი დადებითი ენერგიის“ გამო ფორმირდება ე.წ. „მკვრივი წყალი“, რომელიც შეუღწევადი ხდება უცხო და პათოგენური მიკროორგანიზმებისათვის, რის გამო, ხანგრძლივი დროის განმავლობაში, ნაკურთხი წყალი ინარჩუნებს „წმინდა“ თვისებას.

დადგენილი იქნა, რომ სხვადასხვა წყაროს წყლის კრისტალების სტრუქტურა მკვეთრად განსხვავდება გაყინვისას. მუსიკის გავლენით აგრეთვე მკვეთრად შეიცვალა წყლის კრისტალების ფორმირება, ის არსებითად განსხვავებული აღმოჩნდა ჭუჭყიანი წყლის კრისტალებისაგან. იქნებ ადამიანებზე მუსიკის გავლენა ნაწილობრივ წყლითაც იყოს განპირობებული. სუფთა წყლის კრისტალები აღიქმება როგორც თოვლის ფიფქი, მაშინ როცა ატმოსფეროს გაჭუჭყიანების ფონზე ეს კანონზომიერება ირღვევა. როგორც ჩანს წყალი მარტო „მოაზროვნე სუბსტანცია“ კი არაა, არამედ სულიერი აღორძინების გზით გვიბრუნებს იმას, რაც მასში იქნა „ადრეჩადებული“. ამის დასტურია თუნდღაც ის ფაქტი, რომ ადამიანის 2

თვის ემბრიონში, სადაც 97% წყალია, ეჭვგარეშეა, რომ ის ინფორმაციული წყალია, რომელიც, ჩვენი აზრით, გენეტიკურ აპარატთან ერთად მიზანმიმართულად აკონტროლებს ჩანასახის ზრდა-განვითარებას. როგორც ჩანს, ჩვენ ჯერ კიდევ ბევრი რამ არ ვიცით წყლის ბიოლოგიის შესახებ და ალბათ უახლოეს მომავალში ბევრი საოცრების მოწმენი გავხდებით.

2.5.1. წყალბადიონთა კონცენტრაცია, ბიოლოგიური ბუფერები

როგორც უკვე აღვნიშნეთ ცოცხალ ორგანიზმში წყალი ერთი მხრივ ასრულებს გამხსნელის ფუნქციას, ხოლო მეორე მხრივ, გავლენას ახდენს მასში გახსნილ ნივთიერებათა სტრუქტურაზე. წყლის მოლეკულების ასეთი თვისება განპირობებულია მისი პოლარული ბუნებით, რაც წყალბადური ბმების ხარჯზე უზრუნველყოფს ასოცირებული წყლის მოლეკულების არსებობას.

წყლის მოლეკულები განიცდიან დისოციაციას, წარმოიქმნება H^+ და OH^- : $H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$. გამოთვლილია, რომ 10 მილიონი ლიტრი წყალი შეიცავს ჰიდროქსილის 17 გ და წყალბადის 1 გ იონს. ამის გამო, წყალი სუსტად, მაგრამ მაინც ატარებს დენს. წყლის დისოციაციიდან გამომდინარე რეაქციის წონასწორობის მუდმივა $K = [H^+][OH^-]/[H_2O]$.

ვინაიდან წყალში H^+ და OH^- -ის კონცენტრაცია მცირეა და მათი შეფარდება წყლის საერთო რაოდენობასთან ძალზე მცირეა, სხვადასხვა რეაქციის დროს წყლის კონცენტრაცია შეიძლება პრაქტიკულად მუდმივად მივიჩნიოთ. აღნიშნულიდან გამომდინარე განტოლების გამარტივების მიზნით, განტოლებას შეიძლება მივცეთ შემდეგი სახე: $K = [H^+][OH^-]$. დადგენილია, რომ წყლის დისოციაციის მუდმივა $25^\circ C$ -ზე 10^{-14} -ის ტოლია. აქედან $K = [H^+][OH^-] = 10^{-14}$, რომლის მიხედვით წყალბადისა და ჰიდროქსილის იონების კონცენტრაცია რეაქციის წონასწორობის პირობებისათვის არის:

$$[H^+] = K[OH^-] = 10^{-7} \text{ გ იონი/ლ}$$

$$[OH^-] = K[H^+] = 10^{-7} \text{ გ იონი/ლ}$$

აქედან გამომდინარეობს, რომ წონასწორობის პირობებში, წყალბადისა და ჰიდროქსილის იონების კონცენტრაცია ტოლია და წყალს აქვს ნეიტრალური რეაქცია. ვინაიდან წყალბადის იონის კონცენტრაციის ლოგარითმი შებრუნებული ნიშნით pH -ით აღინიშნება ($pH = -\lg[H^+]$) ნეიტრალური ხსნარის pH იქნება 7 ($-\lg 10^{-7} = 7$). მუავე არეში წყალბადიონების სიჭარბისას ($[H^+] > 10^{-7}$) pH იქნება 7-ზე ნაკლები, ხოლო ტუტე არეში, წყალბადიონების სიმცირისას, პირიქით ($[H^+] < 10^{-7}$) – 7,0-ზე მეტი.

მჟავე არე	ნეიტრალური არე	ტუტე არე
$[H^+] > 10^{-7}$	$[H^+] = 10^{-7}$	$[H^+] < 10^{-7}$
$pH < 7$	$pH = 7$	$pH > 7$

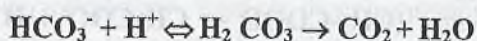
ცოცხალი ორგანიზმების ყოველი ქსოვილი გარკვეული მექანიზმით ინარჩუნებს მისთვის დამახასიათებელ pH-ს და წინააღმდეგობას უწევს მის შეცვლას, რაც ხსნარის ბუფერული თვისებითაა განპირობებული. ბუფერული ხსნარების ასეთი თვისება დამოკიდებულია მჟავასა და მისი მარილის თანაობაზე. ასეთ არეში ხსნარში იონების არსებობა მარილის დისოციაციით განისაზღვრება. ბუფერული ხსნარის ეს თვისება კარგად ვლინდება სუსტი მჟავასა (ძმარმჟავა) და მისი მარილის ნარევის მაგალითზე. ძმარმჟავას დისოციაციის განტოლებიდან გამომდინარე ($CH_3-COOH \rightarrow CH_3COO^- + H^+$) მოქმედ მასათა კანონის თანახმად, რეაქციის წონასწორობის მუდმივა $K = [CH_3COO^-] \cdot [H^+] / [CH_3COOH]$, საიდანაც $[H^+] = K \cdot [CH_3COOH] / [CH_3COO^-]$. აქედან ჩანს, რომ ხსნარში წყალბადიონების კონცენტრაცია დამოკიდებულია მოცემულ მჟავასა და მისი ანიონის რაოდენობის შეფარდებაზე. თუ გავითვალისწინებთ, რომ მჟავასა და მისი მარილის ნარევი, ანიონის კონცენტრაცია მთლიანად დამატებული მარილის რაოდენობაზეა დამოკიდებული მაშინ $[H^+] = [CH_3COOH] / [CH_3COONa]$. ყველა ბუფერული ხსნარი ხასიათდება ბუფერული ტევადობით, რომლის ერთეულად მიღებულია 1 ლ ხსნარის ისეთი ტევადობა, რომლის pH იცვლება ერთი ერთეულით გრამექვივალენტი ტუტის ან მჟავას დამატებისას.

ცოცხალ ორგანიზმებში გამოვლენილია რამდენიმე სახის ბუფერული სისტემა, რომელთაგან ცხოველურ ორგანიზმებში მოქმედებს ფოსფატური და ბიკარბონატული ბუფერები, ცილები, რომლებიც აგრეთვე მონაწილეობენ pH-ის სტაბილიზაციის პროცესში, როგორც ამფოტერული თვისების ნივთიერებები. ბუფერული თვისების თვალსაზრისით ცალკე უნდა განვიხილოთ ნახშირორჟანგისა და სხვა ნივთიერებების გამომყოფი ორგანოები.

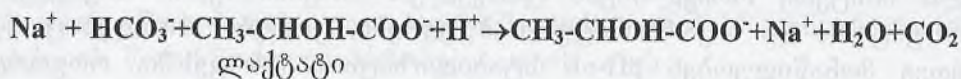
ფოსფატური ბუფერი უჯრედებისა და შარდის ძირითადი ბუფერია. ფოსფატური ბუფერი ფორმირდება ფოსფორის მჟავასა და მისი ნატრიუმის მარილის ნარევისაგან (H_3PO_4 , Na_2HPO_4). წყალბადიონთა კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით და ფოსფორის მჟავას ნატრიუმის მარილის დისოციაციის შედეგად ხსნარში იცვლება ფოსფატის ანიონის რაოდენობრივი განაწილება. ფოსფორის მჟავას ორჩანაცვლებული ნატრიუმის მარილის დისოციაციის შედეგად წარმოიქმნება მეორადი ფოსფატის ანიონი ($Na_2HPO_4 \rightleftharpoons 2Na^+ + HPO_4^{2-}$), რომელიც იერთებს წყალბადის ერთ იონს და აკავებს შემჟავების

პროცესს. ამით ის ამჟღავნებს სუსტი ტუტის თვისებას ($\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{PO}_4^-$). რეაქციის შედეგად მიღებული პირველადი ფოსფატის ანიონი წყალბადის იონების კონცენტრაციის შემცირებისას, პირიქით, განიცდის დისოციაციას ($\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$), წარმოიქმნება თავისუფალი წყალბადის იონი და კავდება შეტუტიანების პროცესი. ამ თვისების გამო პირველადი ფოსფატის ანიონი განიხილება როგორც სუსტი მჟავა. აქედან ჩანს, რომ ფოსფატის ბუფერით რეგულირდება სარეაქციო არეში წყალბადიონთა რაოდენობრივი განაწილება, რაც უზრუნველყოფს სითხეში pH-ის სტაბილიზაციას. ფოსფატური ბუფერი არ გამოირჩევა მაღალი ბუფერული ტევადობით.

ბიკარბონატული ბუფერი სისხლის ძირითადი ბუფერია. სისხლში ბიკარბონატით წყალბადიონების შებოჭვა შემდეგი რეაქციით ხორციელდება:



როგორც რეაქტიდან ჩანს, ბიკარბონატის ანიონი იკავშირებს წყალბადიონს, მიიღება ნახშირმჟავა. ეს უკანასკნელი იშლება ბიკარბონატჰიდრატაზას მოქმედებით წყლად და ნახშირორჟანგად. სისხლიდან ნახშირორჟანგის გამოთავისუფლება ხდება ფილტვებში. სისხლში, ყოველი ერთი მოლი წყალბადიონის შებოჭვა, სისხლიდან ერთი მოლი ნახშირორჟანგის გამოთავისუფლებით მთავრდება. ამით აიცოცხლება სისხლის შემჟავება და ხდება pH-ის სტაბილიზაცია. დაუშვათ, ადგილი აქვს სისხლში ლაქტატის (რძის მჟავა) დაგროვებას. ზემოთ აღწერილი რეაქციის თანახმად, მოხდება სისხლიდან ნახშირორჟანგის გამოყოფა და მჟავას სათანადო მარილის წარმოქმნა:



სისხლში ნახშირორჟანგის რაოდენობას არეგულირებს თავის ტვინში არსებული სუნთქვის ცენტრი, რომელიც განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას იჩენს ნახშირორჟანგის მიმართ. დადგენილია, რომ სისხლში ბიკარბონატის ანიონისა და ნახშირორჟანგის რაოდენობის შეფარდება მუდმივი სიდიდეა და ის 20-ის ფარგლებში მერყეობს ($\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2=20$). სისხლში ნახშირორჟანგის უმნიშვნელო მატებაც კი იწვევს სუნთქვის გაძლიერებას და ჩქარდება სისხლიდან ჭარბი ნახშირორჟანგის გამოყოფა.

2.6. ტუტე-მჟავური წონასწორობა

უჯრედში მრავალრიცხოვანი მჟავე და ფუძე თვისების მქონე შენაერთების სინთეზის მიუხედავად, ცოცხალი ორგანიზმები მაინც ინარჩუნებენ pH-ს სათანადო დონეზე. მაგალითად, ნერწყვის pH არის 6.9, ნაღვლის pH გადახრილია ტუტისაკენ (pH 7.8), შარდის pH-იც ოდნავ მჟავეა, ძლიერი მჟავე რეაქციისაა კუჭის წვენი (pH 1-3), პროსტატის pH-ია 4.5, ოსტეობლასტების - 8.5 და ა.შ. ეჭვს არ იწვევს ის, რომ pH-ის სტაბილიზაცია ყველა შემთხვევაში, სათანადო ბუფერული სისტემითა და ნივთიერებათა ცვლის საშუალებით რეგულირდება.

წყალბადიონთა კონცენტრაციის სტაბილიზაციის მექანიზმებში ბუფერული სისტემების წამყვანი როლის შესახებ ჩვენ უკვე ვისაუბრეთ, მაგრამ დიდ ინტერესს იწვევს ნივთიერებათა ცვლით pH-ის სტაბილიზაცია, რაც ბიოქიმიურ გარდაქმნათა მიმართულების შეცვლით ხორციელდება. ნივთიერებათა ცვლის მიმართულება არსებითად თვით საკვების ბუნებაზეა დამოკიდებული. არსებობს ფიზიოლოგიურად მჟავე და ტუტე საკვები. ცხოველური წარმოშობის საკვები მჟავე თვისებისაა, ვინაიდან საკვების მონელებისა და მათი უჯრედშიდა დაშლის შედეგად ორგანიზმში ჭარბი რაოდენობით გროვდება ფოსფორისა და გოგირდის მჟავეები (შაქრები, ლიპიდები, ცილები, ნუკლეოტიდები), მცენარეული საკვები კი ტუტე თვისებისაა, ვინაიდან მათი მონელების შედეგად ორგანიზმში ჭარბი რაოდენობით გროვდება ტუტე თვისების კათიონები. მცენარეებისათვის ამონიუმის სულფატი ფიზიოლოგიურად მჟავე საკვებია. მცენარის მიერ შეითვისება აზოტი და რჩება გოგირდის მჟავე, კალიუმის ნიტრიტისა და ნიტრატის შემთხვევაში კი, პირიქით, საქმე გვაქვს ტუტე საკვებთან, მცენარის მიერ შეითვისება აზოტი, ხოლო ტუტე თვისების კათიონები ჭარბად გროვდება ქსოვილებში.

ტუტე-მჟავური წონასწორობის შენარჩუნების მიზნით როგორც მცენარეები, ისე ცხოველები აწარმოებენ საწინააღმდეგო, ტუტე ან მჟავე თვისების მქონე ნაერთების სინთეზს. თუ ცხოველს საკვებთან ერთად ჭარბი რაოდენობით მიეცემა სოდა, შარდში აღინიშნება მჟავეების რაოდენობის მატება. ანალოგიური კანონზომიერება გამოვლინდა მცენარეებშიც ტუტე ან მჟავე თვისების სასუქებით კვებისას, რაც შეიძლება მიზანმიმართულად იქნას გამოყენებული მცენარეებში სათანადო ორგანული მჟავეების ჭარბი რაოდენობით დაგროვების მიზნით.

ცხოველურ ორგანიზმებში ტუტე-მჟავური წონასწორობის დაცვაში ნატრიუმის რეაბსორბციასა და წყალბადის იონების სეკრეციაში, განსაკუთრებული მნიშვნელობა თირკმლებს ენიჭება. ნატრიუმის რეაბსორბციაში აქტიურად მონაწილეობს ორფუძიანი ფოსფორმჟავე, რომელიც ნატრიუმის იონის შებოჭვის შედეგად გამოიყოფა შარდთან ერთად, პარალელურად ხდება წყალბადიონების სეკრეცია, ხოლო

არსების უჯრედებში ნახშირმჟავადან წარმოქმნილი ბიკარბონატით, სისხლი უზრუნველყოფა ტუტე თვისების მქონე სარეზერვო ნივთიერებებით. არსებში ბიკარბონატიდან ნახშირმჟავას კვლავწარმოქმნიდა და ნახშირორჟანგად და წყლად მისი შემდგომი დაშლის შედეგად ხორციელდება წყალბადიონის აცილება და ნატრიუმის იონების რეაბსორბცია. აღნიშნული მექანიზმების მოქმედების შედეგად შარდსა და სისხლში წყალბადიონების რაოდენობათა ფარდობა დაახლოებით 800:1-ის ტოლია. ეს კიდევ ერთხელ მიუთითებს ორგანიზმიდან წყალბადიონების სეკრეციაში თირკმელების წამყვან როლზე.

2.7. ტუტე-მჟავური წონასწორობის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები

ცოცხალი ორგანიზმის ორგანოებსა და ქსოვილებში საკმაოდ განსხვავებულია pH. განსხვავება ხშირად ქსოვილის დონეზეც კი აღინიშნება. მაგალითად, თუ ვენოზური სისხლის pH 7.38-ია, არტერიულის pH 7.4-ია. აღნიშნულის მიუხედავად, ყველა ორგანოსა და ქსოვილში pH მუდმივია. საკმარისია სისხლის pH თუნდაც ერთი ერთეულით შეიცვალოს, რომ ის სასიკვდილო აღმოჩნდეს ადამიანისათვის. ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს რესპირატორული ან მეტაბოლური პროცესების დარღვევით, აციდოზით, ალკალოზით ან მათი კომბინაციით.

რესპირატორული აციდოზი ვითარდება სისხლიდან ფილტვებში ნახშირორჟანგის გამოთავისუფლების შეკავებისას, ალვეოლური ჰიპოვენტილაციის პირობებში, ამფიზემისა და ბრონქიალური ასთმის დროს, ბარბიტურატებით, მორფინით, ალკოჰოლითა და სხვა ნივთიერებებით სუნთქვის ცენტრის დათრგუნვისას.

მეტაბოლური აციდოზი ნივთიერებათა ცვლის შედეგად უჯრედში H^+ -ის ჭარბი რაოდენობით დაგროვების შედეგია. მეტაბოლურ აციდოზებს განეკუთვნება კეტოაციდოზი (კეტოშაქრების დაგროვება, შაქრიანი დიაბეტი, ალკოჰოლიზმი), ლაქტატაციდოზი (ლაქტატის დაგროვება), ნაწლავის აციდოზი (ბიკარბონატების სიმცირე დიარეის შედეგად).

გლომერული აციდოზისას თირკმელების უკმარისობის გამო კავდება H^+ -ის ფილტრაცია.

თირკმელ-ტუბულური აციდოზის დროს მცირდება ჰიდროკარბონატების რეაბსორბცია. აციდოზი ვითარდება აგრეთვე სხვადასხვა სამკურნალო ნივთიერებებით, კერძოდ, კარბონჰიდრატების ფორმირების შეკავების უნარის მქონე პრეპარატებით მკურნალობის შედეგად.

ალკალოზი აღინიშნება ფსიქიკური აგზნების, სხვადასხვა სამკურნალო პრეპარატების გამოყენების, განსაკუთრებით სუნთქვის ცენტრის გამააქტივებელი პრეპარატების, კერძოდ თეოფილინისა და ლობელინის გამოყენებისას.

რესპირატორული ალკალოზის შემთხვევაში, ჰიპერვენტილაციის დაქვეითებისა და CO_2 -ის გაძლიერებული გამოყოფის გამო მცირდება pCO_2 .

მეტაბოლური ალკალოზი განსაკუთრებით ძლიერდება კუჭის წვენის გამოყოფის დაქვეითებისას, რაც ხშირად იწვევს გულის რევას. ალკალოზი შეინიშნება აგრეთვე ჰიპოკალიემიის პირობებშიც.

პრობლემური კითხვები:

1. რა მნიშვნელობა აქვს წყალს ცოცხალი ორგანიზმებისათვის?
2. რა ფორმითაა წყალი ორგანიზმში?
3. როგორ გამოსახავენ წყალბადიონთა კონცენტრაციას?
4. განმარტეთ ბუფერული ტევადობის არსი.
5. ჩამოთვალეთ ბიოლოგიური ბუფერული სისტემები. განმარტეთ ბუფერების მოქმედების მექანიზმები.
6. განმარტეთ ტუტე-მჟავური წონასწორობის არსი და ჩამოთვალეთ მისი დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები.
7. ჩამოთვალეთ აციდოზის სახეები.

თავი მესამე

ცილები

3. ცილები, ცილების ფუნქციები

ცილები ანუ პროტეინები ცოცხალ ორგანიზმებში ფართოდ გავრცელებული ნაერთებია, აშენებულია ამინომჟავებისაგან. პროტეინები ბერძნულად პირველადს ნიშნავს. ცილები ხასიათდება უნიკალური სტრუქტურით და მრავალფეროვანი ფუნქციით.

ცილების ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქციაა კატალიზის უნარი ანუ **ენზიმური აქტივობა**. ენზიმებით ხორციელდება ნივთიერებათა ცვლა, ნივთიერებათა დაშლა (კატაბოლიზმი) და სინთეზი (ანაბოლიზმი).

ცილები მონაწილეობენ ნივთიერებათა ტრანსპორტში. აქტიური ტრანსპორტის მეშვეობით ცილები განაპირობებენ ტრანსმემბრანულ პოტენციალს, ბიოპოტენციალის აღმოცენებას, მის გავრცელებას. ჰემოგლობინის საშუალებით ხორციელდება ჟანგბადის ტრანსპორტი, სისხლის ცილებით ბიოლოგიურად აქტიური სხვადასხვა სახის ნივთიერებათა ტრანსპორტი და სხვ.

ცილებს ახასიათებს იმუნური ანუ დამცავი ფუნქცია, რაც ანტისხეულებით, ცილა იმუნოგლობულინებით ხორციელდება. ანტისხეულებით ხდება უცხო ნივთიერებების, ვირუსების, ბაქტერიების შეცნობა და სპეციალური მექანიზმებით მათი განადგურება.

კუნთოვანი ცილები აქტიურად მონაწილეობენ კუნთის შეკუმშვაში. სხვადასხვა ქსოვილებში გამოვლენილია შეკუმშვაში მონაწილე არაკუნთოვანი ცილებიც, რომლებიც მონაწილეობენ სინაპსურ გადაცემაში, ქრომოსომათა გადაადგილებაში, გლიური უჯრედების პულსაციაში, სპერმატოზოიდებისა და მიკროორგანიზმების მოძრაობაში და სხვა.

განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო უკანასკნელ ხანებში გამოვლენილმა ცილების ჯგუფმა, რომელთა უშუალო მონაწილეობით რეგულირდება გენეტიკური აპარატის ექსპრესია, დერეპრესია, ორგანიზმების ზრდა და დიფერენცირება. დადგენილია, რომ გენეტიკური ინფორმაციის თანმიმდევრული ექსპრესია ცილოვანი ბუნების რეპრესორებითა და დერეპრესორებით ხორციელდება. ორგანიზმის ზრდასა და დიფერენცირებაში განსაკუთრებული როლი ენიჭება ცილოვანი ბუნების ჰორმონებს, ნეიროპეპტიდებს, ზრდის ცილოვან ფაქტორებსა და რეცეპტორული ფუნქციის მქონე რთულ გლიკოპროტეინებს, რომელთა საშუალებით წარმოებს უჯრედშორისი სიგნალების გადაცემა და უჯრედთა ურთიერთშეცნობა.

ცილების შესწავლა ორ საუკუნეზე მეტია მიმდინარეობს, თუმცა მის დასაწყისად 1728 წელი უნდა მივიჩნიოთ, როცა ბეკარის მიერ ხორბლის ფქვილიდან პირველად იყო გამოყოფილი ცილა წებოვანა.

3.1. ცილების ქიმიური შედგენილობა, ამინომჟავები, ამინომჟავების კლასიფიკაცია. აციკლური და ციკლური ამინომჟავები

ცილების სტრუქტურული ერთეულია ამინომჟავა. ამინომჟავა ისეთი ორგანული მჟავაა, რომელშიც წყალბადის ერთი ან რამდენიმე ატომი ჩანაცვლებულია ამინის ჯგუფით. ამინომჟავას ძირითადი ჯგუფებია კარბოქსილის, ამინის და ნახშირწყალბადოვანი ჯაჭვი. როგორც წესი, ბუნებრივი ცილების შენებაში მონაწილე ამინომჟავების ამინის ჯგუფი უპირატესად α ნახშირბადთანაა დაკავშირებული.

ამინომჟავები ამფოტერული ელექტროლიტებია. ამინის ჯგუფს ახასიათებს ფუძის თვისება, ხოლო კარბოქსილის ჯგუფს – მჟავასი. ნეიტრალურ pH-ზე ამინის ჯგუფები პროტონიზირებულია ($-\text{NH}_3^+$), ხოლო კარბოქსილის – დისოცირებული ($-\text{COO}^-$). ასეთ მდგომარეობაში ის ბიპოლური ანუ ცვიტერიონის სახითაა.

ბუნებაში გვხვდება L- და D-ამინომჟავები, რაც ურთიერთ მიმართებაში აისახება როგორც სარკისებრი გამოსახულება. თუ ამინის ჯგუფი კარბოქსილის ჯგუფის მიმართ მარცხნივაა, მაშინ ის L-ამინომჟავებს განეკუთვნება, თუ მარჯვნივ - D-ამინომჟავებს. ბუნებრივი ცილები ძირითადად L-ამინომჟავებისაგანაა აშენებული, იშვიათად, მაგრამ მაინც, ცილების შენებაში (მაგალითად ანტიბიოტიკები) მონაწილეობენ D-ამინომჟავებიც. გლიცინის გარდა, ყველა ამინომჟავაში წარმოდგენილია ასიმეტრიული α ნახშირბადი, რის გამოც მათ ოპტიკური აქტივობა ახასიათებთ და სინათლის პოლარიზაციის სიბრტყეს აბრუნებენ მარჯვნივ (+) ან მარცხნივ (-). ამინომჟავების ფუნქციური ჯგუფებისათვის დამახასიათებელია სპეციფიკური რეაქციები, რაც ფართოდ გამოიყენება როგორც ამინომჟავების, ისე ცილების შესწავლის მიზნით.

ბაქტერიული წარმოშობისა თუ ადამიანის ყველა ბუნებრივი ცილა ძირითადად 20 ამინომჟავასაგანაა აშენებული, რომელთაგან ორი ამილია (გლუტამინი, ასპარაგინი). ამინომჟავების ასეთი უნივერსალური ხასიათით აიხსნება ცილების სტრუქტურული და ფუნქციური მრავალფეროვნება. გამოთვლილია, რომ ცილების პირველად სტრუქტურაში 20 ამინომჟავას რაოდენობრივი და თვისობრივი განაწილების მიხედვით შეიძლება იყოს $2 \cdot 10^{18}$ სხვადასხვა ტიპის ცილა, რაც, როგორც ირკვევა, ბუნებაში ჯერ კიდევ არ არის რეალიზებული.

ამინომჟავების კლასიფიკაცია ემყარება მათ ქიმიურ შედგენილობასა და სტრუქტურას. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ამინომჟავები იყოფა ორ ძირითად ჯგუფად: აციკლური და ციკლური ამინომჟავები. აციკლური ამინომჟავები თავის მხრივ იყოფა 6 ქვეჯგუფად: მონოამინომონოკარბონის მჟავები, დიამინომონოკარბონის მჟავები, მონოამინოდიკარბონის მჟავები, პიდროქსიამინომჟავები და გოგირდშემცველი ამინომჟავები. რაც შეეხება ციკლურ

ამინომჟავებს ის ჰომო- და ჰეტეროციკლურ ამინომჟავებადაა დაყოფილი.

3.2. აციკლური ამინომჟავები

მონოამინომონოკარბონის მჟავები

მონოამინომონოკარბონის მჟავების პირველი წარმომადგენელია ოპტიურად არააქტიური ამინომჟავა გლიცინი (გლიკოკოლი) ანუ α -ამინოაცეტატი.

გლიცინი - ბიოლოგიურად აქტიური მრავალი ნაერთის წინამორბედი. ის მონაწილეობს კრეატინის, გლუტათიონის, პურინის, პორფირინისა და სხვა ნაერთების სინთეზში. გლიცინის დახმარებით ცხოველურ ორგანიზმებში ხდება ბენზოატის გაუვნებლობა ჰიპურის მჟავას სინთეზის გზით.



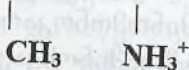
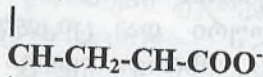
გლიცინი

α -ალანინი - α -ამინოპროპიონის მჟავა. ალანინი ჭარბი რაოდენობითაა აბრეშუმის ცილაში. სწორედ აბრეშუმის ცილიდან იქნა ის პირველად გამოყოფილი. ალანინის სინთეზი ხდება როგორც მცენარეულ, ისე ცხოველურ ორგანიზმებში. მონაწილეობს ცილების შენებაში.



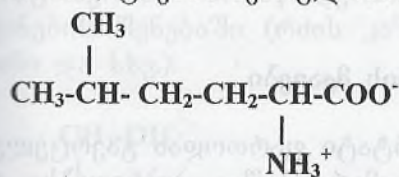
ალანინი

ვალინი - α -ამინოიზოვალერიანის მჟავა. ვალინი მონაწილეობს ცილების შენებაში, თუმცა მისი თანაობა არ გამოირჩევა სიჭარბით. შედარებით მაღალია მისი შემცველობა ცხენის ჰემოგლობინში, კვერცხის ალბუმინში და პეპსინში. ცხოველურ ორგანიზმებში ვალინი არ სინთეზირდება.



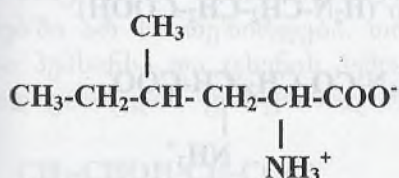
ვალინი

ლეიცი - α -ამინოიზოკაპრონის მჟავა. ცხოველურ ორგანიზმებში მისი სინთეზი არ ხდება. მონაწილეობს ალბუმინის, მიოზინის, ფიბრინის, ცხენის ჰემოგლობინისა და სხვა ცილების შენებაში.



ლეიცი

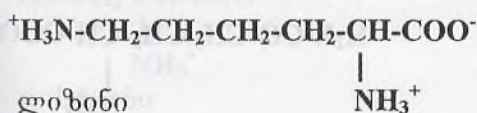
იზოლეი - α -ამინო- β -მეთილვალერიანის მჟავა. ცხოველურ ორგანიზმებში მისი სინთეზი არ ხდება. პირველად გამოყოფილი იქნა ცილა ფიბრინის ჰიდროლიზატიდან.



იზოლეი

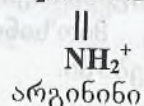
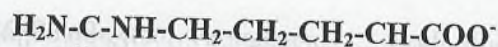
დიაამინომონოკარბონის მჟავები

ლიზინი - დიაამინოკაპრონის მჟავა. ცხოველურ ორგანიზმებში ლიზინი არ სინთეზირდება. ის წარმოდგენილია მრავალ ცილაში. ლიზინით განსაკუთრებით მდიდარია ჰისტონები და პროტამინები. ფიბრინოგენში მისი შემცველობა 5-10%-ის ფარგლებში მერყეობს. ლიზინის წარმოებულია ჰიდროქსილიზინი, რომელიც მცირე რაოდენობით გვხვდება კოლაგენსა და ელასტინში. ემბრიონის ცილებში ის ფოსფორილირებული სახითაა.



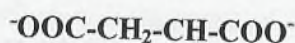
ლიზინი

არგინინი - გუანიდინამინოვალერიანის მჟავა. არგინინი მრავალი ცილის შენებაში მონაწილეობს, მაგრამ განსაკუთრებით ჭარბადაა ჰისტონებსა და პროტამინებში. არგინინი მონაწილეობს ორნიტინის ციკლში. მისი სინთეზი ხორციელდება ციტრულინის ამინირების შედეგად. ამინის ჯგუფის წყაროა ასპარტატი. არგინინს მოქმედებით არგინინი იშლება, მიიღება შარდოვანა და ორნიტინი. უხერხემლო ცხოველებში არგინინფოსფატის სახით, ის ენერგიით მდიდარი, მაკროერგული ნივთიერების ფუნქციას ასრულებს.

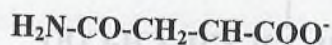


მონოამინოდიკარბონის მჟავები

ასპარტატი - ამინოსუქცინატი. ასპარტატი ფართოდაა გავრცელებული თავისუფალი სახით, ბმულ მდგომარეობაშია პეპტიდებსა და ცილებში. ის მონაწილეობს შარდოვანასა და პირიმიდინის ფუძის სინთეზში, ინოზინის მჟავას რეამინირებაში, გადაამინირებისა და შარდოვანაში ამონიაკის იმობილიზაციის რეაქციებში. ასპარტატის ამიდირების შედეგად მიიღება ასპარაგინი. ასპარტატი ამაგზნებელი ამინომჟავაერგული ნეიროგადამცემია, დეკარბოქსილირების შედეგად მიიღება შემაკავებელი ნეიროგადამცემი β-ალანინი ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$).



ასპარტატი

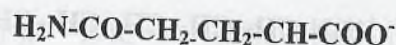


ასპარაგინი

გლუტამატი - α-ამინოგლუტარატი. გლუტამატი გვხვდება თავისუფალი სახით, ცილებსა და პეპტიდებში ბმული სახითაა. ის შედის გლუტათიონის შედგენილობაში, მონაწილეობს თავისუფალი ამონიაკის შებოჭვაში, რეაქციის შედეგად მიიღება გლუტამინი. გლუტამატი, ჟანგვითი დეზამინირების შედეგად, თავისუფალი ამონიაკის ერთ-ერთი ძირითადი წყაროა. გლუტამატი ამაგზნებელი ამინომჟავაერგული ნეიროგადამცემია. გლუტამატის დეკარბოქსილირების შედეგად მიიღება შემაკავებელი ნეიროგადამცემი γ-ამინოებოს მჟავა ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$).



გლუტამატი

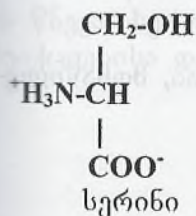


გლუტამინი

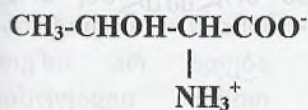
ჰიდროქსიამინომჟავები

სერინი - γ-ამინო-β-ჰიდროქსიპროპიონის მჟავა. სერინი, ალანინის მსგავსად, პირველად, აბრეშუმის ცილიდან იქნა გამოყოფილი. სერინის ჰიდროქსილის ჯგუფი ადვილად განიცდის ფოსფორილირებას და მიიღება ფოსფოსერინი. ფოსფოსერინი მეტაბოლურად

აქტიურია და მას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ცილების კონფორმაციის ცვლილებაში, ენზიმების მოქმედებაში და სხვ. ფოსფოსერინი მონაწილეობს რთული ცილების – ფოსფოპროტეინების შენებაში (რძის კაზეინი, კვერცხის ყვითრის ცილა ვიტელინი და სხვ.).

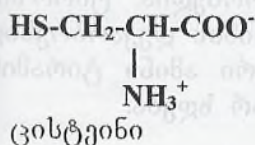


თრეონინი - α-ამინო-β-ჰიდროქსიერბოს მჟავა. ცხოველურ ორგანიზმებში არ სინთეზირდება. თრეონინი შედარებით ჭარბი რაოდენობითაა პეპსინსა და ცხენის ჰემოგლობინში. სერინის მსგავსად, ის ადვილად განიცდის ფოსფორილირებას და მიიღება ფოსფოთრეონინი.



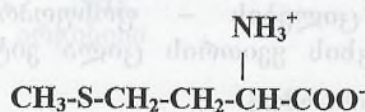
გოგირდშემცველი ამინომჟავები

ცისტეინი - α-ამინო-β-თიოპროპიონის მჟავა. ცისტეინი პოლარული ამინომჟავაა. გამოყოფილია ცხოველების რქებიდან, ჩლიქებიდან და თმებიდან. ის მონაწილეობს მრავალი ცილის შენებაში, არის ზოგიერთი ენზიმის აქტიურ ცენტრში, კოA-ს აქტიური საწყისია.



მეთიონინი - α-ამინო-γ-მეთილთიოპტირატი. ცხოველურ ორგანიზმებში მეთიონინი გვხვდება ჰემოგლობინში, ალბუმინში, პეპსინში, მიოგლობინში და სხვ. მეთიონინის მეთილის ჯგუფი მოძრავია, რის გამო მეთიონინს ენიჭება მეთილის ჯგუფის დონორის ფუნქცია. ატფ-ით გააქტივებული მეთიონინი, S-ადენოზილმეთიონინის სახით, მონაწილეობს ეთანოლამინის, კრეატინისა და მეთილის ჯგუფის შემცველი სხვა ნაერთების სინთეზში. მეთიონინის დემეთილირების შედეგად წა-

რმოიქმნება ჰომოცისტეინი. ეს უკანასკნელი, სერინთან ერთად, მონაწილეობს ცისტეინის სინთეზში.



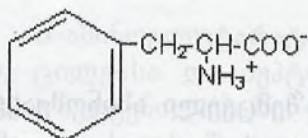
მეთიონინი

სელენცისტეინი - სელენის პრედომინანტური ფორმაა, მონაწილეობს ბიოლოგიურად აქტიური ცილების შენებაში.

3.3. ციკლური ამინომჟავები

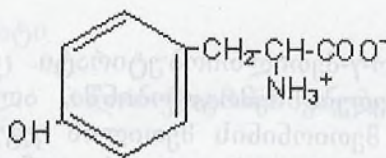
3.3.1. ჰომოციკლური ამინომჟავები

ფენილალანინი - α -ამინო- β -ფენილპროპიონის მჟავა. მისი სინთეზი არ ხდება ცხოველურ ორგანიზმებში. ფენილალანინი ეპინეფრინის, ნორეპინეფრინისა და თიროქსინის წინამორბედი ამინომჟავაა. ის ფართოდ არის წარმოდგენილი ცილებში. მაგალითად, ცხენის ერთი მოლი ჰემოგლობინი შეიცავს ფენილალანინის 30 მოლეკულას, ხოლო კვერცხის ალბუმინი - 21-ს.



ფენილალანინი

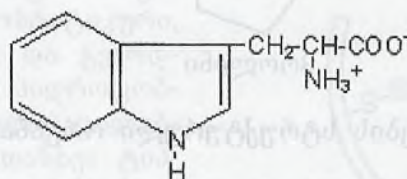
ტიროზინი - α -ამინო- β -პარაჰიდროქსიფენილპროპიონის მჟავა. ტიროზინი პირველად გამოყოფილი იყო კახეინის ჰიდროლიზატიდან. ის ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის თიროქსინის და თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის ჰორმონების წინამორბედი. ტიროზინი მონაწილეობს მრავალი ცილის შენებაში. ტიროზინის დეკარბოქსილირების შედეგად მიიღება ბიოლოგიურად აქტიური ამინი ტირამინი. ცხოველურ ორგანიზმებში ტიროზინის სინთეზი არ ხდება.



ტიროზინი

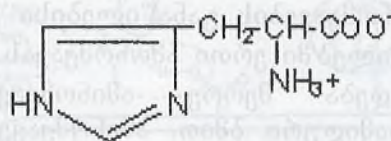
3.3.2. პეტეროციკლური ამინომჟავები

ტრიპტოფანი - α -ამინო- β -ინდოლპროპიონის მჟავა. ტრიპტოფანი არ სინთეზირდება ცხოველურ ორგანიზმებში, ის ბიოლოგიურად აქტიური ამინების ტრიპტამინის და 5-ჰიდროქსიტრიპტამინის ანუ სეროტონინის წინამორბედია. ტრიპტამინის გაველენით მატულობს სისხლის წნევა. სეროტონინი აქტიურად მონაწილეობს ცხოველთა ქცევითი რეაქციებისა და მეხსიერების ფორმირებაში.



ტრიპტოფანი

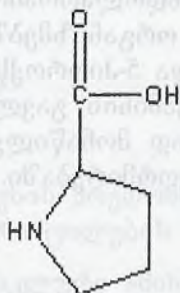
ჰისტიდინი - α -ამინო- β -იმიდაზოლილპროპიონის მჟავა. ჰისტიდინის სინთეზი არ ხდება ცხოველურ ორგანიზმებში. ის გვხვდება თავისუფალი სახით და მონაწილეობს ცილების შენებაში. ჰემოგლობინში მისი შემცველობა 10%-მდეა. მონაწილეობს ზოგიერთი ენზიმის აქტიური ცენტრის ფორმირებაში. დეკარბოქსილირების შედეგად მიიღება ბიოლოგიურად აქტიური ამინი - ჰისტამინი. პარასიმპათიკურ ნერვულ სისტემაში ჰისტამინი ნეიროგადამცემის ფუნქციას ასრულებს. ემოციური მდგომარეობისას ჰისტამინი გამოიყოფა ჭარბად, ის იწვევს კაპილარების გაფართოებას და კანის სიწითლეს.



ჰისტიდინი

პროლინი - პიროლიდინ- α -კარბონის მჟავა. პროლინი უპირატესად წარმოდგენილია ცილებში. ის ჭარბადაა კახეინში, შემავრთებელ ქსოვილში, კოლაგენში, მცენარეულ ცილებში, პროლამინებში (10-15%). პროლინის წარმოებულა მისი ჰიდროქსი ფორმა - ჰიდროქსიპროლინი. ცილის ის უბანი, სადაც პროლინია წარმოდგენილი, როგორც წესი, დესპირალიზებულია, ვინაიდან პროლინის აზოტი, უშუალოდ მო-

ნაწილებს მჟავამიდური ბმის შექმნაში და ეწინააღმდეგება სპირალიზაციას.



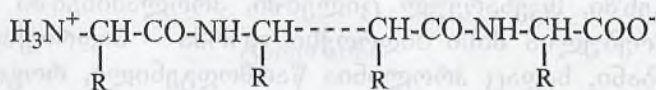
პროლინი

3.4. ცილების სტრუქტურული ორგანიზაცია

ცილების პირველადი სტრუქტურის დადგენას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მათი ბიოლოგიური ფუნქციის შესწავლის მიზნით. ცილების მაგალითზე შესანიშნავად ვლინდება მათი ფუნქციის სტრუქტურული განსაზღვრულობა. ცილების მრავალფეროვნება ცილის მოლეკულაში ამინომჟავების რაოდენობრივი განაწილებითა და პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში მათი თანმიმდევრობითაა განპირობებული. ცილების ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური როლის შესწავლა წარმოდგენილია ცილების პირველადი სტრუქტურის ცოდნის გარეშე. ის საშუალებას იძლევა თეორიულად ვივარაუდოთ მეორეული და მესამეული სტრუქტურების ფორმირება და მათი შესაძლო ფუნქციები. „მუტანტური“ ცილების პირველადი სტრუქტურის დადგენით შესაძლებელია მემკვიდრულ დაავადებათა მოლეკულურ დონეზე გაანალიზება.

ცილების პირველადი სტრუქტურის შესწავლა დაკავშირებულია კვლევის ბიოქიმიური მეთოდების სრულყოფასთან. დღეს ჩვენ მოგვეპოვება მრავალი ფიზიკური და ქიმიური მეთოდი და ორიგინალური ტექნიკა ცილებში ამინომჟავების განაწილებისა და მათი თანმიმდევრობის დასადგენად. ცილებში ერთი ამინომჟავას α -კარბოქსილის

ჯგუფი უკავშირდება მეორე ამინომჟავას α -ამინოჯგუფს პეპტიდური ანუ მჟავამიდური ბმით. ამინომჟავების ასეთი ფორმით დაკავშირების შედეგად მიიღება დი-, ტრი- და ა.შ. პეპტიდები და ბოლოს, ცილის პოლიპეპტიდური ჯაჭვი, რომლის ტერმინალურ უბნებში წარმოდგენილია თავისუფალი ამინის (N-კიდურა ამინომჟავა) და კარბოქსილის ჯგუფი (C-კიდურა ამინომჟავა).



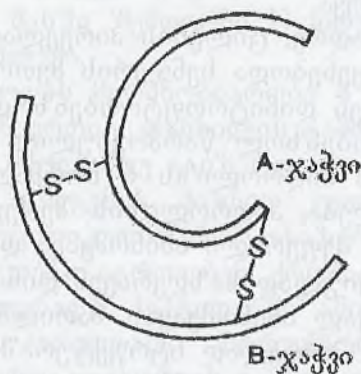
N-კიდურა ამინომჟავა

C-კიდურა ამინომჟავა

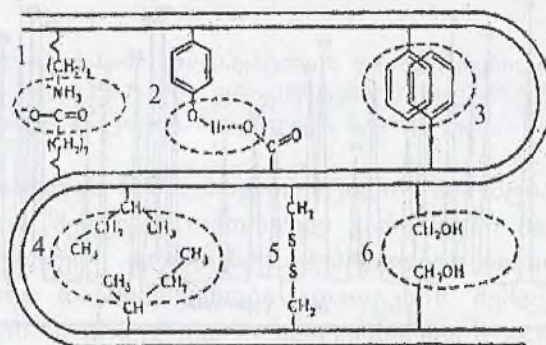
მიღებულია, რომ ცილების შენება იწყება N-კიდურა ამინომჟავადან და სწორედ ამ უბნიდან ხდება პოლიპეპტიდებში ჩაწერილი ინფორმაციის წაკითხვა.

ზოგიერთ ცილაში აღინიშნება სუბერთეულების შიდა და სუბერთეულებს შორისი დისულფიდური ბმების თანაობა. მაგალითად, ინსულინის სუბერთეულები დაკავშირებულია ამინომჟავა ცისტეინებს შორის 2 დისულფიდური ბმით (სურათი 3.4.1.).

გარდა მტკიცე კოვალენტური ბმისა, ცილებში გამოვლენილია აგრეთვე შედარებით სუსტი ბმები: ელექტროსტატიკური, წყალბადური ბმები და გვერდითი ჯაჭვებს შორის ჰიდროფობული ურთიერთქმედება. ცილებში არსებული სხვადასხვა ტიპის კავშირი მოცემულია სურათზე 3.4.2. ცილებში არსებული ასეთი მრავალფეროვანი ბმების სიმრავლე უზრუნველყოფს ბმების მაღალ ენერგეტიკულ დონეს და ცილის სტაბილურ სტრუქტურას. წყალბადური ბმა წარმოიქმნება როგორც ცილის ცალკეულ სუბერთეულებში (შიდამოლეკულური), ისე სუბერთეულებს შორის (სუბერთეულებს შორისი წყალბადური ბმები). პირველ შემთხვევაში ხდება α -სპირალის, ხოლო მეორე შემთხვევაში β -სტრუქტურის სტაბილიზაცია.



სურათი 3.4.1. დისულფიდური ბმებით დაკავშირებული ინსულინის ორი სუბერთეული.



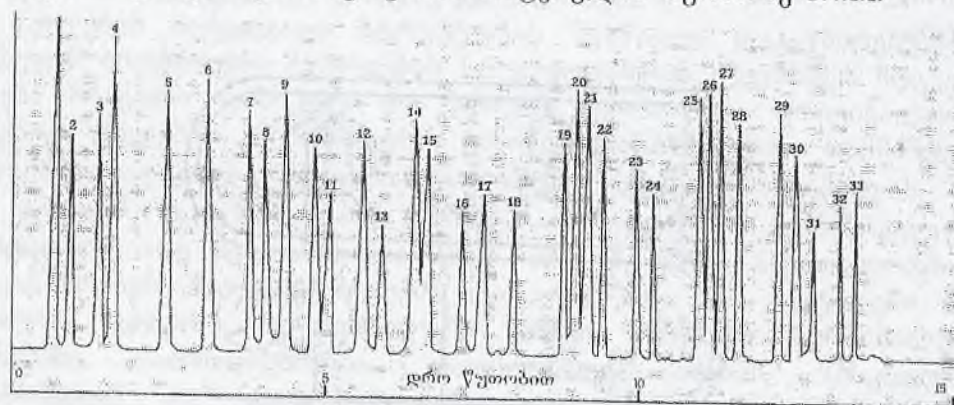
სურათი 3.4.2. ცილის მოლეკულაში ამინომჟავების ფუნქციურ ჯგუფებს შორის კავშირის ტიპები: 1. ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედება; 2. წყალბადური ბმა; 3,4,6. ამინომჟავების გვერდითი ჯაჭვებს შორის აპოლარული ურთიერთქმედება; 5. დისულფიდური ბმა.

3.4.1. ცილების პირველადი სტრუქტურა. ცილების პირველადი სტრუქტურის დადგენის მეთოდები

ცილების შესწავლის საქმეში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ცილების ამინომჟავური შედგენილობის დადგენას. დღეს ამ მიზნით ფართოდ გამოიყენება ამინომჟავების ქრომატოგრაფიული ანალიზი მაღალი წნევის სხვადასხვა ტიპის ქრომატოგრაფიულ ხელსაწყოებზე, რაც პრაქტიკულად ყველა ამინომჟავას იდენტიფიკაციის საშუალებას იძლევა.

ადრე, ცილების პირველადი სტრუქტურის შესწავლის მიზნით გამოიყენებოდა სენჯერის მეთოდი. შესაფერის არეში ცილაზე მოქმედებდნენ დინიტროფტორბენზოლით. N-კიდურა ამინომჟავას დინიტროფტორბენზოლ წარმოებულის გამოცალკევების მიზნით ახდენდნენ ცილის ჰიდროლიზს 6 ნორმალუბის მარილმჟავათი. პეპტიდური ბმები იშლება, ჰიდროლიზის შედეგად მიიღება დინიტროფენილ წარმოებულ შეფერილი ამინომჟავა და თავისუფალი ამინომჟავები. ქრომატოგრაფიულად საზღვრავენ დინიტროფენილ წარმოებულ N-კიდურა თავისუფალ ამინომჟავას. მარილმჟავათი დამუშავებული ცილის ან პეპტიდის პირველად სტრუქტურაში მომდევნო ამინომჟავას დადგენა პრაქტიკულად ვერ ხერხდება ცილისა თუ პეპტიდის სრული დაშლის გამო.

ცილის პირველადი სტრუქტურის დადგენის საქმეში გადამწყვეტი როლი შეასრულა ფენილიზოთიოციანატის ედმანისეულმა მეთოდმა. დღეს ედმანის მეთოდის პრინციპი რეალიზებულია ცილის პირველადი სტრუქტურის დადგენის ავტომატური ხელსაწყოების დონეზე (სეკვენატორები), რაც საშუალებას იძლევა ცილის პირველადი სტრუქტურა ანუ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავების თანმიმდევრობა დადგენილ იქნას დიდი სიზუსტით და უმოკლეს დროში. ამინომჟავების ერთ-ერთი ტიპური ქრომატოგრამა მოცემულია სურათზე 3.4.1.1.

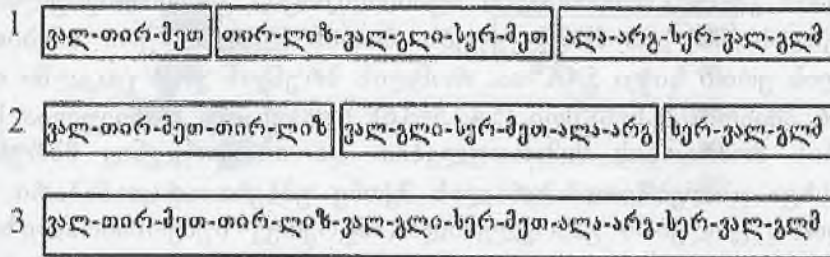


სურათი 3.4.1.1. მაღალი წნევის ქრომატოგრაფიულ ხელსაწყოზე დაყოფილი ამინომჟავების ქრომატოგრამა. 4. ასპარტატი; 5. გლუტამატი; 7. ასპარაგინი; 9. სერინი; 10. გლუტამინი; 11. ჰისტიდინი; 14. გლიცინი; 15. თრეონინი; 17. არგინინი; 19. ალანინი; 20. 21. ტიროზინი; 25. ტრიპტოფანი; 26. მეთიონინი; 27. ვალინი; 28. ფენილალანინი; 29. იზოლეიცინი; 30. ლეიცინი; 31. ჰიდროქსილიზინი; 32. S-2-ამინო-უთილციტეინი; 33. ლიზინი.

პრინციპი მდგომარეობს შემდეგში: ცილებს შლიან მცირე ზომის პეპტიდებად. პეპტიდებს ამუშავებენ ფენილიზოთიოციანატის (ფითც) ხსნარით. ფითც-ის N-კიდურა ამინომჟავას H_2N -ჯგუფთან ურთიერთქმედების შედეგად მიიღება პეპტიდის ფენილთიოკარბამიდ წარმოებულნი. მუავე არეში წყდება კავშირი პეპტიდსა და მის მიმდებარე ტერმინალურ ამინომჟავას შორის, წარმოიქმნება ფენილთიოჰიდანტოინიმიდომჟავა, ერთი ამინომჟავას ჩამოცილების შემდეგ, პეპტიდის პირველადი სტრუქტურა უცვლელი რჩება, რაც მასში შემდგომი N-კიდურა ამინომჟავას განსაზღვრის საშუალებას იძლევა.

ელმანის ფენილიზოთიოციანატის მეთოდის მგრძნობიარობა 4 ნმოლია. მოგვიანებით, ფლუორესცენტული ნაერთის, დანსილის გამოყენებით, მეთოდის მგრძნობიარობა 0,01-0,05 ნმოლამდე გაიზარდა.

ცილების პირველადი სტრუქტურის დადგენის მიზნით ცილას შლიან ქიმიური ნივთიერებებითა და სპეციფიკური პროტეინაზებით. პეპტიდების ცალკეულ ჰომოგენურ ფრაქციებს აგროვებენ ქრომატოგრაფიულად და ელმანის მეთოდით საზღვრავენ პეპტიდებში ამინომჟავათა თანმიმდევრობას. პეპტიდების პირველადი სტრუქტურის ურთიერთთან შეჯერებითა და ურთიერთგადახურვის პრინციპის საფუძველზე ადგენენ ცილის პირველად სტრუქტურას (სურ. 3.4.12.)



სურათი 3.4.12. ბრომციანით პოლიპეპტიდის ფრაგმენტები; 2. ტრიპსინით დამუშავებული პოლიპეპტიდის ფრაგმენტები; 3. რეკონსტრუირებული პოლიპეპტიდის პირველადი სტრუქტურა.

როგორც სურათიდან ჩანს, პოლიპეპტიდის ბრომციანით და ტრიპსინით დამუშავების შედეგად თითოეულ ვარიანტში პირობითად მიღებულია სამი პეპტიდური ფრაგმენტი. პეპტიდების თითოეულ ფრაგმენტში ამინომჟავების თანმიმდევრობის დადგენის შემდეგ ურთიერთთან მათი შეჯერებისას, ყოველგვარი ალტერნატივის გარეშე არსებობს პირველადი სტრუქტურის ერთადერთი მესამე ვარიანტი.

პოლიპეპტიდში სულფჰიდრილური ჯგუფებისა და დისულფიდური ბმების რაოდენობრივ განაწილებას ადგენენ ელმანის რეაქტივით (დი-თიობისნიტრობენზოატი). საკვლევ ნაერთში არსებული ადღგენილი სულფჰიდრილის ჯგუფების ელმანის რეაქტივთან ურთიერთქმედების

შედგად მიიღება მოყვითალო ფერის თავისუფალი თიონიტრობენზონის მჟავა, რომელსაც სპექტროფოტომეტრულად, რაოდენობრივად საზღვრავენ 412 ნანომეტრზე.

დღეისათვის რამდენიმე ასეული ცილის (ინსულინი, ჰემოგლობინი, მიოგლობინი, რიბონუკლეაზა, პაპაინი, პრეტრიპსინი, ლიზოციმი, ციტოქრომი და სხვ.) და პეპტიდის (ადრენოკორტიკოტროპინი, ოქსიტოცინი, ვაზოპრესინი, ენკეფალინები და სხვ.) პირველადი სტრუქტურაა დადგენილი.

ცილის პირველად სტრუქტურაში მოლეკულათაშორისი კავშირების სიგრძე და მათი კუთხე მკაცრად განსაზღვრულია. პეპტიდებში თავისუფალი ბრუნვა დასაშვებია მხოლოდ C-C α და N-C α ბმის ირგვლივ. პროექციაში, სპირალის ღერძზე, ამინომჟავები ერთმანეთისაგან დაცილებულია 1,5A⁰-ით.

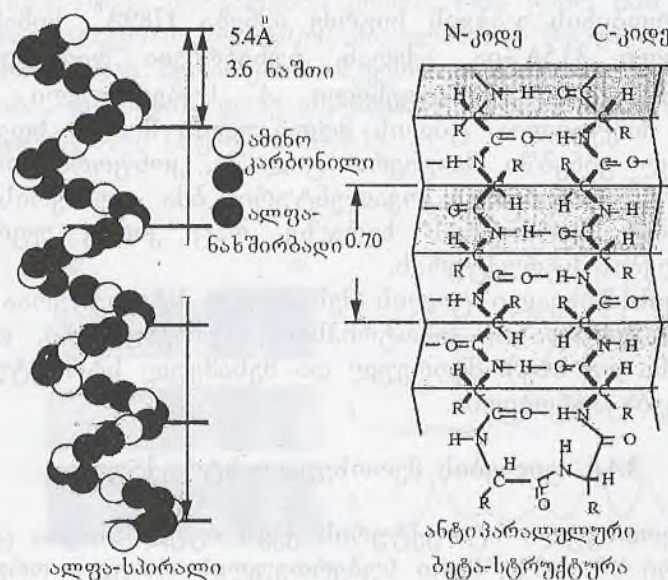
3.4.2. ცილების მეორეული სტრუქტურა

1951 წელს პოლინგისა და კორის მიერ შემოთავაზებული იყო პოლიპეპტიდების α - და β -ტიპის სტრუქტურა. α -სტრუქტურა, α -სპირალის სახით, მჭიდროდ არის დახვეული და ქმნის პოლიპეპტიდის ღერძის შიდა ნაწილს, ხოლო ამინომჟავას გვერდითი ჯაჭვები მიმართულია ღერძის გარეთ. α -სპირალის სტაბილიზაცია განპირობებულია პოლიპეპტიდის CO- და HN-ჯგუფებს შორის წყალბადური ბმებით. α -სპირალის ერთი ბიჯი 5,4A⁰-ია, რომლის ბრუნვის ერთ ციკლში თავსდება 3,6 ამინომჟავას ნაშთი (5,4:1,5=3,6). α -სპირალი დახვეულია საათის ისრის მოძრაობის მიმართულებით და ის მარჯვნივ მბრუნავია. სხვადასხვა ცილებში α -სპირალის მქონე უბნები არათანაბარი რაოდენობითაა. ცილებში გამოვლენილია აგრეთვე სუპერსპირალიზაცია. ეს ის შემთხვევაა, როცა α -სპირალის მქონე ცილები ერთმანეთზე დახვევით ქმნიან დამატებით, ზესპირალურ ანუ სუპერსპირალურ სტრუქტურას (მიოზინი, ტროპომიოზინი, თმის კერატინი, ფიბრინი), რაც უზრუნველყოფს მათ მექანიკურ სიმტკიცეს.

მეორე, β -ნაკეცის ტიპის სტრუქტურა, α -სპირალისაგან განსხვავდება იმით, რომ მას ახასიათებს ნაკეცფენოვანი ფორმა. მიმდებარე ამინომჟავებს შორის მანძილი ღერძის გასწვრივ არის არა 1,5 A⁰, არამედ - 3,5A⁰ და წყალბადური ბმებით კავშირი მყარდება არა ერთი და იმავე პეპტიდის, არამედ მეზობელი პეპტიდების -O და HN-ჯგუფებს შორისაც. ამის გამო, β -ნაკეცები, როგორც პარალელური, ისე ანტიპარალელურია. პარალელურია, თუ პოლიპეპტიდური ჯაჭვების მიმართულება მსგავსია, ანტიპარალელურია, თუ პოლიპეპტიდური ჯაჭვის მიმართულება ურთიერთის მიმართ არის შემხვედრი. პარალელურ β -ნაკეცფენოვან სტრუქტურაში ჯაჭვის N-კიდე ზედა სიბრტყეშია, C კიდე კი ქვედა სიბრტყეში, ანტიპარალელურის შემთხვევაში ერთი

ჯაჭვის N-კიდე არის მარცხნივ ზემოთ, ხოლო C კიდე მარჯვნივ. ამის გამო ჯაჭვი ქმნის ორ β -გრეხილს. მეორეული სტრუქტურის მესამე ტიპს წარმოადგენს კოლაგენური სტრუქტურა. ქვემოთ სქემატურადაა მოცემულია ცილის α - და β -სტრუქტურა.

საყურადღებოა აგრეთვე ცილებში გამოვლენილი სუპერსპირალიზაცია. ეს ის შემთხვევაა, როცა α -სპირალის მქონე ცილები ერთმანეთზე დახვევით ქმნიან დამატებით, ზესპირალურ ანუ სუპერსპირალურ სტრუქტურებს (მიოზინი, ტროპომიოზინი, თმის კერატინი, ფიბრინი) რაც უზრუნველყოფს მათ მექანიკურ სიმტკიცეს.



სურათი 3.4.2.1. ცილის მეორეული α - და ანტიპარალელური β -სტრუქტურა.

3.4.3. ცილების მესამეული სტრუქტურა

ცილების მესამეული სტრუქტურა, როგორც მეორეული, პირველად სტრუქტურაშია დეტერმინირებული. მესამეული სტრუქტურა განპირობებულია პირველად სტრუქტურაში წარმოდგენილი მოშორებით მდებარე ამინომჟავების ურთიერთქმედებით. მისი ფორმირება დამოკიდებულია შემადგენელი ამინომჟავების რადიკალების პოლარობაზე, რაოდენობრივ განაწილებაზე და პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში მათ თანმიმდევრობაზე. ნატიური ცილის კონფორმაციის ჩამოყალიბებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ჰიდროფილურ, ჰიდროფობულ, იონურ ურთიერთქმედებებსა და წყალბადურ ბმებს. საბოლოოდ, ფიზიკური და ქიმიური ძალების გაწონასწორების შედეგად ყალიბდება ცილის ორგანიზებული, სტაბილური, ენერგეტიკულად ყველაზე სააღბა-

თო მდგომარეობა. მესამეულ სტრუქტურაში, ჰიდროფობული რადიკალები განთავსებულია გლობულის შიგნით და ქმნის მყარ სტრუქტურას. პოლარული და იონური ჯგუფები მიმართულია გლობულის ზედაპირისაკენ და ჰიდრატირებული სახით წონასწორობაშია წყალთან.

ცილის მესამეული სტრუქტურა იმითაც გამოირჩევა, რომ ის ხასიათდება ისეთი პოლიპეპტიდური წყობით, რის შედეგადაც იქმნება რთული გლობულა. თუ როგორ ხდება პოლიპეპტიდების სივრცეში ორიენტაცია, ამას მარტივი გამოთვლებითაც დავინახავთ ჰემოგლობინის მაგალითზე. ცნობილია, რომ სხვადასხვა ცხოველის ჰემოგლობინი აშენებულია 520-530 ამინომჟავასაგან. თუ მივიღებთ, რომ ერთი ამინომჟავას სიგრძე გაშლილ მდგომარეობაში $3.4 \text{ \AA}^0$ -ია, მაშინ ჰემოგლობინის ჯაჭვის სიგრძე იქნება $1789 \text{ \AA}^0$, სინამდვილეში, ეს მაჩვენებელი $33.5 \text{ \AA}^0$ -ია. აქედან, ბუნებრივია დავასკვნათ, რომ ჰემოგლობინში, მისი შემადგენელი 4 სუბერთეული (2α , 2β), ნაწილობრივ მოკეცილია. ცილის მოლეკულის მოხრა ხდება დესპირალიზირებულ უბნებში. ზოგიერთ ცილაში, კონფორმაციის დადგენის შემდეგ, დამატებითი კოვალენტური ბმა ალიძერის დისულფიდური ბმების წარმოქმნის ხარჯზე, რაც კიდევ უფრო განამტკიცებს ცილების სტრუქტურას.

დღეისათვის მრავალი ცილის მესამეული სტრუქტურაა დადგენილი (კარბოქსიპეპტიდაზა, ქიმოტრიპსინი, ჰემოგლობინი, ლიზოციმი, რიბონუკლეაზა და სხვ.). მეორეულ და მესამეულ სტრუქტურებს შორის განსხვავება პირობითია.

3.4.4. ცილების მეოთხეული სტრუქტურა

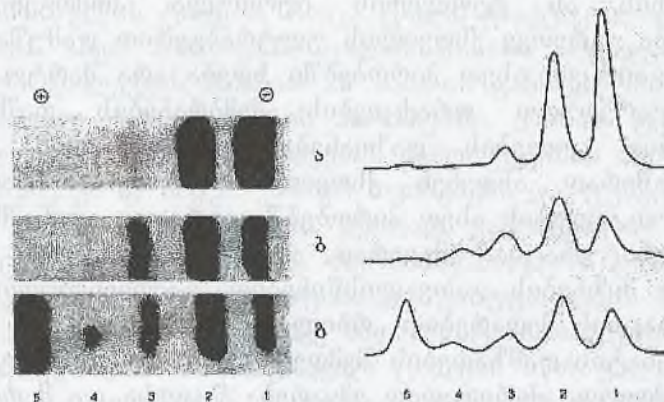
ცილის მეოთხეული სტრუქტურის ქვეშ იგულისხმება ცილის მოლეკულის ორი ან ორზე მეტი სუბერთეულის რთული ორგანიზაცია. ცილის სუბერთეულებს პროტომერებს უწოდებენ, ხოლო პროტომერებისაგან ორგანიზებულ სტრუქტურულ წარმონაქმნს—მულტიმერს. განსაკუთრებით ხაზგასასმელია მეოთხეული სტრუქტურის მქონე ცილების თვითაწყობის უნარი, რაშიც წამყვანი როლი ენიჭება არაკოვალენტურ ბმებს. ცილის მოლეკულის სუბერთეულებად დაშლისას მისი ფუნქციური აქტივობა იკარგება.

მეოთხეული სტრუქტურის შენების მქონე მოლეკულის კლასიკური მაგალითია ჰემოგლობინი, რომელიც ორი α - და ორი β -სუბერთეულისაგანაა აშენებული. მეოთხეული სტრუქტურის ფორმირებაში ძირითადია წყალბადური ბმები, ვან დერ ვაალსის, ელექტროსტატიკური და ჰიდროფობული ურთიერთქმედება.

მეოთხეული სტრუქტურა დადგენილია თამბაქოს მოზაიკის ვირუსის, რნმ-პოლიმერაზას, კატალაზას, ლაქტატდეჰიდროგენაზას, ნუკლეინის მჟავებისა და მრავალი სხვა ენზიმისათვის. კატალიზური უნარის მეოთხეული სტრუქტურის მქონე იზოფერმენტები (იზოენზიმები, იზოზიმები) სხვადასხვა ტიპის რამდენიმე სუბერთეულის, პროტომერისაგანაა აშენებული და უზრუნველყოფს თვისობრივად განსხვავებუ-

ლი, მაგრამ ერთი და იმავე ტიპის რეაქციის კატალიზს. ისინი განსხვავდებიან აქტივობით, სუბსტრატისადმი თვისობით, იონებისა და pH-ისადმი განსხვავებული მგრძნობიარობით.

ლაქტატდეჰიდროგენაზა გულის კუნთის აერობული (A) და ჩონჩხის კუნთის ანაერობული (B) ოთხი პროტომერისაგანაა აშენებული. ის ტეტრამერია. 25000D მოლეკულური მასის ლაქტატდეჰიდროგენაზა 8 სუბერთეულისაგანაა აშენებული. თეორიული გათვლების თანახმად, უნდა არსებობდეს ლაქტატდეჰიდროგენაზას ხუთი იზოენზიმი (AAAA, AAAB, AABB, ABBB, BBBB), რაც ექსპერიმენტულად იქნა დამტკიცებული. ლაქტატდეჰიდროგენაზას იზოზიმების აქტივობა სპეციფიკურად იცვლება სხვადასხვა დაავადების დროს, რის გამოც მას მედიცინაში დაავადებათა მარკერად იყენებენ. მაგალითად, მიოკარდიული ინფარქტისას, ნორმასთან შედარებით, მკვეთრად იზრდება I და II იზოზიმის აქტივობა, ღვიძლის დაავადებისას - მე-5 იზოზიმის აქტივობაა მკვეთრად გაზრდილი (სურათი 3.4.4.1).



სურათი 3.4.4.1. ლაქტატდეჰიდროგენაზას იზოზიმების ელექტროფორეგრამა დენსიტოგრამებით. იზოზიმების აქტივობის ცვლილება მიოკარდიული ინფარქტის (ა), ნორმის (ბ) და ღვიძლის დაავადებისას (გ).

მეოთხეული სტრუქტურის მქონე ცილები, როგორც წესი, გამოირჩევიან მაღალი მოლეკულური მასებით (>60000), პროტომერების მოლეკულური მასა კი 17-30 ათასი D-ის ფარგლებში მერყეობს.

პრობლემური კითხვები:

1. რა არის ცილა. რატომ უწოდებენ ცილას პროტეინს? რომელი ნივთიერებებისაგანაა აშენებული მარტივი და რთული ცილები?
2. ჩამოთვალეთ შეცვლადი და შეუცვლელი ამინომჟავები და დაწერეთ მათი ფორმულები.
3. განმარტეთ ცილების პირველადი, მეორეული, მესამეული და მეოთხეული სტრუქტურა.
4. როგორ ფორმირდება ლაქტატდეჰიდროგენაზას იზოენზიმები?

3.5. ცილების გამოყოფისა და გასუფთავების მეთოდები

ცილების ფიზიკური და ქიმიური თვისებების შესწავლა მჭიდროდ უკავშირდება ცილების სუფთა და ნატიური სახით მიღებას. უმნიშვნელო მინარევიც კი საკმარისია, რომ არსებითი შეცდომები იქნას დაშვებული ანალიზის შედეგებში.

ცილების სუფთა, ჰომოგენური სახით მიღებისა და მათი სისუფთავის დადგენის მიზნით მრავალი მეთოდი იქნა შემოთავაზებული, რომლებიც დღეს წარმატებით გამოიყენება ცილის ქიმიაში.

უპირველეს ყოვლისა დამუშავებული იქნა ქსოვილებიდან, უჯრედებიდან, სუბუჯრედული ფრაქციებიდან ხსნადი და ბმული ცილების გამოყოფისა და გასუფთავების მეთოდები. საანალიზო მასალას, სპეციალურ ბუფერულ ხსნარში დაბალ ტემპერატურაზე, მექანიკურად ამუშავებენ ჰომოგენიზატორით. ჰომოგენიზატორი წარმოადგენს მინის მილს, რომელშიც დიდი სიჩქარით ბრუნავს მეტალის დანა, მინის ან ტეფლონის ბურთულა. ჰომოგენიზაციისათვის გამოიყენება აგრეთვე ქსოვილის ულტრაბგერით დამუშავება, მაგრამ, როგორც გაირკვა, ასეთ პირობებში ხდება არა მარტო უჯრედებისა და სუბუჯრედული ფრაქციების მემბრანების დაშლა, არამედ ნაწილობრივ ცილების დაზიანებაც. ექსტრაქციის გაძლიერების მიზნით ხშირად ახდენენ ქსოვილის გაყინვასა და გაღვობას. სამწუხაროდ, ცდების ასეთ პირობებში აგრეთვე აღინიშნა ზოგიერთი ცილის დენატურაცია. ამგვარად, ყველა კონკრეტულ შემთხვევაში, დასახული მიზნების გათვალისწინებით, გამოყენებული უნდა იყოს ჰომოგენიზაციის შედარებით „რბილი“ პირობები.

ჰომოგენატის დამზადების შემდეგ იწყება ცილების გამოყოფა. ცილების გამოყოფა ძირითადად ემყარება წყალსა და მარილხსნარებში მათ ხსნადობას, ხოლო მათი წინასწარი გამოლექვა ხდება წყალწამრთმევი ნივთიერებებით (ამონიუმის სულფატი, ნატრიუმის ქლორიდი და სხვა). ჰომოგენატიდან სპეციალური გამხსნელებით ხსნადი ცილების ექსტრაქციის შემდეგ ნარევეს აცენტრიფუგირებენ. ხსნადი ცილები გადადის სუპერნატანტში, ზედა ხსნარში. ნალექს ამუშავებენ ზედაპირულად აქტიური ნაერთებით, დეტერგენტებით, რომელთა ზემოქმედებით ხდება ბმული და მემბრანული ინტეგრალური ცილების ექსტრაქცია.

პრაქტიკაში გამოიყენება იონური და არაიონური დეტერგენტები. ერთ-ერთი იონური დეტერგენტი ნატრიუმის დოდეცილსულფატი (SDS) გამოირჩევა ცილებზე ძლიერი ზემოქმედებით და იწვევს მის დენატურაციას, ამის გამო, ნატიური ცილების მისაღებად მისი გამოყენება შეზღუდულია. ცილებზე არაიონური დეტერგენტების (ტრიტონ X) ზემოქმედება შედარებით რბილია, ამიტომ ისინი წარმატებით გამოიყენება მემბრანული ცილების ექსტრაქციისათვის. ტრიტონის X-ის თანაობისას ცილების დიდი ნაწილი ინარჩუნებს ფუნქციას

ცნობიერი აქტივობა, რეცეპტორული თვისებები და სხვა). აქსტრაგირებულ ცილების ხსნარებს აცენტრიფუგირებენ. სუპერნატანტს (ნალექზედა ხსნარი) დიალიზით აცილებენ მარილებს. დიალიზს ახდენენ გამოსხივებული წყლის ან სპეციალური ბუფერის მიმართ. ცილა სადიალიზო მემბრანაში ვერ გადის. სადიალიზოდ იყენებენ კოლოდიუმის, პერგამენტის ან ცელოფანის პარკებს. დიალიზის დაჩქარების მიზნით სადიალიზო ხსნარს ურევვენ და პერიოდულად ახდენენ მის შეცვლას. ამ მიზნით ხშირად გამოიყენება აგრეთვე ელექტროსადიალიზო მოწყობილობა.

მომდევნო ეტაპზე ცილის ხსნარებს უმატებენ ნეიტრალურ მარილებს (ამონიუმის სულფატი, ნატრიუმის ქლორიდი). მარილებით გაჯერების ხარისხისაგან დამოკიდებულებით გამოილეკება სხვადასხვა თვისების ცილები.

ცილების გამომარილებას ახდენენ ცილის იზოელექტრულ წერტილზე ანუ ისეთ pH-ზე, როცა ცილის დადებითი და უარყოფითი მუხტების ჯამი ნულის ტოლია, როცა ცილა პრაქტიკულად ელექტრონეიტრალურია. ასეთ პირობებში ცილის ხსნარი არამდგრადია. ცილების სრული დალექვის მიზნით 24 საათის განმავლობაში ხსნარს აყოფენ დაბალი ტემპერატურის პირობებში. დაბალ ტემპერატურაზე ნეიტრალური მარილებით ცილების გამოლექვისას ისინი პრაქტიკულად ინარჩუნებენ ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებს და ფუნქციას.

ცილების გამოლექვის მიზნით ხშირად გამოიყენება ორგანული გამხსნელებიც (აცეტონი, სპირტი). თერმოსტაბილური ცილების (ზოგიერთი გლიკოპროტეინი) გამოყოფისა და გასუფთავების მიზნით შესაძლებელია გამოვიყენოთ აგრეთვე მაღალი ტემპერატურის ზემოქმედებაც, როცა ჩვენთვის არასასურველი ცილები სწრაფად განიცდიან დენატურაციას და ილეკებიან. ნალექიდან დენატურირებული და ნატრიური ცილების ერთმანეთისაგან დაცილება ადვილად მიიღწევა ცენტრიფუგირებით.

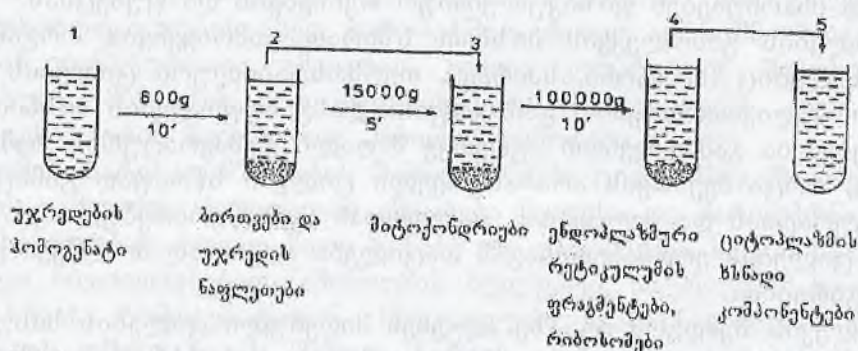
კვლევის შემდგომ ეტაპზე ადგენენ მიღებული ცილების სისუფთავს. სისუფთავის ერთ-ერთი კრიტერიუმია ცილის ხსნადობა. მეთოდი ეყრდნობა შემდეგ პრინციპს: წყალში ჰომოგენური ცილების გახსნისას ცილის კონცენტრაცია მატულობს ვიდრე არ მოხდება სრული გაჯერება, გაჯერების შემდეგ, ცილის შემდგომი დამატების მიუხედავად, ხსნარში ცილის კონცენტრაცია რჩება უცვლელი, რაც ცილის ჰომოგენურობაზე მიითვება. თუ საანალიზო ცილის ხსნარი პეტეროგენულია, მაშინ აღინიშნება გაჯერების წრფეზე დამატებითი გადახრა.

ცილის სისუფთავის დასადგენათ ხშირად მიმართავენ აგრეთვე კრისტალიზაციის მეთოდსაც, თუმცა, როგორც გაირკვა, ის ვერ აკმაყოფილებს სისუფთავეზე ცილებისადმი წაყენებულ მოთხოვნებს. კრისტალების სახით მომზადებული ზოგიერთი ცილის ელექტროფორეგრამაზე აღინიშნა ცილის კრისტალების პეტეროგენულობა. მა-

გალითად, კვერცხის ალბუმინის კრისტალებში აღმოჩენილ იქნა 2 ფრაქცია, სისხლის შრატის გლობულინში – არანაკლებ სამისა. ამიტომ, ცილის სისუფთავის დასადგენად ალბათ ყველაზე პერსპექტიულია საკითხისადმი სისტემური მიდგომა. საბოლოო დასკვნა შეიძლება გაკეთდეს მხოლოდ სხვადასხვა მეთოდებით მოპოვებული შედეგების საფუძველზე.

ცილის სისუფთავის შეფასებისათვის გამოიყენება აგრეთვე ანალიზური ცენტრიფუგირების, ქრომატოგრაფიისა და ელექტროფორეზის მეთოდები (ცენტრიფუგირება, ქრომატოგრაფია, ელექტროფორეზი).

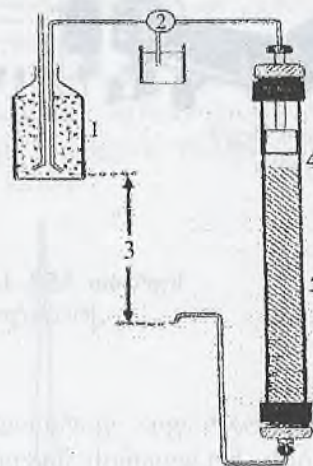
ცენტრიფუგირება. ცენტრიფუგირება არის ერთ-ერთი მეთოდი, რომელიც წარმატებით გამოიყენება სუბუჯრედული ფრაქციების, მაკრომოლეკულების, მათ შორის ცილების ფრაქციონირებისა და მოლეკულური მასის განსაზღვრისათვის. ცენტრიფუგირებით ნივთიერებათა ფრაქციონირება ემყარება ნაწილაკთა მახასიათებლებს შორის განსხვავებას: ზომა, ფორმა და სიმკვრივე. ცენტრიფუგის როტორის ბრუნვის დროს აღიძვრის ცენტრიდანული აჩქარება $G = \omega^2 r$, სადაც ω კუთხური სიჩქარეა, ხოლო r - რადიუსი. ცენტრიფუგირების მეთოდით უჯრედის შემადგენელი კომპონენტების ფრაქციონირება სქემატურად მოცემულია ქვემოთ.



ცენტრიფუგის როტორის დიდი კუთხური სიჩქარით ბრუნვისას ვითარდება ისეთი აჩქარება (g), რომელიც რამდენჯერმე აღემატება სიმძიმის ძალის აჩქარებას (g) და შეიძლება 600-დან 600000-მდე გაიზარდოს. სწორედ ეს პრინციპი უდევს საფუძველად თანამედროვე ულტრაცენტრიფუგირებას. პირველი ულტრაცენტრიფუგა შემოთავაზებული იყო შვედი მეცნიერის სვედბერგის მიერ 1925 წელს. ულტრაცენტრიფუგირების მეთოდით აღგენენ სედიმენტაციის (დალექვის) მუდმივას. სედიმენტაციის მუდმივას განზომილებაა დრო. მის ერთეულად მიღებულია 10^{-13} სეკუნდი და ავტორის საპატივცემულოდ აღინიშნება 'S'-ით. ცილების სედიმენტაციის მუდმივა საკმაოდ დიდ ფარგლებში მერყეობს.

ულტრაცენტრიფუგირებისას ულტრაიისფერი სხივებისათვის გამტარ სფინგაუტ (ჰორიზონტალურად განშლადი) როტორის სინჯარაში გადააქვთ საანალიზო ცილა. როტორის მაღალი სიჩქარით ბრუნვისას აღჭრული ცენტრიდანული ძალით ცილა იწყებს გადაადგილებას სპეციალური სიმკვრივის მქონე ხსნარში. ცილის დაღეკვის სიჩქარე კონტროლდება ოპტიკური მოწყობილობით, რასაც აფიქსირებენ თვითჩაწერზე ან ფოტოფირზე. ცილისა და ხსნარის საზღვარზე ცილის გადაადგილების სიჩქარის ან სედიმენტაციური წონასწორობის მიხედვით სპეციალური ფორმულით ანგარიშობენ ცილის მოლეკულურ მასას. პარალელურად წარმოებს ცილების ფრაქციონირება და შესაბამისად ცილის სისუფთავის დადგენა. თუ სპექტრალური ანალიზის შედეგად მხოლოდ ერთი პიკი გამოვლინდა ცილა შეიძლება ჰომოგენურად მივიჩნიოთ.

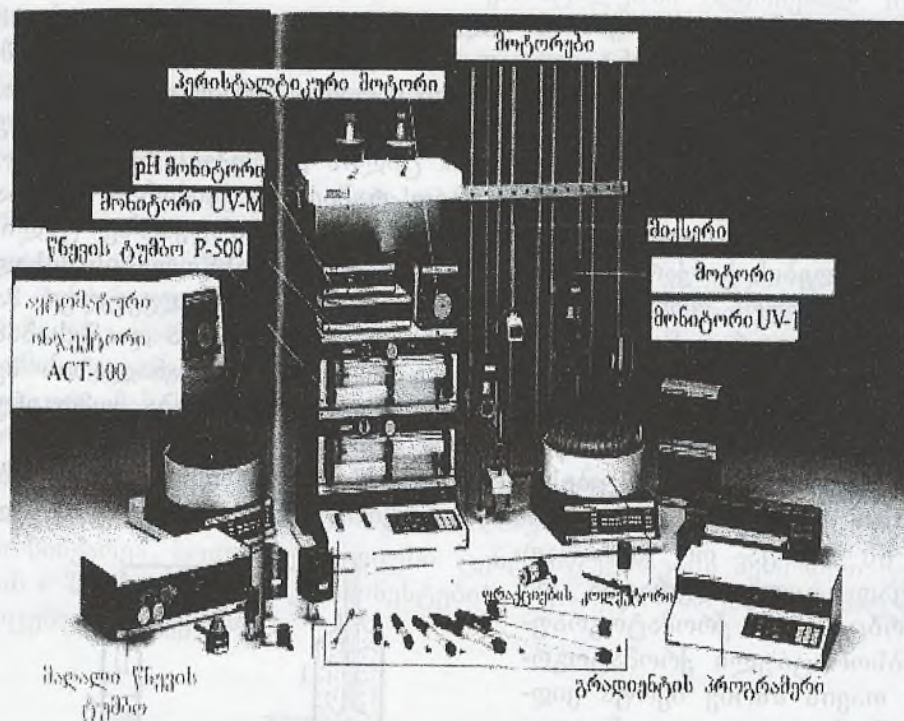
ქრომატოგრაფია. ცილების ფრაქციონირების მიზნით გამოიყენება თხევადი ქრომატოგრაფია. ქრომატოგრაფირების პრინციპების მიხედვით ის იყოფა ორ ძირითად ჯგუფად: გელფილტრაცია და აბსორბციული ქრომატოგრაფია. აბსორბციული ქრომატოგრაფია თავის მხრივ იყოფა კიდევ სამ ქვეჯგუფად: იონცვლადი, აფინური და განაწილებითი ქრომატოგრაფია. ცილების ქრომატოგრაფიას ახდენენ არამყარი და მყარი გელების სვეტებზე. ეს უკანასკნელი უპირატესად მაღალი წნევის თხევად ქრომატოგრაფიაში გამოიყენება. ქრომატოგრაფიის მარტივი სქემა მოცემულია სურათზე 3.5.1.



სურათი 3.5.1. მარტივი ტიპის ქრომატოგრაფიული ხელსაწყოების სქემა.
1. რეზერვუარი საექსტრაქციო ხსნარით; 2. სამსვლიანი ონკანი; 3. ეფექტური სამუშაო წნევა; 4. საკვლევი ხსნარი; 5. სვეტი გელით.

გაცილებით რთულია თანამედროვე ქრომატოგრაფიული ხელსაწყოები რომლებიც გამოირჩევიან მაღალი მგრძნობიარობით, მაღალი წნევის პირობებში ნივთიერებათა სწრაფი დაყოფით. სურათზე 3.5.2. მოცემულია

LKB ფირმის მაღალი წნევის ერთ-ერთი ტიპური სრულად დაკომპლექტებული ქრომატოგრაფიული სისტემა ულტრაიისფერი სხივების მონიტორით, მაღალი წნევის ტუმბოთი, ავტომატური ინჯექტორით, პერისტალტიკური ტუმბოთი, ფრაქციების კოლექტორითა და დეტექტორით.



სურათი 3.5.2. LKB ფირმის მაღალი წვევის
ქრომატოგრაფიული სისტემა.

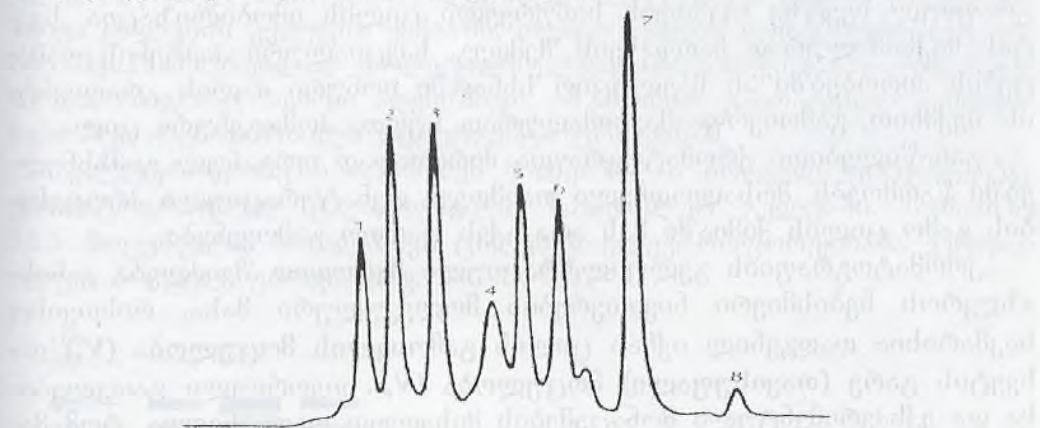
ქრომატოგრაფია ფართოდ გამოიყენება აგრეთვე ნახშირწყლების, ლიპიდების, ნუკლეინის მჟავებისა და სხვა ორგანული ნივთიერებების თვისობრივი და რაოდენობრივი განსაზღვრის მიზნით.

გელფილტრაცია ემყარება მოძრავ გამსხნელში და უძრავ მატარებელში (გრანულებში) ცილების განაწილების პრინციპს. ამ მიზნით უძრავ ფაზად იყენებენ სხვადასხვა ტიპის გელის გრანულებს, რომელთა შორის ფართო გავრცელება ჰქონდა **ZORBAX**-ის ბიოსვეტებმა, კიდროფილური ბუნების მქონე დექსტრანებმა, სეფადექსის გელებმა (კომერციული ტიპი **G-10** -დან **G-200**-დე) და სხვ.

სეფადექსები აშენებულია გლუკოზის ნაშთებისაგან, რომლებიც ერთმანეთთან დაკავშირებულია α -(1 $\rightarrow$ 6) გლიკოზიდური ბმებით. შედარებით მცირეა α -(1 $\rightarrow$ 3) გლიკოზიდური ბმა. სეფადექსები განსხვავდებიან განივი ხიდაკებისა და ფორების რაოდენობის მიხედვით, შესაბამისად – ზომით. სეფადექსებისადმი წაყენებული ერთ-ერთი ძირითადი მოთხოვნაა ის, რომ მათში პრაქტიკულად უნდა გამოირიცხოს იონური ჯგუფების თანაობა. მხოლოდ ასეთ პირობებში მოხდება მო-

ლეკულოური მასების მიხედვით მაკრომოლეკულების თავისუფალი გადაადგილება. გელის გრანულები უნდა იყოს სფერული ფორმის, რაც უზრუნველყოფს დიფუზიური წინასწარობის სწრაფად დამყარებას და სვეტის ნორმალურ წინააღმდეგობას. სეფადექსის ტიპის ნომრის ზრდის მიხედვით იცვლება გელში ფორების რიცხვი და ცილების ფრაქციონირების შესაძლებლობა. მაგალითად, თუ სეფადექს G-15-ზე ხდება 1500D მოლეკულოური მასის მქონე ცილების დაყოფა, G-200-ზე იყოფა 5000-დან 800000-მდე მოლეკულოური მასის მქონე ცილები.

სეფადექსებზე ცილების ქრომატოგრაფირებისას დაბალმოლეკულოური ცილები ნაწილდებიან სეფადექსის გრანულების ფორებში, იქ ყოვნდებიან, რითაც უზრუნველყოფა მათი დაცალკეება და მოლეკულოური მასების მიხედვით ფრაქციონირება. მაღალმოლეკულოური მასის მქონე ცილები, რომელთა შეღწევა გრანულებში ძნელად ან საერთოდ არ ხდება, სწრაფად ელუირდებიან. ქრომატოგრაფიული სვეტიდან ელუირებული ცილების პროფილი, პიკების სახით, რეგისტრირდება ფოტომეტრულად თვითნაშვრზე. პარალელურად აგროვებენ ცალკეულ ფრაქციებს. ცნობილი მოლეკულოური მასის მქონე ცილების (სტანდარტი) დახმარებით წინასწარ აკალიბრებენ ქრომატოგრაფიულ სვეტს სტანდარტულ პირობებში (ხელსაწყოს მგრძნობიარობა, ელუციის სიჩქარე, სხივის ტალღის სიგრძე), რომლის მიხედვით აღგენენ ინდივიდუალური ცილის მოლეკულოურ მასას.



სურათი 3.5.3. სტანდარტული ცილების ნარევის დენსიტოგრამა.

1. თიროგლობინი; 2. დაუყოფელი ცილების ნარევი; 3. β -გალაქტოზიდაზა; 4. იმუნოგლობულინი G (IgG); 5. ხარის შრატის ალბუმინი; 6. ოვალბუმინი; 7. მიოგლობინი; 8. ნატრიუმის აზიდი.

იონცვლადი ქრომატოგრაფია პრინციპულად განსხვავდება გელფილტრაციისაგან. იონცვლად-ქრომატოგრაფიაში მთავარია გელთან დაკავშირებულ ცილებსა და იონებს შორის მიმოცვლა. საელუციო ხსნარის იონური ძალის ცვლილებით ხორციელდება განსხვავებული

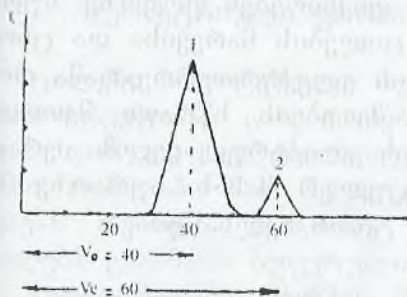
თვისობის ცილების ფრაქციების ელუირება და დაყოფა. ელუციის სიჩქარე და ფრაქციების პიკები ფიქსირდება სპეციალური დეტექტორით.

იონცვლადი ფისები უხსნადი პოლიმერებია, რომელთაც ახასიათებს მჟავა ან ფუძე მარილის თვისება, შესაბამისად, არის კათიონიტებისა და ანიონიტების კომერციული იონცვლადი ფისები. ამ ჯგუფის წარმომადგენელია ძლიერი მჟავა სულფოკათიონიტები, სუსტი მჟავა კარბოქსილური კათიონიტები, სუსტი ფუძე და ძლიერი ფუძე თვისების ანიონიტები. იონცვლად ქრომატოგრაფიაში ფართოდ გამოიყენება ცელულოზის წარმოებულები, კერძოდ, კარბოქსიმეთილცელულოზა (კმ-ცელულოზა) და დიეთილამინოეთილცელულოზა (დეა-ცელულოზა) pH 6,0-9,0-ის ფარგლებში. აბსორბირებული ნაერთი ელუირდება pH-ის თანდათანობით შემცირების ან იონური ძალის გაზრდის პირობებში. დეა-ცელულოზისაგან განსხვავებით კმ-ცელულოზა მჟავა ადსორბენტია და აქტიური ფუნქციური ჯგუფის სახით შეიცავს $-O-CH_2-COOH$ დაჯგუფებებს.

აფინური ქრომატოგრაფია ემყარება მყარი ფაზის ზედაპირზე ისეთი ფუნქციური ჯგუფების არსებობას, რომელთა მიმართ ცილა იჩენს სპეციფიკურ თვისობას. მაგალითად, ენზიმების სუფთა პრეპარატების მიღების მიზნით გამოიყენება გელებზე იმობილიზირებული სუბსტრატები ან მათი ანალოგები, რომლებიც საანალიზო ცილებთან ქმნიან ენზიმ-სუბსტრატული ტიპის კომპლექსებს. ამ გზით ხდება ქრომატოგრაფიულ სვეტზე ჩვენთვის სასურველი ცილის იმობილიზაცია. სვეტის მაქსიმალურად ჩარეცხვის შემდეგ, სპეციალური ჰაპტენის დამატების პირობებში ან საელუციო ხსნარში იონური ძალის გრადიენტის შექმნით, გამოიყოფა მაქსიმალურად სუფთა პომოგენური ცილა.

განაწილებითი ქრომატოგრაფია ძირითადად ორგანულ გამხსნელებში წარმოებს. მოსალოდნელი თანმდევნი დენატურაციული პროცესების გამო ცილის ქიმიაში მას არა აქვს ფართო გამოყენება.

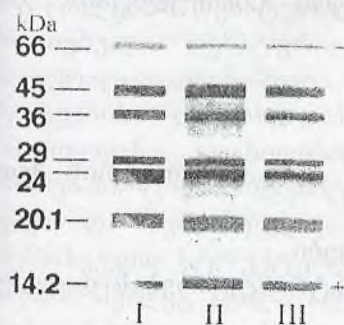
ქრომატოგრაფიის გელფილტრაციული მეთოდით შეიძლება განისაზღვროს ნებისმიერი ნივთიერების მოლეკულური მასა, რისთვისაც საკმარისია დადგენილ იქნას ცილის გამოსვლის მოცულობა (V_e) და სვეტის გარე (თავისუფალი) მოცულობა (V_0). თეორიული გათვლებებისა და ექსპერიმენტული მონაცემების მიხედვით დადგენილია, რომ მაკრომოლეკულის გამოსვლის მოცულობა (V_e) მისი მოლეკულური მასის პროპორციულია, აღინიშნება სწორხაზოვანი დამოკიდებულება გამოსვლის მოცულობასა და მოლეკულური მასის ლოგარითმს შორის. ცილის გამოსვლის მოცულობის მიხედვით შეიძლება დადგენილი იქნას ცილების მოლეკულური მასა (იხ. სურათი 3.5.4.)



სურათი 3.5.4. გამოსვლის (V_e) და გარე მოცულობის (V_0) გრაფიკული განსაზღვრა. აბსცისაზე - ელუატის მოცულობა მლ-ობით, ორდინატაზე - ნივთიერების კონცენტრაცია პირობით ერთეულში. 1. ცისფერი ლექსტრანი, 2. საკვლევი ცილა.

ელექტროფორეზი. ცილების ფრაქციული შედგენილობისა და მოლეკულური მასის განსაზღვრის კიდევ ერთი საიმედო, შედარებით მარტივი და ზუსტი მეთოდია ელექტროფორეზი. ელექტროფორეზისათვის გელების სახით გამოიყენება სახამებელი, აგარ-აგარი, პოლიაკრილამიდის გელი, ამფოლიტები, აგაროზა და სხვა. ელექტრულ ველში ცილების ანოდისა და კათოდისაკენ მოძრაობა ცილის ჯამურ ელექტრონულ მუხტზე, მოლეკულურ მასაზე, მის ფორმაზე, იონურ ძალასა და ბუფერული ხსნარის pH-ზეა დამოკიდებული. დოდეცილსულფატის თანაობისას, ცილების დენატურაციის გამო, ელექტრულ ველში ცილების მოძრაობა მოლეკულური მასის პირდაპირპროპორციულია. სწორედ ამის გამო აღნიშნულმა ტექნიკამ დიდი გამოყენება პოვა ცილების კვლევის ქიმიაში, თუმცა ცილის ფუნქციური აქტივობის შესანარჩუნებლად დოდეცილსულფატის გამოყენება დაუშვებელია და, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ამ მიზნით უპირატესად გამოიყენება შედარებით რბილი დეტერგენტი ტრიტონ-X.

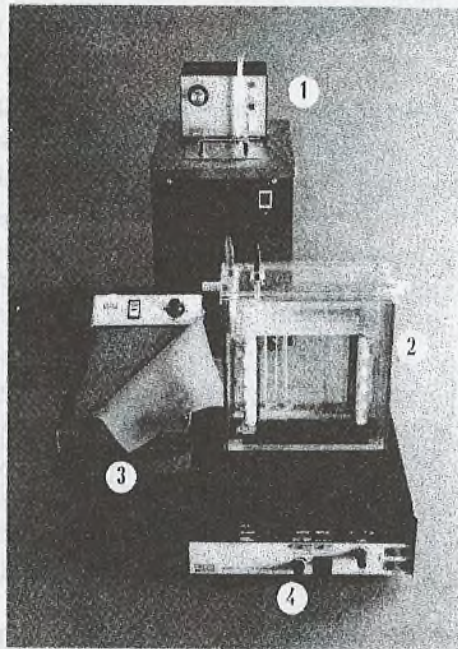
ელექტროფორეზს ატარებენ მილებში ან ბრტყელ ფირფიტებზე, ქრომატოგრაფიულ ქადალდზე ან სპეციალურ გელებში. სურათზე 3.5.5. მოცემულია სხვადასხვა ცილების ელექტროფორეგრამა ვერტიკალურ ბრტყელ ფირფიტაზე.



სურათი 3.5.5. ცილების ელექტროფორეგრამა 17.5% პოლიაკრილამიდის გელში ნატრიუმის დოდეცილსულფატის თანაობისას. ცილები გამოქვლიანებულია ვერცხლით შეღებვის სწრაფი მეთოდით. I გელზე დატანილია ცნობილი მოლეკულური მასის მქონე (kDa) სტანდარტული ცილები. II გელზე დატანილი ცილის რაოდენობა 2.8 მკგ-ია, III-ზე - 2.0 მკგ.

საკვლევი ცილის ფრაქცია გადააქვთ ელექტროფორეზის გელზე და მოქმედებენ მუდმივი დენით. გარკვეული დროის შემდეგ, ცილებს დებავენ აცეტატის ხსნარზე დამზადებული საღებავით (ამიდოშავი, კუმასი ლურჯი და სხვა). ჭარბი საღებავის გამოვლენას აწარმოებენ

აცენტრის ხსნარით, ახდენენ შედებილი ცილის ფრაქციების დენსიტომეტრიას და ელექტროფორეგრამას აფიქსირებენ ფოტოზე. სურათზე 3.5.5. წარმოდგენილია სხვადასხვა ცილების ნარევისა და ცნობილი მოლეკულური მასის (kDa) ცილების ელექტროფორეგრამა რომელიც გამოძღვენებულია ვერცხლით შედების სწრაფი მეთოდით. სტანდარტული და საანალიზო ცილების ელექტრულ ველში ძვრადობის მიხედვით ადგენენ ცილის მოლეკულურ მასას. სურათზე 3.5.6. მოცემულია LKB ფირმის თანამედროვე ტიპის ხელსაწყო.



სურათი 3.5.6. LKB ფირმის
ვერტიკალური ელექტროფორეზის
სისტემა. 1. მუდმივი დენის წყარო; 2.
ვერტიკალური ელექტროფორეზის
ბუდე ელექტროდებით. 3.
დენსიტომეტრი. 4. მუდმივი დენის
სარეგულაციო დანადგარი.

ცილებისა და სხვა მაღალმოლეკულური ნივთიერებების მოლეკულური მასების დიდი სიზუსტით დადგენის მიზნით ხშირად იყენებენ აგრეთვე დიფუზიურ, ოსმოსურ, რენტგენოსტრუქტურულ და ელექტრონულ მიკროსკოპიას, რომლებიც ტექნიკური სირთულეების გამო ნაკლებ პოპულარულია.

პრობლემური კითხვები:

1. ჩამოთვალეთ ცილების გამოყოფისა და გასუფთავების მეთოდები.
2. ჩამოთვალეთ ქრომატოგრაფიის სახეები.
3. რა პრინციპი უდევს საფუძვლად ცენტრიფუგირებას და ელექტროფორეზს?
4. როგორ დაამტკიცებთ ცილის ჰომოგენურობას?

3.5.1. ცილების ამფოტერული ბუნება, ცილის მოლეკულის გეომეტრიული ფორმა, დენატურაცია და რენატურაცია

ცილები ამფოტერული ბუნების ნაერთებია, რაც მასში შემავალი ამინომჟავებითაა განპირობებული. წყალბადიონთა კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით იცვლება ცილების პროტონიზაციის ხარისხი, რის გამოც მათ შეიძლება გამოამჟღავნონ როგორც ფუძის, ისე მჟავას თვისება. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სწორედ ამის გამო ცილებს გააჩნიათ ბუფერული მოქმედების უნარი.

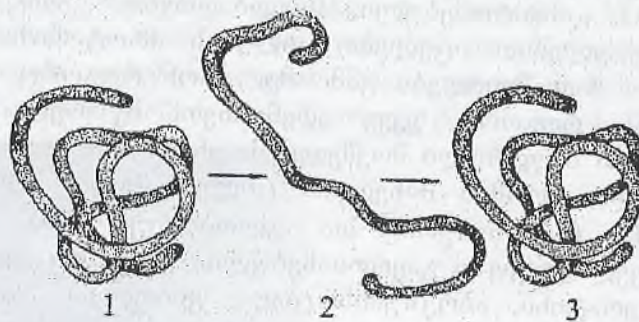
გეომეტრიული ფორმის მიხედვით ცილებს ყოფენ ორ ჯგუფად: ფიბრილურ (**F**) (ძაფისებური) და გლობულურ (**G**) (სფერული) ცილებად. პირველ ჯგუფში გაერთიანებულია კუნთის ცილა მიოზინი, თმის ცილა კერატინი, აბრეშუმის ცილა ფიბროინი, კოლაგენი და სხვა. გლობულურ ცილებს განეკუთვნება ციტოპლაზმისა და ბიოლოგიური სითხეების ცილები. ცილებში ხშირად აღინიშნება ფიბრილურ მდგომარეობიდან გლობულურ მდგომარეობაში გადასვლა და პირიქით (**F-აქტინი** $\rightleftharpoons$ **G-აქტინი**)

გლობულური და ფიბრილური ცილები განსხვავდებიან **a** (სიგრძივი) და **b** (განივი) ღერძების შეფარდების მიხედვით. გლობულური ცილების სფერული, ელიფსოიდური ფორმის გამო, ღერძების შეფარდება ერთზე მეტია. თუმცა ეს მაჩვენებელი 10-ს არ აღემატება. ფიბრილურ ცილებში, რომლის პოლიპეპტიდური ჯაჭვი სიგრძეზეა გაშლილი, ღერძების შეფარდების მაჩვენებელი რამდენიმე ათეულს და ასეულებს ჭარბობს. ცილების გეომეტრიული ფორმის დადგენაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება იონებს და წყლის მოლეკულებს, რომლებიც ქმნიან დიპოლური ძალებით ასოცირებული სტრუქტურული წყლის ფენას. ფიბრილური და გლობულური მდგომარეობის შეცვლის პარალელურად ცილებთან დაკავშირებული წყლის რაოდენობა იცვლება.

ცილების დენატურაცია და რენატურაცია. ცილებისათვის დამახასიათებელია დენატურაციისა და რენატურაციის უნარი. ცილების დენატურაცია აღინიშნება ცილებზე მაღალი ტემპერატურის, მჟავეების, ტუტეებისა და სხვადასხვა სახის დაბალმოლეკულური ნაერთების (მარდოვანა, გუანიდინჰიდროქლორიდი და სხვა) ზემოქმედების პირობებში. ცილის დენატურაციის დროს ირღვევა მეორეული, მესამეული და მეოთხეული სტრუქტურა. ცილა იძენს არაკანონზომიერ, შემთხვევით სტრუქტურას და კარგავს ძირითად ფუნქციას. დენატურაციის შემდეგ ცილა ადვილად გამომარილდება, ილექება, მატულობს სიბლანტე და რეაქტიული სულფჰიდრილის ჯგუფების რაოდენობა.

დენატურაციის სიღრმისაგან დამოკიდებულებით დენატურაცია შეიძლება იყოს შექცევადი ან შეუქცევადი. შექცევადი დენატურაციის გამომწვევი აგენტის მოცილების შემდეგ (დიალიზი, გადაკრისტალდება) აღინიშნება ცილის რენატურაცია, მისი სტრუქტურის თვითაწყო-

ბა და ფუნქციის აღდგენა (სურათი 3.5.1.1). ეს კიდევ ერთხელ მიუთითებს იმაზე, რომ ცილის უმაღლესი სტრუქტურები და ფუნქცია პირველადი სტრუქტურითაა განსაზღვრული.



სურათი 3.5.1.1. ცილის დენატურაციისა და რენატურაციის სქემა.
1. ნატიური ცილის სტრუქტურა; 2. დენატურირებული ცილის ქაოტური სტრუქტურა;
3. რენატურირებული ცილის სტრუქტურა.

3.6. ცილის რაოდენობითი განსაზღვრის მეთოდები

ცილის რაოდენობითი განსაზღვრის მიზნით მოწოდებულია მრავალი ფიზიკური (გრავიმეტრია, ატომურაბსორბციული სპექტროფოტომეტრია) და ქიმიური მეთოდები. განსაკუთრებით ფართო გავრცელება ჰპოვა ლოურისა და თანაავტორების კოლორიმეტრიულმა მეთოდმა (1951). მეთოდს საფუძვლად უდევს ფერადი რეაქცია, რომელიც მიიღება ფენოლური რეაგენტის (ფოლინი-ჰეოლტე) ტიროზინთან და ნაწილობრივ ტრიპტოფანთან, ჰისტიდინთან, ცისტინთან და პეპტიდურ ბმებთან ურთიერთქმედების შედეგად. ფერის ინტენსივობა ისაზღვრება 500ნმ-ზე. ლოურის მეთოდს გააჩნია გარკვეული ნაკლიც. ჯერ ერთი, ცილებში ტიროზინის რაოდენობრივი განაწილება ყოველთვის არ არის თანაბარი, მეორე, ფერის ინტენსივობის კოლორიმეტრირებას ხელს უშლის დეტერგენტები. ამ მხრივ გარკვეული უპირატესობა უნდა მივანიჭოთ ცილის განსაზღვრის სპექტროფოტომეტრულ და ფლუორომეტრულ მეთოდს, რომლებიც გამოირჩევიან მაღალი მგრძნობიარობითა და სიმარტივით.

სპექტროფოტომეტრული მეთოდით ცილის რაოდენობითი განსაზღვრის მიზნით აღგენენ ცილის ხსნარის ოპტიკურ სიმკვრივეს 280, 260, 235, 230, 225 ნმ-ზე და სათანადო განტოლებებში შეტანით ანგარიშობენ ცილის კონცენტრაციას (მაგალითად, ცილის კონცენტრაცია მგ/მლ = $11.55A_{280} - 0.76A_{260}$).

ცილის რაოდენობითი განსაზღვრის ყველა მეთოდი კონკრეტულ შეფასებასა და სათანადო შესწორებას მოითხოვს საცდელი პირობების შესაბამისად. ამიტომ საჭიროა წინასწარ გავცნოთ იმ ლიტე-

რატურას, სადაც დეტალურად არის გაანალიზებული ცილის რაოდენობითი განსაზღვრის სხვა მრავალი მეთოდი (Дарбе, 1989).

პრობლემური კითხვები:

1. ჩამოთვალეთ და განმარტეთ ცილების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები. (ამფოტერული თვისება, დენატურაცია, რენატურაცია).
2. როგორია გლობულური და ფიბრილური ცილის მოლუკულების გეომეტრიული ფორმა.
3. განმარტეთ ცილის რაოდენობის განსაზღვრის მეთოდები და მათი პრინციპები.

3.7. ცილების კლასიფიკაცია: მარტივი და რთული ცილები

თანამედროვე კლასიფიკაციის მიხედვით ცილები იყოფა მარტივ და რთულ ცილებად. მარტივი ცილები აშენებულია მხოლოდ ამინომჟავებისაგან, რთულ ცილებში კი წარმოდგენილია არაცილოვანი კომპონენტებიც (ნახშირწყლები, ლიპიდები, ნუკლეინის მჟავები, ფოსფორის მჟავა და სხვა). აღნიშნულის გათვალისწინებით ცილები დაყოფილია რამდენიმე ქვეჯგუფად: ლიპოპროტეინები, ფოსფოპროტეინები, გლიკოპროტეინები, პროტეოგლიკანები, ჰეპარინი, ქრომოპროტეინები და ნუკლეოპროტეინები.

3.8. მარტივი ცილები - პროტეინები

ამ ჯგუფის ცილებში გაერთიანებულია: ალბუმინები, ფუძე ცილები, გლუტელინები, პროლამინები და პროტეინოიდები. სხვადასხვა ორგანიზმებში მათი განაწილება რაოდენობრივად განსხვავებულია.

3.8.1. ალბუმინები

ალბუმინები კარგად იხსნება წყალში და მარილხსნარებში. ხსნარიდან მათი გამოშარილება ხდება ამონიუმის სულფატით 50-100%-ით გაჯერებისას. ალბუმინები ფართოდაა გავრცელებული სისხლში, ღიმვაში, ციტოპლაზმაში და სხვ. მათი მოლეკულური მასა 70kDa-ის ფარგლებში მერყეობს.

ალბუმინები მონაწილეობენ ნივთიერებათა ტრანსპორტში და ოსმოსური წნევის რეგულაციაში. ალბუმინების რაოდენობა მნიშვნელოვნად იცვლება ზოგიერთი დაავადებების დროს.

3.8.2. ჰისტონები და არაჰისტონური ცილები

ჰისტონები პირველად კოხელის მიერ იყო გამოყოფილი ბატის ერითროციტებიდან. ჰისტონები ნანახია ყველა ცოცხალ ორგანიზმში.

ჰისტონები ქმნიან რთულ ჰეტეროგენულ კომპლექსებს ლიპიდებთან, ნახშირწყლებთან და ნუკლეინის მჟავებთან. ჰისტონები მონაწილეობენ მთელი რიგი სტრუქტურების შექმნაში, სატრანსპორტო მექანიზმებში, ენზიმების აქტივობის რეგულაციაში. ჰისტონები განსაკუთრებით ჭარბადაა ეუკარიოტული ორგანიზმების ქრომატინში.

ჰისტონები აშენებულია ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან და მოკლებულია მეოთხეულ სტრუქტურას. ქრომატინიდან ჰისტონების ექსტრაქციას აწარმოებენ განზავებული მჟავებით, ტუტე არეში (pH-10) ჰისტონები ილექება. ჰისტონები დაყოფილია 5 კლასად: **H1** (ლიზინით მდიდარი), **H2** (არგინინითა და ლიზინით ზომიერად მდიდარი), **H2A** (არგინინით და ლიზინით მდიდარი), **H3** (არგინინით მდიდარი), **H4** (გლიცინითა და არგინინით მდიდარი). კლასიფიკაციას საფუძვლად დაედო ფუძე თვისების ამინომჟავების (არგინინი, ლიზინი) რაოდენობრივი შემცველობა და N- და C-კიდურა უბნებში ამინომჟავების განაწილება.

ჰისტონებს ძირითადად აქვთ მსგავსი პირველადი სტრუქტურა, თუმცა ცალკეულ შემთხვევაში აღინიშნება განსხვავებებიც. ჰისტონებში წარმოდგენილია რიგი მოდიფიცირებული ამინომჟავები: ფოსფორინი, მონო-, დი- და ტრიმეთილ-ლიზინი, N-აცეტილ-ლიზინი და მეთილირებული არგინინი. ჰისტონები ხშირად ასოცირებულ მდგომარეობაშია. მაგალითად, ჰისტონი H3 და H4 ხსნარში იძლევა ტეტრამერს – $(H3)_2(H4)_2$. აღმოჩენილია აგრეთვე ჰისტონების პოლიმერებიც (**H2A** – **H2B**)^ა.

არაჰისტონური ცილები, ჰისტონებთან ერთად, ქრომატინშია წარმოდგენილი და სპეციფიკურად უკავშირდება დნმ-ს. ჰისტონებისაგან განსხვავებით, არაჰისტონური ცილების ცალკეული წარმომადგენელი ხასიათდება განახლების დიდი სისწრაფით, თუმცა ზოგიერთი მათგანი საკმაოდ სტაბილურია. არაჰისტონური ცილები გამოირჩევიან მაღალი ჰეტეროგენულობით. მათი მოლეკულური მასები მერყეობს 10000-დან 150000-ის ფარგლებში. არაჰისტონურ ცილებს მიეკუთვნება ზოგიერთი ენზიმიც, რომელთა შორის ყურადღებას იპყრობს პოლიმერაზები, პროტეინაზები, აცილ- და მეთილტრანსფერაზები, კინაზები, ფოსფატაზები და სხვა.

3.8.3. საყრდენი ცილები, პროტეინოიდები ანუ სკლეროპროტეინები

ამ ჯგუფის ცილები ძირითადად საყრდენ ქსოვილებშია (ძვალი, ხრტილი, თმები, მყესები). სკლეროპროტეინები დიდი რაოდენობითაა იმ უბნებში, რომლებიც გამოირჩევიან გამტარი გზების სიჭარბით. ნერვულ ქსოვილში ნეიროსკლეროპროტეინების რაოდენობა მარტივი ცილების საერთო რაოდენობის 10%-ია. ეს ცილები არ იხსნება წყალში, მაგრამ კარგად იხსნება ტუტეებში, განსაკუთრებულ მდგრადობას ამჟღავნებენ პროტეინაზების მიმართ. ეს აიხსნება საყრდენი ცილების

ამინომჟავური შედგენილობისა და პოლიპეტიდურ ჯაჭვში მათი თანმიმდევრობის თავისებურებით. სკლეროპროტეინებში ალანინის, გლიცინისა და სერინის რაოდენობა დაახლოებით 50%-მდეა. კოლაგენში (შემაერთებელი ქსოვილის ცილა) პროლინის და ოქსიპროლინის შემცველობა 20%-დეა, ხოლო კერატინში (თმების, ფრთებისა და ჩლიქების ცილა) ჭარბადაა წარმოდგენილი ცისტეინი და ცისტინი. ამ ჯგუფის ცილების კიდევ ერთი თავისებურება ისაა, რომ აღინიშნება ერთი და იგივე შენების პეპტიდური დომენების განმეორება.

3.9. რთული ცილები-პროტეიდები

3.9.1. ლიპოპროტეინები

ცილებისა და ლიპიდების დაკავშირებით მიიღება ლიპოპროტეინები. ისინი გამოირჩევიან დიდი მრავალფეროვნებით, ვინაიდან ვარიანტთა რიცხვი იზრდება თავად ცილების და ლიპიდების მრავალფეროვნების გამო. ლიპიდებთან ცილების დაკავშირება არაკოვალენტურია და ძირითადად აბსორბციული ხასიათისაა, წამყვანი როლი ენიჭება წყალბადურ ბმებსა და ჰიდროფობულ ურთიერთქმედებას. ლიპოპროტეინების შენებაში ფოსფოლიპიდების მონაწილეობისას ადგილი აქვს იონური ტიპის კავშირებსაც. დაკავშირების ასეთი მრავალმხრივი ფორმა ქმნის ლიპოპროტეინების ორგანიზაციის მყარ ენერგეტიკულ ბაზას. ლიპოპროტეინების გამოყოფა შესაძლებელია ორგანული გამხსნელებით.

3.9.1.1. პროტეოლიპიდები

პროტეოლიპიდები ლიპოპროტეინების განსაკუთრებული ჯგუფია, რომლებიც იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში, კერძოდ ქლოროფორმის და ეთანოლის ნარევეში, რაც მათი, შედარებით სუფთა სახით მიღების საშუალებას იძლევა. ამ თვისების გამო პროტეოლიპიდები ახლოს დგანან ლიპიდებთან. პროტეოლიპიდები პირველად გამოყოფილი იყო თავის ტვინიდან ფოლჩის მიერ.

პროტეოლიპიდების შემადგენელ ცილებში ჭარბადაა ჰიდროფობული ამინომჟავები. ამინომჟავებზე გადაანგარიშებით პროტეოლიპიდების მოლეკულური მასა 12000-დან 30000-ის ფარგლებში მერყეობს.

ფოლჩის მიერ გამოყოფილი პროტეოლიპიდი იყოფა 3 ჯგუფად: A, B და C. ამ ჯგუფებს შორის განსხვავება დამოკიდებულია ლიპიდებისა და ცილების შემცველობაზე. A, B და C ჯგუფის პროტეოლიპიდებში ცილებისა და ლიპიდების შეფარდება შესაბამისად დაახლოებით 1:3, 1:2 და 2:1-ია. პროტეოლიპიდებში ლიპიდები ძირითადად წარმოდგენილია ფოსფოგლიცერიდების, ინოზიტოლტრიფოსფატისა და ცერებროზიდების სახით. ინოზიტოლპროტეოლიპიდების დესპირალიზაცია

და ლიპიდები იქნენ ლიპოპროტეინების თვისებებს. დესპირალიზირებულ მდგომარეობაში პროტეოლიპიდები იხსნება წყალში.

პროტეოლიპიდებში მონოამინოდიკარბონის და დიამინომონოკარბონის მჟავების რაოდენობა 10%-ს არ აღემატება, აპოლარული ამინომჟავების (გლიცინი, ალანინი, ლეიცინი, იზოლეიცინი, ვალინი) საერთო რაოდენობა კი ამინომჟავების 60%-ს შეადგენს.

პროტეოლიპიდების ცილები, როგორც ლიპიდებთან კომპლექსში, ისე თავისუფალი სახით, მდგრადია პროტეინაზების მიმართ. ამის მიზეზია, ერთი მხრივ, მათი ამინომჟავური შედგენილობის თავისებურება, ხოლო მეორე მხრივ, მაღალი დონის სპირალიზაცია, რაც გამოწვეულია პროტეოლიპიდების შენებაში მონაწილე ინოზიტოლტრიფოსფატებით.

3.9.2. ფოსფოპროტეინები

ფოსფოპროტეინები რთული ცილებია, შეიცავენ ფოსფორს. ფოსფორილირებული ნაერთებისაგან განსხვავებით, ფოსფოპროტეინებში ფოსფორის მჟავა ესთერული ბმით არის დაკავშირებული ჰიდროქსიამინომჟავებთან, რაც ფოსფოპროტეინებისათვის ერთ-ერთ მახასიათებელ ნიშნად არის მიჩნეული. ფოსფოპროტეინებში ფოსფორი შეიძლება დაკავშირებული იყოს სერინთან, თრეონინთან (კაზეინი) და ტიროზინთან. ტრიპსინით ნაწილობრივი ჰიდროლიზისა და 2 ნორმალუბის მარილმჟავას ხსნარით ზემოქმედების შედეგად კაზეინიდან გამოყოფილი იქნა ფოსფოთრეონინი და ფოსფოდიპეპტიდი – ფოსფოსერინგლუტამატი.

ფოსფოპროტეინებში წარმოდგენილი ფოსფორი ადვილად განიცდის ჰიდროლიზს ტუტის ზემოქმედებით. მიუხედავად იმისა, რომ ფოსფორილირებულ თავისუფალ ჰიდროქსიამინომჟავებში (ფოსფოსერინი, ფოსფოთრეონინი, ფოსფოტიროზინი) ფოსფორის ჯგუფი მდგრადია ტუტის მიმართ, ფოსფოთრეონინში N-P კავშირი, ფოსფოპროტეინებისაგან განსხვავებით, მჟავას მიმართ ლაბილურია. როგორც ირკვევა, ფოსფოსერინისა და ფოსფოთრეონინის მსგავსად ცილაში ამ კავშირის ქიმიური ბუნება იცვლება.

ფოსფოპროტეინები გამძლეა პროტეინაზების მიმართ, მაგრამ ფოსფატაზებით მათი დეფოსფორილირების შემდეგ ისინი ადვილად განიცდიან პროტეოლიზს. ალბათ, ამის მიზეზია ცილის ფოსფორილირებული უბნებისა და პროტეინაზების აქტიური ცენტრის სტრუქტურული შეუთავსებლობა, რაც განპირობებულია პეპტიდურ ბმაზე ფოსფორის მჟავას მასტაბილიზირებელი გავლენით. ეს კარგად ჩანს კაზეინის ფოსფორილირებული განმეორებადი ფრაგმენტების მაგალითზე (გლუტამინი-სერინი-ფ-სერინი-ფ-სერინი-ფ-ასპარტატი).

ფოსფოპროტეინების დეფოსფორილირება ხდება ფოსფოპროტეინ-ფოსფატაზებით რომლებიც თითქმის ყველა ქსოვილშია. ეს ენზიმები სპეციფიკურია ფოსფოპროტეინების მიმართ და არ მოქმედებენ თავისუფალ ფოსფოგლიცეროლზე, ფოსფოსერინზე ან ფოსფოთრეონინზე. ნვეულბერივი ფოსფატაზები პროტეინაზების გარეშე ვერ ახდენენ ფოსფოპროტეინებიდან ფოსფორის ჩამოცილებას. ანალოგიური შედეგი იქნა მიღებული, როცა ფოსფოპროტეინ ფოსფატაზა მაქსიმალურად იქნა გასუფთავებული პროტეინაზული აქტივობის მქონე მინარეგებისაგან.

ფოსფოპროტეინები წარმოდგენილია უჯრედის მემბრანაში, ბირთვებში, მიტოქონდრიებში და სხვა. ექსტრაქციის უნარის მიხედვით ფოსფოპროტეინები არის უხსნადი (1,7%) და წყალსა და მარილხსნარში ხსნადი (0,4%) ფრაქციების სახით.

3.9.3. გლიკოპროტეინები

უკანასკნელ ხანებში განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს გლიკოპროტეინები რომლებიც ჭარბადაა შემავრთებელ ქსოვილში, უჯრედის მემბრანებსა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ლორწოვან სითხეში.

გლიკოპროტეინი აშენებულია პოლიპეპტიდებისა და შედარებით ჭარბი რაოდენობით ნახშირწყლებისაგან. ნახშირწყლები დაკავშირებულია C, N- ან O- გლიკოზიდური ბმებით. ქსოვილებში N- და O-გლიკოზიდური ბმების მქონე გლიკოპროტეინების რაოდენობრივი განაწილება მათი დაშლითა და სინთეზით არის გაწონასწორებული, რაც გენეტიკური აპარატის დონეზე სათანადო ენზიმებით კონტროლდება.

გლიკოპროტეინთან ნახშირწყლები კოვალენტური O-გლიკოზიდური ბმით დაკავშირებულია პოლიპეპტიდის ამინომჟავა თრეონინის ან სერინის ჰიდროქსილის ჯგუფთან. პოლიპეპტიდთან N-აცეტილგალაქტოზამინი უპირატესად O-გლიკოზიდური ბმითაა მიერთებული, ხოლო N-აცეტილგლუკოზამინი დაკავშირებულია ასპარტატის N-ტერმინალურ ნაშთთან. გამოყოფილია აგრეთვე ისეთი გლიკოპროტეინებიც სადაც გალაქტოზა თუ გლუკოზიდ-გალაქტოზა, როგორც დისაქარიდი, ჰიდროქსილიზინის ჰიდროქსილის ჯგუფთანაა კოვალენტურად დაკავშირებული. აღწერილია შემთხვევები, როცა არაბინოზაა დაკავშირებული ჰიდროქსიპროლინთან.

უკანასკნელ ხანებში N-გლიკანებში გამოვლენილი იქნა N-აცეტილგლუკოზამინის დაკავშირება ასპარაგინის ამიდური ჯგუფის აზოტის ნაშთთან, კერძოდ, იმ ასპარაგინთან, რომელიც შემოსაზღვრულია სპეციფიკური ამინომჟავებით (X-ასპ-X-თრე). როგორც გაირკვა, თავის მხრივ, N-აცეტილგლუკოზამინთან შეიძლება დაკავშირდეს სხვადასხვა შენების პოლისაქარიდული ჯაჭვებიც. აღნიშნულიდან ტიპურია:

მან-2α (1-6)- მან β(1-4)-N-აცეტილგლუკოზამინი β(1-4)-N-აცეტილგლუკოზამინი-β(1-4)-ასნ და ა.შ.

ნახშირწყლების ჯაჭვები განსაკუთრებულ როლს ასრულებენ პოლიპეტიდის სტრუქტურის ფორმირებაში. ნახშირწყლების ჯაჭვი გარს ეხვევა ცილის დომენებს, რითაც კავდება მეზობელი დომენების ურთიერთქმედება. ექსპერიმენტულად ნაჩვენები იქნა, რომ ნახშირწყლების მოხლეჩის ან თუნდაც ერთი მონოსაქარიდის დამატების ან ჩამოცილების შემდეგ, საგრძნობლად ირღვევა გლიკოპროტეინის სტრუქტურა და ფუნქცია.

გადაჯვარდინებულად დაკავშირებული გლიკოპროტეინები მონაწილეობენ ხრტილის ქსოვილის ფორმირებაში. ისინი ჭარბადაა წერტილური ქსოვილის რუხ ნივთიერებაში, ასოცირებულია სინაპტოსომებთან, აქსონთან და მიკროსომებთან. საგულისხმოა, რომ პროთრომბინი, თრომბინი და ფიბრონექტინი აგრეთვე გლიკოპროტეინებია და მონაწილეობენ სისხლის შედედებაში. გლიკოპროტეინი მუცინი ასრულებს დამცავ, რეცეპტორულ, ატრაქტანტისა და უჯრედებს შორის ადჰეზიურ ფუნქციას.

ისე როგორც მრავალი რთული ცილა, მრავალი ენზიმიც გლიკოპროტეინული ბუნებისაა, რომელთა შორის გამოიყოფა ენზიმების სამი ძირითადი ტიპი: ოქსიდორედუქტაზები, ტრანსფერაზები და ჰიდროლაზები.

გლიკოპროტეინები აქტიურად მონაწილეობენ ვიტამინების, ჰორმონების, კათიონებისა და სხვა მრავალი სახის ნივთიერებათა ტრანსპორტში. გლიკოპროტეინების სინთეზი ხდება რიბოსომებში, პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია (გლიკოზილირება) კი უშუალოდ ციტოპლაზმაში, სავარაუდოდ, გოლჯის აპარატში. საგულისხმოა, რომ ოლიგოსაქარიდები N-გლიკოზიდური ბმით უშუალოდ გლიკოპროტეინების ცილებს ან ლიპიდური შუამავლის დოლიხოლფოსფატის საშუალებით უკავშირდება. დოლიხოლფოსფატთან დაკავშირებული პირველი შაქარია N-აცეტილგლუკოზამინი, შემდგომში, გლიკოზილტრანსფერაზათი მასთან კავშირდება კიდევ ერთი N-აცეტილგლუკოზამინი.

გლიკოპროტეინების ჰიდროლიზის შედეგად მიიღება გლუკოზა, გლუკოზამინი, გალაქტოზა, გალაქტოზამინი, ურონი მჟავა, მანოზა და მათი N-აცეტილ წარმოებულები, რომელთა რაოდენობრივი განაწილება სხვადასხვა გლიკოპროტეინებში განსხვავებულია. გლიკოპროტეინები მონაწილეობენ აგრეთვე მწერებისა და კიბოსნაირთა მყარი საფარის შენებაში. მწერების კუტიკულურ ქსოვილში გამოვლენილია გლიკოპროტეინი, რომელიც 50% ცილისა და 50% ქიტინისაგან შედგება. ქიტინი N-აცეტილგლუკოზამინის პოლისაქარიდია.

გლიკოპროტეინი ოვომუკოიდი აღმოჩენილი იქნა კვერცხის ცილაში. კვერცხის ცილაში მისი რაოდენობა დაახლოებით 10%-ია, შეიცავს 25%-მდე ნახშირწყლებს. ნახშირწყლოვანი ნაშთი აშენებულია N-

აცეტილგლუკოზამინის, გალაქტოზისა და მანოზისაგან. ტერმინალური შაქრების ჩამოცილება კატალიზდება გლიკოზიდაზებით. დაშლის პროდუქტებია ამინომჟავები და შაქრები, რომლებიც შეიძლება კვლავ იქნას გამოყენებული ახალი გლიკოპროტეინების სინთეზისათვის ან ზეგონის ძირითად მეტაბოლურ პროცესებში.

სამწუხაროდ, ჯერ კიდევ არაა სათანადოდ დადგენილი გლიკოპროტეინების სინთეზისა და დაშლის სარეგულაციო მექანიზმები და სპეციფიკური მეტაბოლური სიგნალები, მიუხედავად იმისა, რომ გლიკოპროტეინების სინთეზში დარღვევები მრავალი დაავადების მიზეზია. მაგალითად, გლიკოპროტეინების გლიკირების პროცესის დარღვევასთან დაკავშირებულია ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარება. ავთვისებიანი სიმსივნის დროს აღინიშნება უჯრედის ზედაპირის გლიკანების ძლიერი განტოტვა და ზოგიერთი ადჰეზიური მოლეკულის, მაგალითად, სელექტინების ლიგანდების წარმოჩენა, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მეტასტაზების ფორმირებისას. ნახშირწყლების ნაკლებობისას გლიკოპროტეინების სინთეზის შეკავების სინდრომი განპირობებულია N-აცეტილგლუკოზამინტანსფერაზას, ფოსფომანოზამუტაზას და სხვა ენზიმების დეფიციტით. გენეტიკურადაა განსაზღვრული α -მანოზიდოზი, რაც გლიკოპროტეინების დამშლელი ლიზოსომური ენზიმების უკმარისობითაა გამოწვეული. აღნიშნული ლიზოსომური ენზიმებიდან საყურადღებოა β -გალაქტოზიდაზა, α - და β -მანოზიდაზა, β -ჰექსოზამიდაზა, α -N-აცეტილგალაქტოზამინიდაზა, α -ფუკოზიდაზა და სხვ. შესაბამისად, გლიკოპროტეინების მეტაბოლიზმის დარღვევებისას მკვეთრად ვლინდება მანოზიდოზები, ფუკოზიდოზები, სიალიდოზიდები, ასპარტილგლიკოზამინურია და სხვ.

ხემათ აღნიშნულიდან კარგად ჩანს, რომ გლიკოპროტეინები აქტიურად მონაწილეობენ მრავალი ბიოლოგიური პროცესის რეალიზაციაში. როგორც ცნობილია ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი (HIV1) სწორედ მემბრანული გლიკოპროტეინით კავშირდება უჯრედთან. ღვიძლის უჯრედებში სინთეზირებული გლიკოპროტეინული ბუნების C-ლექტინით ხდება მანოზის დაკავშირება. C-ტიპის ლექტინს განეკუთვნება აგრეთვე მანან-დამაკავშირებელი ლექტინი (MBL) რომელიც გამოყოფილი იქნა ადამიანის სისხლის შრატიდან. ძალზე საინტერესო აღმოჩნდა ის ფაქტი, რომ MBL შეიცავს კოლაგენის მსგავს დომენებს და ბუნებრივია, გამოითქვა მოსაზრება მისი რეგმატოიდული ანთრიტების სამკურნალოდ გამოყენების შესახებ. 2003 წელს ლონდონში ჩატარებულ კონფერენციაზე შეჯამებული იქნა MBL-ის შესახებ არსებული სამეცნიერო შდეგები და დაისახა ათრიტების მკურნალობის ახალი პერსპექტიული ტექნოლოგიების შემუშავების სტრატეგია. მთავარ პრობლემად რჩება ორგანიზმში მისი შეყვანის წესი.

3.9.4. პროტეოგლიკანები

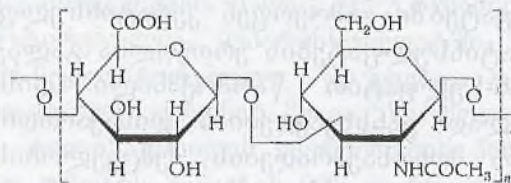
პროტეოგლიკანები ჭარბადაა ძვლებსა და კბილებში. პროტეოგლიკანები სეკრეტირებადი ცილებია, რომლებიც განუტოტავი გლიკოზამინოგლიკანებითაა გლიკოლიზირებული და, იშვიათი გამონაკლისის გარდა, დაკავშირებულია სერინთან. გლიკოზამინოგლიკანების შენებაში მონაცვლეობენ მჟავები და ამინოშაქრები. პროტეოგლიკანები აშენებულია დამაკავშირებელი კორცილისა (5%) და ჰეტეროპოლისაქარიდებისაგან (95%) (ჰიალურონის მჟავა, ქონდროიტინგოგირდის მჟავა, კერატინსულფატი). პოლისაქარიდის უცვლელი სახით გამოყოფა შესაძლებელია მჟავას ზემოქმედებით ან ცილის ენზიმური დაშლით. ნახშირწყლები ცილასთან დაკავშირებულია ასპარტატის თავისუფალი კარბოქსილის ან კიდურა ამინომჟავას ამინის ჯგუფთან.

გლუკოზამინოგლიკანები 6 ძირითად კლასადაა დაყოფილი, რომელთა სტრუქტურული საფუძველია დისაქარიდები. კერატანსულფატების გარდა, ყველა მათგანის დისაქარიდის შენებაში მონაწილეობს ჰიალურონის ან იდურონის მჟავა. ცალკეული გლიკოზამინოგლიკანების მოლეკულური მასა საკმაოდ დიდ ფარგლებში მერყეობს. პროტეოგლიკანები შემაერთებელი ქსოვილის მატრიქსის ძირითადი ნივთიერებაა და ქსოვილის მშრალი წონის 30%-ს შეადგენს. მასში უხვადაა ჰეტეროპოლისაქარიდული გვერდითი ჯაჭვები, რომლებიც კოვალენტურადაა დაკავშირებული პროტეოგლიკანების პოლიპეპტიდურ კორცილასთან. პროტეოგლიკანები, მათი ღორწოვანი ბუნების გამო, ადრე მუკოპოლისაქარიდების სახელით იყო ცნობილი, მაგრამ ახლა, გლუკოზამინისა და გალაქტოზამინის შემცველობის გამო, მათ გლუკოზამინოგლიკანებს უწოდებენ.

გლუკოზამინოგლიკანებში ძირითადად 4 ტიპი გამოიყოფა: ჰიალურონის მჟავა, ჰეპარანსულფატი, ქონდროიტინდერმატანსულფატი და კერატინსულფატი.

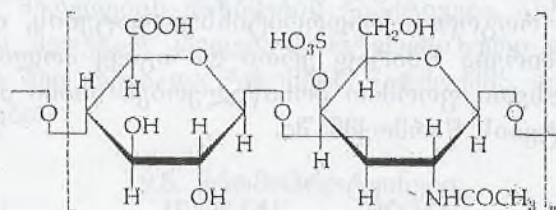
ჰიალურონის მჟავა. ჰიალურონის მჟავაში ცილის შემცველობა 2%-დეა. ამის გამო რთულდება მისი გამოყოფა. მიუხედავად სათანადოდ შერჩეული პირობებისა, გამოყოფის პროცესში ის ადვილად განიცდის დეგრადაციას. ჰიალურონის მჟავას მოლეკულური მასა 10^4 - 10^7 ფარგლებში მერყეობს. ჰიალურონის მჟავა შედარებით ჭარბადაა თვალის მინის სხეულში, სინოვიურ სითხეში, ავთვისებიან სიმსივნურ წარმონაქმნებსა და ბაქტერიების კაპსულებში. ჰიალურონის მჟავას განსაკუთრებული როლი ენიჭება პროტეოგლიკანების აგრეგატების ფორმირებაში. ჰიალურონის მჟავა ხელს უშლის მიკროორგანიზმების განვლადობას შემაერთებელ ქსოვილში. პირის ღრუს ზოგიერთ ბაქტერიაში, ფუტკრისა და გველის შხამში, სპერმატოზოიდებში, წარმოდგენილია ჰიალურონის მჟავას დამშლელი ენზიმი ჰიალურონიზადა, რომლის მოქმედებით იშლება ჰიალურონის მჟავა და იზრდება მემბრანებში ნივთიერებათა განვლადობა. ჰიალურონის მჟავაში განმეორებ-

ადი დისაქარიდი აშენებულია გლუკურონის მჟავასა და N-აცეტილგლუკოზამინისაგან.



გლუკურონის მჟავა გლუკურონიდ-N-აცეტილგლუკოზამინი

ქონდროიტინსულფატი აგრეთვე შემაერთებელ ქსოვილშია წარმოდგენილი, ის დიდი რაოდენობითაა ხრტილში. ცილებთან დაკავშირებით მიიღება გლუკოზამინოგლიკანები. ქონდროიტინსულფატის რამდენიმე ფორმაა გავრცელებული. ისინი ერთმანეთისაგან სულფატირების ხარისხის მიხედვით განსხვავდებიან (ქონდროიტინ-4-სულფატი, ქონდროიტინ-6-სულფატი, ქონდროიტინ-4,6-სულფატი). ქონდროიტინსულფატი აშენებულია გლუკურონის მჟავასა და სულფატირებული N-აცეტილგალაქტოზამინისაგან.



ქონდროიტინ-4-სულფატის განმეორებადი ერთეული

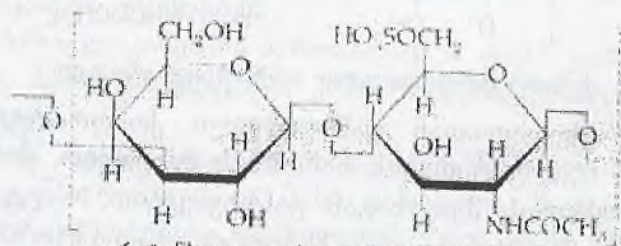
სხვადასხვა ქსოვილიდან გამოყოფილი ქონდროიტინსულფატები განსხვავდებიან სულფატირების ხარისხის მიხედვით. ქონდროიტინსულფატში, ჰიალურონის მჟავასაგან განსხვავებით, N-აცეტილგლუკოზამინის ნაცვლად წარმოდგენილია N-აცეტილ-გალაქტოზამინის სულფატწარმოებული. სულფატირება ხდება მე-4 ან მე-6 მდგომარეობაში. ქონდროიტინსულფატის მოლეკულური მასა 10^4 ფარგლებში მერყეობს და ის ხშირად ჰიალურონის მჟავას მოლეკულურ მასასთან შედარებით საკმაოდ დაბალია.

ქონდროიტინსულფატში სუბერთეულები კოვალენტურადაა დაკავშირებული $\beta(1-3)$ და $\beta(1-4)$ გლიკოზიდური ბმით, ხოლო პოლიპეტიდურ ჯაჭვთან – ამინომჟავა სერინის ჰიდროქსილის ჯგუფთან ტრისაქარიდ გალაქტოზიდ-გალაქტოზიდ-ქსილოზა-O-სერინის სახით.

ქონდროიტინ სულფატი დიდი რაოდენობითაა ხრტილში და ემალის ძირითად ნივთიერებაში. ცილებთან დაკავშირების შედეგად წარმოქმნება ქონდრომუკოიდები.

კერატინსულფატებში გამოყოფენ კერატინსულფატების (KS) I, II და III ტიპს. კერატინსულფატების ერთეულია გალაქტოზისა და N-აცეტილგლუკოზამინ-6-სულფატით წარმოქმნილი დისაქარიდი, თუმცა ისინი პრინციპულად განსხვავდებიან დისაქარიდის რაოდენობრივი განაწილებისა და მონოსაქარიდების შემცველობის მიხედვით, რაც მკვეთრად ვლინდება სხვადასხვა ქსოვილებიდან გამოყოფილი კერატინსულფატების შემთხვევაში.

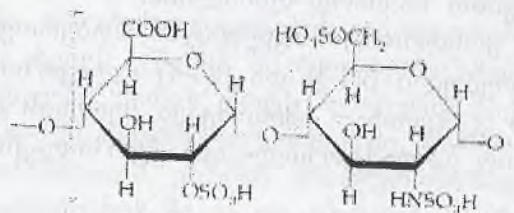
თვალის რქოვანადან გამოყოფილი კერატინსულფატი I გალაქტურონის მჟავასა და N-აცეტილგლუკოზამინსულფატის გარდა, დამატებით შეიცავს ფუკოზას, სიალის მჟავასა და მანოზას. III ტიპის კერატინსულფატში, რომელიც გამოყოფილი იყო ხრტილიდან და ძვლებიდან, დისაქარიდებში შემაგალი კომპონენტების გარდა დამატებით გამოვლენილი იქნა N-აცეტილგალაქტოზამინი, ფუკოზა, სიალის მჟავა და მანოზა. თუ I ტიპის კერატინსულფატი ცილას N-აცეტილგლუკოზამინილ-ასპარაგინის ბმით უკავშირდება, კერატინსულფატი II-ში ცილაში შემაგალი N-აცეტილგალაქტოზამინის ასეთი კავშირი სერინთან და თრეონინთან O-გლიკოზიდური ბმით ხორციელდება. საგულისხმოა, რომ როგორც ქონდროიტინსულფატების, ისე კერატინსულფატების ფორმირება ხშირად ერთი და იგივე პოლიპეპტიდზე ხდება და სწორედ ასეთი ფორმით მონაწილეობენ ისინი ძირითადი ნივთიერების აგრეგატების წარმოქმნაში.



კერატინსულფატის განმეორებადი ერთეული

3.9.5. ჰეპარინები

ჰეპარინების ერთ-ერთი წარმომადგენელია ჰეპარინსულფატი, რომელიც მრავალი უჯრედის ზედაპირზეა გამოვლენილი. მისი განმეორებადი დისაქარიდი აშენებულია გლუკოზამინისა და ურონის მჟავასა-



ჰეპარინის განმეორებადი ერთეული

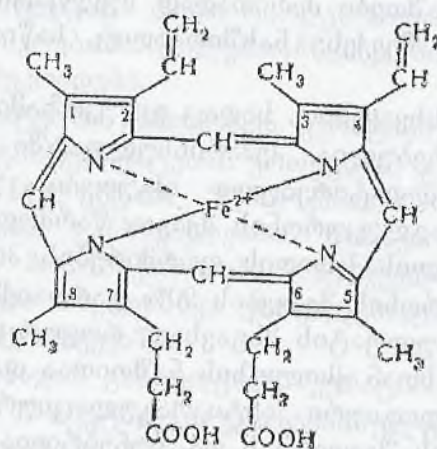
გან. გლუკოზამინის ნაშთები ძირითადად სულფატირებულია, სულფატირებულია აგრეთვე მეექვსე ნახშირბადიც, ნაწილი კი აცეტილირებულია.

ჰეპარინისაგან განსხვავებით, სადაც გლუკოზამინის ნაშთები ძირითადად N-სულფატირებულია, ჰეპარინსულფატში საკმაოდ მცირეა გლუკოზამინის N-სულფატირებული ჯგუფები. ურონის მჟავების სახით აქ ძირითადად გლუკურონის მჟავაა წარმოდგენილი. გლიკოზამინოგლიკანებში, პოლისაქარიდის ფორმირების პროცესში, 5¹-ეპიმერაზას მოქმედებით ურონის მჟავების 90% გარდაიქმნება L-ინდურინის მჟავად. ქონდროიტინსულფატის მსგავსად, როგორც ჰეპარინი, ისე ჰეპარინსულფატი ცილასთან ქსილოზის ნაშთითაა დაკავშირებული.

ჰეპარინი ფიზიოლოგიური ანტიკოაგულაციური ფაქტორია. ის ხელს უშლის სისხლის შედედებას და, ბუნებრივია, მას დიდი პრაქტიკული გამოყენება აქვს მედიცინაში. ჰეპარინის თანაობისას კავდება სისხლის შედედების ფაქტორების მოქმედება როგორც *in vivo*, ისე *in vitro*. ჰეპარინით სისხლის შედედების საწინააღმდეგო მოქმედებით გამოირჩევა სისხლის შრატში არსებული სერინ-პროტეინაზას ცილოვანი ინჰიბიტორი ანტითრომბინი III. სტრუქტურული ორგანიზაციის თვალსაზრისით, ჰეპარინი წარმოდგენილია სწორედ იმ უჯრედების ზედაპირზე (ტრომბოციტები, ენდოთელური უჯრედები) სადაც წარმოებს სისხლის შედედების ენზიმების გააქტივება. ასეთი რთული ურთიერთქმედების შედეგად კავდება პროტეოლიზური ენზიმების მოქმედება, სისხლის შედედება და ტრომბის წარმოქმნა. ჰეპარინით მდიდარია ბაზოფილები.

3.9.6. ქრომოპროტეინები

ქრომოპროტეინები აშენებულია მარტივი ცილისა და შეფერილი პროსთეტიული ჯგუფისაგან. პროსთეტიული ჯგუფი, ჰემის სახით, წარმოდგენილია ჰემოგლობინში, მიოგლობინში, ციტოქრომებში, პეროქსიდაზაში, კატალაზაში, იზოალოქსაზინში (ფლავინენზიმები) და სხვ. პროსთეტიულ ჯგუფში სხვადასხვა მეტალებია გამოვლენილი, მაგალითად ჰემში – რკინა, ჰემოციანინებში – სპილენძი, ქლოროფილში – მაგნიუმი. ქრომოპროტეინები ფუნქციურად აქტიური ნაერთებია და მონაწილეობენ ჟანგბადის ტრანსპორტში, ფოტოსინთეზში და ზოგიერთი ენზიმის მოქმედებაში. ქრომოპროტეინების ჯგუფს მიეკუთვნება აგრეთვე მიოგლობინი. მიოგლობინი გამოირჩევა ჟანგბადის მიმართ მაღალი თვისობით და წყალში მობინადრეთა კუნთოვან ქსოვილს უზრუნველყოფს ჟანგბადით. დადგენილია, რომ ქსოვილების მთელი ჟანგბადის 40 % სწორედ მიოგლობინზე მოდის.



სურათი 6.9.6.1. ჰემი

ქრომოპროტეინების ჯგუფში გაერთიანებულია ციტოქრომების დიდი ჯგუფი, რომლებიც განსაკუთრებით ჭარბადაა აქტიურად მოქმედი ქსოვილების მიტოქონდრიებში (გული, ფრინველების საფრენი აპარატის კუნთები და სხვა).

სუნთქვის ჯაჭვში რკინა შემცველი ციტოქრომები ქმნიან ჟანგვა-აღდგენით სისტემას, სადაც ხდება ატფ-ის სინთეზი.

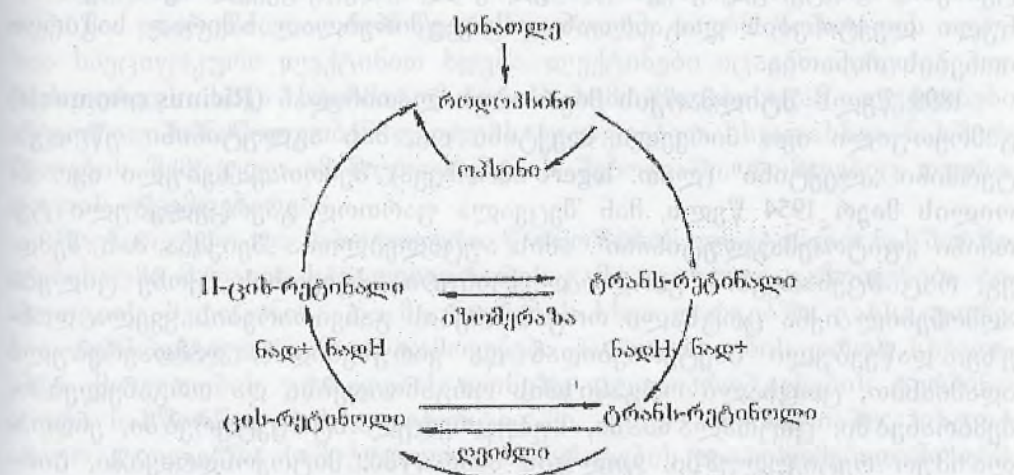
ციტოქრომოქსიდაზა რთული შენებისაა, შედგება სპილენძის ორი ატომისა და ორი მოლეკულა ჰემი A-საგან, რომელშიც აგრეთვე რკინაა წარმოდგენილი.

მცენარეებში, მწვანე ფერის პიგმენტ ქლოროფილის შენებაში მონაწილეობს მაგნიუმი. ქლოროფილი ორფუძიანი მჟავაა, არის მეთილისა და ფიტოლის სპირტის ესთერი და ცილებთან დაკავშირებით წარმოქმნის ლიპოპროტეინულ კომპლექსს.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს მხედველობის პურპური (როდოპსინი), ქრომოპროტეინი რეტინილიდენპროტეინი, რომელიც თვალის ბადურის ჩხირებშია. ქრომოფორის ფუნქციას A ვიტამინის აღდგენილი რეტინალი ასრულებს, რომლის მატარებელია ცილა ოპსინი.

ხერხემლიან ცხოველთა ბადურის ჩხირებში საერთო ცილების ნახევარს როდოპსინი შეადგენს. აქ დაახლოებით 1000 თხელი დისკია, თითოეულ დისკში 30000-მდე როდოპსინის მოლეკულაა. როდოპსინის სრული განახლება ხდება 2-3-კვირის განმავლობაში. როდოპსინის მეტაბოლიზმი მხედველობის ციკლში მოცემულია სურათზე 3.9.6.2. სურათიდან ჩანს, რომ სინათლის ზემოქმედების შედეგად, როდოპსინი იშლება ტრანს-რეტინალად და ცილა ოპსინად, რომელიც რეტინალიზომერაზას მოქმედებით გადადის 11-ცის-რეტინალში. სიბნელეში, ცილა ოპსინთან მისი ურთიერთქმედების შედეგად, კვლავ სინთეზირდება როდოპსინი, რომელიც ჩაერთვის მხედველობის აქტში. ცხოვე-

ჯურ ორგანიზმებში რეტინალის წყაროა β -კაროტენი. ის იშლება და იძლევა 2 მოლეკულა ვიტამინ A-ს. დიეტაზე მყოფ ადამიანებში, როცა აღინიშნება ვიტამინ A-ს ნაკლებობა, მატულობს მხედველობის ზღურბლი. მხედველობის შეგრძნებისათვის საჭიროა ინტენსიური განათება. პროცესის გაღრმავებას თან სდევს როდოპსინის შემცირება და ღამის ანუ ქათმის სიბრმავის განვითარება (ნიკტალოპია). ქათმის სიბრმავე შეიძლება განიკურნოს ღვიძლით, მისი ექსტრაქტით ან თევზის ქონით კვებისას, სადაც ჭარბადაა წარმოდგენილი კაროტენი და ვიტამინი A.



სურათი 3.9.6.2. როდოპსინის მეტაბოლიზმი ბადურის ჩხირებში.

3.9.7. ნუკლეოპროტეინები

ნუკლეოპროტეინები ძირითადად უჯრედის ბირთვსა და ციტოპლაზმაშია. ნუკლეოპროტეინებს განეკუთვნება ზოგიერთი ვირუსიც, რომელიც ნუკლეინის მჟავასა და ცილებისაგანაა აშენებული. გამოირჩევიან მაღალი მოლეკულური მასით და ხასიათდებიან ძაფისებური ან გლობულური სტრუქტურით. ნუკლეინის მჟავების სახით აქ არის დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ) ან რიბონუკლეინის მჟავა (რნმ). მათი ხსნარები ძალიან ბლანტია. გაცხელებისას, ცილების დენატურაციის გამო, ნუკლეოპროტეინი იშლება. ცილების სახით ნუკლეოპროტეინებში წარმოდგენილია ჰისტონები და არაჰისტონური ცილები.

3.9.8. ლექტინები

ლექტინები არაიმუნური ცილებია, რომელთაც ნახშირწყლებთან და პოლიმერების ნახშირწყლოვან დეტერმინანტებთან შერჩევითად, არაკოვალენტურად, შექცევადად დაკავშირების უნარი ახასიათებთ (აღინიშნება აგრეთვე ჰიდროფობული კავშირები) და იწვევენ ერითროციტებისა და სხვა ტიპის უჯრედების აგლუტინაციას. ლექტინებს ახასიათებს დაკავშირების ერთზე მეტი ცენტრი. დღეისათვის გამოყოფილია ლექტინების ორი ტიპი: მემბრანული და ხსნადი. ლექტინების რეცეპტორების როლში ძირითადად გლიკოკონიუგატები, გლიკოპროტეინები, პროტეოგლიკანები და გლიკოლიპიდები გვევლინება. მემბრანული ლექტინების ლიგანდთან დასაკავშირებლად ხშირად საჭიროა იონების თანაობა.

1899 წელს შტილმარკის მიერ აბუსალათინიდან (*Ricinus communis*) გამოყოფილი იყო პირველი ლექტინი და, მას აგლუტინინი უწოდეს. ტერმინი „ლექტინი“ (ლათ. *legere*-ამორჩევა) შემოთავაზებული იყო ბოილის მიერ 1954 წელს. მან შეცვალა ფართოდ გავრცელებული ტერმინი „ფიტოჰემაგლუტინინი“. ამის აუცილებლობა შეიქმნა მას შემდეგ, რაც მცენარეების გარდა, ლექტინური აქტივობის მქონე ცილები აღმოჩენილ იქნა ცოცხალი ორგანიზმების განვითარების ყველა დონეზე, დაწყებული ბაქტერიებიდან და ვირუსებიდან, დამთავრებული ადამიანით, ცოცხალი ორგანიზმის ორგანოიდებსა და ორგანოებში, მემბრანებში, ციტოპლაზმაში, სუბუჯრედულ სტრუქტურებში, ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, გოლჯის აპარატში, მიტოქონდრიებში, ბირთვში და სხვ. ლექტინები მონაწილეობენ მეტაბოლიტების ტრანსპორტის, ენზიმების მოქმედების მოდიფიკაციასა და მათ დუზირებაში, უჯრედული კომუნიკაციების, სასიგნალო სისტემის, უჯრედების დიფერენცირების, განაყოფიერების, ანთებითი პროცესების, მიკრობთა ადჰეზიის, სინაპსური გადაცემის მოდულირებასა და სხვა მრავალ პროცესში. მრავალი ლექტინი გამოირჩევა მიტოგენური აქტივობით (ალექსიძე, 1999).

ზოგიერთი ლექტინი ამუღავნებს ჰორმონის მსგავს მოქმედებას. მაგალითად, ზორბლის ჩანასახისა (*WGA*) და კანავალიას (*KonA*) აგლუტინინი უკავშირდება უჯრედის ინსულინის რეცეპტორს და არსებით გავლენას ახდენენ ცხოველურ ორგანიზმებში ნახშირწყლების მეტაბოლიზმზე. მემბრანის არხის ცილებთან ლექტინების დაკავშირების შედეგად მნიშვნელოვნად იცვლება ნივთიერებათა განვლადობა. არის მოსაზრება, რომ ზოგიერთი ლექტინის ტოქსიკური მოქმედება სწორედ მემბრანის არხებზე მათი გავლენით აიხსნება.

მცენარეული წარმოშობის მრავალი ლექტინი ცხოველურ ორგანიზმებში ციტოკინების მსგავს იმუნომოდულატორულ აქტივობას ამჟღავნებს. მაგალითად, ევროპულ აბრეშუმას (*Cuscuta europea*) ლექტინი სპეციფიკურად უკავშირდება კომპლემენტის სისტემის C_3 კომპონენტს.

ლექტინების თანაობისას აღინიშნება სხვადასხვა სახის ციტოკინების გამოთავისუფლება. მათი მოქმედების მიხედვით ლექტინები 3 ჯგუფად დააყოფილი: I-ჯგუფის ლექტინები იწვევენ IL-2-ისა და γ -INF-ის სეკრეციას; მეორე ჯგუფის ლექტინები - IL-4-ის, IL-10-ის, მესამე ჯგუფის ლექტინები კი მონოკინების, IL-6-ის, γ -INF-სა და IL-1-ის სეკრეციას. ფიტოჰემაგლუტინინით პრაქტიკულად თითქმის ყველა ციტოკინის გამოთავისუფლება ხდება, მათ შორის ყველაზე დიდი რაოდენობით გამოიყოფა γ -INF, IL-10, IL-6 და IL-2 და ბოლოს, ყველაზე მცირე რაოდენობით, IL-4.

ლექტინებს განსაკუთრებული როლი ენიჭება განაყოფიერების პროცესში. დადგენილია, რომ კვერცხუჯრედზე სპერმატოზოიდის ადჰეზია სპეციფიკური ლექტინით ხდება. ლექტინები იცავენ აგრეთვე კვერცხუჯრედს სხვა სპერმატოზოიდის ზემოქმედებისაგან. ლექტინები აქტიურად მონაწილეობენ ღვიძლის უჯრედებით სხვადასხვა ნახშირწყლების შემცველი იმ ნივთიერებების შებოჭვაში, რომლებიც დეგრადაციას ექვემდებარება.

მცენარეული და ცხოველური წარმოშობის ლექტინები ნახშირწყლებისადმი მაღალი სპეციფიკურობის გამო ფართოდ გამოიყენება ბიოლოგიის, მედიცინისა და მეცნიერების სხვა დარგებში. განსაკუთრებით პერსპექტიულია მათი გამოყენება პათოლოგიების დროს სხვადასხვა ქსოვილების უჯრედების დონეზე გლიკოპროტეინების ტერმინალური ნახშირწყლების დიაგნოსტიკაში, გენურ ინჟინერიაში, პისტოქიმიურ კვლევებში, სამკურნალო პრეპარატების ლიპოსომებით მიზანმიმართულ ტრანსპორტში და სხვ.

პრობლემური კითხვები:

1. რას ემყარება ცილების კლასიფიკაცია?
2. ჩამოთვალეთ მარტივი და რთული ცილების წარმომადგენლები და დაახასიათეთ.
3. განმარტეთ ქრომოპროტეინების როლი (ქლოროფილი, ჰემოგლობინი).
4. განმარტეთ მხედველობის პურპურის მოქმედებაში როდოპსინის მონაწილეობის მექანიზმი.
5. რას წარმოადგენს ლექტინები და როგორია მათი გამოყენების პერსპექტივები ბიოლოგიასა და მედიცინაში?

4. ცილებისა და ამინომჟავების მეტაბოლიზმი

ცილების დაშლა (მონელება) ძირითადად კუჭში, უჯრედის გარეთ, მჟავე არეში მიმდინარეობს. ცილების ჰიდროლიზური დაშლა ენდო- და ეგზოპროტეინაზებით ხორციელდება. ენდოპროტეინაზების მოქმედების სპეციფიკურობა პეპტიდური ბმის შექმნაში მონაწილე ამინომჟავების ბუნებით განისაზღვრება, ეგზოპროტეინაზები კი პოლიპეპტიდიდან ერთეული ამინომჟავების ჰიდროლიზურად ჩამოცილებას აწარმოებენ N- (ამინოპეპტიდაზები) და C- (კარბოქსიპეპტიდაზები) კიდიდან. პროცესი არაა დამოკიდებული ამინომჟავების ბუნებაზე. ეგზოპეპტიდაზებს მიაკუთვნებენ აგრეთვე დი- და ტრიპეპტიდაზებსაც. ცილების უჯრედშიდა დაშლელ ენზიმებს კატექსინებს უწოდებენ. გასტრინით, სეკრეტაგომებითა და ცდომილი ნერვით რეგულირდება კუჭის წვენის სეკრეცია, რაც ააქტივებს ცილების პროტეოლიზურ დაშლას.

გასტრინი პეპტიდური ბუნების ჰორმონია, გამომუშავდება ენდოკრინულ G-უჯრედებში და იწვევს კუჭის წვენში HCl-ისა და პეპსინის სეკრეციის გაძლიერებას. HCl-ით ხდება ცილების დენატურაცია, ბაქტერიციდული მოქმედება, ძლიერდება საკვების გაჯირჯევა, პეპსინის მოქმედება, რის გამოც საგრძნობლად ჩქარდება ცილების მონელება, ცილების დაშლა ამინომჟავებად. თუ კუჭში ერთდროულად არაა წარმოდგენილი HCl და პეპსინი, ვითარდება დაავადება აქილიათი.

ცილები გამოირჩევიან განახლების დიდი სიჩქარით, თუმცა ზოგიერთი ცილა, განსაკუთრებით სტრუქტურული ცილები, ხასიათდება პროტეინაზების მიმართ მდგრადობით და ნახევარდაშლის დიდი პერიოდით. მაგალითად, ადამიანის მთელი ცილების ნახევარი დაახლოებით 80 დღეში იშლება, სისხლის შრატის ცილები – 10 დღეში, კუნთის ცილების ნახევარდაშლის პერიოდი 180 დღეა, ხოლო ინსულინის ნახევარდაშლის პერიოდი 9 წუთს არ აღემატება.

ადამიანს, მისი შრომის ხასიათის მიხედვით, ყოველდღიურად ესაჭიროება 100-დან 150 გ-მდე ცილა, რათა შენარჩუნებულ იქნას აზოტის ცვლის დღედამური ბალანსი. „ცვეთის კოეფიციენტი“ ანუ ცილის რაოდენობა, რომელიც გამუდმებით იშლება ადამიანის ორგანიზმში ცილოვან ნივთიერებებზე დიეტის პირობებში, 23 გ-ია, ხოლო „ცილის ფიზიოლოგიური მინიმუმი“, აზოტის წონასწორობის შესანარჩუნებლად, 30-45 გ. ცილებზე მოთხოვნა მკვეთრად იცვლება ადამიანის ფუნქციური მდგომარეობისა და ასაკის მიხედვით. ცილებზე მოთხოვნა რეალურად ამინომჟავებზე მოთხოვნით განისაზღვრება.

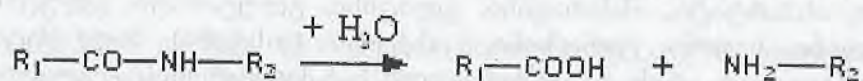
როგორც უკვე აღვნიშნეთ ბუნებრივი ცილები 20 L- α -ამინომჟავას-
აგან არის აშენებული. აქედან, ადამიანში სინთეზირდება მხოლოდ 10
(ალანინი, ასპარტატი, ასპარაგინი, გლიცინი, გლუტამატი, გლუტამი-
ნი, პროლინი, სერინი, ტიროზინი, ცისტეინი, ცისტინი). მათი მეტაბ-
ოლიზმი მჭიდროდ არის დაკავშირებული ნახშირწყლების ცვლასთან,
კერძოდ შუალედი პროდუქტების, კეტომჟავების ამინირებასთან და
მათ შეცვლად ამინომჟავებს უწოდებენ. რაც შეეხება დანარჩენ 10 ამ-
ინომჟავას (არგინინი, ვალინი, ჰისტიდინი, იზოლეიცილი, ლეიცილი,
ლიზინი, მეთიონინი, თრეონინი, ტრიპტოფანი, ფენილალანინი), მათი
სინთეზი ცხოველურ ორგანიზმებში არ ხდება და ისინი განიხილება,
როგორც შეუცვლელი ამინომჟავები. აღნიშნულიდან გამომდინარე,
ცილები რომლებიც შეიცავენ ადამიანისათვის საჭირო ყველა 20 ამი-
ნომჟავას, სრულფასოვანი ცილებია. თუ ცილაში არ არის თუნდაც
ერთი შეუცვლელი ამინომჟავა, ის არასრულფასოვანია. მაგალითად,
ჟელატინში არ არის ისეთი შეუცვლელი ამინომჟავები როგორიცაა
მეთიონინი, ვალინი და ტიროზინი. არასრულფასოვანია აგრეთვე სიმ-
ინდის ცილა ზეინი, რომელშიც არ არის ამინომჟავა ტრიპტოფანი,
რომლისგანაც წარმოიქმნება ნიკოტინის მჟავას ამიდი. აქედან გამომ-
დინარეობს, რომ ამინომჟავებით საკვების დაბალანსებისას გათვალის-
წინებული უნდა იყოს ცილების კვებითი ღირებულება, რათა ურთი-
ერთგამდიდრების ხარჯზე მოხდეს სათანადო ამინომჟავებზე დანაკლ-
ისის შევსება.

დღეს უკვე დადგენილია, რომ ცხოველები შეუცვლელი ამინომჟა-
ვების სინთეზის უნარს მოკლებული არიან იმის გამო, რომ ვერ ხერ-
ხდება მათი უზრუნველყოფა სათანადო ორგანული კეტომჟავებით. მა-
გალითად, *in vitro* პირობებში, საინკუბაციო არეში ფენილპირუვატის
დამატებისას აქტიურად მიმდინარეობს შეუცვლელი ამინომჟავა ფენი-
ლალანინის სინთეზი.

ცილების მექანიკური დამუშავება იწყება პირის ღრუში. შემდეგ
ცილა ხვდება კუჭში, ძლიერ მჟავე არეში (pH 1-3). სადაც ხდება მისი
მონელება, ამინომჟავებად დაშლა. ცილების ამინომჟავებად დაშლა
აუცილებელი პირობაა ორგანიზმისათვის დამახასიათებელი სპეციფი-
კური ცილების ხელახალი სინთეზისათვის. აქედან გამომდინარე თავ-
ისუფალი ამინომჟავებით ორგანიზმის კვება, ყველა სხვა აუცილებელ
ნივთიერებებთან ერთად, თითქოს საკმარისი უნდა ყოფილიყო სრულ-
ფასოვანი საკვების მისაღებად, მაგრამ როგორც ხანგრძლივი დროით
ცხოველთა თავისუფალი ამინომჟავებით კვებისას გაირკვა, საკვებში
ცილების თანაობა აუცილებელია მათი მაპლასტიცირებელი ფუნქცი-
ის გამო.

ცილების დამშლელი ენზიმების დიდი ნაწილი არააქტიური პრე-
ენზიმების სახით გადმოედინება კუჭში. მათ გასააქტივებლად ხდება
პრეენზიმებიდან მცირე ზომის პეპტიდების ჩამოცილება და პროტეინ-
აზების მთელი სისტემის ამოქმედება.

ცილების პროტეოლიზი პრაქტიკულად პეპტიდური ბმის ჰიდროლიზური დაშლით იწყება. ცილის ჰიდროლიზი ეგზოთერმული რეაქციაა:



იაა და თერმოდინამიკური თვალთახედვით ის ადვილად ხორციელდება, ვინაიდან ყოველი ერთი პეპტიდური ბმის დაშლისას თავისუფლდება 4,01 კკალორია.

სურათი 4.1. ცილის პროტეოლიზური დაშლის რეაქცია.

R-ით აღნიშნულია ამინომჟავების გვერდითი ჯაჭვები.

კუჭში, სადაც pH 1-3-ის ფარგლებში მერყეობს, ცილების დაშლაში მთავარ როლს კუჭის ღორწოვანი გარსის ენზიმი პეპსინი ასრულებს. პეპსინის მოქმედებით იშლება პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ფენილალანინითა და ტიროზინით შექმნილი პეპტიდული ბმა. პეპსინის მოქმედების შედეგად პრაქტიკულად იშლება ყველა ბუნებრივი ცილა (გამონაკლისს შეადგენს კერატინები, ჰისტონები, გლიკოზამინოგლიკანები, პროტამინები). შედეგად, კუჭში გროვდება დაბალმოლეკულური პეპტიდები ანუ პეპტონები, ნაწილობრივ, თავისუფალი ამინომჟავები.

ცილების შემდგომი მეტაბოლიზმი გრძელდება წვრილ ნაწლავში, თორმეტგოჯა ნაწლავში, სადაც გადმოედინება კუჭქვეშა ჯირკვლის პანკრეასისა და ნაწლავის წვენი. პანკრეასის წვენში პრეენზიმების სახით წარმოდგენილია ენდოპეპტიდაზა, კარბოქსიპეპტიდაზა, ელასტაზა და კოლაგენაზა, ხოლო ნაწლავის წვენში – დიპეპტიდაზა, ტრიპეპტიდაზა და ენტეროპეპტიდაზა. პანკრეასული და ნაწლავის წვენის პროტეაზების და პეპტიდაზების მოქმედებით (pH 7,2-7,8) წვრილ ნაწლავში მთავრდება ცილების სრული დაშლა ამინომჟავებად და იწყება ნაწლავის კედლებით მათი შეწოვა.

ცილის მონელება, ამინომჟავების, პეპტიდებისა და ნაწილობრივ ცილების შეწოვა და ტრანსპორტი დინამიკური პროცესია და ცხადია ერთდროულად მიმდინარეობს, მისი ეტაპებად დაყოფა ხელოვნურია და პირობითი.

4.1. ამინომჟავების ტრანსპორტი

ცილოვან ნივთიერებათა დაშლის პროდუქტებიდან ნაწლავის კედლებით, გაცვლითი დიფუზიითა და სპეციალური გადამტანებით, განსაკუთრებით ინტენსიურად შეიწოვება თავისუფალი L-ამინომჟავები. პროცესი აქტიურია, საჭიროებს ენერგიას და ნატრიუმის იონებს. ცალკეულ ამინომჟავასათვის არსებობს სპეციფიკური სატრანსპორტო სისტემა. დღეისათვის გამოვლენილია სამი ძირითადი სატრანსპორტო სისტემა: A, ASC და L. A სისტემით ხდება მცირე ზომის ნეიტრალური (გლიცინი, ალანინი) და განტოტვილი ამინომჟავების (ვალინი, ლეიც-

ანი, იზოლეიცინი) ტრანსპორტი, **ASC**-თი ტრანსპორტირდება 3-5 ნახშირბადის შემცველი ნეიტრალური ამინომჟავები (ალანინი, სერინი, ჰისტონინი), ხოლო L-ით - დიდი ზომის ამინომჟავები. ცილოვან ნივთიერებათა დაშლის პროდუქტებიდან ნაწლავის კედლებით ინტენსიურად შეიწოვება მხოლოდ თავისუფალი L-ამინომჟავები. პროცესი აქტიურია, საჭიროებს ენერგიას და ნატრიუმის იონებს, ცალკეულ ამინომჟავასათვის არსებობს სპეციალური სატრანსპორტო სისტემა. ხშირად ერთი და იგივე სისტემით ხოციელდება სხვადასხვა ამინომჟავას ტრანსპორტიც, რაც კარგად ვლინდება ურთიერთის მიმართ კონკურენტულ შეკავებაში. მაგალითად, ლიზინის თანაობისას კავდება არგინინის შეწოვა, თუმცა ის გავლენას არ ახდენს გლუტამატის, ლეიცინისა და ალანინის შეწოვაზე. გლუტამატის თანაობისას იზრდება მეთიონინის ტრანსპორტი, მეთიონინი კი თავის მხრივ აკავებს გლუტამატის ტრანსპორტს. გლუტამატისა და ასპარტატის გავლენით არ იცვლება ფუძე და ნეიტრალური ამინომჟავების უჯრედშიდა ტრანსპორტი.

ამინომჟავების მემბრანული ტრანსპორტი უპირატესად კონცენტრაციული გრადიენტის საწინააღმდეგოდ, ნატრიუმის იონებთან ერთად, სიმპორტული მექანიზმით ხორციელდება. ამინომჟავასა და ნატრიუმის კომპლექსი უჯრედის შიგნით იშლება და იწყება ნატრიუმის იონების უჯრედგარე სივრცეში გადატანა მემბრანული სატრანსპორტო Na^+, K^+ -ატფ-აზას მოქმედებით.

უჯრედებში მოქმედებს აგრეთვე ამინომჟავების სატრანსპორტო γ -გლუტამილური ციკლი, რომელიც მაღალი აქტივობით გამოირჩევა წვრილ ნაწლავში, თირკმლებსა და თავის ტვინში. γ -გლუტამილურ ციკლში მონაწილეობს 6 ენზიმი, რომელთაგან γ -გლუტამილტრანსფერაზა დაკავშირებულია მემბრანასთან, ხოლო 5 წარმოდგენილია ციტოზოლში. აღნიშნული ციკლით უპირატესად ხდება ნეიტრალური, ფუძე, მჟავე თვისების ამინომჟავების და პროლინის ტრანსპორტი.

γ -გლუტამილური ციკლი არის ამინომჟავათა ტრანსპორტის ერთ-ერთი მექანიზმი, რომელიც სხვა სატრანსპორტო საშუალებებთან ერთად მაქსიმალურად უზრუნველყოფს უჯრედებს ამინომჟავებით. ცხადია, პარალელურად მიმდინარეობს ზოგიერთი ამინომჟავას პასიური ტრანსპორტიც, მაგრამ საკმაოდ მცირე მოცულობით. რაც შეეხება დაბალმოლეკულურ ცილებსა და პეპტიდებს, მათი უჯრედშიდა ტრანსპორტი უპირატესად ენდოციტოზური მექანიზმით ხორციელდება. ლიპიდებისა და ნახშირწყლებისაგან განსხვავებით, ამინომჟავების დეპონირება პრაქტიკულად არ ხდება. აღნიშნულის მიუხედავად სისხლში ამინომჟავების რაოდენობრივი განაწილება, კვებისაგან დამოუკიდებლად, სტაბილურია. ერთ ლიტრ სისხლში ამინომჟავების საერთო რაოდენობა 500 მგ-ს აღწევს. ნიშანდებული საფუერის პიდროლიზატით ცხოველის კვებისას სისხლში ნიშანდებული ამინომჟავების თანაობა ვლინდება საკვების მიღებიდან 15 წუთის შემდეგ და იწყება ამინომჟავების ტრანსპორტი ღვიძლისა და სხვა ორგანოების უჯრედებში და მათი შემდგომი უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი.

4.2. ამინომჟავების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი

უჯრედში ამინომჟავების მეტაბოლიზმი ფართო სპექტრით წარმოებს, მაგრამ მაინც შეიძლება გამოიყოს სამი ძირითადი მიმართულება, რომელიც ყველა ამინომჟავაზე ვრცელდება და ამიტომ მას ზოგადი სასიათი აქვს: 1. რეაქციები ამინის ჯგუფზე; 2. რეაქციები კარბოქსილის ჯგუფზე და 3. რეაქციები ამინომჟავების გვერდით ჯაჭვზე. ყველა რეაქცია მეტად თუ ნაკლებად განაპირობებს ამინომჟავების სინთეზსა და დაშლას. ქვემოთ განხილული იქნება ზოგიერთი ამინომჟავას მეტაბოლიზმი, რაც ამინომჟავების დაშლისა და სინთეზის ბიოქიმიური მექანიზმების განზოგადების საშუალებას იძლევა.

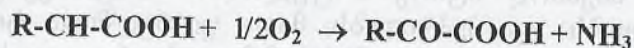
ამინომჟავები, როგორც წესი, გამოიყენება ცილისა და აზოტშემცველ ნივთიერებათა სინთეზში. ზოგიერთ ქსოვილში, მაგალითად, თავის ტვინსა და ღვიძლში, ამინომჟავები აქტიურად მონაწილეობენ ენერგეტიკულ პროცესებშიც. პროტეოლიზური დაშლის შედეგად ცილის შემადგენელი ნიშანდებული ამინომჟავების ნახშირწყალბადოვანი ჩონჩხის თანაობა აღინიშნება გლიკოლიზის, კრებსის ციკლის, აზოტოვანი ფუძეების ცვლის შუალედ მეტაბოლიტებში, ნეირომედიატორებსა და სხვა ნაერთებში.

4.2.1. რეაქციები ამინომჟავების ამინის ჯგუფზე

ამინომჟავების ამინის ჯგუფზე რეაქციები შეიძლება 3 ჯგუფად დაიყოს: 1. დეზამინირება, 2. აცეტილირება და 3. მეთილირება.

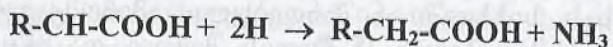
ამინომჟავების დეზამინირება ხორციელდება ოთხი გზით, დეზამინირების ყველა შემთხვევაში მიიღება თავისუფალი ამონიაკი, კეტო, ნაჯერი, უჯერი ან ჰიდროქსი ცხიმოვანი მჟავები.

1. ჟანგვითი დეზამინირება



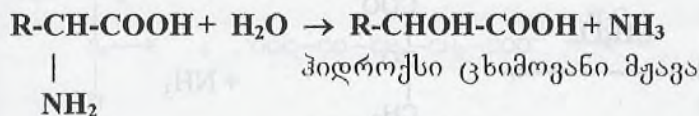
კეტომჟავა

2. აღდგენითი დეზამინირება

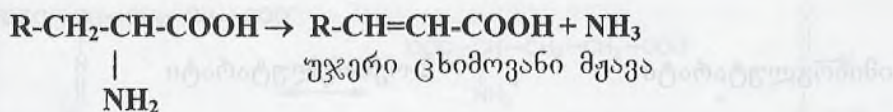


ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავა

3. ჰიდროლიზური დეზამინირება



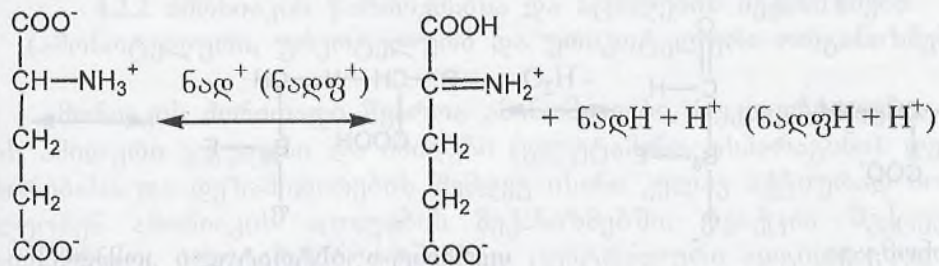
4. შიდამოლეკულური დეზამინირება



აღნიშნულთან დაკავშირებით განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს გლუტამატდეჰიდროგენაზა. გლუტამატდეჰიდროგენაზით ამინომჟავების ჟანგვითი დეზამინირება მიტოქონდრიებში ორ ეტაპად მიმდინარეობს. ჯერ წარმოიქმნება იმინომჟავა, რომელიც, ჰიდროლიზურად იშლება ოქსომჟავად და ამონიაკად.

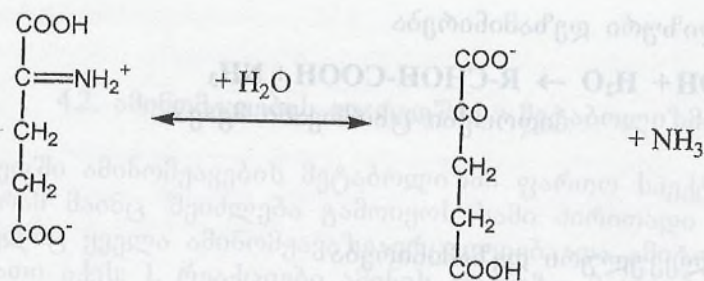
გლუტამატდეჰიდროგენაზა 6 იდენტური სუბერთეულისაგანაა აშენებული, თითოეულს გააჩნია სუბსტრატის, კოენზიმისა და სპეციფიკური ალოსტერიული ეფექტორის (პურინუკლეოტიდების) დამაკავშირებელი ცენტრი. ენზიმების აქტივობა ალოსტერიულად აქტივდება ადფ-ით, კავდება გტფ-ით. ენზიმების ამავე ქვეკლასში გაერთიანებულია ამინოქსიდაზები, რომელთა მოქმედებაში აქცეპტორის ფუნქციას მოლეკულური ჟანგბადი ასრულებს. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება თავისუფალი ამონიაკი, ოქსომჟავა და წყალბადის ზეჟანგი, რომლის უარყოფითი მოქმედება აიცილება კატალაზით. წყალბადის ზეჟანგი იშლება წყლად და ჟანგბადად. ამ ტიპის L- და D-ამინოქსიდაზები რთული ფლავოპროტეინებია. L- და D-ამინომჟავების დეზამინირების დროს კოენზიმის ფუნქციას შესაბამისად ფლავინმონონუკლეოტიდი (ფმნ) და ფად⁺ ასრულებს.

ცხოველურ ორგანიზმებში ამინოქსიდაზების მოქმედება შეზღუდულია ენზიმის მაღალი ოპტიმალური pH-ის (pH 10) გამო, ამიტომ, უპირატესობა ჟანგვით დეზამინირებას ენიჭება.



გლუტამატი

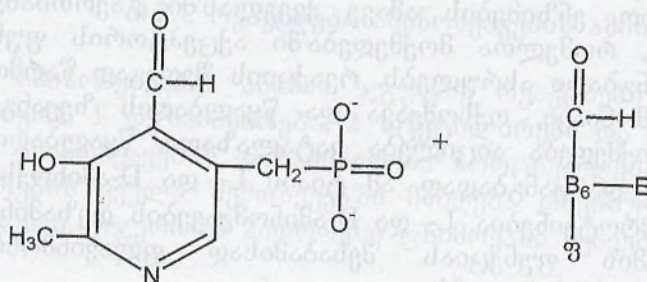
იმინოგლუტარატი



იმინოგლუტარატი

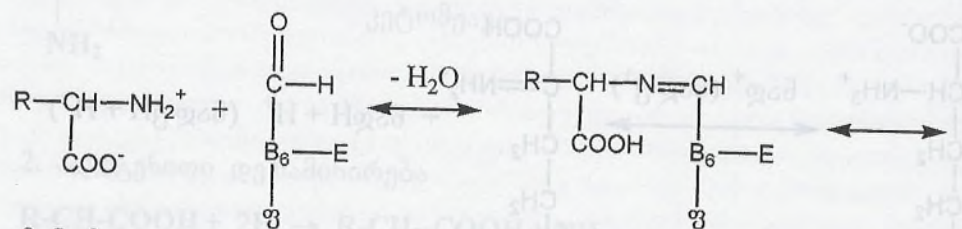
2-ოქსოგლუტარატი

ცალკე უნდა განვიხილოთ დეზამინირების კიდევ ერთი მექანიზმი, რომელიც გადაამინირების სახელითაა ცნობილი. გადაამინირებისას თავისუფალი ამინის ჯგუფი გადაიტანება ოქსომჟავაზე (2-ოქსოგლუტარატი). როგორც წესი, რეაქციაში ცენტრალური ადგილი უჭირავს 2-ოქსოგლუტარატს, რომელიც უჯრედში ამონიაკის კოლექტორის როლს ასრულებს. პრაქტიკულად, ყველა ამინომჟავას ამინის ჯგუფი თავს იყრის გლუტამატში, საიდანაც, ფიზიოლოგიურ პირობებში ყველაზე აქტიური გლუტამატდეჰიდროგენაზას მოქმედებით თავისუფლდება ამონიაკი.



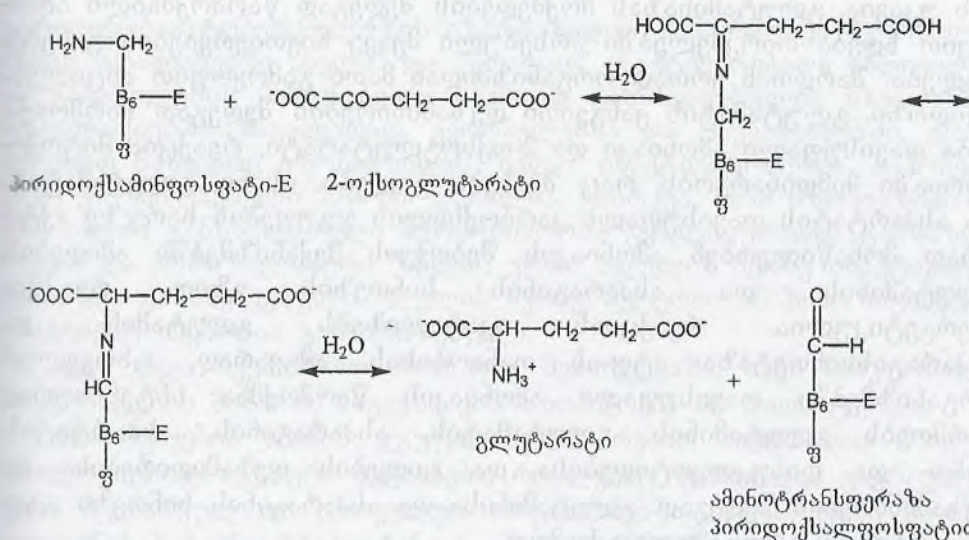
პირიდოქსალფოსფატი

ამინოტრანსფერაზა
პროსტეტიული ჯგუფით



ამინომჟავა

ფერმენტ-სუბსტრატული კომპლექსი



როგორც სურათიდან ჩანს დეზამინირებისაგან განსხვავებით, გადაამინირების დროს თავისუფალი ამონიაკი არ წარმოიქმნება. ტრანსფერაზების მოქმედებით ამინის ჯგუფი α -ამინომჟავადან ოქსომჟავაზე გადაიტანება. აღნიშნულ რეაქციაში პროსთეტიული ჯგუფის ფუნქციას ენზიმთან მჭიდროდ დაკავშირებული, ფოსფორილირებული ვიტამინი B_6 - პირიდოქსალფოსფატი (PLP) ასრულებს. ცხოველურ ორგანიზმებში ოქსომჟავას სახით უპირატესად მონაწილეობს 2-ოქსოგლუტარატი და ოქსალაოცეტატი, იშვიათად - სხვა ოქსომჟავებიც.

ენზიმთან ასოცირებული პირიდოქსამინფოსფატი ურთიერთქმედებს 2-ოქსოგლუტარატთან და სინთეზირდება გლუტამატი, ხოლო პირიდოქსალფოსფატი უბრუნდება საწყის მდგომარეობას (პირიდოქსალფოსფატი-E) და კვლავ ჩაერთვება პროცესში. როგორც ჩანს, ტრანსფერაზული რეაქცია არის ბიმოლეკულური და მკვეთრად გამოხატული ენზიმის მოქმედების „პინგ-პონგის“ ტიპი. ასეთ შემთხვევაში მეორე სუბსტრატი ვერ უკავშირდება ენზიმის აქტიურ ცენტრს, ვიდრე პირველი სუბსტრატი მთლიანად არ დატოვებს ენზიმის აქტიურ უბანს.

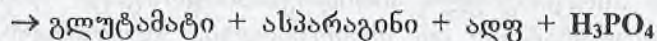
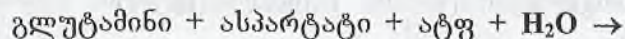
4.2.2 ამონიაკის წარმოქმნისა და აცილების მექანიზმები (ამინოტელური, ურეოტელური და ურიკოტელური ორგანიზმები)

ამონიაკის ძირითადი წყაროა ამინომჟავები, ნუკლეოტიდები, ცილის ამიდური ჯგუფები და ამიდები (გლუტამინი, ასპარაგინი). დეზამინირებისა და დეზამიდირების შემდეგ ისინი კვლავ აქტიურად მონაწილეობენ ამონიაკის აცილების მექანიზმებში, რეაქცია შექცევადია. აღნიშნულ პროცესებში ერთ-ერთი ცენტრალური ადგილი გლუტამ-

ინს უკავია. გლუტამინაზას მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი ამონიაკით ხდება თირკმელებში არსებული მჟავე ნივთიერებების განეიტრალება. შარდთან ერთად ორგანიზმიდან მათი გამოყოფით აცილება აციდოზი. გლუტამატის ჟანგვითი დეზამინირების შედეგად წარმოიქმნება თავისუფალი ამონიაკი და 2-ოქსოგლუტარატი, რეაქცია მიტოქონდრიაში მიმდინარეობს. რაც შეეხება ცილებს, ისინი, გლუტამატისა და ასპარტატის თავისუფალი კარბოქსილის ჯგუფების ხარჯზე აქტიურად მონაწილეობენ ამონიაკის შებოჭვის მექანიზმებში ამიდების, გლუტამინისა და ასპარაგინის სინთეზის გზით. რეაქცია ენერგეტიკულია. რეაქციას აკატალიზებს გლუტამინ- და ასპარაგინსინთეტაზა ატფ-ის თანაობისას. ამგვარად, ცხოველურ ორგანიზმებში თავისუფალი ამონიაკის წარმოქმნა ინტენსიურად წარმოებს გლუტამინის, გლუტამატის, ასპარაგინის, ასპარტატის, მონო- და დინუკლეოტიდებისა და ცილების დეზამიდირებისა და დეზამინირების შედეგად. გლუტამინისა და ასპარაგინის სინთეზი ატფ-ის თანაობისას მოცემულია ქვემოთ.



ცხოველურ ორგანიზმებში გამოვლენილია ასპარაგინის სინთეზის კიდევ ერთი გზა, სადაც ამინის ჯგუფის დონორის ფუნქციას გლუტამინი ასრულებს:



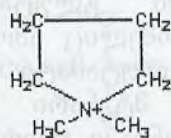
დეზამინირებისა და დეზამიდირების გარდა, ამინის ჯგუფზე რეაქციებს შორის ყურადღებას იპყრობს აგრეთვე მათი აცეტილირება და მეთილირება. აცეტილირების შედეგად ბიოლოგიურად აქტიური მთელი რიგი ნაერთების აქტივობა მცირდება ან საერთოდ კავდება, მეთილირებით კი პირიქით, აქტივობა იზრდება. აცეტილირების როლი ნივთიერებათა ინაქტივაციის მექანიზმებში კარგად ჩანს ტუბერკულოზის სამკურნალო პრეპარატის იზონიაზიდის მაგალითზე. აცეტილირებული იზონიაზიდი თერაპევტიულად ნაკლებ აქტიურია, რეაქცია სპეციფიკური აცეტილტრანსფერაზით ხორციელდება. ენზიმი ძირითადად ღვიძლშია წარმოდგენილი.

აცეტილირების სიჩქარის მიხედვით ადამიანები ორ ჯგუფად იყოფა: „სწრაფი“ და „ნელი“ ინაქტივაციის უნარის მქონე. აცეტილტრანსფერაზას აქტივობის დონე, „სწრაფ“ ინაქტივატორებში, „ნელ“ ინაქტივატორებთან შედარებით, გაცილებით მაღალია. ამის გამო გაცილებით სწრაფად ხდება იზონიაზიდის აცეტილირება და მისი თერაპევტიული ეფექტის დაკარგვა. „ნელა“ ინაქტივირებად ინდივიდებში შედარებით ხშირად აღინიშნება ნევროპათიები, რაც ერთ-ერთი მთავარი

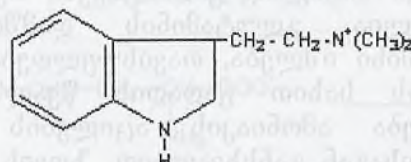
გართულება ტუბერკულოზის იზონიაზიდით ხანგრძლივი მკურნალობისას. ადამიანებში „ნელა“ და „წრაფად“ ინაქტივირებადი ინდივიდების განაწილების მაჩვენებელი საკმაოდ განსხვავებულია სხვადასხვა პოპულაციებში. მაგალითად, ევროპელებსა და შავკანიანებში, დაახლოებით ნახევარი იზონიაზიდის „ნელი“ ინაქტივატორებია, იაპონელებში ეს მაჩვენებელი 10%-ით დაბალია. გაირკვა, რომ იზონიაზიდისადმი ასეთი განსხვავებული მგრძობიარობა გენეტიკურადაა განსაზღვრული და ჰომოზიგოტური „ნელი“, ერთი ალელის მქონე ინაქტივატორითა და განსხვავებული ალელის მქონე, ჰეტერო- ან ჰომოზიგოტური ინაქტივატორებითაა განპირობებული.

აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ რიგ შემთხვევაში, სხვა სამკურნალო პრეპარატების მიმართ, მსგავსი კანონზომიერება არ დადასტურდა.

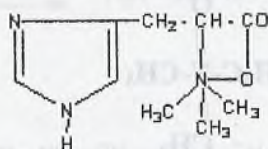
ამინომჟაების ამინის ჯგუფის მეთილირებით ძირითადად მიიღება ბიოლოგიურად აქტიური ბეტაინები, რომლებიც ფართოდაა გავრცელებული მცენარეულ და ცხოველურ ორგანიზმებში. მცენარეებში ნახშირის გლიცინის ბეტაინი, სტაჰიდრინი და ჰიპოფორინი, სოკოებში – პისტიდინის ბეტაინი ჰერცინინი და მისი გოგირდწარმოებული ერგოთიონეინი.



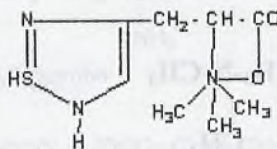
სტაჰიდრინი



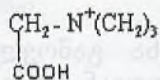
ჰიპოფორინი



ჰერცინინი



ერგოთიონეინი



გლიცინის ბეტაინი

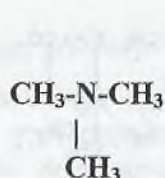
ერგოთიონეინი აღმოჩენილია აგრეთვე ადამიანის ღვიძლში, თავის ტვინსა და ერითროციტებში. 100 მლ სისხლში მისი რაოდენობა 20-30 მგ-ია. ბეტაინების ჯგუფს განეკუთვნება კარნიტინი, რომელიც ჭარბი რაოდენობითაა კუნთებში. კარნიტინს განსაკუთრებული როლი ენიჭება მიტოქონდრიის მემბრანაში აცილისა და აცეტილის ჯგუფის ტრანსპორტში, რაც „მაქოს“ მექანიზმით ხორციელდება. სამწუხაროდ, სხვა ბეტაინების როლი ჯერ კიდევ გაურკვეველი რჩება.



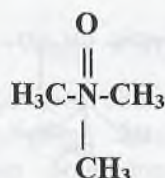
კარნიტინი

როგორც უკვე აღვნიშნეთ ამონიაკის შებოჭვის მექანიზმებში აქტიურად მონაწილეობს ასპარტატი, გლუტამატი და ცილის თავისუფალი კარბოქსილის ჯგუფები, ვინაიდან მათი მოქმედების სფერო არაა დიდი, ევოლუციის პროცესში, საცხოვრისი გარემოსა და ორგანიზმის ანატომიური აგებულების თავისებურებებიდან გამომდინარე, ცხოველურ ორგანიზმებში ჩამოყალიბდა ამონიაკის შებოჭვისა და აზოტის შემცველ ნივთიერებათა ცვლის საბოლოო პროდუქტების გამოყოფის სამი ძირითადი ფორმა: ამონოტელური, ურეოტელური და ურიკოტელური.

ამონოტელური ორგანიზმებიდან აზოტის შემცველი ნივთიერებების ცვლის საბოლოო პროდუქტის სახით გამოიყოფა ამონიუმის მარილები. ეს გზა ძირითადად თევზებისთვისაა დამახასიათებელი და გლუტამატის მონაწილეობით ხორციელდება. თევზებში, უკვე ცნობილი მექანიზმით, ამონიაკი უკავშირდება გლუტამატს, მიიღება არატოქსიკური, მემბრანებში ადვილად განვლადი გლუტამინი. ამ ფორმით ამონიაკი სისხლით გადაიტანება თევზის ლაყურებამდე, სადაც წარმოდგენილია გლუტამინის დამშლელი ენზიმი გლუტამინაზა. გლუტამინი იშლება, თავისუფლდება ამონიაკი, რომელიც ამონიუმის მარილის სახით გადადის წყალში, ხოლო გლუტამატი კვლავ ჩაერთვება ამონიაკის აცილების მექანიზმში. მტკნარი წყლის თევზებისაგან განსხვავებით, ზღვის თევზებში ამონიაკი უპირატესად ტრიმეთილამინის ჟანგის სახით გამოიყოფა. ეზირებელი ენზიმების თანაობა.



ტრიმეთილამინი



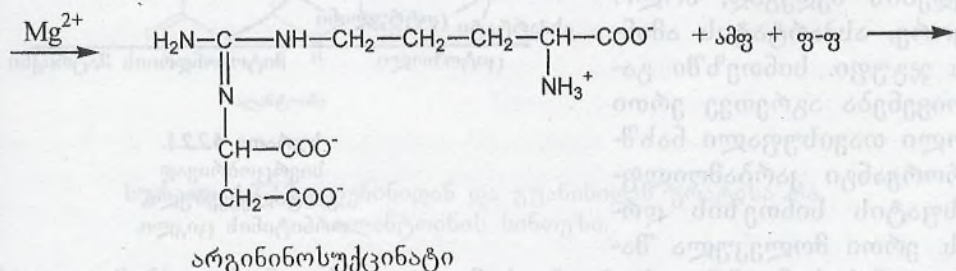
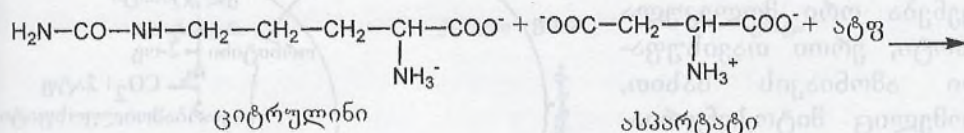
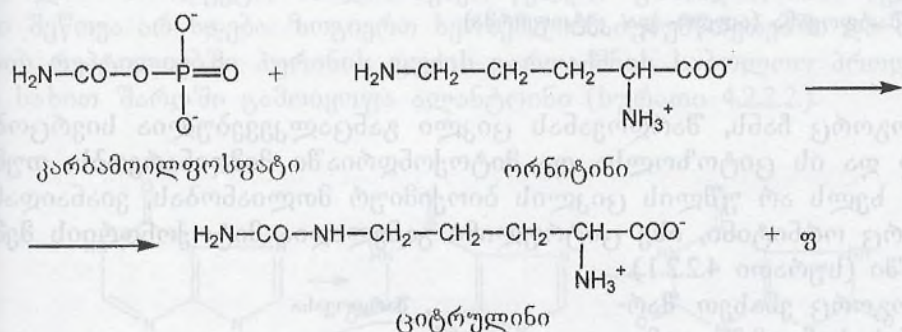
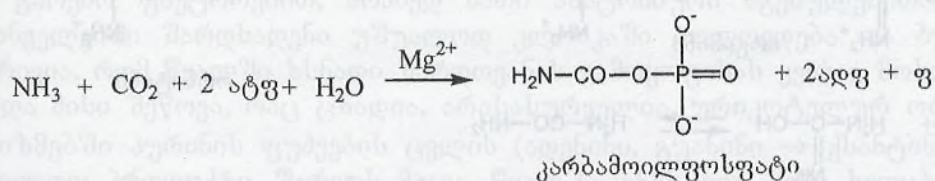
ტრიმეთილამინის ჟანგი

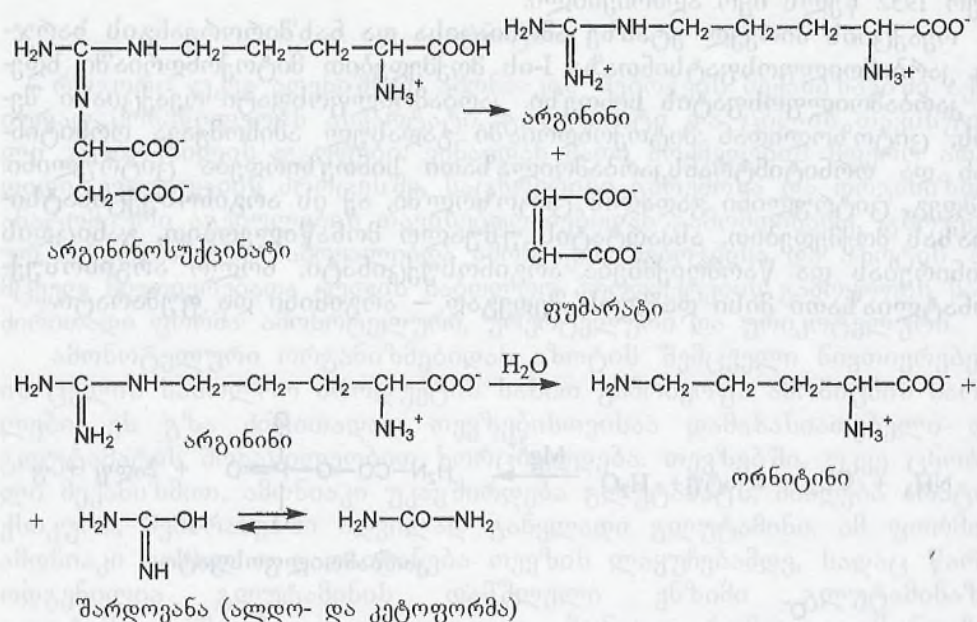
საინტერესო კანონზომიერება იქნა გამოვლენილი თავკომბალებში. განვითარების საწყის ეტაპზე ცილოვანი ნივთიერებათა ცვლის საბოლოო პროდუქტის სახით თავკომბალებში გამოიყოფა ამონიუმის მარილი. ამ პერიოდში ღვიძლში არ აღინიშნება შარდოვანას მასინთ მეტამორფოზის პროცესში, ღვიძლში თანდათანობით ვლინდება შარდოვანას მასინთეზირებელი ენზიმების აქტივობა და უკვე ზრდასრული ბაყაყი, აზოტშემცველი ცილოვანი ნივთიერებების ცვლის საბოლოო პროდუქტის სახით გამოყოფს არა ამონიუმს, არამედ შარდოვანას, როგორც ტიპური ურეოტელური ორგანიზმები.

ურეოტელურ ორგანიზმებში შარდოვანას სინთეზი ღვიძლში, ორნიტინის ციკლში მიმდინარეობს. ეს ციკლი ხმელეთზე მცხოვრებ

უმრავლეს ხერხემლიან ორგანიზმებში კრებსისა და ჰენსეკაიტის მიერ 1932 წელს იყო აღმოჩენილი.

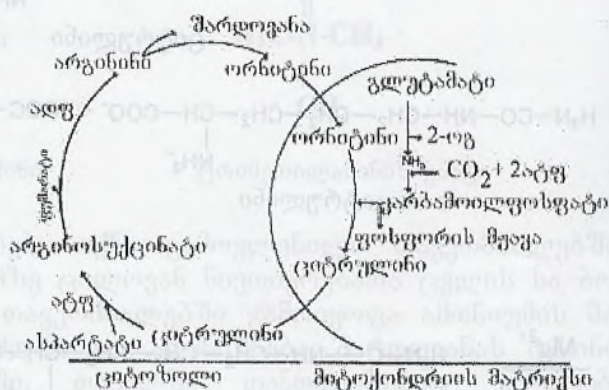
რეაქციის პირველ ეტაპზე ამონიაკისა და ნახშირორჟანგის ხარჯზე კარბამოილფოსფატსინთაზა I-ის მოქმედებით მიტოქონდრიაში ხდება კარბამოილფოსფატის სინთეზი. კარბამოილფოსფატი რეაქციაში შედის, ციტოზოლიდან მიტოქონდრიაში გადასულ ამინომჟავა ორნიტინთან და ორნიტინტრანსკარბამოილაზით სინთეზირდება ციტრულინი. შემდეგ, ციტრულინი გადადის ციტოზოლში, აქ ის არგინოსუქცინატსინთაზას მოქმედებით, ასპარტატის უშუალო მონაწილეობით, განიცდის ამინირებას და წარმოიქმნება არგინოსუქცინატი, ხოლო არგინოსუქცინატლიაზით მისი დაშლის შედეგად – არგინინი და ფუმარატი.





როგორც ჩანს, შარდოვანას ციკლი განცალკევებულია სივრცობრივად და ის ციტოზოლსა და მიტოქონდრიაში მიმდინარეობს, თუმცა ეს ხელს არ უშლის ციკლის ბიოქიმიურ მთლიანობას, ვიანაიდან, როგორც ორნიტინი, ისე ციტრულინი განვლადია მიტოქონდრიის მემბრანაში (სურათი 4.2.2.1).

როგორც ვნახეთ შარდოვანას სინთეზში გამოიყენება ორი მოლეკულა აზოტი, ერთი თავისუფალი ამონიაკის სახით, რომელიც მიტოქონდრიაში წარმოიქმნება გლუტამატდეჰიდროგენაზას მოქმედების შედეგად, ხოლო მეორე, ასპარტატის ამინის ჯგუფი. სინთეზში გამოიყენება აგრეთვე ერთი მოლი თავისუფალი ნახშირორჟანგი კარბამოილფოსფატის სინთეზის დროს. ერთი მოლეკულა შარდოვანას სინთეზზე იხარჯება სამი ატფ, აქედან, 2 კარბამოილფოს-

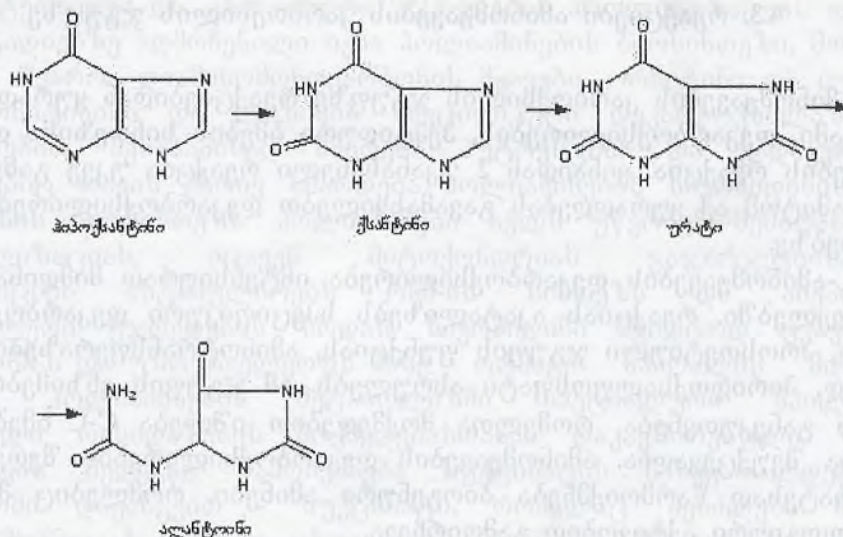


სურათი 4.2.2.1.
სივრცობრივად
განცალკევებული
ორნიტინის ციკლი.

ფატის, ხოლო ერთი – არგინოსუქცინატის სინთეზის დროს. საგულისხმოა, რომ შარდოვანას დამშლელი ენზიმი ურეაზა ცხოველურ ორგანიზმებში არ არის. ურეაზა დიდი რაოდენობითაა სოიოს თესლში.

ამგვარად, შარდოვანას ციკლის საშუალებით ხდება თავისუფალი, ტოქსიკური ამონიაკის შებოჭვა და ნაწილობრივ, pH-ის რეგულაცია, როგორც ამონიაკისა და შარდოვანას, ისე თავისუფალი ნახშირ-ორჟანგის გამონთავისუფლების გზით.

ურიკოტელურ ორგანიზმებში აზოტის შემცველი ნივთიერებების ცვლის საბოლოო პროდუქტია ურატი (შარდის მჟავა), რომლის სინთეზი ადენინის და გუანინის მეტაბოლიზმთანაა დაკავშირებული. ურიკოტელური ცვლა დამახასიათებელია ფრინველებისა და რეპტილიებისათვის (ფრინველები, გველები, ხელიკები). ეს განპირობებულია არა მარტო გარემო ფაქტორებით, არამედ მათი ანატომიური აგებულებითაც. ფრინველებში შარდსადენი უშუალოდ კლოაკაში ბოლოვდება და ბუნებრივია, რომ წყალში ხსნადი შარდოვანას გამოყოფისას კვლავ მოხდებოდა მისი შეწოვა, რაც ცხადია, არასასურველია. ურიკოტელურ ორგანიზმებში პურინის ფუძეების ცვლის (ადენინი, გუანინი → ქსანტინი) საბოლოო პროდუქტი, შარდის მჟავა, წყალში უხსნადია, მისი ხელახალი შეწოვა არ ხდება. ზოგიერთ ხერხემლიან ძუძუმწოვრებში და ხმელეთის რეპტილიებში პურინის ფუძის გარდაქმნის საბოლოო პროდუქტის სახით შარდში გამოიყოფა ალანტონი (სურათი 4.2.2.2.).



სურათი 4.2.2.2. ადენინიდან და გუანინიდან ურატისა და ალანტონის სინთეზი.

რეაქციის პირველ ეტაპზე ადენოზინ- და გუანოზინმონოფოსფატ-ზე 5'-ნუკლეოტიდაზას მოქმედებით შესაბამისად მიიღება ნუკლეოზიდები, ადენოზინი და გუანოზინი. ადენოზინის დეზამინირების შედეგად ის გარდაიქმნება ინოზინად. რეაქციას აკატალიზებს ადენოზინდეზამინაზა. როგორც ინოზინზე, ისე გუანოზინზე მოქმედებს ნუკლეოზიდაზა, წარმოიქმნება ჰიპოქსანტინი და გუანინი. ჰიპოქსანტინი ქსანტინოქსიდაზით იუნგება ქსანტინად, რომელიც იმავე ენზიმის მოქმედებით გარდაიქმნება ურატად. გუანინი ჯერ განიცდის დეზამინირებას გუანინდეზამინაზით, მიიღება ქსანტინი, ქსანტინოქსიდაზით მისი შემდგომი დაუნგვით – ურატი. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ზოგიერთ ორგანიზმში, ურატზე ურატოქსიდაზას მოქმედებით მიიღება ალანტონი.

ადფ → ადენოზინი → ინოზინი → ჰიპოქსანტინი

გმფ → გუანოზინი → გუანინი →

ურატი (შარდის მჟავა) ← ქსანტინი

თუ გავითვალისწინებთ, რომ პურინის ფუძის სინთეზში მონაწილეობს სამი ამინომჟავა, გლიცინი, ასპარტატი და გლუტამინი, მაშინ უნდა დაუშვათ, რომ ამ სამი ამინომჟავას აზოტის უტილიზაცია სწორედ ურატისა და ალანტონის სახით წარმოებს.

4.3. რეაქციები ამინომჟავების კარბოქსილის ჯგუფზე

ამინომჟავების კარბოქსილის ჯგუფზე რეაქციებიდან ყურადსაღებია სამი, დეკარბოქსილირების, პეპტიდური ბმების სინთეზისა და ამინოების რეაქცია. ვინაიდან 2 უკანასკნელი რეაქცია უკვე განვიხილეთ, ამიტომ აქ ყურადღებას გავამახვილებთ დეკარბოქსილირების რეაქციებზე.

L-ამინომჟავების დეკარბოქსილირება ინტენსიურად მიმდინარეობს ცხოველებში. რეაქციას აკატალიზებს სპეციფიკური დეკარბოქსილაზები, პროსთეტიული ჯგუფის ფუნქციას, ამინოტრანსფერაზების მსგავსად, პირიდოქსალფოსფატი ასრულებს. ამ ჯგუფის ენზიმები ღიაზებს განეკუთვნება, რომელთა მოქმედებით იშლება C-C ბმები, რეაქცია შეუქცევადია. ამინომჟავების დეკარბოქსილირების შედეგად – უპირატესად წარმოიქმნება ბიოგენური ამინები, რომლებიც მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით გამოირჩევა.

დღეისათვის თითქმის ყველა ამინომჟავას დეკარბოქსილაზაა გამოყოფილი. ყველა დეკარბოქსილაზას პროსთეტიული ჯგუფია პირიდოქსალფოსფატი. პირიდოქსალფოსფატით უზრუნველყოფა ენზიმის აქტიურ ცენტრში სუბსტრატის ორიენტაცია და მისი კატალიზი. ამი-

ნომჟავების დეკარბოქსილაზების აქტივობა განსაკუთრებით მაღალია ნერვულ ქსოვილში, ღვიძლში, სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში.

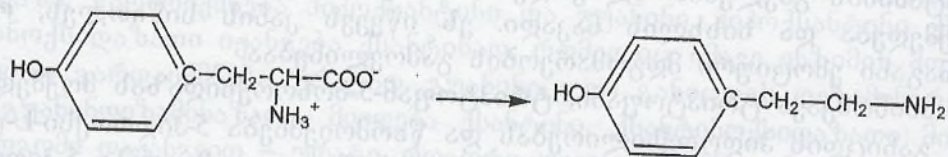
ამინომჟავა პისტიდინის დეკარბოქსილირების შედეგად წარმოიქმნება პისტამინი. რეაქციას აკატალიზებს პისტიდინდეკარბოქსილაზი. პისტამინის გავლენით ძლიერდება შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების მოქმედება და სისხლის ნაკადი. ეს იწვევს კანის სიწითლეს, რაც შინაგანი ემოციური მდგომარეობის გამოვლინებაა.

ამინომჟავა ტრიპტოფანი, ტრიპტოფან-5-მონოოქსიდაზას მოქმედებით განიცდის ჰიდროქსილირებას და წარმოიქმნება 5-ჰიდროქსი-L-ტრიპტოფანი, რომლის დეკარბოქსილირების შედეგად მიიღება 5-ჰიდროქსიტრიპტამინი (სეროტონინი). სეროტონინი განსაკუთრებულ როლს ასრულებს ცენტრალური ნერვული სისტემის მოქმედებაში, მათ შორის მეხსიერების პროცესებში. არის მონაცემები იმის შესახებ, რომ თავის ტვინში სეროტონინის რაოდენობის გაზრდისას მეხსიერება ცუდება. თავის ტვინში სეროტონინის რაოდენობის შემცირებისას ძლიერდება ცხოველთა აგრესიული ქცევითი რეაქციები.

ტრიპტოფანის მეტაბოლიზმის დარღვევისას ვითარდება ე.წ. ჰარტნუპის დაავადება. დაავადება გენეტიკურადაა განსაზღვრული, ამ დროს ირღვევა ნაწლავსა და თირკმელში ნეიტრალური L-ამინომჟავების ტრანსპორტი, შეიძლება პელაგრას მსგავსი დაზიანებები კანზე, ნათხემის დროებითი ატაქსია, თირკმლის ამინომჟავურია და სხვა სახის ბიოქიმიური დარღვევები.

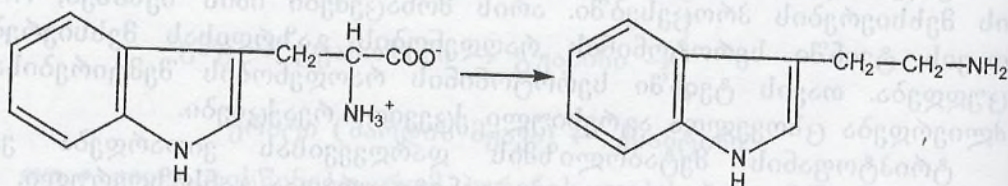
ბაქტერიული და ცხოველური უჯრედების პროლიფერაციის ადრეულ სტადიებზე აღმოჩენილი იქნა პოლიამინების ბიოსინთეზი, მონომერების წყაროა დიამინომონოკარბონის მჟავები, ორნიტინი და ლიზინი. ორნიტინისა და ლიზინის სპეციფიკური დეკარბოქსილაზების მოქმედებით შესაბამისად მიიღება პუტრესცინი და კადავერინი, რომლებიც თავის მხრივ ხმარდება პოლიამინების სპერმიდინის და სპერმინის ბიოსინთეზს. პოლიამინები ხელს უწყობენ მემბრანების სტაბილიზაციას, იცავენ მიტოქონდრიას გაჯირჯვებისაგან. პუტრესცინი ასტიმულირებს რნმ-ის სინთეზს და აჩქარებს ცხოველური უჯრედების ზრდას. სპერმიდინი მჭიდროდ უკავშირდება დნმ-ს და უზრუნველყოფს მისი ორმაგი სპირალის მდგრადობას. პოლიამინების მეტაბოლიზმი სპეციალური სპილენძ-შემცველი ოქსიდაზების მოქმედებასთანაა დაკავშირებული. მათი დაჟანგვის შედეგად წამოიქმნება სუქცინატის ნახევარალდეჰიდი, შემდგომი დაჟანგვით - სუქცინატი, რომელიც შეიძლება ჩაეროს ლიმონმჟავას ციკლში. ცხოველურ ორგანიზმებში ფართოდდაა წარმოდგენილი აგრეთვე დეკარბოქსილაზები, რომელთა მოქმედებით წარმოიქმნება ბიოლოგიურად აქტიური ამინომჟავები. როგორც უკვე აღვნიშნეთ გლუტამატისა და ასპარტატის დეკარბოქსილირებით შესაბამისად მიიღება შემაკავებელი ნეირომედიატორები γ-ამინობუტირა-

ტი ($\text{OOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{H}_3$) და β -ალანინი ($\text{OOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{H}_3$). ამინომჟავების დეკარბოქსილირების შედეგად წარმოქმნილი ზოგიერთი ბიოგენური ამინი მოცემულია ქვემოთ.



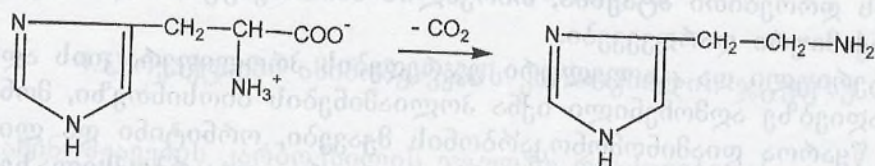
ტიროზინი

ტირამინი



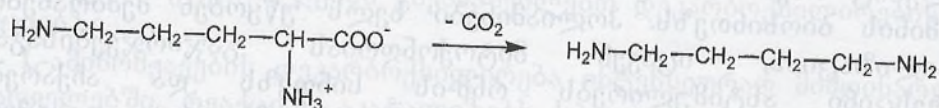
ტრიპტოფანი

ტრიპტამინი



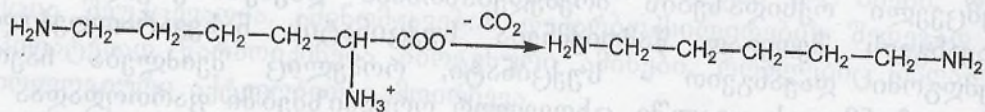
ჰისტიდინი

ჰისტამინი



ორნიტინი

პუტრესცინი



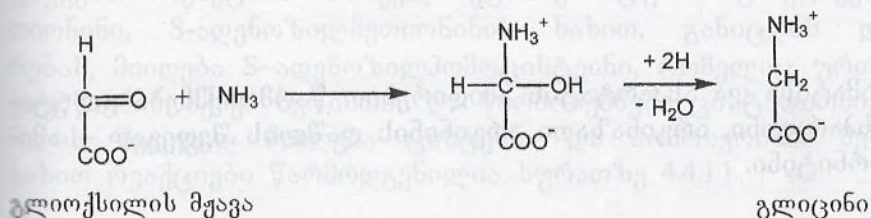
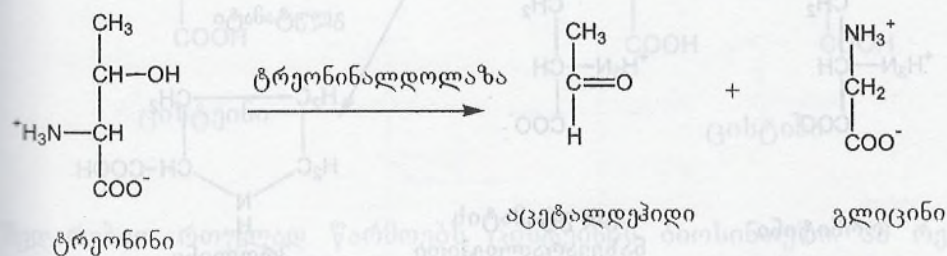
ლიზინი

კადავერინი

4.4. რეაქციები ამინომჟავების გვერდით ჯაჭვზე

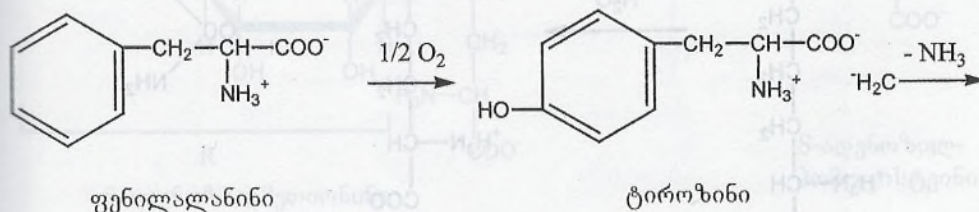
4.4.1. ამინომჟავების ბიოსინთეზი

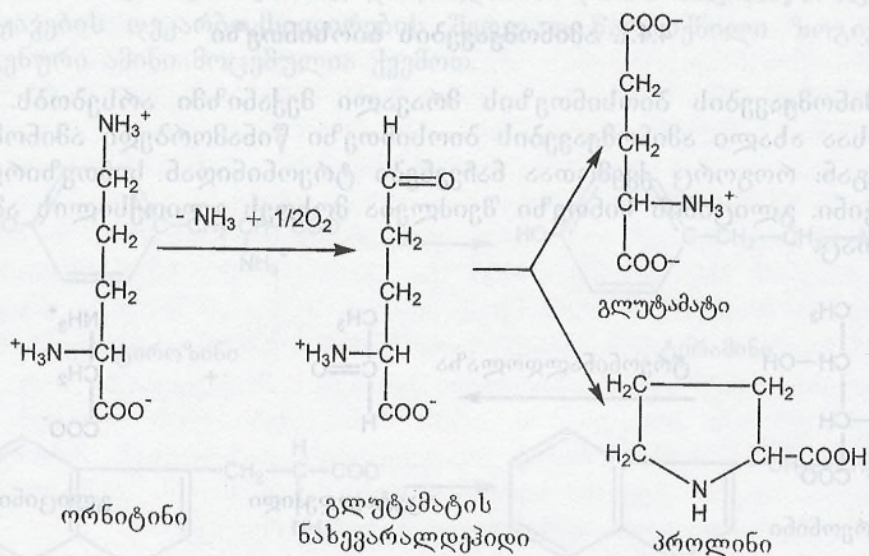
ამინომჟავების ბიოსინთეზის მრავალი მექანიზმი არსებობს. მათ შორისაა ახალი ამინომჟავების ბიოსინთეზი წინამორბედი ამინომჟავებისაგან. როგორც ქვემოთაა ნაჩვენები ტრეონინიდან სინთეზირდება გლიცინი. გლიცინის სინთეზი შეიძლება მოხდეს გლიოქსილის ამინირებითაც.



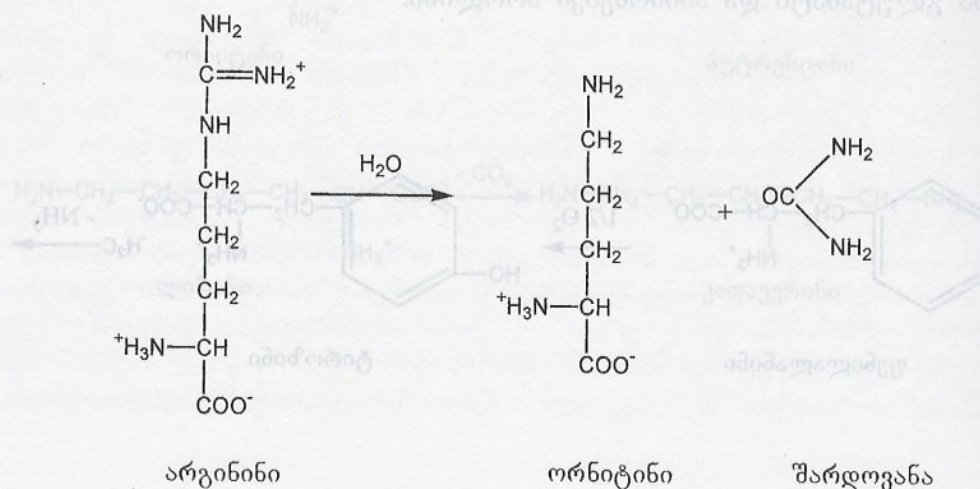
ენზიმ ფენილალანინ-4-მონოოქსიგენაზითი ფენილალანინის დაუანგვით მიიღება ტიროზინი.

ორნიტინის დეზამინირების შედეგად ჯერ წარმოიქმნება გლუტამატის ნახევარალდეჰიდა, რომლიდანაც შემდეგ ადვილად სინთეზირდება გლუტამატი და ამინომჟავა პროლინი.

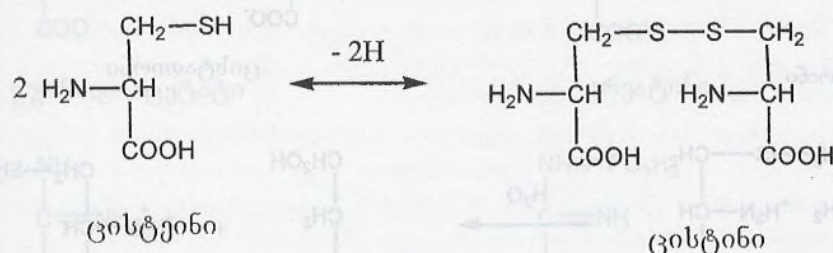




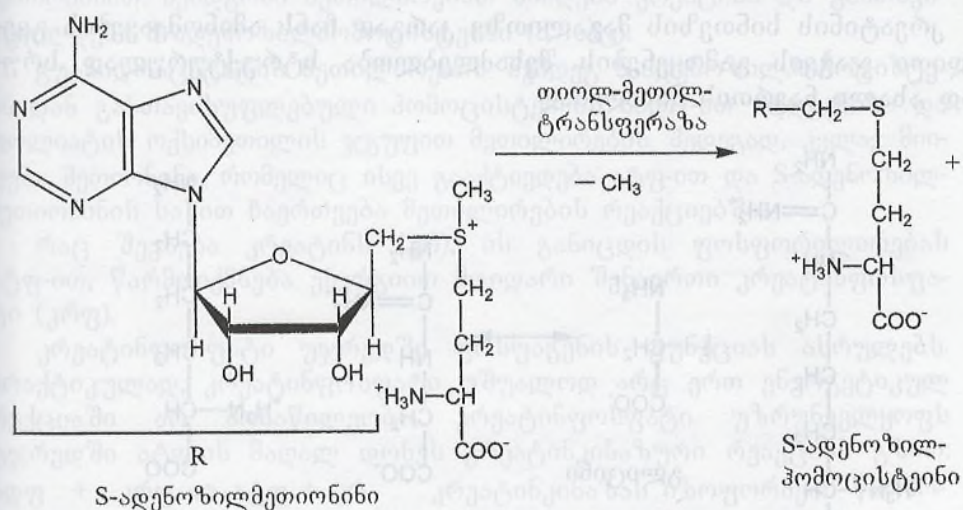
გლუტამატისა და ასპარტატის ამილირებით წარმოიქმნება გლუტამინი და ასპარაგინი, არგინაზითი არგინინის დაშლის შედეგად – ამინომუავა ორნიტინი.

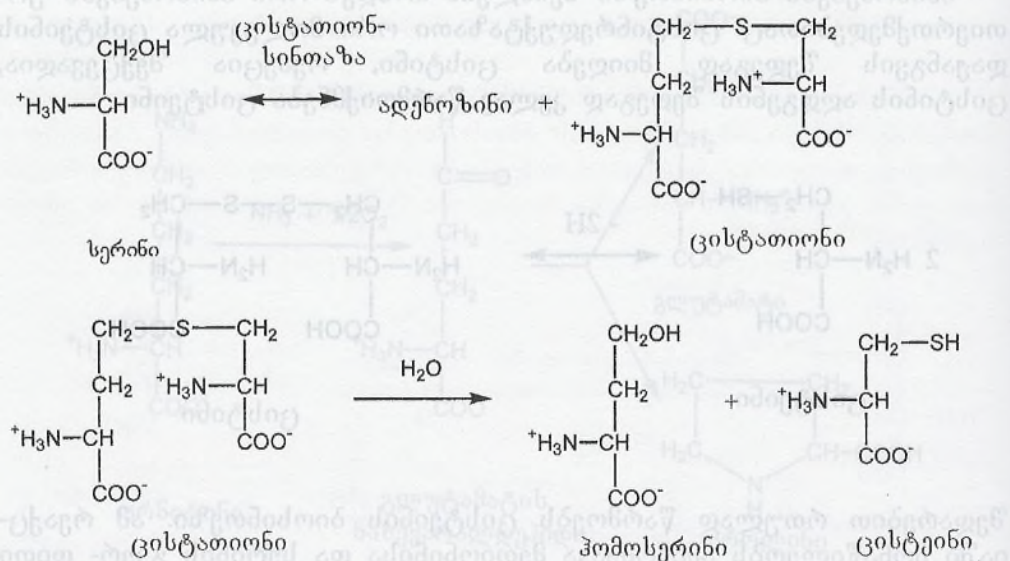


ამინომჟავას ბიოსინთეზი შეიძლება მოხდეს ორი ამინომჟავას ურთიერთქმედებითაც. ცისტინრედუქტაზათი ორი მოლეკულა ცისტეინის დაჟანგვის შედეგად მიიღება ცისტინი, რეაქცია შექცევადია, ცისტინის აღდგენის შედეგად კვლავ წარმოიქმნება ცისტეინი.



შედარებით რთულად წარმოებს ცისტეინის ბიოსინთეზი. ამ რეაქციაში მონაწილეობს ამინომჟავა მეთიონინისა და სერინის გვერდითი ჯაჭვები. რეაქციის პირველ ეტაპზე ატფ-ში გააქტივებული მეთიონინი, S-ადენოზილმეთიონინის სახით, განიცდის დემეთილირებას, მიიღება S-ადენოზილჰომოცისტეინი, რომელიც ურთიერთქმედებს ამინომჟავა სერინთან და წარმოიქმნება ცისტათიონი, მისი დაშლის შედეგად მიიღება ცისტეინი და ჰომოსერინი. შეჯამებული სახით რეაქციები წარმოდგენილია სურათზე 4.4.1.1.



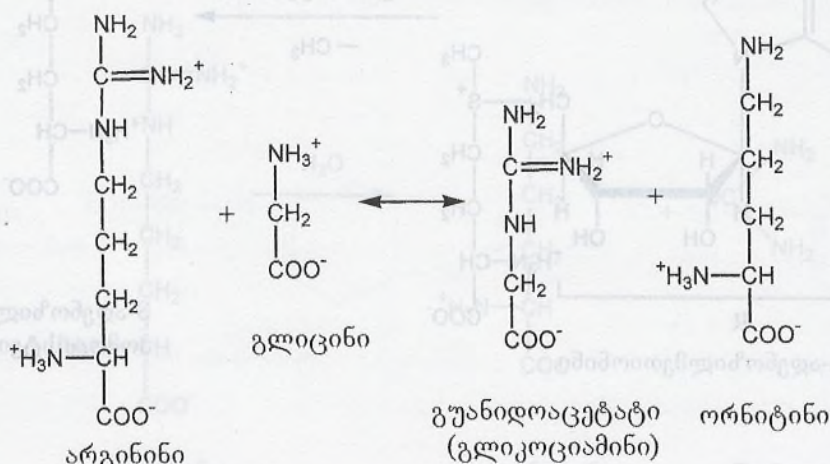


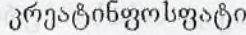
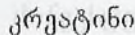
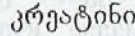
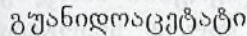
სურათი 4.4.1.1. ცისტეინის ბიოსინთეზი. R-ით აღნიშნულია ადენოზინის ნაშთი.

ცისტეინის გვერდით ჯაჭვში წარმოდგენილი სულფჰიდრილის ჯგუფი თავის მხრივ შეიძლება დაიუანგოს. ის ჯერ გარდაიქმნება ცისტეინის მჟავად, ხოლო მისი დეკარბოქსილირების შემდეგ – ტაურინად ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$). ტაურინი მონაწილეობს ნაღვლის მჟავას წარმოებულის ტაუროქოლის შენებაში.

4.4.2. კრეატინფოსფატისა და პირიმიდინის ფუძის ბიოსინთეზი

კრეატინის სინთეზის მაგალითზე კარგად ჩანს ამინომჟავების გვერდითი ჯაჭვის გამოყენების შესაძლებლობა სტრუქტურულად სრულიად ახალი ნაერთის მისაღებად.





სურათი 4.4.2.1. კრეატივნოსფატი სინთეზი

კრეატინის სინთეზში მონაწილეობს ამინომჟავა არგინინი და გლიცინი, რეაქცია ორ ეტაპად მიმდინარეობს. პირველ ეტაპზე ხდება გუანიდინის ბირთვის გადატანა გლიცინზე, წარმოიქმნება გუანიდოაცეტატი ანუ გლიკოციამინი, რეაქციას აკატალიზებს არგინინ-გლიცინ-ტრანსამიდინაზა. გუანიდოაცეტატის S-ადენოზილ-მეთიონინით შემდგომი მეთილირებით მიიღება კრეატინი და განთავისუფლდება S-ადენოზილჰომოცისტეინი (S - აჰც).

გუანიდოაცეტატის მეთილირების შემდეგ S-აღენოზიდჰომოციტინიდან განთავისუფლებული ჰომოციტინის ნაღH-ით აღდგენისა და ფოლიატის ოქსიმეთილის ჯგუფით მეთილირების შედეგად, კვლავ მიიღება მეთიონინი, რომელიც ისევ გააქტივდება ატფ-ით და S-აღენოზიდ-მეთიონინის სახით ჩაერთვება მეთილირების რეაქციებში.

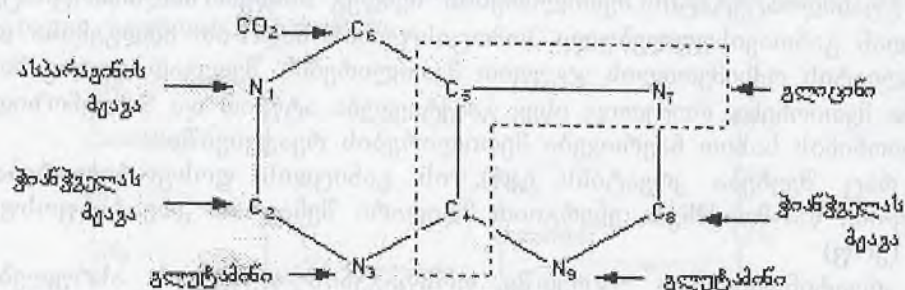
რაც შეეხება კრეატივის (კრ), ის განიცდის ფოსფორილირებას ატფ-ით, წარმოიქმნება ენერგიით მდიდარი შენაერთი კრეატინფოსფატი (კრფ).

კრეატინფოსფატი უჯრედში ფოსფაგენის ფუნქციას ასრულებს. პრაქტიკულად, კრეატინფოსფატი უშუალოდ არც ერთ ენერგეტიკულ რეაქციაში არ მონაწილეობს, კრეატინფოსფატი უზრუნველყოფს უჯრედში ატფ-ის მაღალ დონეს კრეატინკინაზური რეაქციის გზით: $\text{ადფ} + \text{კრფ} \rightleftharpoons \text{ატფ} + \text{კრ.}$ კრეატინკინაზას იზოფორმები წარმო-

დგენილია ციტოზოლში და მიტოქონდრიის შიდა და გარე მემბრანებს შორის. უჯრედში, ვიდრე ქსოვილებში არის კრეატინფოსფატის მარაგი, ატფ-ის რაოდენობრივი შემცირება პრაქტიკულად არ შეინიშნება. ორგანიზმის მოსვენებულ მდგომარეობაში ინტენსიურად მიმდინარეობს ატფ-ის რესინთეზი, გლიკოლიზის, ლიმონმჟავას ციკლის, სუნთქვის ჯაჭვის, მიოკინაზური რეაქციის (ადფ+ადფ→ატფ+ამფ), კრეატინკინაზური რეაქციისა და ჟანგვითი ფოსფორილირების გაძლიერების ხარჯზე.

როგორც ირკვევა კრეატინფოსფატის როლი მარტო ენერგეტიკული პროცესებით არ შემოიფარგლება. საგულისხმოა, რომ კრეატინის უკმარისობისას აღინიშნება სერიოზული ნევროლოგიური დარღვევები, გონებრივი ჩამორჩენილობა. უახლესი მონაცემებით, კრეატინი უნდა მონაწილეობდეს აპოპტოზის რეგულატორულ მექანიზმებშიც. დღეს ინტენსიური კვლევა მიმდინარეობს კრეატინის მეტაბოლიზმის მოლეკულურ დონეზე შესწავლისა და ნევროლოგიური დარღვევების სამკურნალოდ მისი გამოყენების და ახალი სამკურნალო ტექნოლოგიების დამუშავების მიზნით.

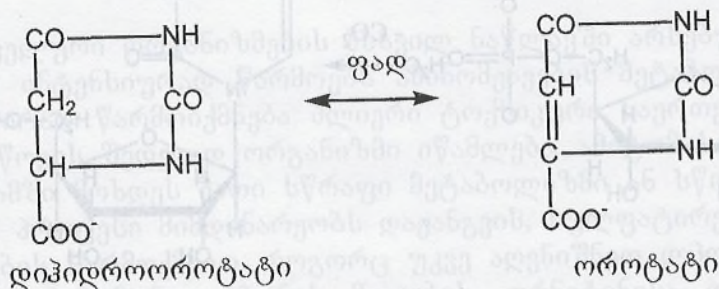
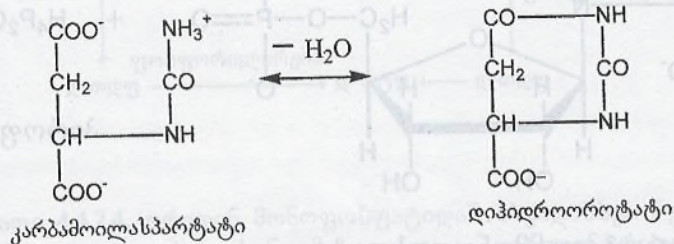
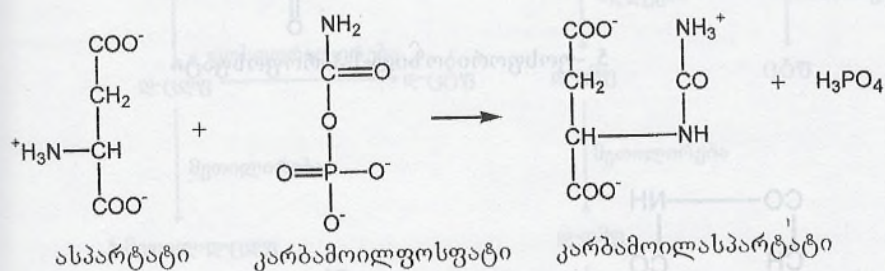
ამინომჟავების გამოყენება სხვა აზოტ შემცველი ნაერთების სინთეზში შესანიშნავად აისახა პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების სინთეზში. ჩვენ აქ მხოლოდ პირიმიდინის ფუძის სინთეზს განვიხილავთ, რომელიც პურინის ფუძის სინთეზისაგან განსხვავებით შედარებით მარტივად მიმდინარეობს, მაგრამ სრულ წარმოდგენას გვიქმნის დასმული საკითხის შესახებ. რაც შეეხება პურინის ფუძეს, დაინტერესების შემთხვევაში მისი გაცნობა შეიძლება ნებისმიერ სახელმძღვანელოში. ზოგადად მაინც შევნიშნავთ, რომ პურინის ფუძის სინთეზში მონაწილეობს ასპარტატი, გლუტამინი და გლიცინი, რომელთა წილი პურინის ბირთვის შენებაში სქემატურად წარმოდგენილია სურათზე 4.4.2.2.

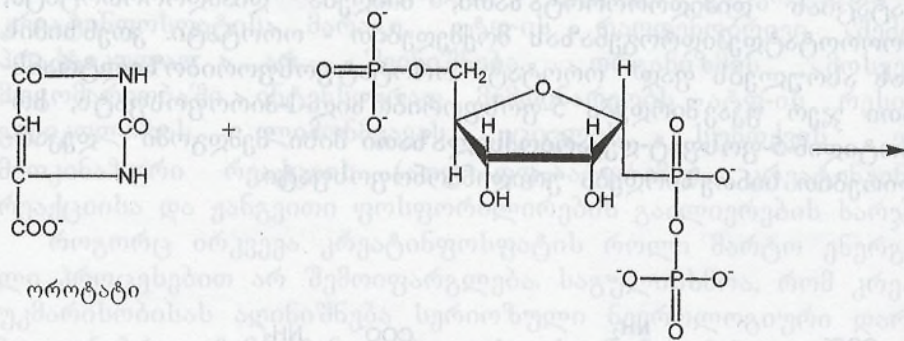


სურათი 4.4.2.2. პურინის ფუძის ბიოსინთეზში მონაწილე ამინო- და ორგანული მჟავები.

რაც შეეხება პირიმიდინის ფუძეს, მისი სინთეზი იწყება კარბამილფოსფატის ასპარტატთან დაკავშირებით. რეაქციას აკატალიზებს

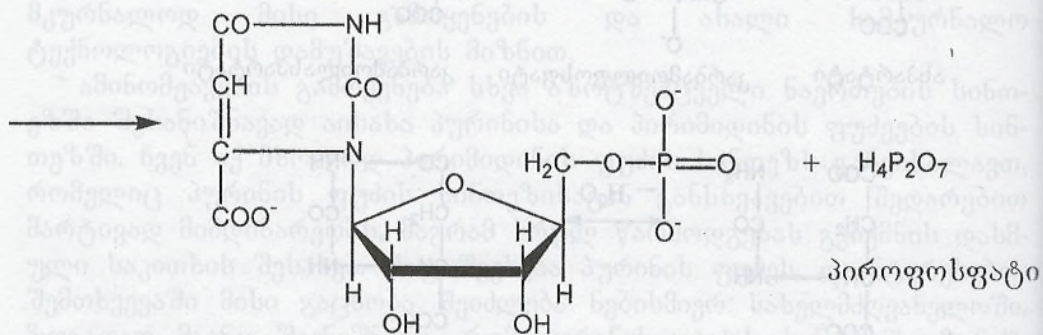
ასპარტატ-ტრანსკარბამოილაზა. კარბამოილასპარტატი განიცდის ჰიდრატაციას დიჰიდროოროტაზით, მიიღება დიჰიდროოროტატი, დიჰიდროოროტატ-დეჰიდროგენაზას მოქმედებით - ოროტატი. კონზიმიის რეაქციას ასრულებს ფად⁺. ოროტატი ოროტატფოსფორიბოზილტრანსფერაზით ჯერ უკავშირდება 5-ფოსფორიბოზილ-1-პიროფოსფატს, ხოლო ოროტიდინ-5-ფოსფატ-დეკარბოქსილაზით მისი შემდგომი დეკარბოქსილირებით სინთეზირდება ურიდინმონოფოსფატი.





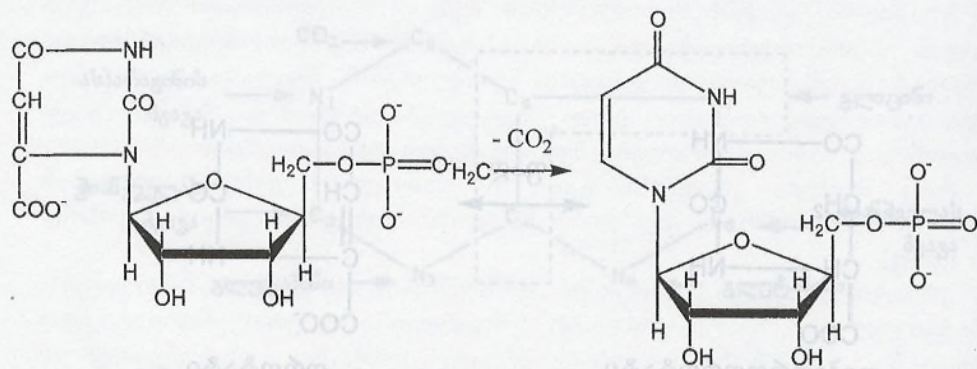
ოროტატი

5-ფოსფორიბოზილ-1-პიროფოსფატი



პიროფოსფატი

ოროტიდინმონოფოსფატი



ოროტიდინმონოფოსფატი

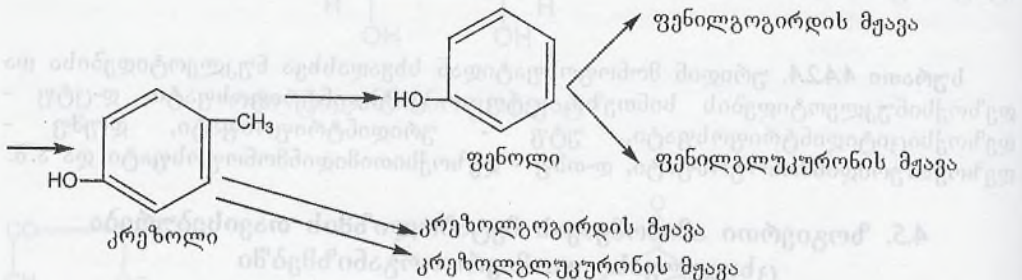
ურიდინმონოფოსფატი

[illegible]

4.5. ზოგიერთი ამინომჟავას მეტაბოლიზმის თავისებურება ცხოველებსა და მიკროორგანიზმებში

133

გოგირდისა და ურონის მჟავების კონიუგატების წარმოქმნით. ისინი წყალში ხსნადია და ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.



სურათი 4.5.1. ტოქსიკურ ნივთიერებათა
დეტოქსიკაცია ღვიძლში.

4.6. დარღვევები ამინომჟავების მეტაბოლიზმში

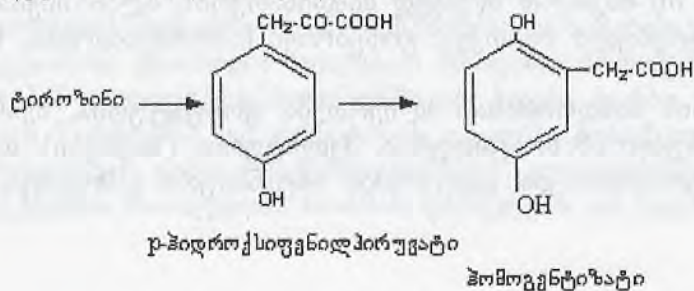
4.6.1. მემკვიდრული დარღვევები ამინომჟავების მეტაბოლიზმში

ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის შედეგად მრავალი სახის დაავადება ვითარდება, რაც გარკვეული კლინიკური, პათომორფოლოგიური და ბიოქიმიური სიმპტომატური ნიშნების სახით ვლინდება. მრავალი დარღვევა მემკვიდრული ხასიათისაა და ანომალური გენოპითაა

განპირობებული. ამ დროს უპირატესად ირღვევა სპეციფიკური ცილებისა და ენზიმების ბიოსინთეზი.

ერთ-ერთი მემკვიდრული დარღვევა ჯერ კიდევ 1909 წელს გაროლმა შენიშნა და მას "ნივთიერებათა ცვლის მემკვიდრული დარღვევა" უწოდა. ეს დასკვნა ავტორმა გააკეთა ალკაპტონურიის შესწავლის საფუძველზე. ალკაპტონურიით დაავადებისას შარდში დიდი რაოდენობით გამოიყოფა ჰომოგენტიზინის მჟავა (ჰომოგენტიზატი), რომელიც ნორმაში პრაქტიკულად არ გვხვდება. დაავადების ადრეულ გამოვლენას ხელი შეუწყო იმან, რომ ჩვილი ბავშვის შარდიანი შესახვევის დაყოვნებისას ქსოვილი შავდება, რაც დაუანგული ჰომოგენტიზინის მჟავითაა განპირობებული.

ალკაპტონურიით დაავადებულები გამოიყურებიან როგორც სრულიად ჯანმრთელები, თუმცა ასაკთან დაკავშირებით ჰომოგენტიზინის მჟავადან წარმოქმნილი პიგმენტის დაგროვების შედეგად ხშირად აღინიშნება სახსრების დაზიანება – ოსტეოართრიტი. ხრტილოვან და სხვა შემადგენელ ქსოვილებში. ალკაპტონურია ხასიათდება ოქრონოზით (ალკაპტონის სხეულების დაგროვების შედეგად ორგანიზმის ქსოვილების გაუფერულება). თუ ალკაპტონურიით დაავადებულ ადამიანებში ჰომოგენტიზინის მჟავას შევიყვანთ (ნორმაში შარდში მისი თანაობა არ აღინიშნება), ჰომოგენტიზინის მჟავას მთელი რაოდენობა გარდაქმნის გარეშე გამოიყოფა შარდში. ჰომოგენტიზინის მჟავას გამოიყოფა ძლიერდება აგრეთვე ფენილალანინითა და ტიროზინით მდიდარი ცილებით კვებისას. ჰომოგენტიზინის მჟავას გამოყოფა ძლიერდება საკვებში აღნიშნული ამინომჟავების თავისუფალი სახით დამატების პირობებშიც. აქედან გამოითქვა მოსაზრება, რომ ალკაპტონურიის განვითარება დაკავშირებულია ჰომოგენტიზინის მჟავას გარდამქმნელი ენზიმის ჰომოგენტიზატოქსიდაზას უკმარისობით. მართლაც, დაახლოებით 70 წლის მოგვიანებით დადგენილი იქნა, რომ ალკაპტონურიით დაავადებული ადამიანების ღვიძლის ქსოვილში ჰომოგენტიზინის მჟავას დამჟანგველი ოქსიდაზას აქტივობა, ნორმასთან შედარებით (26,8 მკმოლი/საათი/0,1 მგ ღვიძლის ნედლი მასა), დაახლოებით 5000-ჯერ (0,0048 მკმოლი/საათი/0,1 მგ ღვიძლის ნედლი ქსოვილი) უფრო დაბალია. ტიროზინზე ტიროზინტრანსამინაზას მოქმედების შედეგად წარმოიქმნება p-ჰიდროქსიფენილპირუვატი, რომელიც p-ჰიდროქსიფენილპირუვატჰიდროქსილაზას მოქმედებით გარდაიქმნება ჰომოგენტიზინის მჟავად და სწორედ ამ სტადიაზე ჩერდება მისი შემდგომი მეტაბოლიზმი, ორგანიზმში გროვდება ჰომოგენტიზატი. რეაქცია შეიძლება შემდეგი სახით წარმოვიდგინოთ:



ამინომჟავების მეტაბოლიზმთან დაკავშირებით კიდევ ერთი საგულისხმო მემკვიდრული დაავადება იქნა გამოვლენილი, I ტიპის აუტოსომური-რეცესიული ჰიპერფენილალანინემია ანუ კლასიკური ფენილკეტონურია. ფენილალანინჰიდროქსილაზას უკმარისობის გამო ორგანიზმში ჭარბი რაოდენობით გროვდება ფენილალანინი და მისი დეჰამინირების კეტო სხეულები. დაავადების ერთ-ერთი დიაგნოსტიკური საშუალებაა შარდის რეაქცია რკინის ქლორიდზე. ფენილკეტონურიით დაავადებული ადამიანის შარდზე რკინის ქლორიდის (FeCl_3) 10%-ანი ხსნარის დამატებისას შარდი იღებება ლურჯად. მეურნალობის ერთ-ერთი საშუალებაა დიეტის დაცვა.

4.6.2. დარღვევები ამინომჟავების ტრანსპორტში

საჭმლის მომნელებელი ტრაქტიდან ამინომჟავების შეწოვის დარღვევისას სერიოზული პრობლემები იქმნება ნივთიერებათა ცვლაში, განსაკუთრებით ეს შეეხება შეუცვლელ ამინომჟავებს, რომელთა სინთეზი ცხოველურ ორგანიზმებში არ ხდება.

ცოცხალი ორგანიზმებისათვის სახიფათო აღმოჩნდა შარდში ცისტინის რაოდენობის გაზრდა (ცისტინურია). ცისტინის ჭარბი რაოდენობით გამოყოფის პარალელურად შარდში აღინიშნება ლიზინის, ორნიტინის, არგინინისა და ცისტეინ-ჰომოცისტეინის სიჭარბე. საბოლოოდ, ეს იწვევს თირკმლების ფუნქციის მოშლას. არის მოსაზრება, რომ დაავადება განპირობებულია შარდში ცისტინის დაბალი ხსნადობით, რის გამოც ხდება მისი დალექვა და შარდგამომყოფ არხებში ქვების წარმოქმნა.

ნეიტრალური ამინომჟავების ტრანსპორტის დარღვევა ჰარტნუპის დაავადების სახელითაა ცნობილი. ამ დროს კლინიკურად შეინიშნება ამინოაციდურია, ნათხემის შექცევადი ატაქსია, თავის ტკივილები, გამონაყარი კანზე და სხვა. პროცესის გაღრმავებისას შარდში ჭარბი რაოდენობით გამოიყოფა ტრიპტოფანის დეგრადაციის პროდუქტები ინდოლპირუვატი და ინდოლაცეტატი.

ტრიპტოფანის შეწოვის დარღვევისას ადამიანებში მატულობს სხეულის ტემპერატურა, ძლიერდება აგზნება, აღინიშნება კუჭის მოქმედების შეკავება, ზრდა ჩერდება. დაავადების სპეციფიკური მაჩვენებელია ბავშვის საფენების ლურჯად შეღებვა.

მეთიონინის შეწოვის დარღვევით გამოწვეული სინდრომი იშვიათია, მაგრამ ის საკმაოდ მწვავედ მიმდინარეობს. აღინიშნება შეშუპებები, გაძლიერებული სუნთქვა, გონებრივი ჩამორჩენილობა, ხშირია კრუნჩხვები.

ფანკონის სინდრომისას ძლიერდება ფოსფატურია, შეინიშნება გენერალიზებული ამინოაციდურია, მეღიჭურია (შაქრების თანაობა შარდში), ნატრიუმისა და კალციუმის ინტენსიური გამოყოფა, თირკმლის

არხების შემუშავება, აციდოზი, ბიკარბონატურია, პროტინემია, ტოლერანტობა D ვიტამინისადმი, რაც რაქიტის განვითარების წინა პირობაა.

4.6.3. დარღვევები შარდოვანას ბიოსინთეზში

სამწუხაროდ, ორნიტინის ციკლში, ენზიმების უკმარისობის გამო, ხშირად აღინიშნება სხვადასხვა სახის მემკვიდრული ანომალიები.

შარდოვანას სინთეზში ერთ-ერთი სერიოზული დარღვევაა არგინოსუქცინატაციდურია, რაც არგინოსუქცინატის დამშლელი ენზიმის არგინოსუქცინატლიაზას უკმარისობითაა განპირობებული. იმის გამო თუ ნორმაში არგინოსუქცინატის თანაობა მხოლოდ კვალის სახით შეიმჩნევა, დაავადებისას, შარდში მისი რაოდენობა საგრძნობლად მატულობს. მატულობს, აგრეთვე ციტრულინისა და ამონიაკის რაოდენობა, რომელთა თანაობა ნორმაში აგრეთვე არ აღინიშნება. შარდში ციტრულინისა და ამონიაკის რაოდენობის მატება სავსებით კანონზომიერია, ვინაიდან ციტრულინი არგინოსუქცინატის წინამორბედი მეტაბოლიტია, ხოლო სისხლში ამონიაკის სიჭარბე შარდოვანას ციკლში მისი აუთვისებლობის შედეგია, რაც ორნიტინამინოტრანსფერაზას უკმარისობითაა გამოწვეული. ენზიმის უკმარისობა ბადურის ატროფიის გამო იწვევს მხედველობის დაქვეითებას.

ციტრულინემიის შემთხვევაში, შარდოვანას ციკლში ნივთიერებათა ცვლის მოშლის მიზეზია არგინოსუქცინატსინთეზაზას უკმარისობა. ამ დროს სისხლის შრატსა და შარდში აღინიშნება ციტრულინის სიჭარბე, განსაკუთრებით ცილებით მდიდარი პროდუქტებით კვებისას. დადგენილია, რომ შარდოვანას სინთეზის ციკლში არგინოსუქცინატსინთეზაზა მალმიტირებელი ენზიმია.

არგინაზას უკმარისობისას, როცა არ ხდება არგინინის ჰიდროლიზური დაშლა და შარდოვანას წარმოქმნა, ახალშობილი იღუპება. ამ დროს კლინიკურად შეინიშნება სპეციფიკური დიპლეგია, ფსიქომორტორული ქცევების სერიოზული დარღვევები და ჰემატომეგალია.

ჰიპერამონიემიის დროს ორნიტინტრანსკარბამოილაზას უკმარისობის გამო არ ხდება ორნიტინიდან და კარბამოილფოსფატიდან ციტრულინის სინთეზი. შედეგად, სისხლის შრატში შეიმჩნევა ამონიაკის სიჭარბე. ტრანზიტორული ჰიპერამონიემიისას ერთ ლიტრ სისხლში ამონიაკის რაოდენობა 0,07 გ-მდე იზრდება, რაც სერიოზულ დამაზიანებელ გავლენას ახდენს თავის ტვინზე. ორნიტინის ციკლში ყველა ანომალიის დროს, მეტაბოლური დარღვევა გამოწვეულია იმ შუალედოვანი მეტაბოლიტების სიჭარბითა და შესაბამისი ენზიმების უკმარისობით, რაც მკვეთრად ვლინდება ცილებით მდიდარი პროდუქტებით კვებისას. ცილების დეფიციტის პირობებში არ ხდება ჭარბი რაოდენობით ამონიაკის წარმოქმნა და ორნიტინის ციკლში მონაწილე ენზიმების გაუჯერებლობის გამო რეაქციის სიჩქარე კლებულობს. შუალედური პროდუქტების რაოდენობა ნორმის ფარგლებს არ აღემატება.

მართალია შარდოვანას ციკლში მეტაბოლური დარღვევების ჭეშმარიტი მექანიზმები დღეისათვის ჯერ კიდევ არაა დადგენილი, მაგრამ რიგ კონკრეტულ შემთხვევაში, მაგალითად, ციტრულინემიისას, დაავადების მიზეზია ენზიმის დეფიციტი, არგინოსუქცინატსინთეტაზას ანომალური სტრუქტურა და ანომალური კინეტიკური მაჩვენებლები. გაირკვა, რომ ციტრულინემიის დროს, ციტრულინის მიმართ არგინოსუქცინატსინთეტაზას მიხედვით მუდმივა (Km), ნორმასთან შედარებით, 26-ჯერ იზრდება, რაც სუბსტრატისადმი ენზიმის დაბალ თვისობაზე მიგვანიშნებს.

მიუხედავად იმისა, რომ შარდოვანას ციკლში დარღვევები ხდება ღვიძლში, ძირითადი კლინიკური სიმპტომები ცენტრალური ნერვული სისტემის დონეზე აღინიშნება, ითრგუნება გონებრივი განვითარება. როგორც ჩანს, სწორედ თავის ტვინი იჩენს განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას ამონიაკის მიმართ. ამონიაკის ტოქსიკური ეფექტი მკვეთრად ვლინდება ბავშვების ადრეულ ასაკში, როცა ჯერ კიდევ მიმდინარეობს თავის ტვინის სტრუქტურების ფორმირება. პროფილაქტიკურ ღონისძიებად რჩება საკვებში ცილების რაოდენობის შემცირება.

4.6.4. დარღვევები პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების მეტაბოლიზმში

პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების მეტაბოლიზმში დარღვევები ფართო სპექტრით აისახება ნივთიერებათა ცვლაში რომლის ერთ-ერთი უმძიმესი ფორმაა ურიკემია. ურიკემია ერთი მხრივ, შარდის მჟავას გაძლიერებული სინთეზითაა განპირობებული, ხოლო მეორე მხრივ კი – სეკრეციის შეკავებით. კლინიკური ნიშნებია: ფსორიაზი, ნამგლისებური ანემია და ძლიერი ჰემოლიზი. რაც შეეხება მეორად ჰიპერურიკემიას, დაავადება განპირობებულია გლუკოზა-6-ფოსფატაზას უკმარისობით, ფრუქტოზის მიმართ აუტანლობითა და მიელოპროლიფერაციით. აღინიშნება აგრეთვე თირკმელების დაავადება.

ლეშ-ნაიხანის სინდრომი გამოწვეულია ენზიმ ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას უკმარისობით. ასეთ პირობებში ვერ ხერხდება ჰიპოქსანტინისა და გუანინის უკუშთანთქმა (რეაფთვიქი) და მათი მეტაბოლიზმი, რის გამო ორგანიზმში ჭარბად გროვდება ქსანტინი, გუანინისა და ადენინის დაჟანგვის პროდუქტი, რომელიც შარდის მჟავად, ურატად გარდაიქმნება და შეიშნევა ყველა ის კლინიკური ნიშანი, რომელიც დამახასიათებელია ჰიპერურიკემიისათვის: ძლიერდება ნევროლოგიური დარღვევები, ცუდება აზროვნება, აღინიშნება დამბლა და სხვა. ექსტრაპირამიდულ სისტემაში გამოვლენილია კატექოლამინ დოფამინის სინთეზის შეკავება.

ნიკრისის ქარი ანუ პოდაგრა პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების მეტაბოლური პროცესების დარღვევის შედეგია და მწვავე ართრიტის სახით ვლინდება. დაავადება განპირობებულია ხრტილსა და კანქვეშა

სინოვიურ სითხეებში ნატრიუმის ურატის კრისტალების დაგროვებით, რაც იწვევს ლიზოსომების მემბრანების დაშლას და უჯრედის სიკვდილს. ლიზოსომების დაშლის შედეგად განთავისუფლებული კრისტალების შემდგომი ფაგოციტიტებით ხდება სხვა უჯრედების განადგურება. პროცესი უწყვეტლევად გრძელდება, რაც საბოლოოდ ქსოვილების დაშლას იწვევს. ძლიერდება ქსანტინოქსიდაზათი ურატის სინთეზი და მისი რეაბსორბცია (ჰიპერურატემია). ჰიპერურატემია შეიძლება გამოწვეული იყოს აგრეთვე ისეთ პირობებში, როცა უჯრედების დაზიანების გამო ხდება დნმ-ის ინტენსიური დაშლა.

ქსანტინურია ვითარდება ურატის სინთეზში მონაწილე ენზიმის ქსანტინოქსიდაზას უკმარისობისას, რაც იწვევს ქსანტინისა და ჰიპოქსანტინის ჭარბი რაოდენობით დაგროვებას. დაავადება მემკვიდრულია, კლინიკური ნიშნები ძნელად შეინიშნება, თუმცა ძლიერდება თირკმელებში ქვების დაგროვება.

ოროტატაციდურია აგრეთვე მემკვიდრული დაავადებაა, რაც ოროტატფოსფორიბოზილტრანსფერაზასა და ოროტიდილატდეკარბოქსილაზას უკმარისობითაა გამოწვეული, შედეგად, ირღვევა პირიმიდინის წუძის მეტაბოლიზმი. დაავადებისას ახალშობილებში პრაქტიკულად არ შეიმჩნევა პათოლოგიური ცვლილებები, თუმცა მოგვიანებით ვითარდება მეგალობლასტური ანემია, ზიანდება ქსოვილები და შეინიშნება ზრდისა და გონებრივი განვითარების შეჩერება.

4.6.5. მემკვიდრული დარღვევები ორგანული მჟავების მეტაბოლიზმში

მთელი რიგი მემკვიდრული დარღვევები გამოვლენილია აგრეთვე ორგანული მჟავების მეტაბოლიზმშიც. ამინოაციდემიისაგან განსხვავებით, როცა სისხლში ჭარბი რაოდენობით გროვდება ამინომჟავები, ორგანული მჟავებით გამოწვეული აციდემიისას სისხლში დიდი რაოდენობით გროვდება ორგანული მჟავები. ერთ-ერთი ასეთი დაავადება განპირობებულია განტოტვილი, გვერდითი ჯაჭვის მქონე ამინომჟავების არასრულყოფილი მეტაბოლიზმით. მიუხედავად იმისა, რომ ვალინის, ლეიციინისა და იზოლეიციინის დეზამინირება გადამინირების გზით ნორმალურად მიმდინარეობს, დარღვეულია ნახშირწყალბადოვანი ჩონჩხის მეტაბოლიზმი. სისხლში, შარდში, ერითროციტებსა და ზურგის ტვინის სითხეში დიდი რაოდენობით გროვდება კეტომჟავები. დაბადებიდან მე-5 დღეს, კლინიკურად შეინიშნება მადის დაკარგვა, სომატოსენსორული რეაქციებისა და რეფლექსების გაცუდება, ზიანდება ცენტრალური ნერვული სისტემა, კანი, ძლიერდება ორგანიზმიდან ოფლის გამოყოფა. შარდი გამოირჩევა სპეციფიკური არასასიამოვნო სუნით.

პროპიონაციდემიისას დეფიციტურია ენზიმი პროპიონილკარბოქსილაზა. მისი არასრული მეტაბოლიზმის გამო დიდი რაოდენობით გამ-

ოიყოფა პროპიონატი, შარდში შეიმჩნევა მისი სიჭარბე. დაბადებიდან ერთი კვირის განმავლობაში ახალშობილებს ეწყებათ გულისრევა, შეიმჩნევა ჰიპერტონია, ლეთარგია და ძლიერი აციდოზი.

მეთილმალონატაციდემია გამოწვეულია მეთილმალონილრაცემაზ-ასა და მეთილმალონილმუტაზის დეფექტით. არც თუ იშვიათად კლინიკურად ვლინდება აციდემიისათვის დამახასიათებელი ნიშნები, ჰემატომეგალია და ოსტეოპოროზი. ეს უკანასკნელი ძალზე სახიფათოა ყბა-სახის ძვლებისათვის, რაც ართულებს საკვების მექანიკურ დამუშავებასა.

იზოვალერიანატაციდემია ვითარდება იზოვალერილდეჰიდროგენაზის დეფიციტისას. ასეთ პირობებში ორგანიზმში ჭარბი რაოდენობით გროვდება იზოვალერიანის მჟავა. აციდემიის ტიპური ნიშნებია ფეხის ოფლის მძაფრი სუნი, რაც იზოვალერიანის მჟავასათვისაა დამახასიათებელი. ძლიერი კეტოაციდოზის შედეგად შეიძლება შეკავდეს ფსიქიკური განვითარება და ჩამოყალიბდეს კომა.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს აგრეთვე დეფექტები არაენზიმურ ცილებში, კერძოდ, იმუნოგლობულინებში, ცილა გლობინში, კომპლემენტების ცილებში, კალიკრინ-კინინური სისტემის ცილებში, სისხლის პლაზმის ცილებში, სისხლის შედედების ცილებში, ნერვული და კუნთოვანი ქსოვილის სპეციფიკურ ცილებში, ძვლოვანი და კბილის ქსოვილის ცილებში და სხვა. არაენზიმურ ცილებში 250-ზე მეტი დარღვევაა გამოვლენილი, რაც სხვადასხვა სახის პათოლოგიური პროცესების სახით მკვეთრად აისახება ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური რეაქციების დონეზე.

პრობლემური კითხვები:

1. ამინომჟავას რომელ ფუნქციურ ჯგუფებზე ხორციელდება ქიმიური რეაქციები?
2. რომელი ენზიმები მონაწილეობენ დეზამინირებისა და გადაამინირების რეაქციებში? დაწერეთ დეზამინირებისა და გადაამინირების რეაქციები კონენზიმების მონაწილეობით.
3. ჩამოთვალეთ ამინომჟავების ბიოსინთეზის შესაძლო გზები.
4. დაწერეთ აზოტშემცველი ნივთიერებების ცვლის საბოლოო პროდუქტების ამონოტელური და ურიკოტელური ციკლები.
5. როგორ ხდება ამინომჟავების ბიოსინთეზი გვერდითი ჯაჭვების გამოყენებით? დაწერეთ რეაქციები ცისტეინის, კრეატინისა და პირიმიდინის ფუძის სინთეზის მაგალითზე.
6. რა მექანიზმებით ხორციელდება ტოქსიკურ ნივთიერებათა დეტოქსიკაცია ღვიძლში?
7. დაასახელეთ რა სახის დაავადებები აღინიშნება ამინომჟავების, ორგანული მჟავების, პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების მეტაბოლიზმის დარღვევის დროს.

თავი მესამე

ვიტამინები

5. მოკლე ისტორიული მიმოხილვა. ვიტამინების მსგავსი მოქმედების ნივთიერებები. ანტივიტამინები. ვიტამინების კლასიფიკაცია

ჯერ კიდევ ორი ასეული წლის წინ შემჩნეული იყო, რომ ადამიანის ნორმალური ცხოველმოქმედებისათვის, ნახშირწყლების, ცილებისა და ლიპიდების გარდა საჭირო იყო დამატებითი ფაქტორები. საკვებში მათი უქონლობისას აღინიშნებოდა რიგი მძიმე დაავადებები. დაპონელი ექიმის ტაკაკას დაკვირვების თანახმად (1882), ზღვარულთა ხანგრძლივი მოგზაურობისას, ეკიპაჟის წევრთა 50%-ზე მეტი ავადდებოდა ბერი-ბერიით, გარდაცვლილთა რაოდენობამ 8% შეადგინა. ეპიდემიური ხასიათი მიიღო სურავანდმა ანუ სკორბუტმა. სურავანდით დაავადებულთა შორის სიკვდილიანობამ 70%-ს გადააჭარბა.

მკურნალებისა და დამკვირვებლების მიერ გამოითქვა მოსაზრება ზოგიერთი საკვების არასრულფასოვნების შესახებ. ტაკაკის აზრით ხასიციოცხლო მნიშვნელობის ნივთიერებები ახალ ხილში, ბაღჩეულსა და ბოსტნეულში უნდა ყოფილიყო.

1896 წელს პოლანდიელმა ექიმმა ეიკმანმა ქატომოცილებული ბრინჯით ქათმების კვებისას შენიშნა ბერი-ბერის ნიშნები. საკვებში ქატოს დამატება აკავებდა დაავადების განვითარებას, აღინიშნებოდა ფრინველთა გამოჯანმრთელება.

1912 წელს ფუნკმა ბრინჯის ქატოდან გამოყო და კრისტალური სახით მიიღო ამინის ჯგუფის შემცველი ორგანული ნივთიერება, რომელიც იცავდა ცხოველებს ბერი-ბერისაგან. მან ამ ნაერთს “სიცოცხლის ამინი” ანუ ვიტამინი უწოდა. მართალია მოგვიანებით გაირკვა, რომ ყველა ვიტამინი არ შეიცავდა ამინის ჯგუფს, მაგრამ ტრადიციულად დამკვიდრებული ტერმინი ვიტამინი, კვლავ დარჩა ხმარებაში.

ვიტამინების ძირითადი წყარო მცენარეული წარმოშობის საკვებია, თუმცა ზოგიერთი ვიტამინი მხოლოდ ცხოველურ ორგანიზმშია აღმოჩენილი (ვიტამინი A, D, B₁₂). თავის მხრივ, როგორც ვიტამინი A, ისე ვიტამინი D გენეზისურად მაინც მცენარეული წარმოშობის წინამორბედებთანაა დაკავშირებული (β-კაროტენი, სტეროლები).

ცხოველურ ორგანიზმში, ვიტამინების დიდი ნაწილი, კერძოდ, წყალში ხსნადი ვიტამინები არ განიცდიან დეპონირებას და როგორც წესი, საჭიროა მათი საკვებთან ერთად ყოველდღიური მიღება. ვიტამინის დღეღამური ნორმა მკვ-იდან რამდენიმე მგ-ის ფარგლებში მერყეობს. რაციონალური კვების პირობებში გათვალისწინებული უნდა

იყოს ნახშირწყლების და ცხიმების კალორიულობა, ცილების სრულფასოვნება და რა თქმა უნდა, ვიტამინების სტანდარტული ნორმები. მხოლოდ ასეთ პირობებშია შესაძლებელი საკვების ნორმალური მონელება და უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი, ცოცხალ ორგანიზმთა უზრუნველყოფა ენერგიით და სამშენებლო ნივთიერებებით. მხედველობაშია მისაღები აგრეთვე, რომ ადამიანის, მაიმუნის და ზღვის გოჭის გარდა, ცხოველები ნაწილობრივ იკმაყოფილებენ თავის მოთხოვნებს ზოგიერთ ვიტამინზე.

საკვებში ვიტამინების ნაკლებობისას ვითარდება ჰიპოვიტამინოზი, ხოლო მათი ჭარბი რაოდენობით მიღებისას – ჰიპერვიტამინოზი, ორივე პათოლოგიური მდგომარეობაა, რაც ხშირად სიკვდილით მთავრდება.

ორგანიზმში ვიტამინების დეფიციტი შეიძლება შეიქმნას არასრულფასოვანი პროდუქტებით კვებისას, მათი შეწოვის და სამიზნე უჯრედებისაკენ ტრანსპორტირების დარღვევის შედეგად. მეორე მხრივ, ვიტამინებზე დეფიციტი აღინიშნება მათზე ორგანიზმის გაძლიერებული მოთხოვნის პირობებში (ფიზიკური დატვირთვა, ორსულობა, ნაწლავებში მძლავრი მიკროფლორის განვითარება და სხვა).

ლიტერატურაში აღწერილია ვიტამინების ცვლის დარღვევის მრავალი ფაქტი და შესაბამისად ფუნქციის მოშლა. ზოგიერთი სახის ავიტამინოზის დროს ადამიანი შეიძლება განიკურნოს საკვებში საჭირო ვიტამინის რაოდენობის ათეულჯერ გაზრდით (ვიტამინდამოკიდებული მდგომარეობა). არის დაავადების ისეთი ფორმები, რომლებიც არ ექვემდებარება ვიტამინურ თერაპიას (ვიტამინრეზისტენტული მდგომარეობა). ასეთ შემთხვევაში დაავადება მძიმე ფორმით მიმდინარეობს და ის ხშირად სიკვდილით მთავრდება.

ბუნებრივი ვიტამინები საკვებში კომპლექსების სახითაა. სინთეზური ვიტამინებისაგან განსხვავებით, კომპლექსების სახით მათი შთანთქმა განსაკუთრებით ინტენსიურად ხდება. საგულისხმოა, რომ ზოგიერთი იზოლირებული ვიტამინი, კომპლექსის გარეშე, კარგავს თავის ვიტამინურ თვისებას და ორგანიზმში იქმნება მასზე დეფიციტი.

უკანასკნელ ხანებში განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო ანტი-ვიტამინებმა. მათი გავლენით მცირდება ან სრულიად კავდება ვიტამინების ბიოლოგიური აქტივობა. ანტივიტამინები დაყოფილია ორ ჯგუფად: სტრუქტურული ანალოგები, რომლებიც კონკურენტულად აკავებენ ვიტამინების მოქმედებას და ანტივიტამინები, რომლებიც იწვევენ ვიტამინების სტრუქტურულ მოდიფიკაციას და შედეგად მათ ინაქტივაციას.

ანტივიტამინები ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში. მაგალითად, K ვიტამინის ანტაგონისტი ტრომექსანი და დიკუმაროლი, გამოიყენება სისხლის შედედების საწინააღმდეგოდ, პირიდოქსინის მიმართ ანტივიტამინი იზონიაზიდი გამოიყენება ტუბერკულოზით დაავადებულთა სამკურნალოდ. ანტივიტამინების კუთხით განიხილება აგრეთვე ის ენზიმები, რომელთა მოქმედებით ხდება ვიტამინების და-

შლა (თიამინაზა, ასკორბატოქსიდაზა) და ის ცილები, რომლებიც ვიტამინების დაკავშირების გზით იწვევენ ორგანიზმში ვიტამინების დეფიციტს. ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიდან გამომდინარე ვიტამინებს უფენ, ცხიმში და წყალში ხსნად ვიტამინებად. მათ შემორჩათ მთავრული ლათინური ასოებით აღნიშვნა (A,B,C,D და ა.შ), და პრეფიქსით "ანტი"-ით ნაწარმოები სახელი, რომელიც ვიტამინის დეფიციტის პირობებში განვითარებული დაავადების საწინააღმდეგო მოქმედებაზე მიუთითებს.

ცალკე ჯგუფად არის გამოყოფილი ვიტამინების მსგავსი ნაერთები, რომლებიც გარკვეულ პირობებში ამჟღავნებენ ვიტამინურ აქტივობას, თუმცა მათ მიმართ ავიტამინოზი იშვიათად შეინიშნება. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია: ლიპოის მჟავა (პირუვატ დეკარბოქსილაზას კოფაქტორი), ვიტამინი B₁₅ - პანგამის მჟავა (არეგულირებს ნახშირწყლების ცვლასა და ჟანგბადის მოხმარებას), უბიქინონი (მონაწილეობს ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში), პარა-ამინობენზოატი (ზოგიერთი ბაქტერიისათვის ენიჭება სასიცოცხლო მნიშვნელობა, ხელს უწყობს თმების პიგმენტაციას), ლინოლის, ლინოლენის და არაქიდონის მჟავები (მათი სინთეზი არ ხდება ცხოველთა დიდ ნაწილში), ვიტამინი U - მეთილმეთიონინი (წყლულის საწინააღმდეგო ფაქტორი), ქოლინი (მონაწილეობს ლიპიდების, ამაგზნებელი ნეიროგადამცემის აცეტილქოლინის შენებაში და სხვ.) და ოროტატი (ზრდის ფაქტორი).

ცხიმში ხსნადი ვიტამინები

ვიტამინი A - ნტიქსეროფტალმიური
 ვიტამინი D - ანტირაქიტული
 ვიტამინი E - გამრავლების ვიტამინი
 ვიტამინი K - ანტიჰემორაგიული

წყალში ხსნადი ვიტამინები

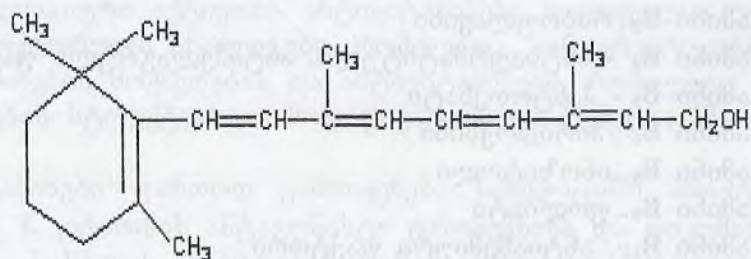
ვიტამინი B₁ - ანტინევრიტული ფაქტორი
 ვიტამინი B₂ - რიბოფლავინი
 ვიტამინი B₃ - ანტიდერმატიტული, ანტიპელაგრული ფაქტორი
 ვიტამინი B₅ - პანტოთენატი
 ვიტამინი B₆ - პირიდოქსინი
 ვიტამინი B₈ - ინოზიტოლი
 ვიტამინი B₉ - ფოლიატი
 ვიტამინი B₁₂ - ანტიანემიური ფაქტორი
 ვიტამინი P - განვლადობის ვიტამინი
 ვიტამინი H - ბიოტინი
 ვიტამინი C - ასკორბინის მჟავა

5.1. ცხიმში ხსნადი ვიტამინები

5.1.1, ვიტამინი A - ანტიქსეროფტალმიური ფაქტორი

ვიტამინი A, ციკლური, ერთატომიანი უჯერი სპირტი, ანტიქსეროფტალმიური ფაქტორია. ის აშენებულია β -იონონის ბირთვის და იზოპრენის 2 ნაშთისაგან. ვიტამინი კარგად იხსნება ორგანულ გამხსნელებში (ბენზოლი, ქლოროფორმი, აცეტონი, ეთერები). ვიტამინი A-ს წყაროა მცენარეული წარმოშობის ყვითელი პიგმენტი კაროტენი (**Carota** ლათინურად სტაფილოს ნიშნავს). ღვიძლში და ნაწლავში ენზიმ β -კაროტენ-15,15-დიოქსიგენაზას მოქმედებით ერთი მოლეკულა β -კაროტენიდან მიიღება 2 მოლეკულა რეტინალი, მისი აღდგენით – 2 მოლეკულა ვიტამინი A. A ჯგუფის ვიტამინებში არჩევენ მათ იზოფორმებს, რომლებიც განსხვავდებიან ბიოლოგიური აქტივობით: ვიტამინი A₁ – რეტინოლი, ვიტამინი A₂ – დეჰიდრორეტინოლი და ღვიძლიდან გამოყოფილი ვიტამინი A₃.

ვიტამინი A, როგორც რეტინოიდების ქვეჯგუფის წარმომადგენელი, საკვებში რეტინალესთერის კომპლექსის სახითაა და არა როგორც რეტინოლი. ვიტამინი A-აცეტატი, რომელიც გამოიყენება, როგორც სინთეზური დანამატი, არაა აღმოჩენილი ცხოველურ ორგანიზმებში, მითუმეტეს საკვებში. ვიტამინი A განიხილება, როგორც მხედველობის უჯრედების დიფერენცირების, მორფოგენეზის, გაძვალებისა და ტრანსმემბრანულ რეაქციებში მონაწილე ბიოლოგიურად ერთ-ერთი აქტიური ნივთიერება. ვიტამინი A ააქტივებს ზრდას, რეპროდუქციას და იმუნურ პასუხებს. ვიტამინ A-ს უკმარისობისას საგრძნობლად მცირდება გამრავლების ვიტამინ E-ს უტილიზაცია, რაც არ შეინიშნება ბუნებრივ ვიტამინ A-ს თანაობისას. აღსანიშნავია ისიც, რომ ბუნებრივი ვიტამინ A-ს სისხლით აბსორბცია, სინთეზურთან შედარებით, დაახლოებით 1.6-ჯერ უფრო ინტენსიურად წარმოებს.



ვიტამინი A

როგორც გამონაკლისი, ვიტამინი A მარაგის სახით გროვდება ღვიძლში. ის ჭარბი რაოდენობითაა ზოგიერთი თევზის ქონში. ზრდა-სრული ადამიანის დღეღამური მოთხოვნილება ვიტამინ A-ზე 1,5 მგ-ს, ღორისათვის – 4 მგ, კვერცხმდებელი ქათმისათვის – 0,5 მგ. მცენარეულ საკვებში ვიტამინი A არ არის.

ავიტამინოზის კლინიკური ნიშნებია რქოვანას ანთება და ლორწოვანი არხების გარქოვანება, რასაც თან სდევს თვალის სიმშრალე ანუ ქსეროფტალმია. პარალელურად აღინიშნება სუნთქვის გზების, კბენაწლავის ტრაქტის, შარდგამომყოფი არხების ეპითელიუმის გარქოვანება და განშრევა, ინფექციური დაავადებების მიმართ იმუნიტეტის დაქვეითება. ყველა გამოვლენილი ნიშანი შეიძლება ნორმალიზებული იქნას A ვიტამინით მდიდარი საკვები პროდუქტებით კვების შედეგად (საქონლის ღვიძლი, რძე, თევზის ქონი, სტაფილო და სხვ.).

ადამიანში A ავიტამინოზის დროს საგრძნობლად ქვეითდება მხედველობა ბინდსა და სიბნელეში ("ქათმის სიბრმავე"), რაც მხედველობის პურპურის ერთ-ერთი კომპონენტის, A ვიტამინის ალდეჰიდის რეტინალის, რაოდენობის შემცირებითაა გამოწვეული (იხილეთ ქრომოპროტეინები).

5.1.2. ვიტამინი D - კალციფეროლი, ანტირაქიტული ფაქტორი

ვიტამინი D ბუნებაში რამდენიმე ფორმით არის გავრცელებული. ადამიანებსა და ცხოველებში აქტიური ნაერთის სახით არის D₂ და D₃ ვიტამინი. D ვიტამინის პროვიტამინია ერგოსტეროლი და ქოლესტეროლი. ულტრაიისფერი სხივებით ზემოქმედებისას ერგოსტეროლიდან წარმოიქმნება ერგოკალციფეროლი – ვიტამინი D₂, 7-დეჰიდროქოლესტეროლიდან – ქოლეკალციფეროლი – ვიტამინი D₃.

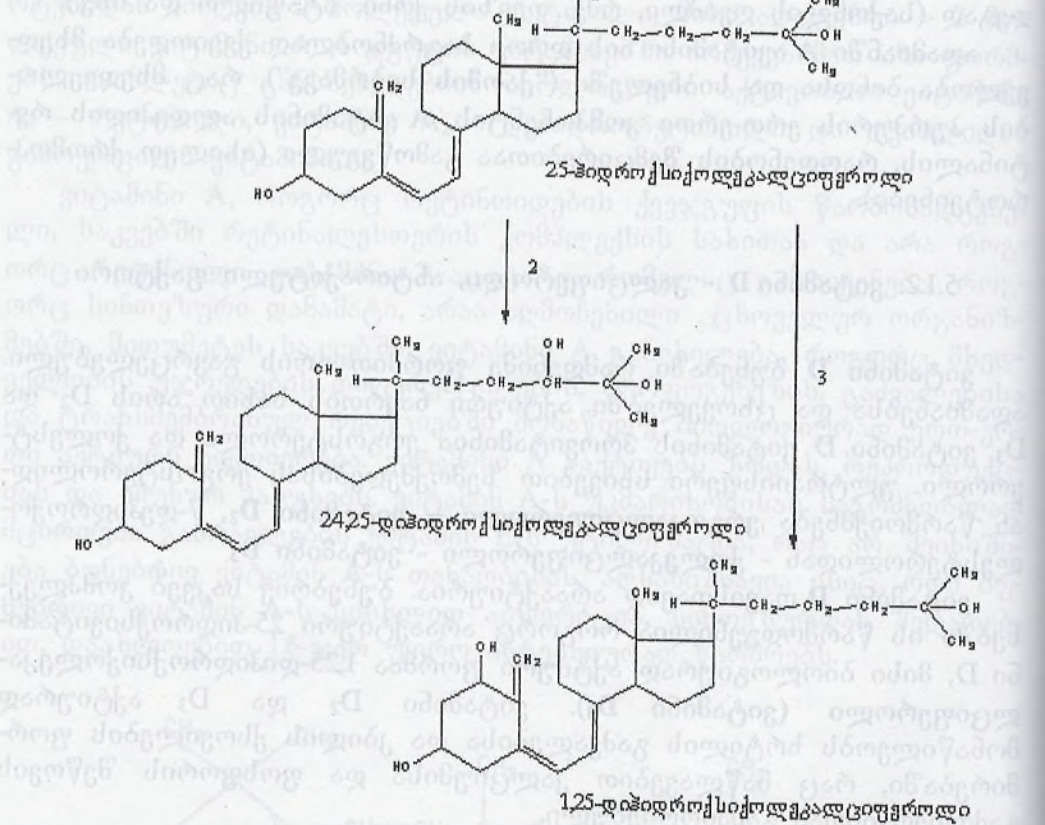
ვიტამინი D თავისთავად არაააქტიურია. ბუნებრივ საკვებ კომპლექსებში ის წარმოდგენილია როგორც არააქტიური 25-ჰიდროქსივიტამინი D, მისი ბიოლოგიურად აქტიური ფორმაა 1,25-დეჰიდროქსიქოლეკალციფეროლი (ვიტამინი D₃). ვიტამინი D₂ და D₃ აქტიურად მონაწილეობს ხრტილის გაძვალეებისა და კბილის ქსოვილების ფორმირებაში, რაც ნაწლავებით კალციუმისა და ფოსფორის შეწოვის გაძლიერებითაა განპირობებული.

კალციუმის და ფოსფორის ტრანსპორტი აქტიური პროცესია, მიმდინარეობს გრადიენტის საწინააღმდეგოდ. ვიტამინი D-ს ნაკლებობას, რაქიტის განვითარების პირობებში, სისხლის პლაზმაში ფოსფორის რაოდენობა 5 მგ%-დან 2 მგ%-მდე მცირდება. ირდევვა ფოსფორისა და კალციუმის რაოდენობრივი ფარდობა და აღინიშნება ოსტეომალაცია, ოსტეოპოროზი, ძვლისა და კბილის მყარი ქსოვილების დეზინერალიზაცია.

ბრუნველად მიიღეს კარგად გამოხატული ეფექტები. აღნიშნული ეფექტები მიიღეს პირველი ეტაპის მიხედვით. აღნიშნული ეფექტები მიიღეს პირველი ეტაპის მიხედვით.

აქტიური ვიტამინ D₃-ის სინთეზი. ციფრებით აღნიშნულია ენზიმები: 1. ღვიძლის 25-ჰიდროქსილაზა; 2. 24-ჰიდროქსილაზა (ძვალის, თირკმელი, პლაცენტა, ნაწლავები, ხრტილი); 3. 1α-ჰიდროქსილაზა (თირკმელი, ძვალი, პლაცენტა);

ზრდასრული ადამიანის მოთხოვნილება D ვიტამინზე 10-20 მკგ-ია. D ვიტამინით მდიდარია კარაქი, კვერცხის გული, მცენარეული ზეთი,



სურათი 5.1.2.1. აქტიური ვიტამინ D₃-ის სინთეზი. ციფრებით აღნიშნულია ენზიმები: 1. ღვიძლის 25-ჰიდროქსილაზა; 2. 24-ჰიდროქსილაზა (ძვალის, თირკმელი, პლაცენტა, ნაწლავები, ხრტილი); 3. 1α-ჰიდროქსილაზა (თირკმელი, ძვალი, პლაცენტა);

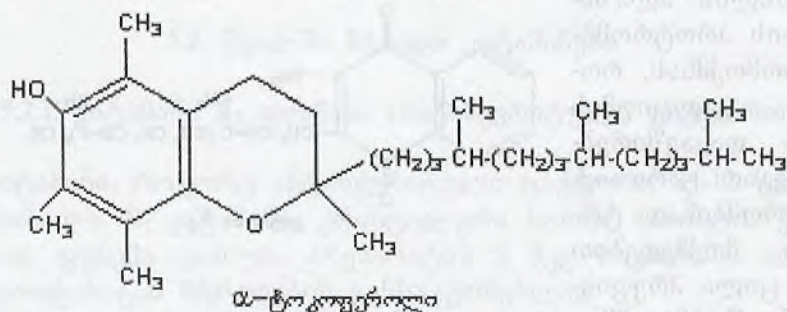
ზრდასრული ადამიანის მოთხოვნილება D ვიტამინზე 10-20 მკგ-ია. D ვიტამინით მდიდარია კარაქი, კვერცხის გული, მცენარეული ზეთი,

დღი. D ვიტამინით განსაკუთრებით მდიდარია ჩრდილოეთის ზღვის ურთეზა, რომლის ზეთი (თევზის ქონი) გამოიყენება სამკურნალოდ.

D ვიტამინის ჭარბი რაოდენობით მიღებისას ჩვილ ბავშვებში აღინიშნება ნაადრევი გაძვალეობა, რაც ხელს უშლის ზრდის პროცესს. ასეთ პირობებში ძაღლებში აღმოჩენილი იყო თირკმელების კალციფიკაცია და მისი ფუნქციის მოშლა.

5.1.3. ვიტამინი E - ტოკოფეროლი (გამრავლების ფაქტორი)

ვიტამინი E ანტისტერილური ფაქტორია, ამის გამო მას ტოკოფეროლს ანუ გამრავლების ფაქტორსაც უწოდებენ (ბერძნული სიტყვიდან *tokos* - შთამომავლობა, *phero* - ვატარებ). ვიტამინი E, როგორც სინთეზირებული, ისე ბუნებრივი, ესთერული ფორმითაა, გამოირჩევა სიმრეების სიმრავლით, რომელთა შორის ყველაზე აქტიურია α -ტოკოფეროლი. გარდა აღნიშნულისა ვიტამინი E გამოირჩევა ანტიოქსიდანტური თვისებითაც. იცავს უჯრედის მემბრანას ჟანგითი დაზიანებისაგან. ბუნებრივ საკვებში ვიტამინი E ნახსია ლიპიდებთან და საკვების სხვა სახის პროდუქტებთან კომპლექსის სახით. სინთეზურთან შედარებით, ის გაცილებით ინტენსიურად აბსორბირდება ორგანიზმის მიერ და 2.6-ჯერ უფრო ხანგრძლივი დროით ინახება ღვიძლში.



ტოკოფეროლი დიდი რაოდენობითაა მცენარეულ ზეთებში, ხორბლის თესლში, ჩანასახში, ღვიძლში, კვერცხში. მარაგის სახით ის გროვდება პლაცენტაში, ჰიპოფიზში, ნაწილობრივ კუნთოვან ქსოვილში. ცხოველური ორგანიზმების სისხლში ის ლიპოპროტეინული კომპლექსის სახითაა.

ავიტამინოზის პირობებში ვირთაგვები კარგავენ გამრავლების უნარს. საკვებში ვიტამინ E-ს ხანგრძლივი დროით უქონლობა მამრ ორგანიზმში იწვევს სათესლე ჯირკვლების ატროფიას, ხოლო მდედრში აღინიშნება მაკეობის ნაადრევი შეწყვეტა. E ვიტამინის ნაკლებობა აგრეთვე დიდ გავლენას ახდენს კუნთოვან ქსოვილზე, აღინიშნება მიოზის დისტროფია. კუნთებში მცირდება მიოზინის, გლიკოგენის, ატფ-იზა და კრეატინფოსფატის რაოდენობა, შემაერთებელი ქსოვილის ზრდის ხარჯზე კი მატულობს კოლაგენის შემცველობა. საკვებში საღა-

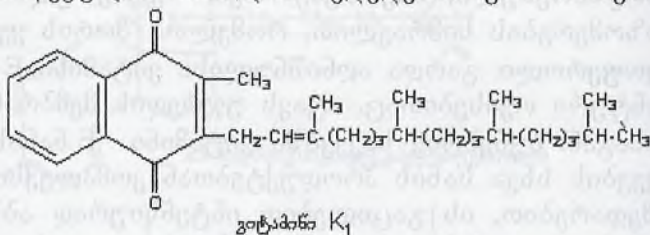
თის ან მცენარეული საკვების დამატება დადებით გავლენას ახდენს ორგანიზმზე.

საბედნიეროდ, ადამიანებში E ვიტამინის ნაკლებობა იშვიათად ვლინდება, ვინაიდან მისი სინთეზი ხდება მსხვილ ნაწლავში არსებული მიკროფლორით და საკმაოდ აქტიურად შეიწოვება ნაწლავებით.

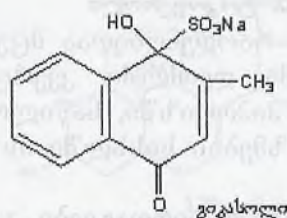
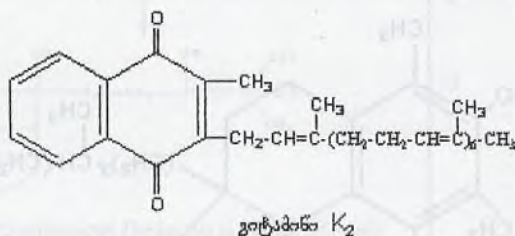
α-ტოკოფეროლი დადებით ბიოლოგიურ ეფექტს ამჟღავნებს მაშინ, როცა ორგანიზმში მისი რაოდენობა 3 მგ-ს აღემატება.

5.1.4. ვიტამინი K - ანტიჰემორაგიული ფაქტორი

ვიტამინი K სისხლის შედედების მასტიმულირებელი ფაქტორია. საკვებში მისი დეფიციტისას კანქვეშ და კუნთებში აღინიშნება სისხლის ჩაქცევები, რაც გამოწვეულია სისხლის შედედების უნარის მქონე წინამორბედი ნაერთის პროთრომბინის უკმარისობით. ახალშობილებში K ავიტამინოზი იწვევს ჰემორაგიულ დიათეზს.



ვიტამინი K ააქტივებს სისხლის პლაზმის ცილის პროტრომბინის წარმოქმნას, რომელიც კალციუმის იონების დაკავშირების შედეგად გარდაიქმნება ტრომბინად. ტრომბინის მოქმედებით ხსნადი ცილა პრეფიბრინიდან წარმოიქმნება უხსნადი ცილა ფიბრინი, იქმნება კოაგულები და ხდება სისხლის შედედება. K ვიტამინის უქონლობისას



სინთეზირდება კალციუმთან დაკავშირების უნარს მოკლებული პროტრომბინი, ასეთ პირობებში ორგანიზმში სისხლის შედედება ვერ ხერხდება და ბუნებრივია, რომ ოპერაციის ჩატარება სახიფათოა.

ბუნებაში გავრცელებულია ვიტამინი K-ს ორი ძირითადი ფორმა K₁ და K₂. ქიმიურად ისინი ნაფტოქინონის წარმოებულებია. K₁ გამოყოფილია იონჯიდან. მისი გვერდითი ჯაჭვი აგებულია იზოპრენის ოთხი ნაშთისაგან (ფილოქინონი), ხოლო K₂-ში (მენაქინონი), გვერდი-

თი ჯაჭვის სახით წარმოდგენილია იზოპრენის 6 ნაშთი. ვიტამინი K გამოყოფილია ბრინჯის ფქვილიდან.

K ვიტამინი ზეთოვანი სითხეა, ღლვება 20°C -ზე, ადვილად იშლება ულტრაიისფერი სხივების მოქმედებით.

ვიტამინი K-ს შემცველობა საკვებ პროდუქტებში პრაქტიკულად აღემატება მასზე დღეღამურ მოთხოვნას და ამიტომ K ვიტამინზე ვიტამინოზი იშვიათია. ის მსხვილ ნაწლავში არსებული მიკროფლორით სინთეზირდება, საიდანაც ხდება მისი შეწოვა.

ჰიპოვიტამინოზი შეინიშნება ნაღვლის ბუშტის სადინარის დაცობისას, შედეგად, ფერხდება ნაღვლის მუშაობის გადმოძინება და ვიტამინის შეწოვა.

ვიტამინი K-ს ანტაგონისტია დიკუმაროლი, რომელიც კლინიკაში ტრომბოზების თავიდან ასაცილებლად გამოიყენება.

ვიტამინი K წყალში არ იხსნება და სისხლის დენისას მისი გამოყენება გართულებულია. განსაკუთრებით ეს მძიმე გამოდგა სამამულო ომის დროს. ამ ნაკლის გამოსწორების მიზნით 1943 წელს პალადინის მიერ სინთეზირებული იყო წყალში ხსნადი ვიტამინი K-ს შემცველი ნივთიერება ვიკასოლი. მისი გამოყენებით, სამამულო ომის დროს, მრავალი ჯარისკაცის სიცოცხლე იქნა შენარჩუნებული. ის დღესაც წარმატებით გამოიყენება სისხლის დენის შესაჩერებლად.

5.2. წყალში ხსნადი ვიტამინები

5.2.1. ვიტამინი B₁-თიამინი (ანტინევერიტული ფაქტორი)

B₁ ვიტამინი, როგორც ანტინევერიტული ფაქტორი, მე-19 საუკუნიდანაა ცნობილი. B₁ ვიტამინი, კრისტალური სახით, ბრინჯის ქატოდან პირველად ფუნკმა გამოყო. პრეპარატის 5 მკგ საკმარისი აღმოჩნდა პოლინევერიტისაგან მტრედების განსაკურნებლად.

B₁ ვიტამინი აშენებულია თიაზოლისა და პირიმიდინის ბირთვისაგან, რომლებიც მეთილენის ჯგუფით არიან დაკავშირებული.

თიამინი მდგრადია მაღალი ტემპერატურის მიმართ. მუავე არეში, უჟანგბადო პირობებში სტერილიზაციისას, ის არ კარგავს ბიოლოგიურ აქტივობას. თიამინი კარგად იხსნება წყალში.

ცხოველებსა და ადამიანებში B₁ ვიტამინის ნაკლებობისას აღინიშნება კარდიოვასკულარული, კუნთოვანი, ნერვული და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაზიანება.

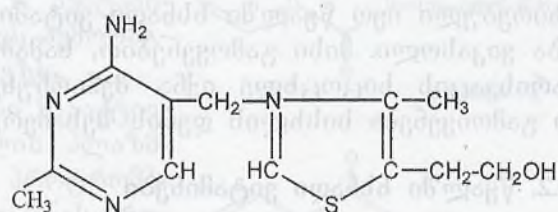
ბუნებრივ საკვებში კომპლექსის სახით არსებული B₁ ვიტამინი 1.5-ჯერ უფრო მეტად შთაინთქმება ვიდრე თავისუფალი ვიტამინი.

ცხოველურ ორგანიზმებში თიამინი ფოსფორილირებული, თიამინ-პიროფოსფატის სახითაა. ის პირუვატდეჰიდროგენაზას კოენზიმი. B₁ ვიტამინის დეფიციტის პირობებში, ორგანიზმში ჭარბი რაოდენ-

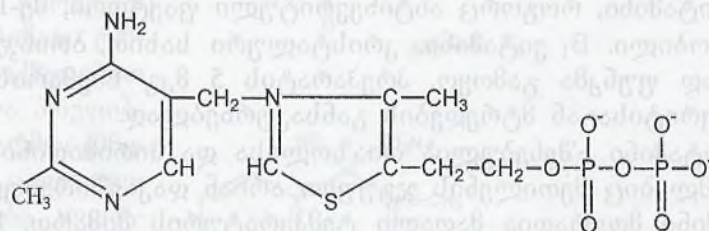
ნობით გროვდება კეტოშედეგები, რაც უარყოფითად მოქმედებს ნერვულ სისტემაზე და ვითარდება პოლინევრიტი (ბერი-ბერი). იწყება ნერვული დაბოლოებების და გამტარი გზების დეგენერაცია, ირღვევა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკა, აღინიშნება ტკივილები გულში, კრუნჩხვები და ორგანიზმი იღუპება.

ლიტერატურაში აღწერილია მელიებში მწვავე ნევროზის განვითარება მოუხარშავი თევზით, სარკისებრი კობრით კვებისას, რაც განპირობებული იყო თევზში არსებული აქტიური თიამინაზას მოქმედებით. აღინიშნებოდა თიამინის ინტენსიური დაშლა. თევზის მოხარშვის შემდეგ, თიამინაზას ინაქტივაციის შედეგად, მელიებში ნევროზი არ აღინიშნა.

B₁ ვიტამინით მდიდარია საფუარი, განსაკუთრებით პურის საფუარი, ბრინჯის ქატო, პურის უხეში ფქვილი, კაკალი, თხილი, სალათა, მცენარის მწვანე ნაწილები. უმაღლესი ხარისხის პურის ფქვილში B₁ ვიტამინი პრაქტიკულად არ არის. B₁ ვიტამინზე დღელაშური მოთხოვნა 2-3 მგ-ია.



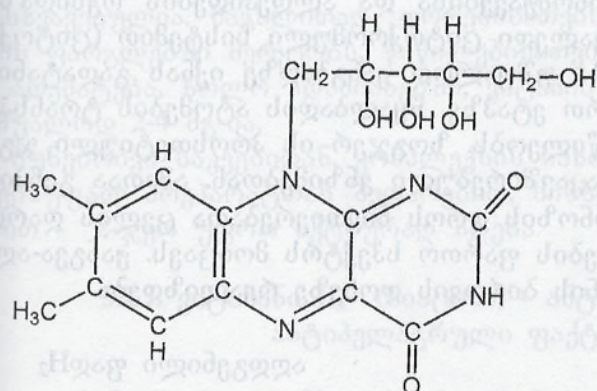
თიამინი



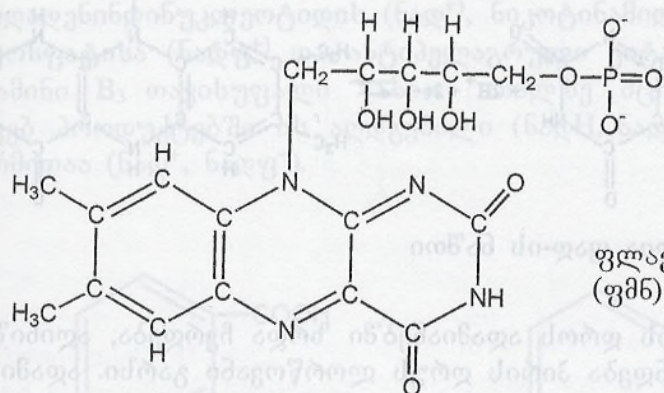
თიამინპიროფოსფატი

5.2.2. ვიტამინი B₂ - რიბოფლავინი

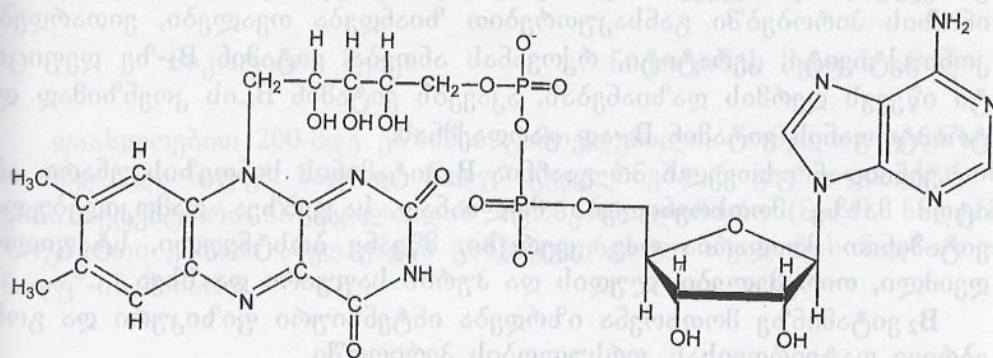
ვიტამინი B₂, რიბოფლავინი, კრისტალური სახით გამოყოფილი იყო კვერცხის ცილიდან და რძიდან. ფლავინმონონუკლეოტიდი (ფმნ) და ფლავინადენინდინუკლეოტიდი (ფად) რიგი ფლავინ ენზიმების, კერძოდ, ოქსიდორედუქტაზების კოენზიმებია და მონაწილეობენ წყალბადის ატომების გადატანაში.



რიბოფლავინი

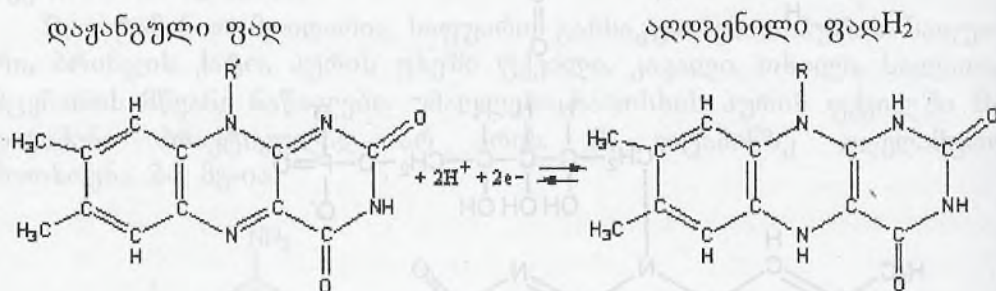


ფლავინმონონუკლეოტიდი
(უმნ)



ფლავინადენინდინუკლეოტიდი
(ფად)

აღდგენილი ფლავინოკლუოტიდიდან წყალბადის ატომი, თვითდამუანგავი ენზიმებით (ამინომჟავებისა და აღდგენილების ოქსიდაზები, ქსანთინოქსიდაზა) ან შუალედი ციტოქრომული სისტემით (ციტოქრომრედუქტაზები), შეიძლება უშუალოდ ჟანგბადზე იქნას გადატანილი. სუნთქვის ჯაჭვის ერთ-ერთ ეტაპზე, წყალბადის ატომების ტრანსპორტში, სწორედ ფად მონაწილეობს. ზოგჯერ ის პროსთეტიული ჯგუფის სახით მჭიდროდაა დაკავშირებული ენზიმებთან. ამიტანა განპირობებული, რომ B₂ ავიტამინოზის დროს ნივთიერებათა ცვლის დარღვევა მეტაბოლური პროცესების ფართო სპექტრს მოიცავს. ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციები ფლავინის ბირთვის ღონეზე რეალიზდება.



R-ით აღნიშნულია ფად-ის ნაშთი

B₂ ავიტამინოზის დროს ადამიანებში ზრდა ჩერდება, აღინიშნება თმების ცვენა, ზიანდება პირის ღრუს ლორწოვანი გარსი. ადამიანებში შეიმჩნევა სწრაფი დაღლა, ჰემოგლობინის სინთეზის დაქვეითება. გარკვეული დარღვევებია გამოვლენილი ნერვულ ქსოვილშიც. ავიტამინოზის პირობებში განსაკუთრებით ზიანდება თვალები, ვითარდება კონიუქტივიტი, კერატიტი, რქოვანას ანთება. ვიტამინ B₂-ზე დეფიციტი იწვევს დერმის დაზიანებას, აკავებს ვიტამინ B₆-ის კოენზიმად და ტრიპტოფანის ვიტამინ B₃-ად გარდაქმნას.

ვინაიდან ცხოველს არ გააჩნია B₂ ვიტამინის სინთეზის უნარი, ამიტომ მასზე მოთხოვნილება მთლიანად საკვებზეა დამოკიდებული. ვიტამინით მდიდარია რძე, კვერცხი, მწვანე ბოსტნეული, სტაფილო, ღვიძლი, თირკმელები, ლუდის და პურის საფუარი და სხვა.

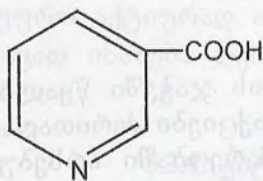
B₂ ვიტამინზე მოთხოვნა იზრდება ინტენსიური ფიზიკური და გონებრივი დატვირთვისას, ორსულობის პერიოდში.

ცხოველებში B₂ ვიტამინზე დღეღამური მოთხოვნილება საკმაოდ განსხვავებულია. მაგალითად, ღორებისათვის ის 100კგ წონაზე 2,5-3,5 მგ-ის ფარგლებში მერყეობს, წიწილებისათვის 100კგ საკვებზე 0,4 მგ-ს არ აღემატება, ხოლო ადამიანებში, ვიტამინზე დღეღამური მოთხოვნა საშუალოდ 2-4 მგ-ია.

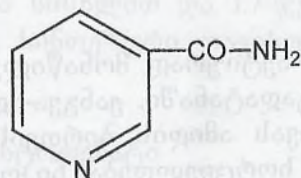
ბუნებრივი საკვებიდან, კომპლექსის სახით, ვიტამინის აბსორბცია, თავისუფალ პრეპარატთან შედარებით, სისხლით 1.5-ჯერ, ხოლო ღვიძლით - 2-ჯერ უფრო აქტიურად ხდება.

5.2.3. ვიტამინი B₃ - (ნიაცინი) - ანტიდერმატიტული, ანტიპელაგრული ფაქტორი

ვიტამინი B₃ ნიკოტინმჟავას ამიდის სახით, მონაწილეობს ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდის (ნად⁺), ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატისა (ნადფ⁺) და ანტიპელაგრული ვიტამინ PP-ს შენებაში. ვიტამინი B₃ თავისუფალი სახით ძალზე მცირე რაოდენობითაა. საკვებ პროდუქტებში ის აღდგენილი (ნადH, ნადფH) ან დაჟანგული ფორმითაა (ნად⁺, ნადფ⁺).



ნიკოტინის მჟავა



ნიკოტინის მჟავას ამიდი

დაახლოებით 200-მდე ენზიმი გამოვლენილი, რომელთა კოენზიმიცაა ნად⁺ და ნადფ⁺. ნად⁺ და ნადფ⁺ გვევლინება როგორც ელექტრონების აქცეპტორი ან წყალბადის ატომების დონორი (ნადH, ნადფH). ზოგიერთი ენზიმი ამჟღავნებს განსაკუთრებულ თვისობას ნად⁺-ის ან ნადფ⁺-ის მიმართ.

B₃ ვიტამინის დეფიციტისას აღინიშნება დერმატიტი, წონაში კლება, დეპრესია, დარღვევები საკვებმონელებაში, დემენტია, პელაგრა. ნიკოტინის მჟავა, როგორც ანტიპელაგრული ფაქტორი (ვიტამინი PP) უაროდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში. PP ავიტამინოზის დროს ხდება კანის გაუხეშება და აქერცვლა. მზის სხივების ზემოქმედებით კი კანზე ჩნდება წყლულები. პარალელურად შეინიშნება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ღორწოვანი გარსის ანთება. დადგენილია, რომ ყველა ამ მოვლენის მიზეზია უჯრედში ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების დარღვევა. პელაგრა გავრცელებული იყო დასავლეთ საქართველოში მეორე მსოფლიო ომის დროს არასრულფასოვანი, მხოლოდ სიმინდის ფქვილის პროდუქტებითა და ღორის ქონით კვების გამო. ნიკოტინის მჟავას ამიდი, ნიკოტინამიდი, როგორც წყალში ხსნადი ვიტამინი, არ არის ქონში, ხოლო სიმინდის ცილა ზეინი არასრულფასოვანი ცილაა, არ შეიცავს ამინომჟავა ტრიპტოფანს, რომელიც ნიკოტინის მჟავას წყაროა.

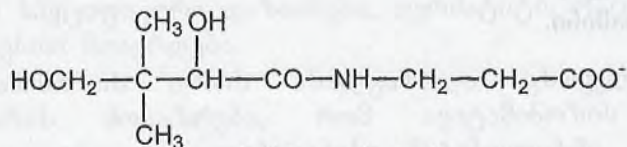
ვიტამინი B₃ ჭარბი რაოდენობითაა საფუარაში, ბრინჯის ქატოში, ღვიძლში და თირკმლებში. ვიტამინ PP-ზე მოთხოვნილება შეიძლება ნაწილობრივ დაკმაყოფილდეს პურის ხარჯზე. ადამიანის დღეღამური მოთხოვნილება PP ვიტამინზე 20-30 მგ-ია.

ბუნებრივ საკვებში კომპლექსის სახით არსებული ვიტამინი B₃ 35-ჯერ უფრო აქტიურად აბსორბირდება სისხლით და 1.7-ჯერ უფრო ხანგრძლივად ინახება ღვიძლში ვიდრე სინთეზური თავისუფალი B₃ ვიტამინი.

5.2.4. ვიტამინი B₅ - პანტოთენატი

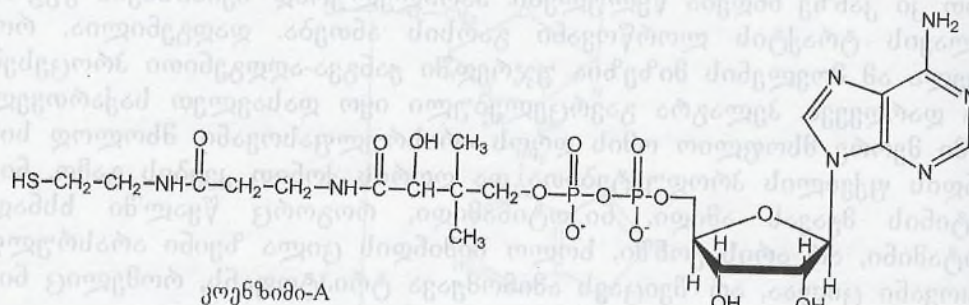
პანტოთენატი პირველად გამოყოფილი იყო ღვიძლისა და საფუვრის ექსტრაქტიდან. მოგვიანებით, 1940 წელს, მიღებული იქნა კრისტალური სახით. გაირკვა, რომ პანტოთენის მჟავა, პანტოთენატი, აშენებულია α,γ-დიჰიდროქსი-β,β'-დიმეთილბუტირატისა და β-ალანინისაგან.

პანტოთენატი კარგად იხსნება წყალში, ნაკლებ გამძლეა მაღალი ტემპერატურისადმი, როგორც მჟავე, ისე ტუტე არეში.



პანტოთენის მჟავა

პანტოთენატის ბიოლოგიური როლი განპირობებულია კოA-ს შენებაში მისი მონაწილეობით. პანტოტენატი ყველა ორგანიზმში გვხვდება, სწორედ ამიტომ ეწოდა მას პანტოთენატი. პანტოტენ – ბერძნულად ნიშნავს “ყველგან”.



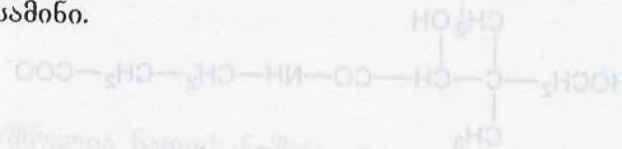
ორგანიზმში პანტოთენატის ნაკლებობისას ზიანდება საფარი კანი, აღინიშნება შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების დეგენერაციული ცვლილებები, თმების ცვენა, დეპიგმენტაცია და სხვა.

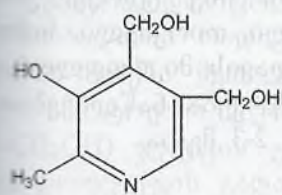
ადამიანის დღელამური მოთხოვნილება პანტოთენატზე 7-12 მგ-ია. პანტოთენატით მდიდარია პურის ფქვილი, ღვიძლი, თირკმელები, გული, საფუარი, კვერცხი. ის სინთეზირდება ცხოველთა და ადამიანის ნაწლავის ჩხირებით, ჭარბად გროვდება ნაწლავებში, საიდანაც ხდება ორგანიზმში მისი შეწოვა. ამით, პრაქტიკულად აიცილება პანტოთენატის მიმართ ავიტამინოზი.

5.2.5. ვიტამინი B₆ - პირიდოქსინი

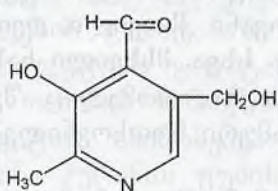
ვიტამინი B₆ ქიმიურად 2-მეთილ-3-ჰიდროქსი-4,5-დიჰიდროქსიმეთილ პირიდინია. როგორც დამოუკიდებელი ნაერთები, B₆ ვიტამინი შეიძლება იყოს სამი სახით:

პირიდოქსინი,
პირიდოქსალი,
პირიდოქსამინი.

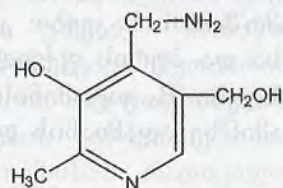




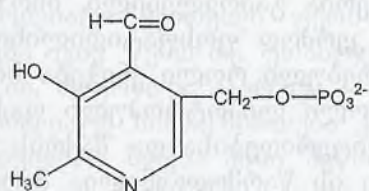
პირიდოქსინი



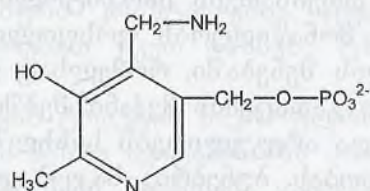
პირიდოქსალი



პირიდოქსამინი



პირიდოქსალფოსფატი



პირიდოქსამინფოსფატი

ატფ-ის თანაობისას ენზიმ პირიდოქსალკინაზას მოქმედებით, პირიდოქსალი განიცდის ფოსფორილირებას, მიიღება პირიდოქსალფოსფატი, რომელიც პროსთეტიული ჯგუფის სახით უკავშირდება ენზიმ ამინოტრანსფერაზას და ააქტივებს გადაამინირების რეაქციას.

პირიდოქსინი კარგად იხსნება წყალში და ეთილის სპირტში. პირიდოქსინი საკმაოდ მდგრადია მაღალი ტემპერატურისადმი, როგორც მჟავა, ისე ტუტე არეში. ადვილად იშლება სინათლეზე დაჟანგვისას.

ვიტამინი B₆ მცენარეულ საკვებში წარმოდგენილია პირიდოქსინის სახით. ვიტამინი B₆ საკვებ ნივთიერებებთან კომპლექსის სახით, განსაკუთრებით ჭარბადაა საფუერისა და ბრინჯის ქატოში. ვიტამინი B₆ მონაწილეობს გლუკონოგენეზში, ლიპიდებისა და ერიტროციტების მეტაბოლიზმში, ჰორმონების მოქმედების რეგულაციაში, ნერვული სისტემის აქტივობასა და ჯანმრთელი დერმის ფორმირებაში. სინთეზირებულ ვიტამინთან შედარებით, საკვებიდან კომპლექსის სახით სისხლით მისი აბსორბცია 2.6-ჯერ, ხოლო ღვიძლით - 1.6-ჯერ უფრო აქტიურად ხდება.

B₆ ავიტამინოზის დროს ვირთავვებსა და სხვა ცხოველებში აღინიშნება კანის სპეციფიკური დაზიანება, დერმატიტი, რაც ხშირად თითების განგრენით მთავრდება.

B₆ ავიტამინოზის დროს ახალგაზრდა ცხოველების ზრდა ჩერდება. არის მოსაზრება, რომ ავიტამინოზის პირობებში საგრძნობლად ირღვევა ლიპიდების მეტაბოლიზმი, რაც ხელს უწყობს ათეროსკლეროზის განვითარებას. ავიტამინოზი შეიძლება აცილებული იქნას B₆ ვიტამინით თერაპიის გზით.

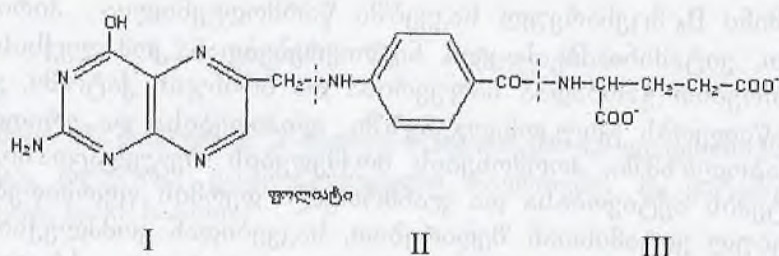
ვიტამინით მდიდარია როგორც მცენარეული, ისე ცხოველური წარმოშობის საკვები: კუნთოვანი ქსოვილი, ღვიძლი, თირკმელი, სიმინდისა და პურის ფქვილი და სხვა. მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორაში ხდება B₆ ვიტამინის სინთეზი, რომელიც შეიწოვება ნაწლავებით. ვიტამინზე ადამიანის დღეღამური მოთხოვნილება 2-3 მგ-ია.

5.2.6. ვიტამინი B₈ – ინოზიტოლი

დღეისათვის ინოზიტოლის 9 იზომერია გამოვლენილი. ინოზიტოლი მონაწილეობს ფოსფოლიპიდების, კერძოდ ფოსფატიდილინოზიტოლის შენებაში, რომელსაც განსაკუთრებული როლი ენიჭება სინაპსური გადაცემის მექანიზმებში. ინოზიტოლი ლიპოტროპული ფაქტორია და არეგულირებს სისხლში ტრიგლიცერიდებისა და შაქრის შემცველობას. ბუნებრივ საკვებ კომპლექსში ის წარმოდგენილია მიოინოზიტოლისა და ფოსფატიდილინოზიტოლის სახით (იხ. ფოსფოლიპიდები).

5.2.7. ვიტამინი B₉ - ფოლიატი

ფოლიატი გამოყოფილი იყო 1941 წელს ისპანახის მწვანე ფოთლებიდან. ფოლიატი ლათინურად (*folium*) ფოთოლს ნიშნავს. ფოლიატი ხელს უწყობს ბაქტერიების ზრდას. მისი თანაობა აუცილებელია მაიმუნებში სისხლის წარმოშობისათვის. ფოლიუმის მჟავა აშენებულია პტერიდინის (I), პარა-ამინობენზოატის (II) და გლუტამატისა (III) ნაშთებისაგან.



საკვებიდან პარა-ამინობენზოატის გამოთიშვისას, დნმ-ის სინთეზის შეკავების გამო, რქემჟავა დუდილის ბაქტერიების ზრდა ჩერდება. სწორედ ამ პრინციპზე შეიქმნა სულფანილამიდის პრეპარატი, რომელიც კონკურენტულად აკავებს პარა-ამინობენზოატის მეტაბოლიზმს და მის ჩართვას ფოლიატის სინთეზის რეაქციებში, რაც ბაქტერიების ცხოველმოქმედებისა და გამრავლებისათვის კრიტიკულადაა მიჩნეული. დადგენილია, რომ ფოლიატი ბიოლოგიურ აქტივობას მხოლოდ ადგენილი ფორმის სახით ამჟღავნებს. ადგენა წარმოებს ნადფH-ის მონაწილეობით. მიიღება ჯერ დიჰიდროფოლიატი, ხოლო შემდეგ, ტეტრაჰიდროფოლიატი.

ტეტრაჰიდროფოლიატი, როგორც კონზიმი, მონაწილეობს ერთნა-
ზშირბადიანი რადიკალების გადატანაში. მისი უშუალო მონაწილე-
ობით ხდება მეთილის ჯგუფის გადატანა ამინომჟავა მეთიონინისა
და აზოტოვანი ფუძის თიმილის სინთეზის დროს, ჰიდროქსიმეთილის
(-CH₂OH) ჯგუფის გადატანა ამინომჟავა სერინის ბიოსინთეზისა და
ალდო-ჯგუფის გადატანა პურიის ფუძის სინთეზისას. რადიკალების
გადატანა წარმოებს მე-5 მდგომარეობაში არსებული აზოტის უშუა-
ლო მონაწილეობით.

ფოლიატი ყვითელი ფერის ნემსისებური კრისტალებია. ცუდად
იხსნება ცივ წყალში, ეთანოლში. შედარებით უკეთ იხსნება ცხელ
წყალში, მდგრადია ჰაერზე.

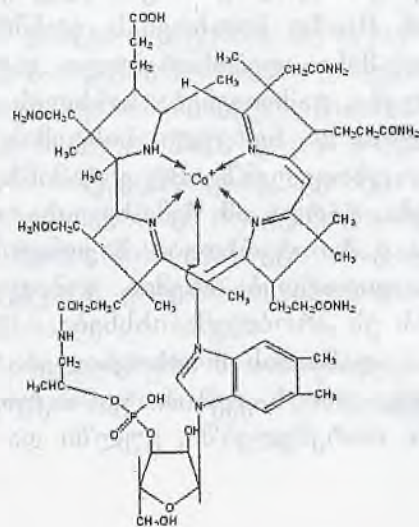
ფოლიატი სინთეზირდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიკროფლორით
და ადვილად ხდება მისი შეწოვა, ამიტომ მასზე ავიტამინოზი პრაქტ-
იკულად არ შეინიშნება. ფოლიატზე დეფიციტი შეიძლება გამოვლინ-
დეს სულფამიდების ან ანტიბიოტიკების ჭარბი რაოდენობით მიღებისას,
როცა მაქსიმალურად ითრგუნება მიკროფლორის ცხოველმოქმედება.

საკვებში ფოლიატის უქონლობა იწვევს ანემიას, სისხლში ლეი-
კოციტების რაოდენობის შემცირებას (ლეიკოპენია), ირღვევა ერითრ-
ოციტებისა და ლეიკოციტების წარმოქმნა, აღინიშნება დაღლილობა,
დეპრესია, ნერვული დარღვევები, იმუნური ფუნქციის დაქვეითება და
ინფექციებისადმი მიდრეკილების გაძლიერება. ადრე, ანემიის დროს,
ბუნებრივი საკვებდანამატის სახით, ორსულ ქალებს აძლევდნენ აუტ-
ოლიზირებულ საფუარას.

ფოლიატით მდიდარია მცენარეული (ისპანახი, კარტოფილი, კომბ-
ოსტო, ცერცვი) და ცხოველური (ღვიძლი, გული, კუნთები, თევზი,
საკვები. ფოლიატის ნაწილობრივი დეპონირება ხდება ღვიძლში. ფო-
ლიატი ბუნებრივ საკვებ პროდუქტებთან კომპლექსის სახით სისხლ-
ით აბსორბირდება 1,2-ჯერ უფრო მეტად და ინახება ღვიძლში 2-2-
ჯერ უფრო ხანგრძლივად, ვიდრე სინთეზური ვიტამინი. ზრდასრული
ადამიანის დღეღამური მოთხოვნილება ფოლიატზე 0,2-0,5 მგ-ია.

5.2.8. ვიტამინი B₁₂ - ანტიანემიური ფაქტორი

ვიტამინი B₁₂-ის აღმოჩენა დაკა-
ვშირებულია სისხლნაკლებობის მექ-
ანიზმის შესწავლასთან. 50-იან წლე-
ბში პრეპარატი მიღებული იყო
კრისტალური სახით. მალე დადგინდა
მისი სტრუქტურა. გაირკვა, რომ მის
შენებაში მონაწილეობს მიკროელე-
მენტი კობალტი. ვიტამინი B₁₂-ის სახ-
ელწოდების ქვეშ გაერთიანებულია



სტრუქტურულად ახლო მდგომი რამდენიმე ნაერთი, რომლებსაც კორინოიდებს უწოდებენ: ციანკობალამინი, ოქსიკობალამინი, აქვოკობალამინი და სხვ.

ვიტამინი B₁₂ იხსნება წყალში, სპირტში. სინათლეზე ის კარგავს ბიოლოგიურ აქტივობას, სიბნელეში ინახება ხანგრძლივად. ვიტამინი B₁₂ თერმოსტაბილურია მჟავე არეში და ექვემდებარება სტერილიზაციას.

როგორც წესი, ვიტამინი B₁₂ წარმოდგენილია მეტაბოლურად აქტიური კოენზიმის ფორმით, რომელიც უპირატესად კონიუგირებულია პეპტიდებთან. ვიტამინი B₁₂-ის უკმარისობისას აღინიშნება ანემია, პერიფერიული ნერვული სისტემის დეგრადაცია და ღერმის მგრძნობიარობის გაზრდა გარე გამდიზიანებლებზე. ის, როგორც სხვა ვიტამინები, ბუნებრივი საკვების კომპლექსებიდან ცხოველების სისხლით 2.6-ჯერ უფრო აქტიურად აბსორბირდება და ინახება ღვიძლში 1.6-ჯერ უფრო ხანგრძლივად, ვიდრე თავისუფალი ვიტამინი.

საკვებში B₁₂ ვიტამინის ნაკლებობისას ადამიანებში ირღვევა ძვლის ტვინში სისხლის წარმოქმნა, ვითარდება ავთვისებიანი ანემია. ავიტამინოზის დროს ერითროციტების რაოდენობა 1 მმ³ სისხლში 4,5 – 5,0 მილიონიდან (ნორმა) 1 – 3 მილიონამდე მცირდება. აღინიშნება დარღვევები ნერვულ სისტემაში, კუჭის ლორწოვანი გარსის ნაწილობრივი ატროფია, საგრძნობლად მცირდება კუჭის წვენის მჟავიანობა.

ვიტამინის მოქმედების მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის საბოლოოდ დაზუსტებული, მაგრამ ბოლო ხანებში მოპოვებული მონაცემების თანახმად, მეთილ-კობალამინი კოენზიმის როლს ასრულებს მეთილირების რეაქციებში, ის მეთილის ჯგუფის დონორია.

ვიტამინი B₁₂-ის სინთეზი არ ხდება არც მცენარეებში და არც ცხოველებში. მისი წყაროა სოკოები და ზოგიერთი მიკროორგანიზმი. მხოლოდ მსხვილი ნაწლავის მიკროფლორით სინთეზირებული ვიტამინი B₁₂ შეიწოვება და ხვდება სისხლსა და სხვა ქსოვილებში, სადაც იქმნება ცილოვანი კომპლექსები. ამით ადამიანი იკმაყოფილებს ვიტამინ B₁₂-ზე მოთხოვნას. ჯანმრთელი ორგანიზმის ღვიძლში 1 მგ-მდე ვიტამინია დეპონირებული. ვიტამინი B₁₂, როგორც სამკურნალო საშუალება, გამოიყენება სისხლის წარმოქმნის გაძლიერების მიზნით, ღვიძლისა და ნერვული სისტემის ზოგიერთი ფუნქციის დარღვევისას.

ცხოველებში B₁₂ ვიტამინზე დეფიციტი პრაქტიკულად არ აღინიშნება, გარდა იმ შემთხვევისა, როცა ნიადაგში არ არის კობალტი, ამის გამო ფერხდება საქონლის მიკროფლორაში ვიტამინის სინთეზი და ვითარდება ანემია. კობალტის მარილებით ნიადაგის გამდიდრებისას ეს პრობლემა იხსნება.

ადამიანის მოთხოვნილება B₁₂ ვიტამინზე უზრუნველყოფილია ცხოველური საკვებით. განსაკუთრებით ჭარბადაა B₁₂ ვიტამინი ღვიძლში, თირკმელებში, გულში და ჩონჩხის კუნთებში. ზრდასრული ადამ-

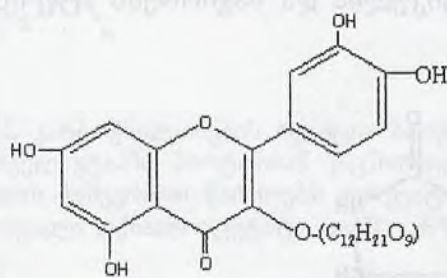
ანის დღედამური მოთხოვნილება ვიტამინ B₁₂-ზე საშუალოდ 3 - 10 მკ-ის ფარგლებში მერყეობს.

5.2.9. ვიტამინი P - განვლადობის ვიტამინი

განვლადობის ვიტამინის (ლათინურად **permeability** - განვლადობა), ჯგუფში გაერთიანებულია ისეთი ნაერთები, რომელთაც ახასიათებთ კაპილარების რეზისტენტობის გაზრდის უნარი. ასეთებია კატექინები, ხალკონები, დიჰიდროხალკონები, ფლავონები, იზოფლავონები, ფლავონოლები და სხვა. ყველა ეს ნაერთი გავრცელებულია მცენარეებში და მათგან მიღებულია P ვიტამინური აქტივობის მქონე ცალკეული წარმომადგენელი: რუტინი, კვერცეტინი, ჰესპერიდინი (ძველი დასახელებით ციტრინი), ნარინგინი, ჩაის კატექინები და სხვა.

რუტინის კრისტალური პრეპარატი ყვითელი ფერისაა, წყალში ძელად იხსნება. რუტინი გამოყოფილია წიწიბურას ფოთლებიდან. ის გლუკოზამნოზისა და კვერცეტინის გლიკოზიდია.

ავიტამინოზის დროს ადამიანებსა და ცხოველებში მატულობს კაპილარების განვლადობა, რასაც თან სდევს სისხლის დენა, ტკივილები სახსრებში, სწრაფი დაღლა და საერთო სისუსტე. რუტინი



რუტინი

P ჯგუფის ვიტამინები მონაწილეობენ ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში და ხელს უწყობენ ორგანიზმში მიმდინარე ბიოლოგიურ ჟანგვით პროცესებს. P ვიტამინის გავლენით კავდება ენზიმ ჰიალურონიდაზას მოქმედება. ეს ხელს უწყობს ორგანიზმში ჰიალურონის მჟავას დაგროვებას და შემაერთებული ქსოვილების შეკავშირებას, გამტარი ტურტლების კედლების გამტკიცებას. გაირკვა, რომ ამ რეაქციებში პარალელურად მონაწილეობს ასკორბინის მჟავა, მისი თანაობისას საგრძნობლად მატულობს P ვიტამინის ეფექტი. P ვიტამინით მდიდარია ჟურძენი, ვაშლი, შავი მოცხარი, ატამი, მსხალი და სხვა.

სამწუხაროდ, P ვიტამინზე ადამიანის დღედამური მოთხოვნილება დადგენილი არ არის, მაგრამ მკურნალობის დროს მისი დოზა 150 მკ-ს აღემატება.

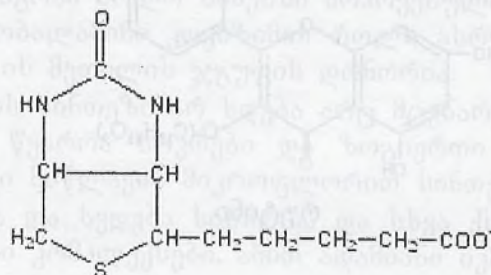
5.2.10. ვიტამინი H - ბიოტინი

1935 წელს კვერცხის გულიდან გამოყოფილი იქნა ნივთიერება რომელსაც საფუერის ზრდის ფაქტორი უწოდეს. ის აშენებულია ვალერიანის მჟავას, თიოფენითა და შარდოვანათი წარმოქმნილი ბირთვისაგან. 250 კგ კვერცხის მშრალი ყვეთიდან მომზადებული იქნა 1მგ კრისტალური ზრდის ფაქტორი. მას ცხოველებისათვის სასიცოცხლო მნიშვნელობა აღმოაჩნდა და ამიტომ ბიოტინი უწოდეს. "ბიოს"-ბერძნულად სიცოცხლეს ნიშნავს.

ბიოტინი გამძლეა მაღალი ტემპერატურისადმი მჟავე და ტუტე არეში. კარგად იხსნება წყალსა და სპირტში.

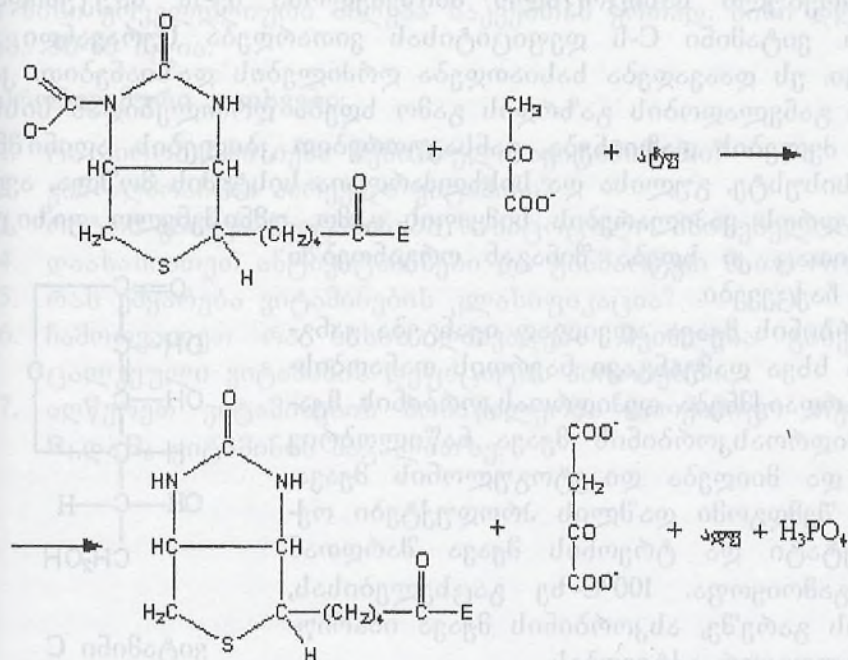
ბიოტინი ენზიმ კარბოქსილაზას კოენზიმი. ენზიმს უკავშირდება აქტიური ცენტრის ამინომჟავა ლიზინის ϵ -ამინოჯგუფით. ბიოტინი მონაწილეობს ცხიმოვანი მჟავების, აცეტილ-კოA-ს, მალონილ-კოA-ს, ოქსალაოცეტატის სინთეზში. კარბოქსილირებისას ჯერ ბიოტინილ-ენზიმი-(E) განიცდის კარბოქსილირებას, ხოლო შემდეგ, ის გადაიტანება სუბსტრატზე.

პროცესი ენერგეტიკულია და საჭიროებს ატფ-ის თანაობას.



ბიოტინი

ჯერ კიდევ 1915 წელს ნაჩვენები იყო ცხოველებზე უმი კვერცხის ტოქსიკური გავლენა. მოგვიანებით უმი კვერცხში აღმოჩენილი იქნა ცილა ავიდინი, რომელიც იკავშირებს ბიოტინს და ხელოვნურად იწვევს ავიტამინოზს.



სურათი 5.2.10.1. კარბოქსილირების რეაქცია ბიოტინის მონაწილეობით. რეაქციის პირველ ეტაპზე ბიოტინთან კაცშირდება კარბოქსილის ჯგუფი რომლის მეშვეობით წარმოებს პირუვატის კარბოქსილირება, მიიღება თავისუფალი ოქსალოცეტატი და E-ენზიმი კოფერმენტით.

კვერცხის თერმული დამუშავების შემდეგ ცილა ავიდინი განიცდის დენატურაციას, კარგავს ბიოტინის დაკავშირების უნარს და ორგანიზმზე მისი უარყოფითი გავლენა არ აღინიშნება.

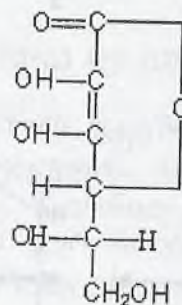
H ავიტამინოზი ძნელი დასადგენია, ვინაიდან კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მიკროფლორით ხდება მისი სინთეზი. ამიტომ, მხოლოდ ხელოვნურად, უმი კვერცხის ჭარბი რაოდენობით მიღების პირობებში შეიძლება გამოვლინდეს ავიტამინოზის ნიშნები, კანის ანთება (დერმატიტი), თმების ცვენა, ფრჩხილების დაზიანება, ტკივილები კუნთებში, დაღლილობა, ძილი, დეპრესია და სხვა.

H ვიტამინით მდიდარია კვერცხის გული, ღვიძლი, თირკმელები, რძე, კარტოფილი, ხახვი და ისპანახი. H ვიტამინზე ადამიანის დღეღამური მოთხოვნილება 150-200 მკგ-ია.

5.2.11. ვიტამინი C - ასკორბინის მჟავა

ვიტამინი C პირველად გამოყოფილი იყო ლიმონის წვენიდან. მისი განსაკუთრებული სასიცოცხლო მნიშვნელობა მე-18 საუკუნიდანაა ცნობილი. ვიტამინი C-ს დეფიციტისას ვითარდება სურავანდი ანუ სკორბუტი. ეს დაავადება ხასიათდება ღრძილების დაზიანებით. კაპილარების განვლადობის გაზრდის გამო ხდება ღრძილებიდან სისხლის დენა, ძვლების დაზიანება, განსაკუთრებით კბილების. აღინიშნება საერთო სისუსტე, გულისა და სისხლძარღვთა სისტემის მოშლა, ავიტამინოზის დროს კაპილარების სიმკიფის გამო, უმნიშვნელო ფიზიკური დაზიანებითაც კი ხდება შინაგან ორგანოებში სისხლის ჩაქცევები.

ასკორბინის მჟავა აღვილად იუანგება ჟანგბადის ან სხვა დამჟანგავი ნაერთის თანაობისას და გარდაიქმნება დეჰიდროასკორბინის მჟავად. დეჰიდროასკორბინის მჟავა ნაწილობრივ იშლება და მიიღება დიკეტოგულონის მჟავა, რომლის შემდგომი დაშლის პროდუქტები ოქსალოაცეტატი და ტრეონის მჟავა შარდთან ერთად გამოიყოფა. 100°C-ზე გაცხელებისას, ჟანგბადის გარეშე, ასკორბინის მჟავა ინარჩუნებს ბიოლოგიურ აქტივობას.



ვიტამინი C

ვიტამინი C მონაწილეობს კოლაგენის, კარნიტინისა და ნეიროგადამცემების ბიოსინთეზში, აძლიერებს დერმის აბსორბციას, ამჟღავნებს ანტიოქსიდანტურ და ანტიკანცეროგენულ თვისებას, იცავს დაჟანგვისაგან ფოლიატსა და ვიტამინ E-ს. ბუნებრივი საკვების კომპლექსებიდან მისი აბსორბცია სისხლით, თავისუფალ პრეპარატთან შედარებით, 1.8-ჯერ უფრო მაღალია. ასკორბინის მჟავათი მდიდარი საკვებდანამატით კვებისას სისხლის პლაზმაში სუმარული ქოლესტეროლის, LDL+VLDL-ის და ტრიგლიცერიდების რაოდენობა, შესაბამისად 77%, 66% და 40%-ით მცირდება, საგრძნობლად კავდება ათეროსკლეროზის განვითარება.

ასკორბინის მჟავა განიხილება როგორც წყალბადის ატომების არასპეციფიკური გადამტანი, მონაწილეობს ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში, უზრუნველყოფს HS-ენზიმების სულფჰიდრილის ჯგუფების სტაბილიზაციას.

ასკორბინის მჟავათი აქტივდება არგინაზა, ამილაზები, უჯრედშიდა პროტეინაზები, მონაწილეობს თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდული ჰიდროქსიკორმონების სინთეზში. ასკორბინის მჟავას ნატრიუმისა და რკინის მარილები გამოიყენება სამკურნალოდ. ვიტამინი C არ არის აღმოჩენილი მიკროორგანიზმებში.

ასკორბინის მჟავათი მდიდარია ასკილი, ლიმონი, შავი მოცხარი და ბოსტნეული. მცენარეებისაგან განსხვავებით, ადამიანებსა და ცხოველებს არ გააჩნიათ ასკორბინის მჟავას სინთეზის უნარი და საჭიროა მისი ყოველდღიური მიღება საკვებთან ერთად. მისი დღეღამური ნორმა 50-70 მგ-ია.

პრობლემური კითხვები:

1. რა პირობებში იქნა შენიშნული ავიტამინოზი?
2. ვინ აღმოაჩინა პირველი ვიტამინი?
3. რატომ ენიჭება ვიტამინებს სასიცოცხლო მნიშვნელობა?
4. დაახასიათეთ ანტივიტამინები და განმარტეთ მათი როლი.
5. რას ემყარება ვიტამინების კლასიფიკაცია?
6. ჩამოთვალეთ რა სახის დაავადება შეიძლება განვითარდეს ცალკეული ვიტამინის დეფიციტის პირობებში.
7. აღწერეთ ვიტამინების მონაწილეობა ბიოქიმიურ რეაქციებში B₁ და B₆ ვიტამინის მაგალითზე.

თავი მეექვსე

6. ჰორმონები

ჰორმონები ორგანული ბუნების ნაერთებია რომლებიც წარმოიქმნება ცოცხალი ორგანიზმების სპეციალიზირებულ ენდოკრინულ ორგანოებში, ქსოვილებსა და უჯრედულ სისტემაში, უშუალოდ გადადის სისხლში და არეგულირებს მათში მიმდინარე მეტაბოლურ პროცესებსა და ფუნქციურ მოქმედებას. ვინაიდან ჰორმონებისათვის არ არის სპეციალური სადინარი ამის გამო ჰორმონების მასინთეზირებულ ორგანოებსა და ქსოვილებს კლოდ ბერნარმა შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლები უწოდა. ტერმინი ჰორმონი პირველად 1905 წელს ბეილისა და სტარლინგის მიერ იყო შემოღებული. ის ბერძნული სიტყვა hormao-დანაა ნაწარმოები და ამოძრავებას ნიშნავს.

იმისათვის, რომ ნივთიერება ჰორმონად ვაღიაროთ, საჭიროა დადგენილი იქნას: 1. რეცეპტორთან ჰორმონის დაკავშირების სპეციფიკურობა აგონისტებისა და ანტაგონისტების გამოყენებით; 2. რეცეპტორთან ჰორმონის დაკავშირება უნდა იყოს გაჯერებადი; 3. რეცეპტორთან ჰორმონის დაკავშირების შედეგად უნდა გამოვლინდეს ბიოლოგიური ეფექტი მისი in vivo კონცენტრაციის ფარგლებში. ჰორმონების მოქმედება უჯრედში შეიძლება განხორციელდეს პლაზმური მემბრანის ზედაპირზე არსებული რეცეპტორებიდან მეორადი მესენჯერების მეშვეობით ან უჯრედის შიგნით რეცეპტორებთან დაკავშირებისა და სასიგნალო კომპლექსის ფორმირებით.

ჰორმონების რეცეპტორებში გამოიყოფა სულ მცირე ორი ან ორზე მეტი დომენი: ჰორმონის შემცნობი, დამაკავშირებელი (რეცეპტორ-ეფექტორული კავშირი) და სიგნალის აღმოცენების დომენი, რითაც უზრუნველყოფა ჰორმონის მოქმედება. სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორში გამოვლენილი იქნა 4 დომენი: ჰორმონისა და დნმ-ის სპეციფიკურად დამაკავშირებელი, ტრანსკრიპციის გამააქტივებელი, სარეგულაციო და სპეციფიკური ცილების დამაკავშირებელი დომენები.

ჰორმონების მოქმედება ვლინდება როგორც ბიოქიმიური ციკლის მოქმედების დონეზე, რაც სწრაფ რეაგირებას ექვემდებარება, ისე გენეტიკური აპარატის დონეზე ცილებისა და ენზიმების ინდუქციური სინთეზის გზით (დროში დაყოვნებული რეაქცია). ჰორმონების ნაკლებობისას ან მისი უქონლობის დროს, ცხოველურ ორგანიზმებსა და ადამიანებში ვითარდება მრავალი მძიმე დაავადება.

პირველი ასეთი დაავადება გამოვლენილი იყო 1849 წელს ადისონის მიერ და მის პატივსაცემად მას ადისონის დაავადება უწოდეს, რაც თირკმელზედა ჯირკვლის დაზიანებით არის გამოწვეული. ამ დროს აღინიშნება კანის ქსოვილის სპეციფიკური პიგმენტაცია.

დღეისათვის გამოვლენილი და შესწავლილია 60-ზე მეტი ჰორმონი. სამწუხაროდ, ბევრი მათგანის სტრუქტურა და მოქმედების მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის დაზუსტებული. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ჰორმონები ორგანიზმში ძალზე მცირე რაოდენობითაა, ჰომოგენური სახით მათი მიღება ძალზე რთულია და საკმაოდ ძვირიც ჯდება, მოთხოვს ცოცხალი ქსოვილის დიდ რაოდენობას. მაგალითად, 1 მგ თირეოტროპინ-რილიზინგ ფაქტორის მისაღებად საჭიროა 7ტ ჰიპოთალამუსი ანუ 5 მილიონი ცხვარი.

ჰორმონები თვისობრივად განსხვავდებიან ცოცხალ ორგანიზმში არსებული სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებისაგან (კინინები, პროსტაგლანდინები, და ა.შ.) და ენზიმებისაგან. თუ ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებითა და ენზიმებით კონკრეტული ენზიმური რეაქცია რეგულირდება, ჰორმონებით რეგულირდება ნივთიერებათა ცვლის ერთ რომელიმე ციკლი.

ჰორმონებისათვის დამახასიათებელია:

1. დისტანციური მოქმედება—ეფექტორული უბანი დაცილებულია სეკრეციის უბნიდან.
2. "სამიზნე ქსოვილებსა და ორგანოებზე" სპეციფიკური მოქმედება.
3. ჰორმონების დაბალი კონცენტრაციის პირობებში მაღალი ბიოლოგიური აქტივობა. ჰორმონების მაქსიმალური ეფექტის გამოსავლენად კონცენტრაცია 10^{-15} – 10^{-9} მოლი/ლ არ აღემატება.
4. ჰორმონების ინაქტივაცია ხდება სპეციფიკური პეპტიდაზებით დაშლის შედეგად. ჰორმონების ნახევარდაშლის პერიოდი რამდენიმე წუთით განისაზღვრება.

შინაგანი სეკრეციის ენდოკრინული სისტემა გამოირჩევა სირთულითა და მრავალფეროვნებით. ენდოკრინული სისტემით რეალიზდება ჰორმონების ბიოსინთეზი, სეკრეცია, აქტივაცია, ცირკულაცია სისხლში, უჯრედშიგა სტრუქტურებში ტრანსპორტი, რაც რიგ შემთხვევაში სპეციფიკური რეცეპტორებით ხორციელდება.

ბოლო წლებში საკმაოდ გაფართოვდა ჩვენი წარმოდგენები ჰორმონების მოქმედების მექანიზმების შესახებ. დადგენილი იქნა, რომ ჰორმონების მოქმედება ხორციელდება ენდოკრინული, პარაკრინული და აუტოკრინული გზით.

პარაკრინული ეწოდება ჰორმონების ლოკალურ მოქმედებას სისხლში ცირკულაციის გარეშე. პარაკრინული მოქმედების კარგი მაგალითია სტეროიდების მოქმედება საკვერცხეებზე და ანგიოტენზინ II-ის მოქმედება თირკმელებზე.

აუტოკრინული ეფექტის დროს ჰორმონები მოქმედებენ საკუთრივ უჯრედებზე, სადაც ხდება მათი სინთეზი და სეკრეცია. მაგალითად, ინსულინი უკუკავშირით თრგუნავს β -უჯრედებიდან მის სეკრეციას. მსგავს მექანიზმებს პრინციპული მნიშვნელობა ენიჭება ავთვისებიანი

სიმსივნის განვითარების პროცესში, როცა სხვადასხვა ონკოგენი, აუტოკრინული მექანიზმით ააქტივებს კიბოს უჯრედების პროლიფერაციასა და სიმსივნის განვითარების პროცესს.

გაირკვა აგრეთვე რომ ნაერთები, რომელთაც ადრე არ მიიჩნევდნენ ჰორმონებად (მაგ. ლომფოკინები), დღეს ჰორმონებად არიან აღიარებული. საგულისხმოა ისიც, რომ გული, ღვიძლი, თირკმელი და ცხიმოვანი ქსოვილი აგრეთვე მოქმედებენ როგორც ენდოკრინული ჯირკვლები.

საკმაოდ რთული აღმოჩნდა ჰორმონების კლასიფიკაცია, თუმცა სტრუქტურისა და ქიმიური შედგენილობის გათვალისწინებით მაინც მოხერხდა მათი კლასიფიკაცია. ჰორმონები 5 ჯგუფად იქნა დაყოფილი:

1. პეპტიდური, 2. პოლიპეპტიდური, 3. გლიკოპროტეინული, 4. ამონომჟავაერგული და 5. სტეროიდული ჰორმონები.

1. პეპტიდურ ჯგუფში გაერთიანებულია: ინსულინი, ზრდის ჰორმონები, პარათირეოიდული ჰორმონი და პროლაქტინი.
2. პოლიპეპტიდური ბუნებისაა: ადენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, გლუკაგონი, ჰიპოთალამუსის რილიზინგ ჰორმონები, ვაზოპრესინი და ოქსიტოცინი.
3. გლიკოპროტეინული ტიპის ჰორმონებია: ჰოპოფიზის ფოლიკულომასტიმულირებელი, მალუტეინიზირებელი და თირეოტროპული ჰორმონები.
4. ამონომჟავაერგული ტიპის ჰორმონებია: ტირეოიდული ჰორმონები – თიროქსინი და ტრიოდ თირონინი.
5. სტეროიდული ჰორმონების ჯგუფში გაერთიანებულია ჰიდროკორტიზონი, ანდროსტენდიონი, ესტრადიოლი, ესტრონი, პროჯესტერონი, ტესტოსტერონი და ალდოსტერონი.

სამიზნე უჯრედებზე ჰორმონების მოქმედება დამოკიდებულია სისხლში ჰორმონების კონცენტრაციაზე, ალბუმინებითა და გლობულინებით მათ ტრანსპორტზე, სისხლში თავისუფალი ჰორმონების თანაობაზე (ცილებთან ბმულ მდგომარეობაში ჰორმონები არააქტიური), სისხლში ჰორმონების მიმართ ანტისხეულების არსებობაზე (პლაზმაში ჰორმონების ინაქტივაცია შესაძლებელია სპეციფიკური ანტისხეულებით, ჰორმონებს შორის ანტაგონიზმზე (ინსულინის საწინააღმდეგო მოქმედებით ხასიათდება გლუკაგონი, სომატოტროპინი, კორტიზოლი, თირეოიდული ჰორმონები და კატექოლამინები), სამიზნე ქსოვილებში ჰორმონების სპეციფიკური რეცეპტორების არსებობაზე, რომელთა მეშვეობით ხორციელდება ბიოლოგიური პროცესების გააქტივება ან შეკავება, ჰორმონების მოქმედებით სამიზნე უჯრედებში ბიოლოგიურად აქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნაზე.

აღნიშნულიდან გამომდინარე დღეისათვის მიღებულია ჰორმონების მოქმედების 5 ძირითადი მექანიზმი: უჯრედების მემბრანების განვლადობის შეცვლა საქარიდების, ამინომჟავების, იონებისა და წყლის

მომართ, უჯრედშიგა ორგანიზებული ენზიმების კონტაქტური აქტივაცია, ენზიმების ინდუქციური ბიოსინთეზი, ადენილატციკლაზური სისტემის აქტივაცია და მეორადი მესენჯერების ბიოსინთეზი.

1966 წელს საზერლანდის მიერ შემოთავაზებული იყო ჰორმონების მოქმედების სარეალიზაციო პირველადი და მეორადი მესენჯერების სისტემა. პირველად მესენჯერად აღიარებულია თავად ჰორმონი, ხოლო მეორადი მესენჯერებია ციკლური ნუკლეოტიდები, ინოზიტოლტრიფოსფატი, ნუკლეოტიდები, დიაცილგლიცერიდები, არაქიდონის შევაა, კალციუმის იონები და სხვ. ეს თეორია ეფუძნება 4 ძირითად პრინციპს: 1. უჯრედის ზედაპირზე არსებობს სპეციფიკური რეცეპტორები და მხოლოდ მათთან დაკავშირების შემდეგ ხდება ჰორმონის მოქმედების რეალიზაცია, 2. უჯრედის ზედაპირზე მემბრანაში ჰორმონ-რეცეპტორული კომპლექსით აქტივდება ადენილატ- და გუანილატციკლაზა, რომელთა მოქმედების შედეგად, მაგნიუმის იონების თანაობისას, ატფ-იდან და გტფ-დან ხდება ც-ამფ-ისა და ც-გმფ-ის ბიოსინთეზი, 3. ც-ამფ-ით აქტივდება პროტეინკინაზური სისტემა კალციუმის იონების თანაობისას.

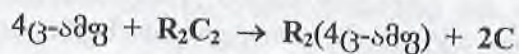
განსაკუთრებული ინტერესი გამოიწვია ც-ამფ საპასუხო ელემენტისა და მისი დამაკავშირებელი ცილის აღმოჩენამ. ც-ამფ ამინოტერმინალური დომენით უკავშირდება საპასუხო ელემენტს ფოსფორილირებული სერინით, რაც იწვევს ც-ამფ-ით ტრანსაქტივაციას. ც-ამფ-ზე საპასუხო ელემენტი, სპეციფიკურ ცილებთან ერთად (p300), ურთიერთქმედებენ სასიგნალო მოლეკულებთან, რომელთა შორის ერთ-ერთი წარმომადგენელია აქტივატორი ცილა-1, სიგნალის გადამცემი, ტრანსკრიპციის აქტივატორი (sgta, STATS), ბირთვის რეცეპტორი და ც-ამფ-ზე საპასუხო ელემენტის დამაკავშირებელი ცილა. ზოგადი რეაქცია შეიძლება შემდეგი სახით წარმოვიდგინოთ:

რეცეპტორი → ც-ამფ → ც-ამფ-ზე საპასუხო ელემენტის
დამაკავშირებელი 300 kDa მოლეკულური მასის მქონე ცილა (p300).

ც-ამფ მრავალი ჰორმონის მეორადი მესენჯერია. ჰორმონების განსაკუთრებული ჯგუფის თანაობისას აღინიშნება ც-ამფ-ის მასინთეზირებული ენზიმის ადენილატციკლაზას გააქტივება (გლუკაგონი, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, კალციტონინი, კორტიკოტროპინ-რელიზინგ ჰორმონი და სხვა). ზოგიერთი ჰორმონი კი აკავებს ადენილატციკლაზას მოქმედებას (სომატოსტატინი, ანგიოტენზინი II, ადრენერგინები, აცეტილქოლინი). ჰორმონების გამააქტივებელი თუ შემაკავებელი ეფექტი ქსოვილსპეციფიკურია და არსებითად განსხვავდება რაოდენობრივი მაჩვენებლის მიხედვით. პრაქტიკულად, ის მთლიანად დამოკიდებულია ცილა-რეცეპტორის ეფექტორული სისტემის გააქტივებაზე.

ჰორმონების მოქმედებაზე გავლენას ახდენს მრავალი ტოქსინი, რომელთა მოქმედებით იცვლება ადენილატციკლაზური აქტივობა. დადგენილია, რომ როგორც ქოლერის (*cholera*), ისე ყივანახველას (*Pertusses*) ტოქსინი შეუქცევადად ააქტივებს ადენილატციკლაზას მისი სუბერთეულის ადფ-რიბოზილირებით, რასაც თან სდევს სუბერთეულის გტფ-აზური აქტივობის შეკავება, შედეგად, ადენილატციკლაზა პერმანენტულად რჩება გააქტივებულ მდგომარეობაში, რაც იწვევს ჰორმონის გახანგრძლივებულ მოქმედებას, რასაც შედეგად მოსდევს ნივთიერებათა ცვლისა და სათანადო ფუნქციების მოშლა.

ადენილატციკლაზა წარმოდგენილია პლაზმური მემბრანის შიდა მხარეს, სადაც ხდება ატფ-დან მეორადი მესენჯერის ც-ამფ-ს სინთეზი. რეაქცია რეგულირდება სპეციფიკური ცილებით. ც-ამფ-ით ხდება პროტეინკინაზას გააქტივება, რაც იწვევს ადენილატციკლაზას კატალიზურ (C) და რეგულატორულ (R) სუბერთეულებად დაშლას:



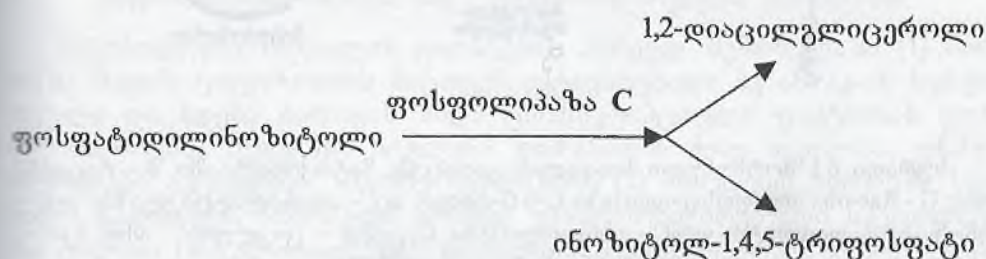
თავისუფალი კატალიზური (C) სუბერთეულით ხდება სხვადასხვა ცილების ფოსფორილირება, სერინის ან თრეონინის თავისუფალი პიდროქსილის ჯგუფის დონეზე, რაც ატფ-ის γ -ფოსფორის ხარჯზე წარმოებს.

დღეისათვის 100-ზე მეტი პროტეინკინაზაა გამოვლენილი, რომლებიც განსხვავდებიან მოლეკულური მასებით, ცილების, პიდროქსიამინომჟავებისა და ატფ-ის მიმართ სპეციფიკური თვისობით. სერინისა და თრეონინის დონეზე ცილების ფოსფორილირებით იცვლება მათი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები და შესაბამისად ფუნქცია. ცილების ფუნქციაზე დადებითი ან უარყოფითი გავლენა განისაზღვრება მათი ფოსფორილირებით ან დეფოსფორილირებით, რაც შესაბამისად, პროტეინკინაზებითა და ფოსფოპროტეინფოსფატაზებით ხორციელდება. ასეთ პირობებში მიზანმიმართულად იცვლება ცილების ფუნქცია, ენზიმების აქტივობა, იონური არხებისა და სატრანსპორტო სისტემების მოქმედება, გენეტიკური აპარატის ექსპრესია-დერეპრესია და სხვა. მაგალითისათვის გავიხსენოთ, ფოსფორილირებული ფოსფორილაზა აქტიურია (a), დეფოსფორილირებული კი - არააქტიური (b).

ადენილატციკლაზას პარალელურად ცოცხალ ორგანიზმებში აღმოჩენილი იქნა გუანილატციკლაზაც, რომლის მოქმედებით გტფ-დან წარმოიქმნება ციკლური გუანოზინმონოფოსფატი (ც-გმფ), რომელიც აგრეთვე რიგი ჰორმონის მეორადი მესენჯერის ფუნქციას ასრულებს. გამოვლენილია ც-გმფ-ის მასინთეზირებელი გუანილატციკლაზას თავისუფალი და მემბრანასთან დაკავშირებული ორი ფორმა. ორივე ენზიმი მკვეთრად განსხვავდება ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით, სუბსტრატისადმი თვისობით. მისი გამააქტივებელი ეფექტორებია ატრიოპეპტიდები და აზოტის ოქსიდი. ატრიოპეპტიდების მოქმედებით ვითარდ-

ება დიურეზი, ვაზოდილატია, ნატრიურეზი. პარალელურად კავდება ადლოსტერონის სეკრეცია, რაც გულის კუნთთან მათი დაკავშირებითა და მემბრანული გუანილატციკლას გააქტივებით უნდა იყოს განპირობებული. ვაზოდილატია ხსნადი გუანილატციკლას გააქტივებითაა განპირობებული და იწვევს გლუვი კუნთების მოდუნებას. რეაქცია აქტივდება აზოტის ოქსიდით, ნიტროგლიცერინით და ნატრიუმის ნიტრიტით. გუანილატციკლას დამშლელი ენზიმის მოქმედების შეკავებისას ძლიერდება და ხანგრძლივდება ც-გმფ-ით გამოწვეული კრუნჩხვები, რაც პრაქტიკულად, ც-გმფ-ის მსგავსად, პროტეინკინაზების გააქტივებაში აისახება. კუნთებში, ც-გმფ-ით და ც-გმფ-ზე დამოკიდებული პროტეინკინაზათი ხდება მიოზინის მსუბუქი სუბერთეულის ფოსფორილირება და კუნთის მოდუნება.

ამგვარად, ჰორმონების ზემოქმედების პირობებში, მეორადი მესენჯერების საშუალებით, მიზანმიმართულად ხდება მეტაბოლური პროცესების მოდულაცია. ქვემოთ, სქემის სახით მოცემულია ფოსფატიდ-ილინოზიტოლის ფოსფოლიპაზათი დაშლის შემდეგად ბიოლოგიურად აქტიური პროდუქტების, დიაცილგლიცეროლისა და ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატის წარმოქმნა:

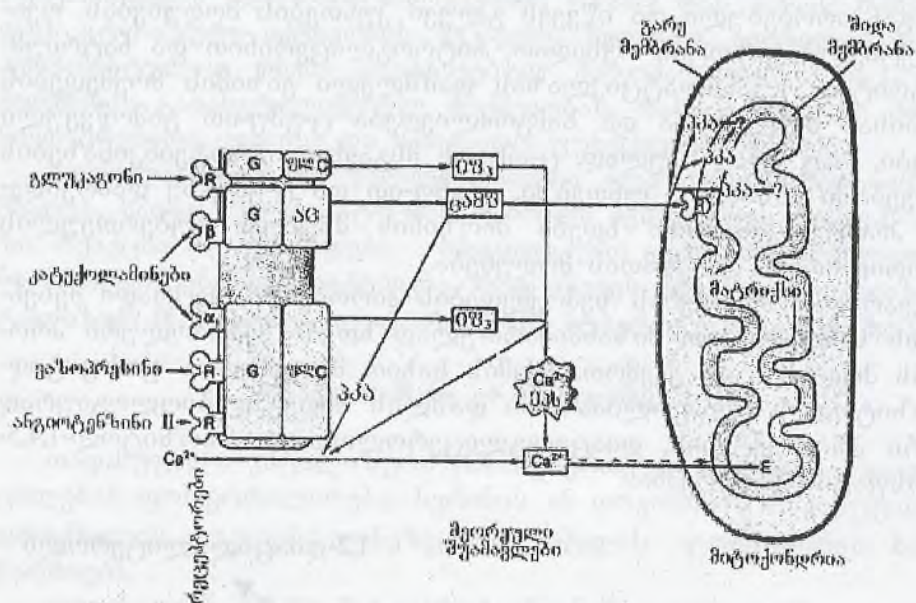


საგულისხმოა, რომ მრავალი პეპტიდური ბუნების ჰორმონი (ინსულინი, ანგიოტენზინი, ზრდის ჰორმონი, ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორები, ოქსიტოცინი, პროლაქტინი, სომატოსტატინები) არ ავლენს თავის მოქმედებას ადენილატციკლასური სისტემის გზით. ზოგიერთი წარმომადგენელი მოქმედებს კალცი-კალმოდულინ დამოკიდებული მექანიზმით.

ჰორმონების მოქმედების მეორე შესაძლო მექანიზმია ენდოციტოზის გზით უჯრედშიდა მექანიზმებში მათი ჩართვა. რეაქცია ხორციელდება როგორც უჯრედების პლაზმაში, ისე სუბუჯრედული ორგანოების დონეზე. ბირთვისა და მიტოქონდრიის მაგალითზე ნაჩვენები იქნა რეაქციის დამთავრების შემდეგ თავისუფალი რეცეპტორის განთავსება მემბრანის ზედაპირზე. პროცესი რეციკლიზაციის სახელითაა ცნობილი.

უჯრედის ბირთვებზე მოქმედი ჰორმონები, მაგალითად სტეროიდები, ციტოპლაზმის რეცეპტორებთან კომპლექსის სახით შედის ბირთვში, უკავშირდება ბირთვული ქრომატინის რეცეპტორებს და არეგულირებს გენეტიკური აპარატის მოქმედებას.

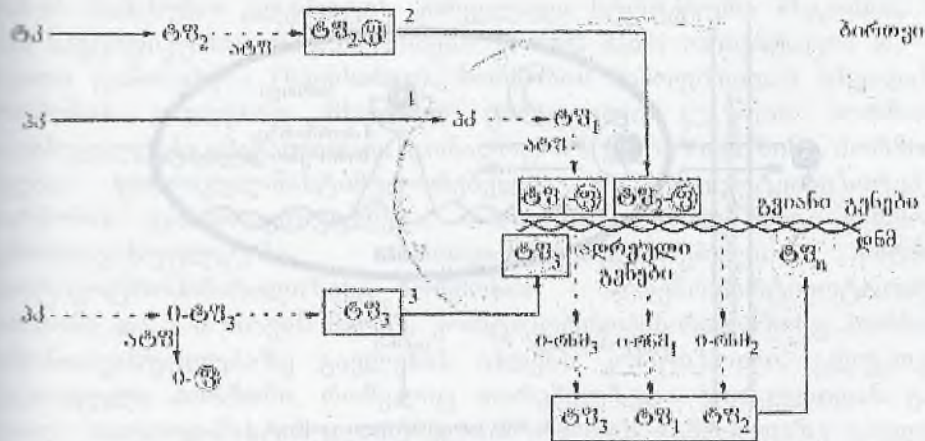
გადაცემის სამი ძირითადი მექანიზმი სქემატურადაა მოცემული სურათებზე 6.1. და 6.2.-ზე ჩვენს მიერ მოდიფიცირებული კულინსკის მოდელის მიხედვით.



სურათი 6.1. ჰორმონული სიგნალის გადაცემა მიტოქონდრიაში. R – რეცეპტორი; G – Ras-ისა და ფოსფოლიპაზა C-ს G-ცილა; აC – ადენილატციკლაზა; იფ3 – ინოზიტრიფოსფატი; ფლC – ფოსფოლიპაზა C; ცამფ – ციკლური - ამფ; პკა – პროტეინკინაზა ა; E – ენზიმი.

როგორც სურათი 6.1-დან ჩანს მიტოქონდრიაში მეტაბოლური სიგნალების გადაცემაში რეცეპტორებთან ერთად, მეორადი მესენჯერების სახით მონაწილეობენ ინოზიტრიფოსფატი (იფ3), კალციუმის იონები და ც-ამფ, რომლებიც მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის ღონეზე მოქმედებენ რეცეპტორებისა და პროტეინკინაზების გზით.

რაც შეეხება ბირთვს, ამ შემთხვევაში უჯრედგარე მეტაბოლური სიგნალებით ენზიმების აქტივობის მოდულაცია განპირობებულია ბირთვში ჰორმონის შეღწევადობით. როგორც უკვე აღვნიშნეთ ამ თვისებით ბევრი ჰორმონი არ გამოირჩევა. ბირთვში შეუღწევადი ჰორმონების მოქმედება ძირითადად მეორადი შუამავლების ანუ მეორადი მესენჯერების მეშვეობით წარმოებს. როგორც სურათი 6.2-დან ჩანს სარგებულად პროცესში აქტიურად არის ჩართული კინაზები (ტიროზინკინაზა-ტკ, პროტეინკინაზა-პკ) და ფოსფორილირებული ტრანსკრიპციული ფაქტორები (ტფ-ფ), ენერგეტიკული წყაროა ატფ, რომელთა უშუალო მონაწილეობით ი-რნმ-ების, ცილებისა და ცილა ენზიმების სინთეზი სამი ძირითადი მექანიზმით ხორციელდება (სურათი 6.2.).

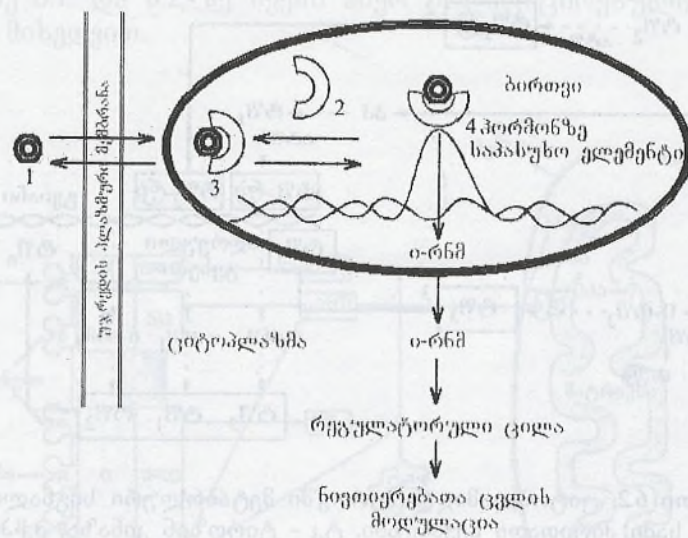


სურათი 6.2. ციტოპლაზმიდან ბირთვში მეტაბოლური სიგნალის გადაცემის სამი ძირითადი მექანიზმი. ტკ - ტიროზინ კინაზა; პკ-პროტეინ კინაზები; ტფ (1, 2, 3) - ტრანსკრიპციული ფაქტორები; ტფ₁ - 2 (ფ) - ფოსფორილირებული ტრანსკრიპციული ფაქტორი; ი-რნმ (1, 2, 3) - ინფორმაციული რნმ-ები. ი-ფ - ფოსფორილირებული ინჰიბიტორი.

მეტაბოლური სიგნალის გადაცემის პირველ შემთხვევაში (1) ბირთვში შედის ციტოზოლის მიტოგენ აქტივირებადი პკ ან პკ-ას სუბერთეული და ხდება ბირთვის შიდა ტრანსკრიპციული ფაქტორის ფოსფორილირება, შედეგად, იცვლება დნმ-ისადმი მისი თვისობა, დნმ-ის მოქმედება აქტივდება. მეორე მექანიზმის (2) მიხედვით ბირთვში სიგნალი გადაიცემა არა პკ-თი არამედ ფოსფორილირებული სპეციფიკური ცილით (მაგალითად Stat), რომელიც შედის მემბრანაში და უკავშირდება დნმ-ს. ამ მომენტამდე აღნიშნული არაფოსფორილირებული ცილა იმყოფება ლატენტურ მდგომარეობაში. მეტაბოლური სიგნალის გადაცემის მესამე (3) ვარიანტის მიხედვით უჯრედის ზრდის ფაქტორის მოქმედება რეალიზდება ტრანსკრიპციული ფაქტორებით, რომელთა უშუალო მონაწილეობით აქტივდება ადრეული გენები. ფოსფორილირების შედეგად მას ჩამოსცილდება რეპრესორი. გააქტივებული თავისუფალი ტრანსკრიპციული ფაქტორი შედის ბირთვში, ააქტივებს დნმ-ს და იწვევს სპეციფიკური ცილების მიზანმიმართული სინთეზი.

ამ თვალთახედვით განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს გლუკოკორტიკოიდები, რომლებიც სპეციფიკურად უკავშირდება დნმ-ის "ჰორმონის საპასუხო ელემენტს" და იწვევს გენების მიზანმიმართულ გააქტივებას, ი-რნმ-ისა და ცილა/ცილების სინთეზის გაძლიერებას, შედეგად იცვლება მეტაბოლური პროცესები (სურათი 6.3). დღეისათვის უკვე დადგენილია ზოგიერთ დნმ-ის ჰორმონზე საპასუხო ელემენტების პირველადი სტრუქტურა (ცხრილი 6.1).

გადიქცევის სამი ძირითადი მექანიზმი სტეროიდული ჰორმონების მოქმედებაშია: 1. პირდაპირი მოქმედება (სურათი 6.1), 2. რეცეპტორული მოქმედება (სურათი 6.2) და 3. პირდაპირი მოქმედება (სურათი 6.3).



სურათი 6.3. სტეროიდული ჰორმონის გავლენა სამიზნე უჯრედში ნივთიერებათა ცვლაზე. 1. ჰორმონი, 2. რეცეპტორი, 3. ჰორმონ-რეცეპტორული კომპლექსი, 4. ჰორმონის დაკავშირება გენის საპასუხო ელემენტთან, გენების გააქტივება.

ცხრილი 6.1.

ჰორმონზე საპასუხო ელემენტები (ჰსე) დნმ-ის პირველად სტრუქტურაში.

ჰორმონები და ეფექტორები	ჰსე	დნმ-ის ჰსე პირველადი სტრუქტურა
გლუკოკორტიკოიდები (გ)	გსე	<u>GGTACA TGTTC</u> გგთაცა თგთცთ
პროჯესტინები (პ)	პსე	
მინერალოკორტიკოიდები (მ)	მსე	
ანდროგენები (ა)	ასე	
ესტროგენები (ე)	ესე	<u>AGGTCA TGA/TCCT</u> აგგთცა თგა/თცცთ
თიროიდული ჰორმონები (თ)	თსე	
რეტინოის მჟავა (რ)	რმსე	<u>AGGTCA AGGTGA</u> აგგთცა აგგთგა
ვიტამინი D (ვდ)	ვდსე	
ც-ამფ	ცსე	<u>TGACGTCA</u> თგაცგთც

ცხრილიდან ჩანს, რომ ზოგიერთი ჰორმონისათვის, ჰორმონზე ღწმ-ის საპასუხო ელემენტის პირველადი სტრუქტურა მსგავსია, მაგ-რამ სპეციფიკურია პალინდრომებს შორის მათი ორიენტაცია და სივ-რცითი განთავსება (სპეისინგი). ჰორმონის ჰიპოფიზიდან სხვადასხვა ჰორმონის გავლენით მხოლოდ გარკვეული ჯგუფის ჰორმონები თავისუფლდება. მაგალითად, გონადოტროპული-რილიზინგ ჰორმონით ხდება ფოლიკულ-მასტიმულირებელი და მალუტეინიზირებელი ჰორმონის გამონთავისუფლება, თიროტროპინ-რილიზინგ ჰორმონით გამონთავისუფლება თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონით - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი და ა.შ. თავის მხრივ, კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის გამონთავისუფლებაზე გავლენას ახდენს კორტიზოლი, გლუკოკორ-ტიკოიდული ჰორმონი, რომელიც თირკმელზედა ჯირკვლიდან გამო-ყოფა. თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის გამოყოფაზე გავლენას ახდენს აგრეთვე თიროტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი. საპასუხო ელე-მენტების სრულყოფილი მოქმედებისათვის საჭიროა აგრეთვე ასოცირებული ჰორმონის დამაკავშირებელი ელემენტებიც, ცის- და ტრანს- მოქმედი ფაქტორები.

6.1. ჰიპოფიზისა და ჰიპოთალამუსის ჰორმონები

ჰიპოფიზის წინა წილის მოქმედება ჰიპოთალამუსის ჰორმონით კონტროლდება. მათი გავლენით ხდება ჰიპოფიზიდან ჰორმონების გა-ნთავისუფლება, რომელთა მეშვეობით წარმოებს სხვადასხვა ენდოკრ-ინული ჯირკვლების გააქტივება, ზრდისა და მეტაბოლური პროცესე-ბის რეგულაცია. ჰიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონები გავლენას ახდ-ენენ სარძევე ჯირკვლების მოქმედებასა და წყლის ბალანსზე. კავ-შირი ჰიპოთალამუსსა და ჰიპოფიზს შორის ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზუ-რი სისტემით ხორციელდება.

ცხრილი 6.1.1.

ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზურ სისტემაში ჰორმონთა ურთიერთქმედება და სამიზნე ნივთიერებები.

ჰიპოთალამუსის ჰორმონები	ჰიპოფიზის ჰორმონები	სამიზნე ჯირკვლის ჰორმონები
კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი	ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი, ლიპოტროპინი, მელანო-ციტ-მასტიმულირებელი ჰორმო-ნი, ენდორფინები	პიდროკორტიზონი
თიროტროპინ-რილ-იზინგ ჰორმონი	თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, პროლაქტინი	ტრიოდტიროზინი, ტეტრაიოდტიროზინი, თიროქსინი, ანდროგ-

		ენები ესტროგენები, პროჯესტინები
გონადოტროპინ-რი- ლიზინგ ჰორმონი	მალუტენიზირებული ჰორმონი, ფოლიკულ-მასტიმულირებული ჰორმონი	
ზრდის ჰორმონის რილიზინგ-შემაკავ- ებელი ჰორმონი	ზრდის ჰორმონი	თიროიდ-მასტიმული- რებული ჰორმონი, ადრენოკორტიკოტრ- ოპული ჰორმონი
სომატოსტატინი, სომატოტროპინ- რილიზინგ- შემაკავებელი ჰორმონი		
პროლაქტინ-რილი- ზინგ-შემაკავებელი ჰორმონი, დოფამი- ნი, გონადოტროპ- ინ-ასოცირებული პეპტიდი	პროლაქტინი	ნეიროჰორმონები

ამგვარად, სისხლში ჰორმონების რაოდენობრივ განაწილებაზე ჰორმონთა გავლენა რთული, მაგრამ მიზანმიმართულია, რაშიც ძირითადია ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური სისტემა.

6.2. ზრდის ჰორმონი

ზრდის ჰორმონი სინთეზირდება ჰიპოფიზის აციდოფილურ უჯრედებში. შედგება ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან. სამკურნალო მიზნებისათვის ჰორმონის პრეპარატი მზადდება რეკომბინანტული დნმ-ის ბაზაზე გენური ინჟინერიის მეთოდებით. ზრდის ჰორმონისათვის არსებობს სპეციფიკური რეცეპტორი. რეცეპტორი ხასიათდება ერთი დომენით, რომელიც მემბრანაშია გამჭოლი. ზრდის ჰორმონის დაკავშირების შედეგად ხდება რეცეპტორის დიმერიზაცია, კინაზების გააქტივება და ტიროზინის ფოსფორილირება. ფოსფორილირება განაპირობებს სასიგნალო სისტემების ამოქმედებას, იცვლება მეტაბოლური პროცესები და აღინიშნება სათანადო ფუნქციების მიზანმიმართული გააქტივება. ზრდის ჰორმონის მოქმედება განსაკუთრებით ეფექტურია პოსტნატალური განვითარების პერიოდში. ის გავლენას ახდენს ცილების, ცხიმებისა და ნახშირწყლების მეტაბოლიზმზე.

ნერვის ზრდის ჰორმონით ძლიერდება ამინომჟავების ტრანსპორტი და ცილების სინთეზი. ძლიერდება აგრეთვე ადიპოზური ქსოვილიდან ცხიმების, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავებისა და გლიცეროლის

ანთავისუფლება, აქტივდება მათი დაჟანგვა ღვიძლში. ზრდის ჰორმონი, გარკვეულ პირობებში, ინსულინის ანტაგონისტური ეფექტითაც გამოირჩევა, კერძოდ, აღინიშნება ჰიპერგლიკემია, გლუკოზის უტილიზაციის დაქვეითება პერიფერიულ ქსოვილებში, ღვიძლში გლუკონეოგენეზის გაძლიერება და გლიკოგენის რაოდენობის მატება. ზრდის ჰორმონის ხანგრძლივი ინექციის შედეგად შეიძლება განვითარდეს დიაბეტი (diabetes mellitus).

ზრდის ჰორმონი ეფექტურად მოქმედებს მინერალურ ნივთიერებათა ცვლაზე. აწესრიგებს კალციუმის, მაგნიუმისა და ფოსფორს შორის რაოდენობრივ ფარდობას, რასაც დიდი მნიშვნელობა ენიჭება კონსტრუქციული განვითარებისას ძვლების ფორმირებაში. აწესრიგებს Na^+ -ის, K^+ -ისა და Cl^- -ის რაოდენობრივ განაწილებას უჯრედსა და უჯრედგარე სივრცეში.

ზრდის მასტიმულირებელი ეფექტი ხორციელდება ე.წ. სომატომედინებით, რომელთა სინთეზი პერიფერიულ ქსოვილებში ზრდის ჰორმონით აქტივდება. აღნიშნული ნივთიერებები პეპტიდებია, მოლეკულური მასა 7000kDa-ია. სომატომედინიდან არსანიშნავია სომატომედინი A ანუ ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი II (იმზფ II) და სომატომედინი C ანუ ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი I (იმზფ I).

ყურადსადები ფაქტია, რომ ზრდის ჰორმონის ნაკლებობისას ფორმირდება ქონდრის კაცი, ერთ შემთხვევაში - ლარონის ტიპის, რაც გამოწვეულია ზრდის ჰორმონის სათანადო რეცეპტორების არარსებობით, ხოლო მეორე შემთხვევაში, ქონდრის კაცი - დეფექტური რეცეპტორებით.

ორგანიზმის ზრდა ინსულინის მსგავსი ზრდის I და II ფაქტორით რეგულირდება. ნორმალური ზრდის პირობებში ნორმაშია ზრდის ჰორმონის, ინსულინის მსგავსი ზრდის I და II ფაქტორის დონე, შედეგად, ზრდის ჰორმონის ეფექტიც დადებითია. ქონდრის კაცების შემთხვევაში ზრდის ჰორმონის რაოდენობა ნორმაშია, მაგრამ დაბალია იმზფ-I-ის დონე. მიუხედავად იმისა, რომ იმზფ-II-ის დონე ნორმალურია, ზრდის ჰორმონის ეფექტი არ ვლინდება, ორგანიზმის ზრდა ჩერდება.

ლარონის ტიპის ქონდრისკაცის ფორმირებისას ზრდის ჰორმონის რაოდენობა მაღალია, მაგრამ დაბალია იმზფ-ს I და II ფორმა და ჰორმონის ეფექტი არ ვლინდება. არანაკლებ სახიფათოა იმზფ-I და II თანაობისას ზრდის ჰორმონის რაოდენობის საგრძნობი მატებაც. ასეთ პირობებში აღინიშნება გიგანტიზმი (ორგანიზმის ინტენსიური ზრდა) და აკრომეგალია (კიდურების ინტენსიური ზრდა). აკრომეგალიის შემთხვევის დაახლოებით 40% G ცილის ფუნქციის მოშლასთანაა დაკავშირებული, რაც მისი სუბერთეულის გტფ-აზური აქტივობის სრული დაკარგვითაა განპირობებული. ფიქრობენ, რომ ეს მოვლენა მემკვიდრულია და გენეტიკური აპარატის დონეზე მუტაციის შედეგია.

პროლაქტინი. პროლაქტინი ჰიპოფიზის წინა წილის აციდოფილური უჯრედებიდან გამოიყოფა. ისე როგორც ყველა ჰორმონისათვის,

პროლაქტინისათვისაც არსებობს მისი დამაკავშირებელი სპეციფიკური რეცეპტორები, რომლებიც მემბრანაში ერთი გამჭოლი დომენის სახითაა. პროლაქტინი, ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის ფარგლებში განაპირობებს ლაქტაციის პროცესს. პროლაქტინის გამომყოფი უჯრედების სიმსივნისას ქალებში აღინიშნება ამენორეა (amenorrhea), მენსტრუალური ციკლისა და რძის გამომუშავების შეწყვეტა (გალაქტორეა). სხვათა შორის, პროლაქტინი მამრი ორგანიზმების ფორმირებაზეც ახდენს გავლენას. მისი სიჭარბისას აღინიშნება მკერდის ზრდა და იმპოტენცია.

ქრონიკული სომატომამოტროპინი. ჰორმონი ზრდისა და პროლაქტინის ოჯახის ჰორმონებს განეკუთვნება. არსებით გავლენას ახდენს ნივთიერებათა ცვლაზე, ხასიათდება ლაქტოგენური და ლუტეოტროპული ეფექტით, აკავებს გლუკოზის შთანთქმას, შარდში ფოსფორისა და კალციუმის გამოყოფას, რის გამო, ირღვევა ორგანიზმის ნორმალური განვითარება.

6.3. თიროიდ-მასტიმულირებელი, მალუტენინიზირებელი და ფოლიკულინ-მასტიმულირებელი ჰორმონი, ქორიონიკული გონადოტროპინი

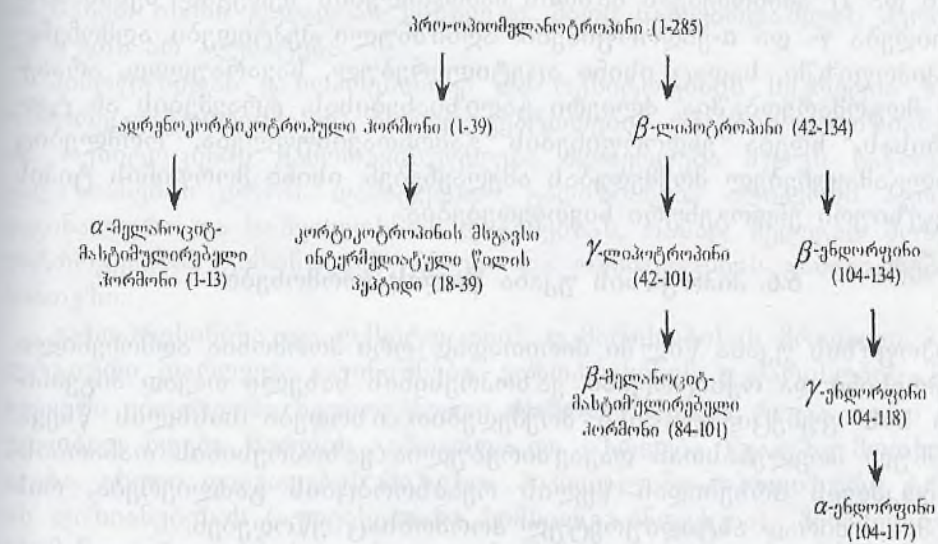
ზემოთ აღნიშნული ყველა ჰორმონი ერთ კლასშია გაერთიანებული. ქიმიურად ისინი გლიკოპროტეინებია, აშენებულია ორი სუბერთეულისაგან. მათ შენარჩუნებული აქვთ სახეობათა შორისი მსგავსება, რაც განსაკუთრებით მკვეთრადაა გამოხატული α -სუბერთეულებში. ჰორმონების ბიოლოგიურ აქტივობას ძირითადად β -სუბერთეულს მიაწერენ, თუმცა ეფექტი ვლინდება α -სუბერთეულთან დაკავშირების შემდეგ. α და β სუბერთეულებს შორის კავშირი არაკოვალენტურია. α -სუბერთეულის C-ტერმინალურ პენტა-პეპტიდს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება გლიკოპროტეინული ტიპის ჰორმონების შესაბამის რეცეპტორებთან დაკავშირებაში. ჰორმონების სუბერთეულების გლიკოზილირება ერთ-ერთი აუცილებელი პირობაა მათი ბიოლოგიური აქტივობის გამოსავლენად. გაირკვა, რომ α -სუბერთეულში წარმოდგენილია ასპარაგინთან N-O ბმით დაკავშირებული ორი ოლიგოსაქარიდი, ხოლო β -სუბერთეულში - ერთი ან, იშვიათად, ორი ოლიგოსაქარიდი. ორივე სუბერთეულში აღინიშნება დისულფიდური ბმების თანაობა, α -ში - 5, ხოლო β -ში - 6.

აღნიშნული გლიკოპროტეინული ჰორმონების ჯგუფში გაერთიანებული წარმომადგენლები, მიუხედავად მათი მრავალი საერთო ნიშნისა, განსხვავდებიან ბიოლოგიური ეფექტების მიხედვით: გონადოტროპული ჰორმონები (ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი) მონაწილეობს სასქესო უჯრედებში გამეტოგენეზსა და სტეროიდოგენეზში, პროჯესტერონისა და ტესტოსტერონის სინთეზში, ადამიანის ქორიონ-

უკული გონადოტროპინი სინთეზირდება პლაცენტაში. სისხლსა და შარდში მისი რაოდენობის მატება ფეხმძიმობის მანიშნებელი ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ტესტია. თიროიდ-მასტიმულირებელი ჰორმონის მეორადი მესენჯერი ც-ამფ ააქტივებს თიროიდული ჰორმონების სინთეზს, შედეგად კავდება ადამიანებში ჰიპოთირეოზი.

6.4. ოპიომელანოკორტინი

ოპიომელანოკორტინი მოქმედებს როგორც ნეიროგადამცემი და როგორც ნეირომოდულატორი. ის პრაქტიკულად ენდორფინების ჯგუფს განეკუთვნება. წარმოიქმნება პრო-ოპიომელანოკორტინის სახით, რომლის საბოლოო აქტიური ფორმა სინთეზირდება ჰიპოფიზში. მას აბასიათებს სახეობრივი განსხვავება ტერმინალური ფრაგმენტის დონეზე. აღმოჩენილია პლაცენტაში, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, თავის ტვინში, რეპროდუქციულ ტრაქტში, ლიმფოციტებსა და ფილტვებში. არის დამამტკიცებელი საბუთები, რომ ოპიომელანოკორტინის სინთეზი ჯამოუკიდებლად ხდება უშუალოდ ქსოვილებშიც. პრო-ოპიომელანოკორტინის დაშლის შედეგად ჰიპოფიზის როგორც წინა, ისე შუამდებარე წილში წარმოიქმნება ბიოლოგიურად აქტიური მრავალი ნივთიერება. წინა და შუალედურ წილებში დაშლის შედეგად მიიღება ორი ძირითადი პოლიპეტიდი, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი და β -ლიპოტროპინი, რომლებიც, თავის მხრივ, რამდენიმე ჰორმონის წინამორბედია. პრო-ოპიომელანოტროპინის დაშლა სქემატურადაა წარმოდგენილი სურათზე 6.4.1.



სურათი 6.4.1. ჰიპოფიზში პრო-ოპიომელანოტროპინის დაშლის სქემა.

6.5. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი

ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (აკტპ) ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან შედგება, არეგულირებს ზრდასა და თირკმელზედა ჯირკვლის მოქმედებას. აკტპ-ის მეტაბოლიზმთან დაკავშირებულია ბიოლოგიურად აქტიური სტეროიდული ჰორმონების, გლუკოკორტიკოიდების, მინერალოკორტიკოიდებისა და დეჰიდრო-ეპიანდროსტერონის წარმოქმნა. მათი რაოდენობა აკტპ-ის სათანადო მემბრანულ რეცეპტორთან დაკავშირებით საგრძნობლად იზრდება ადენილატციკლაზას აქტივობა და ც-ამფ-ის სინთეზი. ც-ამფ-ის მეორადი მესენჯერული რეაქციის გამოვლენაში მონაწილეობს Ca-ის იონები.

აკტპ-ის სიჭარბისას აღინიშნება კუშინგის სინდრომი (**Cushing's syndrome**). ამ დროს ძლიერდება β - და α -მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონების განთავისუფლება და ჰიპერპიგმენტაცია, რაც აზოტის, ფოსფორისა და კალიუმის ბალანსის დარღვევითაა განპირობებული. პარალელურად აღინიშნება ნატრიუმის იონების გაძლიერებული შთანთქმა, ჰიპერტონია, იზრდება ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა სისხლში, ძლიერდება გლუკოზისადმი ინტოლერანტობა, აღინიშნება კუნთების ატროფია და სხეულის გაცხიმება.

β -ლიპოტროპინი (β -ლპტ) აძლიერებს ლიპოლიზს, მატულობს ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა, ძლიერდება ენდორფინების სინთეზი. β -ლპტ-ის არსებობა მხოლოდ ჰიპოფიზში იქნა გამოვლენილი.

β -ენდორფინი β -ლპტ-ის პოლიპეპტიდური ჯაჭვის C-ტერმინალური უბნის 31 ამინომჟავას მოიცავს. β -ენდორფინის C-ტერმინალური უბნიდან 16 და 17 ამინომჟავას ნაშთის ჩამოცილების შედეგად შესაბამისად მიიღება γ - და α -ენდორფინები. აღნიშნული პეპტიდები აღმოჩენილია ჰიპოფიზში, სადაც ისინი აცეტილირებულ, სავარაუდოდ, არააქტიურ მდგომარეობაშია. ძლიერი გაღიზიანებისას, ტრავმების ან ტკივილებისას, ხდება ენდორფინების გამონთავისუფლება, რომლებიც ტკივილგამაყუჩებელ მოქმედებას ამჟღავნებენ. ისინი მორფინის ტიპის ანალგეზიური ენდოგენური ნივთიერებებია.

6.6. ჰიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონები

ჰიპოფიზის უკანა წილში ძირითადად ორი ჰორმონია აღმოჩენილი: ვაზოპრესინი და ოქსიტოცინი. ვაზოპრესინის სახელი თავად მიგვანიშნებს მის ფუნქციაზე, მისი მოქმედებით იზრდება სისხლის წნევა. აღნიშნულ მოვლენასთან დაკავშირებულია ვაზოპრესინის თანაობისას თირკმლის არხებიდან წყლის რეაბსორბციის გაძლიერება, რის გამო მას ხშირად ანტიდიურეტიკულ ჰორმონსაც უწოდებენ.

ოქსიტოცინი აძლიერებს საშვილოსნოს გლუვი კუნთების შეკუმშვას, ამის გამო მას განსაკუთრებული როლი ენიჭება მშობიარობის

პროცესში. მისი ფიზიოლოგიური როლი ვლინდება აგრეთვე სარძევე ჯირკვლებიდან რძის გამოყოფის დაჩქარებაში. გამოვლენილია ლიზინ და არგინინ შემცველი ვაზოპრესინის ორი ფორმა, რომლის ნონაპეპტიდის მე-8 მდგომარეობაში ეს ორი ამინომჟავა ერთმანეთს ენაცვლება:

ცის-ტირ-ფვა-გლი-ასნ-ცის-პრო-ლიზ-გლი-
ლიზინ-ვაზოპრესინი

ცის-ტირ-ფვა-გლი-ასნ-ცის-პრო-არგ-გლი-
არგინინ-ვაზოპრესინი

აღნიშნული ჰორმონების მეტაბოლიზმი ძირითადად ღვიძლში მიმდინარეობს. დადგენილია, რომ ვაზოპრესინი და ოქსიტოცინი შესაბამისად ჰიპოთალამუსის, სუპრაოპტიკურ და პარავენტრიკულურ ბირთვებში სინთეზირდება. ყურადღებას იპყრობს აგრეთვე ნეიროფიზინი, რომლის სინთეზი ძლიერდება ემოციური, ფიზიკური სტრესისა და რიგი ამაგზნებელი ფარმაკოლოგიური აგენტების ზემოქმედებისას (აცეტილქოლონი, ნიკოტინი). ნეიროფიზინების საშუალებით ხდება ჰორმონების აქსოპლაზმური ტრანსპორტი ჰიპოფიზის უკანა წილში. გამოვლენილია ნეიროფიზინის I და II ფორმა, რომლებიც ჰორმონებთან ერთად სინთეზირდება და, შესაბამისად, მონაწილეობენ ოქსიტოცინის, ხოლო II – ვაზოპრესინის ტრანსპორტში. ასეთივე კომპლექსის სახით ისინი გადადიან სისხლში. მათი ნახევარდაშლის პერიოდი 24 წუთს არ აღემატება.

ჰიპოფიზიდან ვაზოპრესინისა და ოქსიტოცინის სეკრეცია ხდება ოსმორეცეპტორებისა და ბარორეცეპტორების უბნების გაღიზიანებისას. ოქსიტოცინის გამოთავისუფლება ძლიერდება ძუძუს საწოვარის გაღიზიანების დროს. დამატებითი გაღიზიანება აღიძვრის აგრეთვე ვაგინალური და საშვილოსნოს დაჭიმვისას, რასაც შედეგად მოსდევს ესტროგენების გამონთავისუფლება და ოქსიტოცინის გაძლიერებული სინთეზი.

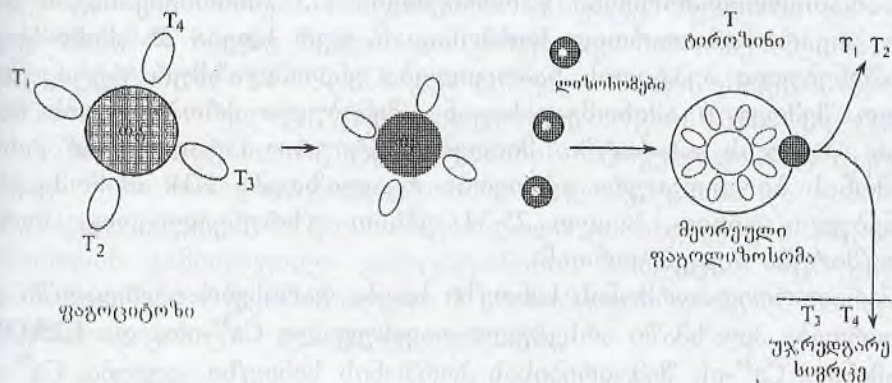
ვაზოპრესინისა და ოქსიტოცინის უკმარისობისას მრავალი პათოლოგიური დარღვევა აღინიშნება. ვაზოპრესინის უკმარისობის შემთხვევაში ვითარდება ნევროგენული **diabetes insipidus**, როცა დიდი მოცულობით ხდება შარდის გამოყოფა და იზრდება წყალზე მოთხოვნილება. ასეთი დაავადების მიზეზია ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური ტრაქტის დაზიანებისას (ავთვისებიანი სიმსივნე, ინფექცია), შესაძლებელია ის მემკვიდრული ხასიათისაც იყოს. მემკვიდრული დაავადების შემთხვე-

ევაში, მიუხედავად იმისა, რომ ვაზოპრესინის სეკრეცია ნორმალურად ხდება, სამიზნე უჯრედებში არ არსებობს სათანადო რეცეპტორები.

6.7. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები

ფარისებრი (თიროიდული) ჯირკვლის ჰორმონებს მრავალმხრივი მოქმედება ახასიათებს. მათი მონაწილეობით რეგულირდება ნივთიერებათა ძირითადი ცვლა, ქსოვილთა დიფერენცია, განვითარება და გენური ექსპრესია, რაც სტეროიდული ჰორმონების მსგავსი მექანიზმებით ხორციელდება. თიროიდული ჰორმონი გამოიშავდება ფარისებრ ჯირკვალში ორი 3,5,3'-ტრიიოდთირონინისა (T_3) და 3,5,3',5'-ტეტრაიოდთირონინის (T_4) სახით. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, თიროიდული ჰორმონების ბიოლოგიური აქტიურობის გამოსავლენად საჭიროა ორგანიზმში იოდის არსებობა. ძირითადი ბიოლოგიური პროცესები, როგორც ჩანს, T_3 ტიპის ჰორმონით ხორციელდება. T_3 და T_4 -ის წინამორბედია იოდიზირებული და გლიკოზილირებული გლიკოპროტეინული ცილა თიროგლობულინი. გლიკოპროტეინში ნახშირწყლების შემცველობა 8-10%-ის ფარგლებში მერყეობს. ის ორი სუბერთეულისაგან არის აშენებული და შეიცავს ტიროზინის 115 ნაშთს, რომლებიც იოდიზირების პოტენციური ამინომჟავებია. დაუანგული იოდი უშუალოდ უკავშირდება თიროგლობულინის ტიროზინს, არომატული ბირთვის ჯერ მე-3, ხოლო შემდეგ მე-5 მდგომარეობაში. შესაბამისად, წარმოიქმნება 3-მონოიოდტიროზინი და 3,5-დიიოდტიროზინი. რეაქციაში მონაწილეობს 60kDa მოლეკულური მასის მქონე თიროპეროქსიდაზა და წაყლბადის ზეჟანგი, როგორც დამჟანგველი აგენტი. ეს უკანასკნელი წარმოიქმნება ნადფH დამოკიდებული ციტოქრომ-C-რედუქტაზას მსგავსი ენზიმით. ამ დროს პრაქტიკულად ხდება იოდის ორგანიზაცია. მართალია, პარალელურად უჯრედში თავისუფალი ტიროზინის იოდიზირებაც ხდება, მაგრამ მისი ჩართვა ცილაში ვერ ხერხდება სათანადო სატრანსპორტო რნმ-ის უქონლობის გამო. T_2 -დან T_4 -ის, T_1 -დან და T_2 -დან T_3 -ის წარმოქმნა უშუალოდ თიროგლობულინის მოლეკულაში წარმოებს. სამწუხაროდ, ეს მექანიზმი ჯერ კიდევ არაა სათანადოდ შესწავლილი და შემდგომ სერიოზულ გამოკვლევას მოითხოვს. T_3 -ისა და T_4 -ის ფარდობა ნორმაში 7:1-ია და ინახება ფარისებრ ჯირკვალში თიროგლობულინის სახით, რომელიც პინოციტოზის შედეგად წარმოქმნილი ფაგოსომის სახით ერწყმის ლიზოსომებს და მიიღება მეორეული ფაგოლიზოსომა. თიროგლობულინის სათანადო პროტეინაზებით დაშლის შედეგად წარმოიქმნება თავისუფალი ამინომჟავები და იოდტიროზინები (T_1 , T_2 , სურათი 6.7.1.). თიროგლობულინის დაშლის შედეგად ყოველდღიურად სისხლში გადაედინება დაახლოებით 50 მკგ ჰორმონი. ჰორმონების ოპტიმალურ დონეზე შესანარჩუნებლად იოდის შესათვისებელი დღიური ნორმა 100-200 მკგ-ია.

T_3 და T_4 ჰორმონების მეტაბოლიზმის დარღვევისას, ჩიყვის ჰოვილების ინტენსიური ზრდის გამო ვითარდება სტრუმა (ჩიყვი), ხოლო დეფიციტის პირობებში – ჰიპოთირეოზი.



სურათი 6.7.1. თიროგლობულინისა (თგ) და T_1 , T_2 , T_3 , T_4 იოდტიროზინების მეტაბოლიზმი თიროიდულ ფოლიკულაში.

T_3 და T_4 ჰორმონის ტრანსპორტი ხდება გლობულინთან ან პრეალბუმინთან დაკავშირებული ფორმით, რაც T_3 და T_4 ჰორმონების დაახლოებით $2/3$ შეადგენს. T_3 და T_4 -ის დამაკავშირებელი ძირითადი ცილა 50kDa მოლეკულური მასის მქონე გლობულინია.

თიროიდული ჰორმონები მაღალი თვისობით უკავშირდება სამიზნე უჯრედის ბირთვის რეცეპტორს. რეცეპტორის მიმართ T_3 -ის თვისობა, T_4 -თან შედარებით, დაახლოებით 10 -ჯერ მეტია და გამოირჩევა მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით.

6.8. კალციუმის მეტაბოლიზმის მარეგულირებელი ჰორმონები

Ca^{2+} -ით რეგულირდება მრავალი ენზიმის აქტივობა, იონების ტრანსპორტი, ბიოლოგიურად აქტიური ნეირომედიატორების სინთეზი და სეკრეცია, კუნთის შეკუმშვა, ცილის ბიოსინთეზი, გაძვლების პროცესი და სხვ. ორგანიზმში Ca^{2+} -ის კონცენტრაციის ოპტიმალურ დონეზე შენარჩუნებას პარათირეოიდ ჰორმონი განაპირობებს.

პლაზმაში Ca^{2+} სამ მდგომარეობაშია: თავისუფალი იონიზირებული, ცილასთან (ალბუმინი, გლობულინი) და ორგანულ მჟავებთან (ციტრატი, ფოსფატი და სხვა) დაკავშირებული. ამიტომ ცილებისა და ორგანული მჟავების კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით პლაზმაში იცვლება თავისუფალი კალციუმის კონცენტრაცია. მაგალითად, ჰიპოალბუმინემიისას კალციუმის საერთო კონცენტრაცია მცირდება. თავისუფალი და ბმული Ca^{2+} -ის რაოდენობა იცვლება აგრეთვე უჯრედის pH-ისაგან დამოკიდებულებით, კერძოდ, აციდოზისას იზრდ-

ება თავისუფალი Ca^{2+} -ის რაოდენობა, ტუტე არეში კი მატულობს ბმული Ca^{2+} -ის რაოდენობა. შაქრიანი დიაბეტის დროს, ძლიერი აციდოზის პირობებში, აგრეთვე იცვლება უჯრედებში თავისუფალი და ბმული Ca^{2+} -ის განაწილება.

პარათიროიდ-ჰორმონი წარმოიქმნება 115 ამინომჟავასაგან აშენებული პრეპროპარათიროიდ ჰორმონიდან. ჯერ ხდება 25 ამინომჟავასაგან აშენებული პეპტიდის ჩამოცილება ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, ხოლო შემდეგ 6 ამინომჟავასაგან აშენებული პროპეპტიდის ჩამოცილება გოლჯის აპარატში. მიიღება აქტიური პარათიროიდ ჰორმონი. ჰორმონის ბიოლოგიური აქტივობა რეალიზდება 1-34 ამინომჟავასაგან აშენებული უბნით, ხოლო 25-34 უბნით უზრუნველყოფა ჰორმონის დაკავშირება რეცეპტორთან.

პარათიროიდ-ჰორმონის სინთეზი ხდება ფარისებრ ჯირკვალში და რეგულირდება პლაზმაში არსებული თავისუფალი Ca^{2+} -ითა და $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ -ვიტამინით. Ca^{2+} -ის შემცირებისას ჰორმონის სინთეზი კავდება, Ca^{2+} -ის ეფექტი რეალიზდება გენეტიკური აპარატის დონეზე. პროპარათიროიდ ჰორმონი იშლება სეკრეციიდან 20 წუთის შემდეგ, უპირატესად ღვიძლსა და თირკმელში.

პარათიროიდ-ჰორმონის სეკრეციაში აქტიურად მონაწილეობს Ca^{2+} -G-პროტეინთან ასოცირებული ფორმით. გამოყოფილი და გასუფთავებულია ჰორმონის დამაკავშირებელი რეცეპტორი, რომლის მოლეკულური მასა 70kDa-ია. G-ცილის გააქტივებისას აქტივდება აგრეთვე ფოსფოლიპაზა C_β . მისი მოქმედების შედეგად ფოსფატიდილიფოსფოინოზიტოლის დაშლის შედეგად წარმოიქმნება ინოზიტრიფოსფატი (IP_3), რომლის გავლენით იზრდება Ca^{2+} -ის უჯრედშიდა კონცენტრაცია და ძლიერდება პარათიროიდ ჰორმონის სეკრეცია. პარათიროიდ ჰორმონით გამოწვეული ჰიპერპარათიროზის მაჩვენებელია შრატში კალციუმის მაღალი დონე. ეს ისეთი შემთხვევაა, როცა Ca^{2+} -ის კონცენტრაცია 1 მლ შრატში 0,01 მგ/ლ-ს აღემატება, რაც კორელირებს თიროიდულ უჯრედებში ც-ამფ-ის შემცველობასთან. საგულისხმოა, რომ სხვა ჰორმონებისაგან განსხვავებით, პარათიროიდ ჰორმონი მარაგის სახით რამდენიმე კვირის განმავლობაში ინახება გრანულებში.

ჰიპოპარათირეოზის პათოფიზიოლოგიური სიმპტომებია: სასუნთქი აპარატის კუნთის გათიშვა, ლარინგოსპაზმი, კრუნჩხვები, რაც საბოლოოდ ხშირად სიკვდილით მთავრდება. შედარებით სუსტი ფორმების ჰიპოკალციემიისას ვითარდება კატარაქტა, აღინიშნება თავის ტვინის ბაზალური განგლიების კალციფიკაცია და სხვა. ასეთი მდგომარეობა შეიძლება გამოწვეული იყოს კისრის არეში ქირურგიული ჩარევისას ჯირკვლის დაზიანებით ან მისი ამოკვეთის (მეორადი ჰიპოპარათიროიდიზმი) შედეგად. მეორადი ჰიპოპარათიროიდიზმი პრინციპულად განსხვავდება პირველადი ჰიპოპარათიროიდიზმისაგან, რომელიც აუტოიმუნური დარღვევითაა გამოწვეული. განიხილავენ აგრეთვე

უხვედლოპოპარათიროიდიზმს, როგორც მემკვიდრული დარღვევების ჯგუფს, რასაც თან სდევს პარათიროიდ ჰორმონის ინტენსიური სინთეზი, როცა დაკარგულია სამიზნე უჯრედებზე მათი ეფექტი G ცილის დეფიციტის გამო და იწვევს C -ამფ-ის მეტაბოლიზმის დარღვევას. დაავადებისას აღინიშნება ორგანიზმის სისუსტე, მუხლისა და უკანა ტერფის ძვლების მცირე ზომები და გონებრივი ჩამორჩენილობა.

Ca^{2+} -ის მეტაბოლიზმში განსაკუთრებული როლი ენიჭება აგრეთვე კალციტონინს, რომელიც უზრუნველყოფს ორგანიზმში კალციუმის ბალანსს. დადგენილია კალციტონინის პირველადი სტრუქტურა, მოხერხდა მისი სინთეზი. კალციტონინი პოლიპეპტიდია და გამოირჩევა სახესპეციფიკურობით, აღინიშნება დიდი განსხვავებები სხვადასხვა სახეობებიდან გამოყოფილი კალციტონინის პირველად სტრუქტურაში. განსაკუთრებით ტერმინალური 7 ამინომჟავას დონეზე, სადაც წარმოდგენილია ცის-ცის დისულფიდური ბმა.

6.9. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ჰორმონები

თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან ნაწილში სინთეზირებული მრავალი ჰორმონიდან ბიოლოგიური აქტივობით გამოირჩევა: გლუკოკორტიკოიდები, მინერალოკორტიკოიდები და ანდროგენები. ეს ის ჰორმონებია, რომელთა ბიოლოგიური აქტივობა დნმ-ის დონეზე რეალიზდება.

თირკმელზედა ქერქში 3 ძირითადი ზონაა: გორგლოვანი (glomerulosa), სადაც ხდება მინერალოკორტიკოიდების სინთეზი, ფასციკულური (Fasciculata) და რეტიკულური (retikularis) ზონები, სადაც სინთეზირდება გლუკოკორტიკოიდები და ანდროგენები.

გლუკოკორტიკოიდის თანაობისას ძლიერდება გლუკონეოგენეზი. ადამიანებში გლუკოკორტიკოიდის წინამორბედი კორტიზოლი, რომლის სინთეზი ხდება ბადის ზონაში.

მინერალოკორტიკოიდები 21 ნახშირბადიანი სტეროიდია და განაპირობებს თირკმლებით Na^+ -ის შენარჩუნებას და შარდთან ერთად K^+ -ისა და H^+ -ის გამოყოფას. მისი სინთეზი გორგლოვან ზონაში წარმოებს. ამ კლასის სტეროიდებიდან ყველაზე აქტიურია ალდოსტერონი. კონებისა და ბადის ზონაში გამოვლენილი იქნა ანდროგენების წინამორბედის დეჰიდროეპიანდროსტერონის გაძლიერებული სინთეზი. სტეროიდული ჰორმონების საფუძველია ციკლოპენტან პერჰიდროფენანტენის ბირთვი, მკვეთრად განსხვავებული გვერდითი ჯაჭვებითა და მოლეკულაში ჩანართებით.

სტეროიდების სინთეზში მრავალი ენზიმი მონაწილეობს, რომელთა მოქმედებით წინამორბედ ინტერმედიატ ქოლესტეროლიდან ხდება პრეგნენოლის, ესტრადიოლის, ტესტოსტერონის, კორტიკოზოლისა და პროჯესტერონის სინთეზი. პროცესი თირკმლის უჯრედების მიტოქონდრიებში მიმდინარეობს, ამიტომ წინასწარ, ჯერ ხდება ქოლესტე-

რიდების ჰიდროლიზური დაშლა და თავისუფალი ქოლესტეროლის გადატანა მიტოქონდრიაში. აქ მასზე მოქმედებს ენზიმი P450, ქოლესტეროლს ჩამოსცილდება გვერდითი ჯაჭვი და მიიღება პრეგნენოლონი და იზოკაპრილალდეჰიდი. პრეგნენოლონიდან ენდოპლაზმურ ბადეში ან მიტოქონდრიაში ხდება სხვა ტიპის სტეროიდული ჰორმონების სინთეზი. ერთ-ერთი წარმომადგენელი, პროჯესტერონი, განიცდის ჰიდროქსილირებას 21-ე მდგომარეობაში და წარმოიქმნება 11-დეჰოქსიკორტიკოსტერონი – მინერალოკორტიკოიდი. მისი შემდგომი ჰიდროქსილირებით C₁₁ მდგომარეობაში მიიღება კორტიკოსტერონი, რომელიც ხასიათდება გლუკოკორტიკოიდული აქტივობით და ამჟღავნებს მინერალოკორტიკოიდულ სუსტ აქტივობასაც. C₁₇ მდგომარეობაში ჰიდროქსილირების შედეგად აგრეთვე ვლინდება გლუკოკორტიკოიდული და სუსტი მინერალოკორტიკოიდული აქტივობა. მიუხედავად იმისა, რომ თირკმელზედა ჯირკვლის გორგლოვან უბანში არაა გლუვი ენდოპლაზმური რეტიკულუმი და შესაბამისად 17 α -ჰიდროქსილაზა, მის ფუნქციას ენზიმი 18-ჰიდროქსილაზა ანუ ალდოსტერონსინთაზა ასრულებს.

თირკმელზედა ჯირკვლის მრავალი სტეროიდული ჰორმონი კორტიკოიდების დამაკავშირებელ შრატის გლობულინთან ქმნის არაკოვალენტურ კომპლექსს. მისი სინთეზი ხდება ღვიძლში, რეაქცია აქტივდება ესტროგენებით. მათი თავისუფალი აქტიური ფორმა საერთო რაოდენობის 10%-ს არ აღემატება.

მინერალოკორტიკოიდებიდან ალდოსტერონის მხოლოდ უმნიშვნელო ნაწილია დაკავშირებული ალბუმინთან, ამიტომ სტეროიდული ჰორმონების სეკრეცია და მეტაბოლიზმი მთლიანად გადამტანი და დამაკავშირებელი ცილების რაოდენობაზეა დამოკიდებული. მაგალითად, ღვიძლში ალდოსტერონი გარდაიქმნება ტეტრაჰიდროალდოსტერონ-3-გლუკურონიდად, რომელიც შარდში გამოიყოფა. რაც შეეხება ანდროგენებს, ისინი 17-კეტონაერთების სახით გამოიყოფიან დეჰიდროეპიანდოსტერონის და მათი მეტაბოლიტების სახით. ამ პროცესში აქტიურად მონაწილეობს ღვიძლი, სადაც ტესტოსტერონების 50% ანდროსტერონად და ეთიოქოლანოლონად გარდაიქმნება.

თირკმელზედა ჯირკვლის ჰორმონების ბიოლოგიური ეფექტის სიძლიერე ჰორმოგენებისა და რეცეპტორების კონცენტრაციასა და რეცეპტორებისადმი მათ თვისობაზეა დამოკიდებული. დადგენილია გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორების დომენები. კერძოდ, N-კიდურა ამინომჟავების ნახევარი ხასიათდება ანტიგენური თვისებით, რომელიც არეგულირებს პრომოტორის ფუნქციას (აქტივატორის ფუნქცია D). რეცეპტორის N-კიდურა ნაწილში წარმოდგენილია აგრეთვე დნმ-თან და ჰორმონთან დამაკავშირებელი დომენები, რომლებიც მდიდარია ცის-ლიზ-არგ-ის ნაშთებით. იქვეა წარმოდგენილი მეორადი ტრანსაქტივაციური დომენი (AF-1 და 2). AF-2-ის აქტივაცია ლიგანდ-დამოკიდ-

მუდია, AF-1-ის კი არა. გენის აქტიური ტრანსკრიპციისათვის საჭირო
ორივე აქტივატორის ერთდროული მოქმედება.

ახლა უკვე კარგად არის დასაბუთებული თირკმელზედა ჯირკვლ-
მეშვედრული ჰიპერპლაზია, რაც 11- β -ჰიდროქსილაზა, 18-ჰიდროქ-
სილაზა და 18-დეჰიდროგენაზას უკმარისობითაა განპირობებული.

6.10. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემა

რენინ-ანგიოტენზინის სისტემით რეგულირდება სისხლის წნევა
და სისხლში ელექტროლიტების განაწილება. პირველადი ჰორმონის
როლში გვევლინება ანგიოტენზინი II, ოქტაპეპტიდი, რომელიც ანგიო-
ტენზინოგენიდან წარმოიქმნება. ეს უკანასკნელი ღვიძლში α_2 -გლობულ-
ინიდან სინთეზირდება და ენზიმ რენინის სუბსტრატს წარმოადგენს.

რენინის გავლენით ღვიძლში ანგიოტენზინოგენიდან C კიდურა
ამინომჟავა ლეიცილის ჩამოცილების შედეგად სინთეზირდება ანგი-
ოტენზინი I. რეაქცია აქტივდება გლუკოკორტიკოიდებითა და ესტრ-
ოგენით. ანგიოტენზინიდან C კიდურა 2 ამინომჟავას, ჰისტიდინისა და
ლეიცილის ჩამოცილებით კი მიიღება ანგიოტენზინი II. ეს რეაქცია
გამოვლენილი იქნა პლაზმაში, ფილტვებში, ენდოთელურ უჯრედებში
და სხვა. ზოგიერთ ორგანიზმში ანგიოტენზინ II-დან N-კიდურა ასპა-
რტატის ჩამოცილების შედეგად მიიღება ანგიოტენზინი III. აღნიშნუ-
ლიდან გამომდინარე რენინ-დამოკიდებული ჰიპერტენზიის შეკავების
მიზნით ფართოდ გამოიყენება ანგიოტენზინ I-ის ნონაპეპტიდური ანა-
ლოგები, რომლებიც კონკურენტულად აკავებენ ანგიოტენზინის გარ-
დაშემქმნელი ენზიმის მოქმედებას. ეს ენზიმი იწვევს ბრადიკინინის და-
შლასაც, რომელიც ერთ-ერთი ვაზოდილატორია.

ანგიოტენზინოგენი (ასპ-არგ-ვალ - ტირ - იზლ - ჰის - პრო -
ფალ - ჰის - ლეი $\downarrow$ ლეი) $\rightarrow$ ანგიოტენზინი I (ასპ - არგ - ვალ -
ტირ - იზლ - ჰის - პრო - ფალ $\downarrow$ ჰის-ლეი) $\rightarrow$ ანგიოტენზინი II (ასპ
 $\downarrow$ არგ - ვალ - ტირ - იზლ - ჰის - პრო - ფალ) $\rightarrow$ ანგიოტენზინი III
(არგ - ვალ - ტირ - იზლ - ჰის - პრო - ფალ)

საგულისხმოა, რომ ანგიოტენზინ I-საგან განსხვავებით ანგიოტენ-
ზინი II იწვევს სისხლის წნევის გაზრდას არტერიოლების ვაზოკონს-
ტრიქციის, სისხლძარღვების შევიწროების გზით, ამიტომ ის ძლიერ
ვაზოაქტიურ ნივთიერებად ითვლება. მისი თანაობისას, კავდება რენი-
ნის გამონთავისუფლება გორგლოვანი უჯრედებიდან და ძლიერდება
ალდოსტერონის პროდუქცია, რაც უშუალოდ ააქტივებს თირკმელზე-
და ჯირკვლის მოქმედებას. ანგიოტენზინი III ნაკლებ აქტიურია. საბე-
დნიეროდ, ორგანიზმში წარმოდგენილია ანგიოტენზინაზებიც, რომე-
ლთა მოქმედებით სწრაფად ხდება ანგიოტენზინ II-სა და III-ის დაშ-
ლა და მათი ინაქტივაცია.

6.11. თირკმელზედა ჯირკვლის ქრომაფინული უჯრედების ჰორმონები

თირკმელზედა ჯირკვლის ქრომაფინულ უჯრედებში სინთეზირდება კატექოლამინების ჯგუფის ისეთი ნივთიერებები, როგორიცაა დოფამინი, ნორეპინეფრინი და ეპინეფრინი. მათი წინამორბედია ამინომჟავა ფენილალანინი. ამინების სინთეზი ნანახი იქნა აგრეთვე ღვიძლში, თირკმელებში, ნერვული სისტემის ადრენერგულ ნეირონებსა და სასქესო ჯირკვლებში.

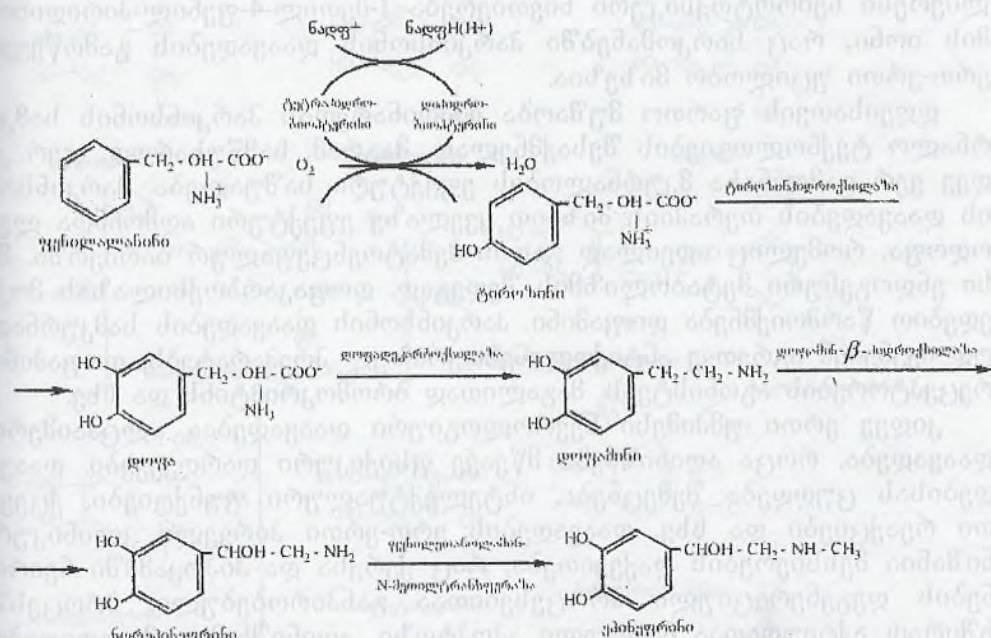
კატექოლამინების განაწილება არაა ერთნაირი და სპეციფიკური კომპარტმენტალიზაციით გამოირჩევა. მაგალითად, ნორეპინეფრინი ძირითადად წარმოდგენილია იმ ორგანოებში, რომელთა ინერვაცია ხდება სიმპათიკური ნერვული სისტემით (საერთო რაოდენობის 80%), ხოლო ეპინეფრინის საერთო რაოდენობის 80% - თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვან შრეშია. აღნიშნულის მიუხედავად, კატექოლამინების მობილიზაცია, გარდა თირკმელზედა ჯირკვლისა, სხვა ქსოვილების ქრომაფინულ უჯრედებშიც იქნა აღმოჩენილი.

კატექოლამინების სინთეზი იწყება ტიროზინიდან, რეაქციას აკატალიზებს ტიროზინჰიდროქსილაზა. აღნიშნული ენზიმი ქსოვილებში თავისუფალი და დაკავშირებული სახითაა. კოენზიმი ტეტრაჰიდროფტერიდინი. ტიროზინჰიდროქსილაზა კატექოლამინების სინთეზის მაღლიმიტირებელი ენზიმი და უკუკავშირით მრავალმხრივად რეგულირდება კატექოლამინებით, მათი მეტაბოლიტებითა და კოფაქტორებით. ამიტომ, კატექოლამინების მეტაბოლიზმის დარღვევისას, როცა აღინიშნება ფეოქრომოციტომა, ხშირად ენზიმების ისეთ ინჰიბიტორებს იყენებენ (მაგალითად, α -მეთილტიროზინი), რომლებიც კოჰერენტულად აკავებენ ტიროზინჰიდროქსილაზას.

ვინაიდან კატექოლამინები ვერ გადიან ჰემატოენცეფალურ ბარიერში, მათი სინთეზი ძირითადად ლოკალურად ხდება. კატექოლამინების სინთეზი, ზოგადი სქემის სახით წარმოდგენილია სურათზე 6.11.1.

როგორც სურათიდან ჩანს ტიროზინის სინთეზი იწყება ფენილალანინიდან ფენილალანინჰიდროქსილაზას მოქმედებით. ენზიმი ძირითადად ღვიძლშია წარმოდგენილი. ტიროზინზე მოქმედებს ტიროზინჰიდროქსილაზა, რომლის კოენზიმი ტეტრაჰიდროფტერიდინი. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება დიჰიდროქსილფენილალანინი (დოფა). შემდგომ ეტაპზე მოქმედებს ხსნადი ენზიმი, დოფადეკარბოქსილაზა, რომლის პროსთეტიული ჯგუფი აგრეთვე პირიდოქსალფოსფატია. რეაქციის შედეგად სინთეზირდება დიოქსიფენილეთილამინი - დოფამინი დოფადეკარბოქსილაზა თითქმის ყველა ქსოვილშია. ენზიმის აქტივობის რეგულაციის მიზნით გამოიყენება ისეთი ინჰიბიტორები, როგორიცაა α -მეთილდოფა, 3-

დოროქსიტრამინი, α -მეთილტიროზინი, მეტარამინოლი და სხვა. მათი შეშვებით რეგულირდება სისხლის წნევა.



სურათი 6.11.1. კატექოლამინების ბიოსინთეზი.

დოფამინის მეტაბოლიზმის დარღვევასთან დაკავშირებულია უმძიმესი დაავადება პარკინსონი (კიდურების კანკალი). დარღვევები უპირატესად ხდება სუბსტანცია ნიგრასა და კორპუს სტრიატუმში. პარკინსონი შეიძლება მრავალი მიზეზით იყოს გამოწვეული (ვირუსი, მანგანუმის სიჭარბე, რეზერპინი, ნეიროლეპტიკები), მათ შორის მუტაციითაც. პარკინსონის დროს დარღვევები შეიძლება გამოვლინდეს დოფამინის სინთეზის, აბსორბციის, რეაბსორბციის, დაკავშირების, დეგრადაციისა და მისი სეკრეციის დონეზე. გენეტიკურად განსაზღვრული პარკინსონის დაავადებისას მუტაცია იმ გენებითაა განპირობებული რომელთა მეშვეობით ხდება სუბსტანცია ნიგრას ნეირონულ პლასტიკურობაში მონაწილე პრესინაპური ცილა α -სინუკლეინის სინთეზი. პარალელურად ნიგროსტრიატულ სისტემაში დოფამინის რაოდენობა დაახლოებით 80%-ით მცირდება.

პარკინსონის გამომწვევი მიზეზი შეიძლება იყოს ნეიროტოქსინი β -N-მეთილ-ამინო-L-ალანინი, რომელიც უხვადაა ხე მცენარე საგოვანაში (cycad), რომლის ნაყოფსაც საკვებად იყენებს გუამის მოსახლეო-

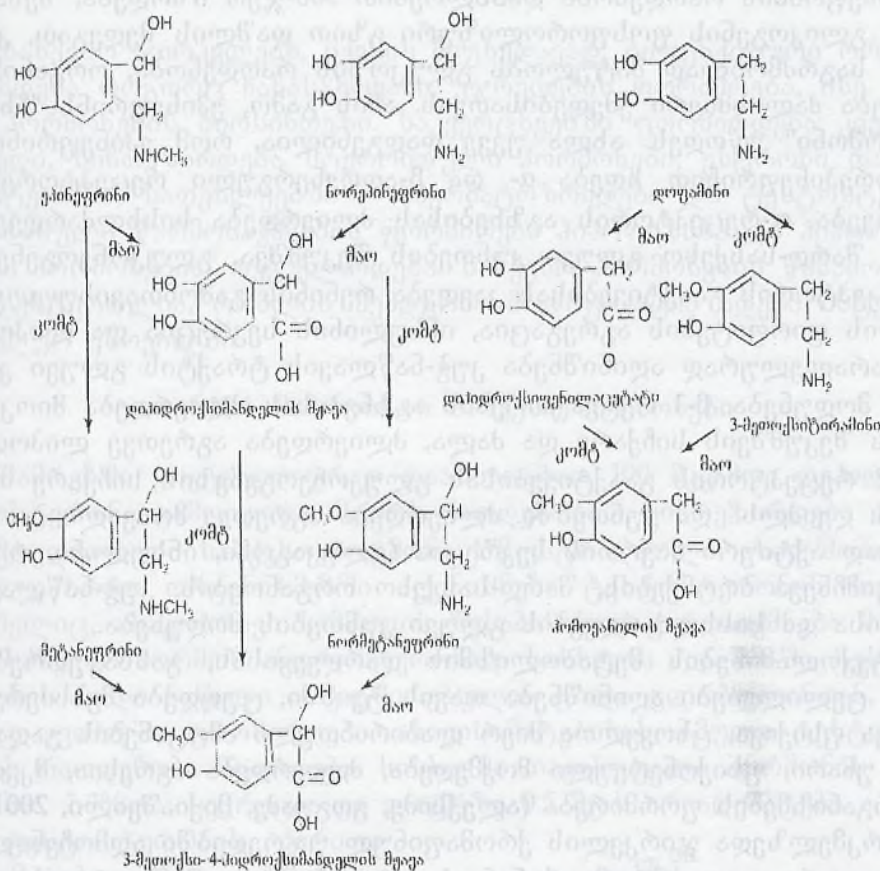
ბა. მწვავე პარკინსონის დაავადება ვითარდება აგრეთვე 1-მეთილ-4-ფენილ-1,2,3,6-ტეტრაჰიდროპირიდინის (MPTP) ინტრავენური შეყვანის პირობებში, რომელიც სინთეზურ ჰეროინშია მინარევის სახით. MPTP-ის მონოამინოქსიდაზითი ენდოგენური დაჟანგვისას წარმოიქმნება უძლიერესი ნეიროტოქსიკური ნივთიერება 1-მეთილ-4-ფენილ-პირიდინიუმის იონი, რაც ნარკომანებში პარკინსონის დაავადების გამოწვევის ერთ-ერთი უცილობო მიზეზია.

დღეისათვის ფართო მუშაობა მიმდინარეობს პარკინსონის სამკურნალო ტექნოლოგიების შესაქმნელად, მაგრამ, სამწუხაროდ, ჯერ კიდევ ვერ გამოინახა მკურნალობის ეფექტური საშუალება. პარკინსონის დაავადების თერაპიის მიზნით ყველაზე ეფექტური აღმოჩნდა ლევოდოფა, რომელიც ადვილად გადის ჰემატოენცეფალურ ბარიერში. მისი ენდოგენური მეტაბოლიზმის შედეგად, დოფაკარბოქსილასის მოქმედებით წარმოიქმნება დოფამინი. პარკინსონის დაავადების სამკურნალოდ იყენებენ აგრეთვე ანტიქოლინესთერაზულ პრეპარატებს, დოფამინის რეცეპტორების აგონისტებს, მაგალითად ბრომოკრიპტინს და სხვ.

კიდევ ერთი უმძიმესი ნევროლოგიური დაავადებაა ალცჰაიმერის დაავადება, როცა აღინიშნება მწვავე ფსიქიკური დარღვევები. დაავადებისას ცუდდება შემეცნება, ინტელექტუალური ფუნქციები, ქცევითი რეაქციები და სხვ. დაავადების ერთ-ერთი პირველი კლინიკური ნიშანია მეხსიერების დაქვეითება, რაც ქერქსა და ჰიპოკამპში ნეირონების დეგენერაციული პროცესებითაა განპირობებული. პროცესში ხშირად აქტიურადაა ჩართული აპოპტოზი, აღინიშნება ამილოიდების ინტენსიური დაგროვება, შეინიშნება ამილოიდ- β -პეპტიდების (AB) სიჭარბე. AB წარმოიქმნება დიდი ზომის წინამორბედ ცილა-APP-დან, რომლის გენი 21-ე ქრომოსომაშია. APP სხვადასხვა იზოფორმული ტრანსმემბრანული ცილაა. მისი დაშლის შედეგად წარმოიქმნება უხსნადი ფორმები. α -სეკრეტაზას მოქმედებით კი მიიღება ხსნადი ფრაგმენტი - sAPP α , რომელშიც ნაწილობრივ წარმოდგენილია AB. APP-დან AB-ს ჩამოცილება ხდება β - და γ -სეკრეტაზით. არის მოსაზრება, რომ AB-ს მოქმედება განპირობებულია მათი ნეიროტოქსიკური ბუნებით.

ბიოგენური ამინებისა და კერძოდ კატექოლამინების ინაქტივაცია ხდება მონოამინოქსიდაზებით (მაო) ან კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზით (კომტ). თავისუფალი კატექოლამინების ნახევარდაშლის პერიოდი 10-30 წამს არ აღემატება. ქვემოთ სურათზე მოცემულია კატექოლამინების დაშლა და ინაქტივაცია მაო-სა და კომტ-ის მონაწილეობით. ცხოველური ორგანიზმების ქსოვილებში მაო და კომტ-ის განაწილება გარკვეული თავისებურებებით ხასიათდება. მაო მრავალ ქსოვილშია ნაწილი, მათ შორის ჭარბადაა თირკმელებში, კუჭში, ნაწლავებში და განსაკუთრებით ღვიძლში, ძირითადად მიტოქონდრიებში. დღეისათვის მაო-ს 3 იზოფორმაა გამოყოფილი რომლებიც გამოირჩევიან ცალკეული ბიოგენური ამინების მიმართ სპეციფიკური თვისობით (ალექსიძე, დავითაშვილი, გარიშვილი, 2002). რაც შეეხება კომტ-ზას, ის ციტოზოლური ენზიმია და მისი მოქმედებით, S-ადენოზილმეთიონ-

ინის თანაობისას, წარმოებს ნორეპინეფრინის ბენზენის ბირთვის ჰიდროქსილის ჯგუფის მეთილირება მე-3 პოზიციაში, შედეგად, ნორეპინეფრინის ბიოლოგიური აქტივობა კავდება.



სურათი 6.11.2. მონოამინოქსიდაზასა (მაო) და კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზას (კომტ) მონაწილეობა კატექოლამინების მეტაბოლიზმში.

როგორც სურათიდან ჩანს, ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის დაშლის საბოლოო პროდუქტია 3-მეთოქსი-4-ჰიდროქსიმანდელის მჟავა ანუ ვანილილმანდელის მჟავა, რომლის კონცენტრაცია მეტანეფრინთან ერთად საგრძნობლად იზრდება ფოქრომოციტოზის დროს, ის თირკმელზედა ჯირკვლის ავთვისებიანი სიმსივნის ერთ-ერთ სადიაგნოსტიკო ტესტად ითვლება. საგულისხმოა ისიც, რომ საკვანძო ენზიმების, ტიროზინჰიდროქსილაზასა და დოფამინ-β-ჰიდროქსილაზას ინდუქციური სინთეზი საგრძნობლად ძლიერდება სტრესის პირობებში სიმპათიკური ნერვის გააქტივებისას, რაც პრაქტიკულად ასტიმულირებს ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის სინთეზს. როგორც ჩანს, ეპინეფრ-

ინი და ნორეპინეფრინი სტრეს ფაქტორებად უნდა მივიჩნიოთ, რომელთა რაოდენობრივი განაწილება განსაზღვრავს ორგანიზმის ფსიქონერვულ მდგომარეობას. მაგალითად, ჰოკეისტის დასჯისას სისხლში ეპინეფრინის რაოდენობა დაახლოებით 300-ჯერ იზრდება, შესაბამისად, გლიკოგენის ფოსფოროლიზური გზით დაშლის შედეგად, კუნთებში საგრძნობლად მატულობს გლუკოზის რაოდენობა, ორგანიზმი ემზადება ძალისმიერი ქმედებისათვის. ამის გამო, ეპინეფრინს "ჩხუბის ჰორმონი" უწოდეს. ახლა უკვე დადგენილია, რომ ეპინეფრინითა და ნორეპინეფრინით ხდება α - და β -ადრენერგული რეცეპტორების გააქტივება. α -რეცეპტორის აგზნებისას ძლიერდება სისხლძარღვებისა და შარდ-სასქესო გლუვი კუნთების შეკუმშვა, გლუკონეოგენეზი. α -2-რეცეპტორის გააქტივებისას კავდება რენინის გამონთავისუფლება, სისხლის ფირფიტების აგრეგაცია, ინსულინის სეკრეცია და ლიპოლიზი. პარალელურად აღინიშნება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გლუვი კუნთების მოდუნება. β -1 რეცეპტორების აგზნებისას ძლიერდება მიოკარდიუმის შეკუმშვის სიჩქარე და ძალა, ძლიერდება აგრეთვე ლიპოლიზი. β -2 რეცეპტორის გააქტივებისას გლუკონეოგენეზის სიჩქარე მატულობს ღვიძლსა და კუნთებში. ძლიერდება აგრეთვე მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის სეკრეცია (გლუკაგონი, ინსულინი, რენინი), შეიძინება ბრონქების, შარდ-სასქესო ორგანოების, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტისა და სისხლძარღვების გლუვი კუნთების მოდუნება.

კატექოლამინების მეტაბოლიზმის დარღვევისას, განსაკუთრებით მწვავე ცვლილებები აღინიშნება თავის ტვინში, ცუდდება მეხსიერება, ირღვევა ფსიქიკა, ცხოველთა მიერ ლაბირინთული ამოცანების გადაწყვეტის უნარი, ფსიქონერვული მოქმედება, ძლიერდება აგრესია, მკვლელი ორგანიზმების ფორმირება (ალექსიძე, გოგუაძე, მიქიაშვილი, 2001).

თირკმელზედა ჯირკვლის ქრომაფინულ უჯრედებში აღმოჩენილია სპეციფიკური ცილა ქრომაგრანინი A, ატფ-Mg²⁺ და Ca²⁺. ატფ-ის ენერგია ხმარდება გრანულებში კატექოლამინების ტრანსპორტს.

კატექოლამინების მოქმედება, ჰორმონების მსგავსად, სათანადო რეცეპტორებით ხორციელდება. დღეისათვის უკვე გამოვლენილია α_1 , α_2 , β_1 და β_2 ტიპის რეცეპტორები რომელთაც განსხვავებული თვისობა ახასიათებთ ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის მიმართ. ეპინეფრინი ადვილად რეაგირებს როგორც α ისე β რეცეპტორებთან, მაშინ როცა, ფიზიოლოგიური კონცენტრაციის პირობებში, ნორეპინეფრინის ეფექტის რეალიზაცია მხოლოდ α -რეცეპტორებით ხორციელდება.

კატექოლამინების სეკრეცია ეგზოციტოზის გზით ხდება ქოლინერგული და β -ადრენერგული ნერვული უჯრედების აგზნებისას.

პროცესი Ca²⁺-ის თანაობაზეა დამოკიდებული და კავდება β -ადრენერგული ინჰიბიტორებით. სისხლში კატექოლამინები ძირითადად თავისუფალი სახითაა, ნაწილი კი აკუმულირებულია ღვიძლსა და კუნთებში.

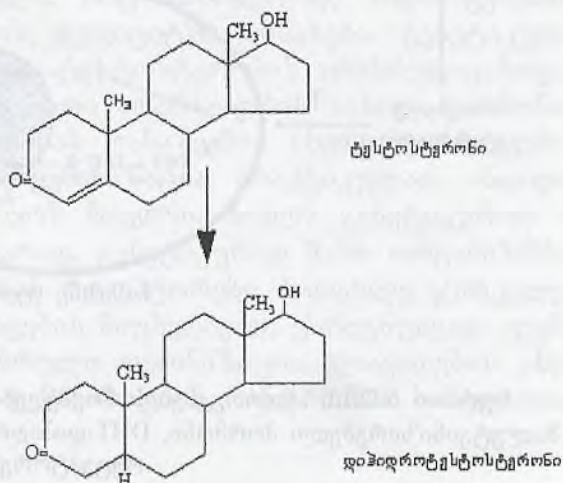
6.12. სასქესო ჯირკვლების ჰორმონები

სასქესო ჯირკვლები, სქესის მიუხედავად, ბიფუნქციური ორგანოა. ის ხდება როგორც ჩანასახოვანი უჯრედების ფორმირება, ისე სასქესო ჰორმონების ბიოსინთეზი. საკვერცხეებში ფორმირდება კვერცხუჯრედი, სინთეზირდება სტეროიდული ჰორმონები, ესტრონი და პროგესტერონი, სათესლეებში – სპერმატოზოიდები და ტესტოსტერონი. აღნიშნული წარმონაქმნების ფორმირება ჰიპოფიზისა და ჰიპოთალამუსის ჰორმონებით რეგულირდება. სასქესო ჰორმონების წინამორბედი ქოლესტეროლია, რომლის შემდგომი მოდიფიკაცია ხდება ინტერსტიციალურ ქსოვილში.

6.12.1. მამრობითი სასქესო ჰორმონები

მამრებში ყოველდღიურად დაახლოებით 100 მკგ-მდე დეჰიდროტესტოსტერონი გამოიყოფა. მცირე რაოდენობით სინთეზირდება აგრეთვე მდედრობითი სასქესო ჰორმონი 17 β -ესტრადიოლი. ახალშობილ და ახალგაზრდა ორგანიზმებში აღინიშნება ტესტოსტერონის სიჭარბე, რომელიც, ასაკობრივი სიმწიფის შესაბამისად გარდაიქმნება მამრობით სასქესო ჰორმონ ანდროსტერონად. სისხლის პლაზმაში ტესტოსტერონის დიდი ნაწილი დაკავშირებულია ცილა გლობულინთან, რომელიც ლვიძლში ფორმირდება. ასაკის მატებისას, ბმული ტესტოსტერონის რაოდენობა მცირდება. სისხლში თავისუფალი ჰორმონის რაოდენობა 1-3%-ია, სეკრეცია კი ლიტრზე 0.5 მგ-ს არ აღემატება.

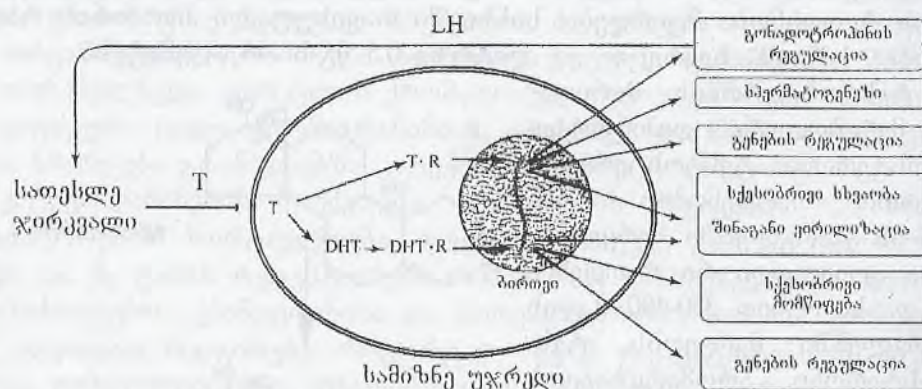
ტესტოსტერონის ძირითადი მეტაბოლიტია დეჰიდროტესტოსტერონი. ტესტოსტერონის საერთო რაოდენობის 1-დან 10%-ის ფარგლებში მერყეობს. მისი ყოველდღიური რაოდენობა დაახლოებით 350-400 მკგ-ის ფარგლებში მერყეობს. ტესტოსტერონი, არომატიზაციის შედეგად, შეიძლება გარდაიქმნას მდედრობით სასქესო ჰორმონად, ესტრადიოლად, რასაც განსაკუთრებული როლი ენიჭება თავის ტვინისათვის, სადაც პრაქტიკულად რეგულირდება ცხოველთა სქესის ფორმირება.



სასქესო ჰორმონების ინაქტივაცია წარმოებს ღვიძლში სულფატთან ან გლუკურონის მუავასთან კონიუგაციის გზით. ჰორმონის კონიუგატები წყალში ხსნადია და ადვილად გამოიყოფა ორგანიზმიდან.

ტესტოსტერონს განსაკუთრებული როლი ენიჭება სპერმატოგენეზის პროცესში. მასზე დადებით გავლენას ახდენს ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი. პირველ ეტაპზე ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონი უკავშირდება სათესლე ჯირკვლის უჯრედებს და ააქტივებს ანდროგენ-დამაკავშირებელი ცილის (ადც) სინთეზს. ადც გლიკოპროტეინია და იკავშირებს ტესტოსტერონს. ტესტოსტერონი ჭარბი რაოდენობით გადაიტანება სათესლე ჯირკვალში, სადაც ხდება სპერმატოგენეზი. ფოლიკულმასტიმულირებელ ჰორმონისა და ანდროგენების მოქმედების საპასუხოდ წარმოიქმნება ჰეტეროდიმერული ცილა ინჰიბინი $A(\alpha\beta_A)$ და $B(\alpha\beta_B)$. ორივე მჭიდროდ უკავშირდება მიუღერის რეგრესიულ ფაქტორს. ინჰიბინი მონაწილეობს სპერმისა და ტესტოსტერონის პროდუქციაში, რაც ფოლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონით ხორციელდება.

უახლესი მონაცემებით, ისე როგორც სტეროიდული ჰორმონები, ანდროგენებიც მოქმედებენ უჯრედის ბირთვის დონეზე. თავისუფალი ტესტოსტერონი შედის უჯრედში პასიური ან გაადვილებული დიფუზიის გზით. უჯრედშიდა ანდროგენულ A ან B ტიპის რეცეპტორთან ურთიერთქმედების შედეგად იწყება ბიოქიმიური რეაქციების მთელი კასკადი. სქემატურად მათი მოქმედება მოცემულია სურათზე 6.12.1.1.



სურათი 6.12.1.1. ანდროგენების მოქმედების სქემა. T-ტესტოსტერონი. LH-მალუტენიზირებელი ჰორმონი, DHT-დიჰიდროტესტოსტერონი, R-ანდროგენების რეცეპტორები.

ტესტოსტერონი ხვდება უჯრედის ციტოპლაზმაში, მასზე მოქმედებს 5α -რედუქტაზა და ის დიჰიდროტესტოსტერონად გარდაიქმნება.

ტესტოსტერონ-დიჰიდროტესტოსტერონ-რეცეპტორული კომპლექსის ფორმირება არის ანდროგენის მოქმედების რეალიზაციის წინაპირობა. ქრომატინთან მისი დაკავშირებისა და მისი შემდგომი აქტივების შედეგად აღინიშნება მორფო-ფიზიოლოგიური ცვლილებები: სექსუალური დიფერენციაცია, სპერმატოგენეზი, მეორადი სექსუალური ნიშნებისა და ორგანოების ფორმირება, ანაბოლური მეტაბოლიზმი, გენის/გენების აქტივობის რეგულაცია. ანდროგენების ძირითადი სამიზნე ის ორგანო და უჯრედებია, რომლებიც გამოირჩევა მაღალი 5 α -რედუქტაზული აქტივობით. ასეთებია: პროსტატა, ტესტოსტერონული სასქესო აპარატი და მისი კანი. ტესტოსტერონის სამიზნე აგრეთვე სპერმატოგონია, კუნთები, თირკმლები, ძვლები და თავის ტვინი. რეაქცია უპირატესად გენეტიკური აპარატის დონეზე რეალიზდება და აღინიშნება ანდროგენის დამაკავშირებელი ცილე-ის, $\alpha 2u$ -გლობინის გაძლიერებული სინთეზი. თავისუფალი ტესტოსტერონი და დიჰიდროტესტოსტერონი ესტრადიოლთან კომბინაციაში იწვევს პროსტატის უჯრედების ძლიერ, არაკონტროლირებად ჯაყოფას, რის შედეგად შეიძლება განვითარდეს პროსტატის ჰიპერპლაზია. მამაკაცებში ეს უმძიმეს დაავადებად ითვლება და უპირატესად ხანდაზმული ადამიანებისთვისაა დამახასიათებელი. არის მოსაზრება, რომ სწორედ მდედრობითი სასქესო ჰორმონით, ესტრადიოლით ძლიერდება უჯრედების გაყოფა, რაც შეიძლება ავთვისებიან ზიზსივნიში გადაიზარდოს.

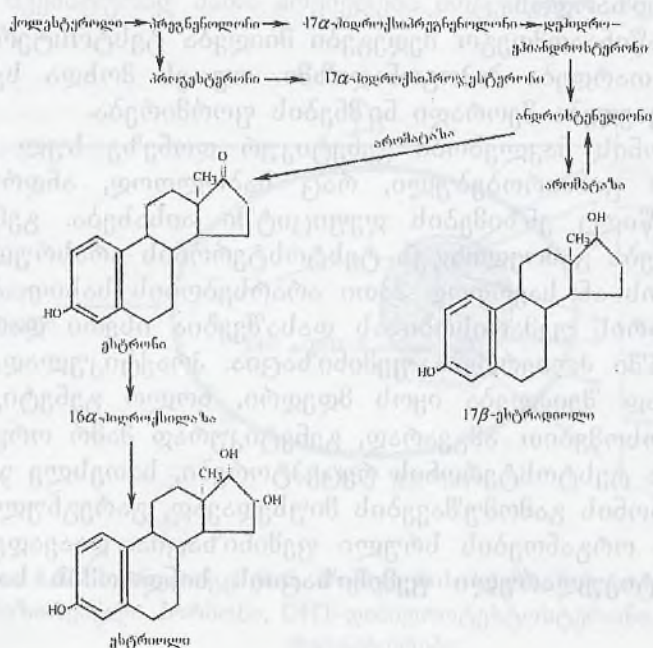
სრულიად საწინააღმდეგო შედეგები მიიღება ტესტოსტერონის ნაკლებობისას, ვითარდება ჰიპოგონადიზმი. თუ ეს მოხდა სქესობრივ მომწიფებამდე, კავდება მეორადი ნიშნების ფორმირება.

ტესტოსტერონის ნაკლებობა გენეტიკურ დონეზე სულ მცირე 5 მეტაციით არის განპირობებული, რაც საბოლოოდ, ანდროგენების სინთეზში მონაწილე ენზიმების დეფიციტში აისახება. გენეტიკური დეფექტი შეიძლება გამოვლინდეს ტესტოსტერონის არასრულფასოვანი რეცეპტორების ან საერთოდ მათი არარსებობის სახით. ჰორმონისა და რეცეპტორის უკმარისობისას დასაშვებია ისეთი დარღვევები, როცა მამაკაცებში ძლიერდება ფემინიზაცია. პრაქტიკულად, ინდივიდი ფენოტიპურად შეიძლება იყოს მდედრი, ხოლო გენეტიკურად – მამრი XY ქრომოსომებით. ამგვარად, გენეტიკურად მამრ ორგანიზმში, რომელშიც არაა ტესტოსტერონის რეცეპტორები, სათესლე ჯირკვლებში ტესტოსტერონის გამომუშავების მიუხედავად, გარეგნულად აღენიშნება სასქესო ორგანოების სრული ფემინიზაცია. დაავადების ასეთი ფორმა ტესტიკულარული ფემინიზაციის სინდრომის სახელითაა ცნობილი.

6.12.2. მდებარეობითი სასქესო ჰორმონები

მდედრობითი სასქესო ჰორმონები, ესტროგენები, სინთეზირდება კვერცხუჯრედის ჩანასახის უჯრედებში, თუმცა მისი სინთეზი გამოფლენილია სხვა ქსოვილებშიც. კვერცხუჯრედის ძირითადი ჰორმონია 17β-ესტრადიოლი. ესტროგენების სინთეზის პირველი ეტაპი ანდროგენების სინთეზის მსგავსია და მხოლოდ მომდევნო ეტაპებზე აღინიშნება განსხვავება, რაც კარგად ჩანს სურათიდან 6.12.2.1.

ესტროგენების სინთეზი კონტროლდება არომატიზაციის სტადიაზე, რომელიც O_2 -ის, ნადფH-ის და P450 შერეული ფუნქციური კომპლექსის მონაწილეობით სამ ეტაპად ხორციელდება. როგორც სურათიდან ჩანს ესტრონის სინთეზში კრიტიკულია ანდროსტენედიონი, რომლის არომატიზაციის შედეგად წარმოიქმნება ესტრონი და 17 β -ესტრადიოლი. არომატიზაციის შედეგად ანდროგენებიდან ესტროგენების საკმაოდ დიდი რაოდენობა პერიფერიულად წარმოიქმნება, რაც ხშირად 80%-საც კი აღემატება. 17 β -ესტრადიოლის დაახლოებით 50% თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენებიდან სინთეზირდება ფეხმძიმობისას. თავად არომატიზაციის ენზიმების აქტივობა გამოვლენილია ღვიძლში, კანში, ადიპოზურ და სხვა ტიპის ქსოვილებში. ენზიმის მაღალი აქტივობა აღინიშნა აგრეთვე "ესტროგენიზაციის" პირობებში, ღვიძლის ციროზის, ჰიპერთირეოზის, გაცხიმებისა და დაბერების დროს.



სურათი 6.12.2.1. ესტროგენების ბიოსინთეზის სქემა.

მდედრობითი სასქესო ჰორმონების ტრანსპორტი პლაზმის გლობულინებით ხდება. ესტროგენები კავშირდება პლაზმის, ხოლო პროჯესტერონი კორტიკოიდ-დამაკავშირებელ გლობულინებთან. სისხლში დროკულირებადი დაკავშირებული ჰორმონები ერთგვარ რეზერვუარს წარმოადგენს და ამ გზით რეგულირდება თავისუფალი, ბიოლოგიურად აქტიური ჰორმონების დონე. ჰორმონების სეკრეცია და ორგანიზმში მათი რაოდენობა მჭიდროდ უკავშირდება მენსტრუალურ ციკლს.

ჭარბი და გამოუყენებელი ესტროგენების ინაქტივაცია ესტრონ-კონიუგატების მასინთეზირებელი ენზიმებით ძირითადად ღვიძლში ხდება, სულფო- და გლუკურონიდტრანსფერაზათი. სტეროიდული კონიუგატები ვერ უკავშირდება სტეროიდების დამაკავშირებელ გლობულინებს. ისინი წყალში ხსნადია და ადვილად გამოიყოფა ორგანიზმიდან ნაღვლის მუავებით, შარდთან ან ფეკალურ მასასთან ერთად. პრეგნანენდიოლი პრეგნანენდიოლ-20-გლუკურონიდ კონიუგატის სახით აღმოჩენილია ადამიანის შარდში.

მდედრობითი სასქესო ჰორმონების ძირითადი ფუნქციაა რეპროდუქციული სისტემის ფორმირება და მისი მოქმედების შემდგომი რეგულაცია. მათი მოქმედებით აქტივდება ჩანასახოვანი უჯრედების მომწიფება, კონტროლდება ჰორმონის მოქმედების ბიოლოგიური დროუზუღაციის პროცესში, ამზადებს სათანადო არეს ფესმძიმობისათვის, მშობიარობისა და ლაქტაციისათვის. უფრო კონკრეტულად, ესტროგენი ააქტივებს უჯრედების გენეტიკურ აპარატს საჭირო ცილების რეპროდუქციისათვის, აღინიშნება პროლიფერაციული და მადიფერენცირებელი პროცესების გაძლიერება. ესტრადიოლი გამოირჩევა ანაბოლური პროცესების გააქტივებით ძვალსა და ხრტილში, გავლენას ახდენს პერიფერიული სისხლის კაპილარებზე, იწვევს ვაზოდილაციასა და სითბურ განბნევას.

პროჯესტერონების მოქმედებით, პირიქით, კავდება ვაგინალური ეპითელუმის პროლიფერაცია, ძლიერდება განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის პროლიფერაცია და საშვილოსნოს ეპითელუმის სასეკრეციო უჯრედებად გარდაქმნა.

6.13. პანკრეასისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰორმონები

პანკრეასის ლანგერჰანსის კუნძულებში წარმოდგენილია A(25%), B(70%), D(5%) და E(კვალბი) ტიპის უჯრედები, რომლებშიც შესაბამისად გამოიშავდება გლუკაგონი, ინსულინი, სომატოსტატინი და პანკრეასული პეპტიდები. მათი სეკრეცია ხდება პანკრეასულ ვენაში, საიდანაც პორტალური ვენიდან გადადის ღვიძლში. აქ პრაქტიკულად კლინდება ინსულინისა და გლუკაგონის მოქმედება.

ლანგერჰანსის უჯრედები მე-19 საუკუნის მეორე ნახევარში (1860) იქნა აღმოჩენილი და მხოლოდ 1889 წელს იქნა დადგენილი მათი პირდაპირი კავშირი დიაბეტთან. პანკრეასის ამოკვეთისას შეინიშნებო-

და დიაბეტი. მოგვიანებით კი, შემჟავებული ეთანოლით ლანგერჰანსის უჯრედებიდან გამოყოფილი იქნა ჰიპოგლიკემიური ეფექტის მქონე ექსტრაქტი, რომელსაც ინსულინი უწოდეს. მალე დაიწყო ინსულინის გამოყენება დიაბეტის სამკურნალოდ. 1926 წელს ინსულინი მიღებული იქნა კრისტალური სახით, დადგენილი იქნა მისი პირველადი სტრუქტურა (1955). გენური ინჟინერიის მეთოდებით მიღებული რეკომბინანტული დნმ-ის წყალობით შესაძლებელი გახდა ინსულინის მასიური წარმოება.

ინსულინი აშენებულია A და B პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან, რომლებიც A7-B7 და A20-B19 უბნებში ორი დისულფიდური ბმითაა ერთმანეთთან დაკავშირებული. სხვადასხვა სახეებიდან გამოყოფილი ინსულინის პირველადი სტრუქტურა განსხვავებულია, რის გამოც ის სახე სპეციფიკურობას ამჟღავნებს, თუმცა ზოგიერთი წარმომადგენლის კერძოდ, ღორისა და ძაღლის ინსულინის A-სუბერთეულის პირველადი სტრუქტურა ადამიანის A-სუბერთეულის პირველადი სტრუქტურის სრული ანალოგია. B-სუბერთეულში კი 30-ე მდგომარეობაში თრეონინის ნაცვლად ალანინია წარმოდგენილი. აღნიშნულის მიუხედავად, ინსულინის ბიოლოგიური აქტივობა პრაქტიკულად არ იცვლება.

ინსულინი პროინსულინიდან წარმოიქმნება. ტრიპსინის მსგავსი ენზიმისა და კარბოქსიპეპტიდაზას მოქმედებით პროინსულინს ჩამოხცილდება 34 ამინომჟავას შემცველი პეპტიდი და მიიღება აქტიური ინსულინი. ჰორმონის სინთეზი ხდება ენდოპლაზმურ ბადეზე, საიდანაც ის გადაიტანება გოლჯის აპარატში. აქ წარმოებს მისი პროტეოლიზური მოდიფიკაცია და სასეკრეციო გრანულებში მობილიზაცია. პროინსულინის 95% გარდაიქმნება ბიოლოგიურად აქტიურ ინსულინად.

ინსულინის გამონთავისუფლებაზე გავლენას ახდენს სისხლში გლუკოზის დონე, α-ადრენერგული აგონისტები და ჰორმონები. გლუკოზის, ზრდის ჰორმონის, კორტიზოლის, პლაცენტური ლაქტოგენის, ესტროგენისა და პროჯესტერონის თანაობისას აქტივდება ინსულინის სეკრეცია, α-ადრენერგული აგონისტის, კერძოდ, ნორეპინეფრინის გავლენით კი ინსულინის გამოყოფა კავდება. სისხლში ინსულინის დონის რეგულაციის მიზნით, როგორც თერაპიის ერთ-ერთი საშუალება, ფართოდ გამოიყენება სულფანილშარდოვანა და ტოლბუტამიდი.

ინსულინის მოქმედება არაა ხანგრძლივი. სისხლში მისი ნახევარდაშლის პერიოდი საშუალოდ 3-5 წუთია. მართალია ინსულინის მეტაბოლიზმში აქტიურად მონაწილეობს პლაცენტა და თირკმელები, მაგრამ დაახლოებით მისი ნახევარი იშლება ღვიძლში. დაშლა ხორციელდება ინსულინ-მგრძნობიარე პროტეინაზებით, რომელთა შორის აღსანიშნავია სულფჰიდრილ-დამოკიდებული პროტეინაზა და ღვიძლის უჯრედების გლუტათიონ-ინსულინ-ტრანსჰიდროგენაზა. მათი მოქმედების შედეგად ხდება დისულფიდური ბმების აღდგენა, ინსულინის დაშლა A და B სუბერთეულებად და მისი სრული ინაქტივაცია.

დღეისათვის დადგენილია ინსულინის მასინთეზირებელი გენი, რომელიც ადამიანის მე-11 ქრომოსომის მოკლე მხარშია. ამის საფუძველზე სინთეზირებული რეკომბინანტული დნმ ექსპრესირებული იქნა ბაქტერიებში, რამაც ინსულინის ბიოტექნოლოგიურად სინთეზის საშუალება მოგვცა, შედეგად დიაბეტით დაავადებული მილიონობით ადამიანი იქნა დაკმაყოფილებული ინსულინით.

ინსულინის ნაკლებობისას დიაბეტის დამახასიათებელი ნიშნებია: პიპერგლიკემია, უჯრედებში გლუკოზის შესვლის და გლუკონეოგენეზის გაძლიერება, გლუკოზის უტილიზაციის დაქვეითება, რაც საერთო ჯამში იწვევს სისხლში გლუკოზის რაოდენობის მატებას. ასეთ შემთხვევებში გლუკოზის რაოდენობა სისხლში ნორმის მაჩვენებელს ზეშიარად 2-4-ჯერ აღემატება. ინსულინის ნაკლებობის კლინიკური ნიშნებია: წონაში დაკლება და პოლიდიპსია, გლუკოზის რაოდენობის ზემატება სისხლში, თირკმელებით გლუკოზის რეაბსორბციის დაქვეითება და შარდში გლუკოზის რაოდენობის მატება (გლუკოზურია). ამას თან სდევს წყლის გაძლიერებული დაკარგვა (პოლიურია), ძლიერი დეჰიდრატაცია (პიპეროსმოლარობა). ამის გამო მატულობს წყურვილი და ხდება ჭარბი რაოდენობით წყლის მიღება (პოლიდიპსია). მაღალკალორიული პროდუქტებით კვების მიუხედავად გლუკოზის დაკარგვა იწვევს თავისუფალი ენერგიის შემცირებას, ამინომჟავების ტრანსპორტის დაქვეითების გამო, საგრძნობლად მცირდება აგრეთვე ცილის ბიოსინთეზი, იზრდება პლაზმაში ცხიმოვანი მჟავების შემცველობა, ძლიერდება მათი დაჟანგვა, ორგანიზმში გროვდება კეტომჟავები (ოქსალოაცეტატი, აცეტოაცეტატი, β -ჰიდროქსიბუტირატი) და ვითარდება ძლიერი კეტოზი, რაც შეიძლება დიაბეტური კომის მიზეზიც გახდეს. ასეთ პირობებში გლუკოზის ინექციაც კი არ იძლევა ეფექტურ შედეგს, ვინაიდან ინექცირებული გლუკოზის 10% ხმარდება გლიკოგენის, ხოლო 30-40% კი ცხიმების სინთეზს. გლუკოზის 50% გარდაიქმნება გლიკოლიზის გზით.

ინსულინზე საპასუხო რეაქცია მხოლოდ მისი სამიზნე უჯრედების სპეციფიკურ რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდეგ ვლინდება. ინსულინის რეცეპტორი შედგება ორი α - და ორი β -სუბერთეულებისაგან ($\alpha_2\beta_2$), რომლებიც დისულფიდური ბმითაა დაკავშირებული.

ინსულინის რეცეპტორი ტრანსმემბრანული ცილაა, უჯრედში სიგნალის გადაცემა მხოლოდ β -სუბერთეულით ხდება. აღნიშნული სუბერთეულის ციტოპლაზმური წილი ხასიათდება ტიროზინკინაზური აქტივობით და გამოირჩევა აუტოფოსფორილირების უნარით. რეცეპტორთან ინსულინის დაკავშირებისას იცვლება რეცეპტორის კონფორმაცია, რის შედეგად რამდენიმე მნიშვნელოვანი სიგნალი აღმოცენდება, ძლიერდება გლუკოზის ტრანსპორტი, ენზიმების აქტივობა, გენური აპარატის მოქმედება და სხვ. ინსულინი კონსტიტუციური ბუნების ცილაა და ის უწყვეტლევ სინთეზირდება. მისი სინთეზი ხდება ენდოპლაზმურ ბადეზე, ხოლო პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია გლიკო-

ზილირებით, გოლჯის აპარატში. ადამიანის ინსულინის რეცეპტორის გენი მე-19 ქრომოსომაშია. ინსულინის რეცეპტორები წარმოდგენილია როგორც სამიზნე, ისე ინსულინისადმი არამგრძნობიარე უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე. ცხოველთა ერთეულ სამიზნე უჯრედის ზედაპირზე რეცეპტორების რაოდენობა 15000-დან 20000-ის ფარგლებში მერყეობს. ის ადვილად იშლება და ადვილად განიცდის რეგენერაციას.

პათოფიზიოლოგიური ცვლილებების მიხედვით დიაბეტი შეიძლება ორ ჯგუფად დავყოთ: 1. ინსულინდამოკიდებული შაქრიანი დიაბეტი (ტიპი 1) და 2. ინსულინდამოუკიდებელი შაქრიანი დიაბეტი (ტიპი 2). უკანასკნელ შემთხვევაში პაციენტებში მომატებულია ინსულინის რაოდენობა, მაგრამ პრაქტიკულად რეცეპტორებს დაკარგული აქვთ ინსულინისადმი მგრძნობიარობა. არის ისეთი შემთხვევებიც, როცა ინსულინის რეცეპტორები ანტისხეულებითაა ბლოკირებული, რაც იმუნოლოგიურად საკმაოდ მძიმე შემთხვევას განეკუთვნება და ცნობილია, როგორც დიაბეტის ინსულინრეზისტენტული ფორმა.

ინსულინის ანტაგონისტია გლუკაგონი. ის წარმოიქმნება პანკრეასის კუნძულების უჯრედებში. გლუკაგონი ერთჯაჭვიანი პოლიპეპტიდია, აშენებულია 29 ამინომჟავასაგან და სინთეზირდება პროგლუკაგონისაგან. პლაზმაში გლუკაგონის მხოლოდ 30-40%-ია იმუნორეაქტიული, რომელიც აგრეთვე პანკრეასული წარმოშობისაა. მაღალმოლეკულური პროგლუკაგონის პოლიპეპტიდები არააქტიურია. აქტიური გლუკაგონი მხოლოდ თავისუფალი სახით ცირკულირებს სისხლში და, სხვა მრავალი ჰორმონისაგან განსხვავებით, მისი დამაკავშირებელი ცილა-მატარებელი შრატში არ არსებობს. გლუკაგონის მოქმედება არაა ხანგრძლივი, მისი ნახევარდაშლის პერიოდი 5 წუთს არ აღემატება. როგორც გაირკვა, გლუკაგონის სრული ინაქტივაცია ხდება ღვიძლში, კიდურა ბოლოდან მე-2 (სერ) და მე-3 (გლი) მდგომარეობაში 2 ამინომჟავას ჩამოცილებით. გლუკაგონის სეკრეცია აქტივდება მრავალი ჰორმონითა და გლუკოზით.

სომატოსტატინი ფართოდაა გავრცელებული სხვადასხვა ქსოვილებში და გამოირჩევა მრავალმხრივი ფუნქციით. ის აკავებს ზრდის ჰორმონის სეკრეციას. სომატოსტატინი სინთეზირდება პანკრეასულ D კუნძულებში. ფარმაკოლოგიური კონცენტრაციის ფარგლებში სომატოსტატინი აკავებს ინსულინის დეფიციტით გამოწვეულ კეტოზს, რაც გლუკაგონის გამონთავისუფლების შეკავებითაა განპირობებული და, თან ახლავს ინსულინოპენიას, მცირდება კუჭში სეკრეტორული მექანიზმები, მარილმჟავას გამოყოფა, სისხლის ნაკადის სიჩქარე და სხვა.

სეკრეტინი კუჭ-ნაწლავის ქსოვილებში აღმოჩენილ ჰორმონებს შორის ერთ-ერთი პირველი იყო. მისი მოქმედებით აქტივდება პანკრეასული ბიკარბონატების სეკრეცია. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ჰორმონები განაწილებულია დიფუზიურად. მათი მოქმედება საკმაოდ მასშტაბურია და დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა.

გასტრინი გავლენას ახდენს მარილმჟავასა და პეპსინის სეკრეციაზე.

ქოლეცისტოკინინი ააქტივებს პანკრეასული ამილაზას სეკრეციას, ქოლის ინჰიბიტორული პოლიპეპტიდი აძლიერებს გლუკოზაზე დამოკიდებული ინსულინის გამონთავისუფლებას და აკავებს მარილმჟავას გამოყოფას. ვაზოაქტიური ნაწლავის პოლიპეპტიდი იწვევს კუნთების მოდუნებას.

ენპეფალინები გამოირჩევა ოპიატების მსგავსი მოქმედებით. მაღალი ფიზიოლოგიური, მაგრამ ჯერ კიდევ უცნობი მექანიზმებით ამჟღავნებენ ბიოლოგიურ აქტივობას (სუბსტანცია P, ნეიროტენზინი, ენტეროგლუკაგონი).

ცხოველურ ორგანიზმებში აღმოჩენილია პანკრეასული წარმოშობის რეცეპტორები, რომლებიც გამოირჩევიან პეპტიდებისადმი სპეციფიკურობით. ესენია მუსკარინული ქოლინერგული აგენტებისადმი ზრდნობიარე გასტრინის კლასის, ბომბეზინისა და მასთან ახლო მდგომი პეპტიდების, სეკრეტინისა და ქოლერას ტოქსინისადმი სპეციფიკური რეცეპტორები. პირველი ოთხი რეცეპტორის მოქმედება კალციუმფოსფოინოზიტზეა დამოკიდებული, მე-5 და მე-6 ტიპის რეცეპტორის მოქმედება კი ციკლური ამფ-ის უშუალო მონაწილეობით ხორციელდება.

პრობლემური კითხვები:

1. რას ნიშნავს ჰორმონი და რატომ უწოდეს ასეთი სახელი?
2. რას ემყარება ჰორმონების კლასიფიკაცია?
3. განმარტეთ ჰორმონების მოქმედების მექანიზმი.
4. რატომაა სახიფათო ჰორმონების მეტაბოლიზმის დარღვევა? რა სახის დაავადებები შეიძლება განვითარდეს?
5. დაახასიათეთ მამრობითი და მდედრობითი სასქესო ჰორმონები და განმარტეთ მათი ბიოლოგიური მნიშვნელობა.

ენზიმები

7.1. ენზიმების ზოგადი დახასიათება და კლასიფიკაცია

ბიოქიმიურ ლიტერატურაში ბიოკატალიზატორების აღსანიშნავად გამოიყენება ორი ტერმინი – ფერმენტი და ენზიმი. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ჯერ კიდევ პასტერმა უჯრედებში “ორგანიზებულ” ბიოკატალიზატორებს ფერმენტი უწოდა, ხოლო კიუნემ (1878), უჯრედგარე სივრცეში მოქმედ “არაორგანიზებულ” ბიოკატალიზატორებს (პეპსინი, ტრიპსინი, ქიმოტრიპსინი და სხვა) – ენზიმი.

1897 წელს ბიუხნერმა გამოაქვეყნა შრომა “სპირტის დუდილი საფუერის უჯრედების გარეშე”, სადაც ნაჩვენები იყო, რომ საფუერის წვენი ისევე იწვევდა სპირტულ დუდილს, როგორც ნატიური უჯრედები. აღნიშნულიდან გამომდინარე, დღეს ორივე ტერმინი, ფერმენტი და ენზიმი, იხმარება როგორც სინონიმი. სამწუხაროდ, ჯერ კიდევ არაა დადგენილი თუ რა პრინციპული განსხვავებაა “ორგანიზებული” და „არაორგანიზებული“ ენზიმების კატალიზურ მოქმედებასა და რეგულატორულ მექანიზმებში. ეს ძალზე რთული აღმოჩნდა, ვინაიდან ენზიმები, *in vivo*, როგორც ურთიერთშორის, ისე უჯრედის სხვადასხვა ტიპის მემბრანებთან, ციტოსკელეტთან და სხვა სტრუქტურულ წარმონაქმნებთან ერთად მოქმედებენ ანსამბლების სახით. აღნიშნულიდან გამომდინარე 1985 წელს შერერის მიერ შემოთავაზებული იყო ტერმინი “მეტაბოლონი”, რაც ფუნქციურად დაკავშირებული ენზიმების კომპლექსის არსებობაზე მიუთითებს. როგორც გაირკვა, ისეთი სეკრეტორული ენზიმებიც კი, როგორიცაა α-ქიმოტრიპსინი და ტრიპსინი (არაორგანიზებული ენზიმები), მოქმედებისას უკავშირდებიან ნაწლავის ეპითელურ უჯრედებს. მსგავსი დაკავშირების და კომპლექსების წარმოქმნის ფუნქცია ჯერ კიდევ არაა საბოლოოდ გარკვეული, მაგრამ ეჭვგარეშეა, რომ მას დიდი მნიშვნელობა უნდა მივანიჭოთ როგორც უჯრედშორის, ისე ზემოლექულური წარმონაქმნების სარეგულაციო მექანიზმებში. კვლევა ამ მიმართულებით გრძელდება და ის 3 ძირითადი მიმართულებით წარმოებს: I. ინტაქტურ უჯრედში ენზიმების მოქმედების შესწავლის მეთოდების დამუშავება; II. სხვადასხვა მოდელურ ცდებში ენზიმების მოქმედების კინეტიკური ანალიზი, ენზიმური ინჟინერია (ენზიმური კომპლექსების კონსტრუირება და რეკონსტრუქცია, ენზიმების ქიმიური მოდიფიკაცია, ხელოვნური ენზიმების მიღება, მაგალითად, აბზიმები) და III. დნმ-ში მუტაციებით გამოწვეული “მოლექულური დაავადებების” მექანიზმების შესწავლა.

არაა აუცილებელი, რომ ენზიმების მოქმედების მექანიზმის დარღვევა განპირობებული იყოს კატალიზური აქტივობის ცვლილებით ან რეგულატორული მექანიზმის მოშლითა და უჯრედში მიმდინარე

სხვა რეაქციებთან კავშირის გაწყვეტით. მსგავსი ცვლილებები არ შეინიშნება ენზიმების აქტივობის შესწავლისას სინჯარაში. ეს ფენო-მენი მხოლოდ უჯრედში ვლინდება, როცა ირღვევა ჰოლოენზიმის ფორმირება, აპოენზიმთან კოენზიმის დაკავშირება. სინჯარაში ეს პრობლემა ადვილად დაიძლევა საინკუბაციო არეში კოენზიმის კონცენტრაციის გაზრდით, როცა რეაქციის წონასწორობა გადაიხრება ჰოლოენზიმის ფორმირებისაკენ. ენზიმების უჯრედშიდა მოქმედებაზე გავლენას ახდენს pH, სუბსტრატისა და კოენზიმის კონცენტრაციის ცვლილება, ცილის ბიოსინთეზის ინდუქცია და რეპრესია, ენზიმის დეგრადაცია, ენზიმის ქიმიური მოდიფიკაცია, მემბრანის განვლადობის ცვლილება, ენზიმის აქტივობის გენეტიკური კონტროლი და სხვ.

20 წლის წინ აღმოჩენილი იქნა (Cech, Gradowski, 1981) რნმ-ის ტიპის სრულიად უცნობი ენზიმი. 1982 წელს კრუგერმა და თანაავტორებმა ენზიმი გაასუფთავეს და აღმოჩნდა, რომ ასეთი ტიპის ენზიმი მხოლოდ რნმ-საგან იყო აშენებული. რიბონუკლეოტიდური შედგენილობიდან და კატალიზური უნარიდან გამომდინარე მათ რიბოზიმები უწოდეს. ფიქრობენ, რომ ჯერ კიდევ რამდენიმე მილიონი წლის წინ რნმ-მა განიცადა ტრანსფორმაცია და შეიძინა კატალიზური უნარი. როგორც ჩანს, ეს დიდხანს არ გაგრძელებულა, ვინაიდან კატალიზური უნარის მქონე პრიმიტიულმა ცილებმა, კონკურენცია გაუწიეს რნმ-ების ენზიმურ აქტივობას მათი მოქმედების ფართო სპექტრის გამო. აღნიშნულის მიუხედავად, რნმ-ს მაინც შემორჩა პოლინუკლეოტიდების ჯაჭვის ჰიდროლიზური დაშლის უნარი ფოსფოდიესთერული ბმის 2'-ჰიდროქსილის ჯგუფსა და მეზობელ ფოსფორს შორის, რეაქციის შედეგად მიიღება რნმ-ის 2' ჯაჭვი, ციკლური 2'-3'-ფოსფატი და $\text{HOCH}_2\text{-C-ტერმინალური ბოლოტი}$.

ახლა უკვე დადგენილია, რომ რნმ-ს ახასიათებს პოლიმერაზული აქტივობა, C-C ბმის სინთეზის, რნმ-ის დაშლის, ელონგაციის, პეპტიდილტრანსფერაზული და ამინომჟავების კონდენსაციის უნარი. რიბოზიმების მოქმედება, ცილა ენზიმებისაგან განსხვავებით, უპირატესად სტრუქტურული კვანძების ფორმირების ხარჯზე წარმოებს, რითაც იქმნება ენზიმის მოქმედების ყველაზე კრიტიკული გარდამავალი მდგომარეობა.

რნმ-ის კატალიზურ მოქმედებაში მონაწილეობენ მეტალები, რომელთაც მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ინტრონის რიბოზიმების კატალიზურ მოქმედებაში, თუმცა ის ნაკლებ ეფექტური აღმოჩნდა ნუკლეოლიზური რიბოზიმებისათვის. რიბოზიმების ბიოქიმიურ რეაქციებში მონაწილეობა, ცილა ენზიმების მოქმედების მასშტაბებსა და მოცულობასთან შედარებით, საკმაოდ შეზღუდულია. მას ალბათ, მხოლოდ ისტორიული მნიშვნელობა უნდა მივანიჭოთ, თუმცა საკითხი ჯერ კიდევ მრავალმხრივ შესწავლას მოითხოვს.

მიუხედავად იმისა, რომ დღეისათვის 3000-ზე მეტი ენზიმი აღმოჩენილი, ახალი ენზიმების გამოვლენა კვლავ გრძელდება. ამის დას-

ტურია თუნდაც ახლახან აღმოჩენილი, არგინინიდან ენდოგენური რეგულატორის, აზოტის ოქსიდის (NO) სინთაზა (NOS).

აღმოჩენილი ენზიმიდან, მხოლოდ 400-მდე ენზიმია მიღებული კრისტალური სახით. ყველა ენზიმი ცილოვანი ბუნებისაა, მაგრამ ყველა ცილა არ ხასიათდება ენზიმური აქტივობით. პირველი კრისტალური ენზიმი, ურეაზა მიღებული იქნა 1926 წელს სამნერის მიერ.

ბიოლოგიურ სისტემებში ენზიმების ანუ ბიოკატალიზატორების გარეშე ქიმიური რეაქციები ძალზე სუსტად ან პრაქტიკულად არ მიმდინარეობს. ენზიმების მოქმედებით რეაქციების სიჩქარე შეიძლება მილიონჯერ და მეტად გაიზარდოს ისე, რომ რეაქციის წონასწორობის მუდმივა დარჩეს უცვლელი. როგორც ირკვევა, ენზიმები აჩქარებენ რეაქციის სიჩქარეს ვიდრე არ დამყარდება წონასწორობა. მაგალითად, pH 8,0 და 20°C-ის პირობებში, აუტოლიზთან შედარებით, ურეაზას მოქმედებით შარდოვანას პიდროლიზური დაშლა დაახლოებით 10^{14} -ჯერ იზრდება, რეაქციის წონასწორობის მუდმივა კი რჩება უცვლელი.

ენზიმებს ყოფენ ორ ჯგუფად, მარტივ და რთულ ენზიმებად. მარტივი ენზიმები აშენებულია მხოლოდ ამინომჟავებისაგან, რთულ ენზიმებში, გარდა ცილოვანი სუბერთეულისა (აპოენზიმი), წარმოდგენილია არაცილოვანი კომპონენტიც კოენზიმის ან პროსთეტიული ჯგუფის სახით. აპოენზიმთან კოენზიმის დაკავშირებით მიიღება ენზიმის აქტიური ფორმა ჰოლოენზიმი.

ენზიმები ხასიათდება სუბსტრატის მიმართ სპეციფიკურობით და ქიმიური კინეტიკიდან გამომდინარე ექვემდებარება რეგულაციას, რაც ექვსი ძირითადი ფაქტორით განისაზღვრება: ენზიმების კონცენტრაცია, სუბსტრატის კონცენტრაცია, pH, ტემპერატურა, ინჰიბიტორები და აქტივატორები.

7.2. ენზიმების მოქმედების კინეტიკური ანალიზი

ქიმიური რეაქციები სხვადასხვა სიჩქარით მიმდინარეობს. რეაქციის სიჩქარე განიზომება მორეაგირე ნივთიერებათა კონცენტრაციის ცვლილებით დროის ერთეულში.

რეაქციის სიჩქარე დამოკიდებულია მორეაგირე ნივთიერებათა ბუნებაზე, მათ კონცენტრაციაზე, ტემპერატურაზე, წყალბადიონთა კონცენტრაციაზე და კატალიზატორის თანაობაზე, რაც საბოლოო ჯამში, თავის ასახვას პოულობს მორეაგირე ნივთიერებათა დაჯახების ანუ ურთიერთქმედების სიხშირეში. რეაქციის სიჩქარე მოლეკულათა დაჯახების სიჩქარის პროპორციულია. აღნიშნული განმარტების თანახმად, რეაქციისათვის $A + B \rightarrow C$, რეაქციის სიჩქარე v გამოისახება შემდეგი განტოლებით $v=k[A][B]$, სადაც k არის პროპორციულობის კოეფიციენტი ანუ რეაქციის სიჩქარის მუდმივა. მოქმედ მასათა კანონის თანახმად მუდმივი ტემპერატურის პირობებში ქიმიური რეაქციის

სიჩქარე მორეაგირე ნივთიერებათა კონცენტრაციისა და რეაქციის სიჩქარის მუდმივას ნამრავლის პროპორციულია, სადაც ხარისხად აღებულია მათი სტექიომეტრიული მაჩვენებლები. წარმოვიდგინოთ მარტივი ბიმოლეკულური რეაქცია: $A+B \rightleftharpoons C+D$, აქედან $v_{+1} = k_{+1} [A][B]$ და $v_{-1} = k_{-1} [C][D]$.

აღნიშნული განტოლებიდან გამომდინარე, როგორც პირდაპირი, ისე შუქცევადი რეაქციის სიჩქარე განისაზღვრება დროში ერთ-ერთი მორეაგირე ნივთიერების კონცენტრაციის ცვლილებით:

$$\begin{aligned} &\text{პირდაპირი რეაქციისათვის} \\ &v_{+1} = -d[A]/dt = -d[B]/dt = k_{+1}[A][B] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{შუქცევადი რეაქციისათვის} \\ &v_{-1} = -d[C]/dt = -d[D]/dt = k_{-1}[C][D] \end{aligned}$$

თუ დაუშვებთ, რომ მორეაგირე ნივთიერებათა კონცენტრაციების ერთი ტოლია, მაშინ წარმოდგენილი განტოლებების თანახმად, რეაქციის სიჩქარის მუდმივა გაუტოლდება რეაქციის სიჩქარეს: $v_{+1} = k_{+1}$ და $v_{-1} = k_{-1}$.

ამით მტკიცდება, რომ რეაქციის სიჩქარის მუდმივა არის რეაქციის ისეთი სიჩქარე, როდესაც მორეაგირე ნივთიერებათა კონცენტრაციები ერთი ტოლია. განტოლებათა შემდგომი გარდაქმნით, წონასწორული პირობებისათვის $v_{+1} = k_{+1}[A][B] = v_{-1} = k_{-1}[C][D]$ შეგვიძლია დავწეროთ:

$$k_{+1}/k_{-1} = [A][B]/[C][D] = K_s$$

სადაც K_s არის რეაქციის სუბსტრატული მუდმივა, ხოლო მისი შებრუნებული სიდიდე K_p - რეაქციის წონასწორული მუდმივა.

$$k_{-1}/k_{+1} = [C][D]/[A][B] = K_p$$

რეაქციის სიჩქარის მუდმივა ადვილად გამოითვლება სათანადო ექსპერიმენტული მონაცემების საფუძველზე, თუ გათვალისწინებული იქნება ქიმიური რეაქციის რიგი და რეაქციაში მონაწილე მოლეკულათა რიცხვი. მაგალითად, განტოლებაში $aA \rightleftharpoons bB$, მთავრული ასოებით აღნიშნულია მორეაგირე ნივთიერებები, ხოლო პატარა ასოებით მათი მოლეკულების რიცხვი. ეს რეაქცია მონომერულია, a რიგის და ის ემორჩილება განტოლებას: $v = k[A]^a$. თუ დაუშვებთ, რომ $a=1$ -ს, მაშინ ის იქნება პირველი რიგის მონომოლეკულური რეაქცია. რა თქმა უნდა, რეაქციის რიგი ხშირად არ ემთხვევა მის მოლეკულურობის ხასიათს. არის ისეთი შემთხვევა, როცა პირველი რიგის რეაქციის რომელიმე სტადიაზე მონაწილეობს ერთ მოლეკულაზე მეტი. ასეთ შემთხვევაში ჩვენ საქმე გვაქნება ფსევდომონომოლეკულურ რეაქციასთან.

რეაქცია ფსევდომონომოლეკულურ ხასიათს ატარებს თუ ერთ-ერთი მორეაგირე ნივთიერების როლში გამოდის წყალი. ეს ისეთი შემთხვევაა, როცა **B** ნივთიერება მნიშვნელოვნად აღემატება **A** ნივთიერებას ($B \gg A$) და რეაქციის დროს მისი კონცენტრაცია პრაქტიკულად რჩება უცვლელი. ასეთ პირობებში რეაქციის სიჩქარის მუდმივა იქნება მონვენებითი ($k^1 = k[A]$). რეაქციის სიჩქარის ჭეშმარიტი მუდმივას დასადგენად მიღებული k^1 უნდა გაიყოს **B** ნივთიერების კონცენტრაციაზე ($k = k^1/[B]$).

ბიმოლეკულური რეაქციის კიდევ ერთ კერძო შემთხვევას წარმოადგენს წყალბადის ზეჟანგის (H_2O_2) დაშლა, როცა რეაქციაში ერთი და იგივე ნაერთის 2 მოლეკულა მონაწილეობს ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$). ასეთ შემთხვევაში რეაქციის სიჩქარე განიზომება მორეაგირე ნივთიერების კონცენტრაციის კვადრატით ($v = k[A]^2$). ასეთი ტიპის რეაქცია მეორე რიგისაა. როცა რეაქციაში მონაწილეობს ერთი ნივთიერების 2 მოლეკულა და მეორე ნივთიერების ერთი მოლეკულა ($2A + B \rightarrow C$), რეაქციის სიჩქარე აღიწერება განტოლებით: $v = k[A]^2[B]$. ასეთ პირობებში რეაქცია იქნება პირველი რიგის **B**-ს მიმართ, მეორე რიგის **A**-ს მიმართ, ხოლო ჯამში – მესამე რიგის რეაქცია.

პრაქტიკაში გვხვდება რეაქციები, როცა რეაქციის სიჩქარე მუდმივია. ეს აღინიშნება რეაქციის საწყისს მომენტში ($t \rightarrow 0$) და ჭარბი სუბსტრატის პირობებში, როცა დროის ერთეულში გარდაიქმნება ნივთიერების ერთი და იგივე რაოდენობა. ასეთი ტიპის რეაქციები ნულ-რიგისაა.

ზემოთ აღწერილი ყველა თავისებურებათა გათვალისწინებით შეიძლება გამოვითვალოთ რეაქციის სიჩქარის მუდმივა მონო- და ბიმოლეკულური რეაქციისათვის.

რეაქციის სიჩქარე დიფერენციალური ფორმით ზემოთ უკვე იყო მოცემული:

$v = -d[A]/dt = k[A]$, ინტეგრირების მიზნით მოვახდინოთ მისი დაჯგუფება:

$v = -d[A]/[A] = kdt$, განტოლების ინტეგრირებით მიიღება: $\ln[A]_0/[A]_t = kt$. აქედან, $k = 1/t \cdot \ln[A]_0/[A]_t$. ჩანს, რომ მონომოლეკულური რეაქციის სიჩქარის მუდმივას განსაზღვრისათვის საჭიროა დავადგინოთ ნივთიერების საწყისი $[A]_0$ და t დროში მისი საბოლოო კონცენტრაცია $[A]_t$. მონომოლეკულური რეაქციის სიჩქარის მუდმივას განზომილებაა წუთი⁻¹. ნივთიერებათა კონცენტრაციები შეიძლება გამოსახული იყოს ნებისმიერი სიდიდით (მგ, გ, მოლი, მემოლი და ა.შ.), ვინაიდან, განტოლების თანახმად, საბოლოოდ, ისინი იკვეცებიან. აღწერილი მსჯელობით და სათანადო მათემატიკურ გათვლებზე დაყრდნობით შეიძლება გამოვითვალოთ აგრეთვე რეაქციის სიჩქარის მუდმივა ბიმოლეკულური რეაქციისათვის, რაც განსაკუთრებით დამახასიათებელია ცოცხალ ორგანიზმში მიმდინარე ბიოქიმიური რეაქციებისათვის:

$$k = 1/t([A]_0[B]_0) \ln ([A]_t [B]_0 / [B]_t [A]_0)$$

მოცემული განტოლების თანახმად, ბიმოლეკულური რეაქციის სიჩქარის მუდმივას განზომილებაა მოლი⁻¹, წუთი⁻¹.

ქიმიური კინეტიკის ძირითადი დებულებები თავის გამოხატულებას პოულობს ბიოქიმიურ რეაქციებში და ის წარმატებით გამოიყენება პრაქტიკულ ბიოქიმიაში.

1913 წელს, მიხაელისმა და მენთენმა, დაამუშავეს ენზიმის მოქმედების კინეტიკური თეორია და მოგვცეს ენზიმური რეაქციის ძირითადი განტოლება, რომელიც ნაწილობრივ იქნა მოდიფიცირებული ბიოქიმიკოსთა საერთაშორისო კომისიის მოთხოვნების მიხედვით. ენზიმების კინეტიკის განტოლებამ თანამედროვე სიმბოლიკით შემდეგი სახე მიიღო:

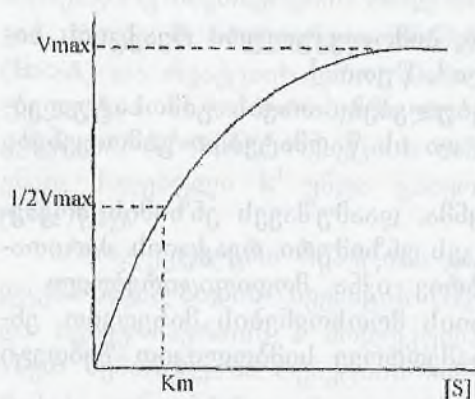


სადაც **E** არის ენზიმი, **S** – სუბსტრატი, **ES** – ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსი, **EP** – ენზიმისა და გარდაქმნილი სუბსტრატის კომპლექსი, ხოლო **P** – რეაქციის საბოლოო პროდუქტი.

განტოლების თანახმად, ენზიმური რეაქციის პირველ სტადიაზე ხდება ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსის წარმოქმნა. პროცესი შექცევადი ხასიათისაა და განისაზღვრება მორეაგირე ნივთიერებათა ბუნებით. ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსის წარმოქმნა შესაძლებელია რეგისტრირებული იყოს სპექტრული ანალიზით, როცა კოენზიმის სპექტრი იცვლება კომპლექსის ფორმირების შედეგად. მაგალითად, თავისუფალი ნადH-საგან განსხვავებით, ნადH-ისა და ალკოჰოლდეჰიდროგენაზას კომპლექსის შთანთქმის სპექტრის მაქსიმუმი 340 მკმ-დან 328 მკმ-დე მცირდება. ამ გზით პირველად იქნა ექსპერიმენტულად დამტკიცებული ენზიმური რეაქციის საწყის ეტაპზე ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსის ფორმირების აუცილებლობა.

ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსის წარმოქმნა პრაქტიკულად განსაზღვრავს რეაქციის სიჩქარეს. ენზიმის რაოდენობის მატების შესაბამისად, სუბსტრატის მაქსიმალურად გაჯერების პირობებში, რეაქციის სიჩქარე პროპორციულად იზრდება (ფაქტორი პირველი).

ენზიმების რეაქციის სიჩქარე მკაცრადაა დამოკიდებული თავად სუბსტრატის კონცენტრაციისაგან. სუბსტრატის კონცენტრაციის მატების შესაბამისად რეაქციის სიჩქარე იზრდება და იღებს ჰიპერბოლური მრუდის სახეს, ბოლოს, სუბსტრატით სრული გაჯერებისას, რეაქციის სიჩქარე აღწევს მაქსიმუმს (V_{max}). თუ გრაფიკის ჰიპერბოლური მრუდის V_{max} -ის ნახევრიდან აბსცისაზე დაუშვებთ ვერტიკალს წრფე გადაიკვეთება სუბსტრატის კონცენტრაციის იმ წერტილში, რომელიც K_M -ით ანუ მიხაელისის მუდმივათი აღინიშნება. (სურათი 7.2.1).



სურათი 7.2.1. მიხაელისის მუდმივას გრაფიკული გამოსახულება. ორდინატაზე - რეაქციის სიჩქარე (V), (Vmax), აბსცისაზე - სუბსტრატის კონცენტრაცია ([S]).

გრაფიკის მიხედვით შეიძლება დავასკვნათ, რომ მიხაელისის მუდმივა არის სუბსტრატის ის კონცენტრაცია, რომლის დროს რეაქციის სიჩქარე რეაქციის მაქსიმალური სიჩქარის ნახევარია. K_m -ის განზომილებაა მოლი/ლიტრი.

$$K_m = [S] \left[\frac{V_{max}}{V} - 1 \right]$$

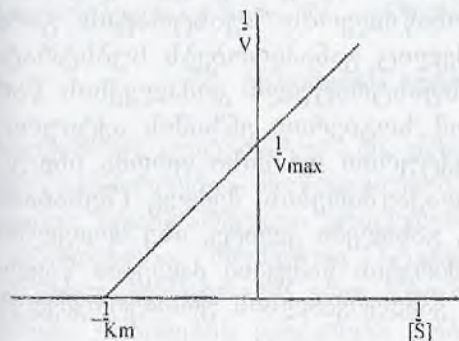
თუ $V_{max}/V = 2$, მაშინ $(V_{max}/V) - 1 = 1$, აქედან K_m გაუტოლდება $[S]$ -ს ($K_m = [S]$).

K_m შეიძლება გამოყენებული იყოს სუბსტრატისადმი ენზიმის თვისობის შესაფასებლად. მაგალითად, როცა K_m მაღალია, ის სუბსტრატისადმი ენზიმის დაბალ თვისობაზე მიგვანიშნებს და პირიქით, თუ K_m -ის მაჩვენებელი დაბალია, სუბსტრატისადმი ენზიმის თვისობა მაღალია.

მიხაელისის მუდმივა სტანდარტულ პირობებში (სუბსტრატისა და ენზიმის კონცენტრაცია, pH, ტემპერატურა, იონური ძალა) ნებისმიერი ენზიმისათვის მუდმივი სიდიდეა და სრულად ახასიათებს ენზიმის მოქმედებას. სხვაგვარად რომ ვთქვათ, მიხაელისის მუდმივა მიუთითებს იმაზე, რომ სუბსტრატის მოცემული კონცენტრაციის პირობებში ენზიმის აქტიური ცენტრის მხოლოდ ნახევარია გაჯერებული. ამიტომ ცნობილი K_m -ის მიხედვით შეიძლება გამოვითვალოთ აქტიური ცენტრის წილი სუბსტრატის ნებისმიერი კონცენტრაციისათვის: $N_{ES} = v/V_{max}$.

K_m -ის გრაფიკული ფორმით გამოთვლის სიმარტივის მიუხედავად მას გააჩნია გარკვეული ნაკლი, რაც იმაში მდგომარეობს, რომ გართულებულია გრაფიკზე V_{max} -ის მრუდის წერტილების ზუსტი დადგენა. ამიტომ, ხშირად მიმართავენ ლაინვიეერისა და ბერკის (1934) მეთოდს, როცა წრფე v და $[S]$ -ის ორმაგ შებრუნებული სიდიდეების მიხედვითაა აგებული. ასეთ პირობებში რეაქცია სწორი ხაზით აღიწერე-

მა (სურათი 7.2.2). ამ შემთხვევაში K_m გამოისახება უარყოფითი ნიშნით და შებრუნებული სახით ($-1/K_m$).



სურათი 7.2.2. ლაინუივერისა და ბერკის გრაფიკი ორმაგ შებრუნებულ სიდიდეებში.

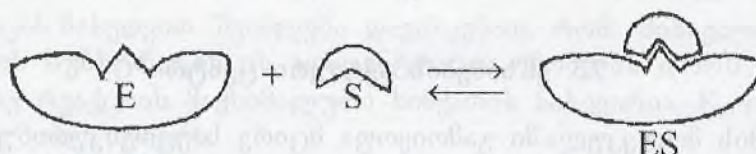
7.3. ენზიმების აქტიური ცენტრი

ენზიმის მოლეკულაში გამოიყოფა მცირე სპეციფიკური უბანი, სადაც ხდება სუბსტრატის დაკავშირება და გარდაქმნა. ენზიმის ამ უბანს აქტიურ ცენტრს უწოდებენ. აქტიური ცენტრის შექმნაში მონაწილეობს ამონომჟავების ფუნქციური ჯგუფები. მათ შორის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ამინომჟავა ცისტეინისა ($-SH$) და სერინის ($-OH$) ჯგუფები და ჰისტიდინის იმიდაზოლის ბირთვი. შედარებით ნაკლები მნიშვნელობა ენიჭება ტრიპტოფანს (ინდოლის ბირთვი), ორფუმიან ამინომჟავებს (კარბოქსილის ჯგუფი) და სხვა. SH ჯგუფი გვხვდება პაპაინის, პირუვატდეკარბოქსილაზასა და სხვა ენზიმების აქტიურ ცენტრში. ამინომჟავა სერინის ჰიდროქსილის ჯგუფი ფოსფორილაზური და ესთერაზული აქტივობის მქონე ენზიმების აქტიური ცენტრის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქციური ჯგუფია (პექსოკინაზა, ქოლინესთერეზა, ფოსფოგლუკომატაზა, ფოსფორილაზა და სხვ.). იმიდაზოლის ჯგუფი მონაწილეობს ფუმარატჰიდრატაზას, რიბონუკლეაზას, ტრიპსინის, ქიმოტრიპსინისა და სხვა ენზიმების აქტიური ცენტრის ფორმირებაში. ხშირად, აქტიური ცენტრის შექმნაში მონაწილე ამონომჟავების ნაშთები ცილის პირველად სტრუქტურაში სივრცობრივად დაცილებულია ერთმანეთისაგან, მაგრამ მათი დაახლოება ხდება ცილის მესამეული სტრუქტურის ფორმირების შედეგად.

აქტიური ცენტრი მონაწილეობს სუბსტრატთან ქიმიური ბმების წარმოქმნასა და მის დაშლაში. აქტიურ ცენტრთან სუბსტრატის დაკავშირება სუსტია. ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსის წონასწორობის მუდმივა 10^{-2} - 10^{-8} მოლის ფარგლებში მერყეობს, რაც თავისუფალი ენერგიის 3-12 კკალორიაა მოლზე და კოვალენტური ბმის ენერგიასთან შედარებით, დაახლოებით 10 -ჯერ ნაკლებია. აქტიური ცენტრი ხასიათდება სამგანზომილებიანი კონფორმაციით. აღინიშნება გარკვეული „ჩაღრმავებები“ და ის ისეთ დამოკიდებულებაშია სუბსტრატთან, რო-

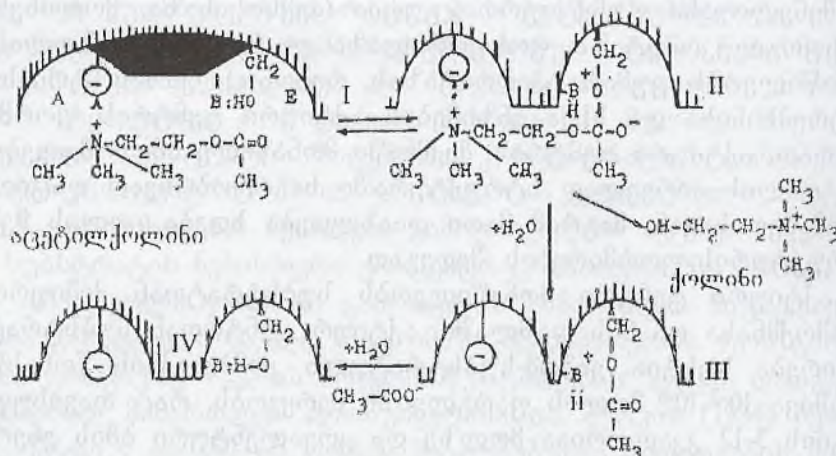
გორც გასაღები კლიტესთან. ფიშერის ეს ხატოვანი გამოთქმა ზოგადია და სრულად ასახავს ენზიმისა და სუბსტრატის ურთიერთქმედებას.

ენზიმის აქტიურ ცენტრში პირობითად გამოყოფენ კატალიზურ ცენტრს, რომელიც უშუალოდ მონაწილეობს სუბსტრატის გარდაქმნაში და საკონტაქტო უბანს, რომელიც განაპირობებს სუბსტრატისადმი ენზიმის თვისობას და ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსის წარმოქმნას. მოგვიანებით გამოირკვა, რომ ზოგიერთი ენზიმის აქტიური ცენტრი არ ხასიათდება მყიფე სტრუქტურით და მისი ფორმა ინდუცირებული იცვლება სუბსტრატთან დაკავშირების შემდეგ (შესაბამისობის ინდუქცია). როგორც მოდელში, გასაღები კლიტე, ისე მოდელში ინდუცირებული შესაბამისობა, დაკავშირების წამყვანი ძალებია წაყლებური ბმები, ელექტროსტატიკური და ვანდერვაალსის ურთიერთქმედება.



სურათი. 7.3.1. ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსის ფორმირების სქემა.

როგორც წესი, მუხტის მქონე სუბსტრატები უკავშირდებიან ენზიმის აქტიური ცენტრის საწინააღმდეგო ნიშნით დამუხტულ ფუნქციურ ჯგუფებს. ასეთი ტიპის დაკავშირებას იონურ კავშირებსაც უწოდებენ. მათი წყალობით ხდება სუბსტრატის ორიენტაცია აქტიურ ცენტრში, ადვილდება ელექტრონებისა და პროტონების ტრანსპორტი, კოვალენტური ბმების დაშლა, ენერგეტიკული გარდამავალი მდგომარეობის შექმნა და გარდაქმნილი სუბსტრატის განთავისუფლება.



სურათი 7.3.2. აცეტილქოლინესთერაზას (ACHE) მოქმედების სქემა. I. აქტიური ცენტრის ანიონური (A) და ესთერაზული (E) უბანი.

როგორც სურათიდან ჩანს აქტიურ ცენტრში წარმოდგენილია სერინის ნაშთი CH_2OH და B-პისტიდინის იმიდაზოლის ბირთვის ლეუკოფილური ჯგუფი. II ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსია, III არის აქტილირებული ენზიმი, IV - ენზიმის საწყისი მდგომარეობა.

7.4. ენზიმების აქტივობის ერთეული

ბიოქიმიურ ლიტერატურაში ენზიმების აქტივობის შეფასების რამდენიმე განმარტებაა მოწოდებული, რომელსაც საფუძვლად დაედო ენზიმების სტანდარტული ერთეული. ენზიმების ერთეული არის ენზიმის რაოდენობა, რომელიც სტანდარტულ პირობებში გარდაქმნის ერთ მკმოლ სუბსტრატს ერთ წუთში. სტანდარტულ პირობებში იგულისხმება ენზიმების გაჯერება სუბსტრატით, ოპტიმალური pH, იონური ძალა, ტემპერატურა (25°C) და კოფაქტორების თანაობა.

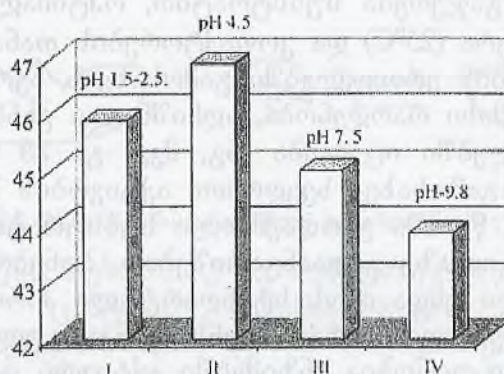
ენზიმების აქტივობის ერთეულებში გამოსახვის ხერხი არაა სრულყოფილი, ვინაიდან მისი რაოდენობა, აღნიშნული განმარტების თანახმად ფართო ფარგლებში იცვლება (ნგ, მკგ, გ). ამ ნაკლს ავსებს ენზიმების აქტივობის გამოსახვა ხვედრითი აქტივობის სახით. ხვედრითი აქტივობა არის 1 წუთში გარდაქმნილი სუბსტრატის რაოდენობა მკმოლებში ერთ მგ ცილაზე გადაანგარიშებით. ბუნებრივია, რომ აქაც გათვალისწინებული უნდა იყოს სტანდარტული პირობები.

სამწუხაროდ, ყოველთვის არაა ჩვენს განკარგულებაში ენზიმი სუფთა სახით, ხშირად უცნობია ენზიმებში აქტიური ცენტრის რიცხვაც, ამიტომ ენზიმის კონცენტრაციას გამოსახავენ პირობით ერთეულებშიც 1 მგ ცილაზე ან 1 მლ-ზე გადაანგარიშებით. ენზიმების აქტივობის შეფასებისას გათვალისწინებული უნდა იყოს ის მაჩვენებლები, რომლებიც მოცემული კონკრეტული ენზიმის აქტივობის უკეთ შეფასების საშუალებას იძლევა.

7.5. წყალბადიონთა კონცენტრაციის გავლენა ენზიმების აქტივობაზე

ენზიმები განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას იჩენენ წყალბადიონთა კონცენტრაციის მიმართ (ფაქტორი მესამე). ყველა ენზიმს გააჩნია pH-ოპტიმუმი. pH-ოპტიმუმზე მაქსიმალურად მეღავნდება ენზიმის მოქმედება. წყალბადიონთა გავლენა ენზიმების აქტივობაზე განპირობებულია ერთი მხრივ ენზიმის, როგორც ცილის, ხოლო მეორე მხრივ სუბსტრატის იონიზაციით. ცილა, ისე როგორც ხშირ შემთხვევაში სუბსტრატი, ამფოტერული ბუნებისაა და რა თქმა უნდა მათ ზედაპირზე ელექტრული მუხტის განაწილება იცვლება გარემო არის წყალბადიონთა კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით. სხვანაირად რომ ვთქვათ, ნებისმიერი ენზიმისათვის უნდა მოინახოს ისეთი ოპტიმალური pH, როცა ენზიმის აქტიურ ცენტრსა და სუბსტრატს შორის დამყარდება ელექტროსტატიკური შესაბამისობა, როცა ყველაზე

უკეთ იქნება ენზიმის აქტიურ ცენტრთან სუბსტრატის სტრუქტურული თვისობა. ამ მხრივ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია სუბსტრატის დაკავშირებაში მონაწილე ენზიმების აქტიური ცენტრის იონიზირებული ჯგუფების, თვით სუბსტრატის და კატალიზურ რეაქციაში მონაწილე ჯგუფების pK. pK არის pH-ის ის მნიშვნელობა, რომლის დროსაც ამინომჟავა ნახევრად დისოცირებულია, შესაბამისად, შეიძლება დადგენილ იქნას ამინომჟავას ფუნქციური ჯგუფების pK. ენზიმების დიდი ნაწილი განსხვავდება pH-ოპტიმუმების მიხედვით. სურათზე 7.5.1. მოცემულია კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედების ენზიმ პეპსინის, კუჭის ლიპაზას, ატფ-აზასა და არგინაზას pH-ოპტიმუმები, რაც საკმაოდ ფართო ფარგლებში იცვლება.



სურათი 7.5.1. ენზიმების აქტივობა pH-საგან დამოკიდებულებით. I-პეპსინი კუჭიდან; II. ლიპაზა კუჭიდან; III. ატფ-აზა; IV. არგინაზა.

7.6. ტემპერატურის გავლენა ენზიმების აქტივობაზე

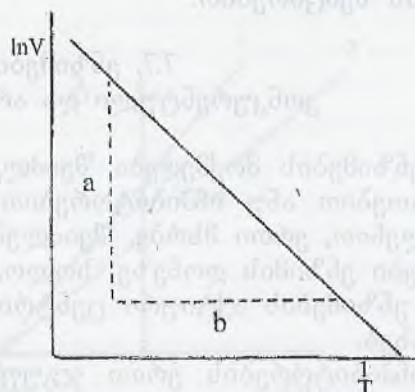
ენზიმების მოქმედებაზე განსაკუთრებულ გავლენას ახდენს ტემპერატურა (ფაქტორი მეოთხე). ვანტ-ჰოფის მიხედვით ტემპერატურის ყოველი 10^0 -ით გაზრდისას ქიმიური რეაქციის სიჩქარე იზრდება 2-3-ჯერ, ენზიმების რეაქციის სიჩქარის მატება კი 1-2-ს არ აღემატება, ვინაიდან ენზიმები, როგორც ცილები, ძირითადად თერმოლაბილურია და მაღალ ტემპერატურაზე განიცდის დენატურაციას, ამიტომ, ბუნებრივია, რომ მაღალ ტემპერატურაზე მოხდება ენზიმების აქტივობის დაქვეითება ან სრული დაკარგვა. ბიოქიმიკოსთა საერთაშორისო კავშირის კომისიის წინადადებით ენზიმების აქტივობის ოპტიმალურ ტემპერატურად მიღებულია 25^0C .

ტემპერატურისაგან რეაქციის სიჩქარის დამოკიდებულებას კარგად ასახავს ვანტ-ჰოფის რეაქციის სიჩქარის ტემპერატურული კოეფიციენტი Q_{10} , ტემპერატურის ყოველი 10^0 -ით გაზრდის პირობებში:

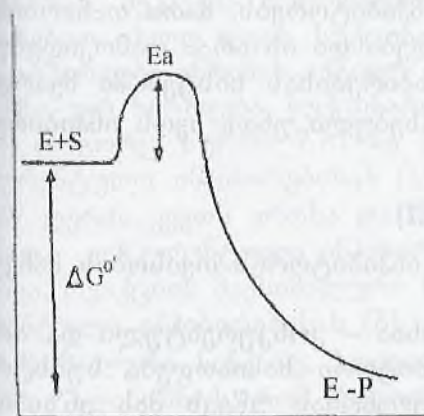
$$Q_{10} = (KT + 10^0)/KT$$

სადაც KT არის რეაქციის სიჩქარის მუდმივა. განტოლების თანახმად, ტემპერატურის არითმეტიკული პროგრესიით მატებისას რეაქციის სიჩქარე იზრდება გეომეტრიული პროგრესიით. არენიუსის (1889) განმარტებით ეს განპირობებულია ტემპერატურის გაზრდის შესაბამისად ენერგიით მდიდარი, აქტიური მოლეკულების რიცხვის მატებით. შემდგომში ამ კანონზომიერებამ თავისი ასახვა პოვა არენიუსის ცნობილ განტოლებაში, რომელიც ადგენს რეაქციის სიჩქარის დამოკიდებულებას ტემპერატურისაგან. არენიუსის განტოლების გალოგარიფებითა და მისი შემდგომი გარდაქმნით, $\ln V$ და $1/T$ -ს მიხედვით აგებული გრაფიკით ადგენენ ენზიმის a და b სიდიდეებს, მაქსიმალურ სიჩქარეს ($V_{\max}$), $\text{tg}\alpha$ -ს ($\text{tg}\alpha = Ea/R$, $a/b = \text{tg}\alpha$) და აქტივაციის ენერგიას ($Ea = R \cdot a/b$). სადაც R არის უნივერსალური მუდმივა.

როგორც სურათი 7.6.1-დან ჩანს $\ln V - 1/T$ კოორდინატთა სისტემის მიხედვით ენზიმის მაქსიმალური სიჩქარე სწორი წრფით გამოიხატება, რომლის დახრის კუთხის $\text{tg}\alpha = Ea/R$, a/b ფარდობით $\text{tg}\alpha$ -ს დადგენის შემდეგ შეიძლება გამოვითვალოთ აქტივაციის ენერგია $Ea = R \cdot a/b$. ამრიგად, აქტივაციის ენერგია არის ენერგიის ის მინიმალური



სურათი 7.6.1. აქტივაციის ენერგიის განსაზღვრის გრაფიკული მეთოდი $\ln V$ და $1/T$ კოორდინატებში.



სურათი 7.6.2. აქტივაციის ენერგია (Ea). სტანდარტული თავისუფალი ენერგიის ცვლილება (ΔG°) ენზიმით სუბსტრატის დაშლისას.

რაოდენობა, რომელიც უნდა მივიანიჭოთ მოლეკულებს რეაქციის უნარის გააქტივების მიზნით. ტემპერატურის გავლენას ჯერ სწავლობენ თვით ენზიმზე, როგორც ცილაზე და შემდეგ, ენზიმ-სუბსტრატის კომპლექსის წარმოქმნასა და დაშლაზე. სურათი 7.6.2-ზე წარმოდგენილია აქტივაციის გზით ენზიმ-სუბსტრატის კომპლექსის წარმოქმნის გაძლიერება და მისი საბოლოო პროდუქტებად (E, P) დაშლა, რაც მთელი სისტემ-

ისათვის სტანდარტული თავისუფალი ენერგიის ცვლილებაში (ΔG^0) აისახება.

აქტივაციის ენერგია კანონზომიერად მცირდება ქიმიური კატალიზატორებისა და ბიოკატალიზატორების ანუ ენზიმების თანაობისას. მაგალითად, თუ წაყლბადის ზეუანგის დასაშლელად, კატალიზატორის გარეშე საჭიროა 18000, ხოლო კატალიზატორ კოლოიდური პლატინის თანაობისას 11000 კალორია/მოლზე, ენზიმ კატალაზას თანაობისას ეს მაჩვენებელი 200-ზე ნაკლებია. აქედან ჩანს, რომ ენზიმებით ქიმიური რეაქციის აჩქარება განპირობებულია აქტივაციის ენერგიის შემცირებით.

7.7. ენზიმების ინჰიბიტორები. კონკურენტული და არაკონკურენტული შეკავება

ენზიმების მოქმედება შეიძლება შეკავებული იქნეს სპეციფიკური ნაერთებით ანუ ინჰიბიტორებით (ფაქტორი მესხუთე). ინჰიბიტორების გავლენით, ერთი მხრივ, შეიძლება ვარგულიროთ ბიოქიმიური გარდაქმნები ენზიმის დონეზე, ხოლო, მეორე მხრივ, მოვიპოვოთ ინფორმაცია ენზიმების აქტიური ცენტრის აგებულებისა და მისი მოქმედების შესახებ.

ინჰიბიტორების ერთი ჯგუფით ენზიმების მოქმედების შეკავება ხდება შეუქცევადად, ზოგიერთი ინჰიბიტორის მოქმედება კი შეიძლება ნაწილობრივ ან მთლიანად მოიხსნას. ამის მიხედვით ინჰიბიტორებს ყოფენ ორ ჯგუფად, შეუქცევად და შექცევად ინჰიბიტორებად.

შეუქცევადი ინჰიბიტორების ერთ-ერთი წარმომადგენელია დიიზოპროპილფტორფოსფატი, რომელიც კოვალენტურად უკავშირდება აქტიური ცენტრის ამინომჟავა სერინს და აკავებს პროტეინაზების (ტრიპსინი, ქიმოტრიპსინი) და ზოგიერთ ესთერაზას აქტივობას.

რაც შეეხება შექცევადად მოქმედ ინჰიბიტორებს, მათი თანაობისას ენზიმის ინჰიბირება სწრაფად ვლინდება და ის არაა დამოკიდებული დროის ფაქტორზე. შექცევადი ინჰიბირებისას სისტემაში მყარდება წონასწორობა: $E+I \rightleftharpoons EI$, რაც შეფასებული უნდა იყოს ინჰიბირების მუდმივით (K_i):

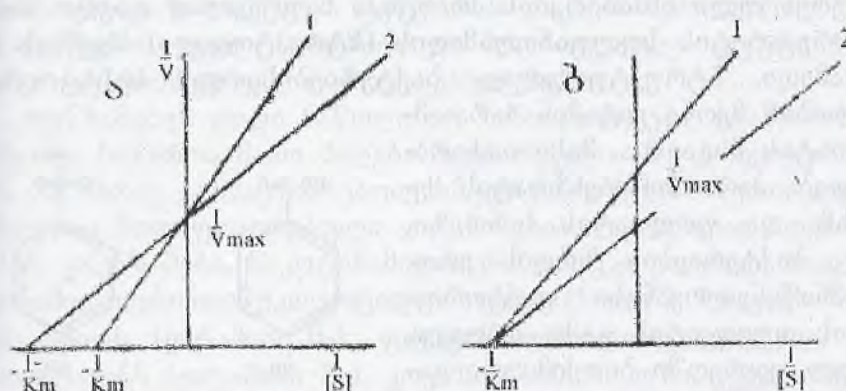
$$K_i = [E][I]/[EI]$$

ინჰიბიტორის მუდმივა ენზიმისადმი ინჰიბიტორის თვისობის მაჩვენებელია.

შექცევადი ინჰიბიტორები ორი ტიპისაა – კონკურენტული და არაკონკურენტული. კონკურენტული ინჰიბიტორი ხასიათდება სუბსტრატის მსგავსი სტრუქტურით და კონკურენტულად უწევს მას ენზიმის აქტიურ ცენტრთან დაკავშირებაში. არაკონკურენტული ინჰიბიტორები, როგორც წესი, არ ამუღავნებენ მსგავსობას სუბსტრატის მიმართ და არ უწევენ მას კონკურენტულად ენზიმის აქტიურ ცენტრთან დაკავშირებაში. ამ თავისებურების გამო სუბსტრატის ჭარბი რაოდენობით

მატებისას ენზიმის აქტივობაზე კონკურენტული ინჰიბიტორის შემავსებელი გავლენა შესაძლებელია მთლიანად ან ნაწილობრივ მოიხსნას, რაც პრაქტიკულად გამოირიცხებოდა არაკონკურენტული ინჰიბიტორების პირობებში. არაკონკურენტული ინჰიბიტორები შეიძლება დაუკავშირდნენ როგორც თავისუფალ ენზიმს (EI), ისე ენზიმ-სუბსტრატულ კომპლექსს (ESI).

კონკურენტული და არაკონკურენტული ინჰიბიტორების დასადგენად მიმართავენ ლაინუიერისა და ბერკის გრაფიკულ მეთოდს V და S-ის რამაგ შებრუნებულ სიდიდეებში (სურათი 7.7.1.).



სურათი 7.7.1. კონკურენტული (ა) და არაკონკურენტული (ბ) ინჰიბიტორების გრაფიკი ორმაგ შებრუნებულ სიდიდეებში ($1/V$, $1/[S]$) ლაინუიერისა და ბერკის მიხედვით. 1. ინჰიბიტორის თანაობისას. 2. ინჰიბიტორის გარეშე.

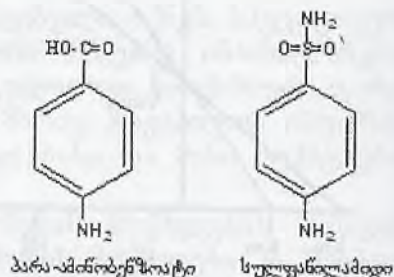
კონკურენტული ინჰიბიტორების კლასიკური მაგალითია სუქცინატის ($\text{OOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^-$) დამუანგველი ენზიმის სუქცინატდეჰიდროგენაზას შეკავება მალონატით ($\text{OOC-CH}_2\text{-COO}^-$). მალონატი თავისი შენებით ახლო დგას სუქცინატთან. ამის გამო ის კონკურენტულად უკავშირდება ენზიმის აქტიურ ცენტრს. ვინაიდან მისი შემდგომი გარდაქმნა ვერ ხერხდება, სუქცინატდეჰიდროგენაზას მოქმედება კავდება.

როგორც სურათ 7.7.1-ზე წარმოდგენილი გრაფიკიდან ჩანს, კონკურენტული ინჰიბიტორებისას (ა) წრფე, ინჰიბიტორისა და მის გარეშე, $1/V$ ღერძს კვეთს ერთსა და იმავე წერტილში, K_m კი იცვლება. ამგვარად, კონკურენტული ინჰიბიტორების დროს იცვლება მიხაელისის მუდმივა, რეაქციის მაქსიმალური სიჩქარე კი რჩება უცვლელი. არაკონკურენტული ინჰიბიტორებისას (ბ), პირიქით, იცვლება ენზიმური რეაქციის მაქსიმალური სიჩქარე, ხოლო K_m რჩება უცვლელი. ამასთან ერთად უნდა აღინიშნოს, რომ როგორც კონკურენტული, ისე არაკონკურენტული ინჰიბიტორების დროს წრფის დახრილობა მატულობს. პირველ შემთხვევაში წრფის დახრილობა მატულობს $1+[I]/K_I$ სიდიდით (1), ხოლო მეორე შემთხვევაში (2) ეს გამოწვეულია $V_{\max}$ -ის შემცირებით,

რაც შებრუნებულ სიდიდეში იწვევს $1/V$ -ს გაზრდას და გრაფიკის $1/V$ ღერძი წრფით გადაიკვეთება გაცილებით მაღლა.

კონკურენტული ინჰიბირების მექანიზმების პრინციპმა დიდი გამოყენება პპოვა, როგორც ენზიმების მოქმედების მექანიზმების ფუნდამენტურ კვლევაში, ისე პრაქტიკულ მედიცინაში. მაგალითად, ეთილენგლიკოლით ან მეთანოლით მოწამვლის შემთხვევაში პაციენტს ასმევენ ეთანოლს, რომელიც კონკურენტულად აკავებს ეთილენგლიკოლისა და მეთანოლის შემდგომ გარდაქმნას და, შესაბამისად, ტოქსიკური ნაერთების წარმოქმნას.

კონკურენტული ინჰიბირების პრინციპი საფუძვლად დაედო სამკურნალო პრეპარატის სულფანილამიდის (სტრუპტოციდი) შექმნას. სულფანილამიდი, სტრუქტურულად, ბაქტერიებისათვის სასიცოცხლო მნიშვნელობის მქონე ვიტამინ პარა-ამინობენზოატის მსგავსია. მისი თანაობისას კავდება პარა-ამინობენზოატის მეტაბოლიზმი და ფოლიატის სინთეზი, რომელიც ბაქტერიების ზრდის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორია. ფოლიატის დეფიციტის გამო ირღვევა ბაქტერიულ უჯრედში ბიოქიმიური გარდაქმნები და ბაქტერიები იხოცებიან.



7.8. კოფაქტორები

რთული ენზიმების მოქმედებისათვის, ცილოვანი კომპონენტის, აპოენზიმის გარდა, საჭიროა დაბალმოლეკულური ორგანული ნაერთისა და ზოგიერთი მეტალის თანაობა, რომლებიც გაერთიანებულია კოფაქტორების ჯგუფში. მხოლოდ კოფაქტორებთან დაკავშირების შედეგად მიიღება რთული ენზიმის აქტიური ფორმა – ჰოლოენზიმი.

კოფაქტორები იყოფა სამ ჯგუფად. პირველ ჯგუფში გაერთიანებულია სპეციფიკური კოენზიმები, რომლებიც დაბალმოლეკულური, თერმოსტაბილური, დიალიზებადი ორგანული ნაერთებია და შექცევადად უკავშირდებიან აპოენზიმებს. მეორე ჯგუფის კოენზიმები პროსთეტიული ჯგუფის სახით მჭიდროდ არიან დაკავშირებული აპოენზიმებთან, მესამე ჯგუფში გაერთიანებულია არასპეციფიკური მეტალები, აღმდგენელი და სხვა სახის ნაერთები, რომელთაც აქტივატორებს უწოდებენ (ფაქტორი მეექვსე).

კოენზიმები, ისე როგორც ენზიმები, აქტიურად მონაწილეობენ ქიმიურ რეაქციებში. რეაქციის დამთავრების შემდეგ ენზიმების მსგავსად, უბრუნდებიან საწყის მდგომარეობას. კოენზიმებით ხორციელდება წყალბადის ატომების, ელექტრონების, ქიმიური ჯგუფებისა და რადიკალების ერთი ნაერთიდან მეორეზე გადატანა, კოენზიმები აქტიურად

მონაწილეობენ ნივთიერებათა დაშლისა და სინთეზის, იზომერიზაციასა და სხვა პროცესებში.

კოენზიმების ერთ-ერთი წარმომადგენელია ფართოდ გავრცელებული აცილირების კოფაქტორი კოენზიმი A (კოA). ის მონაწილეობს კეტომჟავების დეკარბოქსილირებაში, ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვისა და სინთეზის რეაქციებში, ტრიკარბომჟავების ციკლში და სხვა.

პროსთეტიული ჯგუფის ერთ-ერთი წარმომადგენელია ფოსფორილირებული ვიტამინი B₆ – პირიდოქსალფოსფატი (კოვალენტურად უკავშირდება ამინოტრანსფერაზებს) და ვიტამინი ბიოტინი (პირუვატდეკარბოქსილაზას აქტიურ ცენტრთან დაკავშირებულია ლიზინის ამინის ჯგუფით). ყველა კოენზიმი და პროსთეტიული ჯგუფი ენზიმების მიმართ სტეკიომეტრულ დამოკიდებულებაშია.

კოენზიმების დიდი ნაწილი არ სინთეზირდება ადამიანის ორგანიზმში და საჭიროა მათი მიღება მცენარეული ან ცხოველური საკვებიდან. ამ მხრივ განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ისეთი კოენზიმები, რომლებიც მოდიფიცირებული ვიტამინებია. მაგალითად, დეჰიდროგენაზების კოენზიმები, ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი (ნად⁺) და ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი (ნადფ⁺) შეიცავს ნიკოტინმჟავას ამიდს (ვიტამინი B₃), ფლავინ-ადენინდინუკლეოტიდი (ფად) – რიბოფლავინს (ვიტამინი B₂). კოენზიმების როლში გვევლინება აგრეთვე პირუვატდეკარბოქსილაზას კოენზიმი თიამინპიროფოსფატი, რომელიც მიიღება B₁ ვიტამინის ფოსფორილირების შედეგად. ვიტამინი პანთოტენატი (ვიტამინი B₅) მონაწილეობს კოA-ს შენებაში.

კოენზიმების აქტივატორების მესამე ჯგუფში გაერთიანებულია მრავალი მეტალი, რომლებიც კატალიზური რეაქციის აქტიური საწყისია. დადგენილია, რომ ფოსფოგლუკომუტაზას, კარბოქსილაზას, ენოლაზას და რიგი სხვა ენზიმის კატალიზური მოქმედებისათვის აუცილებელია მაგნიუმის იონების თანაობა, კარბონატდეჰიდრატაზა ვერ მოქმედებს თუთიის გარეშე, მთელი რიგი ადენოზინტრიფოსფატაზების მოქმედება ნატრიუმის, კალიუმის, კალციუმის, მაგნიუმისა და წყალბადიონების თანაობაზეა დამოკიდებული.

7.9. პრეენზიმების გააქტივება

პრეენზიმები ენზიმების არააქტიური წინამორბედებია. ადრე მათ აღნიშნავდნენ სუფიქსი „ოგენით“ (პეპსინოგენი, ტრიპსინოგენი, ქიმოტრიპსინოგენი და სხვა). 1966 წელს ბიოქიმიკოსთა საერთაშორისო კომისიის გადაწყვეტილებით სუფიქსი „ოგენი“ შეიცვალა პრეფიქსით „პრე“ (პრეენზიმები, პრეტრიპსინი, პრეპეპსინი და ა.შ.). პრეენზიმებს განეკუთვნება საკვებმოშენებელი ენზიმების დიდი ჯგუფი (პრეტრიპსინი, პრექიმოტრიპსინი, პრეპეპსინი). დღეისათვის ყველა მათგანის გააქტივების მექანიზმი დაზუსტებულია მოლეკულურ დონეზე და ენზიმების მოქმედების რეგულაციის ფართო შესაძლებლობებს იძლევა.

მაგალითად, კუჭქვეშა ჯირკვლის გრანულარულ ენდოპლაზმურ ბადეზე სინთეზირდება არააქტიური პრეენზიმი პრექიმოტრიპსინი. სინთეზირებული პრეენზიმი ენდოპლაზმური ბადიდან გადადის გოლჯის აპარატში და ლიპოპროტეინულ გრანულაში იმობილიზებული გადმოედინება თორმეტგოჯა ნაწლავში.

ტრიპსინის მოქმედებით პრექიმოტრიპსინში იშლება არგინინით (15) და იზოლეუცინით (16) შექმნილი პეპტიდური ბმა. პრექიმოტრიპსინს ჩამოსცილდება 15 ამინომჟავასაგან აშენებული პეპტიდი და მიიღება ქიმოტრიპსინის აქტიური ფორმა π -ქიმოტრიპსინი. თავის მხრივ გააქტივებული ენზიმი მოქმედებს π -ქიმოტრიპსინზე, დამატებით ჩამოსცილდება კიდევ 2 პეპტიდი (სერ-არგ და ტირ-ასნ) და მიიღება აქტიური ქიმოტრიპსინის სტაბილური ფორმა - α -ქიმოტრიპსინი. როგორც π , ისე α -ქიმოტრიპსინი ამჟღავნებს განსაკუთრებულ სპეციფიკურობას პოლიპეპტიდური ჯაჭვის იმ ბმების მიმართ, რომლებიც შექმნილია ციკლური ამინომჟავების კარბოქსილის ჯგუფებით (ტიროზინი, ტრიპტოფანი, ფენილალანინი) და ჰიდროფობული, დიდი გვერდითი ჯაჭვის მქონე ამინომჟავებით (მეთიონინი).

თავისი მოქმედებით ქიმოტრიპსინის მსგავსია ტრიპსინი, რომელიც პრეენზიმის სახით აგრეთვე კუჭქვეშა ჯირკვალში გამოიშვავდება, მაგრამ განსხვავდება პეპტიდური ბმის მიმართ სპეციფიკურობით. ტრიპსინის მოქმედებით ხდება იმ პეპტიდური ბმების დაშლა, რომლებიც შექმნილია ამინომჟავა ლიზინისა და არგინინისაგან. ტრიპსინი გადმოედინება პანკრეასიდან არააქტიური პრეტრიპსინის სახით. ინჰიბიტორის როლს ასრულებს ტრიპსინის პანკრეასული ინჰიბიტორი, 6kDa მოლეკულური მასის მქონე პოლიპეპტიდი, რომელიც მჭიდროდ უკავშირდება ტრიპსინის აქტიურ ცენტრს. ტრიპსინ-ინჰიბიტორის კომპლექსი მდგრადია, მისი ნახევარდაშლის პერიოდი რამდენიმე თვეა. აღნიშნულის მიუხედავად, სწორედ ტრიპსინი გვევლინება პროტეაზების იმ საერთო აქტივატორის როლში, რომელსაც პრექიმოტრიპსინი და თვით პრეტრიპსინი, აგრეთვე პრელასტაზა და პრეკარბოქსიპეპტიდაზები გადაჰყავს აქტიურ ფორმაში. გაირკვა, რომ ენზიმ პრეტრიპსინს ააქტივებს ენტეროპეპტიდაზა, რომელიც ნაწლავის მიმდებარე უჯრედებიდან გადმოედინება თორმეტგოჯა ნაწლავში. ენტეროპეპტიდაზას მოქმედებით ხდება ინჰიბიტორის ლიზინ-იზოლეუცინის ბმის დაშლა, პრეტრიპსინი გადადის აქტიურ ფორმაში, შედეგად, ის თვით ხდება პროტეინაზული ენზიმების აქტივატორი. 6 ამინომჟავასაგან აშენებული პეპტიდის ჩამოსცილების შემდეგ პრეტრიპსინი გარდაიქმნება აქტიურ ტრიპსინად.

განსხვავებული მექანიზმით წარმოებს კიდევ ერთი პროტეინაზას - პრეპსინის აქტიურ ფორმაში გადაყვანა. პეპსინი ენდოპეპტიდაზაა, კუჭში გადმოედინება კუჭის ლორწოვანი გარსის უჯრედებიდან. მისი მოქმედებით ხდება იმ პეპტიდური ბმების დაშლა, რომლებიც შექმნი-

ღია ციკლური (ტიროზინი, ფენილალანინი) და აციკლური ამინომჟავების (ლეიცინი, გლუტამატი, ვალინი) ნაშთებისაგან. პრეპერსინი აქტივდება მჟავე არეში (pH 1-3) აუტოლიზურადაც, როცა მას სცილდება ინჰიბიტორი. გააქტივებული პერსინი შლის პერსინის ინჰიბიტორს და აწინააღმდეგება პერსინ-ინჰიბიტორის კომპლექსის წარმოქმნას.

7.10. ენზიმების მოქმედების სპეციფიკურობა

ენზიმები ხასიათდება სუბსტრატისადმი განსაკუთრებული სპეციფიკურობით. ენზიმების სპეციფიკურობა ვლინდება აბსოლუტური, აბსოლუტური ჯგუფური და შეფარდებითი ჯგუფური ფორმით.

აბსოლუტური სპეციფიკურობის მაგალითია ენზიმი ურეაზა და სუქცინატდეჰიდროგენაზა, რომლებიც შესაბამისად მოქმედებენ მხოლოდ შარდოვანასა და სუქცინატზე და არა სხვა, სტრუქტურულად ახლო მდგომ ნაერთზე. მაგალითად, საკმარისია შარდოვანას ამინის ჯგუფის მეთილირება (მეთილ-შარდოვანა), რომ ენზიმმა აბსოლუტურად დაკარგოს მისდამი თვისობა.

აბსოლუტური ჯგუფური სპეციფიკურობის მაგალითია ცხოველთა მომწელებელი ტრაქტის ენზიმი მალტაზა, რომელიც იწვევს არა მარტო დისაქარიდ მალტოზის ჰიდროლიზურ დაშლას, არამედ ნებისმიერი დისაქარიდის დაშლას, სადაც არის α -გლიკოზიდური ბმა.

შეფარდებითი ჯგუფური სპეციფიკურობის მქონე ენზიმები მოქმედებენ არა მარტო საწყის ნაერთებზე, არამედ მათი გარდაქმნის შედეგად წარმოქმნილი განსხვავებული სტრუქტურის მქონე ნაერთებზეც. მაგალითად, ლიპაზა, ჰიდროლიზურად შლის როგორც ტრი- და დიგლიცერიდებს. ამავე ჯგუფში უნდა განვიხილოთ ენზიმი ტრიპსინი, რომელიც შლის სხვადასხვა სტრუქტურისა და ფუნქციის მქონე ცილებში ამინომჟავა ლიზინისა და არგინინის კარბოქსილის ჯგუფებისაგან შექმნილ პეპტიდურ ბმებს. ენზიმების შეფარდებითი ჯგუფური სპეციფიკურობისას ენზიმი მიზანმიმართულად მოქმედებს ქიმიურ ბმაზე ისე, რომ არ იქმნება ბარიერი ამ ბმის წარმომქმნელი კომპონენტების ცვლილებით.

დიდ ინტერესს იწვევს აგრეთვე სუბსტრატისადმი ენზიმების სტერეოსპეციფიკური თვისობა. ცნობილია, რომ ცხოველური ორგანიზმები ადვილად ითვისებენ D-გლუკოზას, L-გლუკოზა პრაქტიკულად არ მოინელება, ამინომჟავების შემთხვევაში პირიქით, ადვილად განიცდის მეტაბოლიზმს L- ისე არა D-ამინომჟავები, რაც განპირობებულია ენზიმთან სუბსტრატების შეუთავსებულობით. როგორც ცნობილია, α -გლუკოზიდაზა მოქმედებს მხოლოდ α -გლუკოზიდზე, ხოლო β -გლუკოზიდაზა - β -გლუკოზიდზე.

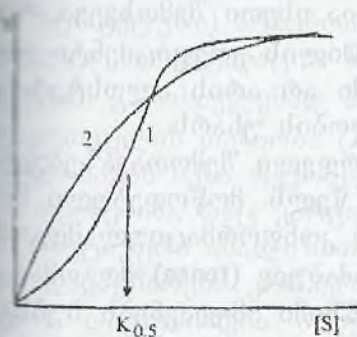
აქედან შეიძლება დავასკვნათ, რომ ენზიმი მგრძნობიარობას იჩენს არა მარტო ჯგუფების ქიმიური შენების, არამედ მათი ბმების

სივრცითი განწყობის მიმართაც. ამით აიხსნება ის ფაქტი, რომ α -გლუკოზიდაზა, რომელიც იწვევს α -გლუკოზიდების და არა β -გლუკოზიდების გარდაქმნას, პრაქტიკულად არ რეაგირებს გლიკოზიდურ ჰიდროქსილში ჩანაცვლებული სპირტის ბუნებაზე. ის ერთნაირად გარდაქმნის α -მეთილ-, ეთილ- თუ არომატული ბირთვის მქონე ჩანაცვლებულ ნაერთებს. ასეთივე კანონზომიერება აღინიშნება ენზიმების იმ სუბსტრატებისადმი დამოკიდებულებაში, რომელთაც ახასიათებთ ცის- და ტრანს-კონფორმაცია.

ენზიმების სპეციფიკურობას დიდი პრაქტიკული და თეორიული მნიშვნელობა ენიჭება. ჯერ ერთი, ენზიმების მოქმედების მიხედვით შეიძლება ვიმსჯელოთ სუბსტრატის სტერეოიზომერულ შენებაზე. ხოლო მეორე მხრივ, აბსოლუტური ჯგუფური და შეფარდებითი ჯგუფური სპეციფიკურობიდან გამომდინარე შეიძლება მოვახდინოთ ისეთი ნაერთების სკრინინგი, რომლებიც ენზიმური აქტივობის რეგულაციის მიზნით იქნება გამოყენებული.

7.11. ალოსტერიული ენზიმები

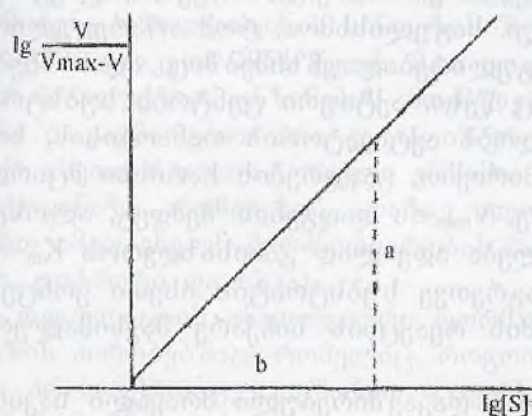
ცოცხალი უჯრედების ენზიმების ფართო მასშტაბით შესწავლის შედეგად გამოვლინდა ენზიმების დიდი ჯგუფი, რომელთა მოქმედება არ ექვემდებარება მიხაელის-მენტენის განტოლებას და რეაქციის სიჩქარის დამოკიდებულება სუბსტრატის კონცენტრაციისაგან აღიწერება არა ჰიპერბოლური (არარეგულირებადი ენზიმი), არამედ სიგმოიდური, S-ის მაგვარი მრუდით (რეგულირებადი ენზიმი). გაირკვა, რომ ასეთი კინეტიკით ხასიათდება მეოთხეული სტრუქტურის მქონე ენზიმები, რომლებიც შედგებიან ორი ან ორზე მეტი სუბერთეულისაგან შესაბამისი რაოდენობის მქონე აქტიური ცენტრებით და მათ ალოსტერიული ენზიმები უწოდეს, ხოლო ალოსტერიული ეფექტების გამომწვევ ნაერთებს – ალოსტერიული ეფექტორები. თუ ალოსტერიული ეფექტორი თვით სუბსტრატია, მაშინ საკმე გვექნება ჰომოტროპულ ეფექტორს (ჰომოტროპული ეფექტორი), თუ ეფექტორი არაა სუბსტრატი, მაშინ აღინიშნება ჰეტეროტროპული ეფექტი (ჰეტეროტროპული ეფექტორი). ჰეტეროტროპული ეფექტორები თავისი სტრუქტურით განსხვავდებიან სუბსტრატებისაგან და ისინი არ უწვევენ მათ კონკურენციას აქტიურ ცენტრთან დაკავშირებაში. ამიტომ, ჰომოტროპული ეფექტი, ალოსტერიული ურთიერთობების შეთანხმებული მექანიზმების დროს ყოველთვის დადებითია, ხოლო ჰეტეროტროპული – დადებითი ან უარყოფითი. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ ალოსტერიულ ენზიმებს ეფექტორი შეიძლება დაუკავშირდეს კოვალენტურად, შექცევადად და გამოიწვიოს ენზიმის კოვალენტური მოდიფიკაცია ან არაკოვალენტურად – კატალიზური ცენტრისაგან განსხვავებულ ალოსტერიულ (allos-ბერძნულად სხვა) ცენტრს. დასაშვებია კატალიზური და ალოსტერიული ცენტრების ნაწილობრივი „გადახურვა“.



სურათი 7.11.1. ალოსტერიული ენზიმის (1) რეაქციის სიჩქარის სიგმოიდური მრუდი სუბსტრატის კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით. 2. ენზიმის მოქმედების ჰიპერბოლური მრუდი სუბსტრატის კონცენტრაციისაგან დამოკიდებულებით. [S]-სუბსტრატის კონცენტრაცია, $K_{0.5}$ - ალოსტერიული ენზიმისათვის K_m -ის სიმბოლური გამოსახულება.

ალოსტერიული ენზიმების მოქმედება აღიწერება განტოლებით: $K_{0.5} = [S]n_H(V_{max}-v)/v$, სადაც n_H არის კოოპერატიულობის ანუ ჰილის კოეფიციენტი, რომელიც ალოსტერიული ენზიმის სუბერთეულთა რიცხვის მაჩვენებელია. n_H არასოდეს აღემატება ცილასთან დაკავშირებული ლიგანდის (სუბსტრატი ან ეფექტორი) რაოდენობას. თუ n_H ერთზე მეტია, კოოპერატიულობა დადებითია, თუ ერთზე ნაკლები – უარყოფითი, თუ n_H უდრის ერთს, მრუდი იქნეს ჰიპერბოლურ სახეს და მიხედოს ლიგანდის და მენთენის განტოლებით აღიწერება. დადებითი კოოპერატიულობის დროს ენზიმთან სუბსტრატის პირველი მოლეკულის ან ეფექტორის დაკავშირების შედეგად ძლიერდება სუბსტრატის მეორე მოლეკულის დაკავშირება და რეაქცია ჩქარდება. უარყოფითი კოოპერატიულობის შემთხვევაში, პირიქით, ეფექტორის დაკავშირების შემდეგ ლიგანდის შემდგომი დაკავშირება მცირდება.

ჰილის კოეფიციენტი შეიძლება გამოვითვალოთ გრაფიკული მეთოდით კოორდინატებში $\lg v/(V_{max}-v)$ და $\lg[S]$ (სურათი 7.11.2.).



სურათი 7.11.2. ჰილის კოეფიციენტის (n_H) განსაზღვრა გრაფიკული მეთოდით.

გრაფიკზე აგებულ წრფეზე, ადგენენ a და b სიდიდეს ნებისმიერ ერთეულში (საბოლოოდ განზომილების სიდიდე იკვეცება) და ანგარიშობენ მრუდის დახრის კუთხის ტანგენსს, რომელიც a და b სიდიდე-

ების ფარდობის ტოლია. სურათზე მოცემულია ისეთი შემთხვევა, როცა წრფის დახრის კუთხე 45° -ია, $\tan \alpha = 1$, ე.ი. პილის კოეფიციენტი უდრის 1-ს, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ენზიმი არ არის ალოსტერიული ბუნების და მოკლებულია კოოპერატიულობის უნარს.

ალოსტერიული ენზიმების კინეტიკური მოდელი შემოთავაზებული იყო მონოს, უამაინის და შანუეს მიერ 1965 წელს. მოწოდებული მოდელის მიხედვით ენზიმი შეიძლება იყოს ორ კონფორმაციულ მდგომარეობაში – **R-რელაქსურ (relaxed)** და **T-დაბაბულ (tense)** მდგომარეობაში. R კონფორმაციულ მდგომარეობაში ენზიმი ამჟღავნებს სუბსტრატისადმი მაღალ, ხოლო T მდგომარეობაში – დაბალ თვისობას. ენზიმებისათვის დასაშვებია სუბერთეულთა R ან T კონფორმაციის არსებობა, RT კონფორმაციული მდგომარეობა გამორიცხულია. აქედან გამომდინარეობს, რომ ერთ-ერთ სუბერთეულთან სუბსტრატის დაკავშირებისას პროგრესულად მატულობს ენზიმის R კონფორმაციული მდგომარეობა და სუბსტრატის დაკავშირება ხდება კოოპერატიულად, ე.ი. სუბსტრატის კონცენტრაციის გაზრდისას მომდევნო სუბსტრატისადმი თვისობის ინდუცირებულად გაზრდის გამო, ენზიმის რეაქციის სიჩქარე ჯერ ნელა, ხოლო შემდეგ სწრაფად იზრდება. ცხადია, ენზიმური რეაქციის ასეთი სწრაფი ცვლილება, სუბსტრატის დაბალი კონცენტრაციის დროს, დიდად სასარგებლოა ცოცხალი ორგანიზმებისათვის. თუ ვაღიარებთ ენზიმების R და T კონფორმაციული მდგომარეობის არსებობას, როგორც ეს ალოსტერიული ურთიერთქმედების შეთანხმებული მექანიზმით არის გათვალისწინებული, მაშინ, ალოსტერიული ენზიმების ინჰიბიტორების გავლენით, სისტემაში R-T რეაქცია და შესაბამისად ალოსტერიული წონასწორობის მუდმივა გადაიხრება T-საკენ, აქტივატორებით კი პირიქით, R-საკენ, რაც ექსპერიმენტულად იქნა დამტკიცებული. საგულისხმოა, რომ არარეგულირებადი ენზიმების მსგავსად, რეგულირებადი ენზიმებშიც აღინიშნება სუბსტრატით გაჯერება. როგორც წესი, აქტიური ცენტრის სუბსტრატით გაჯერების ხარისხი მატულობს აქტივატორის თანაობისას, ხოლო ინჰიბიტორის შემთხვევაში პირიქით, გაჯერების ხარისხი მცირდება. აღნიშნულიდან გამომდინარე, V_{max} -ის დადგენის შემდეგ, ალოსტერიული ენზიმებისთვისაც შეიძლება ადვილად განისაზღვროს K_m -ის სიმბოლური სიდიდე $K_{0.5}$, რაც აგრეთვე სუბსტრატის ისეთი კონცენტრაციაა, რომლის დროს ენზიმის რეაქციის სიჩქარე მაქსიმალური სიჩქარის ნახევარია.

ალოსტერიულ რეგულაციასთან დაკავშირებული მრავალი საკითხი ჰემოგლობინისა და შედარების მიზნით, მიოგლობინის მაგალითზე განიხილება. მიუხედავად იმისა, რომ როგორც მიოგლობინი, ისე ჰემოგლობინი, ორგანიზმში ჟანგბადის მობილიზაციას ემსახურება, ევოლუციის შედეგად, მონომერული სტრუქტურიდან (მიოგლობინი) ტეტრამერული სტრუქტურის (ჰემოგლობინი) ფორმირებამ (მეოთხეუ-

ლი სტრუქტურა) არსებითად განსაზღვრა ალოსტერიისა და ალოსტერიულად სარეგულაციო მექანიზმების ჩამოყალიბება. ალოსტერიული რეგულაციის გამოსავლენად საჭიროა ჰემოგლობინის როგორც α -, ისე β -სუბერთეულის თანაობა ($2\alpha, 2\beta$). H ჰემოგლობინი, რომელიც 4 β -სუბერთეულისაგან იქნა რეკონსტრუირებული, არ ხასიათდება ალოსტერიული თვისებით, რაც კარგად ვლინდება ჟანგბადთან მისი დაკავშირების კინეტიკური ანალიზით. გაირკვა, რომ თუ ჰემოგლობინთან ჟანგბადის დაკავშირება კოოპერატიული ხასიათისაა, ე.ი. ერთ ჰემთან ჟანგბადის დაკავშირება აადვილებს ჟანგბადის მომდევნო მოლეკულის დაკავშირებას. ასეთი ფენომენი H ჰემოგლობინისა და მიოგლობინის შემთხვევაში არ აღინიშნება. ალოსტერიული რეგულაციის კინეტიკური ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ჰემოგლობინის ჟანგბადით გაჯერებისა და ოქსიჰემოგლობინის ფორმირების მრუდი სიგმოიდური, S-ის მაგვარია (ალოსტერიული რეგულაცია), ხოლო მიოგლობინის შემთხვევაში კინეტიკური მრუდი ჰიპერბოლური ფორმისაა.

ამას ადასტურებს აგრეთვე ჰემოგლობინის ჟანგბადით გაჯერებისას ჰილის კოეფიციენტი (n_H), რაც ჰემოგლობინის შემთხვევაში 4-ის ტოლია, მიოგლობინის შემთხვევაში კი - 1-ის.

ალოსტერიული ენზიმების მოქმედების რეგულაციის კიდევ ერთი ფორმაა მისი აქტივობის შეკავება ნივთიერებათა გარდაქმნის საბოლოო პროდუქტებით, რაც უარყოფითი უკუკავშირის ანუ რეტროინჰიბირების სახელითაა ცნობილი, ინჰიბიტორებს რეტროინჰიბიტორებს ეწოდებენ.

ნივთიერებათა გარდაქმნის საბოლოო პროდუქტებით ენზიმების მოქმედების რეგულაციას ვხვდებით უჯრედში მიმდინარე მთელი რიგი რეაქციების გამშვებ და სტრატეგიულ უბნებში. პირველი ასეთი აღმოჩენა, იზოლაციის სინთეზის შესწავლის დროს უმბარგერმა და ბრაუნმა გააკეთა 1958 წელს. მათ დაადგინეს, რომ რეაქციის საბოლოო პროდუქტით ენზიმების მოქმედების შეკავება განპირობებულია მისი დაკავშირებით არა კატალიზურ, არამედ რეგულატორულ უბანთან. ასეთი რეგულატორული ენზიმია ფოსფორილაზა და ფოსფოფრუქტოკინაზა, რომლებიც ათამდე ალოსტერიული რეგულატორის მიმართ ამჟღავნებენ მგრძნობიარობას (ამფ, ფოსფორი, ცხიმოვანი მჟავები, ციტრატი და სხვა).

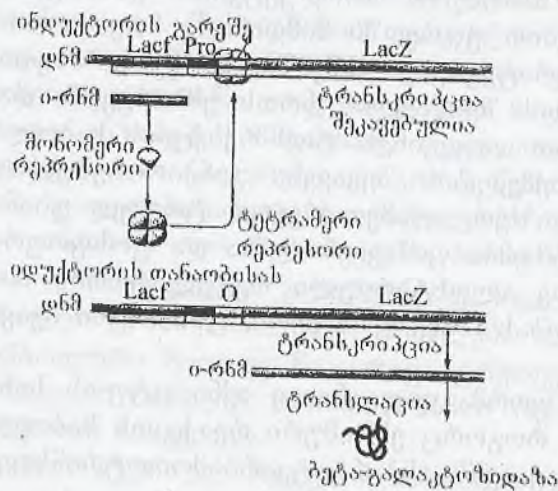
რეგულაციის ანალოგიური ფორმა დადგენილი იქნა ცტფ-ის სინთეზის პირობებშიც, რომელიც, როგორც ენზიმური რეაქციის საბოლოო პროდუქტი, უკუკავშირით აკავებს ასპარტატკარბამოილტრანსფერაზას მოქმედებას.

დღეისათვის გამოვლენილია მრავალი რეგულატორული ალოსტერიული ენზიმი, რომელთა განხილვას აქ არ შეუვდგებით, ეს სპეცკურსის საკითხებია. ჩვენ კი დავკმაყოფილდებით ზემოთ წარმოდგენი-

ლი მაგალითებით, რომლებიც ასახავენ ალოსტერიული ენზიმების მოქმედებას და მათი რეგულაციის ბიოქიმიურ მექანიზმებს.

7.12. ენზიმების აქტივობის გენეტიკური კონტროლი

ცოცხალ უჯრედში ენზიმების მოქმედება რეგულირდება ენზიმ-სუბსტრატული ურთიერთქმედების დონეზე ან მისი რაოდენობრივი ცვლილებით. უჯრედში ენზიმების რაოდენობრივი ცვლილება მთლიანად გენეტიკური აპარატის მოქმედებაზეა დამოკიდებული და მას საფუძვლად უდევს რეპრესიისა და დერეპრესიის პრინციპი. ეს საკითხი თვალსაჩინოდ იქნა ექსპერიმენტულად დასაბუთებული. ნაჩვენები იქნა, რომ საინკუბაციო არეში ლაქტოზის დამატებისას *E. coli*-ს უჯრედში β -გალაქტოზიდაზას მოლეკულათა რიცხვი რამდენიმე ათასით იზრდება. საინკუბაციო არეში ლაქტოზის შემცირებისას, β -გალაქტოზიდაზას მოლეკულათა რიცხვი საწყის დონეს უბრუნდება. აქედან გაკეთებული იყო დასკვნა, რომ β -გალაქტოზიდაზა არის ლაქტოზის დამშლელი ინდუცირებადი ენზიმი, ხოლო ინდუქტორის როლს ლაქტოზა ასრულებს. მოგვიანებით გაირკვა, რომ ინდუქტორია არა უშუალოდ ლაქტოზა, არამედ ალოლაქტოზა, რომელიც მიიღება ტრანსგლიკოზილირებით. ლაქტოზის გარეშე ინკუბირებისას ლაქტოზის დამშლელი ენზიმის სინთეზი *E. coli*-ში დათრგუნულია, “გამოთიშულია” ამ ენზიმის მაკოდირებელი გენი/გენები სპეციფიკური ცილა-რეპრესორით. რეპრესორი უკავშირდება დნმ-ის მოლეკულას და აკავებს გენების ტრანსკრიპციას.

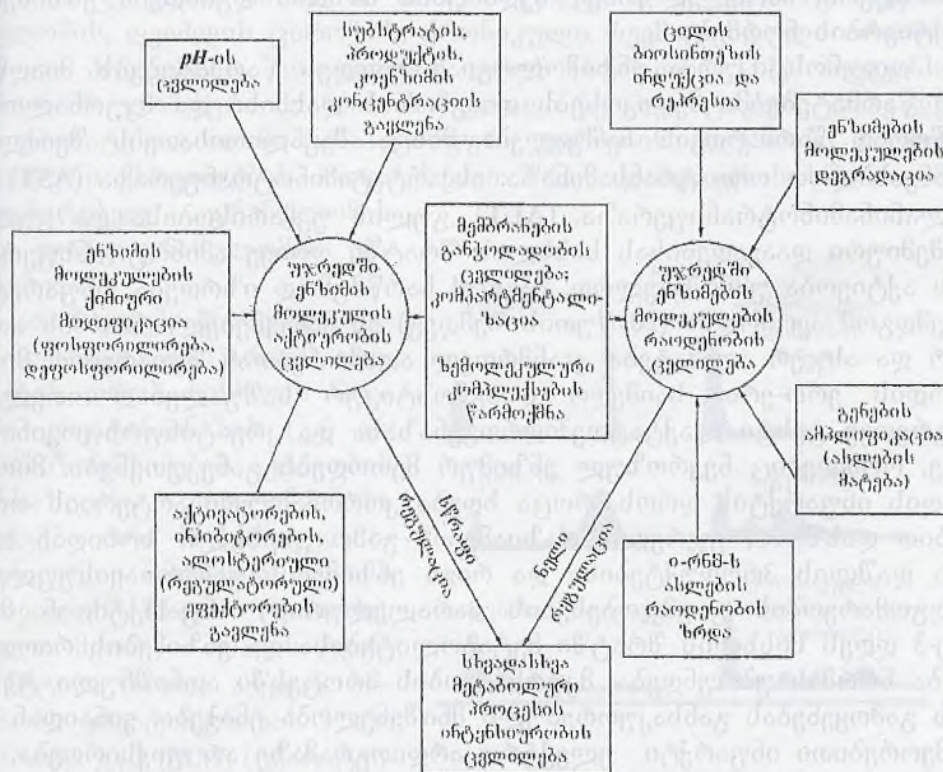


სურათი 7.12.1. ინდუცირებადი ენზიმ β -გალაქტოზიდაზას სინთეზის რეგულაცია lac-რეპრესორით.

რეპრესორის ალოსტერიულ ცენტრთან ინდუქტორის დაკავშირების შედეგად მცირდება დნმ-ის მიმართ რეპრესორის თვისობა და აღინიშნება დერეპრესია, შედეგად, იწყება ცილა-ენზიმის, β -გალაქტოზიდაზას ინდუქციური სინთეზი. ეუკარიოტებში ენზიმების სინ-

თეზის რეგულაცია წარმოებს როგორც ტრანსკრიპციის, ისე ტრანსლაციის დონეზე. არ უნდა დავივიწყოთ, რომ გარდა ინდუცირებადი ენზიმებისა, უჯრედებში წარმოდგენილია აგრეთვე კონსტიტუციური ენზიმები, რომელთა სინთეზი უჯრედის ცხოველმოქმედების ნებისმიერ პირობებში უწყვეტლევ წარმოებს. ქვემოთ სურათზე სქემატურადაა მოცემული ინდუცირებადი β -გალაქტოზიდაზას სინთეზი გენეტიკური აპარატის დონეზე.

ამგვარად, უჯრედში ენზიმების აქტივობა შეიძლება დარეგულირდეს არააქტიური პრეენზიმის გააქტივებით ენზიმისა და სუბსტრატის ურთიერთქმედების დონეზე, როცა იცვლება ენზიმის ხვედრითი აქტივობა და უცვლელი რჩება ენზიმის მოლეკულათა რიცხვი და გენეტიკური აპარატის დონეზე, როცა უცვლელი რჩება ენზიმის ხვედრითი აქტივობა და იცვლება ენზიმის მოლეკულათა რიცხვი. ენზიმების მოქმედების ზოგადი სარეგულაციო მექანიზმები მოცემულია სურათზე 7.12.2.



სურათი 7.12.2. ენზიმების რეგულაციის ზოგადი სქემა.

7.13. ენზიმებით მკურნალობა - ენზიმოთერაპია

მედიცინაში ენზიმების გამოყენების შესაძლებლობები თეორიულად განუსაზღვრელია. აღნიშნულიდან გამომდინარე, სამედიცინო ენზიმოლოგიაში კვლევა სამი ძირითადი მიმართულებით მიმდინარეობს: 1. ენზიმოპათოლოგია (ენზიმოპათია); 2. ენზიმოდიაგნოსტიკა და 3. ენზიმოთერაპია.

ენზიმოპათია სწავლობს პათოლოგიური პროცესების საფუძვლებს, რაც შეიძლება იყოს შეძენილი ან მემკვიდრული. პათოლოგიები ძირითადად განპირობებულია ენზიმების უკმარისობით. ამ ტიპის დაავადებებს განეკუთვნება ოლიგოფრენია, გალაქტოზემია ანუ რძის შაქრის აუტანლობა და სხვა.

სამედიცინო ენზიმოლოგიის მეორე მიმართულებაა ენზიმოდიაგნოსტიკა: ავადმყოფის ბიოლოგიურ სითხეებში (სისხლის შრატში, კუჭის, ღუოდენური და ზურგის ტვინის სითხეები, შარდი და სხვა) ენზიმების აქტივობისა და სხვადასხვა ნივთიერებების რაოდენობრივი განსაზღვრა. პარალელურად, შედარების მიზნით დგინდება ენზიმების აქტივობის ნორმები.

დიაგნოსტიკურმა ენზიმოლოგიამ უდიდეს წარმატებებს მიაღწია. ამ წარმატებებმა მედიკოსებს დიაგნოზის დასმისა და მკურნალობის სწორად წარმართვის საშუალება მისცა. მაგალითისათვის შეიძლება განვიხილოთ ორი ტრანსამინაზა: ასპარტატამინოტრანსფერაზა (AST) და ალანინამინოტრანსფერაზა. (ALT). გულის უკმარისობისა და გულის იშემიური დაავადებისას სისხლის შრატში ორივე ამინოტრანსფერაზას აქტივობა უმნიშვნელოდ, მაგრამ სარწმუნოდ იზრდება, ინფარქტის შემდგომ პერიოდში (20 წუთის შემდეგ) ეს მაჩვენებელი ნორმას ათჯერ და ასჯერ აღემატება. ჯანმრთელ ადამიანებთან შედარებით მიოკარდის ერთ-ერთ საიმედო დიაგნოსტიკურ საშუალებად ითვლება აგრეთვე ტესტი ლაქტატდეჰიდროგენაზასა და კრეატინფოსფოკინაზაზე, რომლებიც ნეკროზულ ენზიმურ მეთოდებს განეკუთვნება. მიოკარდის ინფარქტის დროს, როცა ხდება კორონალური არტერიის თრომბით დახშობა, უჯრედის დაზიანების გამო უსისხლო ზონიდან ხდება დაშლის პროდუქტებისა და რიგი ენზიმების გამონთავისუფლება. მდგომარეობის გაუმჯობესების პარალელურად, ინფარქტიდან მე-2, მე-3 დღეს სისხლის შრატში მეტაბოლიტებისა და ენზიმების რაოდენობა ნორმას უბრუნდება. მკურნალობის პროცესში აღნიშნული ტესტის გამოყენებას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება, ვინაიდან განმეორებითი ინფარქტი ელექტროკარდიოგრამაზე არ ფიქსირდება, ბიოქიმიურ მაჩვენებლებში კი კვლავ მკვეთრი ცვლილებები აღინიშნება.

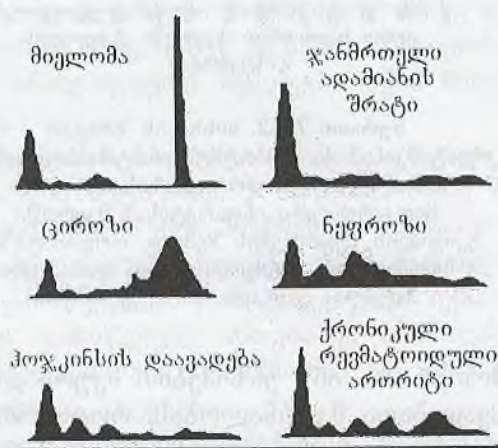
განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ქსოვილებისა და ორგანოებისათვის ტიპური ენზიმების აქტივობის განსაზღვრას. მაგალითად, თირკმლისა და კუჭქვეშა ჯირკვლის ტიპური ენზიმია გლიცინამიდინოტრანსფერაზა, რომელიც სხვა ქსოვილებში პრაქტიკულად არ გვხვ-

დება. თუ სისხლში გაიზარდა გლიცინამიდინოტრანსფერაზას აქტივობა ეს თირკმლის ან კუჭქვეშა ჯირკვლის პათოლოგიურ მდგომარეობაზე მიგვანიშნებს.

დიდი ყურადღება მიიპყრო სხვადასხვა დაავადების დროს იზოენზიმების ელექტროფორეზულმა შესწავლამ. შედეგები უაღრესად სარწმუნო აღმოჩნდა და ფართოდ დაინერგა კლინიკაში. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლაქტატდეჰიდროგენაზა შედგება 5 იზოენზიმისაგან, განსხვავებული ელექტროფორეზული ძვრადობით, რაც იცვლება პათოლოგიების დროს (მიოკარდიული ინფარქტი, ჩონჩხის კუნთის დაზიანება, ღვიძლის ანთება, ღვიძლის ვირუსული დაავადება, მოწამვლები და სხვა). ღვიძლის უჯრედების ნეკროზის დროს სისხლის შრატში მკვეთრად მატულობს ლაქტატდეჰიდროგენაზას მე-5 იზოენზიმის აქტივობა, მაშინ როცა 1 და მე-2 იზოენზიმის აქტივობა ნორმის ფარგლებში რჩება.

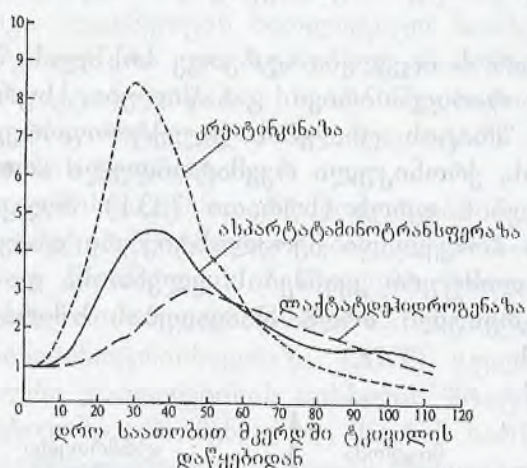
სხვადასხვა დაავადების დროს იცვლება აგრეთვე სისხლის შრატში ცილოვანი ფრაქციების რაოდენობრივი განაწილება. სურათზე 7.13.1. მოცემულია სისხლის შრატის ცილების ელექტროფორეგრამა მიელომის, ღვიძლის ციროზის, ქრონიკული რევმატოიდული ართრიტისა და ჰოჯკინსის დაავადების დროს (სურათი 7.13.1). ჰოჯკინსის სინდრომი ლიმფური კვანძის პირველადი ნეოპლასტიკური დაავადებაა. უპირატესად აღინიშნება ლიმფური კვანძების, ელენთისა და ლიმფოიდური ქსოვილების პროგრესული ზრდა. დაავადებას ხშირად მაღლიგნირებელ გრანულომას ანუ ლიმფოგრანულომას უწოდებენ.

არანაკლებ მნიშვნელოვანი აღმოჩნდა მიოკარდის ინფარქტის დროს სისხლის შრატში კრეატინკინაზას (კკ) და მისი იზოენზიმების აქტივობის განსაზღვრა. კრეატინკინაზა შედგება ორი სუბერთეულისაგან. ერთი მათგანია კუნთის ქსოვილის M-ტიპი (muscle), ხოლო მეორე – თავის ტვინის B-ტიპი (brain). აქედან, არსებობს კრეატინკინაზას 3 იზოენზიმი: კკ-3 (MM) (უპირატესად დამახასიათებელია განივ-ხოლიანი კუნთებისათვის), კკ-2 (MB) (მხოლოდ გულის კუნთშია), კკ-1 (BB) - უპირატესად თავის ტვინშია წარმოდგენი-



სურათი 7.13.1. სისხლის შრატის ელექტროფორეგრამები ნორმისა და სხვადასხვა დაავადების დროს.

ლი. მიოკარდის ინფარქტის დროს, 4-6 საათის შემდეგ, სისხლის შრატში ძირითადად კრეატინინაზა კკ-3 (MM) წარმოჩინდება, 15%-დეა კკ-2 (MB). მათი აქტივობა მაქსიმუმს აღწევს 24-36 საათის ფარგლებში. მოგვიანებით, ენზიმების აქტივობა თანდათანობით მცირდება. თუ M სუბერთეულის მიმართ მომზადებულ ანტისხეულებს გამოვიყენებთ, მისი აქტივობის შეკავების გამო სისხლის შრატში ძირითადად გამოვლინდება კკ-2 (MB) და კკ-1 (BB) სუბერთეულების აქტივობა, რაც განსაკუთრებით დამახასიათებელია მიოკარდის ინფარქტისათვის. მიოკარდიული ინფარქტის დროს კრეატინინაზას, ასპარტატამინოტრანსფერაზასა და ლაქტატდეჰიდროგენაზას აქტივობის მიზანმიმართული ცვლილება დროში მოცემულია სურათზე 7.13.2.



სურათი 7.13.2. სისხლის შრატში კრეატინინაზას, ასპარტატამინოტრანსფერაზასა და ლაქტატდეჰიდროგენაზას აქტივობა მიოკარდიული ინფარქტისას მკერდში ტკივილის შეგრძნების შემდეგ. ორდინატზე - ნორმალური აქტივობის ზედა დასაშვები ზღვარის ჯერადი მნიშვნელობები.

გარდა აღნიშნულისა პანკრეატიტის დროს α -ამილაზას აქტივობა, ნორმასთან შედარებით, ხშირად 30-ჯერაც კი იზრდება, მაშინ როცა ქრონიკული პანკრეატიტისა და ავთვისებიანი სიმსივნისას α -ამილაზას აქტივობა უმნიშვნელოდ იცვლება. აქედან ჩანს, რომ პრაქტიკული მედიცინისათვის სხვადასხვა პათოლოგიის დროს სისხლის შრატში ცილებისა და სპეციფიკური ენზიმების განსაზღვრას განსაკუთრებული სადიagnoსტიკო მნიშვნელობა ენიჭება.

სამედიცინო პრაქტიკაში კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი მიმართულებაა ენ-

ზიმოთერაპია ანუ ენზიმებით მკურნალობა. გასაგებია, რომ ეს ეხება იმ დაავადებათა მკურნალობას, როცა ორგანიზმში ნივთიერებათა ცვლის დარღვევა გარკვეული ენზიმის უკმარისობითაა გამოწვეული.

ენზიმებით მკურნალობაში გამოიყოფა ორი ძირითადი მიმართულება: 1. ენდოგენური ენზიმების გააქტივება ან მათი ინდუქციური სინთეზის გაძლიერება და 2. ეგზოგენურად, პერორალურად, პარენტერალურად ენზიმების ინექცია ან მალამოთი ლოკალური ზემოქმედება. უახლესი მონაცემებით, ორივე შემთხვევაში მიიღწევა ფარმაცოლოგიური ეფექტი, თუმცა სერიოზულ პრობლემად რჩება ორგანიზმში ენზ-

მშობის შეღწევის საკითხი. ორგანიზმში ენზიმების შეღწევის შესწავლის მიზნით გამოყენებული იქნა ნიშანდებული ენზიმები (რადიოაქტიური, ფლუორესცენტული). მაგალითად, ნიტროფენოლით მონიშნული ენზიმის, ბრომელინის, პერორალური შეყვანიდან ორი საათის შემდეგ სისხლში ნიტროფენოლ კომპლექსის საერთო რაოდენობამ 60-80% შეადგინა. პერორალურად შეყვანილი ნიტროფენოლით მონიშნული ენზიმი სისხლის შრატში ინტაქტური ფორმით აღმოჩნდა.

ეგზოგენურად შეყვანილი ენზიმები არათანაბრად ნაწილდება სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში. მაგალითად, ბრომელინ-ნიტროფენოლის კომპლექსი აღმოჩენილი იქნა ღვიძლში, თირკმლებსა და შარდში. არ გამოვლინდა მისი თანაობა ფილტვებში, გულში, ნაღვლის ბუშტსა და თორმეტგოჯა ნაწლავში. ზოგიერთი ავტორის აზრით, ეგზოგენურად ინექტირებული ენზიმებიდან შეიძლება წარმოიქმნას სხვა სახის ენზიმები ან ჯერ კიდევ უცნობი აქტიური ნივთიერებები. ამაზე მიუთითებს ის ფაქტი, რომ ხშირ შემთხვევაში, ენდოგენური ენზიმები სტრუქტურულად მკვეთრად განსხვავდებიან ინექტირებული ენზიმებისაგან. არაა გამორიცხული, რომ ფარმაკოლოგიური ეფექტი გამოამჟღავნოს ენზიმების დაშლის პროდუქტებმაც.

ეგზოგენურად შეყვანილი ენზიმებით მკურნალობის პირველი ცდები წარმატებით დამთავრდა. რექტალურად ან per os შეყვანილი ტრიპსინის გავლენით საგრძნობლად შემცირდა ანთებითი პროცესი და შეშუპება. ენზიმის დაცვის მიზნით ცხიმთან ან ემულგატორთან ერთად კგ წონაზე 500 მგ ტრიპსინის per os შეყვანისას სისხლის პლაზმაში მკვეთრად გაძლიერდა პროტეოლიზური მოქმედება. იმავე დოზით ფიზიოლოგიურ ხსნართან ერთად შეყვანისას ენზიმის აქტივობა პრაქტიკულად უცვლელი დარჩა. ანალოგიური შედეგები იქნა მიღებული ქიმოტრიპსინის შემთხვევაშიც.

პროტეინაზების per os შეყვანისას საგრძნობლად გაიზარდა სისხლის პლაზმის ანტითრომბოზული აქტივობა. 5 მგ/კგ წონაზე ბრომელინით ზემოქმედებისას ანტითრომბოზული მოქმედება 250%-ით გაიზარდა. პროტეინაზების ფარმაკოლოგიური ეფექტი რომ მართლაც მათი პირდაპირი გავლენითაა გამოწვეული, დამტკიცებული იქნა ცდებში, სადაც ექსპერიმენტულად გამოწვეულ ანთებაზე, ამინოკაპრინის მჟავათი წინასწარ ინაქტივირებულმა არც ტრიპსინმა და არც ქიმოტრიპსინმა პრაქტიკულად არ იქონია გავლენა.

განსაკუთრებით კარგი შედეგები იქნა მიღებული პროტეინაზების კომპლექსური ნარევის სახით შეყვანის პირობებში. ენზიმებისა და სპეციალური ნივთიერებების ნარევის ზემოქმედებით, რომელიც შეიცავდა 60 მგ პაპაინს, 10 მგ ლიპაზას, 10 მგ ამილაზას, 24 მგ ტრიპსინს, 1 მგ α -ქიმოტრიპსინს, 50 მგ რუტინს, 100 მგ კრეატინსა და 40 მგ ბრომელინს მაქსიმალურად დაჩქარდა ანთებითი პროცესის ჩაქრობა. როდესაც ანალოგიური ნარევი per os ან რექტალურად შეუყვანეს ვირთაგვას, რომელშიც ანთება კვერცხის ცილით იყო გამოწვეული, მი-

სი ჩაქრობა, საკონტროლოსთან შედარებით, 40-70%-ით დაჩქარდა. შეშუპების და ჰემატომის 45-70%-ით შემცირება აღინიშნა ტრავმის წინ პროტეინაზების ინექციის პირობებში. პროტეინაზების ნარევიტ საგრძნობლად შემცირდა მდოგვის ზეთით გამოწვეული ქემოზისა და კონიუქტივიტის მკურნალობის ვადები. პროტეინაზების დადებითი გავლენა აღინიშნა ღვიძლის ანთების, სხეულის მოყინვისას, დამწვრობის, მოტეხილობისა და სხვა სახის პათოლოგიების სამკურნალოდ. როგორც ჩანს პროტეოლიზური ენზიმები შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული ანთებითი პროცესების სამკურნალოდ.

მსგავსი ტექნოლოგიებით მკურნალობას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება, ვინაიდან მათი ზემოქმედებისას არასასურველი გვერდითი მოვლენები პრაქტიკულად არ აღინიშნება.

ენზიმებით თერაპია განსაკუთრებით ეფექტური აღმოჩნდა თრომბოზებისა და ათეროსკლეროზის მკურნალობის დროს. ცნობილია, რომ ჯანმრთელ ორგანიზმში სისხლის შედედება და ფიბრინოლიზი (თრომბის დაშლა) გაწონასწორებულია. არტერიის ინტიმაზე ფიბრინის ფენის ჩალაგებისას პარალელურად ხდება მისი პროტეოლიზური დაშლა, ფიბრინოლიზი. ამიტომ, სისხლში ყოველთვის შეიმჩნევა სუსტი, მაგრამ საკმაოდ ეფექტური ფიბრინოლიზური აქტივობა, რაც ეწინააღმდეგება არტერიის კედლებზე ნივთიერებათა დაღეჟვას და აჩქარებს სეკრეტებისა და ინკრეტების გამოყოფას, რითაც საგრძნობლად კავდება ათეროსკლეროზის განვითარება.

ფიბრინოლიზური აქტივობის დინამიკაში შესწავლის პირობებში ნაჩვენები იქნა, რომ ფიბრინოლიზი გაცილებით მაღალია დღის განმავლობაში ვიდრე ღამით. სისხლში დღის განმავლობაში ფიბრინოლიზური აქტივობის მატება ადამიანის ინტენსიური მოძრაობითა და ფიზიკური დატვირთვითაა განპირობებული. საწინააღმდეგო პროცესები შეიმჩნევა ორგანიზმის გაცხიმებისას, ფიბრინოლიზური აქტივობა საგრძნობლად მცირდება. ექსპერიმენტულად იქნა ნაჩვენები, რომ ცხიმების სიჭარბისას, როგორც *in vivo* ისე *in vitro* ცდებში, ფიბრინოლიზური აქტივობა ითრგუნება. ამასთან, საყურადღებოა, რომ ქვედა კიდურების სისხლთან შედარებით, ფიბრინოლიზური აქტივობა განსაკუთრებით მაღალია ზედა კიდურების ვენურ სისხლში. აღბათ ამით აიხსნება, რომ ზედა კიდურებში თრომბოფლებიტი საკმაოდ იშვიათია.

თრომბოფლებიტის პროტეოლიზური ენზიმებით მკურნალობისას კარგი შედეგები იქნა მიღებული, როცა მკურნალობა დაიწყო თრომბის წარმოქმნიდან მე-2, მე-3 დღეს, ვიდრე მოხდება თრომბის რთული კომპლექსის საბოლოოდ ჩამოყალიბება. დადგენილი იქნა, რომ ამ პერიოდში ადვილად წარმოებს თრომბის პროტეოლიზური დაშლა და ხსნად მდგომარეობაში მისი გადაყვანა. ხშირად, პროტეოლიზურ კომპლექსთან ერთად, იყენებენ სხვა ტიპის ენზიმებსაც, როგორიცაა უროკინაზა, ესთერაზები და სხვა. მაგალითად, თრომბის წარმოქმნიდან 8 საათის შემდეგ, უროკინაზას მოქმედებით, თრომბის სრული

დაშლა 2-3 საათის განმავლობაში მოხდა. პარალელურად, პრეფიბრინის რაოდენობა 250 მგ%-დან 150 მგ%-მდე შემცირდა. კარგი შედეგები იქნა მიღებული აგრეთვე ბოცვრის ყურის ვენის თრომბზე ტრიპსინით გააქტივებული პლაზმინისა და ჰეპარინის ერთდროული ზემოქმედების დროს. სამწუხაროდ, ყველა სახის თრომბი არ ქვემდებარება მკურნალობას. განსაკუთრებით ძნელდება წმინდა თრომბოციტული და ნარევი ტიპის თრომბების მკურნალობა. კიდევ უფრო რთულია "დაბერებული" თრომბების დაშლა.

პროტეოლიზური ენზიმებით მკურნალობამ დიდი გამოყენება ჰპოვა აგრეთვე სხვადასხვა სახის დაავადებების მკურნალობაშიც. არის მონაცემები, რომ პროტეოლიზური ენზიმების კომპლექსებით ადგილობრივი ან ზოგადი ზემოქმედებისას კავდება დიაბეტური განგრენის განვითარება. პროტეინაზები ხელს უწყობენ ფურუნკულების, კარბუნკულების, ღრმა აბსცესების ფისტულების და ჭრილობების შეხორცებას. ენზიმებით წინასწარი თერაპიის შედეგად ჩქარდება დამწვრობის დროს გადანერგილი კანის ქსოვილის შეხორცება, ადვილდება ნეკროზული უჯრედების მოცილება, მცირდება შეხორცების უბანში ნაჭდვეის სიდიდე და სხვ. დღეს, კლინიკაში ფართოდ გამოიყენება ენზიმების შემცველი მალამოები. ამ მეთოდით ადვილად იკურნება სარძევე ჯირკვლის სხვადასხვა სახის დაავადება, აღნეკსიტები, ოოფორიტები, სალპინგიტები, მეტრიტები, პარამეტრიტები და სხვა.

დიდი ხანია, რაც პროტეინაზებს წარმატებით იყენებენ ეპიზოტომიის ოპერაციის შემდეგ. აღინიშნება ჭრილობის სწრაფი შეხორცება, მცირდება შეშუპება, ნაკერის უბანში პრაქტიკულად არ შეინიშნება ჩირქის დაგროვება. თირკმელებისა და საშარდე მილების პროტეინაზებით მკურნალობისას, საგრძნობლად გაიზარდა თირკმლის არხების გამტარებლობა. წინამდებარე ჯირკვლის მკურნალობისას მოხდა შარდის გამოყოფის ნორმალიზაცია.

ფართო მასშტაბის გამოკვლევები ჩატარდა პროტეოლიზური ენზიმებით ფილტვებისა და სასუნთქი გზების მკურნალობის მიზნითაც. ენზიმების კომპლექსებით მკურნალობისას აღინიშნა:

1. თრომბის გახსნა პათოლოგიურად შეცვლილ პარენქიმაში, სისხლის განვლადობის გაზრდა;
2. ლიმფის აქტიური შეწოვა;
3. ალვეოლებში ფიბრინის ახალი კვანძების დეპოლიმერიზაცია;
4. ანთებითი ექსუდატის სწრაფი განწოვა;
5. ბრონქული გამონაყოფის სწრაფი გაჯირჯევა;
6. საერთო მდგომარეობის სწრაფი გაუმჯობესება.

როგორც ჩანს, ენზიმებით მკურნალობა ერთ-ერთი პერსპექტიული მიმართულებაა მედიცინაში. ის სულ უფრო ფართო გამოყენებას პოულობს კლინიკებში და სავარაუდოა, რომ უახლოეს მომავალში, კიდევ უფრო დიდი წარმატებები იქნება მოპოვებული.

7.14. ანტისხეულები, როგორც ბიოკატალიზატორები

უჯრედებში ყოველდღიურად მილიონობით სხვადასხვა სახის ანტისხეული სინთეზირდება, რომლებიც განსაკუთრებული სპეციფიკურობით გამოირჩევიან უცხო ნივთიერებების, ანტიგენების მიმართ. ანტისხეულებისაგან განსხვავებით, ბიოლოგიურად ინდუცირებადი ენზიმი პრაქტიკულად არაა ორგანიზმში მზა სახით, მისი წარმოქმნა, მხოლოდ ინდუქციურ სინთეზს ექვემდებარება. აღნიშნული ენზიმებისაგან განსხვავებით, იმუნური სისტემა, ნებისმიერი ანტიგენური თვისების მქონე შენაერთებისათვის ქმნის სპეციფიკურ ანტისხეულს. თეორიული მოსაზრებებიდან გამომდინარე, წარმოიშვა იდეა იმის შესახებ, შესაძლებელია თუ არა ანტისხეულების სამიზნე უჯრედებთან დაკავშირების ენერგია გამოყენებული იყოს ენზიმური კატალიზისათვის. ამ მიზნით ლერნერისა და ტრამონტანოს მიერ, 1987 წელს, პირველად იქნა სინთეზირებული ანტისხეული-კატალიზატორი და მედიცინასა და ბიოტექნოლოგიაში მათი გამოყენების დიდი პერსპექტივები დაისახა.

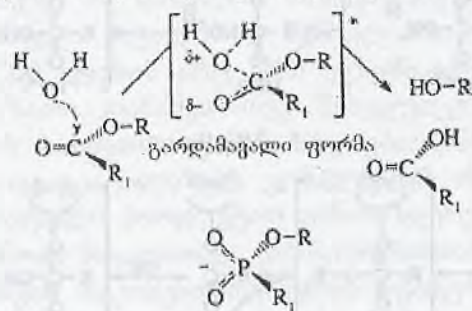
ბუნებრივია, რომ ანტისხეულებში არის კატალიზური უნარის გამოვლენების პოტენციური შესაძლებლობა. სამიზნე მოლეკულებში ანტისხეულებით შეიძლება ინდუცირებული იქნას სტრუქტურული ცვლილებები.

ამ იდეის პრაქტიკული რეალიზაციის მიზნით, ანტიგენის სახით, სამიზნე მოლეკულად გამოყენებული იყო მიოპემერიტრინი, რომელიც ზღვის ზოგიერთ უხერხემლოში ჟანგბადის გადამტანის ფუნქციას ასრულებს. მის მიმართ გამოიმუშავეს ანტისხეულები და დაადგინეს მიოპემერიტრინთან, როგორც ანტიგენთან, მათი დაკავშირების უნარი. ანტიგენის დეტერმინანტა რამდენიმე ანტისხეულის სამიზნე აღმოჩნდა. რეაქციის ყველაზე მაღალ უნარს ამჟღავნებდა ანტისხეულის ცილის დამაკავშირებელი უბანი. შემდეგ შესწავლილი იყო ცალკეული ამინომჟავების როლი ანტისხეულების დაკავშირებაში და დადგენილი იქნა, რომ ანტიგენის ერთ-ერთ დეტერმინანტს ანტისხეული უკავშირდება ვალინის, ტიროზინისა და გლუტამატის საშუალებით. ამ სამი ამინომჟავათაგან ერთ-ერთის შეცვლაც კი მკვეთრად ამცირებს ანტიგენთან ანტისხეულის დაკავშირების უნარს, საგრძნობლად იზრდებოდა ანტიგენის რეაქტიულობა.

თეორიული მოსაზრებებიდან იმ დასკვნამდე მივიდნენ, რომ ცილასთან ანტისხეულის დაკავშირებით, ანტისხეულის დაკავშირების ენერგიის ხარჯზე, შეიძლება უზრუნველყოფილი იქნას ცილის მაღალენერგეტიკული დონე. როგორც გაირკვა ასეთი გზით სტაბილიზირებული მდგომარეობისას მცირდება ენერგეტიკული დონე და ანტისხეულებით ხდება სამიზნე წარმონაქმნის დაკავშირებისათვის საჭირო ძალების გადალახვა, ისე როგორც ეს აღინიშნება ენზიმების კატალიზური მოქმედებისას. ამ თვალთახედვით, რა თქმა უნდა, ანტისხეული განიხილება როგორც ენზიმის ანალოგი და მათ აბზიმები უწოდეს. ცნობილია, რომ მოლეკულების კატალიზი დაკავშირების ენერგიით

განისაზღვრება. აქედან, მკვლევართა წინაშე ბუნებრივად დაისვა კითხვა, თუ რამდენად გამოსაყენებელი იქნებოდა ანტიგენტან ანტისხეულის დაკავშირების ენერგია სამიზნე უჯრედის ქიმიური მოდიფიკაციისათვის. ენზიმური რეაქციის დროს სტაბილური მოლეკულები მდებარეობენ ცილის ზედაპირის აქტიურ ცენტრში, რეაქციის დასაწყისში საჭიროა მოლეკულების გააქტივება, ვიდრე მიიღწევა ენერგიის უმაღლესი დონე (აქტივაციის ენერგია), როცა ხდება ნივთიერებათა დაშლა და წარმოქმნილი პროდუქტების დაბალ, სტაბილურ ენერგეტიკულ მდგომარეობაში გადასვლა. სწორედ ამ გზის უმაღლესი წერტილი შეესაბამება არასტაბილურ გარდამავალ მდგომარეობას, როცა ჯერ კიდევ არაა საბოლოოდ ფორმირებული ან დაშლილი ბმები. ასეთი მდგომარეობა წამებით განისაზღვრება და უზრუნველყოფს ქიმიურ ნივთიერებათა დაშლას. ეს ის ენერგეტიკული ბარიერია, რომელიც უნდა გადაილახოს კატალიზის დასასრულებლად.

პოლინგის მიერ გამოითქვა მოსაზრება ენზიმის საშუალებით ენერგეტიკული ბარიერის შემცირების შესაძლებლობის შესახებ გარდამავალი მდგომარეობის ენერგეტიკული დონის ხარჯზე. თუ ეს ენერგეტიკული ბარიერი ანუ აქტივაციის ენერგია საგრძნობლად შემცირდა, რეაქციის სიჩქარე შეიძლება მილიონჯერ გაიზარდოს. გასათვალისწინებელია ისიც, რომ თუ ენზიმი სუბსტრატს მხოლოდ მაღალენერგეტიკულ მდგომარეობაში უკავშირდება, ანტისხეულები პირიქით, ყოველგვარი ენერგეტიკული ბარიერის გარეშე ადვილად კავშირდებიან დაბალი ენერგიის მქონე მოლეკულებთან. აღნიშნულიდან გამომდინარე, მკვლევარები მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ გარდამავალი მდგომარეობის მიმართ გამომუშავებულ ანტისხეულს უნდა ახასიათებდეს კატალიზური უნარი, ე.ი. ანტიგენით შეიძლება ინდუცირებული იყოს ისეთი ანტისხეულები, რომლებიც შეიცნობენ ჭეშმარიტ გარდამავალ მდგომარეობას, მოახდენენ მის სტაბილიზაციას და გამოამჟღავნებენ სუბსტრატზე (ანტიგენი) კატალიზურ ზემოქმედებას. ამ მიზნით შესწავლილი იყო ესთერების ჰიდროლიზური დაშლის რამდენიმე რეაქცია.



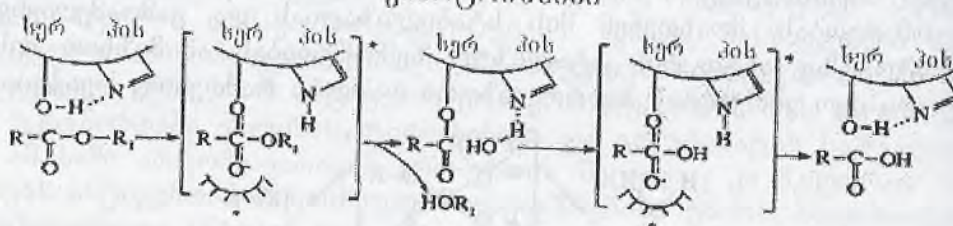
სტაბილური ანალოგი

სურათზე მოცემულია ესთერის ანალოგის გარდამავალი მდგომარეობა ჰიდროლიზური დაშლის რეაქციის ზოგადი სქემა. როგორც ჩანს, საწყის ეტაპზე წყლისა და ესთერის ურთიერთქმედების შედეგად

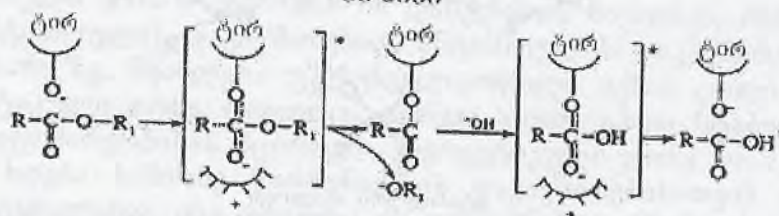
წარმოიქმნება გარდამავალი მდგომარეობა, რასაც თან სდევს ესთერის ჰიდროლიზური დაშლა და მჟავასა ($R_1\text{-CO--OH}$) და სპირტის ($R\text{-OH}$) წარმოქმნა. დღეისათვის უკვე სინთეზირებულია გარდამავალი მდგომარეობის ანალოგები, სადაც ცენტრალური ნახშირბადი შეცვლილია ფოსფორით. აღნიშნული მოლეკულების გარდამავალი მდგომარეობა პოლარიზებულია და ხასიათდება ტეტრაედრული ფორმით.

კატალიზური ანტისხეულები მომზადებული იქნა გარდამავალი მდგომარეობის ანალოგების საშუალებით. გარდამავალი მდგომარეობის ანალოგ მოლეკულებს წინასწარ აკავშირებდნენ ცილა-მატარებელთან და კონიუგატი შეჰყავდათ ცხოველებში, შემდეგ ელენთიდან გამოყოფდნენ უჯრედებს და ახდენდნენ მათ შერწყმას მიელომის უჯრედებთან. ჰიბრიდული უჯრედებიდან იღებდნენ კლონს, რომელშიც წარმოებდა ანალოგის მიმართ ანტისხეულების სინთეზი (მონოკლონური ანტისხეულები). ანტისხეულები იკავშირებდნენ გარდამავალი მდგომარეობის ანალოგს, რის შედეგად წარმოებდა კატალიზური რეაქცია. საწყისი ნივთიერება, გარდამავალი მდგომარეობა და მიღებული პროდუქტი ხილარულია, ასიმეტრიული ატომის სახით შეიცავენ ნახშირბადს, ახასიათებთ სტერეოსპეციფიკურობა. ის ფაქტი, რომ უკვე მიღებულია კატალიზური ანტისხეულები ესთერების დასაშლელად, იმაზე მიგვანიშნებს, რომ დასაშვებია კატალიზური ანტისხეულების მიღება როგორც ცილების, ისე ნუკლეინის მჟავების მიზანმიმართული დაშლის მიზნით. ქვემოთ სურათზე სქემატურადაა მოცემული ენზიმ ქიმოტრიპსინითა და აბზიმით კარბონ-მჟავას რთული ესთერის დაშლა.

ქიმოტრიპსინი



აბზიმი



თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ პათოგენი ვირუსის იმიტირებით დამცველი ანტისხეულების სინთეზის დასაჩქარებლად დღეს ფართოდ გამოიყენება ვაქცინები, მაშინ ანტივირუსული ვაქცინით შეიძლება

მოხდეს გარდამავალი მდგომარეობის იმიტაცია და შესაბამისად, კატალიზური უნარის მქონე ანტისხეულების ინდუცირებული სინთეზი, რითაც უზრუნველყოფა აბზიმებით ვირუსის მავნე გავლენისაგან თავის დაცვა. ამავე პრინციპებზე დაყრდნობით შესაძლებელია პათოგენური უცხო სხეულების მიმართ იმუნური სისტემით კატალიზური უნარის მქონე ანტისხეულების სინთეზის გაძლიერებაც.

7.15. ენზიმების კლასიფიკაცია და ნომენკლატურა

ენზიმების კლასიფიკაცია ემყარება ბიოქიმიკოსთა საერთაშორისო კომისიის მიერ 1966 წელს შემოთავაზებულ პრინციპებს. მიღებულია, რომ ენზიმის სახელწოდება იწარმოება რეაქციის ტიპისა და გარდასაქმნელი სუბსტრატის სახელიდან, რომელსაც ბოლოში ემატება სუფიქსი “აზა” (უანგვა-აღდგენითი რეაქციის უნარის მქონე ენზიმი – ოქსიდორედუქტაზა, ჰიდროლიზის უნარის მქონე ენზიმი – ჰიდროლაზა და ა.შ.). თუ ცნობილია კონკრეტული სუბსტრატი, მაშინ “აზა” ემატება უშუალოდ ნივთიერების სახელწოდებას, მაგალითად, პროტეინი – პროტეინაზა, ლიპიდი – ლიპაზა, ნუკლეინის მუჟა – ნუკლეაზა და ა.შ. თუ ნივთიერება კიდევ უფრო დაკონკრეტდა, მაგალითად ატფ, ენზიმის სახელწოდება იქნება ადენოზინტრიფოსფატაზა (ატფ-აზა), გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატის შემთხვევაში გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატდეჰიდროგენაზა და ა.შ. ამასთან ერთად გასათვალისწინებელია კომისიის რეკომენდაცია იმის შესახებ, რომ თუ ბიოქიმიურ რეაქციაში მონაწილეობს ერთზე მეტი ენზიმი და გვსურს ასეთი სისტემისათვის სახელწოდების მინიჭება, მაშინ ძირითადი ენზიმის სახელს უნდა დაემატოს სიტყვა “სისტემა”.

უკანაკნელ ხანებში საკამათო გახდა თუ რომელ ენზიმს ეუწოდოთ სინთაზა და რომელს სინთეტაზა. სინთაზა ზოგადი სახელია რომელიც სუბსტრატის სახელწოდებას ემატება მისი მასინთეზირებელი ენზიმის აღსანიშნავად. ამ სახელით სისტემატიკური კლასის მრავალი ენზიმია აღნიშნული. მაგალითად EC2 კლასში – გლიკოგენსინთაზა. 1984 წლამდე EC6 კლასის არც ერთ ენზიმს (ლიგაზები) არ აღნიშნავდნენ სინთეტაზათი. თანამედროვე შეხედულებით, სახელწოდება ენზიმური რეაქციის ხასიათით განისაზღვრება. EC6 კლასის ზოგიერთი ენზიმი, რომელიც აკატალიზებს კომპლექსურ რეაქციებს, და რომლის შედეგი კონკრეტული პროდუქტით განისაზღვრება აგრეთვე სინთაზათი უნდა აღნიშნოთ, მაგალითად, კარნოზინსინთაზა (EC6. 3.2.1.1). ახლა EC6 კლასისათვის რეკომენდირებულია სუბსტრატის სახელს დაემატოს კლასის სისტემატიკური სახელი ლიგაზა, მაგალითად, რნმ-ლიგაზა (EC 6.5.1.3.), რომელიც ხშირად მოიხსენიება როგორც პოლირიბონუკლეოტიდსინთაზა. ამ თვალსაზრისით უნდა დაიწეროს არა აცეტილ-კოA-სინთეტაზა, არამედ აცეტილ-კოA-ლიგაზა (EC 6.2.1.1.), გლუტამატამონიუმსინთაზა (EC 6.3.1.2.) და არა გლუტამინსინთეტაზა.

დასაშვებია აგრეთვე ლიგაზას ნაცვლად სინთაზას ხმარება. სამწუხაროდ, ბოლო ხანებში, ლიტერატურაში ხშირად სინთაზა და სინთეტაზა გაიგივებულია როგორც სინონიმები. ასეთი აღნიშვნები შეიძლება შეცდომად არ მივიჩნიოთ თუ კლასი, ქვეკლასი და ქვექვეკლასი სწორადაა მითითებული.

ენზიმების კლასიფიკაციის შემოღებისას მრავალი პრობლემური საკითხი წამოიჭრა, მაგრამ კომისიის საბოლოო შეთანხმების საფუძველზე ენზიმების კლასიფიკაციას (EC) საფუძვლად დაედო კატალიზური რეაქციის ტიპი და ის განიხილება ჯამური სახით და არა შუალედური რეაქციის მიხედვით. აღნიშნულიდან გამომდინარე ენზიმები დაიყო 6 კლასად:

1. ოქსიდორედუქტაზები – მონაწილეობენ ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში.
2. ტრანსფერაზები – სუბსტრატის სხვადასხვა ჯგუფი გადააქვთ ერთი ნაერთიდან მეორეზე.
3. ჰიდროლაზები – ააქტივებენ სუბსტრატის ჰიდროლიზურ დაშლას.
4. ლიაზები – არაჰიდროლიზური გზით შლიან და ასინთეზირებენ $-C-C-$, $C-O-$ და $-C-N-$ ბმებს.
5. იზომერაზები – ააქტივებენ იზომერულ გარდაქმნას.
6. ლიგაზები – ააქტივებენ ისეთ სინთეზურ რეაქციებს, სადაც კოენზიმის ფუნქციას ატვ, სხვა ნუკლეოტიდტრიფოსფატები (სინთეტაზები) ან თიოესთერული მაკროერგული ბმა (სინთაზა) ასრულებს.

ყოველი ენზიმის შიფრი შედგება ოთხი ციფრისაგან, რომლებიც გამოყოფილია წერტილებით. პირველი ციფრი მიუთითებს, თუ რომელ ძირითად კლასს მიეკუთვნება მოცემული ენზიმი.

მეორე ციფრით აღნიშნულია ქვეკლასი. ოქსიდორედუქტაზების შემთხვევაში ის მიუთითებს იმ ჯგუფის ბუნებაზე, რომელიც განიცდის დაჟანგვას (1-ით აღნიშნულია $-CH_2OH$, 2-ით ალდო- ან კეტოჯგუფი და ა.შ.). ტრანსფერაზებში მეორე ციფრი მიუთითებს იმ ჯგუფის ბუნებაზე, რომელიც გადაიტანება სხვა ნაერთზე, ჰიდროლაზებში – ბმის იმ ტიპზე, რომელიც განიცდის ჰიდროლიზს, ლიაზებში იმ ჯგუფებზე, რომელიც სუბსტრატის მოლეკულიდან გამონთავისუფლდება მასთან კავშირის გაწყვეტის შემდეგ, ლიგაზებში კი – მეორე ციფრი კვლავ წარმოქმნილი კავშირის ტიპზე მიუთითებს.

მესამე ციფრით აღნიშნულია ქვექვეკლასი. ოქსიდორედუქტაზების კლასში ის რეაქციებში მონაწილე აქცეპტორების მაჩვენებელია (მაგალითად, 1. - ნად⁺ ან ნადფ⁺, 2. - ციტოქრომი, 3. - მოლეკულური ჟანგბადი და ა.შ.). ტრანსფერაზებში აზუსტებს გადასატანი ჯგუფის ტიპს (მეთილი, კარბოქსილი და ა.შ.), ფოსფოტრანსფერაზებში ის მიუთითებს აქცეპტორის ტიპზე, ჰიდროლაზებში აზუსტებს იმ კავშირს,

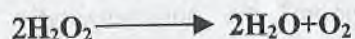
რომელიც ჰიდროლის განიცდის, ღიაზეში – ჩამოცილებულ ჯგუფებს, იზომერაზეში – სუბსტრატის გარდაქმნის ხასიათს, ხოლო ღიაზეში ის წარმოქმნილ ნაერთზე მიგვანიშნებს.

მეოთხე ციფრი ყველა კლასის ენზიმებისათვის არის ენზიმის რიგითი ნომერი ქვექვეკლასში. მაგალითისათვის განვიხილოთ ოქსიდორედუქტაზების კლასი. ოქსიდორედუქტაზები დაყოფილია 4 ჯგუფად: ოქსიდაზები, დეჰიდროგენაზები, ჰიდროპეროქსიდაზები და ოქსიგენაზები.

ოქსიდაზების მოქმედებისას წყალბადის აქცეპტორის ფუნქციას ჟანგბადი ასრულებს. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება ტოქსიკური წყალბადის ზეჟანგი (H_2O_2), რომელიც იშლება ენზიმ კატალაზით. პროსთეტიული ჯგუფის სახით შეიცავენ ფლავინმონონუკლეოტიდებს ან ადენინნუკლეოტიდებს. ისინი აპოენზიმთან არაკოვალენტურად არიან დაკავშირებული. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია L-ამინომჟავების ოქსიდაზები, რომლებიც ფართოდ არიან გავრცელებული სხვადასხვა ქსოვილებსა და ორგანოებში (თირკმელები, ღვიძლი), განსაკუთრებით ურიკოტელურ ორგანიზმებში.

ოქსიდაზებისაგან განსხვავებით დეჰიდროგენაზების მოქმედებისას წყალბადის ატომის აქცეპტორის ფუნქციას ასრულებს არა ჟანგბადი, არამედ ჟანგვა-აღდგენითი უნარის მქონე სხვა რომელიმე ორგანული ნაერთი. შუამავალი მეტაბოლიტის როლში გვევლინება ნად⁺, ნადფ⁺. ფად-ისაგან განსხვავებით, რომელიც მჟიდროდაა დაკავშირებული აპოენზიმთან, ნად⁺ და ნადფ⁺ შექცევადად დისოცირდებიან ენზიმისაგან.

ჰიდროპეროქსიდაზები (მაგალითად კატალაზა), სუბსტრატის სახით იყენებენ ორგანულ ან წყალბადის ზეჟანგს:



ოქსიგენაზების მეშვეობით ხდება ჟანგბადის უშუალო ჩართვა სუბსტრატებში (მაგალითად, L-ტრიპტოფან დიოქსიგენაზა). დიოქსიგენაზას მოქმედებით ხდება სუბსტრატში ორი მოლეკულა ჟანგბადის ჩართვა:



როგორც უკვე აღვნიშნეთ მიკროსომულ მონოოქსიგენაზურ სისტემას განსაკუთრებული როლი ენიჭება მრავალი შხამისა და უცხო ნივთიერებების (ქსენობიოტიკი) დეტოქსიკაციის პროცესებში.

ოქსიდორედუქტაზების 1.2.3.1. შიფრის მიხედვით ეს არის ენზიმი ოქსიდორედუქტაზა (1), რომელიც მოქმედებს ალდეჰიდზე (2), აქცეპტორის ფუნქციას ასრულებს ჟანგბადი (3), რომლის რიგითი ნომერი ქვექვეკლასში არის 1. აქედან მიიღება ენზიმის სისტემატიკური სახელწოდება – ალდეჰიდ: O_2 - ოქსიდორედუქტაზა ანუ მისი სამუშაო სახელწოდება – ალდეჰიდრედუქტაზა. ანალოგიურად შეიძლება დაზუსტდეს შიფრი სხვა ენზიმებისათვისაც. ენზიმების კლასიფიკაციისა-

დმი მიძღვნილი ყველა საკითხი მკითხველმა შეიძლება დააზუსტოს სპეციალურ ლიტერატურაში ენზიმების კლასიფიკაციისა და ნომენკლატურის შესახებ. ასეთი ხასიათის შრომები გამოქვეყნდა 1962, 1966, 1979 წლებში (**Номенклатура ферментов, рекомендации, Москва -1979**)

პრობლემური კითხვები:

1. არის თუ არა განსხვავება ენზიმსა და ფერმენტს შორის?
2. დაახასიათეთ ენზიმების მოქმედების ქიმიური კინეტიკა და დაწერეთ ენზიმის მოქმედების თანამედროვე განტოლება.
3. რა როლი ენიჭება კოფაქტორებს ენზიმების მოქმედებაში?
4. რა იგულისხმება ენზიმის აქტიურ ცენტრში?
5. რა სიდიდეებში გამოისახება ენზიმის აქტივობა? რომელი ერთეულია ყველაზე უფრო მიღებული ენზიმის აქტივობის შესაფასებლად?
6. განმარტეთ მიხაელისის მუდმივა და მოახდინეთ მისი გრაფიკული გამოთვლა.
7. დაახასიათეთ კონკურენტული და არაკონკურენტული ინჰიბირება, რეაქცია წარმოადგინეთ გრაფიკულად.
8. რა გამოყენება ჰპოვა კონკურენტულმა ინჰიბირებამ მედიცინაში?
9. რატომ მატულობს რეაქციის სიჩქარე ტემპერატურის გაზრდისას?
10. რა იგულისხმება აქტივაციის ენერგიის ქვეშ?
11. როგორ ხდება პრეენზიმების გააქტივება?
12. ენზიმური აქტივობის მქონე რომელი ცილა ხასიათდება ალოსტერიული ბუნებით? რა ბიოლოგიური მნიშვნელობა ენიჭება ალოსტერიულ ენზიმებს?
13. რაზე მიგვანიშნებს ჰილის კოეფიციენტი და როგორ ხდება მისი გამოთვლა გრაფიკულად?
14. რა ინფორმაცია გაგვაჩნია აბზიმებისა და კატალიზური ანტისხეულების შესახებ?
15. E. coli-ის მაგალითზე გვიჩვენეთ ენზიმების აქტივობის გენეტიკური კონტროლი. ენზიმის რომელი მაჩვენებელი იცვლება ამ დროს?
16. რას გულისხმობს ენზიმოთერაპია და როგორია მედიცინაში მისი გამოყენების პერსპექტივები?
17. რა პრინციპებს ემყარება ენზიმების კლასიფიკაცია?

თავი მერვე

ნახშირწყლები

8. ნახშირწყლების გავრცელება და ბიოლოგიური მნიშვნელობა. ნახშირწყლების კლასიფიკაცია

ნახშირწყლები ბუნებაში ფართოდ გავრცელებული ნივთიერებებია. ისინი გვხვდება ყველა ცოცხალ ორგანიზმში და დიდი ბიოლოგიური მნიშვნელობა ენიჭებათ. მცენარეებში მშრალი მასის 80% ნახშირწყლებზე მოდის, ცხოველურ ორგანიზმებში მათი რაოდენობა 2%-ს არ აღემატება.

ნახშირწყლების ძირითადი წყაროა მცენარეები, სადაც ფოტოსინთეზის დროს CO_2 -ის, H_2O -ისა და მზის სხივების ენერგიის ხარჯზე ხდება მათი სინთეზი. ნახშირწყლების შემდგომი გარდაქმნით მიიღება ორგანულ ნივთიერებათა ის მრავალფეროვნება, რასაც ადგილი აქვს მცენარეებსა და ცხოველებში. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმთანაა დაკავშირებული ცილების, ცხიმების, ნუკლეინის მჟავების, სამშენებლო ნაერთების (ამინომჟავები, ცხიმოვანი მჟავები, მონოსაქარიდები და სხვ.) და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზი. ცოცხალი სისტემის ძირითადი ენერგეტიკული წყარო სწორედ ნახშირწყლებია.

ნახშირწყლები პირობითად იყოფა სამ კლასად: მონოსაქარიდები, ოლიგოსაქარიდები და პოლისაქარიდები. ნახშირწყლებში განიხილავენ აგრეთვე ნახშირწყლების მონათესავე ნაერთებსაც.

ცოცხალ ორგანიზმებში ნახშირწყლები გვხვდება მარტივი პოლიჰიდროქსილდეჰიდების ან პოლიჰიდროქსიკეტონების სახით. ოლიგოსაქარიდები აშენებულია ორიდან ათამდე მონოსაქარიდისაგან, პოლისაქარიდები კი მრავალი ასეული მონოსაქარიდისაგან. პოლისაქარიდებიდან ცოცხალ ორგანიზმებში წარმოდგენილია ჰომოპოლისაქარიდები, რომლებიც აშენებულია ერთი და იგივე მონოსაქარიდისაგან (სახამებელი, გლიკოგენი) და ჰეტეროპოლისაქარიდები, რომლებიც აშენებულია ორი ან ორზე მეტი სხვადასხვა მონოსაქარიდისაგან (ჰიალურონის მჟავა, ქონდროიტინგოგირდის მჟავა, ჰეპარინი, პროტეოგლიკანები და სხვ.).

8.1. მონოსაქარიდები, ცალკეული წარმომადგენლები

მონოსაქარიდებიდან ბუნებაში ფართოდაა გავრცელებული ტრიოზები, ტეტროზები, პენტოზები და ჰექსოზები.

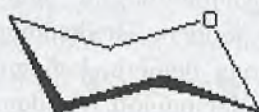
მონოსაქარიდები, დიჰიდროქსიცეტონის გარდა, ოპტიკურად აქტიური ნაერთებია. მათ ოპტიკურ თვისებას და სტერეოიზომერთა რიცხვს

ასიმეტრიული ნახშირბადი განაპირობებს. სტანდარტად მიღებულია გლიცერინის ალდეჰიდი, რომელსაც ახასიათებს D- და L-ფორმა ერთი ასიმეტრიული ნახშირბადით.

ნახშირწყლების D- და L-ფორმა განისაზღვრება კარბონილის ჯგუფიდან ყველაზე უფრო დაშორებული ასიმეტრიული ნახშირბადის კონფიგურაციით. თუ პროექციულ ფორმულაში წყალბადი არის მარჯვნივ, აღინიშნება L-ით, თუ მარცხნივ - D-ით. ანალოგიური აღნიშვნები მიღებულია კეტოზებისთვისაც, როცა ორი შაქრის კონფიგურაციაში განსხვავება ვლინდება ერთ-ერთი ნახშირბადის დონეზე, ისინი ურთიერთის მიმართ ეპიმერებია. მაგალითად, D-გლუკოზა და D-მანოზა მეორე და მესამე ნახშირბადის დონეზე განსხვავებული კონფიგურაციის გამო ეპიმერებია, ხოლო D-გლუკოზა და D-გალაქტოზა განსხვავდება მეოთხე ნახშირბადის დონეზე ჰიდროქსილის ჯგუფის განთავსებით.

ვანტ-ჰოფის თანახმად სტერეოიზომერთა რიცხვი ტოლია 2^n , სადა n ასიმეტრიული ნახშირბადის რიცხვის მაჩვენებელია. ტოლენსის მიხედვით (1888) ხუთი და მეტი ნახშირბადის მქონე მონოსაქარიდების ალდო- და კეტო-ჯგუფები ხსნარში არაა თავისუფალი, წარმოიქმნიან კოვალენტურ ბმებს კარბონილის ჯგუფის ნახშირბადსა და მე-4 ან მე-5 ნახშირბადის ჰიდროქსილის ჯგუფებს შორის, მიიღება ციკლური შაქრები, ნახევარაცეტალი ან ნახევარკეტალი, რასაც საფუძვლად უდევს პირანისა და ფურანის ბირთვის სტრუქტურა.

პირანის
ბირთვი

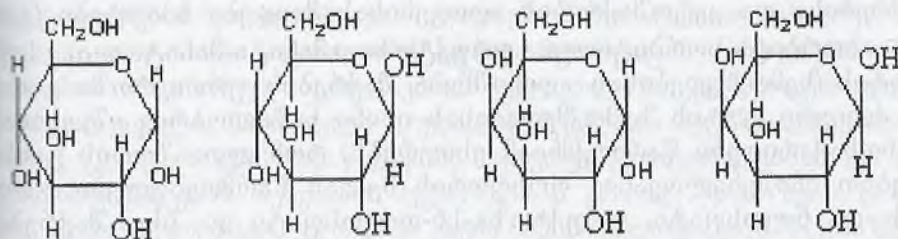


ფურანის
ბირთვი



ციკლური შენების გამო, შაქრებში ჩნდება კიდევ ერთი დამატებითი ასიმეტრიული ნახშირბადი, აქედან, გლუკოპირანოზის იზომერთა რიცხვი იქნება $32 (2^5)$. ალდო-ჯგუფების განსაკუთრებული თვისებების გამო პირველ ნახშირბადს გლიკოზიდურს უწოდებენ, ხოლო მისგან წარმოებულ ნაერთებს გლიკოზიდებს. გლიკოზიდები გამოირჩევიან მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით. თუ გლიკოზიდურ ნახშირბადთან ჰიდროქსილის ჯგუფი მარჯვნივ მდებარეობს, მას აღნიშნავენ α -თი, თუ მარცხნივ - β -თი. შესაბამისად მიიღება α - და β -გლიკოზიდ-

ბი, რომელთაც α - და β -გლიკოზიდაზების მიმართ ახასიათებთ სტერეოსპეციფიკურობა.



α -D-გლუკოზა β -D-გლუკოზა α -D-გალაქტოზა β -D-გალაქტოზა

ჰიდროქსილის ჯგუფის β -მდებარეობა, α -სთან შედარებით, ენერგეტიკულად გაცილებით სტაბილურია ვინაიდან ერთი ნიშნის მქონე ჰიდროქსილის ჯგუფებს შორის აღიძვრის ელექტროსტატიკური დაძაბულობა და α -მდგომარეობიდან ჰიდროქსილის ჯგუფი გადაინაცვლებს β -მდგომარეობაში, შესაბამისად, α -გლუკოზა გარდაიქმნება β -გლუკოზად. ეს მოვლენა მუტაროტაციის ანუ მულტიროტაციის სახელითაა ცნობილი.

დადგენილია, რომ წყალში გახსნისას α -გლუკოზის ხვედრითი ბრუნვა დაახლოებით $+113^\circ$ -ია, გარკვეული დროის გასვლის შემდეგ ეს მაჩვენებელი $+52,2^\circ$ -მდე მცირდება. β -გლუკოზის ხვედრითი ბრუნვა კი პირიქით, $+19,8^\circ$ -დან $+52,2^\circ$ -მდე მატულობს. აქედან ჩანს, რომ ხსნად მდგომარეობაში α -გლუკოზა გარდაიქმნება β -გლუკოზად, რაც მტკიცდება ხსნარში მათი რაოდენობრივი განაწილებითაც. წონასწორობის პირობებში, ხსნარში β -გლუკოზის რაოდენობამ 63% შეადგინა, α -გლუკოზის რაოდენობა კი 37% -მდე შემცირდა.

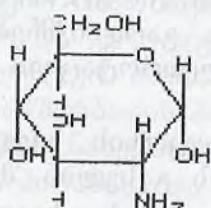
მონოსაქარიდებში ფუნქციური ჯგუფების სახით წარმოდგენილია ალდო, კეტო და სპირტული ჯგუფები. ამიტომ ბუნებრივია, რომ მათი თვისებები სწორედ ამ ფუნქციური ჯგუფებისათვის დამახასიათებელი რეაქციებითაა განპირობებული.

მონოსაქარიდების ალდოფორმა ადვილად იჟანგება და როგორც ყველა ტიპის ალდეჰიდის დაჟანგვისას, წარმოიქმნება კარბოქსილის ჯგუფი და შესაბამისი მჟავა. ალდოგლუკოზის დაჟანგვის პირველ ეტაპზე ჯერ მიიღება ერთფუძიანი გლუკონის მჟავა, ხოლო დაჟანგვის შემდგომ ეტაპზე – ორფუძიანი გლუკოშაქრის მჟავა.

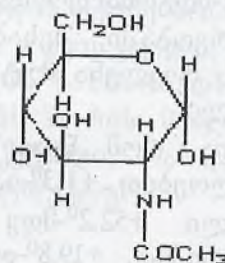
ალდოშაქრებს ახასიათებთ ალდგენითი უნარი. მათი თანაობისას ადვილად ხდება სპილენძის და ფერიციანიდის ალდგენა, რაც საფუძვლად დაედო ალდგენილი შაქრების რაოდენობრივ განსაზღვრას. ამ უნარის მქონე ყველა მონოსაქარიდი გაერთიანებულია აღმდგენელი შაქრების ჯგუფში.

კეტოშაქრების დაჟანგვისას $O=C-C-$ ბმა წყდება და წარმოიქმნება ორი მჟავა, კერძოდ, ფრუქტოზის შემთხვევაში, გლიკოლატი ($CH_2OH-COO^-$) და ტრიჰიდროქსიბუტირატი ($CH_2OH-CHOH-CHOH-COO^-$). ალდოშაქრებისა და კეტოშაქრების ალდგენისას მიიღება სპირტები (გლუკოზა→სორბიტი-სორბიტოლი, ფრუქტოზა→მანიტი-მანიტოლი). სუსტი ტუტის ზემოქმედებისას აღინიშნება შაქრების ურთიერთში გარდაქმნა, ძლიერი ტუტის ზემოქმედებისას ისინი ნაწილობრივ იშლება. მონოსაქარიდები წარმოქმნიან ესთერებს, რომელთა შორის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ფოსფორის მჟავას წარმოებულები: გლუკოზა-1- და 6-ფოსფატი, ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი და სხვ. შაქრების ფოსფორილირების შედეგად მატულობს მათი რეაქციის უნარი და როგორც შუალედი მეტაბოლიტები აქტიურად ერთვის ნახშირწყლის მეტაბოლიზმში.

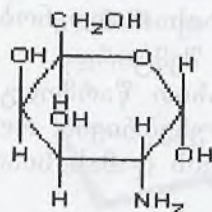
ყურადღებას იპყრობს აგრეთვე პენტოზების ფოსფორის მჟავას ესთერები, რიბოზა-5-ფოსფატი, რიბულოზა-5-ფოსფატი, რომლებიც მონაწილეობენ ნუკლეოტიდების შენებაში, ფოტოსინთეზში და პენტოზოფოსფატურ ციკლში.



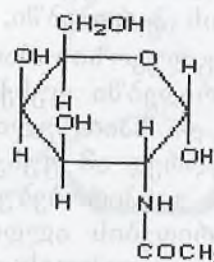
გლუკოზამინი



N-აცეტილგლუკოზამინი



გალაქტოზამინი



N-აცეტილგალაქტოზამინი

სურათი 8.1.1. გლუკოზისა და გალაქტოზის ამინო- და N-აცეტილ წარმოებულები.

ბუნებაში გავრცელებულია აგრეთვე ამინოშაქრები და მათი აცეტილირებული ფორმები (გლუკოზამინი, გალაქტოზამინი, N-აცეტილგლუკოზამინი, N-აცეტილგალაქტოზამინი), რომლებიც მონაწილეობენ გლიკოპროტეინების შენებაში (ჰიალურონის მჟავა, ჰეპარინი, კონდროიტინგოგირდის მჟავა, ქიტინი და სხვ.).

ტრიოზები. ტრიოზები გვხვდება როგორც მცენარეულ, ისე ცხოველურ ორგანიზმებში, ბაქტერიებში. ტრიოზების საერთო ფორმულაა $C_3H_5O_3$ და შეიცავენ ალდო და კეტო ჯგუფებს.

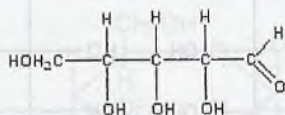
ტრიოზების ფოსფორმჟავას ესთერები D-გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი, D-გლიცერატი და დიჰიდროქსიაცეტონფოსფატის ესთერები ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნის (გლიკოლიზი, გლიკოგენოლიზი, რძეჟავა დუდილი, სპირტული დუდილი) შუალედი მეტაბოლიტებია. თავის შრივ გლიცეროლი მონაწილეობს აგრეთვე გლიცერიდებისა და გლიცროფოსფატიდების შენებაში. პექსოზებთან ერთად, ტრიოზებს დიდი როლი ენიჭება ცოცხალ უჯრედში ენერგიის მობილიზაციის მექანიზმებში.

პენტოზები. პენტოზები ბუნებაში გვხვდება ალდო და კეტო ფორმით. მათი სინთეზი ძირითადად მცენარეებში წარმოებს. ისინი დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება პენტოზანების დაშლის შედეგად.

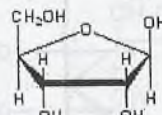
არაბინოზა პენტოზების ერთ-ერთი წარმომადგენელია. პირველად ის ნანახი იყო გუმი-არაბიკში. შედის მცენარეული გუმის, ჰემიცელულოზის, პექტინისა და ალუბლის წებოს შემადგენლობაში.

ქსილოზა დიდი რაოდენობითაა მცენარეულ ჩალაში პენტოზან ქსილანის სახით. სიტკბოს გამო მას ხის შაქარსაც უწოდებენ. მისი წარმოებულები ფართოდ გამოიყენება კვების მრეწველობაში.

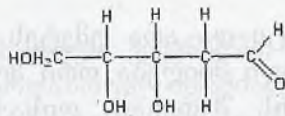
ცხოველური ორგანიზმებისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება რიბოზასა და 2-დეზოქსირიბოზას. რიბოზა ალდოპენტოზაა. ის შედის პენტოზანების, ნუკლეოტიდებისა და კოენზიმების შედგენილობაში. შუალედური მეტაბოლიტის სახით სინთეზირდება პენტოზოფოსფატურ ციკლში გლუკოზის დაჟანგვისას. რიბონუკლეინის მჟავაში ის წარმოდგენილია რიბოზის, ხოლო დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავაში კი დეზოქსირიბოზის სახით.



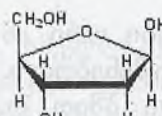
D-რბოზა



D-რბოზა (ცაკლური ფორმა)



D-დეზოქსირიბოზა



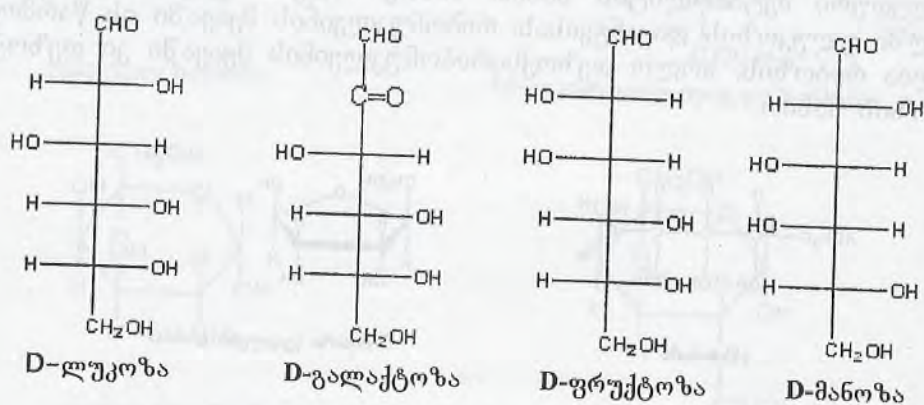
D-დეზოქსირიბოზა (ცაკლური ფორმა)

ჰექსოზები. მონოსაქარიდებიდან ყველაზე ფართოდაა გავრცელებული ჰექსოზები. ჰექსოზები გვხვდება თავისუფალი და დაკავშირებული სახით. დაკავშირებული სახით ჰექსოზები წარმოდგენილია ოლიგოსაქარიდებსა და პოლისაქარიდებში. მათ განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება როგორც ენერგიის წყაროს. ჰექსოზები, ოლიგოსაქარიდების სახით, წარმოდგენილია გლიკოპროტეინებსა და პროტეოგლიკანებში.

გლუკოზა ალდოჰექსოზაა. ის ერთ-ერთი ძირითადი ენერგეტიკული ნივთიერებაა ცხოველური ორგანიზმებისათვის. სწორედ გლუკოზის მეტაბოლიზმთანაა დაკავშირებული ატფ-ში ენერგიის მობილიზაცია და მთელი რიგი შუალედი მეტაბოლიტების და ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების სინთეზი. **ფრუქტოზა** კეტოჰექსოზაა. ის გლუკოზის გარდაქმნის შედეგად მიიღება. თავისუფალი სახით გვხვდება ნაყოფებში, თაფლში (45%), მონაწილეობს დისაქარიდ საქაროზის და პოლისაქარიდ ინულინის შენებაში.

მანოზა თავისუფალი სახით პრაქტიკულად არ გვხვდება, შედარებით ჭარბადაა ციტრუსების ქერქში მანანების სახით, მონაწილეობს უჯრედის კედლის შენებაში. რთული შაქრების სახით ის ნანახია სისხლის შრატში, სინოვიურ სითხეში და ნერწყვში, ნაწლავების ლორწოში.

გალაქტოზა ალდოჰექსოზაა. თავისუფალი სახით ის ძალზე მცირე რაოდენობითაა, არის დისაქარიდ ლაქტოზაში (რძის შაქარი), გლიკოპროტეინებში, უპირატესად ამინოშაქრის სახით.



8.2. ოლიგოსაქარიდები

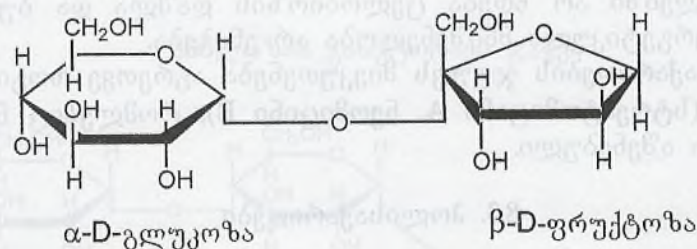
ოლიგოსაქარიდები ორი ან ორზე მეტი და არა უმეტეს ათი მონოსაქარიდისაგანაა აშენებული. დისაქარიდი მიიღება ორი მონოსაქარიდის გლიკოზიდური ბმით დაკავშირების შედეგად. დისაქარიდების ტიპური წარმომადგენლებია: საქაროზა, მალტოზა, ლაქტოზა და ცელობიოზა.

საქაროზა ჩვეულებრივი საკვები შაქარია, მიიღება შაქრის ჭარხლის ან ლერწმის შაქრიდან. ძირნაყოფსა და ლერწამში მისი შემცვე-

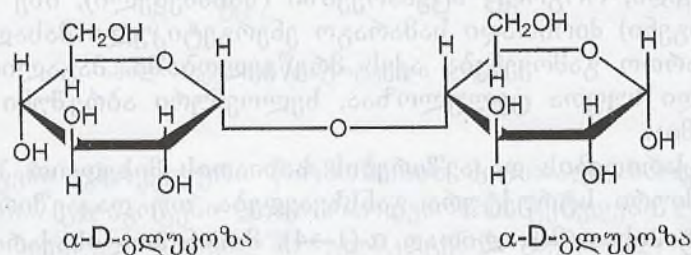
ლობა შესაბამისად 20-24%-ია. საქაროზა აშენებულია α -D-გლუკოზისა და β -D-ფრუქტოზისაგან, რომლებიც ორი გლიკოზიდური ნახშირბადითაა დაკავშირებული. ამის გამო მას არ გააჩნია ალდგენითი უნარი. მისი ჰიდროლიზური დაშლის შედეგად მიიღება D-გლუკოზა და D-ფრუქტოზა. მიღებულ პროდუქტს ინვერტულ შაქარს უწოდებენ.

მალტოზა თავისუფალი სახით არ გვხვდება, აშენებულია 2 მოლეკულა α -D-გლუკოზისაგან, მიიღება სახამებლის ან გლიკოგენის დაშლის შედეგად. ვინაიდან ერთ-ერთ გლუკოზაში ნახევარაცეტალური ჰიდროქსილის ჯგუფი თავისუფალია, მას ახასიათებს ალდგენითი უნარი.

ლაქტოზა გვხვდება რძეში, კუნთებსა და ქსოვილებში ანაერობულ პირობების შექმნისას. მისი დაშლის შედეგად მიიღება β -D-გალაქტოზა და β -D-გლუკოზა. ლაქტოზა იშლება ლაქტაზით, რომელიც ცხოველის ნაწლავის უჯრედებიდან გამოიყოფა.



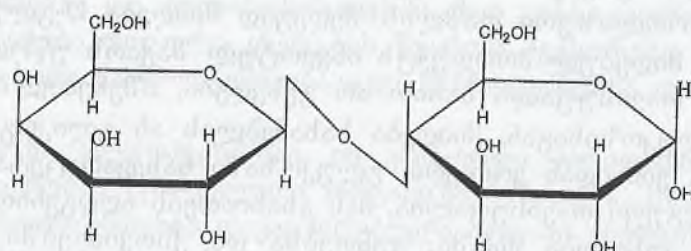
საქაროზა



მალტოზა

აღმოსავლეთ ქვეყნებში, აფრიკაში, ხმელთაშუა ზღვის აუზში მოსახლე ზრდასრულ ადამიანებში, განსაკუთრებით არაბებში, ებრაელებსა და ინდოელებში აღინიშნება ლაქტაზის დეფიციტი, რაც რძის მიმართ ინტოლერანტობას იწვევს. საკვებად რძის მიღების შემდეგ მათში აღინიშნება კუჭაშლილობა და ტკივილები მუცლის არეში. სა-

ყურადღებოა, რომ ახალშობილებში საკმაოდ ჭარბად გამოიყოფა ლაქტოზის დამშლელი ენზიმი ლაქტაზა და ისინი ადვილად ინელებენ რძეს.



ლაქტოზა

ცელობიოზა მიიღება ცელულოზის დაშლის შედეგად. ის აშენებულია ორი β -გლუკოზისაგან. ვინაიდან ცელობიოზაში ხდება გლიკოზიდური და მეორადი სპირტის ჯგუფის დაკავშირება (1 $\rightarrow$ 4), მას შენარჩუნებული აქვს როგორც აღდგენითი უნარი, ისე ოპტიკური აქტიუობა. ცხოველებში არ ხდება ცელობიოზის დაშლა და ბუნებრივია, რომ მას ენერგეტიკული მნიშვნელობა არ ენიჭება.

ოლიგოსაქარიდების ჯგუფს მიეკუთვნება აგრეთვე ზოგიერთი ანტიბიოტიკი (სტრეპტომიცინი A, ნეომიცინი B), რომლებიც ნახშირწყლებისაგანაა აშენებული.

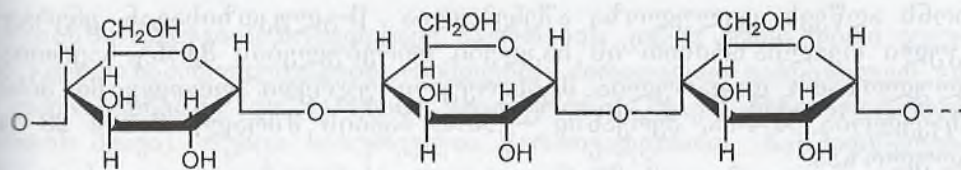
8.3. პოლისაქარიდები

პოლისაქარიდები ფართოდაა გავრცელებული მცენარეებში (სახამებელი, ცელულოზა, ინულინი, პენტოზანები), შედარებით მცირე რაოდენობითაა წარმოდგენილი ცხოველებში (გლიკოგენი). ზოგიერთი პოლისაქარიდი, როგორც მცენარეებში (სახამებელი), ისე ცხოველებში (გლიკოგენი) ძირითადი სამარაგო ენერგეტიკული მასალაა. ცელულოზის ფართო გამოყენება აქვს მრეწველობაში. მაგალითად, ბამბა და ქაღალდი სუფთა ცელულოზაა, ხელოვნური აბრეშუმი ცელულოზას ნაწარმია.

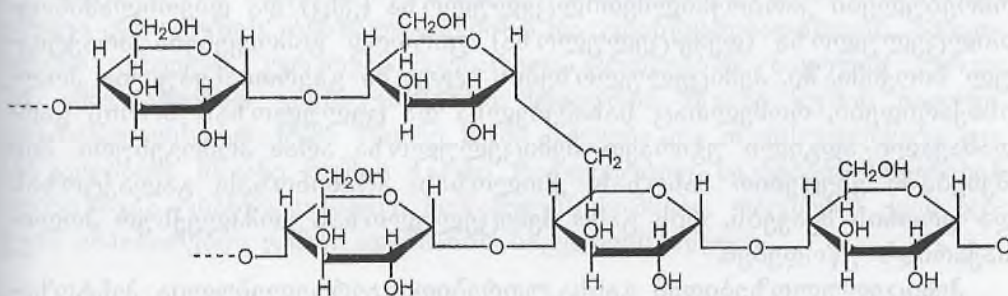
მონოსაქარიდების დაკავშირების ხასიათის მიხედვით პოლისაქარიდების ქიმიური სტრუქტურა განსხვავდება. თუ დაკავშირება მხოლოდ ერთი ტიპისაა, მაგალითად α -(1 $\rightarrow$ 4), მაშინ პოლისაქარიდი განუტოტავია, თუ დაკავშირება α -(1 $\rightarrow$ 4), α -(1 $\rightarrow$ 6) ტიპისაა, მაშინ პოლისაქარიდში აღინიშნება განტოტვა. პოლისაქარიდში მონოსაქარიდების რაოდენობა ხშირად რამდენიმე ათასს აღწევს.

სახამებელი მცენარეული წარმოშობის პოლისაქარიდია. გამოიყენება საკვებად. სახამებელი სამარაგო პოლისაქარიდის სახით გროვდება მცენარის ფოთლებში, ღეროსა და ნაყოფებში. მცენარის თესვებში სახამებლის რაოდენობა ხშირად 65-75 %-ს აღწევს. კარტოფილში სახამებლის შემცველობა 25%-ია, ბრინჯში – 30 %, ხორბალში – 80 %.

სახამებელი შედგება ორი ტიპის პოლისაქარიდისაგან: ამილოზი და ამილოპექტინისაგან. ორივე პოლისაქარიდი შეიძლება გამოვავლინოთ იოდის ხსნარით. ამილოზა იოდით იღებება ლურჯად, ამილოპექტინი კი იისფრად. სახამებლის მარცვლებში ამილოზის შემცველობა სახამებლის საერთო რაოდენობის 1/4-ს არ აღემატება (25% ამილოზა, 75% ამილოპექტინი). ამილოზა და ამილოპექტინი იმითაც განსხვავდება, რომ ამილოზის ჯაჭვი განუტოტავია, ძირითადი კავშირია α -(1 $\rightarrow$ 4), ხოლო ამილოპექტინი ხასიათდება ბადისებრი სტრუქტურით, ძირითადი კავშირებია α -(1 $\rightarrow$ 4) და α -(1 $\rightarrow$ 6). ამილოზის მოლეკულური მასა 60000-ს უახლოვდება, ამილოპექტინისა კი ერთ მილიონს აღწევს.



ამილოზის განუტოტავი ჯაჭვი



ამილოპექტინის დატოტვილი ჯაჭვი

გლიკოგენი ცხოველური წარმოშობის ძირითადი სარეზერვო პოლისაქარიდია. გლიკოგენი დიდი რაოდენობით გვხვდება ღვიძლსა და კუნთებში. ნერვულ ქსოვილში გლიკოგენის შემცველობა საკმაოდ მცირეა. გლიკოგენი აშენებულია α -D-გლუკოზისაგან. დაკავშირება ხდება α -(1 $\rightarrow$ 4) და α -(1 $\rightarrow$ 6) ტიპის გლიკოზიდური ბმით. ამის გამო ის ამილოპექტინს ემსგავსება, მაგრამ ახასიათებს უფრო ძლიერი დატოტვა და ბადისებრი სტრუქტურა. გლიკოგენი კარგად იხსნება წყალში, სპირტში ხდება მისი გამოლეკვა. სახამებლის მსგავსად, გლიკოგენი იოდთან იძლევა ფერად რეაქციას, რაც დამოკიდებულია მისი ჰიდროლიზური დაშლის ხარისხზე. ამის მიხედვით, იოდით ზემოქმედებისას, გლიკოგენის ფერი იცვლება მოწითალო-ყავისფერიდან მოწითალო-იისფერამდე.

ინულინი მცენარეული პოლისაქარიდია. ძირითადად β -ფრუქტოზისაგანაა აშენებული. ინულინიში α -გლუკოზის შემცველობა საშუალოდ 5 %-დეა. მრავალი მცენარისათვის ინულინი, სახამებლის მსგავსად, ენერგიის წყაროა. ინულინით განსაკუთრებით მდიდარია გეორგიანები. ინულინი იშლება მჟავებისა და ინულაზას მოქმედებით. რეაქციის შედეგად მიიღება β -ფრუქტოზა. ის ტკბილი გემოსია, იხსნება თბილ წყალში, სამედიცინო პრაქტიკაში გამოიყენება დიაბეტით დაავადებულთა საკვებად.

ცელულოზა ანუ უჯრედანა, მცენარეული პოლისაქარიდია, გამოირჩევა დაუტოტავი სტრუქტურით, რომლის მოლეკულური მასა 20 მილიონს აღწევს. ცელულოზა აშენებულია β -გლუკოზისაგან. ენერგეტიკული თვალსაზრისით ის ნაკლები ღირებულების მქონე ნაერთია. ცელულოზათი დაფარულია მცენარეული უჯრედი. ფოთლებში მისი შემცველობა 30%-ია, მერქანში – 50%, ბამბის მშრალი მასის 80 % ცელულოზაა.

ცელულოზას დიდი პრაქტიკული გამოყენება აქვს მრეწველობაში. მისი ქიმიური მოდიფიცირებით მიიღება ცელულოიდი, ცელოფანი, აცეტილუჯრედანა, ნიტროუჯრედანა, ფოტო ფირი და სხვა. მისი წარმოებულები კარბოქსილმეთილცელულოზა (კმც) და დიეთილამინოეთილცელულოზა (დეაე-ცელულოზა) ფართოდ გამოიყენება პრაქტიკულ ბიოქიმიაში. ჰემიცელულოზების ჯგუფში გაერთიანებულია პოლისაქარიდები, რომელთაც სახამებელსა და ცელულოზას შორის გარდამავალი ადგილი უჭირავთ. ჰემიცელულოზა არაა ჰომოგენური. მის შენებაში ვხვდებით მანოზას, ქსილოზას, არაბინოზას, გალაქტოზას და ურონის მჟავებს, რის გამო ჰემიცელულოზას კომპლექსურ პოლისაქარიდს უწოდებენ.

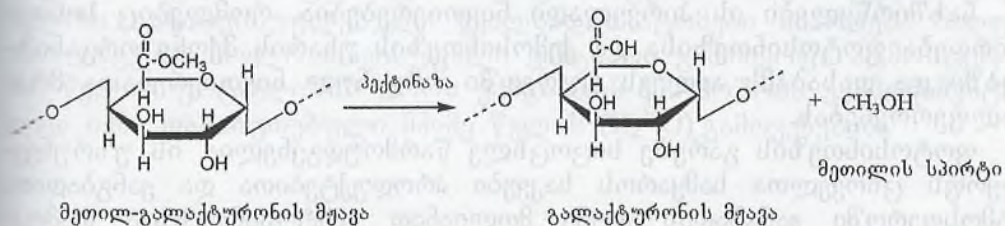
ჰემიცელულოზებიდან განსაკუთრებით გავრცელებულია პენტოზანები, არაბანები და ქსილანები, რომლებიც შესაბამისად, პენტოზების, არაბინოზის და ქსილოზის ანჰიდრიდებია.

მცენარეებში პენტოზების წყაროა ჰექსოზები, კერძოდ, გლუკოზა და გალაქტოზა. მათი დაჟანგვისა და შემდგომი დეკარბოქსილირებით შესაბამისად მიიღება ქსილოზა (ქსილანები) და არაბინოზა (არაბანები).

პექტინის სტრუქტურული ერთეულია გალაქტურონის მჟავა და მეთილის სპირტის ესთერი (მეთილგალაქტურონის მჟავა). გალაქტურონის მჟავების დაკავშირება ხდება გლიკოზიდური α -(1 $\rightarrow$ 4) ბმით. პექტინის ნივთიერებით მდიდარია ხილი (ვაშლი, მსხალი, ატამი და სხვ.), ბოსტნეული (ხახვი, ჭარხალი, სტაფილო). პექტინს დიდი გამოყენება აქვს კვების მრეწველობაში, საკონსერვო და ფარმაცევტულ წარმოებაში. შაქართან და ორგანულ მჟავებთან გაცხელებისას მიიღება ჯელე.

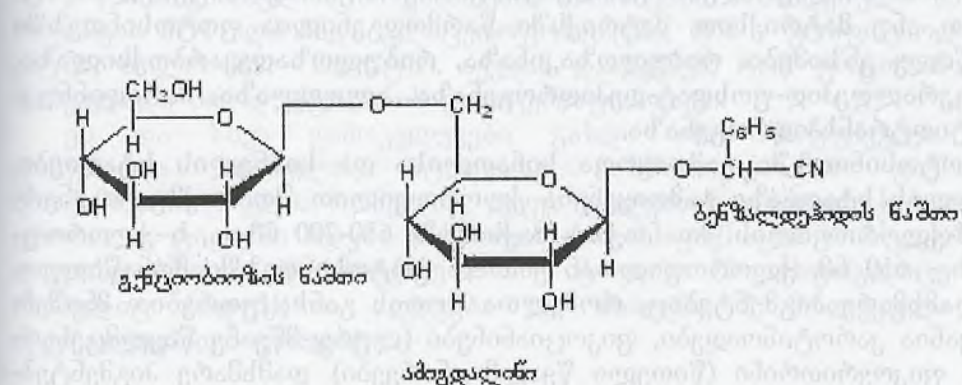
პექტინის ნივთიერება იშლება პექტინაზას მოქმედებით. თავისუფლდება მეთილის სპირტი და პოლიგალაქტურონის მჟავა. ეს პროცესი გათვალისწინებული უნდა იყოს არყის წარმოებაში, რათა თავიდან

ჰეცილოთ არაყში მეთილის სპირტის გადასვლა ჭაჭის გამოხდის ღროს. მეთილის სპირტი და მისი გარდაქმნის პროდუქტი ძლიერ მომწამვლელი ნივთიერებებია.



ნახშირწყლების მონათესავე ნაერთების კიდევ ერთი დიდი ჯგუფი — გლიკოზამინოგლიკანები, რომლებიც ძირითადად განვიხილეთ გლუკოპროტეინებში (იხ. ჰეპარინი, ჰიალურონის მჟავა, ქონდროიტინსულფატის მჟავა). თუმცა სასურველია წარმოვადგინოთ ნახშირწყლების მონათესავე გლიკოზიდების ერთ-ერთი წარმომადგენელი ამიგდალინი რომელიც გამოირჩევა მაღალი ბიოლოგიური აქტივობით, ხშირად — ტოქსიკურობითაც.

ამიგდალინი. ამიგდალინი β -გლუკოზიდია, აშენებულია ორი მოლეკულა გლუკოზის, ბენზალდეჰიდისა და ციანწყალბადისაგან. ამიგდალინი გვხვდება კურკოვან მცენარეთა ფოთლებში, ნაყოფის კურკაში. ამიგდალინით განსაკუთრებით მდიდარია მწვანე ნუშის ნაყოფი. კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მწვანე ნუში იშლება და თავისუფლდება ციანწყალბადი. მწვანე ნუშის ჭარბი რაოდენობით საკვებად მიღებისას აღინიშნება ციანწყალბადით მოწამვლის ნიშნები, რაც სუნთქვის ჯაჭვის ინჰიბირების გამო, ადამიანის სიკვდილს იწვევს.



გლიკოზიდების ჯგუფში შედის აგრეთვე ფლორიდინი, რომელიც აძლიერებს გლიკოზურიას და შარდის დენას, საპონინები ანუ გულის გლუკოზიდები და სხვ. გლიკოზიდების ჯგუფს უნდა მივაკუთვნოთ აგრეთვე ანტოციანები და ფლავონები.

8.4. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი. ფოტოსინთეზი და ქემოსინთეზი. გლუკოზა, სერინი, ნადფH და ატფ, როგორც ფოტოსინთეზის პირველადი პროდუქტები

ნახშირწყლები ის პირველადი ნივთიერებებია, რომლებიც სინთეზირდება ფოტოსინთეზისა და ქემოსინთეზის უნარის მქონე ორგანიზმებში და დასაბამს აძლევს უჯრედში ორგანულ ნივთიერებათა მრავალფეროვნებას.

ფოტოსინთეზის გარეშე სიცოცხლე წარმოუდგენელია. ის უზრუნველყოფს ცხოველთა სამყაროს საკვები პროდუქტებითა და ჟანგბადით. ატმოსფეროში ჟანგბადის დონე მთლიანად ფოტოსინთეზზეა დამოკიდებული. სწორედ ამიტომ ენიჭება ფოტოსინთეზს კოსმიური როლი.

მცენარეები და ცხოველები სიმბიოზურ დამოკიდებულებაშია. მცენარე უზრუნველყოფს ცხოველებს საკვებითა და ჟანგბადით, ცხოველები კი უზრუნველყოფენ მცენარეებს CO_2 -ით, რაც სუნთქვის დროს გამოიყოფა.

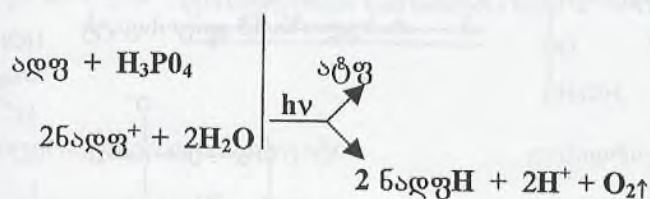
ფოტოსინთეზი ემორჩილება ფოტოქიმიის ძირითად კანონს, ფოტოქიმიური რეაქციების დროს ხდება მზის სხივის ენერგიის შთანთქმა. პროცესში უშუალოდ მონაწილეობს მწვანე პიგმენტი – ქლოროფილი. უმაღლეს მცენარეებში და მწვანე წყალმცენარეებში წარმოდგენილია **a** და **b** ქლოროფილი. ქლოროფილები და ფოტოსინთეზში მონაწილე სხვა პიგმენტები არაკოვალენტური ბმით დაკავშირებული არიან ცილებთან და ლიპიდებთან, ქმნიან რთულ ლიპოპროტეინულ კომპლექსებს, ამ ფორმით განაპირობებენ ფოტოქიმიურ ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებს.

მცენარეებში ქლოროფილის საერთო რაოდენობა მშრალი წონის 1 %-ს არ აღემატება. ის მარცვლების სახითაა ქლოროპლასტების ლამელებში ანუ გამჭოლ მემბრანებში. ქლოროპლასტში არის გრანები, რომლებიც იქმნება მოკლე, ბრტყელი ტომსიკისებური სტრუქტურებით, მათ თილაკოიდებს უწოდებენ. გრანები გარშემორტყმულია სტრომით ანუ მატრიქსით. მატრიქსში წარმოდგენილია ფოტოსინთეზში მონაწილე ენზიმები: რიბულოზაკინაზა, რიბულოზადეკარბოქსილაზა, გლიცერალდეჰიდ-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზა, ალდოლაზა, პირიდინიუკლეოტიდტრანსჰიდროგენაზა.

ფოტოსინთეზში გამოიყოფა სინათლისა და სიბნელის სტადიები. სინათლის სტადიაზე გამოიყენება ქლოროფილით შთანთქმული ენერგია. **a**-ქლოროფილის შთანთქმის მაქსიმუმი 680-700 ნმ-ია, **b**-ქლოროფილის – 650 ნმ. ქლოროფილთან ერთად ფოტოსინთეზში მონაწილეობენ დამხმარე პიგმენტებიც, რომელთა შორის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია კაროტინოიდები, ფიკოციანინები (ლურჯ-მწვანე წყალმცენარეები), ფიკოერითრინი (წითელი წყალმცენარეები). დამხმარე პიგმენტებით შთანთქმული სინათლის ენერგია გადაეცემა ქლოროფილ **a**-ს, რომელიც უზრუნველყოფს ენერგიით ფოტოსინთეზის სინათლის სტადიას.

სინათლის სტადიაში გამოიყოფა I და II ფოტოსისტემა, სადაც სპეციფიკურ ცილებთან დაკავშირებული პიგმენტები ასრულებენ “ანტენის” ფუნქციას. მათი მონაწილეობით ხდება სინათლის ენერგიის შთანთქმა და მისი გადაცემა „რეაქტიულ ცენტრში“. I ფოტოსისტემისათ-

ვის „რეაქტიული ცენტრია“ ქლოროფილი aP_{700} , ხოლო II ფოტოსისტემისათვის $-aP_{680}$. a და b რეაქტიული ცენტრის ერთობლივი მოქმედების შედეგად ხდება ატფ-ის სინთეზი. ეს უკანასკნელი ფოტოფოსფორილაციის სახელითაა ცნობილი. II ფოტოსისტემაში ხდება წყლის ფოტოლიზი. განთავისუფლებული წყალბადის ატომები ხმარდება ნადფ⁺-ის აღდგენას, ხოლო თავისუფალი ჟანგბადი გამოიყოფა ატმოსფეროში. წყლის ფოტოლიზის დროს ჟანგბადის წარმოშობა ექსპერიმენტულად იქნა დასაბუთებული მძიმე წყლის ($H_2^{16}O$) გამოყენებით.



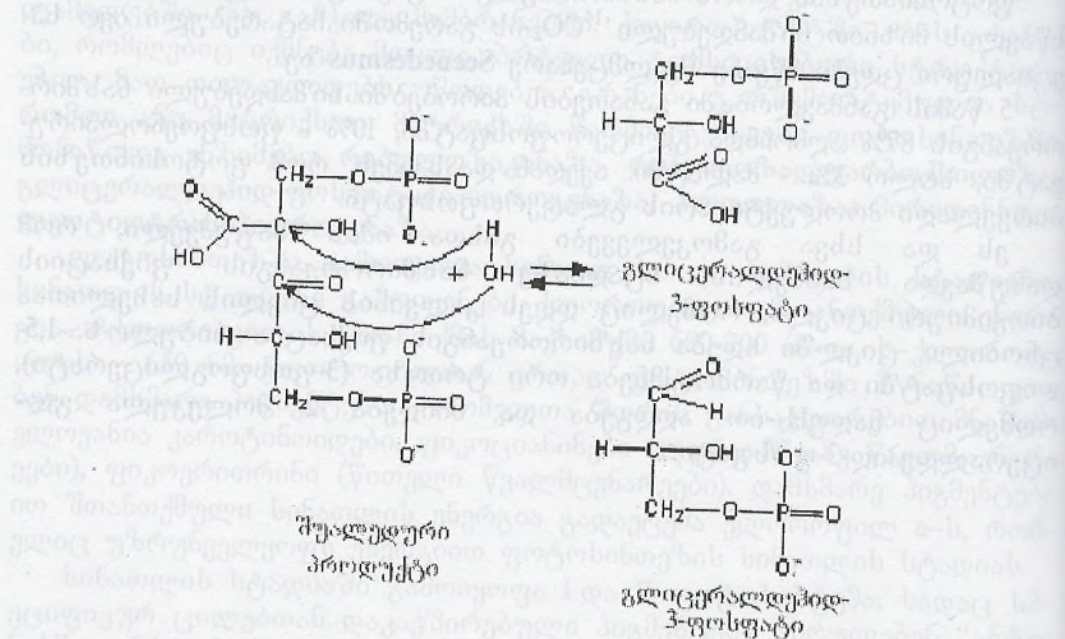
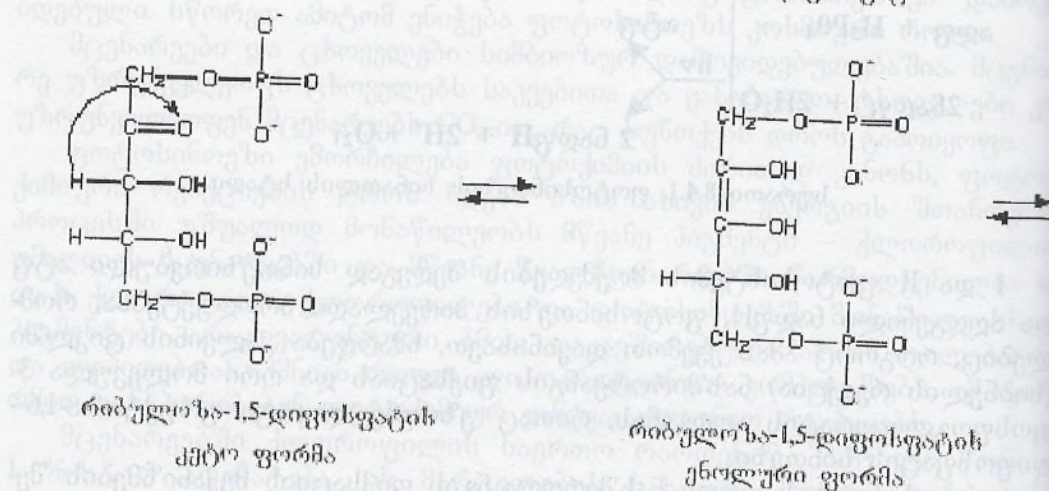
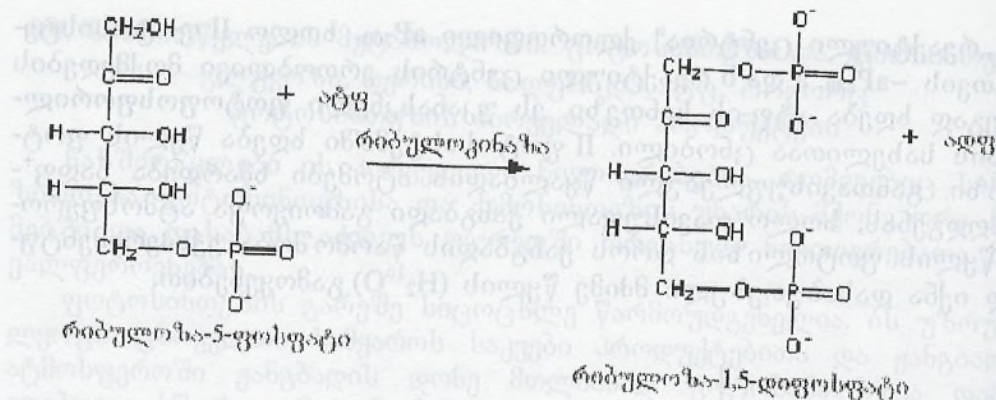
სურათი 8.4.1. ფოტოსინთეზის სინათლის სტადია.

I და II ფოტოსისტემის მოქმედების შედეგად სინთეზირებული ატფ და აღდგენილი ნადფH, ფოტოსინთეზის პირველადი პროდუქტებია, რომლებიც, როგორც ამას ქვემოთ დავინახავთ, ხმარდება კალვინის ციკლში (სიბნელის რეაქცია) ნახშირორჟანგის ფიქსაციას და ორი მოლეკულა 3-ფოსფოგლიცერატის აღდგენას, რითაც უზრუნველყოფა ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატის სინთეზი.

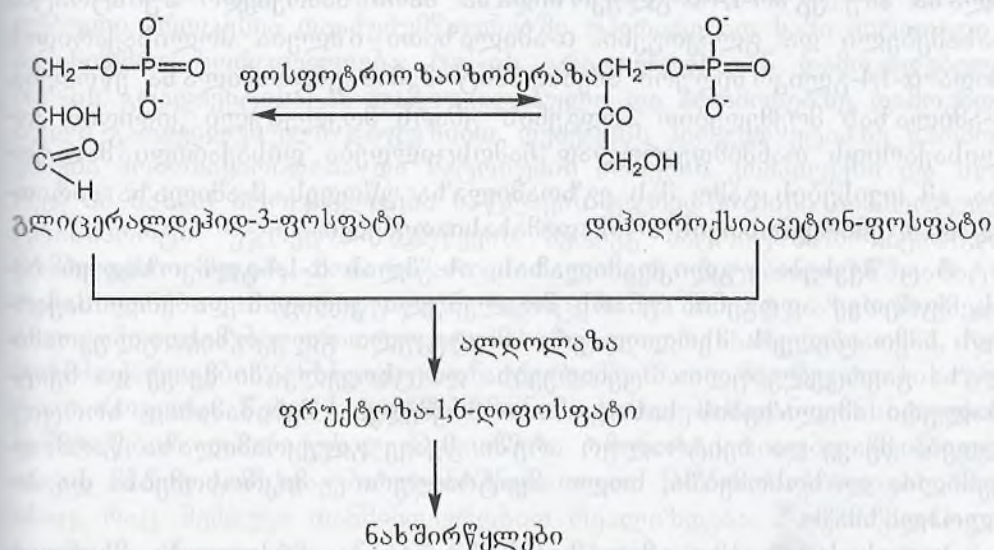
ფოტოსინთეზის დროს ნახშირორჟანგის ფიქსაციის მექანიზმების შესწავლის მიზნით ნიშანდებული $^{14}CO_2$ -ის გარემოში ჩატარებული იყო სპეციალური ცდები მწვანე წყალმცენარე *Scenedesmus*-ზე.

5 წამის განმავლობაში განათების პირობებში ნიშანდებული ნახშირორჟანგის 87% აღმოჩნდა გლიცეროფოსფატში, 10% - ფოსფოენოლპირუვატში, ხოლო 3% - მალატში. აქედან დაასკვნეს, რომ ფოტოსინთეზის პირველადი პროდუქტი არის გლიცეროფოსფატი.

ეს და სხვა გამოკვლევები გახდა იმის საფუძველი, რომ დამუშავდა სიბნელის სტადიაზე ნახშირორჟანგის ფიქსაციის ბიოქიმიური ციკლი, რომელიც დღეს კალვინის ციკლის სახელითაა ცნობილი. ციკლში ხდება ნახშირორჟანგის ფიქსაცია რიბულოზა-1,5-დიფოსფატში და წარმოიქმნება ორი ტრიოზა (3-ფოსფოგლიცერატი), რომელიც ნადფH₂-ით აღდგება და მიიღება 2 მოლეკულა გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი.



ტრიოზაფოსფატიზომერაზას მოქმედებით გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატის ერთი მოლეკულა გარდაიქმნება დიჰიდროქსიაცეტონ-ფოსფატად, ხოლო ალდოლაზას მოქმედებით, ტრიოზებიდან სინთეზირდება ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი, გარკვეული გარდაქმნების შემდეგ კი ის მოხმარდება სახამებლის სინთეზს ან ჩაერთვება ნახშირწყლების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმში.



ფოტოსინთეზის უნარის მქონე მცენარეებისაგან განსხვავებით გამოვლენილია მიკროორგანიზმების ჯგუფი, რომლებიც ორგანულ ნივთიერებათა სინთეზს აწარმოებენ იმ ქიმიური ენერგიის ხარჯზე, რომელიც თავისუფლდება აზოტის, წყალბადის, გოგირდწყალბადის, რკინისა და სხვა ნაერთების დაჟანგვის შედეგად. ამის გამო ამ პროცესს ქემოსინთეზი უწოდეს.

ფოტოსინთეზის მსგავსად, ქემოსინთეზის პირველადი პროდუქტი აგრეთვე ფოსფოგლიცერატი აღმოჩნდა, რომლის სინთეზი დაკავშირებულია რიბულოზა-1,5-დიფოსფატის კარბოქსილირების რეაქციასთან. პარალელურად აღინიშნება ენერგიით მდიდარი ატფ-ის სინთეზი. ამგვარად, ირკვევა, რომ ფოტოსინთეზსა და ქემოსინთეზს შორის ბევრი საერთოა, რასაც გარკვეული შეფასება ეძლევა ფოტოსინთეზის ევოლუციის თვალთახედვით.

8.5. ნახშირწყლების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი

ნახშირწყლების მონელება იწყება პირის ღრუში. მათი მექანიკური დამუშავების პარალელურად ნერწყვის α -ამილაზათი ხდება პოლისაქარიდების ჰიდროლიზური დაშლა დექსტრინებად და მალტოზ-

ად. კუჭში, ძლიერ მჟავე არის გამო (pH 1-3), ნახშირწყლების მონელება ითრგუნება და განახლება მხოლოდ წვრილ ნაწლავში, თორმეტოჯა ნაწლავის უბანში, ნეიტრალურ pH-ზე, სადაც კუჭქვეშა ჯირკვლიდან გადმოედინება პანკრეასის წვენი. პანკრეასის წვენში ჭარბადაა ამილაზები, საქარაზა, ლაქტაზა, მალტაზა და სხვა ჰიდროლაზები.

ცნობილია სამი სახის ამილაზა: α - და β -ამილაზა და γ -გლუკოამილაზა ანუ ეგზო-1,4- α -გლუკოზიდაზა. მათი სამოქმედო სუბსტრატია სახამებელი და გლიკოგენი. α -ამილაზათი იშლება პოლისაქარიდის შიდა α -1,4-გლიკოზიდური ბმები, ამიტომ მას ენდოამილაზა ეწოდება. β -ამილაზას მოქმედებით აღდგენის უნარს მოკლებული კიდიდან პოლისაქარიდს თანმიმდევრულად ჩამოსცილება დისაქარიდი მალტოზა. ამ თვისების გამო მას ეგზოამილაზა უწოდეს. β -ამილაზა ძირითადად მცენარეებისთვის არის დამახასიათებელი.

რაც შეეხება γ -გლიკოამილაზას, ის შლის α -1,4-გლიკოზიდურ ბმას, აგრეთვე აღდგენის უნარს მოკლებული კიდიდან და პოლისაქარიდს ჩამოაცილებს მხოლოდ ერთ მოლეკულა გლუკოზას. გლუკოამილაზა გავრცელებულია მცენარეებსა და ცხოველებში მჟავე და ნეიტრალური ამილაზების სახით. მათი მოქმედება შესაბამისად ხორციელდება მჟავე და ნეიტრალურ არეში. მჟავე გლუკოამილაზა წარმოდგენილია ლიზოსომებში, ხოლო ნეიტრალური – მიკროსომებსა და პილოპლაზმაში.

პოლისაქარიდებზე ამილაზების მოქმედება გრძელდება მხოლოდ პოლისაქარიდის განტოტვამდე. განტოტვის უბანში α -1,6-გლიკოზიდური ბმა იშლება პანკრეასის წვენში წარმოდგენილი ამილო-1,6- და ოლიგო-1,6-გლუკოზიდაზებით. მონოსაქარიდის ყოველ 10 ნაშთზე მოდის 1 α -1,6-გლიკოზიდური ბმა.

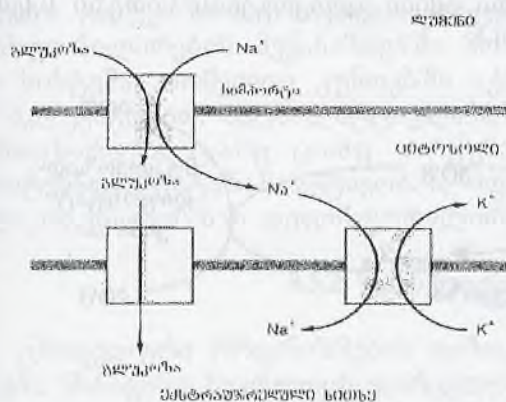
1,6-გლიკოზიდური ბმის დაშლის შემდეგ, დაუტოტავი ოლიგოსაქარიდების ჰიდროლიზი კვლავ ნერწყვისა და პანკრეასის წვენის ამილაზებით ხორციელდება. მაშასადამე, სახამებლისა და გლიკოგენის მალტოზამდე დასაშლელად საჭიროა α -ამილაზა, ამილო-1,6- და ოლიგო-1,6-გლუკოზიდაზა, თავისუფალი მალტოზა კი იშლება ნაწლავის ლორწოვანი კედლის მემბრანიდან გამოყოფილი ენზიმ მალტაზათი. დაშლის საბოლოო პროდუქტია α -D-გლუკოზა.

დისაქარიდი საქაროზა (ლერწმის შაქარი) და ლაქტოზა (რძის შაქარი) იშლება თორმეტოჯა ნაწლავში გამოყოფილი საქარაზასა და ლაქტაზას მოქმედებით, მიიღება მონოსაქარიდები: გლუკოზა, ფრუქტოზა და გალაქტოზა.

აქედან ჩანს, რომ საკვებმომწოდებელ ტრაქტში მონოსაქარიდების მრავალფეროვნება მთლიანად დამოკიდებულია ორგანიზმის მიერ შეთვისებულ საკვებ პროდუქტებზე.

შაქრების მეტაბოლიზმის მეორე ეტაპზე იწყება მონოსაქარიდების შეწოვა. ცხადია, სტადიებად ასეთი დაყოფა პირობითია, პოლისაქარიდების დაშლა და მონოსაქარიდების შეწოვა პარალელურად მიმდინარეობს. რაც შეეხება დისაქარიდებს, მათი შეწოვა პრაქტიკულად არ ხდება და ჭარბი რაოდენობით დაგროვებისას, ისინი ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა.

მონოსაქარიდების შეწოვა აქტიური, ნატრიუმის იონებზე დამოკიდებული პროცესია და ძუძუმწოვრებში უპირატესად სამი ძირითადი – მექანიზმით ხორციელდება: Na^+ -ის გრადიენტისაგან დამოკიდებული, Na^+ -ის გრადიენტისაგან დამოუკიდებელი და ჰორმონებზე დამოკიდებული გაადვილებული დიფუზიით. რეაქციის პირველ ეტაპზე წარმოიქმნება მონოსაქარიდისა და ნატრიუმის იონების კომპლექსი და სწორედ ამ სახით ხორციელდება ნაწლავის უჯრედში მისი სიმპორტული ტრანსპორტი. უჯრედში შეღწევის შემდეგ ნატრიუმ-მონოსაქარიდის კომპლექსი იშლება, მონოსაქარიდი ჩაერთვება მეტაბოლიზმში, ნატრიუმის იონები კი უჯრედგარეშე სივრცეში Na^+, K^+ -ატფ-აზას მოქმედებით გამოიდევენება. ერითროციტების მაგალითზე ნახვენები იქნა, რომ მონოსაქარიდები განსხვავდებიან უჯრედში მათი შეღწევადობის უნარით. როგორც წესი, L-ფორმის მონოსაქარიდებისაგან განსხვავებით, ნაწლავებით უპირატესად D-ფორმის მონოსაქარიდები შეიწოვება. თავის მხრივ განსხვავება აღინიშნება თვით D-მონოსაქარიდებს შორისაც, რაც შემდეგი თანმიმდევრობით რეალიზდება: 2-დეზოქსი-D-გლუკოზა > D-გლუკოზა > D-მანოზა > D-რიბოზა > D-ქსილოზა. რაც შეეხება L-გლუკოზას მისი შეწოვა ძალზე დაბალი ინტენსივობით მიმდინარეობს.



სურათი 8.5.1. უჯრედის მემბრანაში D-გლუკოზის სიმპორტული ტრანსპორტი.

ნაწლავის ხაოების კაპილარებით შეწოვილი შაქრები გადადის სისხლში, კარის ვენით სვდება ღვიძლში. შეწოვილი მონოსაქარიდების დაახლოებით 10% გადადის ვენურ სისტემაში, დიდი ნაწილი კი იშლება უჯრედებში.

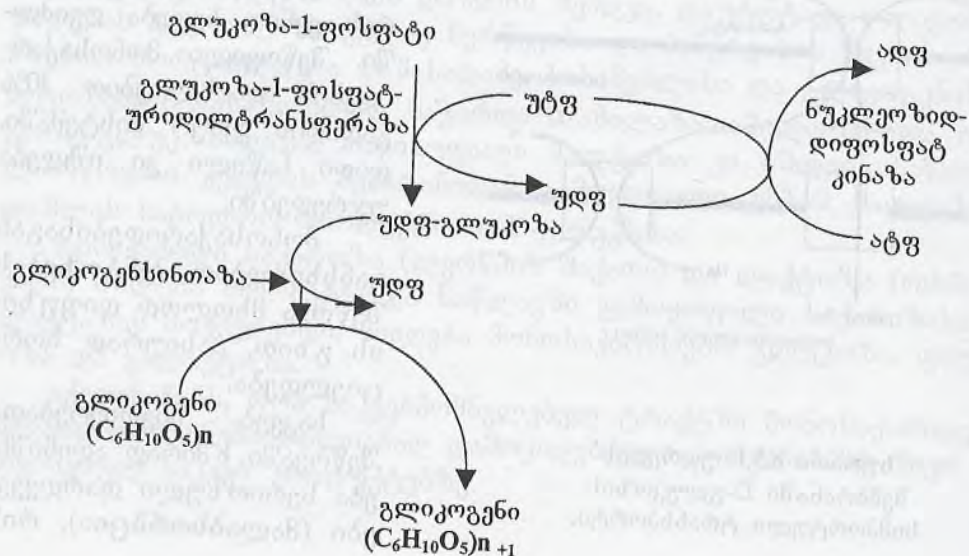
მონოსაქარიდებისაგან განსხვავებით პენტოზების შეწოვა მხოლოდ დიფუზიის გზით, პასიურად ხორციელდება.

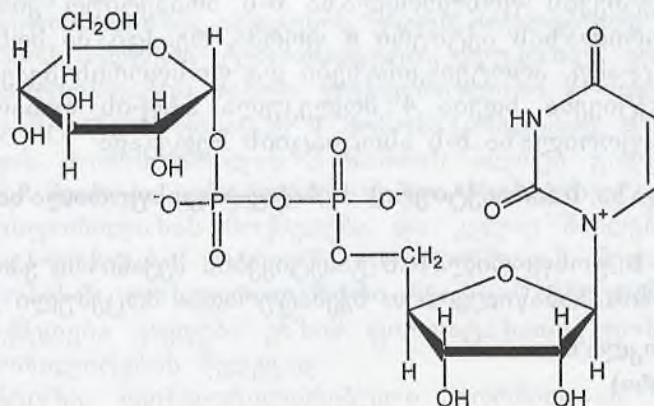
საკვებ ნივთიერებათა შეწოვაში ხშირად აღინიშნება სერიოზული დარღვევები (მალაბსორცია), რის

გამო ორგანიზმში იქმნება დეფიციტი საკვებ ნივთიერებებზე. დიდ ინტერესს იწვევს საკვებთან ერთად კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მოხვედრილი პოლისაქარიდ ცელულოზის ბედიც. ცხოველურ ორგანიზმებში არაა ცელულოზის დამშლელი ენზიმი ცელულაზა, რაც საკვებად მისი აუთვისებლობის ერთ-ერთი მიზეზია. ცელულოზის დაშლის შედეგად მიიღება β -გლუკოზა, რომელსაც ადამიანი ვერ იყენებს საკვებად, მხოლოდ მცოხნავეები ნაწილობრივ ახდენენ მათ დაშლას მსხვილ ნაწლავში არსებული მიკროფლორის ცელულაზასა და დისაქარიდ ცელობიოზის დამშლელი ენზიმის ცელობიოზას მოქმედებით. უნდა აღინიშნოს ისიც, რომ საკვებში ცელულოზის თანაობა აუცილებელია, ვინაიდან მისი გავლენით ძლიერდება კუჭ-ნაწლავის პერისტალტიკური მოძრაობა და საკვებმომწელებელი ენზიმების გამოყოფა.

8.5.1. გლიკოგენის ბიოსინთეზი

გლიკოგენის ბიოსინთეზი ადამიანისა და ცხოველების თითქმის ყველა ქსოვილში ხდება, მაგრამ ეს პროცესი განსაკუთრებით ინტენსიურდ მიმდინარეობს ღვიძლში. რეაქციის პირველ სტადიაზე ენზიმ გლუკოკინაზათი გლუკოზა განიცდის ფოსფორილირებას ატფ-ის ხაზზე. მიიღება გლუკოზა-6-ფოსფატი, რომელიც ფოსფოგლუკომუტაზათი გარდაიქმნება გლუკოზა-1-ფოსფატად. გლუკოზა-1-ფოსფატი აქტივდება ურიდინტრიფოსფატით (უტფ). რეაქცია კატალიზდება გლუკოზა-1-ფოსფატ-ურიდილ-ტრანსფერაზით, წარმოიქმნება უდფ-გლუკოზა. ეს უკანასკნელი, გლიკოგენსინთაზას მოქმედებით უკავშირდება გლიკოგენს α -(1 $\rightarrow$ 4) გლიკოზიდური ბმით. გლიკოგენის სითეზი სქემატურად მოცემულია სურათზე 8.5.1.1





უდფ-გლუკოზა

სურათი 8.5.1.1. გლიკოგენის სინთეზის სქემა. უდფ-გლუკოზა - ურიდინდიფოსფატ-გლუკოზა.

გლიკოგენის შემდგომი განტოტვა ხორციელდება გლიკოგენ განტოტვა ენზიმით, გლიკოგენს გლუკოზა უკავშირდება α -(1 $\rightarrow$ 6)-გლიკოზიდური ბმით.

არსებობს გლიკოგენსინთაზას გლუკოზა-6-ფოსფატზე დამოკიდებული (D) და დამოუკიდებელი (I) ფორმა. ფოსფორილირებული გლიკოგენსინთაზა D პრაქტიკულად არააქტიურია, მისი გააქტივება ხდება გლუკოზა-6-ფოსფატის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, მისი I ფორმა კი პირიქით, როგორც ფოსფორილირებულ, ისე დეფოსფორილირებულ მდგომარეობაში აქტიურად მოქმედებს და არაა დამოკიდებული გლუკოზა-6-ფოსფატის კონცენტრაციაზე. გლიკოგენსინთაზას ფოსფორილირების მექანიზმებში მონაწილეობს ადენილატციკლაზური სისტემა, რომელიც კუნთებში აქტივდება ეპინეფრინით, ღვიძლში კი გლუკაგონით. ადენილატციკლაზას მოქმედების შედეგად ატფ-დან სინთეზირდება ც-ამფ. ც-ამფ თრგუნავს გლიკოგენსინთაზას ფოსფოროტეინფოსფატაზას აქტივობას, ძლიერდება გლიკოგენის სინთეზი, გლიკოგენსინთაზას დეფოსფორილირებით მისი აქტივობა კავდება.

8.5.2. გლიკოგენის დაშლა

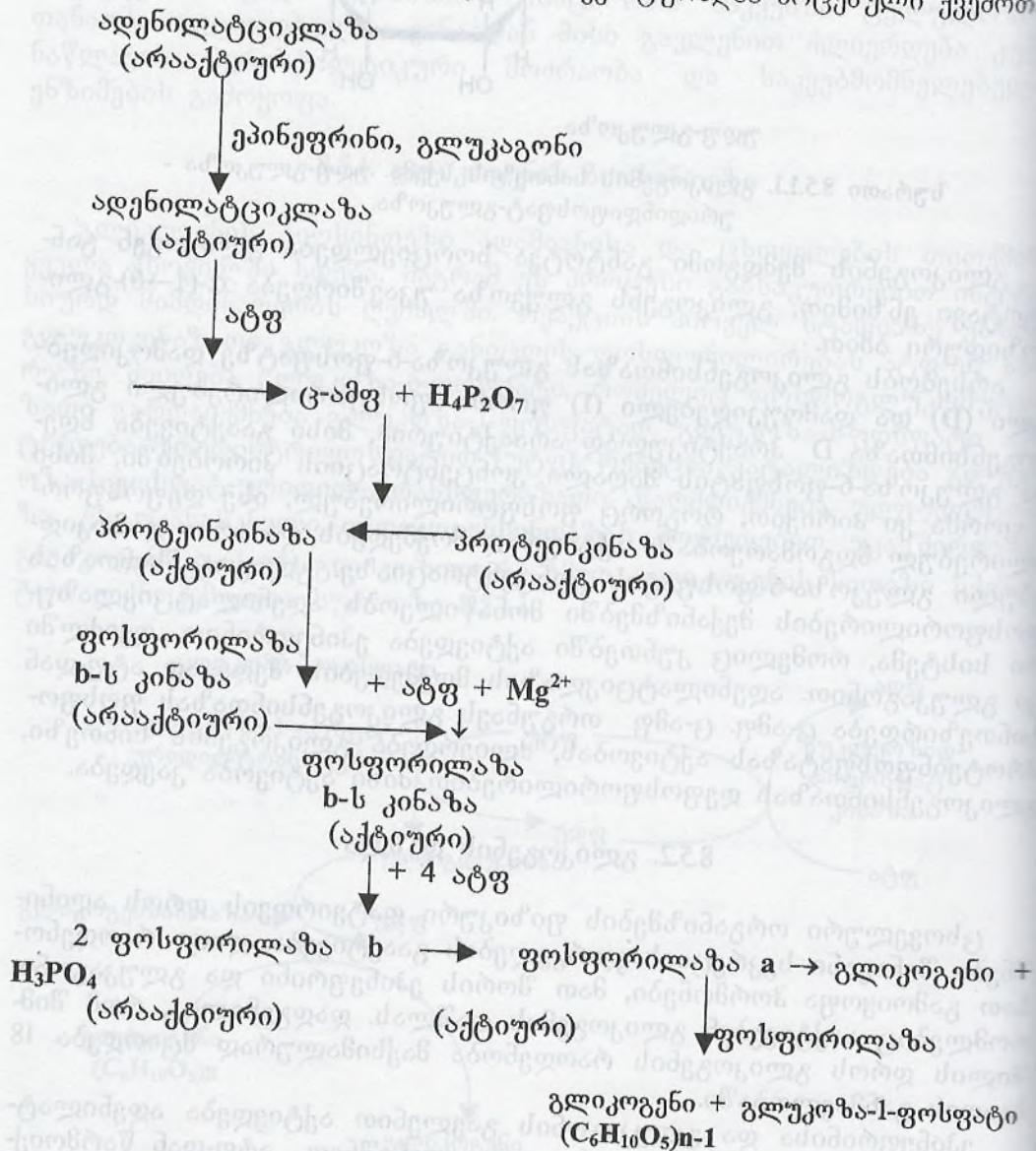
ცხოველური ორგანიზმების ფიზიკური დატვირთვის დროს აღინიშნება შინაგანი სეკრეციის ჯირკვლების გააქტივება, დიდი რაოდენობით გამოიყოფა ჰორმონები, მათ შორის ეპინეფრინი და გლუკაგონი, რომლებიც ააქტივებენ გლიკოგენის დაშლას. დადგენილია, რომ შიმშილის დროს გლიკოგენის რაოდენობა მაქსიმალურად მცირდება 18 საათის განმავლობაში.

ეპინეფრინისა და გლუკაგონის გავლენით აქტივდება ადენილატციკლაზური სისტემა. როგორც უკვე აღვნიშნეთ ატფ-დან წარმოიქმნება ციკლური ადენოზინმონოფოსფატი (ც-ამფ), რომელიც ატფ-ის

თანაობისას ააქტივებს ფოსფორილაზა **b**-ს არააქტიურ კინაზას მიიღება ფოსფორილაზა აქტიური **a** ფორმა. რეაქციაში მონაწილეებს ჰორმონები, ც-ამფ, პროტეინკინაზები და ფოსფორის მჟავა. ფოსფორილაზას გააქტივება ხდება 4 მოლეკულა ატფ-ის თანაობისას 2 მოლეკულა ფოსფორილაზა **b**-ს ასოციაციის შედეგად:

2ფოსფორილაზა **b** (არააქტიური) + 4ატფ → 1ფოსფორილაზა **a** (აქტიური) + 4ადფ

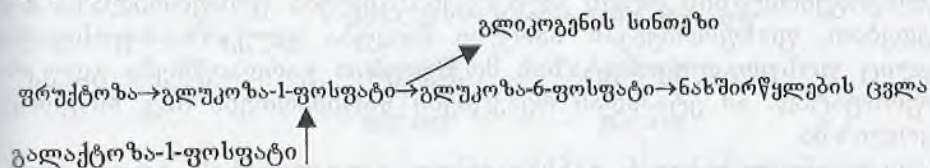
არააქტიური **b** ფოსფორილაზას გააქტივების მექანიზმი ეპინეფრინისა და გლუკაგონის მონაწილეობით სქემატურადაა მოცემული ქვემოთ.



გლიკოგენზე ფოსფორილაზა ა-ს მოქმედებისას გლიკოგენი განიცდის ფოსფოროლიზს. აღდგენის უნარს მოკლებული უბნიდან გლიკოგენს ჩამოსცილდება ტერმინალური გლუკოზის ერთი მოლეკულა გლუკოზა-1-ფოსფატის სახით. ფოსფოროლიზი გრძელდება პოლისაქტიდის განტოტვის უბნიდან 4 მონოსაქარიდამდე. α-1-6-გლიკოზიდური ჯაჭვის მონოსაქარიდის 3 ნაშთის ბლოკი გადაიტანება მეორე ჯაჭვზე და მიიღება განუტოტავი ჯაჭვი, რომელზეც კვლავ გაგრძელდება ფოსფორილაზას მოქმედება და კვლავ მიიღება თავისუფალი გლუკოზა-1-ფოსფატი. უჯრედში ფოსფორმჟავას შედარებით მაღალი შემცველობისას, ფოსფორილაზური რეაქცია აქტივდება, ფოსფორილაზას მოქმედება კავდება ენზიმ ფოსფატაზათი, ფოსფორილაზა ა-ს დეფოსფორილირების შედეგად.

ფრუქტოზა, ფოსფორილირებული ფორმით ან მისი შემდგომი იზომერაზული გარდაქმნის შედეგად მიღებული გლუკოზა-1-ფოსფატის სახით, შეიძლება უშუალოდ ჩაერთოს გლიკოლიზში ან მოხმარდეს გლიკოგენის სინთეზს.

გალაქტოზა საკვებმომწოდებელ ტრაქტში წარმოიქმნება ლაქტოზის ჰიდროლიზური დაშლის შედეგად (β-გალაქტოზიდაზა). ის, ატფ-ის თანაობისას განიცდის ფოსფორილირებას გალაქტოზას კინაზას მოქმედებით და მიიღება გალაქტოზა-1-ფოსფატი, რომელიც ჰექსოზა-1-ფოსფატ-ურიდილტრანსფერაზათი შეიძლება გარდაიქმნას გლუკოზა-1-ფოსფატად, ხოლო ფოსფოგლუკოზამუტაზათი გლუკოზა-6-ფოსფატად და ჩაერთოს გლიკოგენის სინთეზში ან ნახშირწყლების ანაერობულ მეტაბოლიზმში.



გამოვლენილია აგრეთვე ფოსფორილირებული გალაქტოზის გლუკოზად გარდაქმნის კიდევ ერთი გზა. რეაქციას აკატალიზირებს გალაქტოზა-1-ფოსფატ-ურიდილტრანსფერაზა. პირველ ეტაპზე ეპიმერაზას მოქმედებით მიიღება უდფ-გლუკოზა, რომელიც იშლება და თავისუფლდება გლუკოზა. თავისუფალი გლუკოზა, ატფ-ით ფოსფორილირების შემდეგ, ისე როგორც გლუკოზა-1-ფოსფატი, ტრადიციულად შეიძლება ჩაერთოს ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნის ციკლში.

8.6. ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნა

ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნა მიგვანიშნებს იმაზე, რომ ანაერობული პროცესი უნდა ჩამოყალიბებულიყო ატმოსფეროს უჟანგბადო პირობებში, როცა ელექტრონების აქცეპტორის ფუნქციას, ჟანგბადის ნაცვლად, ორგანული ნაერთები ასრულებდა. ატმოსფეროში ჟანგბადის დაგროვების მიუხედავად დღეილის ანაერობული გზა მაინც შემორ-

ჩა მაღალ საფეხურზე მდგომ მცენარეებსა და ცხოველებში და ის განიხილება როგორც ნახშირწყლების აერობული გარდაქმნის მოსამზადებელი ეტაპი. მართალია ნახშირწყლების უჯრედშიდა ანაერობული გარდაქმნა არ გამოირჩევა ატფ-ში ენერგიის მობილიზაციის მაღალფეხტურობით, მაგრამ ამ ეტაპზე ხდება მეტაბოლიტების მომზადება აერობულ ციკლში მათი სრული დაჟანგვისათვის.

ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნა განიხილება როგორც დუდილი, სადაც ძირითადი ენერგეტიკული სუბსტრატია გლუკოზა. დუდილებიდან ყურადღებას იპყრობს გლიკოლიზი, გლიკოგენოლიზი, რქმევა და დუდილი და სპირტული დუდილი. გლიკოლიზი ბერძნული სიტყვიდანაა ნაწარმოები, **glykys**-ტკბილი, **lysis**-დაშლა.

ცხოველურ ორგანიზმებში სპირტული დუდილის გზით ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნა პრაქტიკულად არ მიმდინარეობს ანაერობული დეკარბოქსილზას არ არსებობის გამო. ამიტომ, ცხოველური ორგანიზმების დიდი ფიზიკური დატვირთვის დროს, ჟანგბადის სიმცირის პირობებშიც კი, გროვდება არა ეთილის სპირტი, არამედ პირუვატის აღდგენის პროდუქტი ლაქტატი. უკანასკნელ ხანებში აღმოჩენილი იქნა, რომ ზღვის ზოგიერთ ხერხემლიანებში, რომლებიც განსაკუთრებით ღრმა წყლებში, ჟანგბადის დეფიციტის პირობებში ბინადრობენ, გლუკოზის დაშლა და ატფ-ის სინთეზი წარმოებს არა გლიკოლიზის არამედ სპირტული დუდილის გზით.

ცხოველურ ორგანიზმებში ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნა შეიძლება დაიწყოს გლიკოგენიდან ან გლუკოზიდან, ამიტომ მათ შესაბამისად გლიკოგენოლიზი და გლიკოლიზი ეწოდება.

გლიკოგენოლიზის დროს გლიკოგენი იშლება ფოსფორილაზა **a**-ს მოქმედებით. ფოსფორმევაას ხარჯზე მიიღება გლუკოზა-1-ფოსფატი, რომელიც ფოსფოგლუკომუტაზას მოქმედებით გარდაიქმნება გლუკოზა-6-ფოსფატად. ამ ეტაპიდან რეაქციები წარიმართება ისე, როგორც გლიკოლიზში.

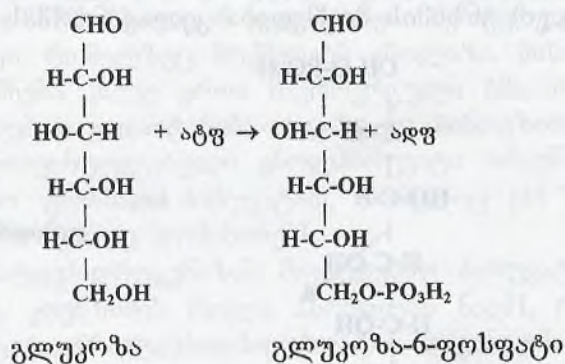
გლიკოგენოლიზისაგან განსხვავებით, გლიკოლიზის დროს, ფოსფორილირებული გლუკოზა-6-ფოსფატის მისაღებად იხარჯება 1 მოლი ატფ, რასაც საბოლოო ენერგეტიკულ ბალანსში არსებითი ცვლილება შეაქვს. ამიტომ ენერგეტიკული თვალსაზრისით, გლიკოლიზთან შედარებით, გლიკოგენოლიზი უფრო მომგებიანია.

8.6.1. გლიკოლიზი, გლიკოგენოლიზი, ადფ-ის სუბსტრატული ფოსფორილირება

გლიკოლიზი, ისე როგორც გლიკოგენოლიზი, ციტოზოლში მიმდინარეობს. გლიკოლიზსა და გლიკოგენოლიზში გამოიყოფა მოსამზადებელი და ენერგიის მობილიზაციის სტადია. მოსამზადებელი სტადია მოიცავს ოთხ ენზიმურ რეაქციას. დიქოტომიური გარდაქმნის შედეგად მიიღება ორი ტრიოზა, გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი და დიჰიდროქსიაცეტონ-ფოსფატი. გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატისა და 2-ფოსფოენოლპირუვატის სტადიებზე კი ხდება ენერგიის მობილიზაცია ატფ-ის მაკროერგულ ბმებში.

გლიკოლიზი იწყება α -გლუკოზის ფოსფორილირებით. რეაქციას აკატალიზირებს ჰექსოკინაზა ან გლუკოკინაზა. ჰექსოკინაზა ალოსტერიული ენზიმია, მისი ალოსტერიული ინჰიბიტორია გლუკოზა-6-ფოსფატი. ჰექსოკინაზა გამოირჩევა გლუკოზისადმი მაღალი ($K_m=1 \times 10^{-5}$ მოლი/ლ), ხოლო გლუკოკინაზა – დაბალი ($K_m=2 \times 10^{-2}$ მოლი/ლ) თვისობით. ამიტომ, გლუკოზის დაბალი კონცენტრაციის პირობებში რეაქციაში აქტიურად ჩაერთვება ჰექსოკინაზა, რომელიც სუბსტრატისადმი მაღალი თვისობის გამო მაქსიმალურად იქნება გაჯერებული. გლუკოკინაზა კი გააქტივდება გლუკოზის სიჭარბისას. ამ თვალსაზრისით გლუკოკინაზა კომპენსატორულ როლს ასრულებს ჰიპერგლიკემიის პირობებში, მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტის დროს, როცა სისხლში შაქრის რაოდენობა საგრძნობლად მატულობს. სამწუხაროდ, ამ დაავადებისას ხშირად აღინიშნება თვით გლუკოკინაზას ნაკლებობა. გლუკოკინაზას ინდუქტორია ინსულინი, ხოლო რეპრესორის როლში გვევლინება გლუკაგონი. ღვიძლში გლუკოზის სიჭარბისას გლუკოზის ფოსფორილირება ძირითადად გლუკოკინაზათი ხორციელდება.

გლიკოლიზის პირველი ეტაპზე, ჰექსოკინაზას მოქმედებით ხდება გლუკოზის ფოსფორილირება ატფ-ის ხარჯზე. რეაქცია შეუქცევადია, რის გამოც ეს ეტაპი ნახშირწყლების გარდაქმნის ერთ-ერთ მაღიმიტირებელ „გამშვებ“ სტადიადაა მიჩნეული.

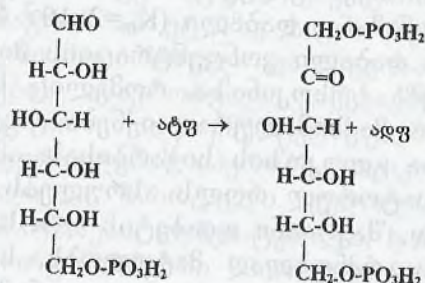


გლიკოლიზის შემდგომ ეტაპზე გლუკოზა-6-ფოსფატი განიცდის იზომერულ გარდაქმნას ფოსფოჰექსოზაიზომერაზათი და მიიღება ფრუქტოზა-6-ფოსფატი.

ფოსფოჰექსოზაიზომერაზა ამჟღავნებს თანაბარ თვისობას როგორც გლუკოზა-6-ფოსფატის, ისე ფრუქტოზა-6-ფოსფატის მიმართ, რეაქცია შექცევადია.

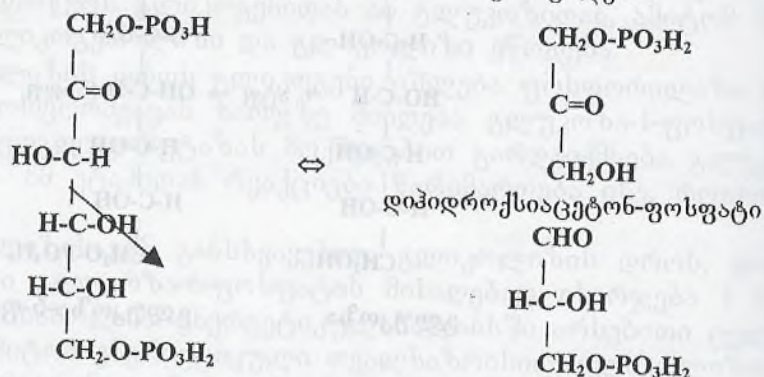
გლიკოლიზის მეორე „გამშვები“ სტადიაა ფრუქტოზა-6-ფოსფატის ატფ-ით ფოსფორილირება. მიიღება ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი. რეაქციას აკატალიზებს ფოსფოფრუქტოკინაზა.

რეაქცია შეუქცევადია. 6-ფოსფოფრუქტოკინაზა პოლივალენტური ალოსტერიული ენზიმა. მისი მოქმედება აქტივდება ადფ-ითა და ამფ-ით, ხოლო კავდება ატფ-ითა და ციტრატით.



გლუკოზა-6-ფოსფატი ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი

ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი, ენზიმ ალდოლაზას მოქმედებით, იშლება ორ ტრიოზად, მიიღება დიჰიდროქსიაცეტონ-ფოსფატი და გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი. რეაქცია შეუქცევადია. ალდოლაზას აქტიურ ცენტრში წარმოდგენილია სულფჰიდრილის ჯგუფი, რის გამოც ის განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას იჩენს HS-რეაგენტებისადმი. HS-ჯგუფის შებოჭვის ან დაუანგვის შედეგად ენზიმის აქტივობა კავდება დისულფიდური ბმების აღდგენისას (გლუტათიონი, ცისტეინი, ღითიოტრეიტოლი) ენზიმის მოქმედება კვლავ ნორმას უბრუნდება.



ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი

გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი

გლიკოლიზის შემდგომ სტადიაზე რეაქცია გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატის გარდაქმნით გრძელდება, ამიტომ, წონასწორობის დამყარების მიზნით მიმდინარეობს დიჰიდროქსიაცეტონ-ფოსფატიდან გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატის წარმოქმნა. რეაქციას აკატალიზებს ტრიოზოფოსფატიზომერაზა.

ტრიოზების წარმოქმნით მთავრდება გლიკოლიზში ჰექსოზების მეტაბოლიზმის პირველი ეტაპი და იწყება მეორე, რომელიც პირუვატის ჩათვლით, მთლიანად ტრიოზების დონეზე მიმდინარეობს.

შემდგომ ეტაპზე ხდება გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატის დაჟანგვა. სუბსტრატის დაჟანგვის დროს განთავისუფლებული ენერგია აკუმულირდება ატფ-ის მაკროერგულ ბმაში და მას ჟანგვით ფოსფორილირებას უწოდებენ. ჟანგვითი ფოსფორილირება არის პროცესი, რომლის დროს ხდება ნივთიერების დაჟანგვის დროს განთავისუფლებული ენერგიის აკუმულირება მაკროერგულ ბმაში. გავიხსენოთ, რომ ძირითადად მხოლოდ მაკროერგულ ნაერთებში აკუმულირებული ენერგია გამოიყენება სინთეზურ რეაქციებსა და ფუნქციაში. ვინაიდან მოცემულ კონკრეტულ შემთხვევაში სუბსტრატი ცნობილია, მას სუბსტრატული ჟანგვითი ფოსფორილირება ეწოდება. რეაქციას აკატალიზებს გლიცერალდეჰიდფოსფატდეჰიდროგენაზა-HS-ენზიმი (HS-E), კოენზიმი ნად⁺.

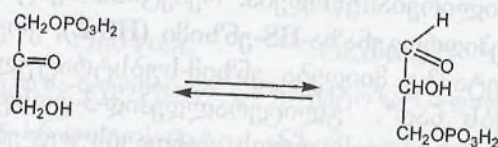
რეაქციის პირველ ეტაპზე მიიღება ენზიმ-სუბსტრატული კომპლექსი. მასთან ურთიერთქმედებს ნად⁺. გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი იჟანგება, ხოლო ნად⁺ აღსდგება, დაჟანგვის დროს განთავისუფლებული ენერგია აკუმულირდება კარბოქსითიოლურ მაკროერგულ ბმაში. ეს არამდგრადი ნაერთია, ფოსფორის მჟავას თანაობისას იშლება, თავისუფლდება ენზიმი და წარმოიქმნება ენერგიით მდიდარი 1,3-დიფოსფოგლიცერატი. მაკროერგული ბმა ენზიმ ფოსფოგლიცერატკინაზით გადაიტანება ადფ-ზე, სინთეზირდება ატფ.

გლიკოლიზის შემდგომ ეტაპზე ენზიმ ფოსფოგლიცერატმუტაზით ფოსფორის მჟავა მესამე ნახშირბადიდან გადაიტანება მეორეზე და მიიღება 2-ფოსფოგლიცერატი, რომელზეც მოქმედებს ენოლაზა. მისი დეჰიდრატაციის შედეგად იქმნება კიდევ ერთი მაკროერგული ბმა, რომელიც პირუვატკინაზას მოქმედებით გადაიტანება ადფ-ზე და სინთეზირდება კიდევ ერთი ატფ. გამონთავისუფლებული ენოლპირუვატი არაენზიმურად გარდაიქმნება მის კეტო ფორმად, პირუვატად, რომელიც pH 7-ზე სტაბილურია და რაოდენობრივადც დომინირებს.

დასასრულს, ლაქტატდეჰიდროგენაზას მოქმედებით პირუვატი აღდგება, მიიღება ლაქტატი, კოენზიმის როლს ასრულებს ნადH, რომელიც სინთეზირებული იყო გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატის დაჟანგვის სტადიაზე. აერობულ პირობებში ლაქტატი კვლავ იჟანგება პირუვატამდე ან გამოიყენება ღვიძლში გლუკოზის სინთეზისათვის (გლუკოგენოგენეზი).

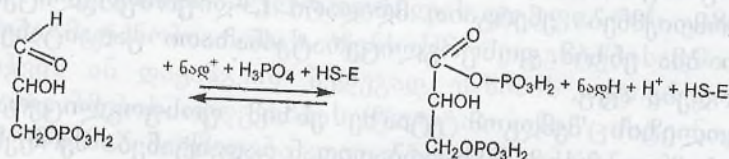
ამგვარად, გლიკოლიზის დროს ერთი ტრიოზის გარდაქმნის შედეგად მოხდა 2 ატფ-ის სინთეზი გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატისა და 2-ფოსფოენოლპირუვატის სტადიებზე. ვინაიდან მთელი პროცესი განხილული იყო ერთი ტრიოზის მაგალითზე, ხოლო გლიკოლიზის დროს კი აღდგომაზას მოქმედებით წარმოიქმნა ორი ტრიოზა, ენერგიით მდიდარი ნაერთის, ატფ-ის რაოდენობა გაორმაგდება (4). რადგან გლუკოზისა და ფრუქტოზა-6-ფოსფატის ფოსფორილირებაზე დაიხარჯა 2 ატფ, ატფ-ის რეალური გამოსავალი იქნება 2 ატფ. თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ ატფ-ის ერთ მაკროერგულ ბმაში აკუმულირებულია 73 კკალორია, მაშინ ენერგიის საერთო გამოსავალი იქნება +14,6 კკალორია. გავიხსენოთ ისიც, რომ გლიკოგენოლიზის დროს ფოსფორილაზას მოქმედებით გლიკოგენიდან

ფოსფორმეპას ხარჯზე გლუკოზა-1-ფოსფატის სინთეზის შედეგად დაზოგა 1 ატფ, ამიტომ, გლიკოგენოლიზის დროს აკუმულირებული ენერგიის გამოსავალი განისაზღვრება 3 ატფ-ით (+21,9 კკალორია), რაც გლიკოლიზის დროს ენერგიის მობილიზაციას დაახლოებით 33%-ით აღემატება. ქვემოთ სურათზე მოცემულია გლიცერალდეჰიდ-გარდაქმნის გზები და ატფ-ის სინთეზი გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატისა და 2-ფოსფოენოლპირუვატის სტადიებზე. ქვემოთ სურათზე მოცემულია გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატის გარდაქმნის გზები და ატფ-ის სინთეზი გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატისა და 2-ფოსფო-ენოლპირუვატის სტადიებზე.



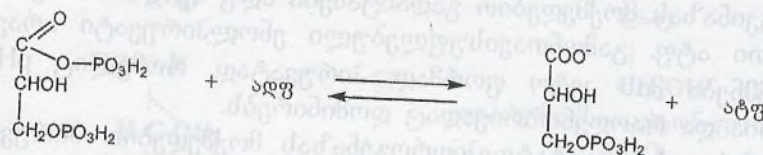
დიჰიდროქსიაცეტონ-ფოსფატი

გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი



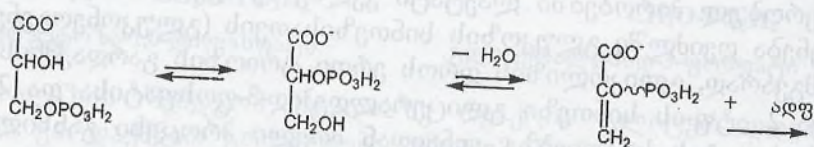
გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი

1,3-დიფოსფოგლიცერატი



1,3-დიფოსფოგლიცერატი

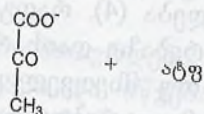
3-ფოსფოგლიცერატი



3-ფოსფოგლიცერატი

2-ფოსფოგლიცერატი

2-ფოსფოენოლპირუვატი



8.7. ნახშირწყლების აერობული გარდაქმნა.
ლიმონმჟავას ციკლი (კრებსის ციკლი), კოფაქტორებში წყალბადის
ატომების მობილიზაციის სტადიები

ნახშირწყლების აერობული გარდაქმნა ენერგიის მობილიზაციის ძირითადი გზა, მიტოქონდრიაში მიმდინარეობს. მიუხედავად იმისა, რომ უშუალოდ კრებსის ციკლში მხოლოდ ერთი ატფ სინთეზირდება გტფ-ის ხარჯზე, მთავარი ისაა, რომ კრებსის ციკლში ხდება წყალბადის ატომების მობილიზაცია ნად⁺-სა და ფად-ში, რომელთა სუნთქვის ჯაჭვში დაჟანგვისას სინთეზირდება ატფ.

ნახშირწყლების აერობულ გარდაქმნაში გამოიყოფა სამი ძირითადი სტადია: პირუვატის ჟანგვითი დეკარბოქსილირება, ლიმონმჟავას ანუ ტრიკარბონმჟავეების ციკლი (ავტორის პატივსაცემად ამ ციკლს კრებსის ციკლი უწოდეს) და სუნთქვის ჯაჭვი.

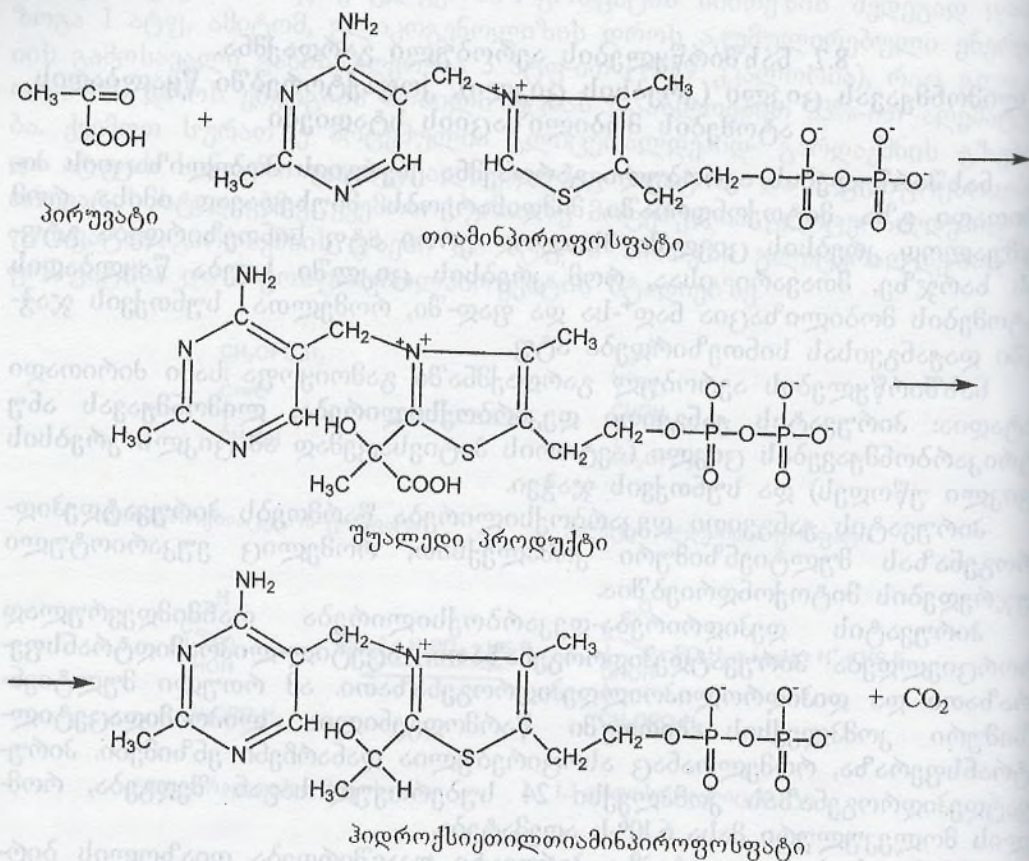
პირუვატის ჟანგვითი დეკარბოქსილირება წარმოებს პირუვატდეჰიდროგენაზას მულტიენზიმური კომპლექსით, რომელიც ეუკარიოტული უჯრედების მიტოქონდრიაშია.

პირუვატის დეჰიდრირება-დეკარბოქსილირება თანმიმდევრულად ხორციელდება პირუვატდეჰიდროგენაზით, აცეტილ-ლიპოამიდტრანსფერაზით და დიჰიდროლიპოიდდეჰიდროგენაზით. ამ რთული მულტიენზიმური კომპლექსის ბირთვში წარმოდგენილია ლიპოამიდაცეტილ-ტრანსფერაზა, რომელთანაც ასოცირებულია დანარჩენი ენზიმები. პირუვატდეჰიდროგენაზას კომპლექსი 24 სუბერთეულისაგან შედგება, რომლის მოლეკულური მასა 6.10⁶-ს აღემატება.

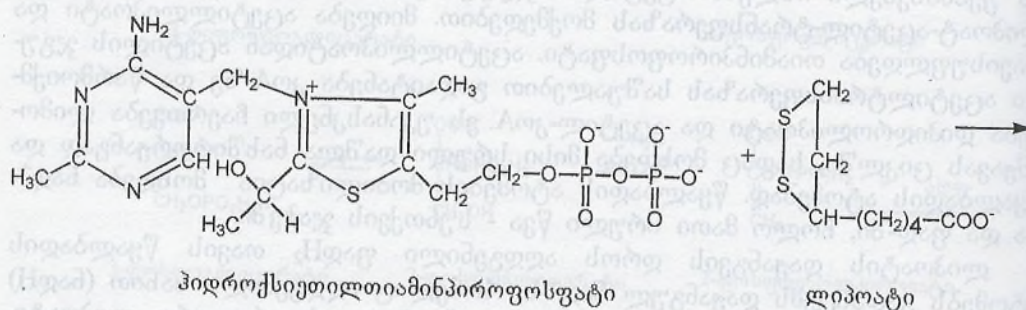
რეაქციის პირველ ეტაპზე პირუვატი უკავშირდება თიაზოლის ბირთვის მე-2 ნახშირბადის აქტიურ მოძრავ წყალბადს, მიიღება შუალედური პროდუქტი, რომელიც განიცდის დეკარბოქსილირებას. რეაქციის შედეგად წარმოიქმნება თიამინპიროფოსფატის ჰიდროქსიეთილ წარმოებული. ეს უკანასკნელი იშლება. აცეტილის ჯგუფი გადაიტანება ლიპოატზე ენზიმ ლიპოატ-აცეტილ-ტრანსფერაზას მოქმედებით. მიიღება აცეტილლიპოატი და თავისუფლდება თიამინპიროფოსფატი. აცეტილლიპოატიდან აცეტილის ჯგუფი აცეტილტრანსფერაზას საშუალებით გადაიტანება კოA-ზე და წარმოიქმნება დიჰიდროლიპოატი და აცეტილ-კოA. ეს უკანასკნელი ჩაერთვება ლიმონმჟავას ციკლში, სადაც მოხდება მისი სრული დაშლა ნახშირორჟანგად და წყალბადის ატომებად. წყალბადის ატომების მობილიზაცია მოხდება ნად⁺-სა და ფად-ში, ხოლო მათი სრული წვა - სუნთქვის ჯაჭვში.

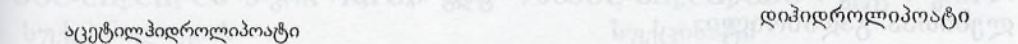
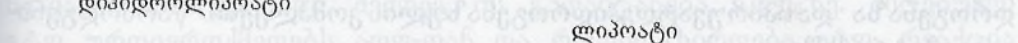
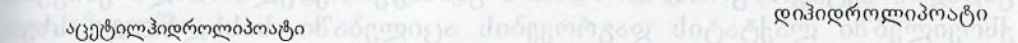
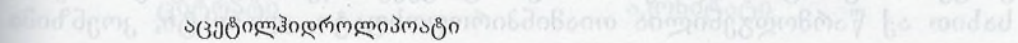
ლიპოატის დაჟანგვის დროს აღდგენილი ფადH₂ თავის წყალბადის ატომებს გადასცემს დაჟანგულ ნად⁺-ს, რომელიც აღდგენილი სახით (ნადH) ჩაერთვება სუნთქვის ჯაჭვში, დაჟანგული ნად⁺ კი, ისე როგორც ლიპოატი, ჩაერთვება პირუვატის ჟანგვითი დეკარბოქსილირების რეაქციაში.

ამით მთავრდება აერობული გარდაქმნის პირველი სტადია და იწყება მეორე, ნახშირწყლების აერობული გარდაქმნის ტრიკარბონმჟავეების ანუ კრებსის ციკლი. ქვემოთ მოცემულია პირუვატის ჟანგვითი დეკარბოქსილირების რეაქციები, რომლებიც მიტოქონდრიაში მიმდინარეობს.



მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაში არის ელექტრონების გადამტანი ჯაჭვი, სუქცინატდეჰიდროგენაზა, ატფ-ის მასინთეზირებელი ენზიმი ატფ-სინთაზა და სატრანსპორტო სისტემები.





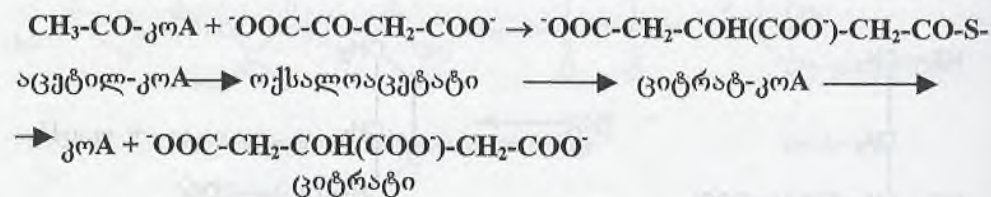
მიტოქონდრიის მატრიქსში წარმოდგენილია პირუვატდეჰიდროგენაზული კომპლექსი. აქვე აღინიშნება ატფ-ის, ადფ-ის, ამფ-ის, ფოსფორის მჟავას, კალიუმის, კალციუმის და მაგნიუმის იონების თანაობა.

მიტოქონდრიის შიდა მემბრანასთან ასოცირებულია კრისტები, სადაც წარმოებს ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებთან შეუღლებული ადფ-ის ჟანგვითი ფოსფორილირება. როგორც უკვე აღვნიშნეთ კონენზიმების სახით აქ წარმოდგენილია თიამინპიროფოსფატი, ლიპოატი, კონენზიმი A, ნად⁺ და ფად. პირუვატდეჰიდროგენაზას მოქმედება რეგულირდება აცეტილ-კოA-თი, ნადფH-ით და რაც მთავარია ენზიმის შენებაში მონაწილე სერინის ფოსფორილებითა და მისი დეფოსფორილებით. ფოსფორილებული პირუვატდეჰიდროგენაზა (PDH) არააქტიურია, დეფოსფორილების შემდეგ ის აქტიურ მდგომარეობაში გადადის (PDH_a).

სარეგულაციო მექანიზმებში აქტიურად მონაწილეობს ინსულინი, რომლის მეშვეობით აქტივდება PDH-ს დეფოსფორილირება, ენზიმს გადადის აქტიურ ფორმაში. PDH-ს განსაკუთრებული როლი ენიჭება ქსოვილებში ლაქტატის დაგროვების აცილებაში. სისხლსა და სხვა ქსოვილებში ლაქტატის დაგროვება იწვევს აციდოზს, რის გამო ადამიანებში ხშირად აღინიშნება ნევროლოგიური დარღვევები და სიკვდილიც კი.

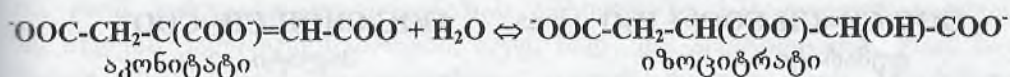
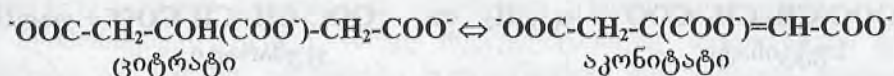
ლიმონმჟავა ციკლის ენზიმები, აკონიტატჰიდრატაზა, სუქცინატდეჰიდროგენაზა და ელექტრონების გადამტანი ჯაჭვი, მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაზეა ლოკალიზირებული, ხოლო ციტრატსინთაზა, იზოციტრატდეჰიდროგენაზა, 2-ოქსოვლუტარატდეჰიდროგენაზული კომპლექსი, სუქცინილ-კოA-სინთეტაზა, ფუმარატჰიდრატაზა, მალატდეჰიდროგენაზა და პირუვატდეჰიდროგენაზული კომპლექსი წარმოდგენილია მატრიქსში.

ლიმონმჟავას ციკლის პირველ ეტაპზე აცეტილ-კოA უკავშირდება ოქსალოაცეტატს და მიიღება ციტრატი. აცეტილ-კოA-სა და ოქსალოაცეტატის კონდენსაციას აკატალიზებს ენზიმი ციტრატსინთაზა. დიდი უარყოფითი სტანდარტული თავისუფალი ენერგიის გამო (-7.7 კკალორია/მოლი) რეაქცია უპირატესად ციტრატის სინთეზის მიმართულებითაა გადახრილი.

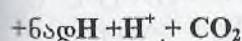
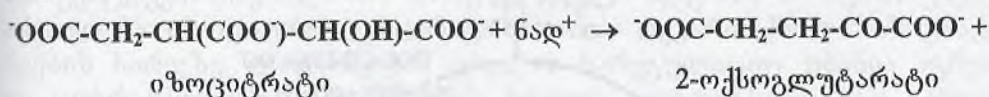


ციტრატზე ენზიმ აკონიტატჰიდრატაზას მოქმედებით ხდება ციტრატის დეჰიდრატაცია, მიიღება აკონიტატი, რომელიც აკონიტატჰიდრატაზას ხელმეორე მოქმედებით იკავშირებს 1 მოლეკულა წყალს და გარდაიქმნება იზოციტრატად. მიუხედავად იმისა, რომ სტანდარტულ

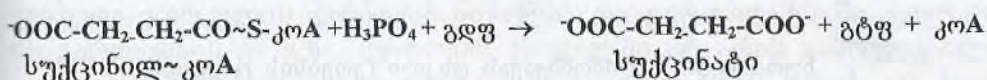
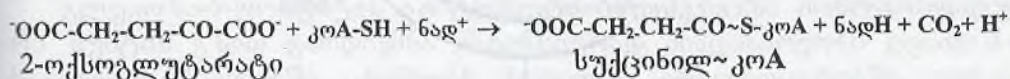
პირობებში უჯრედში იზოციტრატის შემცველობა 10%-ს არ აღემატება, შემდგომ რეაქციებში ის ინტენსიურად მოიხმარება და ძლიერდება 2-ოქსოგლუტარატის სინთეზი.



იზოციტრატდეჰიდროგენაზას მოქმედებით იზოციტრატი განიცდის დეჰიდრირება-დეკარბოქსილირებას და მიიღება 2-ოქსოგლუტარატი. დეჰიდროგენაზას კოენზიმი ნად⁺ აღდგება, გამოიყოფა ნახშირორჟანგი. აღმოჩენილია ნად⁺ და ნადჟ⁺ მგრძნობიარე დეჰიდროგენაზა. პირველი ძირითადად მიტოქონდრიებშია, მეორე კი, მიტოქონდრიასა და ციტოზოლში.

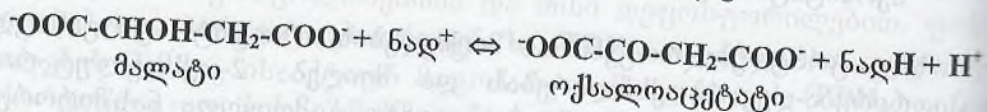
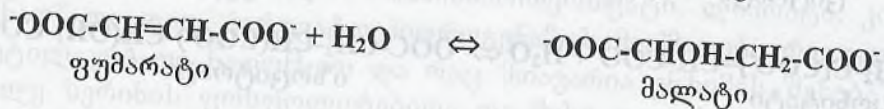
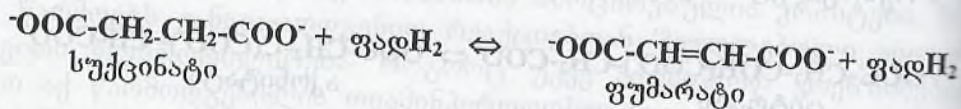


2-ოქსოგლუტარატი განიცდის დეკარბოქსილირება-დეჰიდრირებას და მიიღება კოA-ში კარბოქსითიოერგული მაკროერგული ბმით გააქტივებული სუქცინილ-კოA. კარბოქსითიოერგული ბმის ფოსფორის შეკავთი ჩანაცვლების შემდეგ ის გადაიტანება გლფ-ზე. მიღებული გტფ ურთიერთქმედებს ადფ-თან და რესინთეზირდება ატფ. რეაქცია ნუკლეოზიდდიფოსფატიკინაზითი კატალიზდება.

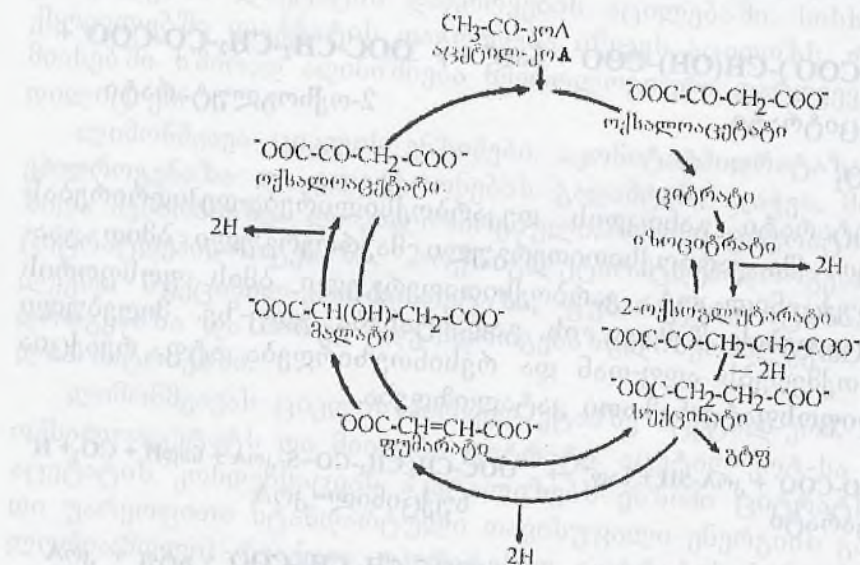


სუქცინატი იუანგება სუქცინატდეჰიდროგენაზათი. სუქცინატდეჰიდროგენაზას პროსთეტიული ჯგუფია კოვალენტურად დაკავშირებული ფად. მისი მოქმედების შედეგად მიიღება ფუმარატი და ფადH₂. რეაქცია შექცევადია. ფუმარატზე ფუმარატჰიდრატაზას მოქმედებით ფუმარატი გარდაიქმნება მალატად, რომელიც მალატდეჰიდროგენაზას მოქმედებით ნად⁺-ის თანაობისას იუანგება, კვლავ წარმოიქმნება ოქსალოაცეტატი, ხოლო ნად⁺ აღდგება (ნადH). მიღებული ოქსალოაცეტატი კი განმეორებით ჩაერთვება ლიმონმჟავას ციკლში. მიუხედავად იმისა, რომ მალატდეჰიდროგენაზას მოქმედების სტანდარტული თავ-

ისუფალი ენერგიის ცვლილება მოლზე +7,1 კკალორია, უფროდ
სუბსტრატის ინტენსიური მოხმარების გამო, ეს რეაქცია უპირატესად
ოქსალაცეტატის წარმოქმნისაკენაა გადახრილი.



კრების ციკლში მონაწილე მეტაბოლიტების გარდაქმნა სქემატურად მოცემულია სურათზე 8.7.1.



სურათი 8.7.1. ღიმონშეავას ციკლი (კრების ციკლი).

ამგვარად, ლიმონმჟავას ციკლში აცეტატის სრული დაჟანგვისას მოხდა წყალბადის 2 ატომის მობილიზაცია ფად-ში (ფადH₂) და წყალბადის 3 ატომისა და 3 ელექტრონის - 3 ნად⁺-ში (3ნად⁺ + 6H = 3ნადH + 3H⁺). მხოლოდ ერთი ატომი იქნა სინთეზირებული გტფ-ის ხარჯზე. თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ 1 მთლი გლუკოზის დიქოტომიური დაშლის შედეგად წარმოიქმნა 2 ტრიოზა, ეს მაჩვენებელი გაორმაგდება და მთლიანად მობილიზირებული იქნება წყალბადის 12 ატომი და 8 იონი (8ნადH + 8H⁺, 2ფადH₂), იზოციტრატდეჰიდროგენაზას, 2-ოქსოგლუტარატ-დეკარბოქსილაზა-დეჰიდროგენაზას, სუქცინატდეჰიდროგენაზასა და მალატდეჰიდროგენაზას მოქმედების სტადიებზე. როგორც

ჩანს, არც ლიმონმჟავას ციკლი გამოირჩევა ატფ-ის მაღალი გამოსავლით (2გტფ→2ატფ), მაგრამ მას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება წყალბადის ატომების ნად⁺-სა და ფად-ში მობილიზაციისა და სუნთქვის ჯაჭვის წყალბადის ატომებით უზრუნველყოფაში.

ლიმონმჟავას ციკლი რთულ რეგულატორულ მექანიზმებს ექვემდებარება. აქ კარგად ვლინდება უკუკავშირით რეგულაცია. დადგენილია, რომ პირუვატდეჰიდროგენაზას აქტივობაზე სპეციფიკურ გავლენას ახდენს კალციუმის იონები, ატფ, ნად⁺ და აცეტილ-კოA, რაც საკმარისით შეესაბამება ნივთიერებათა ცვლის რეგულაციის ბიოქიმიურ ლოგიკას. კალციუმის იონების გავლენით ძლიერდება პირუვატის დეკარბოქსილირება, ატფ-ის, ნადH-ისა და აცეტილ-კოA-ს გავლენით, პირიქით, დეჰიდროგენაზას მოქმედება კავდება. თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ ლიმონმჟავას ციკლი არსებითად ენერგიის მობილიზაციას ემსახურება, მაშინ, ბუნებრივია, რომ ატფ-ის სიჭარბისას, მოხდება ლიმონმჟავას ციკლის დათრგუნვა. ატფ-ით დათრგუნვა ხდება პირუვატდეკარბოქსილაზას დონეზე, ხოლო ადფ-ით, პირიქით, ციკლი აქტივდება იზოციტრატდეჰიდრატაზასა და დეკარბოქსილაზას გააქტივების ხარჯზე. ლიმონმჟავას ციკლის სარეგულაციო უბანია აგრეთვე ციტრატსინთაზას მოქმედების სტადია. ციტრატსინთაზას აქტივობა კავდება სუქცინილ-კოA-თი, სუქცინილ-კოA აკავებს 2-ოქსოგლუტარატის დეკარბოქსილირებას. კრების ციკლის ზოგად სარეგულაციო ნივთიერებად ალბათ ოქსალოაცეტატი უნდა მივიჩნიოთ, რომლის რაოდენობა უჯრედში არსებითად განსაზღვრავს ციტრატის სინთეზის სიჩქარეს, რომელიც, თავის მხრივ, 6-ფოსფოფრუქტოკინაზას ინჰიბიტორია.

8.8. გლუკოზა-6-ფოსფატის აპოტომიური გარდაქმნა

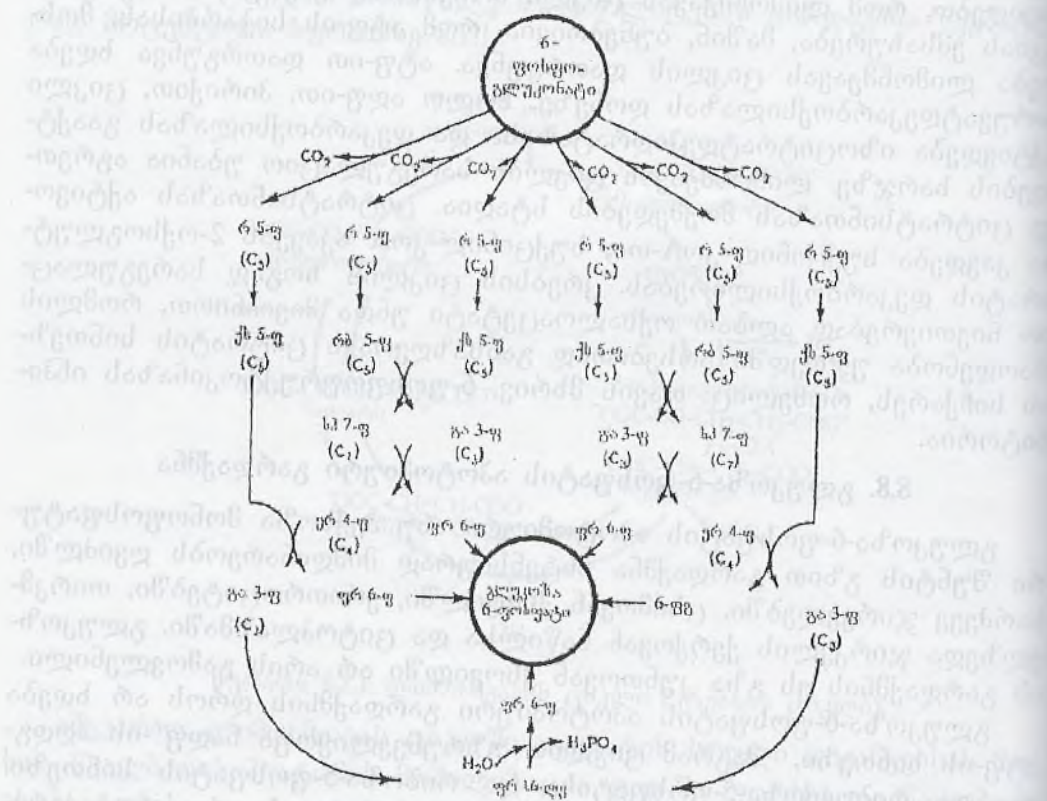
გლუკოზა-6-ფოსფატის აპოტომიური ანუ ჰექსოზა მონოფოსფატური შუნტის გზით გარდაქმნა ინტენსიურად მიმდინარეობს ღვიძლში, სარქვევ ჯირკვლებში, ცხიმოვან ქსოვილში, ერითროციტებში, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვან ნაწილსა და ციტოპლაზმაში. გლუკოზის გარდაქმნის ეს გზა კუნთოვან ქსოვილში არ არის გამოვლენილი.

გლუკოზა-6-ფოსფატის აპოტომიური გარდაქმნის დროს არ ხდება ატფ-ის სინთეზი, მაგრამ ციკლით უზრუნველყოფა ნადფ⁺-ის აღდგენა და რიბულოზა-5-ფოსფატისა და რიბოზა-5-ფოსფატის სინთეზი. როგორც ცნობილია, ნადფ⁺ არის ქიმიური ენერგიის ერთ-ერთი ძირითადი გადამტანი აღდგენითი რეაქციისათვის, ხოლო რიბულოზა-5-ფოსფატი და რიბოზა-5-ფოსფატი შესაბამისად გამოიყენება ფოტოსინთეზის დროს კალვინის ციკლში და ნუკლეინის მჟავების სინთეზში.

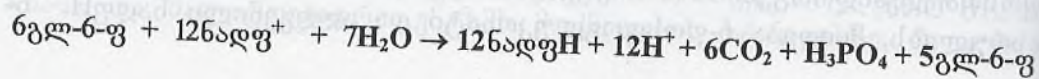
რეაქციის პირველ სტადიაზე გლუკოზა განიცდის ფოსფორილირებას, მიიღება გლუკოზა-6-ფოსფატი, რომელიც იუნგება გლუკოზა-6-ფოსფატდეჰიდროგენაზას მოქმედებით, კოენზიმის ფუნქციას ნადფ⁺ ასრულებს, მიიღება 6-ფოსფოგლუკონატი და აღდგენილი ნადფH. 6-

ფოსფოგლუკონატი კვლავ იჟანგება 6-ფოსფოგლუკონატდეჰიდროგენაზით და მიიღება 6-ფოსფოგლუკონატის ლაქტონი.

ფოსფოგლუკონატდეჰიდროგენაზას მოქმედებით 6-ფოსფოგლუკონატი განიცდის დეჰიდრირება-დეკარბოქსილირებას და წარმოიქმნება რიბულოზა-5-ფოსფატი და დამატებით, კიდევ ერთი აღდგენილი ნაღვლი. გლუკოზა-6-ფოსფატის დაშლის ერთ ციკლში მონაწილეობს მხოლოდ 1 მოლეკულა გლუკოზა-6-ფოსფატი. რეაქცია გრძელდება, ვიდრე არ აღდგება 5 მოლეკულა გლუკოზა-6-ფოსფატი (გლ 6-ფ). შუალედური რეაქციები რთულად მიმდინარეობს, ხდება რიბულოზა-5-ფოსფატის გარდაქმნა რიბოზა და ქსილულოზა-5-ფოსფატად. რეაქციას აკატალიზებს ტრანსკეტოლაზები და ტრანსალდოლაზები.



სურათი 8.8.1. პენტოზის მონოფოსფატური გზით გლუკოზა-6-ფოსფატის გარდაქმნის სქემა. რ 5-ფ - რიბოზა-5-ფოსფატი; რბ 5-ფ - რიბულოზა-5-ფოსფატი; ქს 5-ფ - ქსილულოზა-5-ფოსფატი; სპ 5-ფ - სედოჰეპტულოზა-5-ფოსფატი; გა 3-ფ - გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი; ფრ 6-ფ - ფრუქტოზა-6-ფოსფატი; ერ 4-ფ - ერიტროზა-4-ფოსფატი; ფრ 1,6-ფ - ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატი.



გლუკოზო-6-ფოსფატის აპოტომიური გზით დაშლის განსაკუთრებული მნიშვნელობა იმაში მდგომარეობს, რომ აღნიშნული რეაქციისას მთლიანად გლუკოზო-6-ფოსფატის დაშლის შედეგად მიიღება 12 ნადფH, რომელსაც ფუნდამენტური მნიშვნელობა ენიჭება ერიტროციტებში აღდგენილი გლუტათიონის მაღალ დონეზე შესანარჩუნებლად რათა თავიდან იქნას აცილებული სისხლის ჰემოლიზი. ცნობილია, რომ გლუკოზო-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას უკმარისობისას ვითარდება ჰემოლიზური ანემია. აღდგენილი გლუტათიონით აიცილება წყალბადის ზეუბნის უარყოფითი გავლენა ერიტროციტების სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე, კავდება ჰემოგლობინის მეთჰემოგლობინად გარდაქმნა და მისი ჰემოლიზი.

8.9. გლუკონეოგენეზი

ზემოთ აღვნიშნეთ, რომ გლუკოზის პირველადი სინთეზი ძირითადად ფოტოსინთეზის დროს ხდება, მაგრამ მცენარეულ და ცხოველურ ორგანიზმებში გამოვლენილია გლუკოზის სინთეზის კიდევ ერთი შესაძლებლობა - გლუკონეოგენეზი. გლუკონეოგენეზი უპირატესად ღვიძლში მიმდინარეობს. გლუკონეოგენეზი ფაქტიურად გლიკოლიზის შებრუნებული პროცესია. აქ არსებითია ის, რომ გლუკოზის სინთეზი ხორციელდება არა შაქრებიდან არამედ ნახშირწყალბადოვანი ნაერთებიდან, ორგანული მჟავებიდან. გლუკონეოგენეზის სუბსტრატია ლაქტატი, პირუვატი, გლიცეროლი და ალანინი. გლუკონეოგენეზი აერთიანებს მიტოქონდრიასა და ციტოპლაზმაში მიმდინარე ბიოქიმიურ პროცესებს.

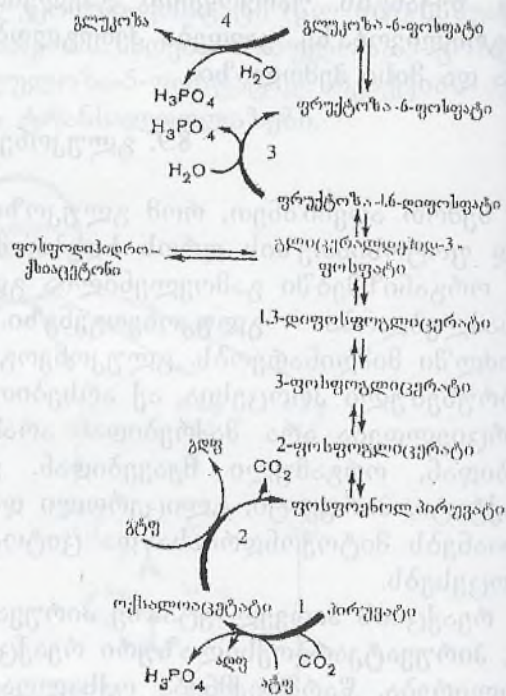
რეაქციის პირველ ეტაპზე პირუვატი შედის მიტოქონდრიაში, სადაც, პირუვატკარბოქსილაზური რეაქციის შედეგად ხდება მისი კარბოქსილირება, წარმოიქმნება ოქსალოაცეტატი, ეს უკანასკნელი აღდგება ნადH-ით, მიიღება მალატი, რომელიც ადვილად გადის მიტოქონდრიის მემბრანაში და გადადის ციტოპლაზმაში, სადაც ის კვლავ იუანგება, ხოლო მისი შემდგომი დეკარბოქსილირებისა და ფოსფორილირების შედეგად წარმოიქმნება ფოსფოენოლპირუვატი. ფოსფოენოლპირუვატიდან გლუკოზის სინთეზი არაა რთული წარმოსადგენი, თუ კარგად გავიაზრებთ გლიკოლიზის შებრუნებულ რეაქციებს (სურათი 8.9.1).

პირუვატიდან გლუკოზის სინთეზი ანუ გლუკონეოგენეზი რეგულირდება აცეტილ-კოA-თი, ამფ-ით და ატფ-ით. აცეტილ-კოA და ამფ ააქტივებს გლუკოზის სინთეზს, ატფ კი პირიქით, აკავებს პირუვატკინაზას მოქმედებას. ატფ-პიტუვარტინაზას ალოსტერიული ინჰიბიტორია და მას სასიგნალო მნიშვნელობა ენიჭება.

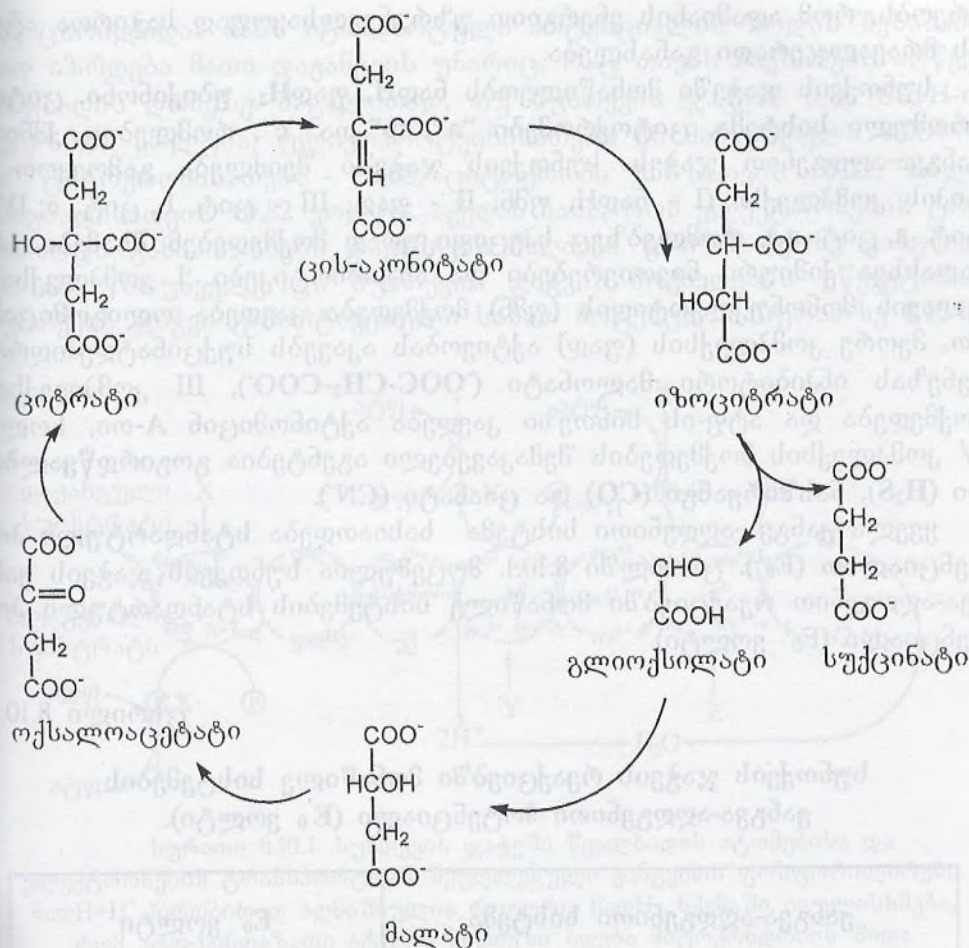
მცენარეებისა და ბაქტერიებისათვის დამახასიათებელია კიდევ ერთი საინტერესო მექანიზმი, რომელსაც დიდი როლი ენიჭება ლიმონ-მჟავა ციკლის სუქცინატი უზრუნველყოფაში და გლუკონეოგენეზში. ეს ციკლი ლიმონმჟავას ციკლის ერთგვარი მოდიფიკაციაა და მას გლ-

იოქსილატური ციკლი ეწოდება. გლუკონეოგენეზის ეს გზა უზრუნველყოფს ორი ნახშირბადის მქონე ნაერთების, მათ შორის აცეტილ-კოA-ს გამოყენებას გლუკოზის მისაღებად. პროცესი იწყება იზოლიმონის მეშვეობით, რომელიც იზოციტრატლიაზას მოქმედებით იშლება გლიოქსალატად და სუქცინატად. ვინაიდან ცხოველურ ორგანიზმებში იზოციტრატლიაზა არ არის, გლიოქსილატური ციკლით გლუკოზის სინთეზი არ ხდება. გლიოქსილატური ციკლის ძირითადი ეტაპები წარმოდგენილია სურათზე 8.9.2.

როგორც სურათიდან ჩანს, იზოციტრატლიაზას მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი უქცინატი უკვე ცნობილი მექანიზმებით მოხმარდება გლუკოზის სინთეზს, ხოლო გლიოქსილატის ეტილირებით სინთეზირდება მალატი, რომელიც ლიმონმჟავა ციკლის ტრადიციული მექანიზმებით უზრუნველყოფს იზოციტრატის ხელახალ სინთეზს. ამით მტკიცდება, რომ კოA-ში გააქტივებული ნებისმიერი წარმოშობის აცეტატის ნაშთი (ნახშირწყლები, ცხიმოვანი მჟავები, ამინომჟავები) $\text{CH}_3\text{-CO-კოA}$ -ს სახით შეიძლება გამოყენებული იყოს ნახშირწყლების, კერძოდ, გლუკოზის სინთეზშიც (სურათი 8.9.2.).



სურათი 8.9.1. პირუვატიდან გლუკოზის სინთეზი (გლუკონეოგენეზი). 1. პირუვატკარბოქსილაზა; 2. ფოსფოენოლპირუვატკარბოქსილაზა; 3. ფურუმატი-1,6-დიჰიდროგენაზა; 4. გლუკოზ-6-ფოსფატაზა.



სურათი 8.9.2 გლიოქსილატური ციკლი. ციფრებით აღნიშნულია ციკლში მონაწილე ენზიმები: 1. იზოციტრატლიაზა; 2. მალატსინთაზა; 3. მალატდეჰიდროგენაზა; 4. ციტრატსინთაზა; 5,6 - აკონიტატჰიდრატაზა.

8.10. სუნთქვის ჯაჭვი. ელექტრონების ტრანსპორტთან შეუღლებული ჟანგვითი ფოსფორილირება. სუნთქვის ჯაჭვში ატფ-ის ბიოსინთეზი

სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების ტრანსპორტთან შეუღლებულია ატფ-ის სინთეზი, რაც ჟანგვითი ფოსფორილირების სახელითაა ცნობილი. ლენინჯერის მიხედვით 70 კგ წონის ზრდასრული ადამიანი მჯდომარე მუშაობის პირობებში დღეში საშუალოდ 2800 კკალორიას ხარჯავს. სტანდარტულ პირობებში ასეთი რაოდენობის ენერგიის მისაღებად საჭიროა 384 მოლი ატფ (2800:7,3), რაც ადამიანის ორგანიზმში ატფ-ის რაოდენობას საგრძნობლად აღემატება. აქედან გამომდინ-

არეობს, რომ ადამიანის ენერგიით უზრუნველსაყოფად საჭიროა ატფ-ის მრავალჯერადი განახლება.

სუნთქვის ჯაჭვში მონაწილეობს ნადH, ფადH₂, უბიქინონი. ციტოქრომული სისტემა, ციტოქრომები "a", "b" და "c", რომლებიც ქმნიან ჟანგვა-აღდგენით ჯაჭვს. სუნთქვის ჯაჭვში შეიძლება გამოვეყოთ 4 ტიპის კომპლექსი (I - ნადH, ფმნ; II - ფად; III - ციტ. b, ციტ. c; IV - ციტ. a, ციტ. ა₃), რომლებზეც სპეციფიკურად მოქმედებენ შხამები, სხვადასხვა ქიმიური ნივთიერებები და ანტიბიოტიკები. I კომპლექსის ფლავინ მონონუკლეოტიდის (ფმნ) მოქმედება კავდება ოლიგომიცინით, მეორე კომპლექსის (ფად) აქტივობას აკავენ სუქცინატდეჰიდროგენზას ინჰიბიტორი მალონატი ($\text{OOC-CH}_2\text{-COO}^-$), III კომპლექსის მოქმედება და ატფ-ის სინთეზი კავდება აქტინომიცინ A-თი, ხოლო IV კომპლექსის მოქმედების შემაკავებელი აგენტებია გოგირდწყალბადი (H_2S), ნახშირჟანგი (CO) და ციანატი (CN^-).

ყველა ჟანგვა-აღდგენითი სისტემა ხასიათდება სტანდარტული პოტენციალით (E_0'). ცხრილში 8.10.1. მოცემულია სუნთქვის ჯაჭვის ჟანგვა-აღდგენით რეაქციებში მონაწილე სისტემების სტანდარტული პოტენციალი (E_0' ვოლტი).

ცხრილი 8.10.1.

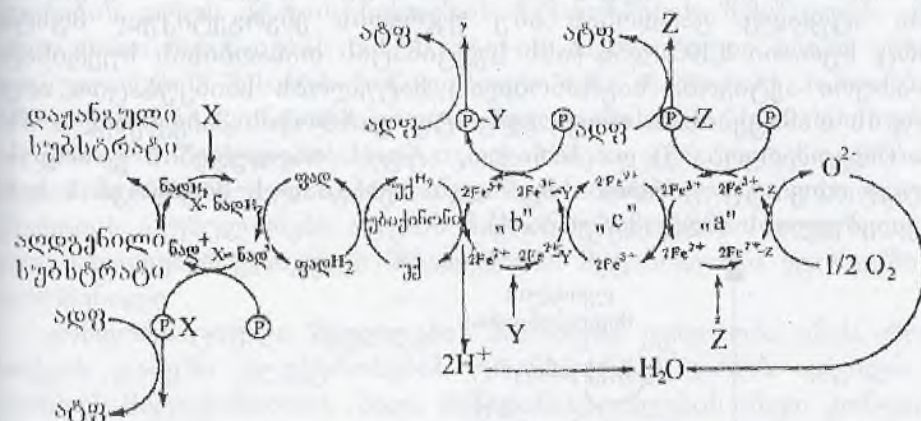
სუნთქვის ჯაჭვის რეაქციებში მონაწილე სისტემების
ჟანგვა-აღდგენითი პოტენციალი (E_0' ვოლტი).

ჟანგვა-აღდგენითი სისტემა	E_0' ვოლტი
ნად ⁺ /ნად H	-0.42
ფლავოპროტეინი	0.064
ციტოქრომი b ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+0.08
ციტოქრომი C ₁ ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+0.22
ციტოქრომი a ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$)	+0.29
ჟანგბადი/წყალი	+0.82

ცილებთან ციტოქრომების დაკავშირების შედეგად მიიღება კომპლექსები. კერძოდ, აუტოოქსიდაზური ციტოქრომი aa₃. თითოეული მათგანი შეიცავს რკინის ერთ ატომს და მათი უშუალო მონაწილეობით ხორციელდება ჟანგვა-აღდგენითი რეაქცია ($\text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+}$). დადგენილი იქნა აგრეთვე, რომ თითოეული ციტოქრომის ასოციაციაში ჰემის ერთეულთან ერთად წარმოდგენილია სპილენძის (Cu) ორი ატომი.

ციტოქრომოქსიდაზა ჰემოპროტეინია. მისი მოქმედებით ხორციელდება ჟანგბადთან შეუღლებული ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციები. როგო-

ცხრილიდან ჩანს სტანდარტული პოტენციალის ზრდის შესაბამისად იზრდება მათი დაჟანგვის უნარიც, რაც თავის მაქსიმუმს აღწევს ჟანგბადის დონეზე. მაგალითად, თუ სუნთქვის ჯაჭვის ნად⁺/ნადH-ის (E_0^1) = -0,42 ვოლტია, ფლავოპროტეინისათვის ეს მაჩვენებელი 0,064-ია, „b“ ციტოქრომისათვის - +0,08, ციტოქრომი „c“-სათვის +0,22, ხოლო ჟანგბადისათვის +0,82 ვოლტი. აქედან ჩანს, რომ ელექტრონების ტრანსპორტს განაპირობებს დაჟანგვის მაღალი უნარის მქონე ჟანგბადი და ის უზრუნველყოფს სუნთქვის ჯაჭვის მოქმედების უწყვეტობას. სუნთქვის ჯაჭვი გამარტივებული სახით მოცემულია სურათზე 8.10.1.

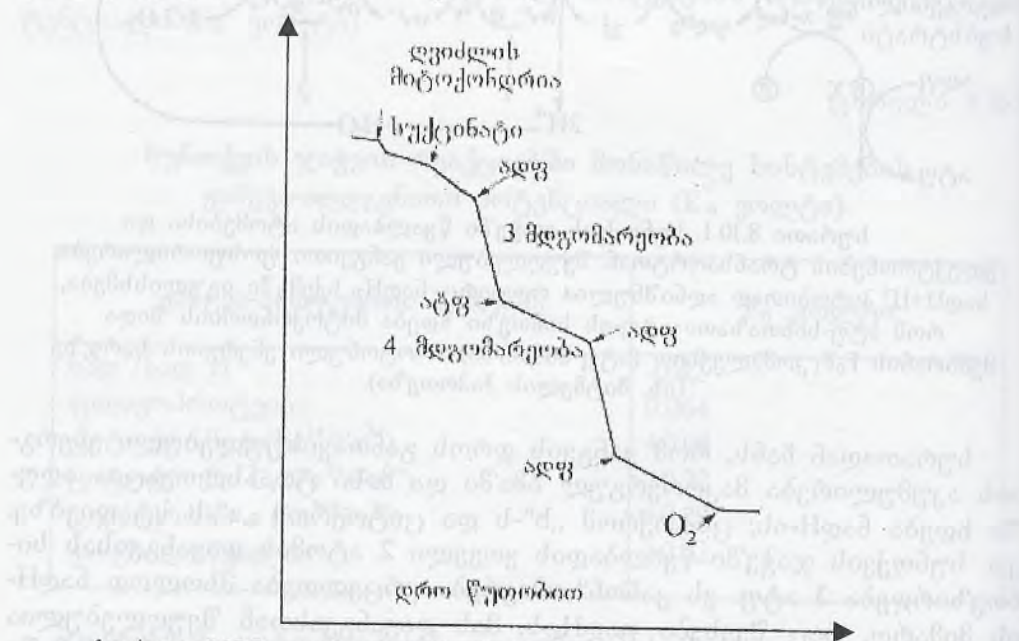


სურათი 8.10.1. სუნთქვის ჯაჭვში წყალბადის ატომებისა და ელექტრონების ტრანსპორტთან შეუღლებული ჟანგვითი ფოსფორილირება. ნადH+H⁺ პირობითად აღნიშნულია როგორც ნადH₂. სქემაში იგულისხმება, რომ ატფ-სინთაზათი ატფ-ის სინთეზი ხდება მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის F₀F₁ კომპლექსით (ატფ-სინთაზა) პროტონული ენერგიის ხარჯზე (იხ. მიტჩელის ჰიპოთეზა).

სურათიდან ჩანს, რომ ჟანგვის დროს განთავისუფლებული ენერგიის აკუმულირება მაკროერგულ ბმაში და მისი ტრანსლოკაცია ადფ-ში ხდება ნადH-ის, ციტოქრომი „b“-ს და ციტოქრომი „a“-ს სტადიებზე. ე.ი. სუნთქვის ჯაჭვში წყალბადის ყოველი 2 ატომის დაჟანგვისას სინთეზირდება 3 ატფ. ეს კანონზომიერება ვრცელდება მხოლოდ ნადH-ის მიმართ, რაც შეეხება ფადH₂-ს, მის დაჟანგვასთან შეუღლებულია 2 ატფ-ის სინთეზი. ეს კი არსებითია ჟანგვა-აღდგენით სისტემაში ელექტრონების ტრანსპორტთან შეუღლებული ენერგიის აკუმულირების საერთო მექანიზმისათვის. მოცემული სქემიდან საყურადღებოა აგრეთვე ორგანულ ნივთიერებათა წვის ერთ-ერთი საბოლოო პროდუქტის, წყლის წარმოშობა, რომელიც მიიღება უბიქინონის დონეზე წარმოქმნილი წყალბადის 2 იონის ციტოქრომი ოქსიდაზათი ციტოქრომი a-ს დაჟანგვის დროს გააქტივებულ ჟანგბადთან დაკავშირებით. ამ ეტაპზე მთავრდება აერობულ ციკლში პირუვატის სრული დაჟანგვა.

მიტოქონდრიაში სინთეზირებული ატფ გადადის ციტოპლაზმაში, ხმარდება ენერგეტიკულ პროცესებს (კუნთის შეკუმშვა, ნივთიერებათა ტრანსპორტი, სინთეზური პროცესები და სხვ.), ხოლო დეფოსფორილირების პროდუქტები, ადფ, ამფ და ფოსფორის მჟავა კვლავ გადაიტანება მიტოქონდრიაში. ამ მიზნით, მიტოქონდრიის მემბრანებში წარმოდგენილია სპეციალური სატრანსპორტო სისტემები. მიტოქონდრიის მემბრანასა და ციტოპლაზმას შორის ატფ-ისა და ადფ-ის მიმოცვლის სიჩქარე დაახლოებით 130-200 მილისეკუნდის ფარგლებში მერყეობს, გულის კუნთის ფიბრილებში ეს პროცესი უფრო სწრაფად ხდება, ნუკლეოტიდების მიმოცვლის სიჩქარე 40 მილისეკუნდია.

სუნთქვის ჯაჭვის რეგულაციაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ატფ/ადფ ფარდობას ანუ უჯრედის ენერგეტიკულ მუხტს. როგორც სურათი 8.10.2.-დან ჩანს სუქცინატის თანაობისას სუქცინატოქსიდაზური აქტივობა საგრძნობლად მატულობს საინკუბაციო არეში ადფ-ის დამატებისას, როცა ადფ/ატფ ფარდობის მაჩვენებელი იზრდება (მდგომარეობა 3) და პირიქით, ატფ-ის რაოდენობის გაზრდისას, როცა ადფ/ატფ ფარდობა მცირდება, ჟანგბადის მოხმარების სიჩქარე კლებულობს (მდგომარეობა 4).



სურათი 8.10.2. ღვიძლის სუქცინატოქსიდაზურ მოქმედებაზე ატფ-ისა და ადფ-ის გავლენა. ორდინატზე - მოხმარებული ჟანგბადის კონცენტრაცია (მკმოლი/მლ). აბსცისაზე - დრო წუთობით.

ამასთან ერთად დადგენილია, რომ დროის ერთეულში მოხმარებული ჟანგბადისა და ესთერიფიცირებული ფოსფორის რაოდენობრივი ფარდობის მაჩვენებელი, ფოსფორილირების კოეფიციენტი P/O , იცვლება ცალკეული სტადიების მიხედვით, რაც საშუალოდ, 3/1 ტოლია. ამგვარად, ყოველი ერთი ატომი ჟანგბადის შთანთქმისას სი-

ნთეზირდება 3 ატფ, გამონაკლისია 2-ოქსოგლუტარატის, სუქცინილ-კოA-ს, სუქცინატისა და ფუმარატის სტადიები, სადაც შესაბამისად სინთეზირდება 4 და 2 ატფ. სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების ტრანსპორტთან შეუღლებული ატფ-ის სინთეზი და ჟანგვითი ფოსფორილირების კოფაციენტის რაოდენობრივი მაჩვენებლები სრულ შესაბამისობაშია ექსპერიმენტულ მონაცემებთან. 1 მოლი გლუკოზის სრული დაჟანგვის დროს სინთეზირდება 38 ატფ, რაც აკუმულირებული თავისუფალი ენერგიის 40%-ს შეადგენს, დანარჩენი კი, დაახლოებით 60%, ხმარდება თერმორეგულაციის პროცესებს ან ხდება მისი განხვევა.

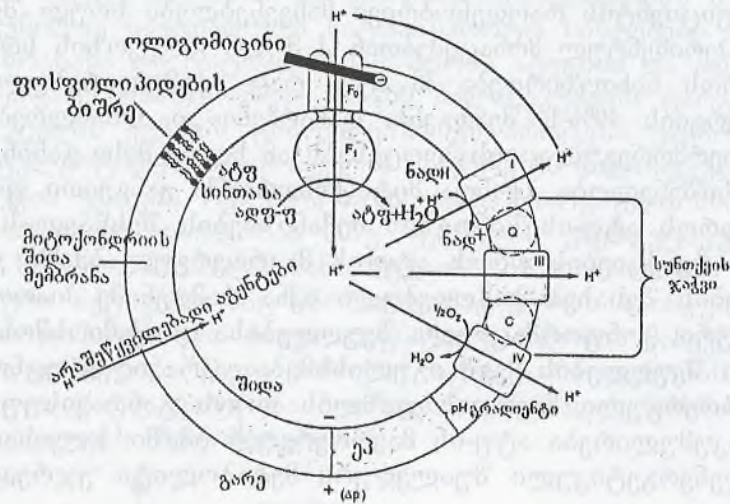
დიდი მნიშვნელობა ჰქონდა მიტოქონდრიაში ჟანგვითი ფოსფორილირების დროს ატფ-ის სინთეზის მექანიზმების შესწავლას. ჟანგვა-აღდგენითი რეაქციების დროს ატფ-ის მაკროერგულ ბმაში ენერგიის აკუმულირების შესახებ მოწოდებული იქნა რამდენიმე ჰიპოთეზა, კერძოდ ქიმიური, კონფორმაციული შეუღლებისა და ქემიოსმოსური.

ქიმიური შეუღლების ქვეშ იგულისხმება ჯერ კიდევ უცნობი შუალედი მაკროერგული ნაერთის დაშლის დროს განთავისუფლებული ენერგიის აკუმულირება ატფ-ის მაკროერგულ ბმაში. დღეისათვის ასეთი მაღალენერგეტიკული შუალედური მეტაბოლიტი უჯრედში არაა აღმოჩენილი.

კონფორმაციული შეუღლების ჰიპოთეზა ეყრდნობა იმას, რომ სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების ტრანსპორტის დროს ადგილი უნდა ჰქონდეს მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის ცილების ისეთ კონფორმაციულ ცვლილებებს, რაც მათ მაღალენერგეტიკულ ფორმას აძლევს, რელაქსაციის დროს კი, განთავისუფლებული ენერგია მოხმარდება ფოსფოესთერული მაკროერგული ბმის შექმნას და ატფ-ის სინთეზს.

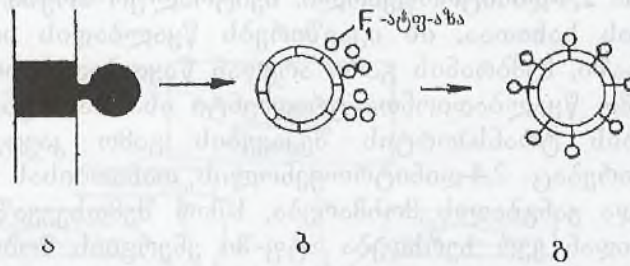
აღბათ, ყველაზე უფრო საგულისხმო და ყურადსაღებია მიტჩელის ქემიოსმოსური ჰიპოთეზა, ნივთიერებათა დაჟანგვასა და ფოსფორილირებას შორის კავშირის შესახებ, რამაც ექსპერიმენტული დასაბუთება ჰპოვა და მის ავტორს ნობელის პრემია მიენიჭა. დღეს უკვე მოგვეპოვება საგულისხმო მონაცემები ატფ-სინთეზის შესახებ. იმისათვის, რომ მოხდეს ატფ-ის სინთეზი საჭიროა მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის ჟანგვითი ფოსფორილირების სისტემის მთლიანობა და შიდა მემბრანის გასწვრივ ელექტროქიმიური პოტენციალის არსებობა, რაც პროტონული გრადიენტითაა განპირობებული. ვინაიდან მიტოქონდრიის შიდა მემბრანა გაუწვლადია პროტონებისათვის, მათი აკუმულაცია ხდება შიდა მემბრანის გარეთა ზედაპირზე და შედეგად, მისი შემჟავება, მემბრანის გარე არის pH, შიდასთან შედარებით, მცირდება. წყალბადის იონების გადაქაჩვა მიტოქონდრიის პლაზმიდან შიდა მემბრანის გარეთა ზედაპირის მიმართულებით (გარე) ხორციელდება სუნთქვის ჯაჭვის I, III და IV კომპლექსის დონეზე. პროტონების ჯამური მუხტისა და კონცენტრაციის სხვაობის შედეგად აღიძვრება ელექტროქიმიური პოტენციალი. როგორც სურათი 8.10.3.-დან ჩანს ასეთ პირობებში კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით პროტონები

მხოლოდ F_0F_1 კომპლექსის F_0 პროტონული არხით შედიან მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის შიდა მხარეს და ელექტროქიმიური ენერგიის ხარჯზე F_0F_1 ატფ-სინთაზათი ხდება ატფ-ის სინთეზი.



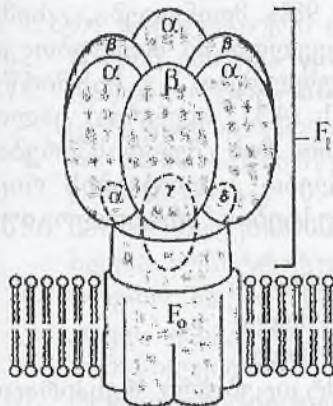
სურათი 8.10.3. ჟანგვითი ფოსფორილირების ქემიოსმოსური თეორიის პრინციპები. ეპ - ელექტრული პოტენციალი; Δp - ელექტრული მამოძრავებელი ძალა; შიდა - მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის შიდა მხარე; გარე - მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის გარეთა მხარე (ჰარპერსი, 2000).

ამგვარად, ჟანგვითი ფოსფორილირებისათვის საჭიროა მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის შიდა და გარე მხარეები იყოს იზოლირებული. სისტემის დაშლის შემთხვევაში, ყველა აუცილებელი კომპონენტის თანაობის მიუხედავად ატფ-ის სინთეზი არ ხდება. მიტოქონდრიის შიდა მემბრანიდან გამოყოფილი სუბმიტოქონდრიული კომპონენტების მაგალითზე ნაჩვენები იქნა, რომ მართალია ზოლიანი სუბმიტოქონდრიული ნაწილაკებით სატრანსპორტო ჯაჭვში გადაიტანება ელექტრონები, მაგრამ ის არაა შეუღლებული ატფ-ის სინთეზთან. ზოლიანი სუბმიტოქონდრიული ნაწილაკებისა და $85-A^0$ -ის სფერული ფორმის ნაწილაკების შერწყმის შედეგად, $85-A^0$ -ის სფერული ფორმის ნაწილაკებით მოხდა ატფ-ის სინთეზი. აქედან გაკეთებული იქნა დასკვნა, რომ $85-A^0$ -ის სფერული ფორმის ნაწილაკები, ზოლიან სუბმიტოქონდრიულ ნაწილაკებთან რეკონსტრუირებული კომპლექსის სახით მოქმედებს როგორც ატფ-სინთაზა. მიტოქონდრიის მემბრანიდან გამოყოფის შემდეგ კი *in vitro* პირობებში, როგორც ატფ-აზა. სუბმიტოქონდრიული ნაწილაკებიდან რეკონსტრუირებული ატფ-აზა სქემატურადაა მოცემული სურათზე 8.10.4.



სურათი 8.10.4. ა. მიტოქონდრიის შიდა მემბრანა F_0F_1 -ატფ-სინთაზით; ბ. სუბმიტოქონდრიული ნაწილაკები ატფ-აზათი; გ. ულტრაბერით დაშლილი მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის F_0 -ის შემცველი სუბმიტოქონდრიული ნაწილაკებითა და F_1 ფაქტორით რეკონსტრუირებული F_0F_1 -ატფ-აზა.

ატფ-სინთაზას F_1 სუბერთეული შედგება 5 განსხვავებული მოლეკულური მასის მქონე პოლიპეპტიდისაგან - $\alpha_3\beta_2\gamma\delta\epsilon$ (α - 56kDa, β - 52kDa, γ - 34kDa, δ - 14kDa, ϵ - 5kDa). მისი მოლეკულური მასა 378kDa-ია. ატფ-სინთაზას მეორე აუცილებელი კომპონენტი, მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის გამჭოლი F_0 ჰიდროფობული სეგმენტი, ხასიათდება პროტონული არხის ფუნქციით, მისი მოქმედება კავდება ოლიგომიცინით, რის გამო მისი სომბოლოა 0. F_0 , F_1 -თან შედარებით დაბალი მოლეკულური მასის მქონე კომპლექსური ცილაა, შედგება 4 განსხვავებული პოლიპეპტიდისაგან. აქედან, ერთ F_1 -ზე მოდის 8kDa მოლეკულური მასის 6 პოლიპეპტიდი, რომელთა მეშვეობით პროტონებისათვის იქმნება ტრანსმემბრანული არხი. მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაში ატფ-სინთაზას სტრუქტურულ ორგანიზაცია მოცემულია სურათზე 8.10.5.



სურათი 8.10.5. ატფ-სინთაზა მიტოქონდრიის შიდა მემბრანაში. F_1 ფრაგმენტი პოლიპეპტიდური სუბერთეულებით მიმართულია მატრიქსისაკენ, F_0 -ის სუბერთეულები განთავსებულია ლიპიდურ შრეში.

მოგვიანებით, აღმოჩენილი იქნა ნაერთები, რომლებიც ეწინააღმდეგება წყალბადიონთა გრადიენტის შექმნას და იწვევს ელექტრონების ტრანსპორტის დათიშვას ჟანგვითი ფოსფორილირებისაგან. ამ ტიპის

ნივთიერებებს პროტონოფორები უწოდეს, მათ შორის ტიპური წარმომადგენელია 2,4-დინიტროფენოლი. ნეიტრალურ არეში დინიტროფენოლი ანიონის სახითაა, ის იკავშირებს წყალბადის იონს და ასეთ მდგომარეობაში, მემბრანის გარე არედან წყალბადის იონები გადააქვს მატრიქსში, წყალბადიონთა გრადიენტი ისპობა, სუნთქვის ჯაჭვში ელექტრონების ტრანსპორტის შეკავების გამო კავდება ჟანგვითი ფოსფორილირებაც. 2,4-დინიტროფენოლის თანაობისას სუნთქვის ინტენსივობა და ჟანგბადის მოხმარება, ხშირ შემთხვევაში ძლიერდება კიდევ, ვინაიდან ვერ ხერხდება ატფ-ში ენერგიის მობილიზაცია და ორგანიზმში ინტენსიურად წარმოებს ენერგეტიკული რესურსების წვა. ამ პრინციპიდან გამომდინარე, წარმოიშვა იდეა ჟანგვითი ფოსფორილირებისა და ელექტრონების ტრანსპორტის გამთიშავი აგენტების ორგანიზმის გაცხიმიანების საწინააღმდეგოდ გამოყენების მიზნით, მაგრამ მას მძიმე შედეგები მოჰყვა, გამოიწვია მხედველობის დაზიანება, რამაც განაპირობა პროტონოფორების, როგორც ტოქსიკური ნაერთების გამოყენების აკრძალვა.

ენერგიის მობილიზაციის შეფასებისას დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სხვადასხვა პროდუქტებით კვების პირობებში სუნთქვის კოეფიციენტის დადგენას. სუნთქვის კოეფიციენტი განისაზღვრება გამოყოფილი ნახშირორჟანგისა და შთანთქმული ჟანგბადის კონცენტრაციათა ფარდობით ($[CO_2]/[O_2]$). გლუკოზის შემთხვევაში, მისი სრული დაჟანგვისას, ეს მაჩვენებელი 1-ის ტოლია. აქედან გაკეთებული იქნა დასკვნა, რომ ნახშირწყლები ნერვული ქსოვილის ძირითადი ენერგეტიკული წყაროა. რაც შეეხება ცილებს, ისინი, ნახშირწყლებთან შედარებით, ნაკლებ დაჟანგული ნაერთებია და მათი სრული დაჟანგვისათვის მეტი რაოდენობით მოიხმარება ჟანგბადი, შესაბამისად, სუნთქვის კოეფიციენტი მცირდება (0.78). ცხიმების შემთხვევაში, ეს მაჩვენებელი კიდევ უფრო დაბალია (0.71). შერეული პროდუქტებით კვებისას ცხოველების მიერ ნახშირწყლების მხოლოდ 98% მოინელება, ცხიმების – 95%, ხოლო ცილების – 92%. თუ მხედველობაში მივიღებთ კალორიების იმ რაოდენობას, რომელიც თავისუფლდება 1 გ ნახშირწყლის (4.1 კკალორია), ცხიმის (9.45) და ცილის (4.35 კკალორია) კალორიმეტრში სრული წვის დროს და მოვახდენთ მის შეპირისპირებას მათი მონელების მაჩვენებელთან, მაშინ მივიღებთ კალორიების რიცხვს, რომელიც მიგვანიშნებს საკვები პროდუქტების ფიზიოლოგიურ კალორიულობაზე:

ნახშირწყლები $4.1 \times 0.98 = 4.0$ კკალორია/მოლი

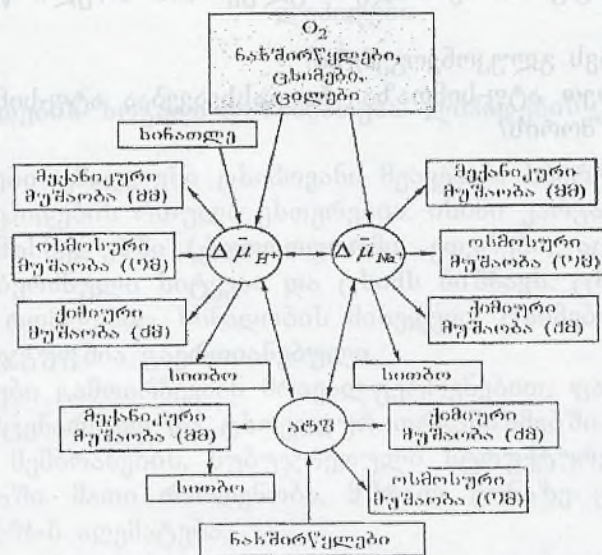
ციხიმები $9.45 \times 0.95 = 9.0$ კკალორია/მოლი

ცილები $4.35 \times 0.92 = 4.0$ კკალორია/მოლი.

ეს შედეგები ექსპერიმენტულად იქნა დამტკიცებული რესპირაციული კამერის გამოყენებით, რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ ცოცხალი ორგანიზმი ექვემდებარება ენერგიის მუდმივობის კანონს.

ნახშირწყლების დაშლის შედეგად განთავისუფლებული ენერგიის ხარჯზე სინთეზირებული ატფ-ისა და უჯრედის პროტონული ენერგი-

ის ფუნქციაში გამოყენების გზები ზოგადი სქემის სახით წარმოდგენილია სურათზე 8.10.6.



სურათი 8.10.6. ნახშირწყლების დაშლის შედეგად განთავისუფლებული ენერგიის ხარჯზე სინთეზირებული ატფ-ისა და ფუნქციაში ქიმიური ენერგიის გამოყენების გზები.

პრობლემური კითხვები:

1. რა ბიოლოგიური დანიშნულება აქვს ნახშირწყლებს?
2. რატომ ენიჭება ფოტოსინთეზს კოსმიური როლი?
3. დაწერეთ ფოტოსინთეზის სინათლისა და სიბნელის სტადიები (უანგვითი ფოტოფოსფორილირება, კალვინის ციკლი).
4. რა არის ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნის ძირითადი დანიშნულება?
5. ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნის რომელ სტადიებზე ხდება სუბსტრატული ფოსფორილირება?
6. როგორ ხდება პირუვატის უანგვითი დეკარბოქსილირება? დაწერეთ უანგვითი დეკარბოქსილირების რეაქცია B_1 ვიტამინის მონაწილეობით.
7. რომელი მეტაბოლიტით კავშირდება გლიკოლიზი და ნახშირწყლების აერობული გარდაქმნა?
8. კრებხის ციკლის რომელ სტადიებზე ხდება ფად-ისა და ნად⁺-ის აღდგენა და გტფ-ის სინთეზი?

- სტრუქტურული შორის?

თავი მცხრე

ლიპიდები

9. ლიპიდების ზოგადი დახასიათება. ლიპიდების კლასიფიკაცია

ლიპიდები უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავების, სპირტებისა და იშვიათად, ალდეჰიდების რთული ესთერებია. ისინი კარგად იხსნებიან ორგანულ გამსხნელებში (ქლოროფორმი, ეთერები, აცეტონი და სხვ.). ლიპოს – ბერძნული სიტყვაა და ცხიმს ნიშნავს. ცხიმის მონათესავე ნაერთები, რომლებიც ხსნადობის მიხედვით ცხიმების მსგავსია, ლიპიდების ჯგუფშია გაერთიანებული.

ლიპიდები გამოირჩევიან მრავალფეროვნებით, ფართოდაა გავრცელებული მცენარეულ და ცხოველურ ორგანიზმებში. ლიპიდები მონაწილეობენ მემბრანების, სუბუჯრედული სტრუქტურებისა და ენზიმების შენებაში. მათი რაოდენობა, მშრალ წონაზე გადაანგარიშებით, ხშირად 60%-ს აღემატება.

დიდია ლიპიდების ბიოლოგიური როლი. ლიპიდები წარმოადგენენ ენერგეტიკულ მასალას, აქტიურად მონაწილეობენ წყლის მეტაბოლიზმში და შუალედი პროდუქტის სახით იძლევიან ორგანულ ნაერთთა სამშენებლო მასალას. ლიპიდების ჰიდროფობული თვისება, ცილებთან ერთად, არსებითია მემბრანების სტრუქტურულ ორგანიზაციაში.

ძველი წარმოდგენები, ლიპიდების პასიური როლის შესახებ არ დადასტურდა. გაირკვა, რომ ლიპიდების მთელი რიგი წარმომადგენლები ინტენსიურ გარდაქმნას განიცდიან აგზნების დროს, მონაწილეობენ ქიმიური რეაქციების მოდულატორულ და სატრანსპორტო მექანიზმებში, მემბრანებისა და რეცეპტორების ფუნქციის გამოვლენაში და სხვა.

ლიპიდები დაყოფილია მარტივ და რთულ ლიპიდებად.

მარტივი ლიპიდების ჯგუფში გაერთიანებულია უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავებისა და სამატომიანი სპირტის გლიცეროლის რთული ესთერები, კერძოდ, ცხიმები (ტრიგლიცერიდები), ცვილები და სტერიდები.

რთული ლიპიდების შენებაში მონაწილეობს უმაღლესი რიგის ცხიმოვანი მჟავები, გლიცეროლი, ამინომჟავები, მისი გარდაქმნის პროდუქტები, ამინოსპირტი, ფოსფორის მჟავა და ნახშირწყლები. რთულ ლიპიდებში გამოიყოფა ორი ძირითადი ქვეჯგუფი: ფოსფოლიპიდები და გლიკოლიპიდები.

9.1. მარტივი ლიპიდები. ცალკეული წარმომადგენლები.

9.1.1. ცხიმები

ცხიმები ფართოდაა გავრცელებული ბუნებაში. მათი რაოდენობა სხვადასხვა ქსოვილში, ორგანოებსა და სუბუჯრედულ ფრაქციებში 50-90%-ის ფარგლებში მერყეობს. ბუნებრივი მცენარეული და ცხოველური ცხიმები არ არის ჰომოგენური და მკვეთრად განსხვავდებიან ფიზიკური და ქიმიური თვისებებით. სხვადასხვა წყაროდან 600-ზე მეტი ცხიმი გამოყოფილი, მათ შორის 420 მცენარეული წარმოშობისაა, 80-დე გამოყოფილია ხმელეთის ცხოველებიდან და 100-ზე მეტი – წყლის მობინადრებიდან.

ცხიმები, სათადარიგო ცხიმების სახით, გეხვდება მცენარეთა თესვებში, ცხოველთა კანქვეშ, ცხიმოვან ქსოვილში, სადაც ისინი, ხშირად ყოველგვარი გარდაქმნის გარეშე ინახება. მაგალითად, ცნობილია, რომ ცხერის ქონით კვებისას ძაღლის კანქვეშ გროვდება გადუშვებული ცხერის ქონი.

ფუნქციური აქტივობის და ენერგიის ინტენსიური ხარჯვისას სათადარიგო ცხიმი იშლება. გარკვეულ პირობებში, ადვილად გარდაქმნის უნარის მქონე ლაბილური ცხიმის სახით, ის შეიძლება დაგროვდეს ღვიძლში ან გამოყენებული იყოს სამშენებლო მასალად როგორც სტრუქტურული ცხიმები.

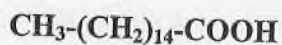
ცხიმი იცავს ორგანიზმს ტრამეებისაგან, ფრინველებს დასველებისაგან, მონაწილეობს თერმორეგულაციის პროცესებში, ასრულებს ენერგეტიკულ და სტრუქტურულ ფუნქციას.

სათადარიგო ცხიმი ადვილად ექსტრაგირდება გამხსნელებით, ციტოპლაზმური და სტრუქტურული ცხიმების ექსტრაქციისათვის კი საჭიროა სტრუქტურის წინასწარი დარღვევა და ცილების დენატურაცია.

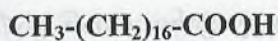
ცხიმები აშენებულია სამატომიანი სპირტის გლიცეროლისა და ცხიმოვანი მჟავებისაგან. ცხიმოვანი მჟავები გლიცეროლთან დაკავშირებულია ესთერული ბმით, მიიღება გლიცერიდები (მონო-, დი- და ტრიგლიცერიდები). თუ გლიცერიდის შენებაში ერთი და იგივე ცხიმოვანი მჟავა მონაწილეობს, ის მარტივი გლიცერიდია, თუ სხვადასხვა – რთული გლიცერიდი.

ცხიმოვანი მჟავები იყოფა ნაჯერ-, უჯერ- და ჰიდროქსიცხიმოვან მჟავებად. ქვემოთ მოცემულია იმ ცხიმოვანი მჟავების ფორმულები რომელთა ცოდნა აუცილებელია ლიპიდების მეტაბოლიზმის შესასწავლად. დანარჩენ ცხიმოვან მჟავებს თქვენ უკვე გაეცანით ორგანული ქიმიის კურსში.

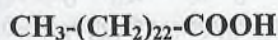
ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები



პალმიტინის მჟავა

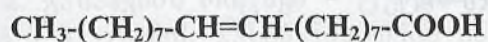


სტეარინის მჟავა



ლიგნოცერინის მჟავა

უჯერი ცხიმოვანი მჟავები



ოლეინის მჟავა



ლინოლის მჟავა



ლინოლენის მჟავა

ჰიდროქსიცხიმოვანი მჟავები



დიჰიდროქსისტეარინის მჟავა



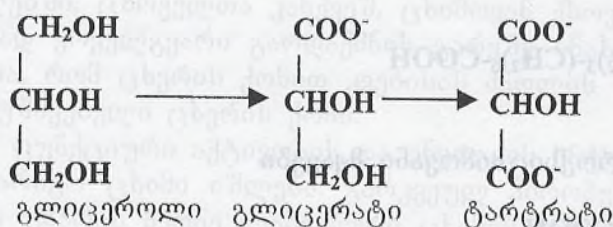
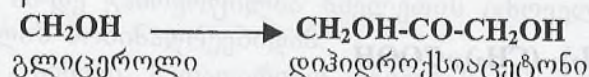
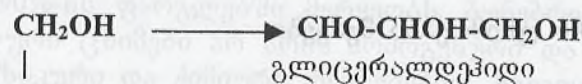
ცერებონის მჟავა

ცხიმოვანი მჟავები, ისე როგორც გლიცეროლი, განიცდის დაჟანგვას, ადღენას, მონაწილეობს გლიცერიდების სინთეზში.

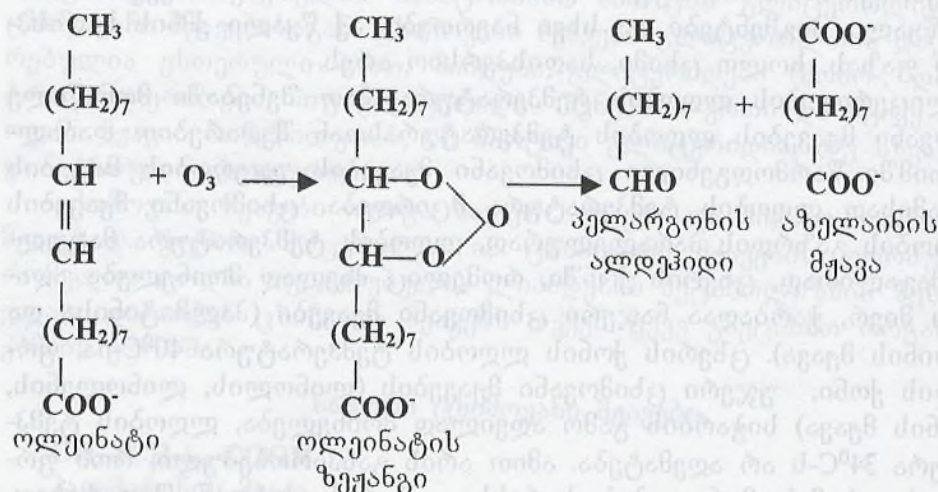
ბუნებრივი ცხიმები უპირატესად რთული გლიცერიდებია. მაგალითად, კარაქი არ არის სუფთა ცხიმი, მასში 15-18 % მინარევების სახითაა წყალი, პიგმენტები და სხვა ნაერთები. აქ წყალი ქმნის სადისპერსიო ფაზას, ხოლო ცხიმი, სადისპერსიო არეს.

გლიცერიდების ღებობის ტემპერატურა, მათ შენებაში მონაწილე ცხიმოვანი მჟავების ღებობის ტემპერატურასთან შედარებით დაბალია. ცხიმში წარმოდგენილი ცხიმოვანი მჟავების უჯერობის მატების შესაბამისად ღებობის ტემპერატურა მცირდება. ცხიმოვანი მჟავების ნაჯერობის გაზრდის პარალელურად, ღებობის ტემპერატურა მატულობს. მაგალითად, ცხვრის ქონში, რომელიც ძნელად მოინელება ადამიანის მიერ, ჭარბადაა ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავები (პალმიტინისა და სტეარინის მჟავა). ცხვრის ქონის ღებობის ტემპერატურა 40°C -ია. ფრინველის ქონი, უჯერი ცხიმოვანი მჟავების (ლინოლის, ლინოლენის, ოლეინის მჟავა) სიჭარბის გამო ადვილად მოინელება, ღებობის ტემპერატურა 34°C -ს არ აღემატება. ამით არის განპირობებული, რომ ფრინველის ცხიმის მონელების ხარისხი, ცხვრის ქონთან შედარებით, გაცილებით მაღალია.

ცხიმის კომპონენტები ცხიმის დაშლის შემდეგ განიცდიან გარდაქმნას. დაშლის შედეგად განთავისუფლებული გლიცეროლი ადვილად აღდგება, მიიღება გლიცერალდეჰიდი, დაჟანგვით – დიჰიდროქსიაცეტონი, ძლიერი დაჟანგვის შემდეგ ჯერ მიიღება გლიცერატი, ხოლო შემდეგ – ტარტრატი.



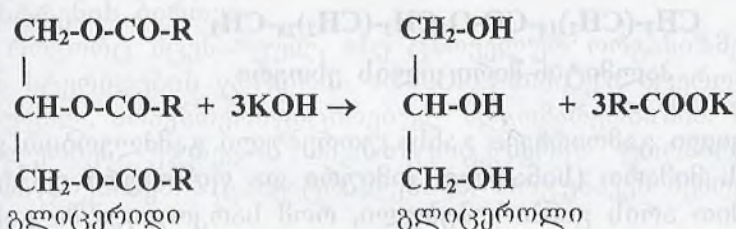
უჯერი ცხიმოვანი მჟავები განსაკუთრებით ადვილად რეაგირებენ დამჟანგავ ნაერთებთან. ოზონით დაჟანგვისას მიიღება მისი ზეჟანგი, რომელიც იშლება შესაბამის ალდეჰიდად და მჟავად. სწორედ ალდეჰიდის და მჟავას წარმოქმნით აიხსნება მაღალ ტემპერატურაზე ცხიმების დამბადება, მისი მძაფრი სუნი. კარაქისაგან განსხვავებით, მარგარინი, რომელიც ჰიდროგენიზაციის გამო ძირითადად ნაჯერ ცხიმოვან მჟავებს შეიცავს, მდგრადია მაღალი ტემპერატურისა და დამჟანგველების მიმართ.



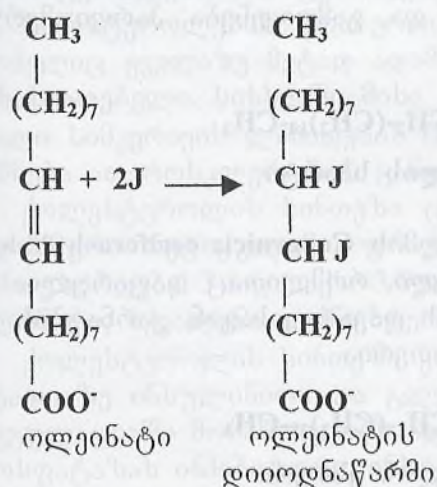
ცხიმებისათვის დამახასიათებელია რამდენიმე სპეციფიკური რეაქცია, რომელსაც ფართოდ იყენებენ პრაქტიკაში ცხიმების რაოდენობრივი და თვისობრივი შეფასების მიზნით:

1. მჟავური რიცხვი – კალიუმის ტუტის რაოდენობა მგ-ით, რომელიც საჭიროა 1 გ ცხიმის გასაანეიტრალეblად. მჟავური რიცხვი მიუთითებს ცხიმში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობრივ შემცველობაზე.

2. გასაპვნის რიცხვი – ტუტის რაოდენობა მგ-ით, რომელიც საჭიროა 1 გ ცხიმის გასაპვნისათვის ანუ მის შემადგენელ კომპონენტებლ დასაშლელად. რეაქციის შედეგად თავისუფლდება გლიცეროლი და ცხიმოვანი მჟავების მარილები.



3. იოდის რიცხვი – იოდის რაოდენობა მგ-ით, რომელიც უკავშირდება ცხიმში ან ზეთში არსებულ ცხიმოვან მჟავებს და მიუთითებს მათში უჯერი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობრივ შემცველობაზე.

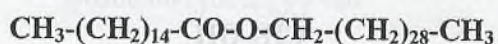


9.12. ცვილები

ცვილები უმაღლესი სპირტების და მონოკარბონის მჟავების რთული ესთერებია. ცვილებში ვხვდებით აგრეთვე ნახშირწყლებს და სურნელოვან ნაერთებს, რომელთა რაოდენობა ხშირად 50%-ს აღწევს. ცვილები წარმოდგენილია როგორც მცენარეებში, ისე ცხოველურ ორგანიზმებში. მათ ნაკლებად აქვთ ენერგეტიკული მნიშვნელობა, მა-

გრამ განუზომელია მათი დამცავი ფუნქცია. მცენარეთა ღერო, ფოთლი და ნაყოფები წყლის ზემოქმედებისაგან ცვილებითაა დაცული. ცვილები ეწინააღმდეგება მიკროორგანიზმებით დასენიანებას. ხილს შენახვა დამოკიდებულია ნაყოფის კანში ცვილების რაოდენობაზე შემცველობაზე.

ფართოდ არის ცნობილი ფუტკრის ცვილი, რომელიც ახანგრძლივებს თაფლის შენახვის ვადებს. ფუტკრის ცვილში ნანახია პალმიტინის, ცეროტინის, მონტანისა და მელისინის მჟავები, რომლებიც ცვილის, მონტანისა და მირიცილის სპირტებთან ქმნიან რთულ ესთერებს. ფუტკრის ცვილში სხვა ესთერებთან შედარებით ჭარბობს პალმიტინის მჟავასა და მირიცილის სპირტის ესთერი.



პალმიტინ-მირიცილის ესთერი

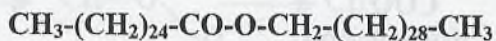
ფუტკრის ცვილი გამოირჩევა განსაკუთრებული გამძლეობით გარემო ფაქტორების მიმართ (სინათლე, ქიმიური და ფიზიკური ფაქტორები). სწორედ ამით არის განპირობებული, რომ სარკოფაგებში გამოვლენილია რამდენიმე ათასწლეული ასაკის ფუტკრის ცვილი.

ცხოველური ცვილი ლანოლინი იცავს კანს და თმებს წყლის გვერე ზემოქმედებისაგან. კაშალოტების თავის ქალას ღრუებიდან გამოყოფილია სპერმაცეტის ზეთი, რომელიც პალმიტინის მჟავასა და ცვილის სპირტის რთული ესთერია და გამოიყენება პარფიუმერულ მრეწველობაში.



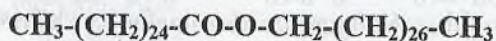
პალმიტინ-ცეტილის სპირტი

ბრაზილიაში გავრცელებული პალმის *Copernicia cerifera*-ს სახეობიდან გამოყოფილია კარნაუბის ცვილი, რომლითაც დაფარულია პალმის ფოთლები და იცავს მას წყლის დაკარგვისაგან. კარნაუბის ცვილი ცერიტინ-მირიცილის რთული ესთერია.



ცერიტინ-მირიცილის ესთერი

ბუნებრივი ნახშირიდან და ტორფიდან, ორგანული გამსხნელებით, ექსტრაგირებულია მონტანის ცვილი რომელიც მონტანის მჟავასა და შესაბამისი სპირტისაგანაა აშენებული.



მონტან-მონტანის ესთერი

9.1.3. სტერიდები და სტეროლები, ნაღვლის მჟავები

სტერიდები არომატული ბირთვის მქონე სპირტების, სტეროლებისა და უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავების რთული ესთერებია, ამიტომ სტერიდები ექვემდებარება გასაპნას. ცხიმოვანი მჟავებიდან მათ შენებაში მონაწილეობს ოლეინის, პალმიტინის და სტეარინის მჟავები, შეიათად, სხვა ცხიმოვანი მჟავებიც. სტერიდების ერთ-ერთი წარმომადგენელია პალმიტოქოლესტერიდი ანუ ქოლესტერინისა და პალმიტინის მჟავას რთული ესთერი, რომელიც განიცდის გასაპნას და მღვება ქოლესტეროლად და პალმიტინის მჟავად.

სტეროლები, თავისუფალი, არაესთერიფიცირებული ნაერთებია. სტეროლების სტრუქტურული საფუძველია ციკლოპენტანპერჰიდროფანანტრენის ბირთვი.

როგორც მცენარეულ, ისე ცხოველურ ორგანიზმებში სტეროლებთან სტერიდების ფარდობა არის 10:1-თან, ე.ი სტეროლების 90 % თავისუფალ, არაესთერიფიცირებულ მდგომარეობაშია. სტეროლები მონაწილეობენ უჯრედის მიკროსტრუქტურის ფორმირებაში, ბაქტერიული ტოქსინების განეიტრალებაში, თრგუნავენ ჰემოლიზურ პროცესებს.

სტეროლები ნაღვლის მჟავების აქტიური საწყისია, მათ გარდაქმნასთან დაკავშირებულია სასქესო ჰორმონებისა და D ჯგუფის ვიტამინების სინთეზი. წარმოშობის მიხედვით სტეროლებს ყოფენ ცხოველურ (ხოოსტეროლები) და მცენარეულ (ფიტოსტეროლები) სტეროლებად.

ხოოსტეროლების ერთ-ერთი წარმომადგენელია ქოლესტეროლი, რომელიც ყველაზე მეტად ადამიანისა და ცხოველისათვის არის დამახასიათებელი. სისხლში მისი სიჭარბისას იზრდება დაბალი და მაღალი სიმკვრივის ლიპიდების (LDL/HDL) ფარდობის მაჩვენებელი და იქმნება ათეროსკლეროზის განვითარების პირობა.

ქოლესტეროლის სინთეზი ციტოზოლსა და მიკროსომულ (ენდოპლაზმური რეტიკულუმი) ფრაქციაში 5 ეტაპად მიმდინარეობს: ჯერ სინთეზირდება 3-ჰიდროქსი-3-მეთილ-გლუტარულ-კოA (HMG-კოA), მეფალონატი, სქვალენი, ლანოსტეროლი და ბოლოს ქოლესტეროლი.

ქოლესტეროლის სინთეზი კონტროლდება HMG-კოA რედუქტაზას სტადიაზე ინსულინითა და გლუკაგონით. ქოლესტეროლის სინთეზის რეგულაციაში მონაწილეობს ადენილატციკლაზა, ც-ამფ და პროტეინფოსფატაზას ინჰიბიტორი. ინსულინის თანაობისას აქტივდება პროტეინფოსფატაზას, ხოლო გლუკაგონით კი – ადენილატციკლაზას მოქმედება, ძლიერდება ც-ამფ-ის სინთეზი, რაც თავის მხრივ ააქტივებს პროტეინფოსფატაზას ინჰიბიტორის მოქმედებას, დღეღამეში სინთეზირებული ქოლესტეროლის რაოდენობა დაახლოებით 500 მგ-ია.

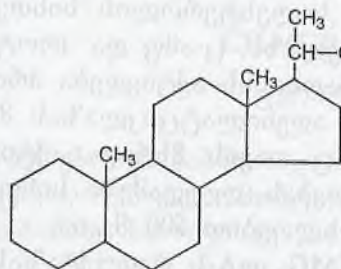
ქოლესტეროლის გავლენით კავდება HMG-კოA-ს რედუქტაზას აქტივობა და სისხლში ქოლესტეროლის ესთერების შეწოვა. ქოლესტეროლის დაჟანგვის შედეგად მიიღება 7-დეჰიდროქოლესტეროლი, რომ-

ელიც, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით გარდაიქმნება ვიტამინ D₃-ად. ქოლესტეროლის გარდაქმნის პროდუქტები, კოპროსტეროლის სახით, გამოიყოფა განავალში.

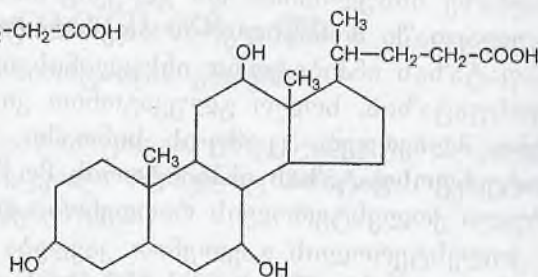
ქოლესტეროლის დაჟანგვის პროდუქტებიდან ყურადღებას იპყრობს სტეროიდები, რომელთაც მიეკუთვნება ნაღვლის მჟავებიც.

ნაღვლის მჟავები ზედაპირულად აქტიური ნაერთებია და ააქტივებენ ცხიმის დაშლას მცირე ზომის ნაწილაკებად. სასაზღვრო ზონის გაზრდის გამო აღვილდება ცხიმოვანი მჟავების შეწოვა და ცხიმებზე ენზიმ ლიპაზას მოქმედება. ნაღვლის მჟავების სინთეზი წარმოებს ღვიძლში, საიდანაც ის გადაედინება ნაღვლის ბუშტში და სპეციალური სადინარით - თორმეტგოჯა ნაწლავში, სადაც ინტენსიურად მიმდინარეობს ლიპიდების დაშლა. ნაღვლის ბუშტში, ანთების უბანში წარმოქმნილი ნაღვლის ქვების 90% ქოლესტეროლია. ნაღვლის მჟავების ქიმიური შენება გაირკვა მას შემდეგ, რაც დადგენილ იქნა არაბუნებრივი ნაერთის, ქოლანის მჟავას სტრუქტურა. ნაღვლის მჟავებიდან აღსანიშნავია: 3,7,12-ტრიჰიდროქსიქოლანის მჟავა ანუ ქოლის მჟავა, 3,12-დიჰიდროქსიქოლანის მჟავა ანუ დეზოქსიქოლის მჟავა და 3-მონოჰიდროქსიქოლანის მჟავა ანუ ლიტოქოლის მჟავა. ნაღვლის მჟავების 2/3-დი მჟავაამიდური ბმით შეწყვილებულია გლიკოკოლთან ($\text{NH}_3^+-\text{CH}_2-\text{COO}^-$), 1/3 კი ტაურითან (ამინომჟავა ცისტეინის დეკარბოქსილირებისა და დაჟანგვის პროდუქტი - $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$), შესაბამისად მიიღება გლიკოქოლის და ტაუროქოლის მჟავები, რომელთა საშუალებით სწრაფად ხდება წყალში უხსნადი პროვიტამინებისა და ცხიმოვანი მჟავების შეწოვა ნაწლავებით. ღვიძლისა და ნაღვლის ბუშტის ნაღველი განსხვავდება ქიმიური შედგენილობის მიხედვით. ნაღვლის ბუშტის ნაღველში ნაღვლის მჟავების რაოდენობა, ღვიძლთან შედარებით, დაახლოებით 10-15-ჯერ მეტია, ქოლესტეროლის რაოდენობა კი - 4-ჯერ.

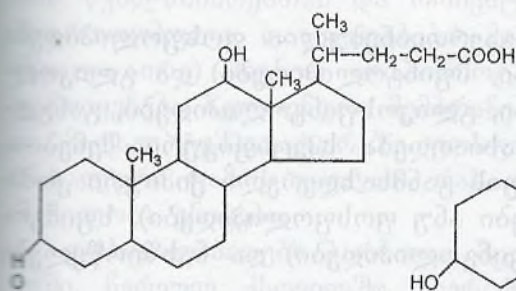
ქოლესტეროლი წყალში არ იხსნება. ნაღველში მისი ხსნადობა ნაღვლის მჟავების მარილებით არის განპირობებული. ნაღვლის მჟავების სინთეზი და ღვიძლიდან მისი ტრანსპორტი რეგულირდება ცდომილი ნერვით და ჰუმორულად, ქოლეცისტოკინინით. ღვიძლში ნაღვლის მჟავების ცირკულაციას ენტეროჰეპატიტური ცირკულაცია ეწოდება.



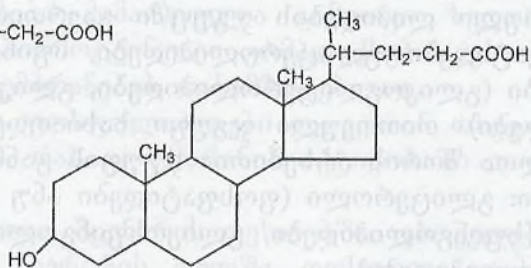
ქოლანის მჟავა
(ბუნებაში არ გვხვდება)



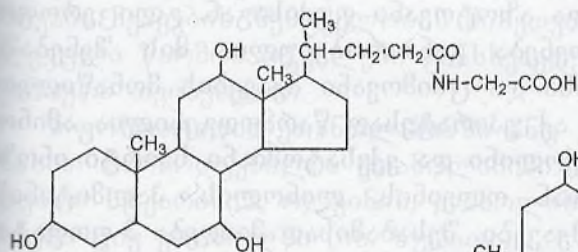
3,7,12-ტრიჰიდროქსიქოლანის მჟავა
(ქოლის მჟავა)



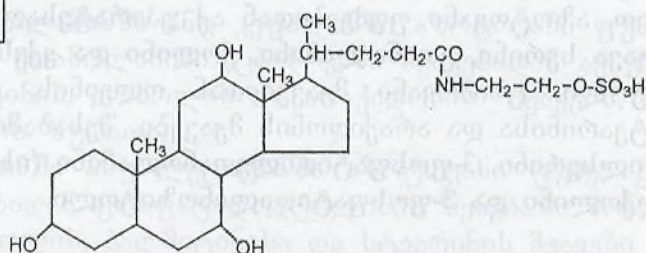
3,12-დიჰიდროქსიქოლანის მჟავა
(დეზოქსიქოლის მჟავა)



3-მონოჰიდროქსიქოლანის მჟავა



გლიკოქოლის მჟავა



ტაუროქოლის მჟავა

ზოოსტეროლებისაგან განსხვავებით, ფიტოსტეროლები დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა. ფიტოსტეროლები ჭარბი რაოდენობითაა მცენარის თესლებში, სოკოებში. სიბნელეში თესლის გაღივებისას სტეროლების რაოდენობა მატულობს.

ფიტოსტეროლებს განეკუთვნება ერგოსტეროლი (მათრობელა სოკო, საფუარი), რომელიც ულტრაიისფერი სხივების ზემოქმედებით D₂ ვიტამინად გარდაიქმნება.

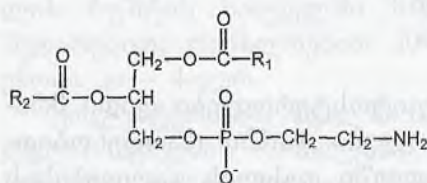
სიტოსტეროლი და სტიგმასტეროლი ტიპური მცენარეული სტეროლებია და შესაბამისად წარმოდგენილია სოიასა და ხორბლის თესლის ჩანასახის ზეთებში. სტეროლები აღმოჩენილია აგრეთვე წყალმცენარეებსა და ზღვაში მობინადრე ცხოველებში. მცენარეებში მათი ფუნქცია, ცხოველურ ორგანიზმებთან შედარებით, ნაკლებადაა შესწავლილი, მაგრამ, სავარაუდოა, რომ უჯრედზე მოქმედების თვალსაზრისით, ცხოველურ სტეროლებთან მათ ბევრი რამ აქვთ საერთო.

9.2. რთული ლიპიდები

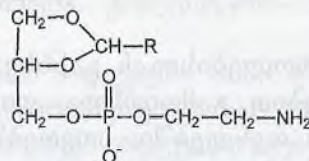
რთული ლიპიდების ჯგუფში გაერთიანებულია ფოსფოლიპიდები (ფოსფატიდები, გლიცეროლიპიდები, სფინგოლიპიდები) და გლიკოლიპიდები (გლიკოგლიცეროლიპიდები, გლიკოსფინგოლიპიდები, განგლიოზიდები). თითოეული ჯგუფი ხასიათდება სპეციფიკური შენებით, რომელთა შორის არსებითია ჯგუფის განმსაზღვრელი ქიმიური კომპონენტი: გლიცეროლი (ფოსფატიდები ანუ ფოსფოლიპიდები), სფინგოზინი (სფინგოლიპიდები, გლიკოსფინგოლიპიდები) და ნახშირწყლები (გლიკოლიპიდები).

9.2.1. ფოსფატიდები

ფოსფატიდები, კერძოდ, გლიცეროფოსფოლიპიდები აშენებულია სამატომიანი სპირტის გლიცეროლისაგან, ცხიმოვანი მჟავებისაგან, ფოსფორის მჟავას ნაშთისა და აზოტოვანი ფუძისაგან. გლიცეროფოსფოლიპიდების მრავალფეროვნება განპირობებულია მის შენებაში სხვადასხვა აზოტოვანი ფუძისა და ცხიმოვანი მჟავების მონაწილეობით. აზოტოვანი ფუძეებიდან აქ უპირატესად წარმოდგენილია ამინომჟავა სერინი, ეთანოლამინი, ქოლინი და ექვსატომიანი სპირტი ინოზიტოლი, ცხიმოვანი მჟავებიდან ოლეინის, ლინოლის, პალმიტინის, სტეარინისა და არაქიდონის მჟავები. შესაბამისად მიიღება 3-ფოსფატიდილსერინი, 3-ფოსფატიდილეთანოლამინი (იხ.სურათი), 3-ფოსფატიდილქოლინი და 3-ფოსფატიდილინოზიტოლი.



ფოსფატიდილეთანოლამინი
(კეფალინი)



აცეტალფოსფატიდი

ფოსფატიდებიდან ყურადღებას იპყრობს აცეტალფოსფატიდები, (იხ. სურთი) რომლებიც გამოირჩევა განახლების დიდი სიჩქარით და ფოსფატიდილინოზიტოლები, სადაც აზოტოვანი ფუძის ნაცვლად წარმოდგენილია 6 ატომიანი სპირტი ინოზიტოლი.

გლიცეროფოსფოლიპიდები ცხიმის მსგავსი ნივთიერებებია. მათში შემავალი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების ხარჯზე ადვილად იჟანგებიან ჰაერზე, იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში. წყალში გახსნით მიიღება კოლოიდური თვისების ემულსია. ფოსფოლიპიდები ცილებთან ერთად წარმოქმნიან ფოსფოლიპოპროტეინულ კომპლექსებს, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედებისა და სუბუჯრედული სტრუქტურების მემბრანების შენებაში.

პოლარული ჯგუფებით ისინი ურთიერთქმედებენ ელექტროლიტების წყალხსნარებთან და ორიენტირებული არიან წყლისკენ, ხოლო ჰიდროფობული დაჯგუფებები მიმართულია გამყოფი ზედაპირიდან (წყალი-აირი) შიგნით. ლიპოპროტეინული კომპლექსების ეს თვისება გამოიყენება ხელოვნური მემბრანების დასამზადებლად.

მაღალ ტემპერატურაზე ფოსფოლიპიდები ღლვებიან თხევადი კრისტალური ფაზის გავლით, რასაც მემბრანის აქტივობაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება.

ფოსფოლიპიდები ჭარბადაა მცენარის თესლებში, ცხოველების გულში, ნერვულ ქსოვილში, კვერცხის გულში. ფოსფოლიპიდების ანუ ფოსფატიდების სახელწოდება აზოტოვანი ფუძიდანაა ნაწარმოები.

3-ფოსფატიდილსერინში აზოტოვანი ფუძის სახით წარმოდგენილია ამინომჟავა სერინი. 3-ფოსფატიდილსერინი ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობის 5%-ს არ აღემატება. აღმოჩენილია უჯრედის მემბრანებში, შედარებით ჭარბი რაოდენობითაა ნერვულ ქსოვილში. ცხიმოვანი მჟავების შემცველობის მიხედვით 3-ფოსფატიდილსერინის ცალკეული წარმომადგენლები განსხვავდებიან შენებითა და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით.

3-ფოსფატიდილეთანოლამინში ანუ კეფალინში აზოტოვანი ფუძის სახით წარმოდგენილია ეთანოლამინი. ცხიმოვანი მჟავებიდან აქ ვხვდებით სტეარინის, ოლეინის, ლინოლის და არაქიდონის მჟავებს, იხსნება ცივ ეთანოლში (იხ. სურათი).

3-ფოსფატიდილქოლინში ანუ ლეციტინში აზოტოვანი ფუძეა ქოლინი. ცხიმოვანი მჟავებიდან ფოსფატიდილქოლინის შენებაში მონაწილეობს ოლეინის, ლინოლის, პალმიტინისა და სტეარინის მჟავები.

ფოსფოლიპიდების ცალკეული წარმომადგენლებიდან განახლების დიდი სიჩქარით გამოირჩევა აცეტალფოსფატიდები ანუ პლაზმალოგენები, რომლებიც ჭარბადაა მცენარისა და ცხოველის ახალგაზრდა ნაწილებში. აცეტალფოსფატიდები ლეციტინისა და კეფალინის ანალოგებია, განსხვავება იმაში ვლინდება, რომ აქ ორი ცხიმოვანი მჟავას ნაცვლად წარმოდგენილია ერთი ალდეჰიდური ფორმა, ნახევარაცეტალის სახით.

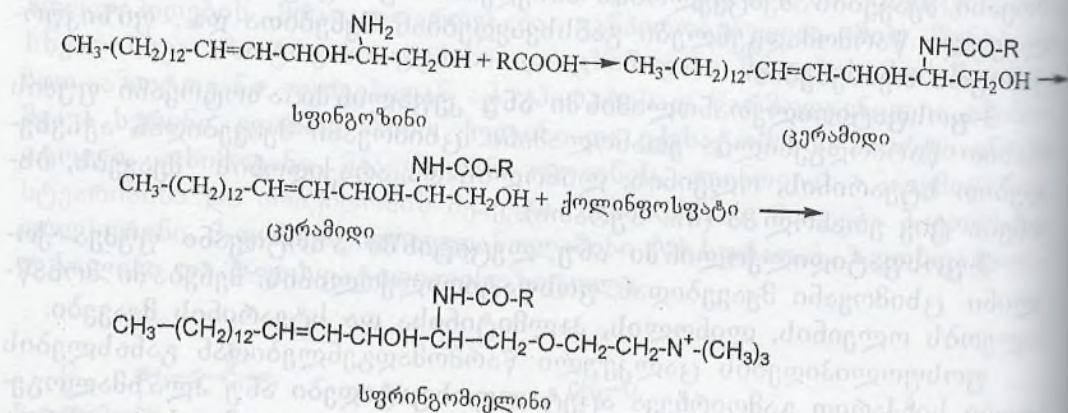
3-ფოსფატიდილინოზიტოლი ფოსფატიდების განსაკუთრებული ჯგუფია, სადაც ფოსფატიდების დამახასიათებელი ძირითადი კომპონენტებიდან აზოტოვანი ფუძე შეცვლილია ექვსატომიანი სპირტით – ინოზიტოლით. ფოსფატიდილინოზიტიდები ინოზიტოლის დონეზე განიცდიან ფოსფორილირებას, მიიღება მონო-, დი-, ტრი- და პოლიფოსფოინოზიტიდები. დიფოსფოინოზიტიდები გამოყოფილია თავის ტვინიდან. განსაკუთრებით მდიდარია ფოსფატიდილინოზიტიდებით ზურგის ტვინის ნერვული ბოჭკოების მიელების მემბრანები. ინოზიტოლის ფოსფორილირება უპირატესად ხდება მე-3 და მე-4 მდგომარეობაში.

3-ფოსფატიდილინოზიტიდები აქტიურად მონაწილეობენ ქოლინგულის მემბრანების აგზნების პროცესებში და გამოირჩევიან განახლების დიდი სიჩქარით.

9.2.2. სფინგოლიპიდები

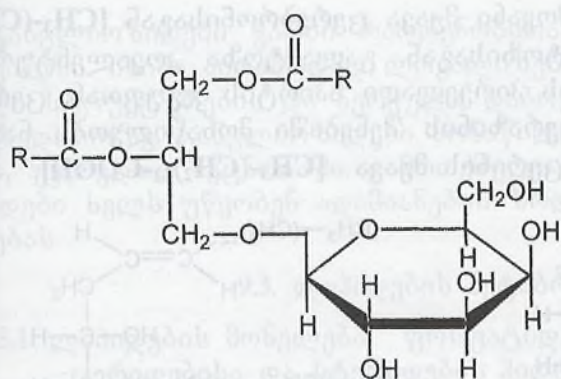
სფინგოლიპიდების შენებაში გლიცეროლის ნაცვლად წარმოდგენილია ამინოსპირტი სფინგოზინი. ფოსფატიდებისაგან განსხვავებით აქ ცხიმოვანი მუავა კარბოქსილის ჯგუფით დაკავშირებულია არა სპირტის, არამედ ამინის ჯგუფთან.

სფინგოზინის ამ ტიპის N-აცილ წარმოებულებს ცერამიდებს ეწოდება და ისინი სფინგოლიპიდების სტრუქტურული საფუძველია. ცერამიდთან ფოსფორილირებული აზოტოვანი ფუძის, ფოსფორილქოლინის დაკავშირების შედეგად მიიღება სფინგოლიპიდების ტიპური წარმომადგენელი სფინგომიელინი.

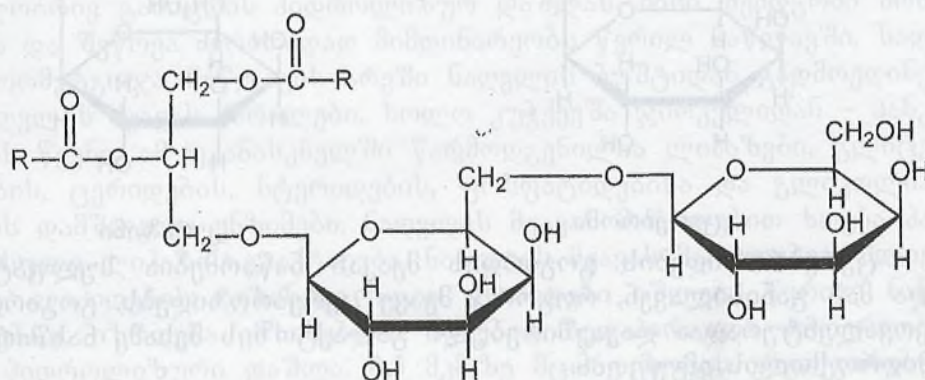


9.2.3. გლიკოლიპიდები

გლიკოლიპიდების შენებაში მონაწილეობს ნახშირწყალი, კერძოდ ჰექსოზა. ის შეიძლება დაუკავშირდეს გლიცეროლს ან სფინგოზინს შესაბამისად, მიიღება გლიკოგლიცეროლიპიდი და გლიკოსფინგოლიპიდი. გლიკოგლიცეროლიპიდებში უპირატესად წარმოდგენილია გალაქტოზა, რომელიც ფოსფორის მუავას გარეშე კოვალენტურად უკავშირდება გლიცეროლს.



მონოგალაქტოზილდიაცილგლიცერიდი



დიგალაქტოზილდიაცილგლიცერიდი

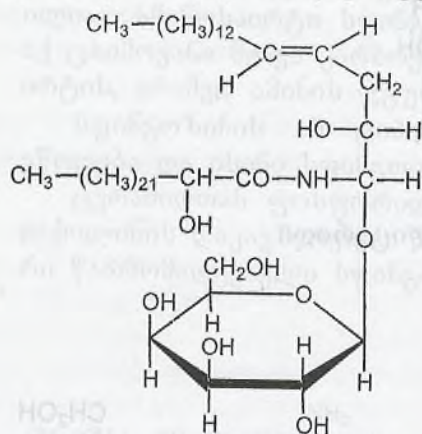
როგორც მონო-, ისე დიგალაქტოზილდიაცილგლიცერიდი გამოყოფილია მცენარეული და ცხოველური ქსოვილებიდან. ისინი მონაწილეობენ ნივთიერებათა ცვლაში და მემბრანების სტრუქტურულ ორგანიზაციაში.

გლიკოლიპიდების მეორე, გლიკოსფინგოლიპიდების ჯგუფში გაერთიანებულია ცერებროზიდები, სულფატიდები და განგლიოზიდები. გლიკოსფინგოლიპიდების შენებაში მონაწილეობს უპირატესად გალაქტოზა. სფინგოლიპიდებისაგან განსხვავებით, ის ფოსფორის მქონე გარეშე კოვალენტურადაა დაკავშირებული ლიპიდურ კომპონენტთან - ცერამიდთან.

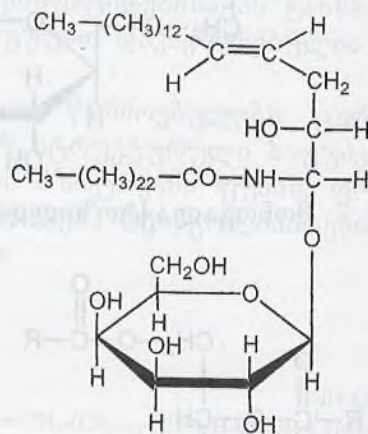
გლიკოსფინგოლიპიდები დიდი რაოდენობითაა მემბრანებში, განსაკუთრებით ნერვულ ქსოვილში. მრავალი სფინგოლიპიდი რეცეპტორულ ფუნქციას ასრულებს, მონაწილეობს უჯრედის იმუნური თვისების ფორმირებაში, უჯრედთა შეცნობის მექანიზმებში და სხვ.

გლიკოსფინგოლიპიდებიდან ცერებროზიდების ერთ-ერთი წარმომადგენელია ცერებრონი, რომელიც პირველად თავის ტვინიდან იქნა გამოყოფილი (ცერებრუმ - თავის ტვინი). ცერებრონი აშენებულია

ცერამიდის, ჰიდროქსიცხიმოვანი მჟავა ცერებრონისაგან $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{21}-\text{CHOH}-\text{COOH}]$ და გალაქტოზისაგან. გალაქტოზა კოვალენტურად დაკავშირებული ცერამიდის პირველადი სპირტის ჯგუფთან. ცერებრონისაგან განსხვავებით, კერაზინის შენებაში მონაწილეობს ნახევარ-ცხიმოვანი მჟავა - ლიგნოცერინის მჟავა $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{22}-\text{COOH}]$.



ცერებრონი



კერაზინი

ცერებროზიდების გოგირდის მჟავას ნაწარმებია სულფატიდები და მას განიხილავენ, როგორც მჟავე ცერებროზიდებს. გოგირდმჟავა კოვალენტურადაა დაკავშირებული გალაქტოზის მესამე ნახშირბადის ჰიდროქსილის ჯგუფთან.

გლიკოსფინგოლიპიდებიდან განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს განგლიოზიდები. განგლიოზიდების შენებაში მონაწილეობს სფინგოზინი, უმაღლესი რიგის ცხიმოვანი მჟავა, ერთი ან რამდენიმე მოლეკულა ნახშირწყალი, ნეირამინის მჟავა (მანოზამინისა და პირუვატის კონდენსაციის პროდუქტი) და აცეტილირებული ნეირამინის მჟავა ანუ სიალის მჟავა.

განგლიოზიდების (G) კლასიფიკაცია ემყარება მათ შენებაში მონაწილე სიალის მჟავეების რაოდენობას. მაგალითად, მონო-, დი- და ტრისიალომჟავეების მიხედვით განგლიოზიდები შესაბამისად აღინიშნება **GM**, **GD** და **GT**-თი. ერთ-ერთი ტიპური მონოსიალოგანგლიოზიდია (GM), გამოყოფილი და კრისტალური სახით იქნა მიღებული ცხენის ერითროციტებიდან. გაირკვა, რომ ის აშენებულია სფინგოზინის, ლიგნოცერინის მჟავას, გლუკოზის, გალაქტოზისა და სიალის მჟავასაგან. ქვემოთ მოცემულია ტიპური **GM₁** განგლიოზიდი.

სერ - გლუ - გალ - N-აცეტილ-გალაქტოზამინი - გალ

|
სიალის მჟავა

GM₁ განგლიოზიდი

განგლიოზიდები ჭარბი რაოდენობითაა ძუძუმწოვრების ნერვულ ქსოვილში. ისინი ძირითადად ლოკალიზებულია უჯრედის, სუბუჯრედული სტრუქტურების და ნერვული დაბოლოებების მემბრანის გარეთა ზედაპირზე. განგლიოზიდები მონაწილეობენ მემბრანულ პროცესებში, უჯრედთა შეცნობაში. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ განგლიოზიდები ხელს უწყობენ ადამიანების ზრდასა და ინტელექტის ფორმირებას.

9.3. ლიპიდების მეტაბოლიზმი

9.3.1. ლიპიდების მონელება. ფოსფატიდების, სფინგომიელინების, ცერიდებისა და სტერიდების ჰიდროლიზური დაშლა

პირის ღრუში მოხვედრილი ლიპიდები მუშავდება მექანიკურად, ნაწილობრივ განიცდის ჰიდროლიზურ დაშლას. მისი შემდგომი მონელება და შეწოვა ძირითადად მიმდინარეობს წვრილ ნაწლავში, სადაც თორმეტგოჯა ნაწლავის არეში ნაღვლის ბუშტიდან გადმოედინება ნაღვლის მჟავას მარილები, ხოლო კუჭქვეშა ჯირკვლიდან – პანკრეასის წვენი. ამ უკანასკნელში წარმოდგენილია ლიპაზები, გლიცერიდების, ცერიდების, სტერიდების, ფოსფატიდებისა და გლიკოლიპიდების დამშლელი ენზიმები. ნაღვლის მჟავას მარილებით ხდება პანკრეასული ლიპაზას გააქტივება. ნაღვლის მჟავას მარილებით ძლიერდება ლიპიდების დეჰინტეგრაცია. ლიპიდები იშლება წვრილ ნაწილაკებად, იზრდება ენზიმებთან შეხების ზედაპირი და ძლიერდება მათი ჰიდროლიზური დაშლა. 0,5 მკმ-ზე მცირე ზომის ემულგირებული ცხიმის წვეთები ანუ ხილომიკრონები გადის ნაწლავის კედელში და მოუნელებლად გადადის ლიმფურ სისტემასა და სისხლში.

ლიპიდები, როგორც ენერგიის წყარო და სამშენებლო მასალა, ინტენსიურად მოიხმარება ადამიანის მიერ. მთელი სიცოცხლის მანძილზე საშუალო წონის ადამიანი საკვებად დაახლოებით 1,3 ტონა ცხიმს იყენებს, რაც დღიური საკვები ნორმით 50-70გ-ს შეადგენს. აქედან 10-15გ უჯერი ცხიმოვანი მჟავებია, 8-12გ – ფოსფოლიპიდები, 0,5გ – ქოლესტეროლი. საშუალო მონაცემებით, ლიპიდების ასეთ რაოდენობაში აკუმულირებულია 400-600 კკალორია.

ცხიმების მაღალი ენერგეტიკა განპირობებულია იმით, რომ ის ნახშირწყლებთან შედარებით ნაკლებ დაჟანგულია და სრული წვისათვის გამოიყენება ჟანგბადის გაცილებით მეტი რაოდენობა. ჟანგბადის გაძლიერებული მოხმარება განაპირობებს წყლის დიდი რაოდენობით წარმოშობას, ამიტომ ცხიმებს განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება წყლის რეგულაციის პროცესებში. ცნობილია, რომ აქლემის კუხში დაგროვილი ცხიმების წვის დროს განთავისუფლებული წყალი სრულიად საკმარისია იმისათვის, რომ აქლემმა შედარებით ხანგრძლივად გაუძლოს უდაბნოში უწყლობას. მაგალითად, ერთი მოლი 6 ნახშირბადიანი

ცხიმოვანი მჟავები, ერთი მხრივ, გამოიყენება ლიპიდების ხელახალი სინთეზისათვის, ხოლო მეორე მხრივ, შეიძლება დაიჟანგოს. ლაქანგვის შედეგად წარმოშობილი აცეტილ-კოA განიცდის სრულ წვას ლიმონმჟავას ციკლში ან როგორც სამშენებლო მასალა მოიხმარება სხვადასხვა ნივთიერებათა სინთეზში.

ცერიდები და სტერიდები ჰიდროლიზურად იშლება სპეციფიკური ესთერაზების მოქმედებით. რეაქციის შედეგად მიიღება ცხიმოვანი მჟავები და სპირტები.

ფოსფატიდების დაშლა შედარებით რთულად მიმდინარეობს. მონაწილეობს 5 ტიპის ფოსფოლიპაზა – A_1 , A_2 , C, D და ლიზოფოსფოლიპაზა. ენზიმების მოქმედების უბანი და დაშლის პროდუქტები სქემატურად წარმოდგენილია ზემოთ სურათზე 9.3.12.

როგორც სურათიდან ჩანს, ლეციტინზე ფოსფოლიპაზა A_2 -ის მოქმედებით მიიღება ლიზოლეციტინი (ზოგადად, ლიზოფოსფოლიპიდები), რომლებიც იწვევენ ერითროციტების მემბრანის ლიზისს, რაც შეიძლება სასიკვდილო აღმოჩნდეს თუ მისი მოქმედება დროულად არ იქნა აცილებული ხელმეორე აცილირებით ან ენზიმ ლიზოფოსფოლიპაზას მოქმედებით. მიიღება არატოქსიკური გლიცეროლფოსფოლინი და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავა. რეაქციაში მონაწილეობს აგრეთვე ფოსფოლიპაზა A_1 -ის, რომლის აქტივობა საგრძნობლად აღემატება ფოსფოლიპაზა A_2 -ის აქტივობას, ამიტომ მასაც დამცავი ფუნქცია ენიჭება. ფოსფოლიპაზა A_2 აღმოჩენილია ფუტკრისა და გველის შხამში, ფოსფოლიპაზა A_1 - საკვებმომწოდებელ ტრაქტში, მცენარეულ და ცხოველურ უჯრედებში.

ფოსფოლიპაზა C იწვევს დიაცილგლიცეროლსა და ფოსფორის მჟავას შორის ესთერული ბმის ჰიდროლიზურ დაშლას. რეაქციის შედეგად თავისუფლდება დიგლიცერიდი და ფოსფორილქოლინი. ენზიმი ამჟღავნებს სპეციფიკურობას აზოტოვანი ფუძეების, სერინის, ეთანოლამინის, ქოლინისა და ექვსატომიანი სპირტის ინოზიტის მიმართ.

ფოსფოლიპაზა D-ს მოქმედების შედეგად წარმოიქმნება ფოსფატიდის მჟავა და თავისუფალი ქოლინი. ფოსფატიდის მჟავა ფოსფატიდების სტრუქტურული საფუძველია, მისი სახელწოდება სწორედ აქედანაა ნაწარმოები (ფოსფატიდები). ფოსფოლიპაზა D აღმოჩენილია მცენარეულ და ცხოველურ ორგანიზმებში. ის Ca^{2+} -ზე დამოკიდებული ენზიმი.

ენზიმ სფინგომიელინფოსფოდიესთერაზას მოქმედებით ცერამიდის სფინგოზინის ნაშთის პირველად სპირტსა და ფოსფოქოლინს შორის ესთერული ბმის ჰიდროლიზური დაშლის შედეგად ხდება სფინგომიელინისაგან ფოსფოქოლინის ჩამოცილება. სფინგომიელინფოსფოდიესთერაზა სპეციფიკურად ურთიერთქმედებს სფინგომიელინთან, ის

იწვევს ანალოგიური დაჯგუფების ჩამოცილებას ფოსფატიდილქო-ლინიდან.

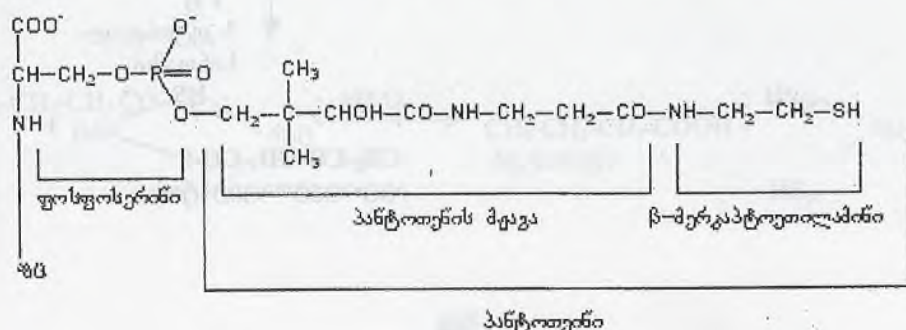
ჩვენ გავეცანით ლიპიდების ცალკეული წარმომადგენლების ქიმიურ შენებასა და მათი დაშლის მექანიზმებს. ახლა განვიხილოთ ის ბიოქიმიური გზები, რომლითაც ხორციელდება ლიპიდებისა და შემადგენელი კომპონენტების ბიოსინთეზი.

9.3.2. ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზი

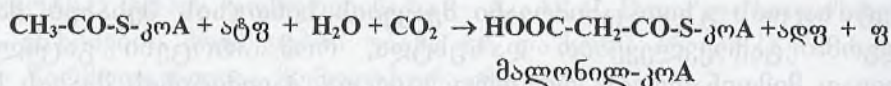
ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზი იწყება კოA-თი გააქტივებული აცეტილ-კოA-დან. ადრე გამოთქმული იყო მოსაზრება აცეტილ-კოA-ს პოლიმერიზაციის გზით ცხიმოვანი მჟავების სინთეზის შესახებ, მაგრამ შემდგომი გამოკვლევებით დაზუსტდა, რომ პროცესი გაცილებით რთულად მიმდინარეობს. როგორც გაირკვა, პალმიტინის მჟავას სინთეზს ხმარდება ერთი მოლი აცეტილ-კოA და 7 მოლი მალონილ-კოA. რეაქციაში მონაწილეობს 14 ნადფH. ტრიაცილგლიცერიდების სინთეზი მიმდინარეობს ენდოპლაზმურ ბადეში.

რეაქციაში მონაწილე პირველი სუბსტრატია აცეტილ-კოA, ხოლო ჯაჭვის 2 ნახშირბადის ატომით გაზრდა ხდება მალონილ-კოA-ს ხარჯზე, მისი დეკარბოქსილირების პარალელურად. საერთო ჯამში, ჯაჭვის გაგრძელება მაინც აცეტილ-კოA-თი მიმდინარეობს. რეაქციას აკატალიზებს აცილის ჯგუფის გადამტანი ცილა (აგც).

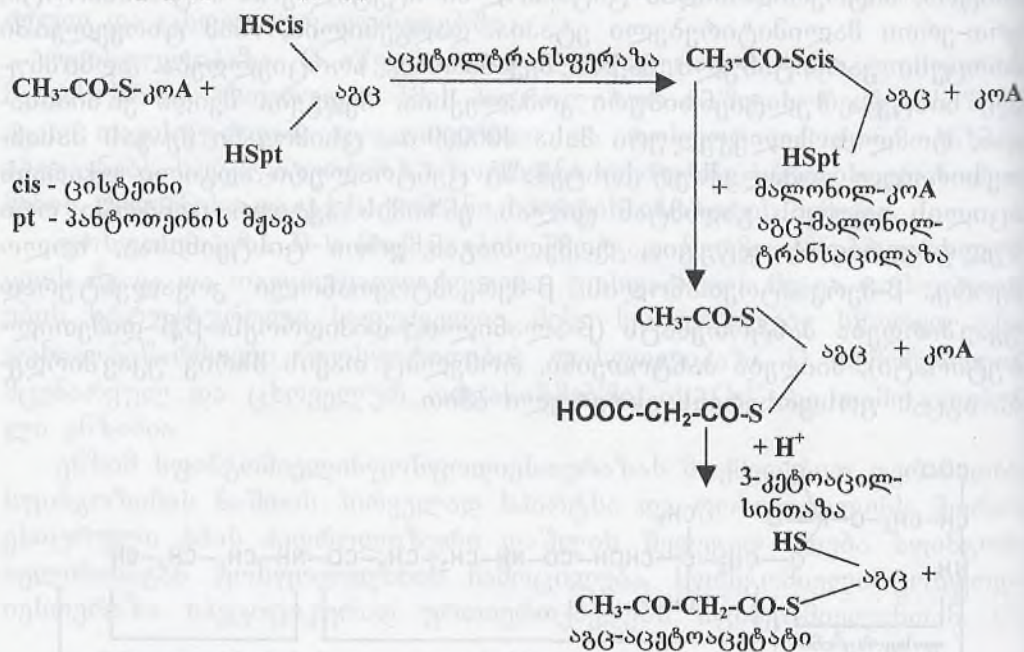
ვინაიდან აცეტილ-კოA-ს სინთეზი ძირითადად მიტოქონდრიაში მიმდინარეობს, ხოლო ცხიმოვანი მჟავას სინთეზი კი ციტოზოლში, ამიტომ, მიტოქონდრიიდან ციტოზოლში აცეტილ-კოA-ს ტრანსპორტი, ერთ-ერთი მალმიტირებელი ეტაპია. დადგენილია, რომ ცხოველებში პროცესი კარნიტინული მაქოს მექანიზმით ხორციელდება. აღნიშნული სისტემა მულტიენზიმური კომპლექსია, შედგება შვიდი ენზიმისაგან, რომლის მოლეკულური მასა 400000-ია. ცხიმოვანი მჟავას მასინთეზირებელ კომპლექსურ სისტემაში ცენტრალური ადგილი უჭირავს აცილის ჯგუფის გადამტან ცილას. ენზიმის აქტიურ ცენტრში ორი სულფჰიდრილის ჯგუფია, რომელთაგან ერთი ცისტეინისაა, ხოლო მეორე, β -მერკაპტოეთანოლის. β -მერკაპტოეთანოლი კოვალენტურად უკავშირდება პანტოთენატს (β -ალანინილ- α , γ -დიჰიდროქსი- β , β' -დიმეთილ-ბუტირატი), მიიღება პანტოთენი, რომელიც თავის მხრივ უკავშირდება აგც-ს ფოსფოსერინს ესთერული ბმით.



ცხიმოვანი მუავას სინთეზში გამოიყოფა რამდენიმე მოსამზადებელი ეტაპი: აცეტილ- და მალონილ-კოA-ს სინთეზი, მათი გადატანა აგC-ზე და კოვალენტურად დაკავშირება სულფჰიდრილს ჯგუფებთან, აცეტოაცეტატის სინთეზი მათი კონდენსაციით მალონმუავას ერთდროული დეკარბოქსილირების პირობებში, მისი აღდგენა ერბოს მუავამდე და ჯაჭვის შემდგომი გაგრძელების ეტაპი (მალონილ კოA-ს დაკავშირებით) თუ ამის საჭიროება შეიქმნება ეტილ-კოA-ს კარბოქსილირება კატალიზდება აცეტილ-კოA-კარბოქსილაზით, ბიოტინის, ნახშირორჟანგისა და ატფ-ის თანაობისას.

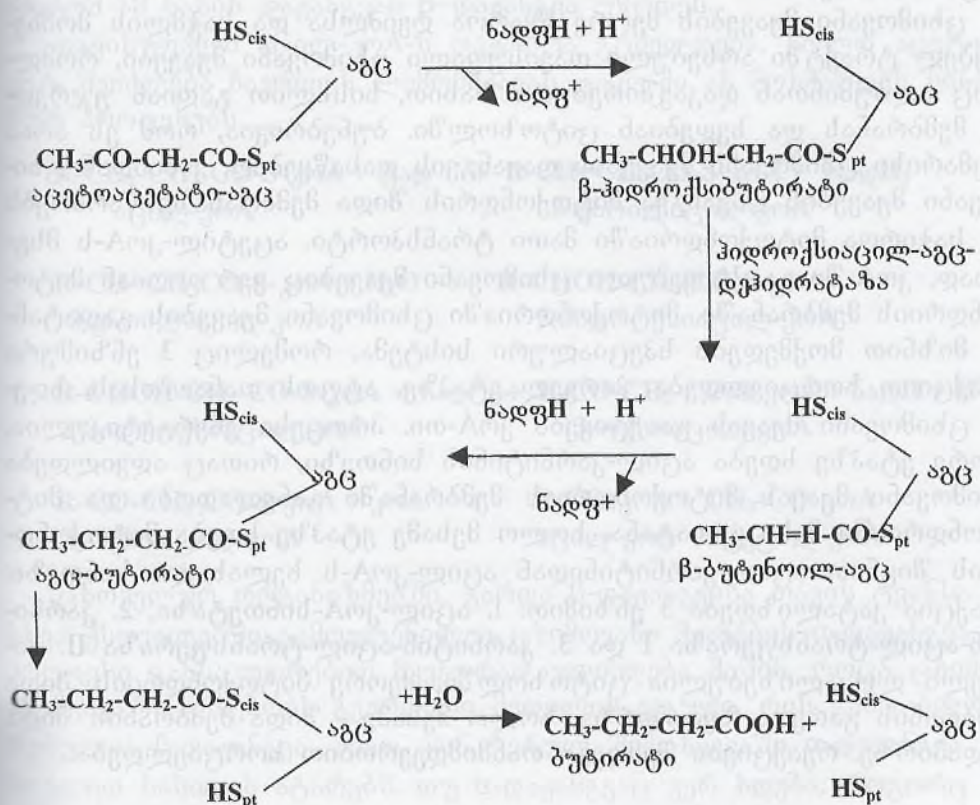


აცეტილ-კოA-კარბოქსილაზა ცხიმოვანი მუავების სინთეზის მალონიტირებელი ალოსტერიული ენზიმი, მოდულატორის ფუნქციას ციტრატი ასრულებს. ციტოზოლში მოხვედრის შემდეგ ციტრატი, ერთ მხრივ, ავლენს აცეტილის ჯგუფის დონორის ფუნქციას, ხოლო მეორე მხრივ, ააქტივებს აცეტილ-კოA-კარბოქსილაზას. ციტრატის გარეშე კარბოქსილაზას აქტივობა მინიმალურია, ციტრატი იძლევა სიგნალს მიტოქონდრიაში ნახშირწყლების სიტარბის შესახებ და ასტიმულირებს აცეტილ-კოA-ს მიზნობრივ გამოყენებას ცხიმოვანი მუავების სინთეზში. მეორე მხრივ, ცხიმოვანი მუავებიც ასრულებენ რეგულატორის ფუნქციას, კერძოდ, პალმიტატით ხდება მალონილ-კოA-სინთეზაზას მოქმედების შეკავება.



როგორც სქემიდან ჩანს, პირველ ეტაპზე აცეტილ-კოA კოვალენტურად უკავშირდება აგც-ს ცისტეინის SH-ჯგუფით. რეაქციას აკატალიზებს აცეტილტრანსფერაზა. მალონატი კი აგც-ს კოვალენტურად უკავშირდება ფოსფოპანტოთეინის HS-ჯგუფით. შემდგომ ეტაპზე აცეტილის ჯგუფი კავშირდება მალონატთან, სადაც ერთდროულად მიმდინარეობს მალონატის დეკარბოქსილირება და ჯაჭვის გაგრძელება. მიიღება აგც-ში გააქტივებული აცეტოაცეტატი. რეაქციას აკატალიზებს 3-პეტოაცილ-აგც-სინთაზა.

აგც-აცეტოაცეტატზე მოქმედებს ენზიმი 3-ოქსოაცილ-აგც-რედუქტაზა, რომლის კოენზიმიცაა ნადფH. კეტო ჯგუფის აღდგენის შედეგად წარმოიქმნება ჰიდროქსიციხიმოვანი მუავა, კერძოდ β-ჰიდროქსიბუტირატი ($\text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COO}^-$), რომელიც განიცდის დეჰიდრატაციას, მიიღება β-ბუტენოილი ($\text{CH}_3\text{-CH=CH-COO}^-$), ხოლო მისი შემდგომი აღდგენით, აგც-ში გააქტივებული ბუტირატი ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO}^-$). პანტოთენის HS-ჯგუფიდან ბუტირატი გადაიტანება ცისტეინის HS-ჯგუფზე, ხდება მისი ჰიდროლიზური დაშლა, აგც-ს დეაცილირება და თავისუფლდება ბუტირატი და აგც.



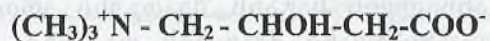
თუ ცხიმოვანი მჟავას ჯაჭვის სინთეზი გრძელდება მაღალი რიგის ცხიმოვანი მჟავას სინთეზის მიზნით ($C_{16}-C_{18}$) ორი ნახშირბადის შემცველი ნაერთის წყარო იქნება აცეტილ-კოA, ხოლო სინთეზი გრძელდება მალონილ-კოA-თი, როგორც ეს ზემოთ იყო აღწერილი საგულისხმოა, რომ პალმიტინის მჟავა პრაქტიკულად არის საფალე უჯერი და უფრო მაღალი ნაჯერი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზისათვის. ამ შემთხვევაში ჯაჭვის გაგრძელება ხორციელდება ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში და მიტოქონდრიაში. მაგალითად, პალმიტოილ-აგც-დან სტეაროილ-აგც-ს სინთეზში აცეტილის ჯგუფის დონორის როლს კვლავ მალონილ-კოA ასრულებს.

9.3.3. ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა

ცოცხალ ორგანიზმებში ცხიმოვანი მჟავების ერთ-ერთი წყაროა ციტოზოლის ნეიტრალური ცხიმები, კერძოდ ტრიგლიცერიდები. ენერგიის 95% ცხიმოვან მჟავებშია აკუმულირებული. სწორედ გლიცერიდების დაშლის შედეგად განთავისუფლებული ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის დროს წარმოქმნილი აცეტილ-კოA, ნადH და ფადH₂ ხმარდება რიგი ნივთიერებებისა და კრების ციკლსა და სუნთქვის ჯაჭვში ატფ-ის სინთეზს.

ცხიმოვანი მჟავების მეორე წყაროა ღვიძლსა და საჭმლის მომნელებელ ტრაქტში არსებული თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები, რომლებიც ალბუმინთან დაკავშირებული სახით, სისხლით გადიან უჯრედის მემბრანას და ხვდებიან ციტოზოლში. ბუნებრივია, რომ ეს არაა ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის დასაწყებად, ვინაიდან ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა მიტოქონდრიაში შიდა მემბრანაზე წარმოებს და საჭიროა მიტოქონდრიაში მათი ტრანსპორტი. აცეტილ-კოA-ს მსგავსად, კოA-ში გააქტივებული ცხიმოვანი მჟავებიც ვერ გადიან მიტოქონდრიის მემბრანაში. მიტოქონდრიაში ცხიმოვანი მჟავების გადატანის მიზნით მოქმედებს სპეციალური სისტემა, რომელიც 3 ენზიმური რეაქციით ხორციელდება. პირველ ეტაპზე, ატფ-ის თანაობისას, ხდება ცხიმოვანი მჟავას გააქტივება კოA-თი. პროცესი ენერგეტიკულია, მეორე ეტაპზე ხდება აცილ-კარნიტინის სინთეზი, რითაც ადვილდება ცხიმოვანი მჟავას მიტოქონდრიის მემბრანაში განვლადობა და მიტოქონდრიაში მისი გადატანა, ხოლო მესამე ეტაპზე ხდება მიტოქონდრიის შიგნით აცილ-კარნიტინიდან აცილ-კოA-ს ხელახალი სინთეზი. რეაქცია კატალიზდება 3 ენზიმით: 1. აცილ-კოA-სინთეზაზა, 2. კარნიტინ-აცილ-ტრანსფერაზა I და 3. კარნიტინ-აცილ-ტრანსფერაზა II. პირველი ლოკალიზებულია ციტოზოლში, მეორე მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის გარეთა ზედაპირზე, ხოლო მესამე - შიდა მემბრანის შიდა ზედაპირზე. რეაქციები შემდეგი თანმიმდევრობით ხორციელდება:

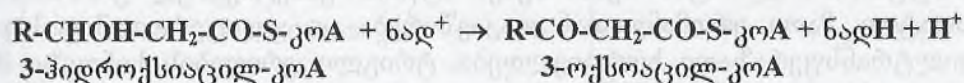
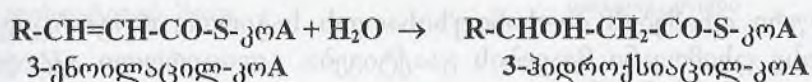
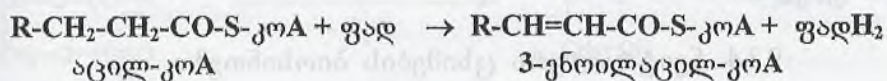
1. $R-COO^- + \alpha\text{ტფ} + \text{კოA} \rightleftharpoons R-CO-\text{კოA} + \text{ამფ} + H_4P_2O_7$ (ციტოზოლი)
2. $R-CO-\text{კოA} + \text{კარნიტინი} \rightleftharpoons \text{აცილ-კარნიტინი} + \text{კოA}$ (მიტოქონდრია)
3. $\text{აცილ-კარნიტინი} + \text{კოA} \rightleftharpoons R-CO-\text{კოA} + \text{კარნიტინი}$ (მიტოქონდრია)



კარნიტინი

კოA-ში გააქტივებული ცხიმოვან მჟავაზე მოქმედებს ენზიმი აცილ-კოA-დეჰიდროგენაზა, კოენზიმი დაჟანგული ფად⁺-ი. რეაქციის შედეგად მიიღება კოA-ში გააქტივებული უჯერი ცხიმოვანი მჟავა, ენოილ-კოA, რომელიც განიცდის ჰიდრატაციას ენოილ-კოA-ჰიდრატაზას მოქმედებით, მიიღება 3-ჰიდროქსიაცილ-კოA, რომელიც იჟანგება 3-ჰიდროქსიაცილ-კოA-დეჰიდროგენაზით კოენზიმ ნად⁺-ის თანაობისას და წარმოიქმნება 3-ოქსოაცილ-კოA. ეს უკანასკნელი იშლება ენზიმ აცეტილ-კოA-აცეტილ-ტრანსფერაზით. წყდება ნახშირბადებს შორის კავშირი β-მდგომარეობაში, თავისუფლდება კოA-ში გააქტივებული აცეტატის ნაშთი და ორი ნახშირბადით შემცირებული აცილ-კოA. უნაიდან კავშირი ნახშირბადებს შორის წყდება β მდგომარეობაში, ამიტომ ამ სახის დაჟანგვას β-დაჟანგვა უწოდეს.

თავისუფალი აცილ-კოA-ს დაჟანგვა გრძელდება, ხოლო აცეტილ-კოA შეიძლება ჩაერთოს ლიმონმჟავას ციკლში ან მოხმარდეს სინთეზურ პროცესებს.



ცხოველურ ორგანიზმებში, გარდა β-დაჟანგვისა თავის ტვინსა და სხვა ქსოვილებში გამოვლენილია ცხიმოვანი მჟავების α-დაჟანგვა. ეს პროცესი განსაკუთრებით მკვეთრად ვლინდება მაშინ, როცა ცხიმოვან მჟავაში არსებობს გვერდითი მეთილის ჯგუფი, რის გამო ბლოკირებულია β-დაჟანგვა. ასეთ კონკრეტულ შემთხვევაში α-დაჟანგვა შემოვლით ხასიათს ატარებს. თუ α-დაჟანგვაც ვერ ხდება, როგორც ამას ადგილი აქვს ხეფსამის დაავადებისას, მაშინ წინა პლანზე გამოდ-

ის დიკარბონმჟავების **ა-დაჟანგვა**, ამ მიზნით ცხიმოვანი მჟავას ტერმინალური მეთილის ჯგუფი იჟანგება და წარმოიქმნება კარბონილის ჯგუფი. დადგენილია, რომ ადამიანის ორგანიზმში 3,6-დიმეთილოქტანის მჟავას დაჟანგვა სწორედ **ა-დაჟანგვით** ხორციელდება.

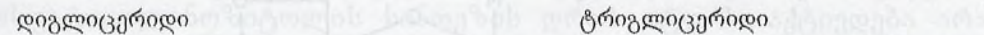
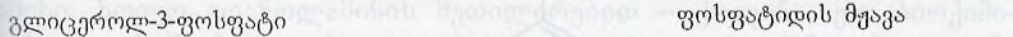
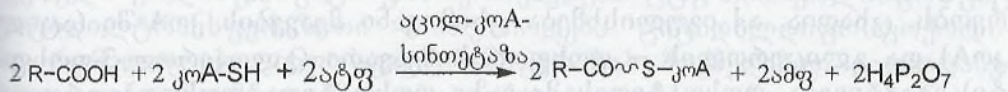
სპეციალური განხილვის საგანს შეადგენს ერთი ან ერთზე მეტი უჯერი ბმის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა. პრობლემა იმაში მდგომარეობს, რომ ცხიმოვანი მჟავას ორ-ორი ნახშირბადით შემცირების შედეგად თუ რა პოზიციაში აღმოჩნდება უჯერი ბმა, თუ თვისობრივად რამდენად შეესაბამება ის ენოილ-კოA-ჰიდრატაზას. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ ენოილ-კოA-ჰიდრატაზა მოქმედებს ტრანს- Δ^2 -ენოილ-კოA-ზე. ამიტომ შეუსაბამობის პირობებში, ცის- Δ^2 -ენოილ-კოA ჯერ უნდა გარდაიქმნას ტრანს- Δ^2 -ენოილ-კოA-ად და მხოლოდ ამის შემდეგ განხორციელდება ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის ყველა შემდგომი რეაქცია, ვიდრე მიიღება აცილ- და აცეტილ-კოA.

თავისებურად მიმდინარეობს კენტი ნახშირბადის მქონე ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვაც. აცილირება, მიტოქონდრიაში ტრანსპორტი და დაჟანგვა უკვე აღწერილი ტრადიციული მექანიზმებით მიმდინარეობს ვიდრე მიიღება, მაგალითად, პროპიონილ-კოA. ამ ეტაპზე ხდება პროპიონილ-კოA-ს კარბოქსილირება, წარმოიქმნება D-მეთილმალონილ-კოA, რომელიც შესაბამისი ეპიმერაზას მოქმედებით გარდაიქმნება L-მეთილ-მალონილ-კოA-ად. ამ უკანასკნელზე მოქმედებს მეთილ-მალონილ-კოA-მუტაზა და მიიღება სუქცინილ-კოA, რომელიც, როგორც ერთ-ერთი შუალედი მეტაბოლიტი, განიცდის სრულ წვას ლიმონმჟავას ციკლში.

9.3.4. ნეიტრალური ცხიმების ბიოსინთეზი

ნეიტრალური ცხიმების ბიოსინთეზისათვის საჭიროა, როგორც გლიცეროლის, ისე ცხიმოვანი მჟავების გააქტივება. გლიცეროლი აქტივდება ატფ-ით, ხოლო ცხიმოვანი მჟავა ატფ-ით გააქტივებულ კოA-პიროფოსფატით. მათი ერთმანეთთან დაკავშირება კი გლიცეროლ-3-ფოსფატ-აცილტრანსფერაზათი ხორციელდება. ტრიგლიცერიდების სინთეზი მიმდინარეობს ღვიძლში, ნაწლავების ლორწოვან გარსში, ცხიმოვან უჯრედებში, ფილტვებში და სხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში. ტრიგლიცერიდების მასინთეზირებელი ენზიმი წარმოდგენილია ციტოზოლში.

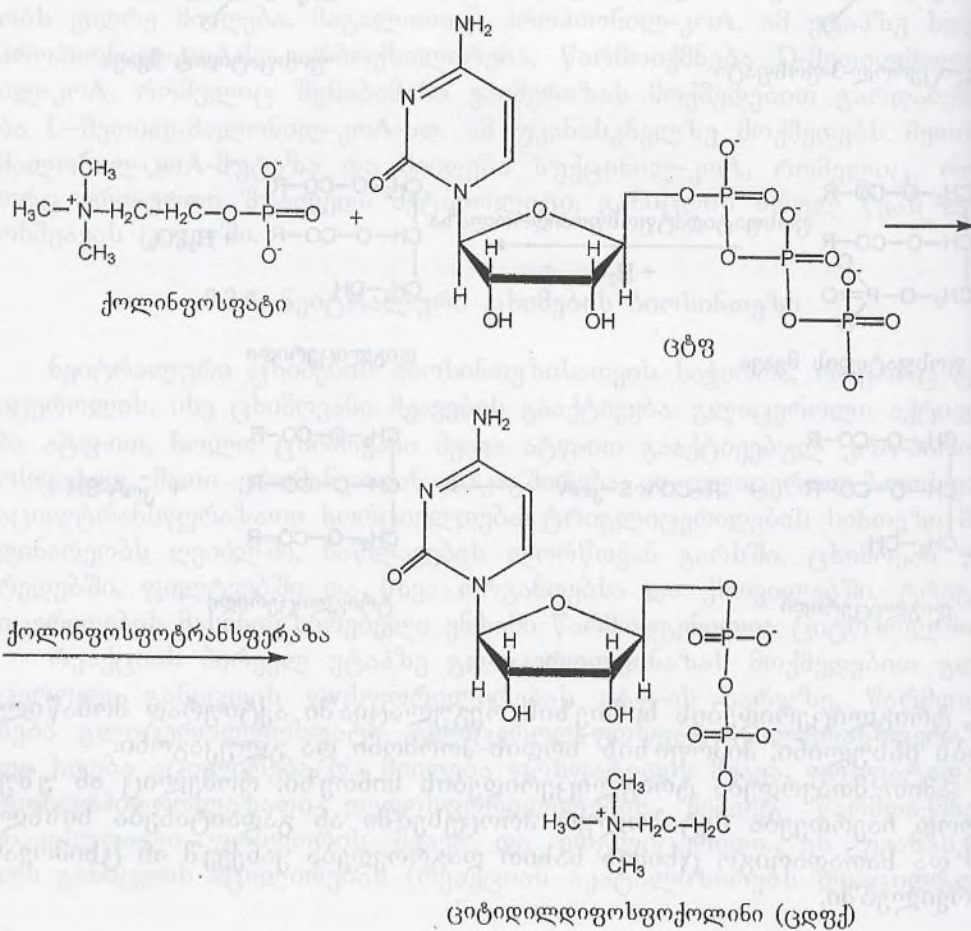
რეაქციის პირველ ეტაპზე გლიცეროლკინაზას მოქმედებით გლიცეროლი განიცდის ფოსფორილირებას ატფ-ის ხარჯზე, წარმოიქმნება გლიცეროლფოსფატი. გლიცეროლ-ფოსფატ-აცილტრანსფერაზით ხდება აცილირება და მიიღება ფოსფატიდის მჟავა. ფოსფატიდატ-ფოსფოჰიდროლაზათი დეფოსფორილირების შემდეგ წარმოიქმნება თავისუფალი ფოსფორის მჟავა და დიგლიცერიდი. ეს უკანასკნელი განიცდის აცილირებას (რეაქციას აკატალიზირებს დიაცილგლი-

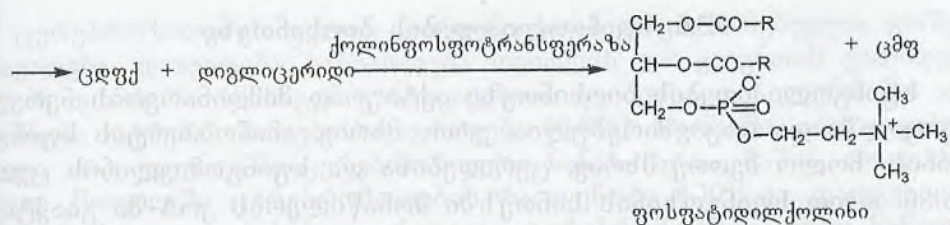


ამით მთავრდება ტრიგლიცერიდების სინთეზი, რომელიც ან უშუ-

9.3.5. ფოსფატიდების ბიოსინთეზი

ფოსფატიდების ბიოსინთეზის მოლეკულური მექანიზმების დადგენის მიზნით გადამწყვეტი მნიშვნელობა ჰქონდა ქიმიურად სუფთა ატფ-ის პრეპარატის მიღებას. ადრე ჩატარებულ ცდებში, როგორც ჩანს, მინარევებით გატუჭყიანებული ატფ აკმაყოფილებდა ფოსფატიდების სინთეზს, მაგრამ მისი გასუფთავების შემდეგ გაირკვა, რომ ფოსფატიდების სინთეზისათვის დამატებით კიდევ საჭირო იყო სხვა კოენზიმი, კერძოდ, ცტფ. ფოსფატიდების სინთეზი, ფოსფატიდატის (ფოსფატიდის მჟავა) მიღებამდე, ზემოთ აღწერილი მექანიზმით მიმდინარეობს. ცხადია, აქ იგულისხმება ცხიმოვანი მჟავების კოA-ში (აცეილკოA) და გლიცეროლის – ფოსფორის მჟავათი (გლიცეროლ-3-ფოსფატი) გააქტივება. ფოსფატიდის მჟავაზე ფოსფატიდატფოსფოჰიდროლაზას მოქმედებით თავისუფლდება ფოსფორის მჟავა და მიიღება დიფლიცერილი, რომელიც უკავშირდება ცტფ-ში გააქტივებულ აზოტოვან ფუძეს, ლეციტინის შემთხვევაში, ქოლინფოსფატს.

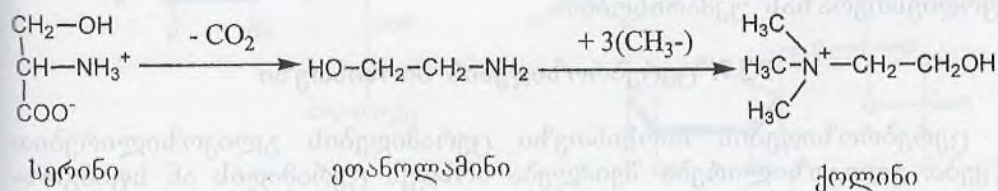




რეაქციას აკატალიზებს ქოლინკინაზა ატფ-ის თანაობისას. გააქტივებული ქოლინფოსფატი ურთიერთქმედებს ცტფ-თან. ქოლინფოსფატი ციტიდილტრანსფერაზით სინთეზირდება ციტიდილდიფოსფოქოლინი, რომელიც ქოლინფოსფატტრანსფერაზას მოქმედებით გადაიტანება დიგლიცერიდზე და მიიღება ფოსფატიდილქოლინი (ლევცინი).

მართალია, ფოსფატიდილქოლინის სინთეზი კერძო შემთხვევას წარმოადგენს, მაგრამ ანალოგიურად მიმდინარეობს სხვა გლიცეროფოსფოლიპიდების სინთეზიც.

არის ფოსფატიდების სინთეზის მეორე გზაც, რომელიც ფოსფატიდების აზოტოვანი ფუძეების დონეზე მათ ურთიერთგარდაქმნაში ვლინდება, კერძოდ, სერინის დეკარბოქსილირებით მიიღება ეთანოლამინი, ხოლო ეთანოლამინის მეთილირებით – ქოლინი, ე.ი. ბიოქიმიურად დასაშვებია ფოსფატიდების ურთიერთ გარდაქმნა აზოტოვანი ფუძეების დონეზე შემდეგი თანმიმდევრობით:



ფოსფატიდილსერინი → ფოსფატიდილეთანოლამინი → ფოსფატიდილქოლინი

მეთილირების კოენზიმი S-ადენოზილმეთიონინი.

აზოტოვანი ფუძის შემცველი ფოსფატიდებისაგან განსხვავებით ფოსფატიდილინოზიტოლის სინთეზის დროს ატფ-ში აქტივდება არა ინოზიტოლი, არამედ დიგლიცერიდი, მიიღება მონოფოსფოინოზიტიდი, ხოლო ატფ-ით მისი შემდგომი ფოსფორილირებით – ფოსფატიდილინოზიტოლ-4,5-დიფოსფატი.

ფოსფატიდების სინთეზი ინტენსიურად მიმდინარეობს თითქმის ყველა ქსოვილში, მაგრამ შედარებით მკვეთრადაა გამოხატული ეს პროცესი ღვიძლში, კუნთებსა და განსაკუთრებით თავის ტვინში.

9.3.6. სფინგოლიპიდების ბიოსინთეზი

სფინგოლიპიდების ბიოსინთეზი აქტიურად მიმდინარეობს ნერვულ ქსოვილში და დაკავშირებულია, ერთი მხრივ, ამინოსპირტის სფინგოზინის, ხოლო მეორე მხრივ, ცერიდებისა და სფინგომიელების ცვლასთან. თვით სფინგოზინის სინთეზში მონაწილეობს კოA-ში გააქტივებული პალმიტინის მჟავა ($\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{კოA}$) და ამინომჟავა სერინი. სფინგოზინ-N-აცილტრანსფერაზას მოქმედებით სფინგოზინის აცილირების შედეგად მიიღება ცერამიდი.

სფინგომიელების სინთეზი შეიძლება განხორციელდეს ორი გზით. ცერამიდთან ქოლინფოსფატის დაკავშირებით ან სფინგოზინთან ჯერ ქოლინფოსფატის დაკავშირებით და შემდეგ მისი აცილირებით. ორივე შემთხვევაში ქოლინფოსფატი აქტივდება ცტფ-ით ცდფ-ქოლინის სახით. რეაქციას აკატალიზებს ენზიმი ცერამიდ-ქოლინ-ფოსფოტრანსფერაზა. ნერვულ ქსოვილში, სფინგომიელების სინთეზში, უპირატესობა ენიჭება ცერამიდთან ქოლინფოსფატის დაკავშირებას.

დარღვევები სფინგომიელების ცვლაში ხშირად გენეტიკურადაა განსაზღვრული. მართალია ნიმან-პიკის სინდრომი იშვიათია, მაგრამ ის მძიმე ფორმით ვლინდება თავის ტვინში, ნაღვლის ბუშტსა და ღვიძლში. ამ დაავადების დროს ჭარბი რაოდენობით გროვდება სფინგომიელები, რაც იწვევს გონებრივ განვითარებაში ჩამორჩენას. დაავადების ადრეულ ასაკში აღინიშნება სიკვდილიანობაც. ეს დაავადება გამოწვეულია გენეტიკურად განსაზღვრული ენზიმ სფინგომიელინფოსფოდიესტერაზას უკმარისობით.

9.3.7. ცერებროზიდების ბიოსინთეზი

ცერებროზიდების ბიოსინთეზი ცერამიდების გლიკოზილირებით იწყება. გლიკოზილირება შეიძლება მოხდეს ცერამიდის ან სფინგოზინის დონეზე. პირველ შემთხვევაში უშუალოდ სინთეზირდება ცერებროზიდი, ხოლო მეორე შემთხვევაში, ჯერ მიიღება გლიკოზილსფინგოზინი, ხოლო მისი აცილირებით – ცერებროზიდი. როგორც ზემოთ იყო ნახვენი, ცერებროზიდის შენებაში ნახშირწყლებიდან უპირატესად გალაქტოზა მონაწილეობს. რეაქციის პირველ ეტაპზე ხდება გალაქტოზის გააქტივება უტფ-ით, უდფ-გალაქტოზის სახით, ხოლო ტრანსფერაზული რეაქციის შედეგად უდფ-გალაქტოზიდან გალაქტოზა გადაიტანება ცერამიდზე, წარმოიქმნება გალაქტოზილცერამიდი ანუ ცერებროზიდი.

ცერებროზიდები განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან ცხიმოვანი მჟავას შემცველობით. როგორც უკვე აღვნიშნეთ ცერებრონის შენებაში მონაწილეობს ოქსიცხიმოვანი მჟავა, ცერებრონის მჟავა ($\text{C}_{22}\text{H}_{45}-\text{CHOH}-\text{COOH}$), ხოლო კერაზინის შენებაში - ლიგნოცერინის მჟავა ($\text{C}_{23}\text{H}_{47}-\text{COOH}$).

ტვინსა და ნაღვლის ბუშტში შეინიშნება განგლიოზიდებისა და მისი ნაწილობრივი დაშლის პროდუქტების ჭარბი რაოდენობით დაგროვება. დაავადება გენეტიკურადაა განსაზღვრული და გამოწვეულია ლიზოსომური ენზიმ N-აცეტილ-ჰექსოზამინიდაზას დეფიციტით. დაავადების დროს ნერვულ ქსოვილში აღინიშნება დეგენერაციული ცვლილებები, ითრგუნება გონებრივი განვითარება, ქვეითდება მხედველობა დაბოლოს, შედარებით ადრეულ ასაკში ადამიანი კვდება.

9.3.9. პროსტაგლანდინები

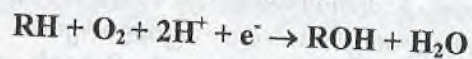
პროსტაგლანდინები პოლიენური ცხიმოვანი მჟავების ლინოლისა და არაქიდონის წარმოებულებია. პროსტაგლანდინებისათვის დამახასიათებელია პენტა ციკლის, ორმაგი ბმის არსებობა C_{13} და C_{14} ნახშირბადებს შორის და ჰიდროქსილის ჯგუფის – C_{15} ნახშირბადთან მათი აქტივობა მთლიანად ამ უკანასკნელთა თანაობაზეა დამოკიდებული.

პროსტაგლანდინები პირველად გამოყოფილი იყო ადამიანის სათესლე ჯირკვლებიდან და ცხვრის სათესლე ბუშტუკებიდან. პროსტაგლანდინები დიფუზურადაა განაწილებული სხვადასხვა ქსოვილებში.

პროსტაგლანდინების გავლენით მიიღება ვაზოპრესული ეფექტი, აღინიშნება საშვილოსნოს გლუვი კუნთების შეკუმშვა. მათი გავლენით იცვლება კუჭის სეკრეტორული ფუნქცია, სტეროიდული ჰორმონების სეკრეცია, ცხიმების, წყლისა და მარილების ცვლა, თირკმლების პემოდინამიკა და სხვა. როგორც უკანასკნელ ხანებში გაირკვა, პროსტაგლანდინები საკმაოდ ძლიერ გავლენას ახდენენ ნერვულ ქსოვილზე, კერძოდ, მათი მოქმედების შედეგად არსებითად იცვლება ნეირომედიატორებისა და ციკლური ნუკლეოტიდების მეტაბოლიზმი.

პროსტაგლანდინების სინთეზი ხდება თითქმის ყველა ქსოვილში, გამონაკლისია ადამიანის ერითროციტები. მათი მასინთეზირებელი ენზიმი პროსტაგლანდინსინთაზა აღმოჩენილია მიკროსომების მემბრანაში. კოფაქტორის როლში გვევლინება ნად⁺ და P450.

P450 ნადH და ნადH მონო-ოქსიგენაზების ოჯახის წარმომადგენელია. აღმოჩენილია P450-ის რამდენიმე იზოფორმა, რომლებიც თითქმის ყველა ორგანიზმშია წარმოდგენილი. P450-ით ხორციელდება ატომური ჟანგბადის ჩართვა ორგანულ ნაერთებში.



მიტოქონდრიებსა და უმრავლეს ბაქტერიებში P450 სამ კომპონენტთან სისტემაა (P450, ფერედოქსინი, ნადH-დამოკიდებული ფად-შემცველი ფერედოქსინრედუქტაზა), მიკროსომული P450 ორ კომპონენტთანია. ორივე კომპონენტი მემბრანასთანაა დაკავშირებული, ხოლო ზოგიერთ ბაქტერიაში, მაგალითად *Bacillus megaterium*-ში, P450 ერთ კომპონენტთანაა და გავრცელებულია ხსნადი ფორმის სახით.

პროსტაგლანდინები იყოფა 4 ძირითად ჯგუფად და მათ შესაბამისად ლათინური ასოებით აღნიშნავენ: E, F, A, B. ორმაგი ბმების რაოდენობა და მდებარეობა აღინიშნება ციფრებით. მაგალითად, პროსტაგლანდინი-E₁, პროსტაგლანდინი-E₂ და ა.შ.

ბუნებაში გავრცელებულია მრავალი სახის მოდიფიცირებული პროსტაგლანდინი, რომლებიც განსხვავებული აქტივობით გამოირჩევიან.

9.3.9.1 პროსტაგლანდინების მოქმედების მექანიზმი

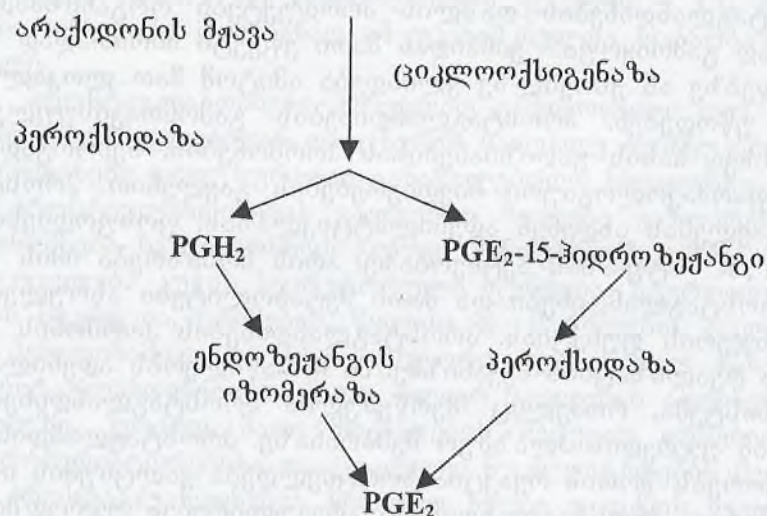
პროსტაგლანდინების მოქმედება ლოკალური ხასიათისაა. მათი ეფექტი ვლინდება უპირატესად იქ, სადაც ისინი სინთეზირდებიან და ადგილზევე ხდება მათი ინაქტივაცია C₁₅ ნახშირბადთან დაჟანგვით ან ორმაგი ბმების აღდგენით, β- და ω-დაჟანგვით და ω-ჰიდროქსილირებით. პროსტაგლანდინების დაშლის პროდუქტები ორგანიზმიდან შარდთან ერთად გამოიყოფა. ვინაიდან მათი ეფექტი ძირითადად მეზობელ უჯრედებზე ან ქსოვილზე ვლინდება ამიტომ მათ ლოკალურ ჰორმონებსაც უწოდებენ. პროსტაგლანდინების გამონთავისუფლება ხდება სხვადასხვა სახის გაღიზიანებისას ჰორმონების, ნეიროგადამცემებისა და ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების გავლენით. პროსტაგლანდინები გავლენას ახდენენ ადენილატციკლაზას, ფოსფოდიესთერაზასა და Na⁺, K⁺-ატფ-აზას აქტივობაზე. არის მოსაზრება იმის შესახებ, რომ პროსტაგლანდინები და მათი მეტაბოლიტები ასრულებენ მეორადი მესენჯერის ფუნქციას. პროსტაგლანდინების ჰორმონის მსგავსი ეფექტის რეალიზაციის მექანიზმებში მონაწილეობს ადენილატციკლაზური სისტემა, რომელიც შერწყმულია პროსტაგლანდინების რეცეპტორებთან უჯრედის პლაზმურ მემბრანაზე. პროსტაგლანდინებსა და რეცეპტორებს შორის რეაქცია ხორციელდება კალციუმის იონებით. თავის მხრივ, პროსტაგლანდინები არეგულირებენ უჯრედშიდა კალციუმის იონებისა და ციკლური ნუკლეოტიდების რაოდენობრივ განაწილებას. პროსტაგლანდინების გავლენით საგრძნობლად მატულობს ც-ამფ-ის რაოდენობა. ც-ამფ-ის რაოდენობრივ განაწილებაზე პროსტაგლანდინების გავლენა კავდება ოპიატური ნარკოტიკებითა და ოპიოიდური პეპტიდებით.

9.3.9.2. პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზი

პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზი ხდება აერობულ პირობებში ცხიმოვანი მჟავების გარდაქმნის შედეგად. მისი გამოსავალი დამატებული სუბსტრატის 2%-ს არ აღემატება.

პროსტაგლანდინების სინთეზაზა მიკროსომული მულტიენზიმური კომპლექსია და შეიცავს ციკლოოქსიგენაზებს, იზომერაზებსა და პეროქსიდაზებს. ციკლოოქსიგენაზები უზრუნველყოფენ მოლეკულური ჟანგბადის ჩართვას ცხიმოვან მჟავებში და ენდოპეპტიდების წარმოქმ-

ნას. ენზიმების აქტივობა აღმოჩენილია თითქმის ყველა ქსოვილში. ენზიმების კოფაქტორის როლს ბუნებრივი ტრიპეპტიდი გლუტათიონი ან ტეტრაფოლიატი ასრულებს. ენზიმების აქტივობაზე გავლენას ახდენენ ბიოლოგიურად აქტიური ნეიროგადამცემები. რეაქციის შედეგად მთავარი პროდუქტის სახით სინთეზირდება ციკლური ენდოპეფანგი, რომელიც პროსტაგლანდინის სინთეზში განიხილება როგორც შუალედი მეტაბოლიტი. ქვემოთ მოცემულია პროსტაგლანდინის სინთეზის ერთ-ერთი გზა არაქიდონის მჟავაზე ციკლოოქსიგენაზას, პეროქსიდაზასა და იზომერაზების მოქმედების შედეგად. პროსტაგლანდინების სინთეზის ერთ-ერთი მალმიტირებელი ფაქტორია თავისუფალი პოლიენური ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობა, რაც მთლიანად ფოსფოლიპაზების და აცეტილჰიდროლაზების აქტივობაზეა დამოკიდებული.



პროსტაგლანდინების სინთეზი კავდება ასპირინის ტიპის ნაერთებით (ასპირინი, ინდომეტაცინი, აცეტამიდოფენი და სხვ.) და პროსტაგლანდინების ანალოგებით. პროსტაგლანდინების სინთეზის ინჰიბიტორებს მიეკუთვნება აგრეთვე ნუკლეოტიდები, ანტიოქსიდანტები და ზოგიერთი მეტალის იონი.

პროსტაგლანდინები სწრაფად იშლებიან ორგანიზმში, შეყვანიდან წუთნახევრის შემდეგ, სისხლში რჩება საწყისი რაოდენობის მხოლოდ 3%. დეჰიდროგენაზას მოქმედების შედეგად, პირველ რიგში ხდება C15-თან არსებული ჰიდროქსილის ჯგუფის დაუანგვა. დეჰიდროგენაზული რეაქცია პროსტაგლანდინების ინაქტივაციის ერთ-ერთ მექანიზმადაა მიჩნეული, ვინაიდან მისი 15-კეტო შუალედი მეტაბოლიტები გამოირჩევიან დაბალი ბიოლოგიური აქტივობით.

პროსტაგლანდინების რაოდენობრივი განაწილება დამოკიდებულია ქსოვილების ფუნქციურ მდგომარეობაზე. მაგალითად, კრუნჩხვების

დროს, თავის ტვინში მატულობს PGE₂-ის რაოდენობა, ხოლო მოსვენებისას ჭარბობს E ტიპის პროსტაგლანდინები.

ამგვარად, პროსტაგლანდინები, ერთი მხრივ ასრულებენ მოდულატორის ფუნქციას, და უზრუნველყოფენ ჰუმორულ ზემოქმედებას ადენილატციკლაზური სისტემის მონაწილეობით.

პრობლემური კითხვები:

1. რა თვისების მიხედვით ხდება ლიპიდების კლასიფიკაცია?
2. რომელი ნაერთებია წარმოდგენილი ცხიმებში, ფოსფატიდებსა და გლიკოლიპიდებში?
3. დაწერეთ ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზი.
4. დაწერეთ ლიპიდების ბიოსინთეზის რეაქციები.
5. რომელი ენზიმები მონაწილეობენ ცხიმებისა და ფოსფატიდების დაშლის რეაქციებში?
6. დაწერეთ ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის რეაქციები.
7. რომელ სინთეზურ რეაქციაში მონაწილეობს ცტფ, დაწერეთ რეაქცია.
8. გლიკოლიპიდების ბიოსინთეზის რომელი რეაქციის დარღვევითაა განპირობებული გოშეს დაავადება?
9. სად და როგორ ხდება პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზი, როგორია მათი ბიოქიმიური როლი?

10. კვების ბიოქიმიური საფუძვლები

ადამიანის ჯანმრთელობა მჭიდროდ არის დაკავშირებული სრულფასოვან, რაციონალურ კვებასთან. რაციონალურ კვებაში იგულისხმება დადგენილი ნორმის ფარგლებში ორგანიზმისათვის ყველა საჭირო ნივთიერების ყოველდღიური მიღება. ამ თვალსაზრისით განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ვიტამინებს, შეუცვლელ ამინომჟავებს და ყველა იმ ნივთიერებას რომელთა სინთეზი და დეპონირება პრაქტიკულად არ ხდება ორგანიზმში. არასრულფასოვანი კვება ძალზე დიდ გავლენას ახდენს სხვადასხვა ქსოვილების ფორმირებასა და ფიზიკურ მდგომარეობაზე.

ადამიანისათვის საჭირო საკვები პროდუქტებიდან ძირითადია ორგანული, არაორგანული ნივთიერებები და წყალი. ორგანული ნივთიერებებიდან უმნიშვნელოვანესია ცილები, ცხიმები და ნახშირწყლები.

საკვებად გამოყენებული ცილების სრულფასოვნება მათ შენებაში მონაწილე შეუცვლელ ამინომჟავების თანაობით განისაზღვრება. შეუცვლელ ამინომჟავებზე მოთხოვნა იცვლება ასაკისა და ფუნქციური მდგომარეობის მიხედვით. როგორც ცხრილიდან 10.1-დან ჩანს, ახალგაზრდა ორგანიზმის მოთხოვნილება სხვადასხვა ამინომჟავაზე განსხვავებულია. მაგალითად, თუ არგინინსა და ცისტეინზე ახალგაზრდა ადამიანის მოთხოვნილება პრაქტიკულად ნულის ტოლია, იზოლეიცინზე, ფენილალანინზე, მეთიონინზე, ლეიცინსა და ვალინზე მოთხოვნილება საკმაოდ მაღალია.

დღეისათვის მრავალი სრულფასოვანი და არასრულფასოვანი ცილაა ცნობილი. სიმინდის ცილა ზეინი არასრულფასოვანია, ვინაიდან მის შენებაში არ მონაწილეობს ამინომჟავა ტრიპტოფანი. სრულფასოვანი ცილების ერთ-ერთი ყველაზე უმნიშვნელოვანესი წარმომადგენელია ლაქტალბუმინი, რომელიც ამინომჟავური შედგენილობის მიხედვით თვისობრივად მაქსიმალურად აკმაყოფილებს ამინომჟავებზე ახალშობილის მოთხოვნილებას. ადამიანის საკვები პროდუქტები განსხვავდება ერთმანეთისაგან სრულფასოვანი და არასრულფასოვანი ცილების შემცველობით, რის გამოც, მხოლოდ მრავალფეროვანი კვებისას არის შესაძლებელი ამინომჟავების სრული კომპლექტის სახით მიღება.

აღბათ ისიც უნდა გავითვალისწინოთ, რომ მცენარეულ საკვებთან შედარებით ცხოველური საკვები, თვისობრივად, გაცილებით დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა. მაგალითად, თუ მცენარეულ საკვებში ცილებისა და ფუნქციურად დიდი მნიშვნელობის ამინომჟავების, ლიზინის, მეთიონინისა და ტრიპტოფანის შემცველობა დაბალია, ცხოველურ ცილებში ეს პრობლემა პრაქტიკულად არ დგას. როგორც

ცხრილი 10.1.2.-დან ჩანს, ამის გამო, მცენარეულ საკვებთან შედარებით, ცილით მდიდარ ცხოველურ საკვებზე ორგანიზმის მოთხოვნილება გაცილებით დაბალია. თუ 70 კგ წონის ადამიანისათვის აზოტის წონასწორობის შესანარჩუნებლად ყოველდღიურად საკმარისია ერთი კვერცხი, ამ მიზნის მისაღწევად ადამიანმა ყოველდღიურად უნდა მიიღოს ხორბლის ფქვილისაგან დამზადებული სულ მცირე 67 გ პური ანუ წონის მიხედვით, დაახლოებით 10-ჯერ მეტი.

ცხრილი 10.1.2.

70კგ წონის ადამიანის მოთხოვნილება ცხოველურ და მცენარეულ საკვებზე აზოტოვანი წონასწორობის შესანარჩუნებლად

ცილების წყარო	საკვების რაოდენობა გ/70კგ	ცილების წყარო	საკვების რაოდენობა გ/70კგ
კვერცხი	20	კარტოფილი	30
ბიფშტექსი	20	სოიოს თეთრი ფქვილი	30
ჰოდდოგი	22	ხორბლის ფქვილი	39
რძე	24	ხორბლის პური	67
სოიოს ფქვილი	26		
საქონლის ხორცი	26		

საკვები ცილებისა და ცალკეული ამინომჟავების ბიოლოგიური მნიშვნელობის შესწავლა ადამიანზე ძნელია და ბუნებრივია, რომ მსგავსი ცდები ძირითადად ცხოველებზე ტარდება. დადგენილი იქნა, რომ საკვებიდან ცალკეული შეუცვლელი ამინომჟავას გამორიცხვის შედეგად სწრაფად ჩერდება თავგების ზრდა, ცხოველები კარგავენ მადას, ასაკისაგან დამოკიდებულებით ვითარდება მთელი რიგი დაავადება. მაგალითად, არგინინის ნაკლებობისას ზრდასრულ ვირთაგვებში აღინიშნება ჰიპოსპერმია, ცისტეინის ნაკლებობისას, მხოლოდ ახალგაზრდა ვირთაგვებში შეიმჩნევა ღვიძლის მწვავე ნეკროზი. ჰისტიდინის ნაკლებობისას ახალგაზრდა ვირთაგვებში შენიშნული იქნა კატარაქტა, იზოლეიცინის და ლეიცინის ნაკლებობისას – ანემია და ჰიპოპროტეინემია. საკვებში ლიზინის ნაკლებობისას ანემია, უეცარი სიკვდილი. ახალგაზრდა ვირთაგვას საკვებიდან ვალინის გამორიცხვისას მკვეთრად ირღვევა ცხოველთა ლოკომოტორული მოძრაობა. დღეისათვის უკვე არსებობს უაღრესად მნიშვნელოვანი მონაცემები ადამიანისათვის ამინომჟავების ბიოქიმიური როლის შესახებ და ის აუცილებლად უნდა იქნეს გათვალისწინებული საკვები რაციონის მომზადებისას, წინააღმდეგ შემთხვევაში, შეიძლება ადამიანებშიც გა-

ნვითარდეს უმძიმესი დარღვევები ნივთიერებათა ცვლაში და შედეგად, პათოლოგიები. საკმარისია გავისხენოთ თუნდაც პელაგრა, კანის უმძიმესი დაავადება, რაც არასრულფასოვანი სიმინდის ფქვილითა და ღორის სალათი ცალმხრივი კვებითაა გამოწვეული.

შეუცვლელ ამინომჟავებზე დეფიციტური საკვებით იძულებითი კვებისას ღვიძლი პრაქტიკულად იცლება გლიკოგენისაგან, იწყება ღვიძლის გაცხიმება, აღინიშნება პანკრეასის, სანერწყვე ჯირკვლების ფილტვებისა და კუჭის ატროფია, ძვლებისა და კბილების დაზიანება. ღვიძლის გაცხიმება შენიშნული იქნა მეთიონინის უკმარისობის პირობებშიც, რაც ცხიმების ინფილტრაციის დროს ლიპოპროტეინების სინთეზის შეკავებითაა განპირობებული. შედეგად, ვითარდება ღვიძლის ციროზი. ღვიძლის გაცხიმება შეიძლება აცილებული იქნეს საკვებში ქოლინის დამატებით.

საკვებში ცილების შემცირებისა და შესაბამისად, ცისტეინის დეფიციტის დროს ვითარდება ღვიძლის უჯრედების მწვავე ნეკროზი, რაც შეიძლება აცილებული იქნეს საკვებში ცისტეინის ან მეთიონინის დამატებით. თუ ცისტეინის უკმარისობა გახანგრძლივდა, ვითარდება ჰიპოალბუმინემია, ანემია, ედება და სხვ. საკვებში ცილების ნაკლებობისას ხშირად შეიმჩნევა ადენოჰიპოფიზის ფუნქციის დაქვეითება, საგრძნობლად მცირდება ადენოჰიპოფიზური ჰორმონების სეკრეცია.

ცილებზე დეფიციტი განსაკუთრებით უარყოფითად მოქმედებს ახალშობილებსა და ბავშვებზე, აღინიშნება ანემია, ჰიპოპროტეინემია, იზრდება ცხიმების ფილტრაცია ღვიძლში, ფიბროზი. შავკანიანებში შეინიშნება წითელი და ღია რუხი ფერის თმები, კბილების განვითარების დაყოვნება, კბილების ცვენა და სხვა. ძალიან ხშირად პანკრეასის ატინალური ქსოვილის ატროფიის გამო ვითარდება დიარეა და სტეატორეა. ასეთ მდგომარეობაში ბავშვთა სიკვდილიანობა ხშირად 90%-საც კი აღწევს, რაც რეზისტენტობის ძლიერ დაქვეითების გამო უპირატესად ინფექციური დაავადებებითაა განპირობებული. ხშირია მწვავე დიარეა და ღვიძლის პირველადი კარცინომა. ბავშვთა ასეთ მდგომარეობას კვაშიორკორს უწოდებენ და ის დღეს ეკონომიკურად უღარიბესი ქვეყნების ბავშვთა სერიოზულ პრობლემადაა აღიარებული.

ღვიძლში ცილების 50%-მდე შემცირებისას სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებები ვლინდება უჯრედის ორგანელების დონეზეც. მაგალითად, მიტოქონდრიებსა და მიკროსომებში შეიმჩნევა დნმ-ის, რნმ-ისა და ციტოპლაზმური ენზიმების რაოდენობის შემცირება. აზოტზე დეფიციტი შენიშნული იქნა კუნთებშიც.

ცნობილია, რომ ცხოველურ ორგანიზმებში არ ხდება მთელი რიგი უჯერი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზი. ამიტომ საკვებში მცენარეული ცხიმების შეტანა ზეთების სახით, რომლებშიც ჭარბადაა უჯერი ცხიმოვანი მჟავები, მკვეთრად აუმჯობესებს კვებითღირებულებასა და საკვებმონელების პროცესს. როგორც ნაჩვენებია იქნა, პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების საკვებიდან გამორიცხვისას ვითარდება დერმატიტი.

შეინიშნება ღვიძლის გაჯირჯება, უჯრედების ნეკროზი, სტერილურობა, ჰიპერემია და სხვ. უჯერი ცხიმოვანი მჟავების დეფიციტი გავლენას ახდენს ორგანოების მემბრანების ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებსა და ფუნქციაზე. მიტოქონდრიებში ირღვევა სუნთქვის კონტროლი, ჟანგვითი ფოსფორილირების შეუძლებლობა ატფ-ის სინთეზთან. თუ ადამიანები ხანგრძლივად იკვებებიან პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების მიჯრთ დეფიციტური საკვებით, კატასტროფულად მცირდება მათი შემცველობა სისხლის პლაზმაში, რაც უარყოფითად მოქმედებს ზრდასრული ადამიანის ცხოველმოქმედებაზე. პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების უქონლობის გამო კავდება ბიოლოგიურად აქტიური ისეთი ნაერთის სინთეზი, როგორიცაა პროსტაგლანდინები. პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავების დეფიციტი ხელს უწყობს ათეროსკლეროზის განვითარებას, არტერიების ინტიმაზე ლიპიდების დაგროვებას (ათერომა), შედეგად კიდევ უფრო მძიმდება ათეროსკლეროზის საერთო სურათი.

საკვებში ლიპიდების ჭარბი შემცველობისას, როცა ის საკვების საერთო რაოდენობის 2%-ს აღემატება, ვითარდება მასიური ლიპემია. ანალოგიური მდგომარეობა შეიძლება განვითარდეს ნახშირწყლებით ჭარბი რაოდენობით კვების პირობებშიც, როცა აღინიშნება ტრიაცილგლიცერიდების სინთეზის გაძლიერება და სისხლის შრატში მათი რაოდენობის მატება. საკვებში ლიპიდების რაოდენობის გაზრდის გამო საკვების კალორიულობა საერთო კალორიულობის 60%-ს შეადგენს, მაშინ როცა, ნორმაში, საშუალო კალორიულობა 40%-ს არ უნდა აღემატებოდეს.

საინტერესო შედეგები იქნა მიღებული, როცა შედარებული იქნა ეკონომიკურად ჩამორჩენილი, განვითარებადი ქვეყნების პოპულაციებში ათეროსკლეროზული დაავადების სიხშირე ევროპის და სხვა განვითარებულ ქვეყნებში მოსახლე პოპულაციებთან. გაირკვა, რომ ეკონომიკურად განვითარებულ ქვეყნებთან შედარებით, ღარიბი ქვეყნების მოსახლეობაში, რომლებიც ცხიმებს უპირატესად მცენარეული საკვების ხარჯზე იღებენ, ათეროსკლეროზის ნიშნები გაცილებით დაბალია, რაც კიდევ ერთხელ მიგვანიშნებს იმაზე, რომ მცენარეული საკვების შეჯერება (მარცვლოვანები, მიწის თხილი, კაკალი, მზესუმზირას ზეთი და სხვა) ცხოველურ საკვებთან, უაღრესად მნიშვნელოვანია კვების ხარისხის გასაუმჯობესებლად.

ათეროსკლეროზის ფორმირებაში ქოლესტეროლისა და ტრიაცილგლიცერიდების როლი დღეს უკვე ეჭვს არ იწვევს, რაც ექსპერიმენტულადაც იქნა დამტკიცებული. აღნიშნულიდან გამომდინარე, უნდა გვახსოვდეს, რომ, ფიზიკური დატვირთვისა და ვარჯიშის პირობებში საგრძნობლად მცირდება სისხლში ქოლესტეროლისა და ტრიაცილგლიცერიდების შემცველობა. დღეისათვის ინტენსიური კვლევა მიმდინარეობს საკვებში ცხიმების შემცველობის ოპტიმალური დოზების დასადგენად. საბოლოოდ იმ დასკვნამდე მივდივართ, რომ საკვებში ცხიმების კალორიულობა საერთო კალორიულობის 30%-ს არ უნდა აღემატებოდეს.

ატებოდეს და აუცილებელია სულ მცირე 1-2%-მდე უჯერი ცხიმოვანი მჟავების თანაობა.

როგორც ვირთაგვებსა და ძაღლებზე ჩატარებული ცდებით იქნა ნაჩვენები, არც ცხიმების ნაკლებობაა ორგანიზმისათვის სასარგებლო. ცხიმების შემცირების პარალელურად საგრძნობლად უარესდება ცხოველთა ფუნქციური მდგომარეობა და მცირდება მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობაც. ამგვარად, ცხიმების მაგალითზე დასტურდება რომ როგორც ცხიმებზე დეფიციტი, ისე სიჭარბე საზიანოა ორგანიზმისათვის და მხოლოდ ცხიმების თვისობრივი და რაოდენობრივი ოპტიმალური შემცველობით შეიძლება დაკმაყოფილებული იქნეს მათზე ადამიანისა და ცხოველების მოთხოვნილება.

ცხიმებთან ერთად საკვებში ნახშირწყლების შემცველობას განსაკუთრებული როლი ენიჭება, ვინაიდან, ცოცხალ ორგანიზმებში, ის ენერგიის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი წყაროა და ფართოდ გამოიყენება აგრეთვე როგორც სამშენებლო მასალა. პრაქტიკულად, ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი არის ის ძირითადი გზა, სადაც ყველა საკვები ნივთიერების ხარჯზე ხდება ატფ-ში ენერგიის მობილიზაცია. არც ნახშირწყლების ჭარბი რაოდენობით მიღებაა სასურველი, მიუხედავად იმისა, რომ თავის ტვინის ენერგეტიკული უზრუნველყოფა ძირითადად გლუკოზის ხარჯზე წარმოებს და საკვების კალორიულობის საერთო მაჩვენებლის 50% სწორედ ნახშირწყლებზე მოდის.

დამტკიცებულია, რომ არსებობს გარკვეული კავშირი ნახშირწყლებისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმს შორის. კერძოდ, საკვები ცხიმების სიჭარბისა და ნახშირწყლების სიმცირისას ინტენსიურად ვითარდება კეტოზი. ესკიმოსები, რომლებიც ჩვეულებრივად ცხოველური ცხიმებით მდიდარი საკვებით იკვებებიან, ნახშირწყლებზე დანაკლისს ცხიმებით ივსებენ.

არასრულფასოვანი საკვებით კვების შემთხვევა მისი აციდება შესაძლებელია კეტო და ანტიკეტონური პროცესების გააქტივებით. შაქრიანი დიაბეტის შემთხვევაში, როცა ძლიერდება ორგანიზმში კეტონურ ნაერთების დაგროვება და აღინიშნება ძლიერი აციდოზი, მისი დარეგულირება შესაძლებელია ანტიკეტონური საკვებით, მცენარეული და ცხოველური საკვების შეხამებით.

ცალკეულ პიროვნებებში შენიშნული იქნა აგრეთვე საქაროზის მონელების შეკავება მისი დამშლელი ენზიმის, საქარაზას დეფიციტის გამო. გენეტიკურად განსაზღვრული ფრუქტოკინაზას არქონის შემთხვევაში ადამიანებში ძლიერდება ფრუქტოზურია. ვირთაგვებში გალაქტოზის სიჭარბისას ვითარდება კატარაქტა, ჩერდება ზრდა. სისხლში გალაქტოზის ჭარბი რაოდენობისა და კატარაქტას განვითარებას შორის კავშირი დღეს კარგად არის დადასტურებული. რაც შეეხება ზრდის შეჩერებას, ის ღვიძლში გალაქტოზა-1-ფოსფატის გლუკოზა-1-ფოსფატად გარდაქმნის საკმაოდ დაბალი ინტენსივობის შედეგია, რაც იწვევს სისხლის შრატში გალაქტოზის დიდი რაოდენობით

დაგროვებას. გენეტიკურად განსაზღვრული ენზიმ ალდოლაზას დეფიციტისას ორგანიზმში ჭარბი რაოდენობით გროვდება ფრუქტოზა-1-ფოსფატი, რის გამო აღინიშნება თავის ტკივილები და აბდომინალური დისტრესი (ბიზარეს სინდრომი).

დიდ ინტერესს იწვევს ის ფაქტი, რომ ლაქტოზითა და გალაქტოზით მდიდარი პროდუქტებით კვებისას ხდება კბილის ემალისა და ძვლების ძლიერი დემინერალიზაცია, ვითარდება კალციურია. ბავშვებში, რომელთა ნაწლავებში არ აღინიშნება ლაქტოზის დამშლელი ენზიმის თანაობა, ზრდის შეკავების პარალელურად ვითარდება ძლიერი დიარეა და საგრძნობლად ქვეითდება გაძვლების პროცესი.

10.1. გემო

გემო, ისე როგორც სუნი და ფერი, ადამიანისა და ცხოველთა კვებითი ქცევის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მოტივაციური ფაქტორია. სასიამოვნო სუნისა და ფერის შეგრძნების შემდეგ, ცოცხალი ორგანიზმების მიზიდვაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა საკვების გემოს ენიჭება.

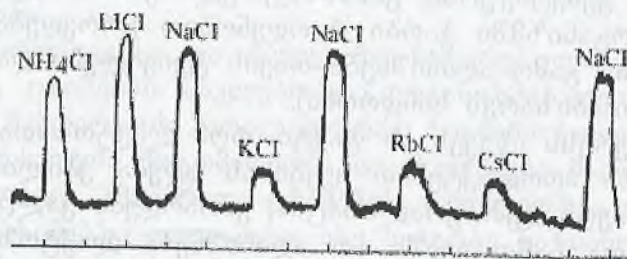
თუ საკვებიდან გამოვრიცხავთ სასურველი გემოვნების ატრაქტანტს (მიმზიდველს), მაშინ როგორც ცხოველები, ისე ადამიანები მას განერიდებიან.

გემოს შეგრძნებისათვის არსებობს სპეციფიკური რეცეპტორები, რომელთა უშუალო კონტაქტი საკვებთან განსაზღვრავს ამა თუ იმ ნივთიერების გემოს შეგრძნებას.

გემოს შეგრძნები ქემორეცეპტორების განლაგება და ანატომიური აგებულება დიდი თავისებურებებით ხასიათდება. ძუძუმწოვრებში გემოს შეგრძნები რეცეპტორები პირის ღრუში ენაზე განთავსებული, ზოგიერთი მწერი გემოს ფეხებით შეიგრძნობს, ძვლოვან თევზებში გემოვნების დვრილები პირის ღრუსა და უღვაშებზეა, ზოგიერთ სახეობაში კი გემოს შეგრძნები ქემორეცეპტორები მთელ სხეულზეა განთავსებული.

გემოს შეგრძნების დროს რეცეპტორებში აღმოცენდება ელექტრული იმპულსები, რომლებიც საკვებისაგან დამოკიდებულებით განსხვავდებიან აღმოცენების სიხშირითა და ინტენსივობით. ეს ოსცილოგრაფიულად კარგად იქნა დამტკიცებული ენაზე 0.1 მოლარობის სხვადასხვა მარილის ხსნარის დაწვეთების პირობებში (სურათი 10.1.1.)

სამწუხაროდ, გემოს შეგრძნები მექანიზმი ჯერ კიდევ არაა სათანადოდ შესწავლილი. არ არსებობს ტესტირების ობიექტური შეფასების ხელსაწყო. ამიტომ, გემოს შეფასება დღემდე პირობითია და სპეციალისტ თიტესტერების მიერ ენით წარმოებს, რაც ეჭვგარეშეა, დიდი ინდივიდუალობით გამოირჩევა და საბოლოო დასკვნა მხოლოდ მრავალი თიტესტერის გასაშუალებული შეფასებით შეიძლება შეჯერდეს.



სურათი 10.1.1. ვირთაგვას ენის გემოს შემგრძნები რეცეპტორების ელექტრული იმპულსები 0.1 მოლარობის სხვადასხვა მარილების ხსნარის ზემოქმედების საპასუხოდ. აბსცისის ერთი დანაყოფი 20 წამია (Beidler, 1966).

გემოს შემგრძნების უნარი ღიდად არის დამოკიდებული ადამიანის განწყობასა და ჯანმრთელობაზე. მაგალითად, გრიპით დაავადებისას ადამიანს ხშირად საერთოდ ეკარგება გემოს შემგრძნების უნარი. ზოგიერთი ცხოველის, მაგალითად, კატების ენაზე იმდენად მცირეა სიტკბოს შემგრძნები რეცეპტორები, რომ ისინი პრაქტიკულად განერიდებიან ტკბილ საკვებს. მღვიმის ბრმა თევზი ანოპტიხთისი კი გლუკოზის 0.005%-იანი ხსნარის სიტკბოსაც კი კარგად შეიგრძნობს.

გემოს წარმოშობისა და შემგრძნების პრობლემა ჯერ კიდევ ჰიპოთეზების ღონეზეა. გემოს შემგრძნების ერთ-ერთი აუცილებელი პირობაა ნივთიერებათა წყალში ხსნადობა და რეცეპტორთან მისი დაკავშირების უნარი, სადაც რეცეპტორის ფუნქციას რთული ცილები ასრულებენ. საკვები ნივთიერება მაშინ მოერგება რეცეპტორს თუ ატომებს შორის მანძილი დაახლოებით 3×10^{-8} სმ-ის ტოლია და მათ ელექტრონაქცეპტორული თვისება (ჟანგბადი, იშვიათად აზოტი) და წყალბადური ბმების წარმოქმნის უნარი ახასიათებთ. როგორც ჩანს, გემო დამოკიდებულია მოლეკულათა ქიმიურ შენებაზე, მათ ასიმეტრიაზე, სტერეოსპეციფიკურობასა და რეცეპტორის მიმართ ფუნქციური ჯგუფების განწყობაზე. მწარე და ტკბილი გემოს რეცეპტორები შეიძლება 3-4 Å-ის მანძილზე იყოს დაცილებული. ტკბილი გემოს რეცეპტორის მიმართ მეთილ- α -D-მანოზიდი სტრუქტურულად შეთავსებადია, ხოლო მწარე გემოს რეცეპტორი მეთოქსი ჯგუფისა და ჟანგბადის ხიდის მიმართ სტერიულ შესაბამისობაშია (Birch, Lee, 1974; Birch, Mylvagan, 1976). ასეთი მოდელის თანახმად ტკბილი გემოს მქონე ნივთიერება უნდა იყოს ჰიდროფილური ბუნების და უნდა ახასიათებდეს წყალბადური ბმების წარმოქმნის უნარი. გემოვნების დვრილებიდან გამოყოფილი ცილა-რეცეპტორები ადვილად წარმოქმნიან წყალბადურ ბმებს ტკბილი გემოს მქონე ნივთიერებებთან. ანომერული ნახშირბადის კონფორმაციული ცვლილებაც კი საკმარისია იმისათვის, რათა წარმოქმნას სრულიად საწინააღმდეგო გემოს მქონე ნაერთები, მაგალითად, α -D-მანოზა-ტკბილია, β -D-მანოზა კი - მწარე.

ნახშირწყლების ჯგუფის წარმომადგენელთა დიდი ნაწილი ტკბილი გემოსა, მაგრამ დიდი განსხვავებაა მათ შორის სიტკბოს ხარისხის მიხედვით. განსხვავება აღინიშნება აგრეთვე მათი ფიზიკურ-ქიმიური მდგომარეობისაგან დამოკიდებულებით ხსნარსა და კრისტალურ მდგომარეობაში.

ახლა ძნელია იმის მტკიცება, რომ ნივთიერებათა გემო განპირობებულია ქიმიური სტრუქტურითა თუ რეცეპტორებთან მათი სტერიული შეთავსებულობით, ვინაიდან ტკბილი გემოთი ხასიათდება არა მარტო შაქრები, არამედ სრულიად განსხვავებული სტრუქტურის მქონე არაშაქრებიც (გლიკოლები), ამინომჟავები, პეპტიდები და ცილებიც კი.

ისე როგორც შაქრებში, ამინომჟავების, პეპტიდებისა და ცილების სტრუქტურიდან გამომდინარე, გემოს განმსაზღვრელი სტრუქტურის შესახებ რაიმე სერიოზული დასკვნა არ გაკეთებულა. ზოგიერთი დიპეპტიდი იმდენად მაღალი სიტკბოთი გამოირჩევა, რომ ის გამოიყენება შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა საკვებად. მაგალითად, L-ასპარტილ-L-ფენილალანინი (ასპარტამი) სიტკბოს მაჩვენებლის მიხედვით დაახლოებით 200-ჯერ აღემატება საქაროზას. შემადგენელ ამინომჟავებს ცალკე არ ახასიათებთ ტკბილი გემო.

ტკბილი გემოს მქონე როგორც ნახშირწყალბადოვანი, ისე პეპტიდური ბუნების ნივთიერებებმა მათი მაღალი სიტკბოსა და დაბალი კალორიულობის გამო ფართო გამოყენება ჰპოვა საკონდიტრო მრეწველობაში.

განსაკუთრებული ინტერესი გამოიწვია ძლიერ ტკბილი ნივთიერების საქარინის აღმოჩენამ. შედეგად, როგორც ყველაზე ტკბილმა ნივთიერებამ, საქარინმა დიდი გამოყენება ჰპოვა საკონდიტრო მრეწველობაში. სიტკბოს მაჩვენებლის მიხედვით ის დაახლოებით 300-ჯერ აღემატება საქაროზას. ადამიანები განასხვავებენ საქარინს საქაროზისაგან. ამ მხრივ განსაკუთრებით მგრძნობიარენი აღმოჩნდნენ ფუტკრები. მრავალი მეცნიერის ცდა, მწერების საკვებში საქაროზა საქარინით შეცვალათ, უშედეგოდ დამთავრდა.

მართალია საქარინის ინდუსტრიული წარმოება 1900 წელს დაიწყო და მან ფართო მასშტაბები მიიღო, მაგრამ ბუმი საქარინზე მალე შეწყდა, ვინაიდან მისი ხანგრძლივად მიღებისას ადამიანებში ვითარდება ავთვისებიანი სიმსივნე.

საუკუნის საოცრებად იქნა მიჩნეული აფრიკაში გავრცელებულ მცენარეებში (*Dioscoreophyllum cumminsii* (Menispermaceae, *Thaumatococcus daniellii* (Marantaceae) "ტკბილი ცილების", ე.წ. „ნაყოფსიურპრიზის“, „სუდანის შესანიშნავი ნაყოფის“ აღმოჩენა. „ტკბილი ცილა“ ლიტერატურაში რამდენიმე სახელით მოიხსენიება (მონელინი, სერენდიპი, ტაუმატინი). აღნიშნულ მცენარეთა ნაყოფებს ადგილობრივი მოსახლეობა წარმატებით იყენებს საკვებად. „ტკბილი ცილა“ ჩვეულებრივი, ბუნებრივი ამინომჟავებისაგანაა აშენებული. მის შენებაში მონა-

წილეობს თითქმის ყველა ამინომჟავა გარდა პისტიდინისა, შედგება ცილის ოთხი სუბერთეულისაგან, თითოეული მათგანი აშენებულია 42, 52 ამინომჟავას ნაშთისაგან. ცილის სუბერთეულებად დაშლისას ტკბილი გემო იკარგება. ჯერ კიდევ გაურკვეველია ცილის პირველ სტრუქტურაში ამინომჟავათა თანმიმდევრობა. სავარაუდოა ცილის ტკბილი გემოს ფორმირებაში, ასპარტამის მსგავსად, სხვა პეპტიდური კომბინაციების მონაწილეობაც. არც ის არის გამოცდილი, რომ ცილის ეს თვისება განპირობებული იყოს მეორეული, მესამეული ან მეოთხეული სტრუქტურით, ვინაიდან ცილის ხსნარის 70-75°C-ზე გახელებისას, როცა ჯერ კიდევ შენარჩუნებულია პირველადი სტრუქტურა, ცილის დენატურაციის გამო, ტკბილი გემო იკარგება. სამწუხაროდ, ცილის გემოს ფორმირებაში ცილის კონფორმაციის მნიშვნელობის საკითხი ჯერ კიდევ დიად რჩება. სავარაუდოა, რომ ცილის გემოს ფორმირებაში მეორეულ და მესამეულ სტრუქტურებთან ერთად არსებითი როლი ცილის პირველად სტრუქტურაში ამინომჟავების თანმიმდევრობას უნდა ენიჭებოდეს, ვინაიდან, ცილის როგორც მეორეული, ისე მესამეული სტრუქტურა თავად ცილის პირველად სტრუქტურაშია დეტერმინირებული.

ტკბილი გემოს მქონე ნივთიერებების პარალელურად მცენარეებში ფართოდაა გავრცელებული მჟავე, მწარე და მლაშე გემოს მქონე ნივთიერებებიც, როგორც, როგორც მეორეული წარმოშობის ნაერთები დიდი რაოდენობით გროვდება მცენარეთა სხვადასხვა ნაწილებში. ყველაფერი ის, რაც ზოგადად ითქვამს გემოს შემგრძნები რეცეპტორების აგებულების შესახებ, მჟავე, მწარე და მლაშე რეცეპტორებზეც ვრცელდება. აქაც უპირველესი მოთხოვნაა მოლეკულის დაკავშირება რეცეპტორთან, ელექტრული იმპულსების აღმოცენება, თავის ტვინში მისი გავრცელება და ნივთიერების წყალში ხსნადობა. მჟავე გემო შეიძლება განპირობებული იყოს აცეტატით, ნახშირმჟავით, ფოსფორმჟავით (კოკა-კოლა) და სხვ. არის მოსაზრება, რომ მჟავე ბუნების შემგრძნებ რეცეპტორებში ჭარბადაა მჟავე თვისების ცილები. ეს განპირობებულია ცილებში გლუტამატისა და ასპარტატის ჭარბი შემცველობით. მათი თავისუფალი კარბოქსილის ჯგუფები პროტონიზებულია და მხოლოდ წყალბადიონთან დაკავშირების შემდეგ იქმნება ისეთი პირობა, როცა ცილა-რეცეპტორის კონფორმაციული ცვლილებების შედეგად ხდება ელექტრული სიგნალის აღმოცენება და მისი გავრცელება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში.

მწარე გემო ძირითადად ალკალოიდებითაა განპირობებული. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ბევრი მათგანი (სტრიქნინი, ნიკოტინი) უხამს წარმოადგენს. არის მოსაზრება, რომ მათი შემგრძნები რეცეპტორები შორეულ წარსულში წარმოიქმნა როგორც თავდაცვის საშუალება ზოგიერთი მკვლევარის აზრით დინოზავრების ამოწყვეტის ერთ-ერთი მიზეზი რეპტილიებში უხამის შემგრძნები რეცეპტორების უქონლობა იყო. თავის მხრივ, დინოზავრების ამოწყვეტა ალკალოიდებით მდიდარი

რი ფარულთესლოვანების გავრცელების პერიოდს ემთხვევა. მიუხედავად იმისა, რომ რეპტილიებისაგან განსხვავებით ევოლუციის პროცესში ცხოველებსა და ადამიანში გამოიშვა ტოლერანტობა ალკალოიდების მიმართ, ორგანიზმში მათი აკუმულირება მაინც სახიფათოა. მცირე დოზებით მიღებისას ისინი ერთგვარი საეჭვო „სიამოვნების“ მომგვრელნიც არიან. მაგალითად, ნიკოტინი (თამბაქო), კოფეინი (ყავა) და სხვ.

მლაშე გემო არაორგანულ ნივთიერებათა მარილებითაა განსაზღვრული. მაგალითად, სუფრის მარილი (ნატრიუმის ქლორიდი). სუფრის მარილს საკვების მომზადების შემდეგ უმატებენ. ნატრიუმის ქლორიდის თანაობისას კერძების დუღილის პროცესში ვიტამინების დიდი ნაწილი იშლება. მლაშე გემოს შეგრძნების რეცეპტორებთან სტრუქტურულად ასოცირებულია Na^+ -ის არხები. აღნიშნული არხის ამილორიდით ბლოკირებისას NaCl -სადმი ენის მგრძნობიარობა მცირდება და სავსებით იკარგება მლაშე გემოსადმი მგრძნობიარე უჯრედების პასუხები. ნატრიუმის არხის ღია მდგომარეობის გახანგრძლივებით, პირიქით, ადამიანის ენით მლაშე გემოს მქონე ნივთიერებების შეგრძნება მატულობს. ამილორიდ მგრძნობიარე Na^+ -ის არხების მდგომარეობაზე გავლენას ახდენს Ca^{2+} , pH და G-ცილა. ადრენალექტომიისას Na^+ -ის იონებისადმი ორგანიზმის მგრძნობიარობა მცირდება. ანტიდიურეტიული ჰორმონის გავლენით, პირიქით, NaCl -სადმი მგრძნობიარობა მატულობს, რის გამო, ბუნებრივია, NaCl -შემცველი საკვები საკმაოდ მლაშედ და ნაკლებ სასიამოვნოდ მოგვეჩვენება.

უახლესი მონაცემების თანახმად ტკბილი, მლაშე, მჟავე და მწარე ნივთიერებების გემოს შეგრძნებაში აქტიურად მონაწილეობენ Na^+ -ის, K^+ -სა და Ca^{2+} -ის იონური არხები. ისინი განაპირობებენ მოქმედების პოტენციალის აღმოცენებას და პრესინაპსური უჯრედის მემბრანის დონეზე ნივთიერებათა ეგზოციტოზს (Indermann, 1995). ყველა ნივთიერებას გააჩნია შეგრძნების მინიმალური დოზები. ადამიანში შაქრის შეგრძნების ზღურბლი 10 მმოლზე მეტია. შაქრის ეს დოზა საკმარისია, რომ პროცესში ჩაერთოს აღენილატციკლაზური სისტემა, რომელიც აქტივდება რეცეპტორის G-ცილით. ეს ექსპერიმენტულად იქნა დამტკიცებული ვირთაგვას ენის მაგალითზე. აღმოჩნდა, რომ გემოვნების ბუტონით მდიდარი ენის არედან მომზადებული მემბრანები ხასიათდებიან მაღალი აღენილატციკლაზური აქტივობით, რომელიც გტფ-ის თანაობისას აქტივდება შაქრებით, როცა მათი კონცენტრაცია 200 მმოლს აღემატება. საპასუხო რეაქცია საქაროზაზე აღინიშნა აგრეთვე ც-ამფ-ის თანაობისას. მიღებულია, რომ ტკბილი გემოს შეგრძნებაში მეორადი მესენჯერის როლს ც-ამფ ასრულებს. საქაროზაზე მორეაგირე თავის გემოს მგრძნობიარე ბუტონების უჯრედებში ც-გმფ-ის, ც-ამფ-ის ან საქაროზის შეყვანისას ხდება მემბრანის დეპოლარიზაცია. ტკბილი გემოს მქონე არაშაქრების გავლენით (საქარინი) არ

მატულობს ც-ამფ-ის რაოდენობა, მაგრამ ძლიერდება ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატის სინთეზი და Ca^{2+} -ის, როგორც მეორადი მესენჯერის გამონთავისუფლება სუბუჯრედული სათავსოებიდან. აქედან გასვლით ეთებულია დასკვნა, რომ მგრძნობიარე უჯრედებში არსებობს სიგნალის გადაცემის ორი გზა, ერთში მონაწილეობს ც-ამფ და ც-გმფ ხოლო მეორეში - ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატი, რომლებიც თანაარსებობენ სიტკბოს შემგრძნებ უჯრედებში და იწვევენ დროებით ცვლილებას ციტოზოლში Ca^{2+} -ის იონების განაწილებაში.

საკვებპროდუქტების კვებითი ღირებულება და სრულფასოვანი რაციონალური კვება, ერთგვარად აჯერებს ნივთიერებათა ყველა თვისებას, სუნს, ფერსა და გემოს, რაც საკვებისადმი ცოცხალი ორგანიზმების დამოკიდებულებას განაპირობებს.

პრობლემური კითხვები:

1. რა მნიშვნელობა ენიჭება მრავალფეროვან, რაციონულ კვებას და რატომ?
2. განმარტეთ ფერის, სუნისა და გემოს მნიშვნელობა კვებაში.
3. რატომ არის კვება სოციალური ქცევის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი?

თავი მეთერთმეტი

ნუკლეინის მჟავები

11. დეზოქსირიბონუკლეინისა და რიბონუკლეინის მჟავების შენების შედარებითი ანალიზი

ცოცხალი ორგანიზმებისათვის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ნივთიერება, ნუკლეინის მჟავა, აღმოჩენილი იყო შვეიცარიელი მეცნიერის, იოჰან მიშერის მიერ 1869 წელს და მას სამართლიანად მიიჩნევენ უჯრედის ბირთვის ქიმიის ფუძემდებლად.

ნუკლეინის მჟავებს განსაკუთრებული როლი ენიჭება მემკვიდრული ნიშნების შენახვასა და რეალიზაციაში. ნუკლეინის მჟავებზე და მათ მეტაბოლიზმზე მთლიანად არის დამოკიდებული ნივთიერებათა ცვლის ორგანიზაცია, რაც პრაქტიკულად უზრუნველყოფს ცოცხალი სისტემის ფუნქციის გამოვლენას.

ბუნებაში გავრცელებულია ორი ტიპის ნუკლეინის მჟავა: დეზოქსირიბონუკლეინის (დნმ) და რიბონუკლეინის მჟავა (რნმ).

დნმ და რნმ განსხვავდება მათი ლოკალიზაციისა და ფუნქციის მიხედვით. დნმ ძირითადად ბირთვში, მიტოქონდრიასა და ქლოროპლასტებშია. პროკარიოტებში, ქრომოსომების სახით, ის კომპაქტურადაა წარმოდგენილი როგორც ბირთვული წარმონაქმნი ნუკლეოიდის სახით.

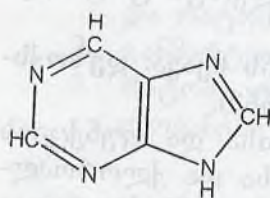
ეუკარიოტებში დნმ დაკავშირებულია ცილებთან, წარმოიქმნება ქრომატინი, რომელიც ორშრიანი მემბრანითაა შემოსაზღვრული. უჯრედის გაყოფის დროს, ქრომატინისაგან ფორმირდება ქრომოსომები სახეობისათვის დამახასიათებელი რიცხვით. ადამიანის უჯრედი შეიცავს 23 წყვილ ქრომოსომას. ყველაზე დიდი ქრომოსომის დნმ აშენებულია 200 მილიონზე მეტი წყვილი ნუკლეოტიდისაგან. სხვადასხვა სახეობის ცხოველები და მცენარეები ხასიათდებიან ქრომოსომების განსხვავებული, მაგრამ მუდმივი რიცხვით (წითელი სამყურა 14, სიმინდი 20, ბაყაყი 26, თაგვი 40, ადამიანი 46, ქათამი 78 და ა.შ.). ქრომოსომა შედგება ცილებისა (60%) და დნმ-საგან (35%). გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელია დნმ, თუმცა, ზოგჯერ ბაქტერიული, ცხოველური და მცენარეული ვირუსების დნმ-ის ფუნქციას რნმ-ც ასრულებს, მაგალითად, პოლიომიელიტის ვირუსი, თამბაქოს მოზაიკის ვირუსი და სხვა.

დნმ-საგან განსხვავებით რნმ-ის ძირითადი მასა უჯრედის ციტოპლაზმაშია. გამოვლენილია ჰეტეროგენული (ბირთვული ინფორმაციული რნმ-ის წინამორბედი) და დაბალმოლეკულური ბირთვული რნმ.

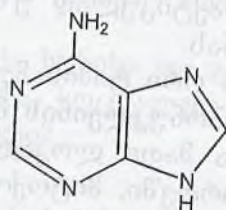
დნმ და რნმ განსხვავდება მოლეკულური მასებით. თუ E.coli-ის სხვადასხვა ფორმების რნმ-ის (ინფორმაციული, სატრანსპორტო, რიბოსომული) მოლეკულური მასა 25 ათასიდან მილიონის ფარგლებში

მერყეობს, დნმ-ის მოლეკულური მასა $16 \cdot 10^9$ -ს აღწევს, შედგება რამდენიმე ათასი წყვილი ფუძისაგან, რომლის სიგრძე საშუალოდ 1400 მკმ-ია. ეს სიდიდე დაახლოებით 700-ჯერ აღემატება E. coli-ს დნმ-ის ზომას (2 მკმ), რაც კიდევ ერთხელ ადასტურებს იმ აზრს, რომ ბირთვში დნმ ორგანიზებულად, მჭიდროდ არის ჩალაგებული. როგორც წესი, ეუკარიოტებში დნმ-ის რაოდენობა და მისი მოლეკულური მასა პროკარიოტებთან შედარებით, გაცილებით მეტია. მაგალითად, ადამიანის უჯრედებში დნმ-ის რაოდენობა, E.coli-ში დნმ-ის რაოდენობას დაახლოებით 600-ჯერ აღემატება.

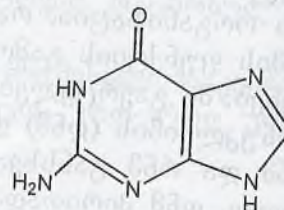
ნუკლეინის მჟავები ნუკლეოტიდებისაგანაა აშენებული, რომელთა შედგენილობაში შედის ნახშირწყალი პენტოზა, კერძოდ, რიბოზა და დეოქსირიბოზა, ფოსფორის მჟავა, პურინისა (ადენინი, გუანინი) და პირიმიდინის (ციტოზინი, ურაცილი, თიმინი) აზოტოვანი ფუძეები.



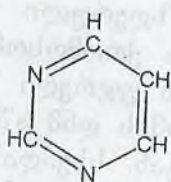
პურინი



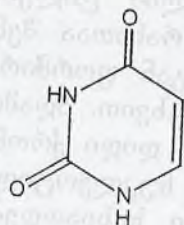
ადენინი



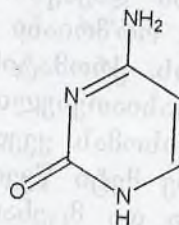
გუანინი



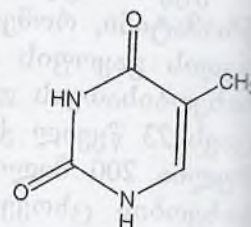
პირიმიდინი



ურაცილი



ციტოზინი



თიმინი

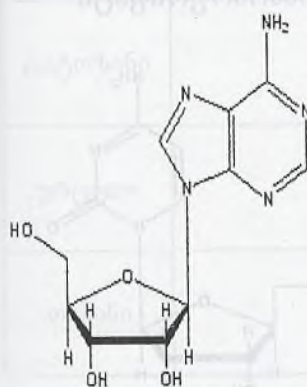
სურათი 11.1. პურინისა და პირიმიდინის აზოტოვანი ფუძეები და მათი წარმოებულები.

დნმ და რნმ განსხვავდება აზოტოვანი ფუძეების მიხედვით. დნმ-ში არის თიმინი, რნმ-ში – ურაცილი, საერთოა ადენინი, გუანინი და ციტოზინი. თიმინი, იშვიათი გამონაკლისის სახით, გვხვდება რნმ-შიც, დნმ-ში კი აღინიშნება ურაცილის თანაობა.

ცოცხალ ორგანიზმებში აღმოჩენილია მოდიფიცირებული მინორული აზოტოვანი ფუძეები, რომელთაც განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება როგორც რეგულატორულ, ისე ენზიმებისაგან ზემოქმედების დაცვის მიზნით. ამ მხრივ დიდ ინტერესს იწვევს მეთილირებული

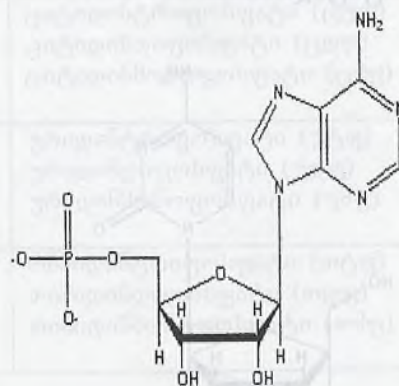
აზოტოვანი ფუძეები 1-მეთილადენინი, 1-მეთილგუანინი, 1-მეთილჰიპოქსანტინი, 6-მეთილადენინი, 7-მეთილგუანინი, 5-ჰიდროქსიმეთილციტოზინი, 4,5-დიჰიდროქსიურაცილი და სხვა. მეთილირება ხდება დნმ-ის სხვადასხვა უბანში. მეთილირების ინტენსივობა განსხვავებულია ცალკეულ ორგანიზმთა მიხედვით. ძუძუმწოვრებში მეთილირებულ ფუძეთა რაოდენობა 1-2%-ია, მცენარეებში კი ეს სიდიდე 5%-ს აღწევს. დნმ-ის აზოტოვანი ფუძის ციტოზინის მეთილირება 5 მდგომარეობაში იცვლება ცხოველთა ფუნქციური მდგომარეობის მიხედვით. მეთილირების გაძლიერება ნაჩვენებია იქნა ცხოველებში ახალი ქცევითი რეაქციების გამომუშავების დროს. მეთილის ჯგუფის დონორია S-ადენოზილმეთიონინი. ახლა უკვე ეჭვს არ იწვევს, რომ დნმ-ის მეთილის ჯგუფით მოდიფიცირებით ხდება რესტრიქტაზების ზემოქმედებისაგან მისი დაცვა. რომ არა მეთილირებული ურაცილი ან თიმინი, ძნელი იქნებოდა მათი გარჩევა ურაცილისაგან, რომელიც შეიძლება დნმ-ში წარმოიშვას ციტოზინის დეზამინირების შედეგად. როგორც უკვე აღვნიშნეთ დნმ-ში წარმოდგენილია დეზოქსირიბოზა, ხოლო რნმ-ში რიბოზა, აქედანაა ნაწარმოები მათი სახელწოდებაც – დეზოქსირიბონუკლეინისა და რიბონუკლეინის მუავა. ნუკლეოტიდტრიფოსფატებიდან ფოსფორის მუავას ჩამოცილებით მიიღება დი- და მონოფოსფონუკლეოტიდები, ხოლო ფოსფორის მუავას სრული ჩამოცილებით – ნუკლეოზიდები. ქვემოთ მოცემულია პურინ- და პირიმიდინ-ნუკლეოზიდის, ნუკლეოტიდის და დეზოქსინუკლეოზიდისა და ნუკლეოტიდის ორი ტიპური წარმომადგენელი:

ნუკლეოზიდი

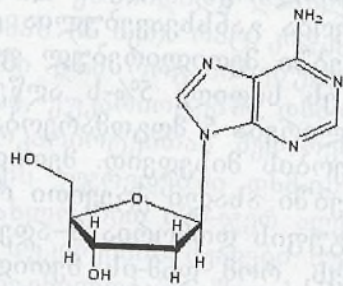


ადენოზინი

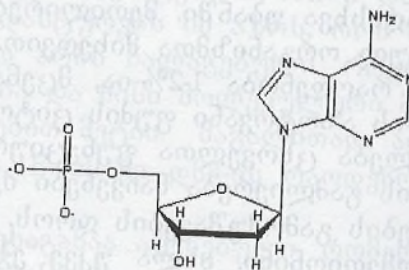
ნუკლეოტიდი



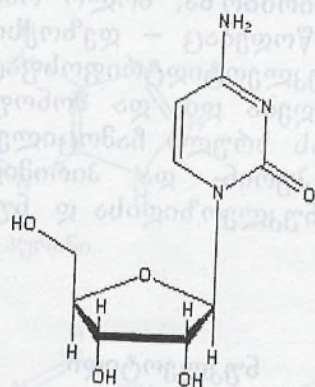
ადენოზინმონოფოსფატი



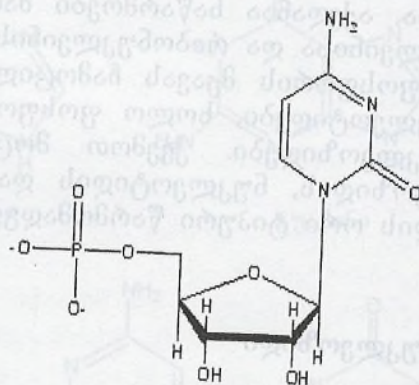
დეზოქსიადენოზინი



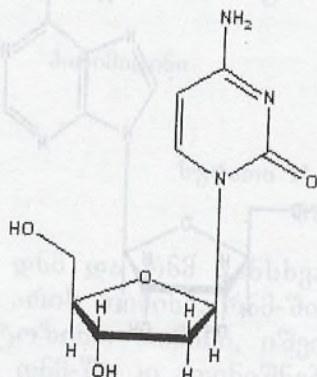
დეზოქსიადენოზინმონოფოსფატი



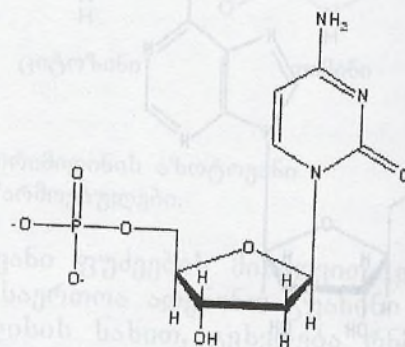
ციტიდინი



ციტიდინმონოფოსფატი



დეზოქსიციტიდინი



დეზოქსიციტიდინმონოფოსფატი

ნუკლეინის მჟავების შენებაში მონაწილე ნუკლეოტიდების გარდა ცოცხალ უჯრედში წარმოდგენილია აგრეთვე თავისუფალი მონო- და

დინუკლეოტიდები. ორივე ჯგუფის წარმომადგენლებს ჩვენ უკვე გავეცანიოთ. ესენია ატფ, გტფ, ცტფ, უტფ, ფმნ (მონონუკლეოტიდები), ნად⁺, ნადფ⁺, ფად⁺ (დინუკლეოტიდები), რომლებიც, როგორც კოენზიმები, აქტიურად მონაწილეობენ ენზიმურ რეაქციებში.

ცხრილში 11.1. მოცემულია ნუკლეოზიდებისა და ნუკლეოტიდების ბიოქიმიური სახელწოდებები.

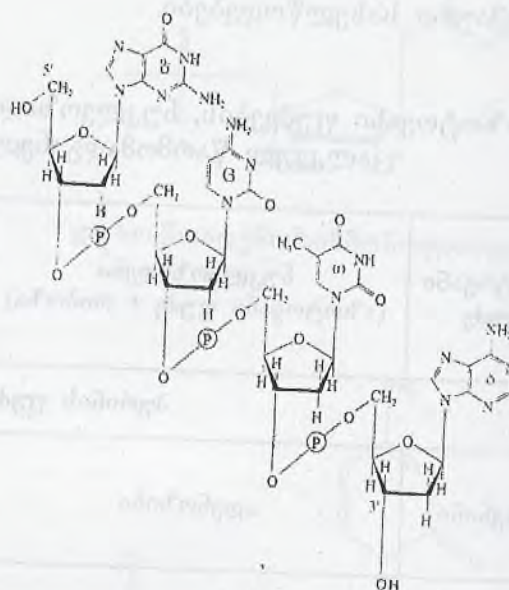
ცხრილი 11.1.

აზოტოვანი ფუძეების, ნუკლეოზიდებისა და ნუკლეოტიდების ცალკეულ წარმომადგენელთა სახელწოდება

აზოტოვანი ფუძე	ნუკლეოზიდები (აზოტოვანი ფუძე + რიბოზა)	ნიკლეოტიდები (აზოტოვანი ფუძე + რიბოზა+H ₃ PO ₄)
პურინის ფუძეები		
ადენინი	ადენოზინი	ადენოზინტრიფოსფატი (ატფ) ადენოზინდიფოსფატი (ადფ) ადენოზინმონოფოსფატი (ამფ)
გუანინი	გუანოზინი	გუანოზინტრიფოსფატი (გტფ) გუანოზინდიფოსფატი (გდფ) გუანოზინმონოფოსფატი (გმფ)
პირიმიდინის ფუძეები		
ციტოზინი	ციტიდინი	ციტიდინტრიფოსფატი (ცტფ) ციტიდინდიფოსფატი (ცდფ) ციტიდინმონოფოსფატი (ცმფ)
ურაცილი	ურიდინი	ურიდინტრიფოსფატი (უტფ) ურიდინდიფოსფატი (უდფ) ურიდინმონოფოსფატი (უმფ)
თიმინი	თიმიდინი	თიმიდინტრიფოსფატი (თტფ) თიმიდინდიფოსფატი (თდფ) თიმიდინმონოფოსფატი (თმფ)

11.1. ნუკლეინის მუავების პირველადი სტრუქტურა და მისი შესწავლის მეთოდები

დნმ-ის პირველადი სტრუქტურის ფორმირება ხდება პოლიდეზოქსირიბონუკლეოტიდურ ჯაჭვში ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობით. არც დნმ-ის და არც რნმ-ის შენებაში პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვი არაა განტოტვილი. პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვში ნუკლეოტიდები კავშირდებიან ფოსფორდიესთერული ბმით, რომელიც წარმოიქმნება ერთი ნუკლეოტიდის რიბოზის ან დეზოქსირიბოზის მე-3 ნახშირბადსა და მეორე ნუკლეოტიდის რიბოზის ან დეზოქსირიბოზის მე-5 ნახშირბადის ჰიდროქსილის ჯგუფებს შორის (სურათი 11.1.1).



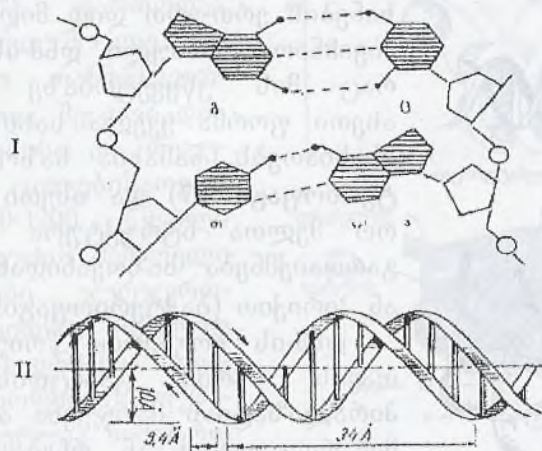
სურათი 11.1.1. დეზოქსირიბონუკლეინის მუავას პირველადი სტრუქტურის სქემა. ნუკლეოტიდები დაკავშირებულია ფოსფორდიესთერული ბმებით. აზოტოვანი ფუძის სახელები აღნიშნულია ფუძის პირველი ასოთი.

სურათიდან ჩანს, რომ აზოტოვანი ფუძეების თანმიმდევრობა იწყება 5' ჰიდროქსილის ჯგუფიდან 3' ჰიდროქსილის ჯგუფის მიმართულებით და მას პოლარული ხასიათი აქვს. ჯაჭვის თავშია აღენინთან დაკავშირებული ნახშირწყლის 5'-OH ჯგუფი, ხოლო ბოლოში ნახშირწყლის 3'-OH ჯგუფი.

დნმ-ის ორმაგი სპირალის დადგენაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ჰქონდა რენდგენოსტრუქტურული ანალიზის შედეგებს (ფრანკლინი, უილკინსონი) და ჩარგაფის მიერ აღმოჩენილ კანონზომიერებას. ჩარგაფის თანახმად: 1. პურინის ფუძეების ჯამი (ა+გ) პირიმიდინის ფუძეების ჯამის (ც+თ) ტოლია; 2. ამინოჯგუფის შემცველი ფუძეების ჯამი (ა+ც) კეტოჯგუფების შემცველი ფუძეების (გ+თ) ტოლია; 3. პურინისა და პირიმიდინის ფუძეთა ფარდობა ერთის ტოლია (ა=თ, გ=ც, ა/თ=1, გ/ც=1).

აღნიშნული პრინციპიდან გამომდინარე, 1953 წელს, უოტსონმა და კრიკმა შემოგვთავაზა დნმ-ის სამგანზომილებიანი სტრუქტურა, რამაც პრაქტიკულად ცხადი გახადა მისი ფუნქცია და რეპლიკაციის შე-

საძლებლობები. ვინაიდან დნმ-ის ორმაგი სპირალის მოდელი ეყრდნობა წყალბადური ბმების ხარჯზე ა-თ და გ-ც ფუძეების შეწყვილებას, ბუნებრივია, რომ აზოტოვან ფუძეთა წყვილები წარმოდგენილი იქნება ორმაგი სპირალის შიგნით, ხოლო დეზოქსირიბოზა და ფოსფორის მჟავა მის ზედაპირზე. გ-ც წყვილებს შორის კავშირი, 3 წყალბადური ბმის გამო (წყვეტილი ხაზები), ა-თ წყვილთან შედარებით (2 წყალბადური ბმა), გაცილებით მტკიცეა. ასეთი სტრუქტურა სქემატურადაა მოცემული სურათზე 11.12.



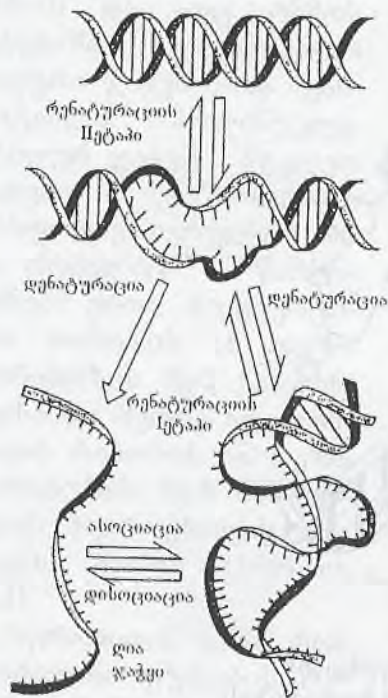
სურათი 11.12. აზოტოვანი ფუძეების (დაშტრიხული ა, გ, ც, თ), დეზოქსირიბოზას (ხუთკუთხედი) და ფოსფორის მჟავას (თეთრი რგოლი) სპირალში განთავსების სქემა (I). დნმ-ის ორმაგი სპირალი (II).

დნმ-ის ჯაჭვები ერთი და იმავე ღერძის ირგვლივ მარჯვნივ იხვევა და ანტიპარალელურია, 5' და 3' ნუკლეოტიდშორისი ფოსფოდიესთერული ხიდაკები ურთიერთსაწინააღმდეგოდ არის მიმართული. ნეიტრალურ pH-ზე, ფოსფატური ჯგუფები იონიზირებულია და უარყოფითად არის დამუხტული. დნმ-ის ნატიური მოლეკულები მყიფეა, დიდი სიფრთხილეა საჭირო, რომ გამოყოფისას არ მოხდეს მათი ფრაგმენტაცია.

სპირალის ღერძის მიმართ აზოტოვან ფუძეებს პერპენდიკულარული მდგომარეობა უკავია. დნმ-ის თითოეული ჯაჭვი მეორის მიმართ კომპლემენტურია, რაც პრაქტიკულად უზრუნველყოფს კომპლემენტური პრინციპის საფუძველზე ცალკეული ჯაჭვების გაორმაგებას. პოლინუკლეოტიდური კომპლემენტური ჯაჭვი გენეტიკურადაც ტოლფასია.

ცნობილია დნმ-ის A, B და Z ტიპის კონფორმაცია, რომელთა შორის ყველაზე გავრცელებული და სტაბილურია B ფორმა (სურათი 11.1.2).

დნმ-ის ორმაგი სპირალის B კონფორმაციის დიამეტრი $20\text{\AA}^0$ -ია, ერთი ხვიის სიგრძე - $34\text{\AA}^0$. თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ ერთეული ნუკლეოტიდის სიგრძე $3,4\text{\AA}^0$ -ია, მაშინ ერთ ხვეულში მოთავსდება 10 ნუკლეოტიდი. ხვეულში ნუკლეოტიდების განაწილების რიცხვი იცვლება დნმ-ის უოტსონისა და კრიკისეული კლასიკური ფორმის დეპიდრატაციის პირობებში.



სურათი 11.13. დნმ-ის ორმაგი სპირალის დენატურაციისა და რენატურაციის ეტაპები

მოლეკულური ბიოლოგიის ბოლო ხანების ერთ-ერთ დიდ მიღწევად უნდა მივიჩნიოთ წერილი დნმ-ის აღმოჩენა, რაც მის უწყვეტობაზე მიუთითებს. ასეთი ფორმა ყველა სახის დნმ-ს არ ახასიათებს. ნანახია ხაზოვანიც (ბაქტერიოფაგი T7) და ისეთი ფორმებიც, რო მელთა სტრუქტურა შექცევადად გარდაიქმნება ხაზოვანიდან წრიულად ან პირიქით (ბაქტერიოფაგი λ).

დნმ-ის ზოგიერთი წრიული ფორმა თავის მხრივ განიცდის სუპერსპირალიზაციას მარჯვენა ან მარცხენა მიმართულებით ან რჩება რელაქსურ მდგომარეობაში. ბუნებრივი დნმ, როგორც წესი, თერმოდინამიკურად არასტაბილური უარყოფითი სუპერსპირალიზაციით ხასიათდება, რისთვისაც საჭიროა ატფ-ის ენერგია. სუპერსპირალური დნმ უფრო კომპაქტურია, ვიდრე მისი რელაქსური ფორმა.

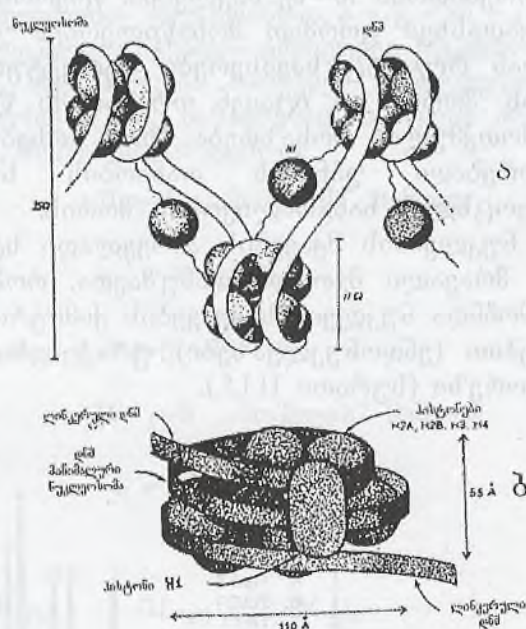
დნმ ადვილად ღლვება მაღალ ტემპერატურაზე და მკვეთრად მატულობს შთანთქმის სპექტრი 260 ნმეტრზე. ამ მოვლენას ჰიპერქრომული ეფექტი ეწოდება. დნმ-ის ჰიპერქრომული ეფექტი მაქსიმალურია ღლობის ოპტიმალურ ტემპერატურაზე. ეს მაჩვენებელი ფიზიოლოგიურ პირობებში $85-95^{\circ}\text{C}$ -ის ფარგლებში მერყეობს. ღლობის ოპტიმალურ ტემპერატურაზე დნმ-ის სტრუქტურა ნახევრად დესპირალიზებულია. დნმ-ში გ-ც წყვილების რაოდენობის მატების შესაბამისად ღლობის ტემპერატურა მატულობს, რაც განპირობებულია გ-ც წყვილებს შორის 3 წყალბადური ბმით (ა-თ წყვილს შორის 2 წყალბადური ბმა). დნმ-ის ორმაგი სპირალის ღლობა გარკვეულ პირობებში შექცევადია. ეს პრინციპი გამოიყენება დნმ-ის დენატურაციისა და რენატურაციის კინეტიკისა და დნმ-ში

ფუძეთა თვისობრივი განაწილების შესწავლის მიზნით, დნმ-ის ლინკაგრაფია შეიძლება მოხდეს შექცევად ტემპერატურის, pH-ისა და იონური ძალის ცვლილების პირობებში (სურათი 11.13.).

დნმ-ის პირველად სტრუქტურაში აღმოჩენილ იქნა ე.წ. სარტყის ტიპის წანაზარდები, პალინდრომები ანუ ნუკლეოტიდების ისეთი თანმიმდევრობა, როცა „სიტყვის“ არსი არ იცვლება თავიდან ან ბოლოდან წაკითხვისას (მაგალითად, „აზა“). ფართოდაა გავრცელებული მოკლე პალინდრომული თანმიმდევრობა, რომლებიც შეცნობადია რესტრიქტაზებისა და რეგულატორული ცილებისათვის.

გრძელი, 300-1200 წყვილი აზოტოვანი ფუძის შემცველი პალინდრომები ჯერჯერობით აღმოჩენილია მხოლოდ ეუკარიოტების დნმ-ში (აღამიანი, დროზოფილა). ფუძეთა თანმიმდევრობა სიმეტრიული, მაგრამ ანტიპარალელურია. დნმ-ის სტრუქტურის ფორმირებაში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ფუძე თვისების მქონე ცილებს – ჰისტონებს. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ისინი ქრომატინში მჭიდროდაა დაკავშირებული დნმ-თან და ქმნიან საკმაოდ რთული სტრუქტურის მქონე ე.წ. ნუკლეოსომებს. ნუკლეოსომას აქვს მძიმის ფორმა (სურათი 11.14.) და შედგება დნმ-ის ორი ჯაჭვისა და 4 წყვილი სხვადასხვა ჰისტონისაგან (H2A, H2B, H3, H4). ჰისტონებს მარყუჟივით ორჯერ ეხვევა ლინკერული დნმ. თითოეულ ნუკლეოსომას შორის არის ორი სპეისერული უბანი, რომლებიც ერთმანეთისაგან H1 ჰისტონითაა გამოცალკავებული. თუ გავანალიზებთ სურათზე მოცემული ნუკლეოსომების სტრუქტურას, ალბათ მას, როგორც ქრომატინის სტრუქტურულ ერთეულს, დნმ-ის სტრუქტურის ჩაღებებაში წამყვანი როლი უნდა მივანიჭოთ.

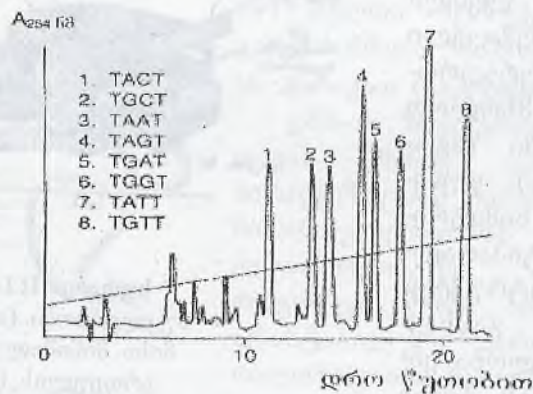
საყურადღებოა აგრეთვე დნმ-ში განმეორებადი თანმიმდევრობების არსებობა: სატელიტური (მრავალჯერად განმეორებადი), საშუალო სიხშირით განმეორებადი (კინეტიკური ფრაქცია) და იშვიათად განმ-



სურათი 11.14.
ნუკლეოსომა (ა) და
მისი მინიმალური
ერთეულის (ბ)
აგებულება.

ეორობადი (უნიკალური თანმიმდევრობა). მაგალითად, თავის გენო-ში, სატელიტური თანმიმდევრობა 234 ნუკლეოტიდისაგანაა აზ-ენებული და შეიძლება 10^6 -ჯერ განმეორდეს, საშუალო სიხშირით განმეორებადი უბანი - 10^2 - 10^5 -ჯერ, ხოლო უნიკალური უბნის განმეორებადობა 10^2 -ზე ნაკლებია. ფიქრობენ, რომ განმეორებადი უბნები სხვადასხვა ფორმით მონაწილეობენ უჯრედის გაყოფაში, გვევლინებიან როგორც სპეისერები სტრუქტურულ და რეგულატორულ გზებს შორის და იცავენ ორგანიზმს წერტილოვანი მუტაციებისაგან გამოთქმულია მოსაზრება, რომ არსებობს კორელაცია დნმ-ში განმეორებადი უბნების თანაობის სიხშირესა და ორგანიზმის სიცოცხლის ხანგრძლივობას შორის.

ნუკლეინის მჟავების პირველადი სტრუქტურის შესწავლის მიზნით მრავალი მეთოდი დამუშავდა, რომელთა შორის პერსპექტიული აღმოჩნდა ნუკლეინის მჟავების ქიმიური და სპეციფიკური რესტრიქტაზებით (ენდონუკლეაზები) ფრაქციებად დაშლა და მათი ელექტროფორეზი (სურათი 11.15.).



სურათი 11.15. ოლიგონუკლეოტიდების ქრომატოგრამა MinoRPC S 5/20 სვეტზე. ელუციის სიჩქარე - 1.5 მლ/წუთი. გამხსნელები: ა. 10 მმოლი ფოსფორის მჟავა, ტეტრაბუტილ-ამონიუმბიდროსულფატი, pH 3. ბ. აცეტონიტრილი. გრადიენტი 30-40% 20 წუთის განმავლობაში.

როგორც სურათიდან ჩანს საკმაოდ ადვილია თუნდაც ერთი ნუკლეოტიდით განსხვავებული ოლიგონუკლეოტიდების ელექტროფორეზულად დაყოფა. მაგალითად, თუ პირველი ფრაქციის სახით ჩამოედინება, თიმინი-ადენინი-ციტოზინი-ტიმინი-საგან აშენებული ოლიგონუკლეოტიდი, 20 წუთის შემდეგ სვეტიდან ჩამოდის ოლიგონუკლეოტიდი რომელიც აშენებულია თიმინი-გუანინი-თიმინი-თიმინი-საგან.

წარმოვიდგინოთ, რომ გვაქვს ოლიგოფრაგმენტი აგოცგათგა. მიღებული ოლიგოფრაგმენტი წინასწარ დავშალოთ ნიშანდებული ა-ს, გ-ს, ც-ს და თ-ს დონეზე 5→3' მიმართულებით. შემდეგ მოვახდინოთ ფრაგმენტების ელექტროფორეზული დაყოფა. ელექტროფორეზის შე-

შეგებზე დაყრდნობით (სურათი 11.4.6.), სადაც წარმოდგენილია ჩვენ-
თვის უცნობი I, II, III და IV ფრაგმენტები, შეიძლება დავადგინოთ
საკვლევი პოლინუკლეოტიდის პირველადი სტრუქტურა ურთიერთგ-
დახურვის პრინციპის საფუძველზე, როგორც ეს ცილების პირველ-
ადი სტრუქტურის დადგენის შემთხვევაში მოვახდინეთ.

მაქსამისა და ჯილბერტის მეთოდით მოვახდინოთ ა - გ - თ - ც -
გ - ა - თ - გ - ა ფრაგმენტის დაშლა ჯაჭვიდან ერთეული ნუკლეოტ-
იდის "ამოშლის" გზით, სადაც მონიშნულია პირველი ნუკლეოტიდი
ა ფრაგმენტი იშლება კიდევ უფრო მცირე ნაწილებად. დაშლის პრო-
დუქტები, 4 ფრაგმენტის სახით, მოცემულია ქვემოთ:

I. ა-ს „ამოშლის“ შემდეგ

II. გ-ს „ამოშლის“ შემდეგ

ა - გ - თ - ც - გ

ა

ა - გ - თ - ც - გ - ა - თ - გ

ა - გ - თ - ც

III. თ-ს „ამოშლის“ შემდეგ

IV. ც-ს „ამოშლის“ შემდეგ

ა - გ

ა - გ - თ

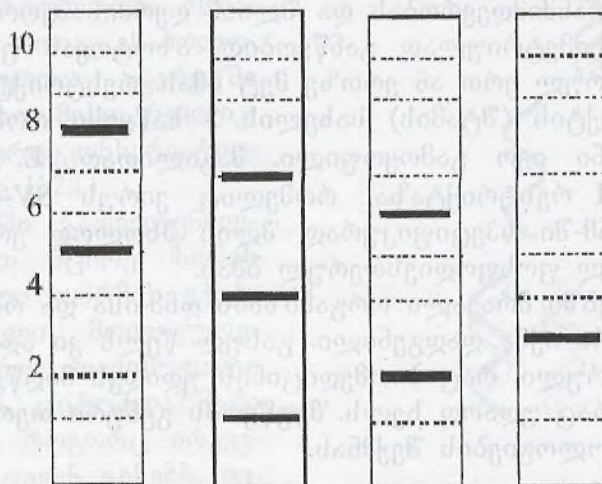
ა - გ - თ - ც - გ - ა

I - ა

II - გ

III - თ

IV - ც



სურათი 11.1.6. ნუკლეინის მუჟავას ფრაგმენტებში ა, გ, ც და თ-ს "ამოშლის"
შემდეგ ნიშანდებული ოლიგონუკლეოტიდების ელექტროფორეზი. ელექტროფო-
რეგრამა გამჟღავნებულია რადიოავტოგრაფიულად. მუქი ზოლებით - რადიოაქ-
ტიური ფრაგმენტები, რომლებიც მიღებულია ა-ს (I-ა), გ-ს (II - გ), თ-ს (III - თ)
და ც-ს (IV - ც) "ამოშლის" შემდეგ.

როგორც ელექტროფორეგრამებიდან ჩანს, I ვარიანტში მე-6 მე-9 ნუკლეოტიდი უნდა იყოს ა, ვინაიდან სწორედ ა-ს „ამოშლი“ მდებარეობს 5 და 8 ნუკლეოტიდისაგან აშენებული ფრაგმენტი. ანალოგიური მსჯელობით, II ვარიანტში გ იქნება მე-2, მე-5 და მე-6 მდგომარეობაში, თ - მე-3 და მე-7 მდგომარეობაში, ხოლო ც - მე-4 მდგომარეობაში. პირველ მდგომარეობაში იქნება ა. ელექტროფორეგრამებზე დაყრდნობით ჩვენ შეგვიძლია აღვადგინოთ საკვლევი ნუკლეინის მჟავას პირველადი სტრუქტურა. ქვემოთ მოცემულია დნმ-ის პირველადი სტრუქტურის აღდგენა გადახურვის ანუ თითის ანაბეჭდების პრინციპზე. დნმ-ის ფრაგმენტებით რეკონსტრუირებული პირველადი სტრუქტურა.

$a^1 - g^2 - t^3 - c^4 - g^5 - a^6 - t^7 - g^8$
 ბ - თ - ც - გ - ა - თ - გ
 I ა - ბ - თ - ც - გ - ა - თ
 III ა - ბ - თ - ც - გ - ა
 I ა - ბ - თ - ც - გ
 II ა - ბ - თ - ც
 IV ა - ბ - თ
 III ა - ბ
 I ა

დღეისათვის გამოვლენილია 100-მდე რესტრიქტაზა, რომლებიც 4-6 ნუკლეოტიდის მანძილზე სპეციფიკურად შეიცნობენ დნმ-ში აზოტოვან ფუძეთა თანმიმდევრობას და შლიან ღერძის მეორე რიგის ბრუნვის მიმართ სიმეტრიულად განწყობილ აზოტოვან ფუძეთა შორის ფოსფოდიესთერულ ერთ ან ერთზე მეტ ბმას. რესტრიქტაზებს აღნიშნავენ იმ ობიექტის (შტამის) სახელის 3 საწყისი რომაული ასოთი საიდანაც ისინი იყო გამოყოფილი. მაგალითად, *E. coli*-დან მიღებულია **EcoRI** რესტრიქტაზა, რომელიც ვირუს **SV-40**-ის წრიულ ორჯაჭვიან დნმ-ში სპეციფიკურად შლის მხოლოდ ერთ, გ და ა-ს დამაკავშირებელ ფოსფოდიესთერულ ბმას.

ბოლო ხანებში მრავალი ორგანიზმის დნმ-ისა და რნმ-ის პირველადი სტრუქტურა იქნა დადგენილი. გასულ წელს კი ადამიანის გენომი იქნა გაშიფრული, რაც ბიომედიცინის უდიდეს მიღწევად უნდა ჩაითვალოს და რაც უდაოდ ხელს შეუწყობს გენური თერაპიის მიზნით უახლესი ტექნოლოგიების შექმნას.

11.2. დნმ-ის რეპლიკაცია

1943 წელს, ნუკლეინის მჟავების აღმოჩენიდან 75 წლის შემდეგ ევერისა და მისი კოლეგების მიერ პირველად იქნა გამოთქმული აზრი იმის შესახებ, რომ გენეტიკური ინფორმაცია და მემკვიდრეობით მისი გადაცემა დნმ-ით ხორციელდება. მათ მიერ შესრულებულ

კლასიკურ ექსპერიმენტებში ნაჩვენები იყო ვირულენტური პნევმოკოკ-ის ექსტრაქტით არავირულენტურ შტამში გენეტიკური ინფორმაციის გადატანის შესაძლებლობა. მოგვიანებით გაირკვა, რომ ბაქტერიოფა-გით ინფიცირებისას უჯრედში შედის მხოლოდ დნმ (ჰერში, ჩეიზი, 1952). ამ და სხვა მრავალრიცხოვან ექსპერიმენტებზე დაყრდნობით ჩამოყალიბდა აზრი იმის შესახებ, რომ მემკვიდრული ნიშნები ინახე-ბა დნმ-ში და სწორედ მისი საშუალებით წარმოებს ინფორმაციის გადატანა უჯრედიდან უჯრედში. ჩვენთვის უკვე ცნობილია, რომ ინ-ფორმაციის მემკვიდრეობით გადაცემა დნმ-ის რეპლიკაციასთანაა და-კავშირებული.

დნმ-ის რეპლიკაცია წარმოებს დნმ-პოლიმერაზით და მას, უოტს-ონისა და კრიკის მიხედვით, ნახევრადკონსერვატიული ხასიათი აქვს, ე.ი. უჯრედის გაყოფისას, შვილეულ უჯრედში გადადის დნმ-ის ერთი მშობლისეული და ერთი ახლად სინთეზირებული კომპლემენტური ჯაჭვი. ნიშანდებული ნუკლეოტიდების გამოყენებით ექსპერიმენტულ-ად პირველად იქნა ნაჩვენები დნმ-ის სინთეზი *E. coli*-ის კულტურაში.

საკმაოდ თვალსაჩინო აღმოჩნდა ცდები, სადაც გამოყენებული იყო ^{15}N -იზოტოპით (მძიმე) მონიშნული *E. coli*-ის უჯრედების დნმ. მონიშნის შემდეგ *E. coli* გადატანილ იქნა ^{14}N -ჩვეულებრივი იზოტოპ-ის შემცველ არეში. *E. coli*-ის პირველი გენერაციის დნმ ხასიათდებო-და შუალედური სიმკვრივით, ხოლო მომდევნო თაობებში თა-ნდათანობით მატულობდა მსუბ-უქი ფრაქცია, რითაც საბოლო-ოდ დადასტურდა უჯრედში დნმ-ის სინთეზი, მისი რეპლიკ-აცია და ნახევრადკონსერვატიუ-ლობა (სურათი 112.1.)

ბაქტერიებში გამოვლენილ-ია შედარებით მცირე ზომის დნმ-ის წრიული ფორმის ექსტ-რაქრომოსომული მოლეკულე-ბი, რომლებიც თავისუფალი სახით არიან ციტოპლაზმაში (პლაზმიდები). როგორც ირკვე-ვა, ისინი შეიცავენ გენებს, იუ-ოფიან და გადადიან შვილეულ უჯრედებში. რეპლიკაცია ხდე-ბა ორი მიმართულებით ისეთ პირობებში, როცა დნმ-ს შენარ-ჩუნებული აქვს წრიული ფორ-მა. მათ გააჩნიათ აგრეთვე უნ-არი გარკვეულ პირობებში და-

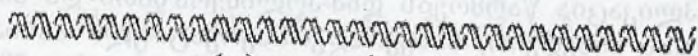


სურათი 112.1. დნმ-ის სინთეზის ნახევარკონსერვატიულობა. მუქი სპირალით აღნიშნულია ახლად სინთეზირებული დნმ-ის კომპლემენტური ჯაჭვი. ჩანს, რომ მეორე თაობაში ორმაგი სპირალიდან ერთი ახლადსინთეზირებულია.

უკავშირდნენ ან ისევ გამოეყონ ქრომოსომულ დნმ-ს.

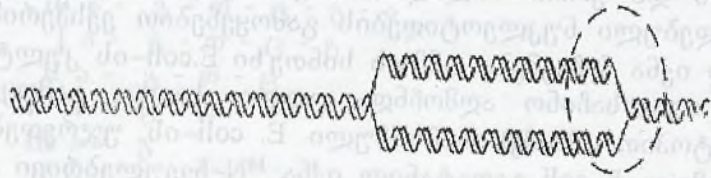
დნმ სინთეზირდება როგორც ერთი მთლიანი ერთეული ინარჩუნებს ერთგვაროვნებას რეპლიკაციის პროცესში. ქრომოსომაში მოხვედრილი დნმ ბიოქიმიურად სტაბილური რჩება ქრომოსომების გაორმაგებისა და უჯრედის გაყოფის პროცესშიც ქვემოთ სურათზე სქემატურადაა მოცემული სარეპლიკაციო უბნები და დე-დისე ული დნმ-დან შვილე ული დნმ-ის ბიოსინთეზი.

დედისეული დნმ



რეპლიკაციის დაწყების

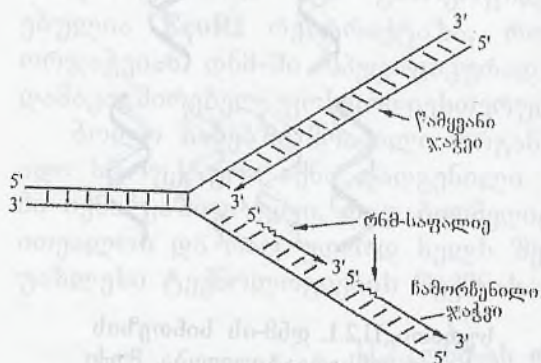
წერტილი



სარეპლიკაციო
ორკაპი

სურათი 11.2.2. დნმ-ის რეპლიკაციის სქემა.

სურათზე 11.2.2. მოცემულია სარეპლიკაციო ორკაპი სადაც გარკვევით ჩანს რეპლიკაციის ფრაგმენტები, წამყვანი, ჩამორჩენილი



სურათი 11.2.3. სარეპლიკაციო
ჩანგლის სქემა ოკაზაკის
ჩამორჩენილი ჯაჭვით.

ჯაჭვი და რნმ საფალიე. ეს საკითხი დაზუსტებული იქნა ოკაზაკის მიერ, რომელმაც დაადგინა, რომ ასლად სინთეზირებული დნმ-ის მნიშვნელოვანი ნაწილი ფრაგმენტების სახითაა, რომელთა ურთიერთდაკავშირებით მიიღება ერთ-ერთი შვილეული დნმ. ოკაზაკის საპატივცემულოდ დნმ-ის ფრაგმენტებს ოკაზაკის ფრაგმენტები უწოდეს. რეაქციას აკატალიზებს პოლიდეზოქსირიბონუკლეოტიდსინთეტაზა. ამგვარად, სარეპლიკაციო უბანში ერთი 1 შვილეული დნმ-ის სინ-

თეზი ხდება უწყვეტად, ხოლო მეორესი – ოკაზაკის ფრაგმენტებით.

დღეისათვის ცნობილია 3 ტიპის დნმ-ნუკლეოტიდილტრანსფერაზა (I, II, III) ანუ დნმ-პოლიმერაზა (დნმ-პოლიმერაზა მოქმედებული სახელწოდებაა, მაგრამ ის მაინც დარჩა ხმარებაში, ამიტომ სიმარტივისათვის ჩვენც მას გამოვიყენებთ). ყველა დნმ-პოლიმერაზას მოქმედებისათვის საჭიროა ოთხივე დეზოქსირიბონუკლეოტიდრიფოსფატი, საფალიე და დნმ-ის ერთი ან ორჯაჭვიანი მატრიცა. დნმ-ის სინთეზი საფალიეს ელონგაციით იწყება $5' \rightarrow 3'$ მიმართულებით კიდურა ნუკლეოტიდის რიბოზას $3'-OH$ -სა და მომდევნო ნუკლეოტიდის $5'-OH$ -ს შორის ფოსფორიესთერული ბმის წარმოქმნით.

დნმ-ის რეპლიკაციის ინიციაციისათვის საჭიროა დაახლოებით 10 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარი რნმ-ის საფალიე ანუ პრაიმერი, რომელიც დნმ-ის გარკვეული უბნის კომპლემენტურია. რნმ საფალიეს სინთეზი ხდება დნმ-ზე დამოკიდებული რნმ-პოლიმერაზათი ანუ პრაიმ-აზათი.

პრაიმზას გამააქტივებელ ფუნქციას ცილა **dnaB** ასრულებს. რეპლიკაცია კი კვლავ დნმ-პოლიმერაზათი გრძელდება ტერმინალური ნუკლეოტიდის $3'-OH$ ჯგუფიდან.

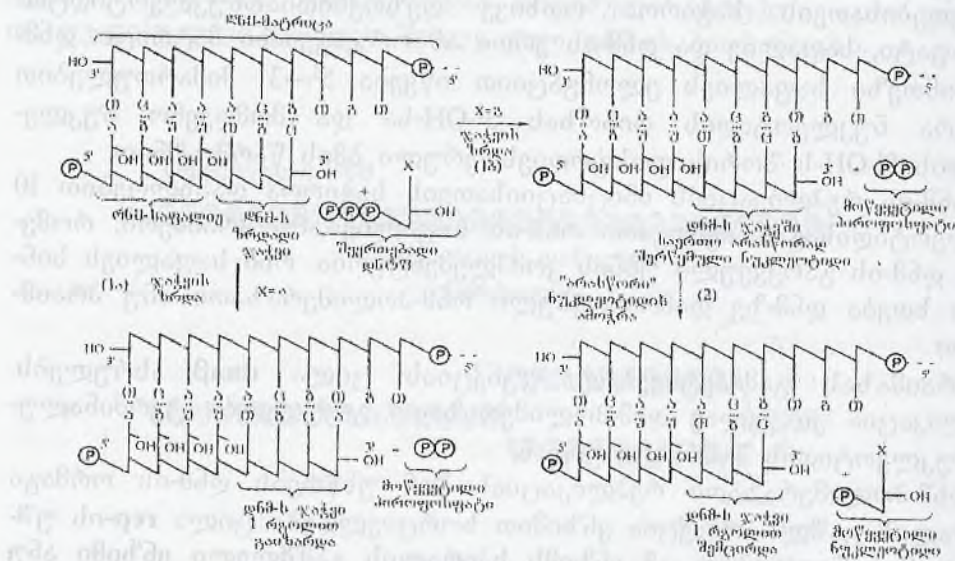
დნმ-პოლიმერაზათი რეპლიკაციას წინ უსწრებს დნმ-ის ორმაგი სპირალის გაშლა. რეაქცია ენზიმით ხორციელდება ცილა **rep**-ის უშუალო მონაწილეობით. ამ ენზიმს სპირალის გამშლელი ენზიმი ანუ ჰელიკაზა უწოდეს (**Helix**-სპირალი). პროცესი საჭიროებს ატფ-ის ენერგიას. ჰელიკაზას მოქმედების პარალელურად ხდება დნმ-ის გაშიშვლებული ჯაჭვების ცილებით ფიქსაცია. დნმ-ის ერთ ჯაჭვთან დაკავშირების უნარის მქონე ცილებს დესტაბილიზაციის ანუ სპირალის ღლობის ცილებს უწოდებენ.

დნმ-პოლიმერაზები განსხვავდებიან საფალიესთან ნუკლეოტიდების დაკავშირების სიჩქარით, კერძოდ, დნმ-პოლიმერაზა I-ის მოქმედებით წარმოებს 10 ნუკლეოტიდის დაკავშირება წამში, II-თი – 0,5-ის,

ხოლო III-თი – 150 ნუკლეოტიდის დაკავშირება. თითოეული ენზიმი დაკავშირებულია მატრიცასთან და აქედან იღებს ინფორმაციას სინთეზის შესახებ. უჯრედში დნმ-პოლიმერაზას რაოდენობა საერთო მასის 0,0005%-ია. 1 ტონა *E. coli*-დან შეიძლება მიღებულ იქნას 5 გ აქტიური ენზიმი.

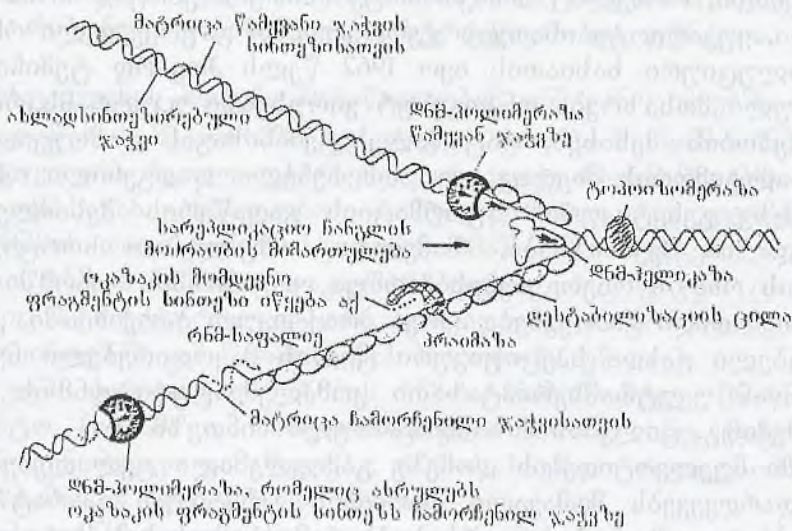
სამწუხაროდ, ბევრი რამ დნმ-პოლიმერაზების შესახებ ჯერ კიდევ უცნობია, მაგრამ ეჭვს გარეშეა ის, რომ დნმ-პოლიმერაზა III-ით უზრუნველყოფა დნმ-ის ძირითადი მასის სინთეზი, ხოლო I-ით ხდება საფალიეს ჩამოცილება და სინთეზირებული პოლინუკლეოტიდის რედაქტირება.

მოგვიანებით გაირკვა, რომ როგორც I, ისე II და III-დნმ-პოლიმერაზას ახასიათებს ნუკლეაზური აქტივობა, რითაც უზრუნველყოფა სინთეზირებულ პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვში არასწორად ჩართული ნუკლეოტიდის ჩამოცილება და ლიგაზათი საჭირო ნუკლეოტიდით მისი ჩანაცვლება (სურათი 11.2.4.).



სურათი 11.2.4. დნმ-პოლიმერაზათი დნმ-ის სინთეზი რნმ-საფადიეს თანაობისას და პოლიმერაზათი დაშვებული შეცდომების გასწორება. დნტფ - დეზოქსირიბონუკლეოტიდტრიფოსფატი.

დნმ-პოლიმერაზას აქტიური უბნის დადგენის მიზნით მოახდინეს მისი საფეხურებრივი პროტეოლიზი. დნმ-პოლიმერაზას ცილოვან ფრაგმენტს, მოლეკულური მასით 36kDa, აღმოაჩნდა $5' \rightarrow 3'$ ნუკლეაზური (ფოსფოდიესტერაზა II) აქტივობა (იშლება როგორც კიდურა, ისე $5'$ კიდიდან რამდენიმე ნუკლეოტიდით დაშორებული ფოსფოდიესტერული ბმა), ხოლო 75kDa მოლეკულური მასის მქონე ცილოვანი ფრაგმენტი ხასიათდება დნმ-პოლიმერაზული და $3' \rightarrow 5'$ ეგზონუკლეაზური (ფოსფოდიესტერაზა I) აქტივობით. ნუკლეაზების მოქმედებით დნმ-ის ტერმინალური ან ენდოგენური ნუკლეოტიდის ჩამოცილების შემდეგ ხდება აღნიშნული უბნების შევსება ახალი ნუკლეოტიდებით და პოლიდეზოქსირიბონუკლეოტიდსინთეზაზას საშუალებით ურთიერთთან დაკავშირება. რეაქცია ბაქტერიებში საჭიროებს ნად⁺-ის, ხოლო ცხოველებში ატფ-ის თანაობას. თავის მხრივ, პოლინუკლეოტიდ ლიგაზას, რეპარაზას მოქმედებისათვის საჭიროა ორჯაჭვიანი დნმ-ის არსებობა. რეპარაცია ხდება ორმაგი სპირალის დონეზე.



სურათი 11.2.5. დნმ-ის რეპლიკაციის სქემა დნმ-ჰელიკაზასა და დესტაბილიზაციის ცილის თანაობისას.

როგორც სურათიდან ჩანს რეპლიკაციის პროცესს და ჰელიკაზას მოქმედებას აადვილებს ენზიმი დნმ-გირაზა ანუ დნმ-ტოპოიზომერაზა II, რომელიც მშობლის დნმ-ში ერთი მხრივ ზრდის უარყოფით, ხოლო მეორე მხრივ, ასუსტებს დადებით სუპერხვეიებს, რითაც უზრუნველყოფა გაშლილი სპირალის და წრიული რელაქსური დნმ-ის დესტაბილიზაცია.

დნმ-ის რეპლიკაციის ზემოთ აღწერილი მექანიზმები ძირითადად ეხება პროკარიოტებს, რაც დადასტურებული იქნა ეუკარიოტებისათვისაც. ეუკარიოტებში აგრეთვე გამოვლენილია 3 ტიპის დნმ-პოლიმერაზა, მათ შესაბამისად აღნიშნავენ α , β და γ -თი, თუმცა პროკარიოტულ და ეუკარიოტულ პოლიმერაზებს შორის არის არსებითი განსხვავებაც. ეუკარიოტულ უჯრედებში შედარებით დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი დნმ-პოლიმერაზა α , რომელიც ძირითად როლს ასრულებს ბირთვის დნმ-ის რეპლიკაციაში, β -ს ეკისრება რეპარაციის ფუნქცია, ხოლო γ უნდა მონაწილეობდეს მიტოქონდრიული დნმ-ის რეპლიკაციაში.

განსაკუთრებით ხაზგასასმელია ის გარემოება, რომ პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, ეუკარიოტების დნმ-პოლიმერაზებს არ ახასიათებს ნუკლეაზური აქტივობა და ბუნებრივია, რომ არ მონაწილეობენ დნმ-ში არასწორად ჩართული ნუკლეოტიდების კორექციის მექანიზმებში. თუ რომელ სისტემას ეკისრება ეს ფუნქცია და კიდევ მრავალი

სხვა საკითხი, რომელიც პროკარიოტებისათვის კარგად არის დასაბუთებული, ეუკარიოტებისათვის ჯერჯერობით გაურკვეველი რჩება.

რეეოლუციური ხასიათის იყო 1962 წელს ჰოვარდ ტემინის მიერ გამოთქმული მოსაზრება ონკოგენურ ვირუსებში უკუტრანსკრიპტაზების არსებობის შესახებ, რაც მალე, ტემინისაგან დამოუკიდებლად, დევიდ ბალტიმორის მიერაც იყო აღმოჩენილი. დადგენილი იქნა რნმ-დან დნმ-ზე გენეტიკური ინფორმაციის გადაწერის შესაძლებლობა. დაზუსტდა ის მექანიზმები, რომელთა საშუალებით ხორციელდება ვირუსების რნმ-ის ონკოგენების ჩართვა ორგანიზმის გენომში. ამ ტექნოლოგიამ დიდი გამოყენება ჰპოვა პრაქტიკულ ბიოქიმიაში. კერძოდ, შესაძლებელი გახდა სპეციფიკური ცილის მაკოდირებელი ნებისმიერი რნმ-დან უკუტრანსკრიპტაზათი კომპლემენტური დნმ-ის (კ-დნმ), ხოლო შემდეგ, ცილების მიზანმიმართული სინთეზი.

დნმ-ში ნუკლეოტიდების დონეზე გამოვლენილი ცვლილებები, რაც იწვევს დარღვევებს მომავალი თაობების გენეტიკურ აპარატში მუტაციის სახელითაა ცნობილი. არსებობს რამდენიმე სახის მუტაცია:

1. წერტილოვანი მუტაცია ყველაზე უფრო გავრცელებული ფორმაა. წერტილოვანი მუტაციის დროს ხდება ერთი ფუძის განსხვავებული ფუძით ჩანაცვლება. წერტილოვანი მუტაცია იწვევს წყვილი ფუძის ჩანაცვლებას რეპლიკაციის შემდეგ, რის გამოც წარმოიქმნება მუტაგენური ცილა ტრანსკრიპციის ან ტრანსლაციის შემდეგ.

არსებობს სამი სახის წერტილოვანი მუტაცია:

1. ჩუმი (silent) მუტაცია, ამ დროს არ აღინიშნება რაიმე სახის ცვლილება ცილებში, ვინაიდან, როგორც წესი, ხდება ი-რნმ-ის კოდონის მესამე ფუძის ჩანაცვლება.

2. Missence მუტაცია, ამ დროს ხდება ერთი ნუკლეოტიდის ჩანაცვლება, რაც კოდონში იწვევს ისეთ ცვლილებას, რის გამო პოლიპეპტიდის პირველად სტრუქტურაში ირღვევა ამინომჟავების თანმიმდევრობა და სინთეზირდება არასრულფასოვანი ცილა.

3. უშინაარსო (Nonsense) მუტაცია, რომელიც Missence მუტაციის ტოლფასია იმ განსხვავებით, რომ ამ ტიპის კოდონებით ხდება სტოპ სიგნალის კოდირება. შედეგად, ნაადრევად ხდება ტერმინაცია და წარმოიქმნება მცირე ზომის ცილის ჯაჭვები, რომლებიც არ შეიცავენ მისთვის დამახასიათებელ ტიპურ ყველა ამინომჟავას და მიიღება უფუნქციო ცილა.

4. ჩარჩოს ჩანაცვლებითი მუტაციები მუტაციის განსხვავებული ფორმაა, რომელიც მიიღება წყვილი ფუძის ჩართვით ან დელეციით, შედეგად, ზიანდება კოდონებში ტრიპლეტური ნუკლეოტიდების დაჯგუფება და ირღვევა წასაკითხი ჩარჩოს შინაარსი, სინთეზირდება მახინჯი სტრუქტურის უშინაარსო ცილები.

11.3. რიბოსომული, სატრანსპორტო და ინფორმაციული რიბონუკლეინის მჟავები, სტრუქტურა და ფუნქცია

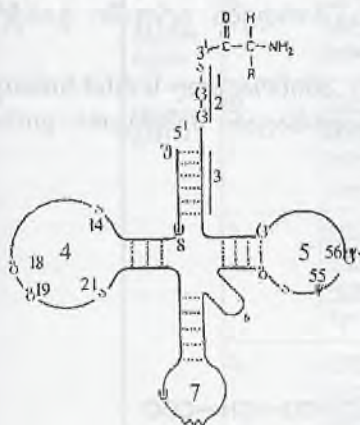
რიბონუკლეინის მჟავები მონაწილეობენ დნმ-დან ცილებში ინფორმაციის გადაწერის მექანიზმში. გენეტიკურ ტრიადაში, დნმ→რნმ→ცილა, მათ შუალედური რგოლი უჭირავთ. ჯერ კიდევ 40-იან წლებში შენიშნეს, რომ დნმ-საგან განსხვავებით, რომელიც ძირითადად უჯრედის ბირთვშია, რნმ-ის დიდი ნაწილი ციტოპლაზმაშია წარმოდგენილი. ციტოპლაზმური რნმ-ის ნაწილი დაკავშირებულია სპეციფიკურ ცილებთან, რომლებიც სტრუქტურულად ორგანიზებულია და მონაწილეობენ ცილის ბიოსინთეზში. ამ წარმონაქმნს რიბოსომა უწოდეს.

უჯრედში ძირითადად 3 ტიპის რნმ-ია: რიბოსომული (რ-რნმ), სატრანსპორტო (ს-რნმ) და ინფორმაციული (ი-რნმ) ანუ მატრიცული. მათი რაოდენობრივი განაწილება, რნმ-ის საერთო რაოდენობის მიმართ, შესაბამისად 80%, 15% და 5%-ია.

რნმ-ები განსხვავდებიან მოლეკულური მასებით. შედარებით მაღალი მოლეკულური მასით გამოირჩევა რიბოსომული რნმ (23S), სატრანსპორტო რნმ-ის მოლეკულური მასა 4S-ია, ხოლო ინფორმაციული რნმ-ის მოლეკულური მასა $2,5 \cdot 10^3 - 10 \cdot 10^5 D$ -ის ფარგლებში მერყეობს და ხასიათდება დიდი ჰეტეროგენულობით. მისი პირველადი სტრუქტურა იცვლება დნმ-დან გადაწერილი ინფორმაციის მიხედვით. ყოველ გენს/გენებს შეესაბამება სპეციფიკური ი-რნმ და ის ცილის სინთეზისათვის მატრიცას წარმოადგენს.

ყველა რნმ ერთჯაჭვიანია, თუმცა გარკვეულ უბნებში, ისე როგორც დნმ-ში, აღინიშნება მარყუჟების ანუ სარტკის ფორმის ორჯაჭვიანი სტრუქტურა, სადაც აზოტოვანი ფუძეები შეწყვილებულია. იმ შემთხვევაში, თუ სარტკში ერთმანეთის პირისპირ დადგა არა-კომპლემენტური ფუძე, კომპლემენტურობისა და სტრუქტურის დაცვის მიზნით ხდება მისი წინ წამოწევა. ამ გზით ერთი ჯაჭვის მოხრის შედეგად აზოტოვანი ფუძეების ურთიერთ შეპირისპირება ადვილდება და იქმნება სპირალიზაციის საფუძველი, რაც ზოგჯერ, რნმ-ის საერთო სიგრძის 50 %-ს შეადგენს.

დნმ-ის მსგავსად, რნმ-ით ინტენსიურად ხდება ულტრაიისფერი სხივების შთანთქმა 260 ნმ-ზე. ჰიპოქრომული ეფექტი ვლინდება როცა რნმ-ის



სურათი 11.3.1. სატრანსპორტო რნმ-ის სტრუქტურის სქემა. 1,2. აქცეპტორული ღერო; 3. წყალბადური ბმებით შეუღლებული უბნები; 4. დიჰიდროურიდილის მარყუჟი; 5. ფსევდოურიდილის მარყუჟი; 6. ვარიანტული მარყუჟი; 7. ანტიკოდონური მარყუჟი.

გარკვეულ უბნებში ხდება დესპირალიზაცია. რნმ-ის ღლობის ტემპერატურა ფართო საზღვრებში მერყეობს.

რ-რნმ რიბოსომის ძირითადი კომპონენტია. ეუკარიოტების რიბოსომებში ის რამდენიმე სახესხვაობითაა წარმოდგენილი: - 28S, 18S და 5S რნმ. რ-რნმ ურთიერთქმედებს რიბოსომულ ცილებთან და უზრუნველყოფს მის სტრუქტურულ და ფუნქციურ ორგანიზაციას.

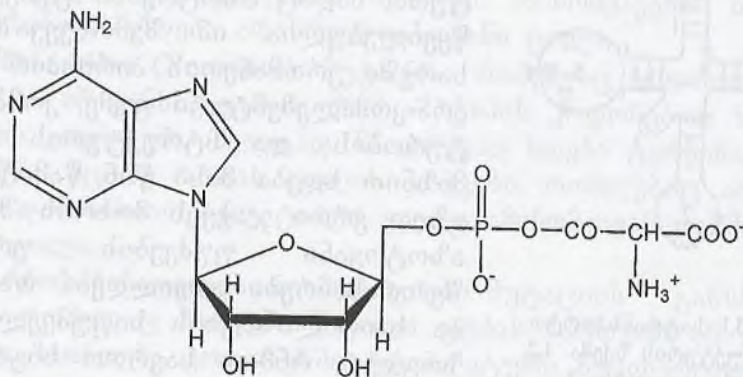
რიბოსომული რნმ სინთეზირდება დნმ-ის მატრიცაზე, რაც პიბრიდიზაციის მეთოდით იქნა დადგენილი. დნმ-ისა და ნიშანდებული რნმ-ის ერთდროული ინკუბაციის შემდეგ მას ფილტრავენ ნიტროცელულოზის ფილტრში. ფილტრზე რჩება რნმ-დნმ-ის პიბრიდი.

ნიშანდებული ფოსფორის აქტივო ბის მიხედვით მსჯელობენ პიბრიდიზაციის ხარისხზე. აღნიშნული მეთოდის გამოყენებით დადგინდა, რომ დნმ-ში არის აზოტოვან ფუძეთა ისეთი თანმიმდევრობა, რომელიც 23S, 26S და 5S რ-რნმ-ის კომპლემენტურია (E. coli).

ს-რნმ სამყურას ფორმისაა, ახასიათებს მეორეული და მესამეული სტრუქტურა და გამოირჩევა გარკვეული უბნების სპირალიზაციით. სპირალიზაციის ხარისხი მისი სიგრძის დაახლოებით ნახევარია.

როგორც სურათი 11.3.1-დან ჩანს, ს-რნმ-ში არის მკვეთრად გამოხატული 5 განტოტვა 4 მარყუით. ერთი განტოტვა 3¹ კიდიდან, ყველა ს-რნმ-სათვის საერთოა, მთავრდება აცც ტრიპლეტით, რომლის ა ტერმინალური ნუკლეოტიდის რიბოზას მე-3 ნახშირბადის პიდროქსილის ჯგუფთან კოვალენტურად კავშირდება ატფ-ში გააქტივებული ამინომუაჟა, ამინოაღენილატის სახით.

ამ რეაქციას აკატალიზებს სპეციფიკური ამინოაცილ-ს-რნმ-სინთეტაზა, რომელიც უკავშირდება 12 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარი დიპიდროურიდილის შემცველ მე-4 მარყუს.



ამინოაცილაგენილატი

ცგა-3¹ მარყუით (5) წარმოებს ს-რნმ-ის დაკავშირება რიბოსომასთან.

ს-რნმ-ის მე-6 მარყუჟის ნუკლეოტიდური შედგენილობა ცვალებადია (6), ანტიკოდონური მარყუჟით (7) ხდება ი-რნმ-ის წაკითხვა, სათანადო კოდონის მოძებნა და შესაბამისი ამინომჟავას ჩართვა სინთეზირებად პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში.

ს-რნმ ცილის სინთეზში ავლენს ადაპტორულ ფუნქციას, რაც ცილებში ამინომჟავების ჩართვის ადგილის განსაზღვრაში გამოიხატება. სპეციფიკურ ს-რნმ-თან დაკავშირების შემდეგ ცილის პირველად სტრუქტურაში ამინომჟავას ჩართვის შემდგომი ბედი და მისი ადგილი მთლიანად ს-რნმ-ზეა დამოკიდებული. ეს ფაქტი ექსპერიმენტულად იქნა დამტკიცებული ცდებში, სადაც გამოყენებული იყო ს-რნმ-თან დაკავშირებული ცისტეინი (ს-რნმცის), რომელიც რენეს ნიკელის ზემოქმედებით გარდაიქმნება α-ალანინად (ს-რნმალ), ს-რნმ-თან დაკავშირებული ახლად სინთეზირებული ალანინი ცილის პირველად სტრუქტურაში ჩაერთო არა ალანინის, არამედ ცისტეინის ადგილზე. ს-რნმცის კონკრეტული შემთხვევაა, მაგრამ ის ვრცელდება ყველა სატრანსპორტო რიბონუკლეინის მჟავაზეც და მიუთითებს მათ ადაპტორულ ფუნქციაზე.

გენეტიკური კოდი

ნუკლეოტიდის	ნუკლეოტიდის მეორე მდგომარეობა					ნუკლეოტიდის
	უ	ც	ა	გ		
პირველი	უ	ფენ	სერ	ტირ	ცის	უ
		ფენ	სერ	ტირ	ცის	ც
		ლეი	სერ	ტერ*	ტერ	ა
		ლეი	სერ	ტერ	ტრა	ბ
(5'-ბოლო)	ც	ლეი	პრო	პის	არგ	უ
		ლეი	პრო	პის	არგ	ც
		ლეი	პრო	გლნ	არგ	ა
		ლეი	პრო	გლნ	არგ	ბ
	ა	ილე	ტირ	ასნ	სერ	უ
		ილე	ტირ	ასნ	სერ	ც
		ილე	ტირ	ლიზ	არგ	ა
		მეთ	ტირ	ლიზ	არგ	ბ
	ბ	ვალ	ალა	ასპ	გლი	უ
		ვალ	ალა	ასპ	გლი	ც
		ვალ	ალა	გლუ	გლი	ა
		ვალ	ალა	გლუ	გლი	ბ

ბუნებრივია დაისვას კითხვა, თუ რამდენი ნუკლეოტიდი განსაზღვრავს ცილებში ამინომჟავას ადგილს. ეს პრობლემა თავის მხრივ უკავშირდება აგრეთვე დნმ-ში ნუკლეოტიდთა მაკოდირებელ ფარდობას. გავიხსენოთ, რომ როგორც დნმ, ისე რნმ, 4 ნუკლეოტიდისაგანაა აშენებული. თუ დაუშვებთ, რომ ცილებში ერთი ამინომჟავას კოდირ-

ება ერთი აზოტოვანი ფუძით განისაზღვრება, მაშინ მოხდება მხოლოდ 4 ამინომჟავას კოდირება, ორი აზოტოვანი ფუძის შემთხვევაში – 16-ის, ხოლო სამის შემთხვევაში – 64-ის ($4 \times 4 \times 4 = 64$), რაც აკმაყოფილებს ცილებში 20 ამინომჟავის ჩართვის შესაძლებლობას (იხ. ცხრილი გენეტიკური კოდი). უკვე დამტკიცებულია, რომ ამინომჟავას კოდირება ხდება 3 აზოტოვანი ფუძით ანუ ტრიპლეტური კოდონით. თეორიული მსჯელობიდან პრაქტიკაზე გადასვლა განხორციელდა სპეციალური ჰომოპოლიმერების მატრიცად გამოყენებით. გაირკვა, რომ პოლი უ-თი ხდება მხოლოდ ფენილალანინისაგან აშენებული პოლიპეპტიდის სინთეზი, პოლი ც-თი – პროლინისაგან აშენებული პოლიპეპტიდის სინთეზი. შემდგომ გამოკვლევებში ტრიპლეტურ კოდონში ნუკლეოტიდების კომბინაციით საბოლოოდ დაზუსტდა ცილების პირველად სტრუქტურაში ინდივიდუალური ამინომჟავების ჩამრთავი კოდონები, მათი რიცხვი და შეიქმნა გენეტიკური კოდის რუკა.

როგორც ცხრილიდან ჩანს, კოდონების უმრავლესობა ფუნქციის მატარებელია და უზრუნველყოფს პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავების კოდირებას. გამონაკლისს შეადგენს 3 კოდონი უაა, უაგ და უგა. შემდგომი გამოკვლევებით დადგინდა, რომ აღნიშნული კოდონები განაპირობებენ სინთეზის შეწყვეტას ანუ ტერმინაციას, ამიტომ მათ სტოპ-კოდონი უწოდეს.

აღსანიშნავია, რომ ერთი და იგივე ამინომჟავასათვის არსებობს რამდენიმე მაკოდირებელი კოდონი. მაგალითად, სერინის მაკოდირებელია 4 ტრიპლეტი (უცუ, უცც, უცა, უცგ), ჰისტიდინის – 2 (ცაუ, ცაც), მეთიონინის – 1 (აუგ) და ა.შ. მეთიონინის მაკოდირებელი ტრიპლეტი აუგ, ეუკარიოტებში ცილის სინთეზის ინიციაციის ფაქტორია, ცილის სინთეზი მეთიონინით იწყება, პროკარიოტებში კი ამ ფუნქციას ფორმილმეთიონინი ასრულებს. მიუხედავად კოდონების მრავალფეროვნებისა, ფიზიოლოგიურ პირობებში ისინი ერთმნიშვნელობისაა. ერთი და იგივე ამინომჟავას კოდონებს სინონიმებს უწოდებენ. როგორც წესი, ასეთი კოდონები 3-ბოლოდან განსხვავდებიან მხოლოდ მესამე ფუძით.

ი-რნმ შუამავლის როლს ასრულებს მემკვიდრული ნიშანთვისებების მატარებელ დნმ-სა და ცილის მასინთეზირებელ აპარატს შორის. ი-რნმ ხასიათდება მაღალი ჰეტეროგენულობით, მეორეული და მესამეული სტრუქტურით და განსხვავებული მოლეკულური მასებით. აღნიშნულის გარდა, ი-რნმ გამოირჩევა განახლების დიდი სიჩქარით (ხშირად მისი არსებობის ხანგრძლივობა რამდენიმე წუთით განისაზღვრება) და რიბოსომებისადმი მაღალი თვისობით. რიბოსომებში ი-რნმის ორიენტაცია რიბოსომის რ-რნმ-ითა და მცირე და დიდი სუბერთეულებითაა განპირობებული.

ი-რნმ-ის სინთეზის დროს ხდება დნმ-ის როგორც არატრანსკრიბირებადი თანმიმდევრობის ანუ ინტრონის, ისე ტრანსკრიბირებადი

უბნების ანუ ექსონების ტრანსკრიპცია, რის შედეგად, მიიღება ი-რნმ-ის წინამორბედი გრძელი ჯაჭვი, რომელიც შეიცავს დნმ-ის კომპლ-ექტური ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობებს. ი-რნმ-ის ასეთი წინამორბედი პეტეროგენული ბირთვული რნმ, რომლის თანაობა მხოლოდ ბირთვში აღინიშნება. დნმ-დან ინფორმაციის ტრანსკრიპციის შემდეგ ი-რნმ ცილის სინთეზში მატრიცის ფუნქციას ასრულებს. ი-რნმ-ში, ურთიერთკომპლემენტურმა უბნებმა, შეიძლება 40-50 % შეადგინოს, სადაც ფუძეები ჩარგაფის წესითაა შეწყვილებული.

ი-რნმ-ის ხანმოკლე სიცოცხლის მიუხედავად, მოდიფიცირების შემდეგ ის საკმაოდ სტაბილური ხდება ენზიმების მიმართ. მოდიფიკაციის ერთ-ერთი ასეთი ხერხია მეთილირება 5'-კიდურა აზოტოვანი ფუძის გუანინის 7¹ მდგომარეობაში (7¹-მეთილგუანინი) და რიბოზის C-2¹ მდგომარეობაში (C-2¹-მეთილრიბოზა). დასაშვებია მესამე ნუკლეოტიდის მეთილირებაც. ი-რნმ-ს ახასიათებს კიდევ ერთი საგულისხმო ნიშანი, მის პირველად სტრუქტურაში 50-200 ნუკლეოტიდისაგან შემდგარი პოლი-ა-ს არსებობა, რაც პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის შედეგია.

11.4. რნმ-ის ბიოსინთეზი (ტრანსკრიპცია)

ცოცხალ უჯრედში წარმოდგენილი ყველა რნმ სინთეზირდება რნმ-პოლიმერაზებით (რნმ-ნუკლეოტიდილტრანსფერაზა). რნმ-პოლიმერაზას მატრიცის ფუნქციას მხოლოდ ორჯაჭვიანი დნმ ასრულებს. გამონაკლისს შეადგენს ფაგ Q β -ს რნმ-პოლიმერაზა, რომელიც მატრიცის სახით იყენებს რნმ-ს და არა დნმ-ს. ტრანსკრიპციისათვის საჭიროა Mg²⁺ და ოთხივე რიბონუკლეოზიდტრიფოსფატი (ატფ, გტფ, ცტფ, უტფ).

რნმ-პოლიმერაზათი წარმოებს რნმ-ის სინთეზის როგორც ინიციაცია, ისე ელონგაცია. მას არ ახასიათებს ნუკლეაზური აქტივობა. ბუნებრივია, რომ ის არ აკონტროლებს ახლად სინთეზირებული რნმ-ის სისწორეს, რის გამო მისი საიმედოება დაბალია. თუმცა, ნუკლეოტიდების ყოველ მილიონ მოლეკულაზე დაშვებული შეცდომა ერთს არ აღემატება.

დღეისათვის კარგად არის შესწავლილი E. coli-ის რნმ-პოლიმერაზა. ის შედგება 4 სუბერთეულისაგან. პოლოენზიმში ისინი ასოცირებულია $\alpha\beta\beta^1\sigma$ (2ალფა, ბეტა, ბეტა¹, სიგმა) სახით. პოლოენზიმის მოლეკულური მასა 500kDa-ია. ცალკეული სუბერთეული განსხვავებული ფუნქციით გამოირჩევა.

მიღებულია, რომ α -სუბერთეულით წარმოებს ინიციაცია, რნმ-პოლიმერაზაში რნმ-ის სინთეზის საწყისი უბნის ამოცნობა და ორმაგი სპირალის გაშლა, β^1 განაპირობებს რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას დნმ-მატრიცასთან, β -სუბერთეული რიბოზიდტრიფოსფატების დაკავშირებას, ხოლო σ -სუბერთეული უზრუნველყოფს ინიცია-

ტორული უბნის მოძებნას, რის შემდეგ ის სცილდება ჰოლოენზიმს და წარმოიქმნება მინიმალური ანუ კორ-ენზიმი ($\alpha_2\beta_1$), იწყება პოლიმერაზული აქტივობა და ელონგაციის პროცესი.

მაშასადამე, თუ ჰოლოენზიმის ფუნქცია პრომოტორის შეცნობასა და ინიციატორში ელინდება, კორ-ენზიმი უზრუნველყოფს ელონგაციის პროცესს. ყურადღებას იპყრობს ის ფაქტი, რომ დნმ-საგან განსხვავებით, რნმ-ის სინთეზი არ საჭიროებს საფალიეს და ადვილად ხერხდება მისი დნმ-ზე დამოკიდებული *de novo* სინთეზი.

ეუკარიოტებში გამოვლენილია სამი ტიპის რნმ-პოლიმერაზა: I, II, III, რომლებიც განსხვავდებიან ფუნქციით და ანტიბიოტიკების მიმართ მგრძნობიარობით:

1. რნმ-პოლიმერაზა I უზრუნველყოფს ბირთვში რ-რნმ-ის სინთეზს;
2. რნმ-პოლიმერაზა II და III ქრომატინსა და ნუკლეოპლაზმაშია მათი მოქმედებით ხდება ი-რნმ-ის, ს-რნმ-ის და 5S-რ-რნმ-ის სინთეზი.

რნმ-ის სინთეზი წარმოებს $5' \rightarrow 3'$ მიმართულებით, რნმ-პოლიმერაზა კი მოძრაობს მატრიცული დნმ-ის $3' \rightarrow 5'$ მიმართულებით, ვინაიდან მატრიცული ჯაჭვი ახლადსინთეზირებული რნმ-ის ანტიპარალელურია.

სინთეზის სიჩქარე არაა მაღალი. დნმ-პოლიმერაზა III-სთან შედარებით დაახლოებით 3-ჯერ ნაკლებია (50 ნუკლეოტიდი წამში). იმ უბანს, საიდანაც იწყება მატრიცული დნმ-ის ტრანსკრიპცია პრომოტორი ეწოდება.

ტრანსკრიპციის დაწყების წინ, რნმ-პოლიმერაზა სწორედ დნმ-ის განცალკევებული ჯაჭვის პრომოტორს უკავშირდება, ხდება მის გასწვრივ გადაადგილება, რითაც უზრუნველყოფა დნმ-ის სპეციფიკური უბნის კომპლემენტური რნმ-ის სინთეზი.

პრომოტორის სიგრძე არაა დიდი, ის $140\text{\AA}$ -ს არ აღემატება და შედგება დაახლოებით 40 წყვილი ნუკლეოტიდისაგან.



სურათი 114.1. დნმ-იდან რნმ-პოლიმერაზით ტრანსკრიპციის სქემა.

რნმ-ის სინთეზის დამთავრების შემდეგ ტერმინაციის უბანში რნმ თავისუფლდება დამატებითი ფაქტორის გარეშე, თუმცა არის მონაცემები, რომ ამ რეაქციაში შეიძლება მონაწილეობდეს *ro*-ცილა. უკავშირდება რნმ-ს და მოძრაობს რნმ-პოლიმერაზას გასწვრივ $5' \rightarrow 3'$ მიმარ-

თულებით, ტერმინაციის უბანში ის აკავებს რნმ-ის მოძრაობას და მას გამოდევნის 3'-OH ბოლოდან.

დნმ-მატრიცაზე არსებობს ტერმინაციის მინიმუმ 3 უბანი, რომელიც გამოირჩევა ro-ცილისადმი განსაკუთრებული თვისობით და უზრუნველყოფს რიბოსომული რნმ-ების ტერმინაციას. არის მოსაზრება, რომ 23S-რნმ-ის ტერმინაცია ხდება ro-ცილის გარეშე.

მიუხედავად იმისა, რომ რნმ-ები განსხვავდებიან ფუნქციურად, მათთვის საერთოა ის, რომ მათი ჯაჭვი 5'-ბოლოდან იწყება ფფფ-ან ფფფ-გ-თი და ბოლოვდება 5'-OH ჯგუფით.

ფუნქციურად აქტიური რ-რნმ და ს-რნმ პროკარიოტებში მიიღება დიდი ზომის რნმ-ტრანსკრიპტის დაშლით (პროცესინგი) სპეისერულ (განმხოლოებადი) უბნებში.

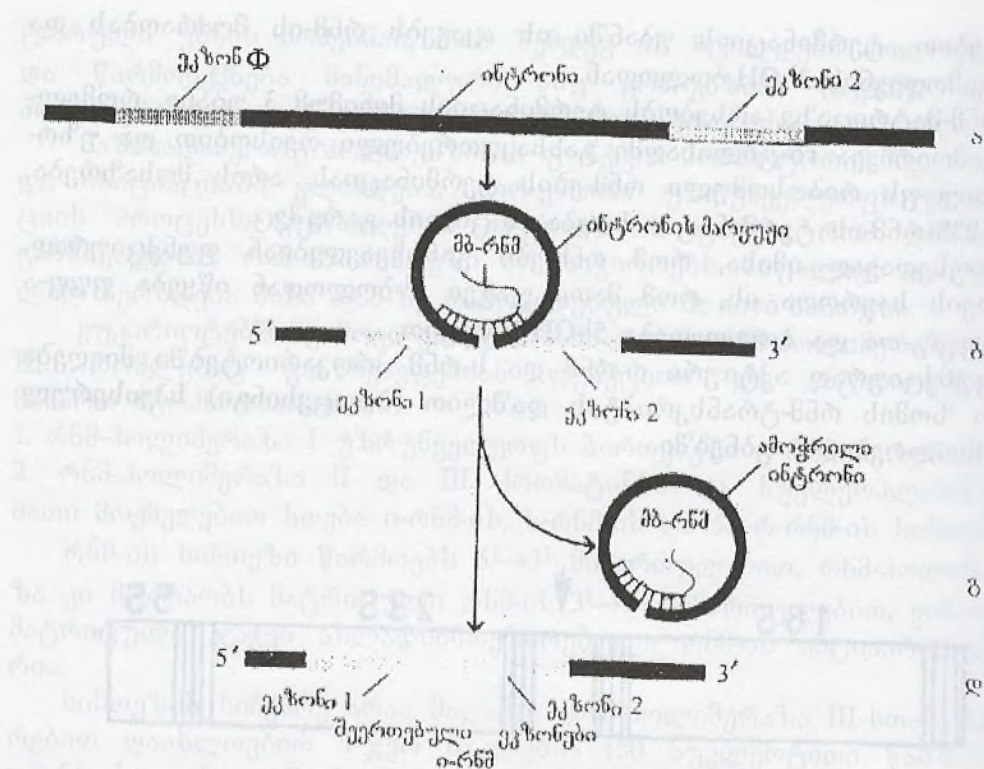


სურათი 11.4.2. დიდი ზომის ტრანსკრიპტში სპეისერებით განმხოლოებული რ-რნმ-ის 5S, 16S, 23S და ს-რნმ-ის უბნები. ისრით აღნიშნულია ს-რნმ-ის უბანი. სპეისერული უბნები დაშტრიხულია.

რ-რნმ-ისა და ს-რნმ-საგან განსხვავებით, ეუკარიოტებში ი-რნმ წარმოიქმნება დიდი ზომის ტრანსკრიპტიდან, მაგრამ არა პირდაპირ, არამედ დაშლის შედეგად მიღებული ექსონ-ფრაგმენტების გადაბმით (სპლაისინგი).

პირველ ეტაპზე მცირე ბირთვული რნმ-ით, რომლის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა მიმდებარე ინტრონების კიდურა ნუკლეოტიდების კომპლემენტურია, რნმ-ტრანსკრიპტზე (ა) წარმოიქმნება მარყუჟი, შედეგად ხდება ექსონების დაახლოება (ბ), ინტრონების მოჭრა (გ) და მაკოდირებელი ექსონების დაკავშირება (დ) (სპლაისინგი) (სურათი 11.4.3.).

მას შემდეგ, რაც დასრულდება ი-რნმ-ის პროცესინგი, მას მთლიანად ჩამოსცილდება ყველა ინტრონი, 2 სპეციფიკური ცილის საშუალებით გადაიტანება ციტოპლაზმაში და ჩაერთვება ცილის ბიოსინთეზში.



სურათი 114.3. ი-რნმ-ის დიდი ზომის ტრანსკრიპტის პროცესინგი და სპლაისინგი. მბ-რნმ - მცირე ბირთვული რნმ.

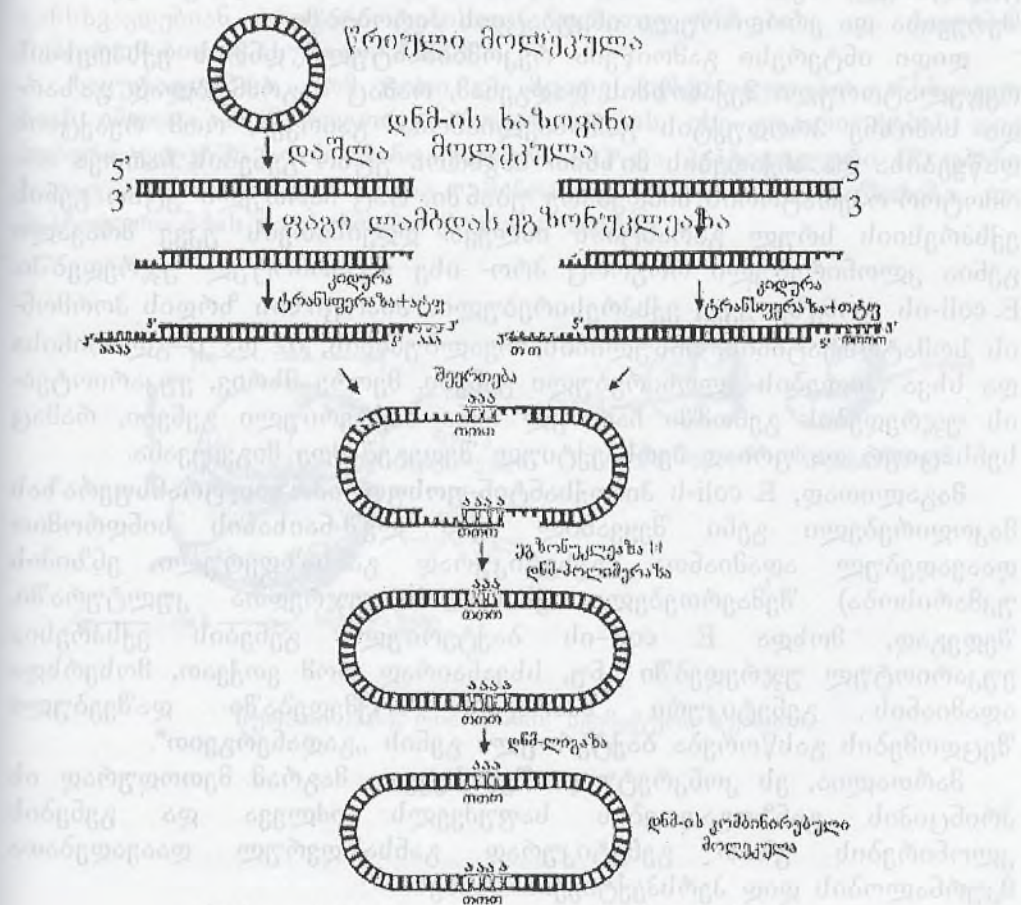
11.5. გენების რეკომბინაცია, რეკომბინანტული დნმ-ის სინთეზი, კლონირება და ექსპრესია

უკანასკნელ ხანებში განსაკუთრებული სისწრაფით ვითარდება გენური ინჟინერია, რამაც პრაქტიკულად მრავალი დიდი თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობის ბიოსამედიცინო პრობლემა გადაწყვიტა. In vitro პირობებში სინთეზირებული იქნა მრავალი ძვირადღირებული სამკურნალო პრეპარატი, ბიოლოგიური მასალები, საკვები ცილები, სხვადასხვა დაავადებებისადმი გამძლე ტრანსგენური მცენარეები და შეიქმნა მათი ინდუსტრიული წესით წარმოების რეალური შესაძლებლობა.

გავისხენოთ, რომ თუ რამდენიმე ათეული წლის წინ დიაბეტით დაავადებული 60 მილიონი ადამიანიდან მხოლოდ 5-10 % იყო დაკმაყოფილებული ინსულინის პრეპარატით, დღეს, გენური ინჟინერიის წყალობით, ეს პრობლემა პრაქტიკულად გადაწყვეტილია.

გენურ ინჟინერიას საფუძვლად დაედო სხვადასხვა ორგანიზმი-დან გამოყოფილი ან *in vitro* სინთეზირებული გენების ხელოვნურად გაერთიანების პრინციპი ანუ რეკომბინანტული დნმ-ის სინთეზი.

პროცესი შემდეგი თანმიმდევრობით ხორციელდება: სხვადასხვა ორგანიზმიდან (ა,ბ) გამოყოფილ დნმ-ს ჭრიან რესტრიქტაზებით. მიღებულ ფრაგმენტებს ამუშავებენ ტერმინალური ტრანსფერაზით, რომელიც ახდენს 3'-კიდიდან დეზოქსინუკლეოტიდების დნმ-თან დაკავშირებას. მაგალითად, დ-ატფ-ის შემთხვევაში მიიღება პოლი-დე-ატფ წანაზარდის მქონე დნმ (ა). ანალოგიურად ამუშავებენ ბ ორგანიზმიდან მიღებულ ფრაგმენტს, იმ განსხვავებით, რომ დეზოქსინუკლეოტიდის სახით გამოიყენება დ-ატფ-ის კომპლემენტური დ-თტფ. მათი კომპლემენტარობის გამო ა და ბ-დან მიღებული დნმ ერთიანდება წებოვანი პოლი-დეზოქსინუკლეოტიდების ხარჯზე, რომელიც, შემდეგ, კოვალენტურად „გაიკერება“ დნმ-ლიგაზით (სურათი 11.5.1).



სურათი 11.5.1. რეკომბინანტული დნმ-ის სინთეზი

ამ და სხვა მსგავსი მეთოდებით უკვე მოხერხდა პრო- და ეუკარიოტების ქრომოსომების ფუნქციური გაერთიანება, მიღებულია მრავალი ხელოვნური რეკომბინანტული დნმ.

შემდგომი და ალბათ ერთ-ერთი ყველაზე უფრო რთული ეტაპი მწარმოებელ უჯრედში რეკომბინანტული დნმ-ის შეყვანა. ამ მიზნით როგორც ვექტორი, ფართოდ გამოიყენება პლაზმიდები და ფაგუს-დნმ. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პლაზმიდის ციტოპლაზმური ორჯაჭვო-ანი წრიული დნმ-ია, რომელიც არ გამოირჩევა დიდი ზომით და რაოდენობით.

არსებითია ის, რომ ქრომოსომული გენებისაგან დამოუკიდებლად ხდება მათი რეპლიკაცია, ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია. არსებითია ისიც, რომ აღვიღია მათი უჯრედიდან ნატიური სახით გამოყოფა და რაც მთავარია დამტკიცებულია პლაზმიდში მოცემული ინფორმაციის სხვა უჯრედში გადატანის შესაძლებლობა. მაგალითად, *E. coli*-ის პლაზმიდში პენიცილინისადმი გამძლე გენი ანუ ე.წ. R-ფაქტორი, გადატანილ იქნა *Salmonella tiphimurium*-ში მათი ურთიერთთან შერევისა და ერთდროული ინკუბაციის პირობებში.

დიდი ინტერესი გამოიწვია რეკომბინანტული დნმ-ის ექსპრესიის რეგულატორული მექანიზმის დადგენამ, რამაც საგრძნობლად გაზარდა სამიზნე პროდუქტის გამოსავლიანობა. გაირკვა, რომ რეაქციის დაწყებისა და აჩქარების მიზნით საჭიროა უცხო გენების ჩართვა პრომოტორ-ოპერატორის მიმდებარე უბანში, რაც ჩართული უცხო გენის ექსპრესიის სრულ გარანტიას იძლევა. დღეისათვის უკვე მრავალი გენია კლონირებული როგორც პრო- ისე ეუკარიოტულ უჯრედებში. *E. coli*-ის ღონეზე უკვე ექსპრესირებულია ჰიპოფიზის ზრდის ჰორმონის სომატოსტატინის, ინსულინის, ოვალბუმინის, α - და β -გლობინისა და სხვა ცილების კლონირებული გენები. მეორე მხრივ, ეუკარიოტების უჯრედების გენომში ჩართულ იქნა ბაქტერიული გენები, რამაც სენსაციურ და ფრიად პერსპექტიულ შედეგებამდე მიგვიყვანა.

მაგალითად, *E. coli*-ს ჰიპოქსანტინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზას მაკოდირებელი გენი შეყვანილ იქნა ლეშ-ნაიხანის სინდრომით დაავადებულ ადამიანთა (გენეტიკურად განსაზღვრული ენზიმის უკმარისობა) შემავრთებელი ქსოვილის უჯრედთა კულტურაში. შედეგად, მოხდა *E. coli*-ის ბაქტერიული გენების ექსპრესია ეუკარიოტულ უჯრედებში ანუ, სხვანაირად რომ ვთქვათ, მოხერხდა ადამიანის გენეტიკური აპარატის მოქმედებაში დაშვებული შეცდომების გასწორება ბაქტერიული გენის „გადანერგვით“.

მართალია, ეს კონკრეტული შემთხვევაა, მაგრამ მეთოდურად ის პრინციპის განზოგადოების საფუძველს იძლევა და გენების კლონირების გზით გენეტიკურად განსაზღვრულ დაავადებათა მკურნალობის დიდ პერსპექტივებს სახავს.

11.6. ცილის ბიოსინთეზი

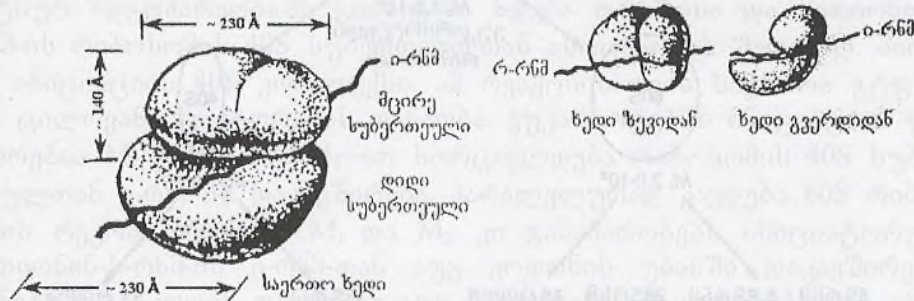
ცილის ბიოსინთეზი ანუ ტრანსლაცია წარმოებს რიბოსომებში, რომელთაც ასოცირებულია რ-რნმ და ი-რნმ. ცილის ბიოსინთეზში გამოიყოფა ინიციაციის, ელონგაციისა და ტერმინაციის სტადიები.

რიბოსომები ქიმიურად ნუკლეოპროტეინებია და შედგება დიდი და მცირე სუბერთეულისაგან. პროკარიოტების და ეუკარიოტების რიბოსომები, ისე როგორც მათი სუბერთეულები, განსხვავდებიან მოლეკულური მასებით. როგორც წესი, ეუკარიოტების რიბოსომები, პროკარიოტების რიბოსომებთან შედარებით, დიდი ზომისა და რთული აგებულებისაა.

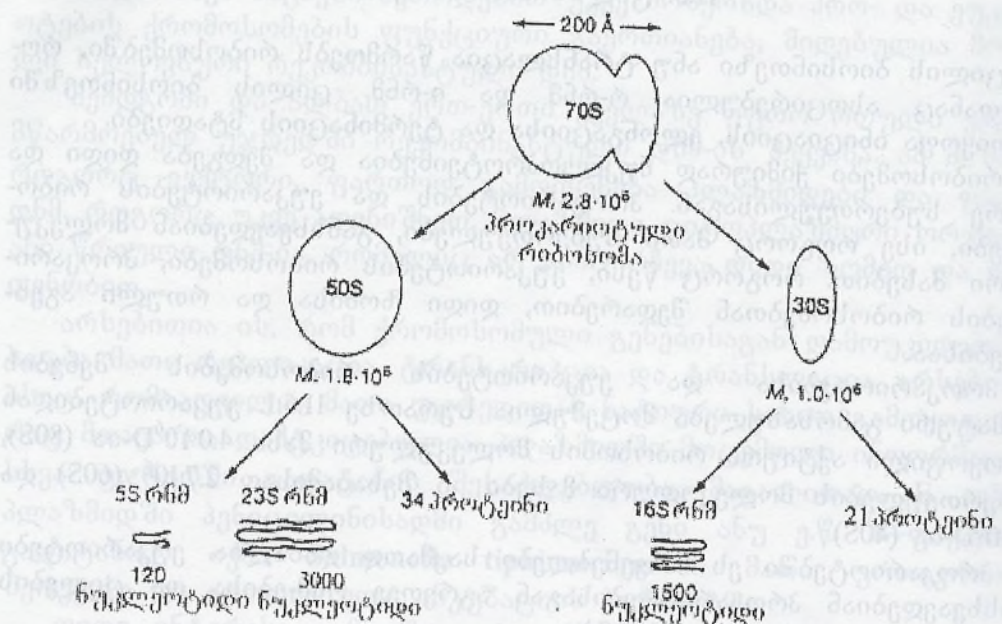
პროკარიოტებისა და ეუკარიოტების რიბოსომების შენების სქემატური გამოსახულება მოცემულია სურათზე 11.6.1. ეუკარიოტებიდან გამოყოფილი აქტიური რიბოსომის მოლეკულური მასა $4.0 \cdot 10^6 D$ -ია (80S), სუბერთეულების მოლეკულური მასები კი შესაბამისად $2.7 \cdot 10^6$ (60S) და $1.3 \cdot 10^6 D$ -ია (40S).

პროკარიოტებში ეს მაჩვენებლები საკმაოდ დაბალია. ეუკარიოტები განსხვავდებიან პროკარიოტებისაგან აგრეთვე რნმ-ებისა და ცილების შემცველობითაც (სურათი 11.6.2.)

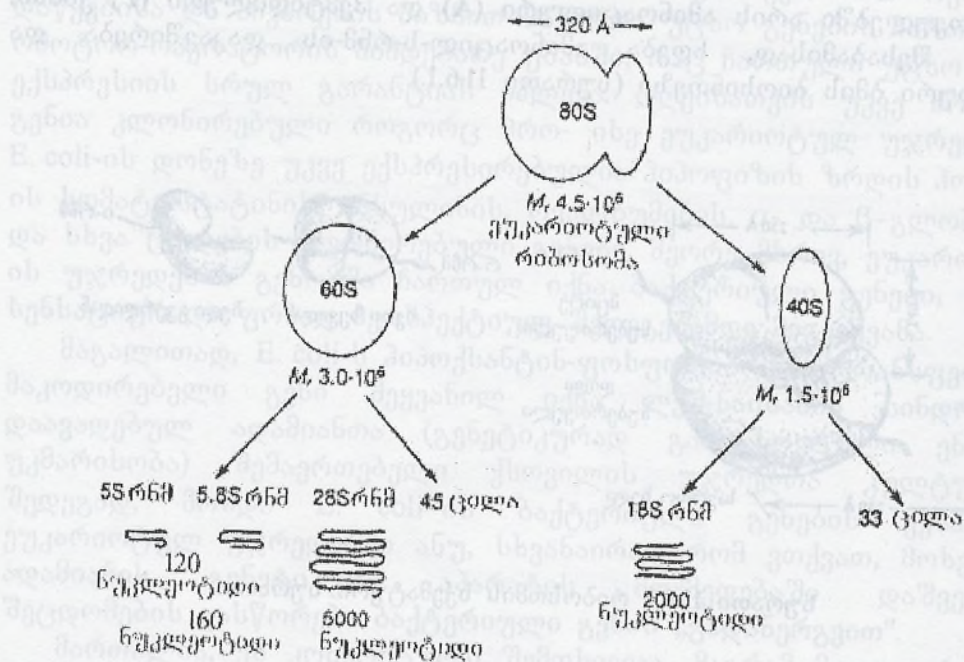
საყურადღებოა, რომ დიდი და მცირე სუბერთეულები განსხვავდებიან იმითაც, რომ როგორც პროკარიოტების, ისე ეუკარიოტების დიდ სუბერთეულებში არის ამინოაცილური (A) და პეპტიდილური (P) უბანი, სადაც შესაბამისად, ხდება ამინოაცილ-ს-რნმ-ის დაკავშირება და პეპტიდური ბმის ბიოსინთეზი (სურათი 11.6.1.).



სურათი 11.6.1. რიბოსომის სქემატური სურათი.

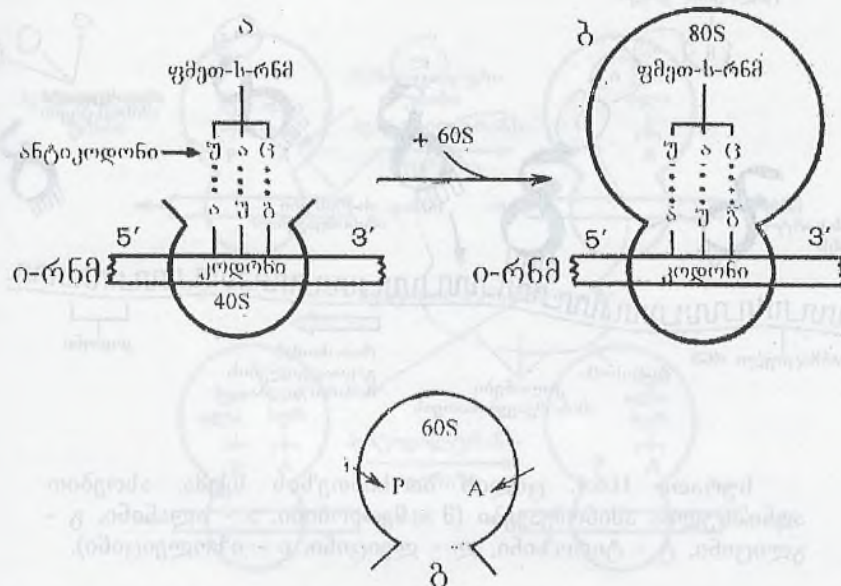


(ა)



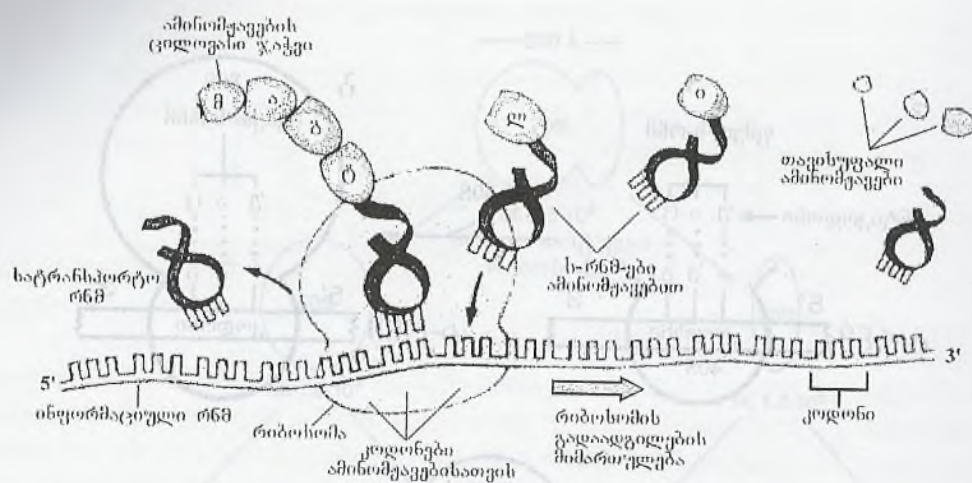
(ბ)

სურათი 11.6. პროკარიოტების (ა) და ეუკარიოტების (ბ) რიბოსომების შენება



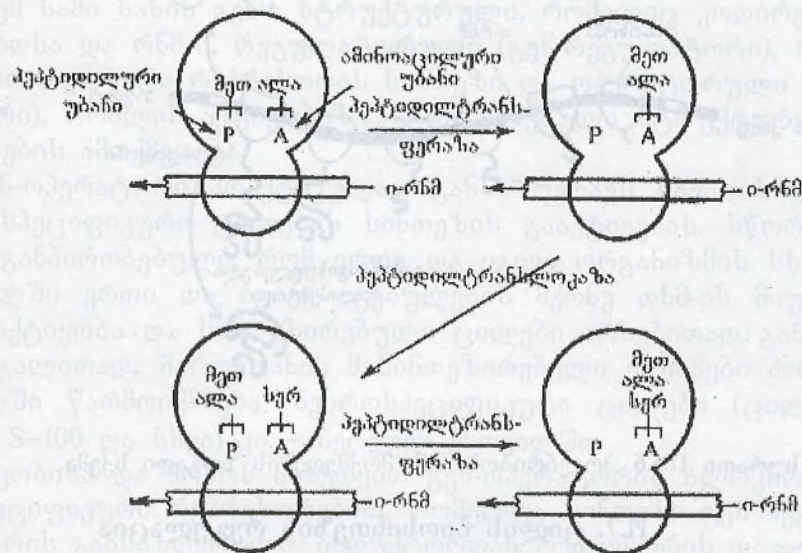
სურათი 11.6.3. მეთიონინ-ს-რნმ-ისა და ი-რნმ-ის ურთიერთქმედება რიბოსომის 40S სუბერთეულთან (ა) და ფუნქციურად ატიური 80S რიბოსომის ფორმირების სქემა (ბ). რიბოსომის 60S სუბერთეული პეპტიდილური (P) და ამინოაცილური (A) უბნებით (გ).

რიბოსომები უჯრედში სუბერთეულებად დაშლილ არააქტიურ მდგომარეობაშია. ეუკარიოტებში ცილის სინთეზის დაწყების წინ მათი აქტიურ მდგომარეობაში გადაყვანა ხდება ი-რნმ-ისა და მეთიონინ-ს-რნმ-ის რიბოსომის 40S სუბერთეულთან ასოციაციის შედეგად. მიიღება ინიციაციის 40S კომპლექსი. ამ რეაქციისათვის საჭიროა გტფ-ისა და ცილოვანი ფაქტორების თანაობა. ეუკარიოტებში ინიციაციის ფაქტორებია M_1 , M_2 და M_3 . M_3 -ით ხორციელდება რიბოსომის 40S სუბერთეულთან ი-რნმ-ის დაკავშირება. პარალელურად კავდება 60S რიბოსომის რეკონსტრუქცია. M_1 და M_2 კი განაპირობებს ინიციატორული მეთიონინ-ს-რნმ-ის ი-რნმ-თან აუგ კოდონის უბანში დაკავშირებას. გენეტიკური კოდის თანახმად აუგ მეთიონინის მაკოდირებელია. ინიციაციის 40S სუბერთეული, მასთან დაკავშირებული გტფ-ის დაშლის შემდეგ უკავშირდება 60S სუბერთეულს და წარმოიქმნება ცილის სინთეზის ინიციატორული 80S კომპლექსი (2), სადაც ს-რნმ-ის ანტიკოდონს ი-რნმ-ის შესაბამისად უკავია რიბოსომის პეპტიდილური უბანი. მომდევნო სტადიაზე ელონგაციის ფაქტორის დახმარებით ამინოაცილურ უბანში ჩადგება ი-რნმ-ის მომდევნო კოდონით განსაზღვრული ამინოაცილ-ს-რნმ.



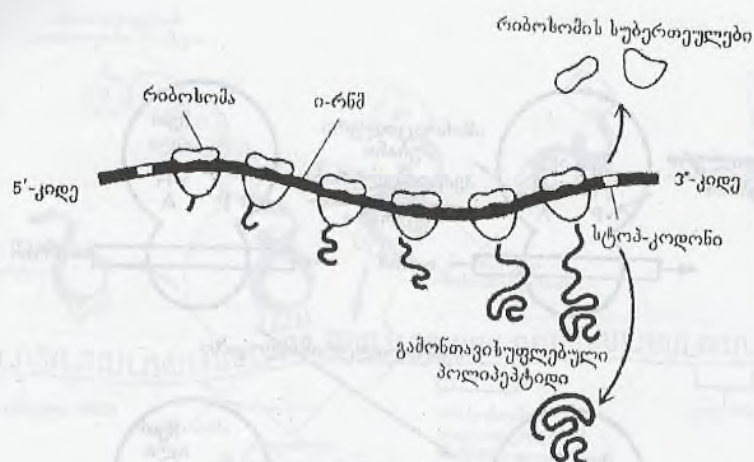
სურათი 11.64. ცილის ბიოსინთეზის სქემა. ასოებით აღნიშნულია ამინომჟავეები (მ - მეთიონინი, ა - ალანინი, გ - გლიცინი, ტ - ტიროზინი, ლ - ლეიცილინი, ი - იზოლეუცინი).

ელონგაციის შემდგომ ეტაპზე მეთიონინი გადაიტანება ამინოაცილურ უბანში ორიენტირებულ ამინომჟავეზე, მიიღება დიპეპტიდილ-ს-რნმ, პარალელურად ხდება სამი სახის გადაადგილება: P უბნიდან გამონთავისუფლება მეთიონინის ს-რნმ, დიპეპტიდილ-ს-რნმ A უბნიდან გადაადგილება პეპტიდილურ უბანში, ხოლო ი-რნმ ერთი ტრიპლეტით გადაინაცვლებს $5' \rightarrow 3'$ მიმართულებით. შემდეგ, თავისუფალ A უბანში კვლავ ჩადგება ახალი, ი-რნმ-ის მომდევნო ტრიპლეტის ანტიკოდონის მქონე ს-რნმ ამინომჟავეთი და შესაბამისი პეპტიდილტრანსფერაზას მოქმედებით მოხდება კიდევ ერთი ახალი პეპტიდური ბმის შექმნა ისე, რომ მეთიონინი კვლავ პეპტიდის თავში მოექცევა. ასე გრძელდება ელონგაციის პროცესი ვიდრე ი-რნმ-ის ამინოაცილურ უბანში არ გამოვლინდება ტერმინაციის უაა, უაგ ან უგა კოდონი და არ შეწყდება მასთან ამინოაცილ-ს-რნმ-ის დაკავშირება. ამ მომენტში ტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორის და ამინოაცილტრანსფერაზას - მოქმედებით პეპტიდილური უბნიდან პოლიპეპტიდი გადაიტანება არა ამინოაცილური უბნის ს-რნმ-ზე, არამედ ხდება მისი განთავისუფლება. ეუკარიოტებში მეთიონინი შეიძლება ჩამოსცილდეს ან დარჩეს პოლიპეპტიდის პირველად სტრუქტურაში. ელონგაციის პროცესი სქემატურად მოცემულია სურათზე 11.6.5.



სურათი 11.6.5. პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ელონგაციის სქემა. მეთ - მეთიონინი, ალა - ალანინი, სერ - სერინი, P-პეპტიდილური უბანი, A-ამინოაცილური უბანი.

ცილის სინთეზის დამთავრების შემდეგ რიბოსომა იშლება სუბერთეულებად და საჭიროების შემთხვევაში კვლავ განმეორდება პროცესი. ორნი-ის ერთ ჯაჭვზე შეიძლება მრავალი ათეული რიბოსომა იყოს ასოცირებული (პოლირიბოსომა), ამიტომ დასაშვებია ცილის რამდენიმე ათეული მოლეკულის ერთდროული სინთეზი (სურათი 11.6.6).



სურათი 11.6.6. პოლირიბოსომას მოქმედების ზოგადი სქემა.

11.7. ცილის ბიოსინთეზის რეგულაცია

ცხოველურ ორგანიზმებში ცილის ბიოსინთეზი მკაცრად არის დამოკიდებული დნმ-ზე, ის რეგულირებადია და გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ცოცხალი სისტემის სტრუქტურულ და ფუნქციურ ორგანიზაციაში.

თითოეულ გენეტიკურ ნიშანს განსაზღვრავს გენი. თანამედროვე გაგებით გენი არის დნმ-ის ფრაგმენტი, რომელიც კოდირებს ერთ ენზიმს. გავიხსენოთ ცნობილი გამოთქმა: ერთი გენი – ერთი ენზიმი, უფრო ზოგადად, ერთი გენი – ერთი ცილა, და ბოლოს, ერთი გენი – ერთი პოლიპეპტიდი. ეს უკანასკნელი გაცილებით ზუსტად ასახავს გენის მნიშვნელობას, ვინაიდან როგორც ენზიმი, ისე ცილა შეიძლება შედგებოდეს რამდენიმე პოლიპეპტიდური სუბერთეულისაგან. ერთ ქრომოსომაში შეიძლება იყოს რამდენიმე ათასი გენი. გენის ზომა ადვილად გამოითვლება სინთეზირებული პოლიპეპტიდის ამინომჟავური შედგენილობის მიხედვით. თუ დავუშვებთ, რომ X პოლიპეპტიდი 300 ამინომჟავასაგანაა აშენებული და გავითვალისწინებთ იმასაც, რომ პოლიპეპტიდში თითოეული ამინომჟავას მაკოდირებელი უბანი სამი ნუკლეოტიდისაგან შედგება (ტრიპლეტური კოდონი), მაშინ მაკოდირებელი გენი 900 ნუკლეოტიდისაგან უნდა იყოს აშენებული, რომლის სიგრძე განისაზღვრება დნმ-ში წყვილ ფუძეთა შორის მანძილსა (0,34 ნმ) და გენის შემადგენელი ნუკლეოტიდების რაოდენობის (900) ნამრავლით ($0,34 \times 900 = 306$ ნმ). გასათვალისწინებელია ისიც, რომ ტრანსკრიბირებადი უბნების ანუ ექსონების გარდა დნმ-ში წარმოდგენილია აგრეთვე არატრანსკრიბირებადი უბნებიც ანუ ინტრონები.

ფრანგი მეცნიერების ჟაკობისა და მონოს მიერ ბაქტერიების მაგალითზე ნაჩვენები იქნა, რომ ცილის ბიოსინთეზში მონაწილეობს მინიმუმ სამი სახის გენი: სტრუქტურული, რომელიც კოდირებს პოლიპეტიდსა და რნმ-ს, რეგულატორული (გენ-რეგულატორი), რომლითაც ხორციელდება რეპრესორის სინთეზი და ოპერატორული (გენ-ოპერატორი), რომლის აქტივობაზეა დამოკიდებული სტრუქტურული გენის/გენების ამოქმედება.

გენ-ოპერატორი პრაქტიკულად განსაზღვრავს სხვადასხვა ქსოვილში სპეციფიკური ცილების სინთეზის გააქტივებას. სწორედ ამით არის განპირობებული, რომ ერთი და იგივე ორგანიზმის სხვადასხვა ქსოვილში ერთი და იგივე აგებულების მქონე დნმ-ის მიუხედავად, მისი აქტივობა და სინთეზირებული ცილები არსებითად განსხვავდება. მაგალითად, შარდოვანას მასინთეზირებელი ენზიმები ძირითადად ღვიძლში წარმოიქმნება, ნეიროსპეციფიკური ცილები (ცილა 14-3-2, ცილა S-100 და სხვა) კი – ნერვულ ქსოვილში.

ჟაკობისა და მონოს მიხედვით გენ-ოპერატორის ბლოკირება ხდება სპეციფიკური რეპრესორებით, რომელთა სინთეზი გენ-რეგულატორით არის განსაზღვრული. ინდუქტორთან რეპრესორის დაკავშირების შედეგად ხდება მისი ინაქტივაცია, აქტივდება გენ-ოპერატორი და შესაბამისად სტრუქტურული გენი/გენები, იწყება ცილის სინთეზი. გენეტიკური აპარატის ინდუქტორით გააქტივებისას სინთეზირდება ინდუცირებადი ცილები და ენზიმები, ამის კლასიკური მაგალითია დისაქარიდ ლაქტოზათი β-გალაქტოზიდაზას ინდუქციური სინთეზი (იხ. ენზიმები). ირკვევა, რომ ოპერონი კოორდინირებული გენეტიკური ექსპრესიის ერთეულია. ოპერონთან რეპრესორის დაკავშირებით კავდება სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპცია.

უკანასკნელ ხანებში მიღებული მონაცემებით პროკარიოტებში მიმდინარე ტრანსკრიპციის გააქტივებაში მონაწილეობს ც-ამფ. ც-ამფ-ით ხდება მთელი რიგი ინდუცირებადი ცილების ტრანსკრიპციის ინიციაცია. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ექსპრესიის ინიციაცია განპირობებულია კატაბოლიზმის ცილოვანი აქტივატორის და ც-ამფ-ის კომპლექსის პრომოტორულ უბანთან დაკავშირებით. დღეს უკვე ეჭვს აღარ იწვევს ის ფაქტი, რომ ადენილატციკლაზური სისტემა, ფოსფორილირების გზით, მაგრამ ჯერ კიდევ დაუზუსტებელი მექანიზმებით, მონაწილეობს გენეტიკური აპარატის რეგულატორულ მექანიზმებში.

11.8. ცილის ბიოსინთეზის ინჰიბიტორები, ელონგაციისა და ტერმინაციის ფაქტორები

მრავალი ანტიბიოტიკი იქნა გამოვლენილი, რომელიც გავლენას ახდენს ცილის ბიოსინთეზზე. სპეციფიკური ანტიბიოტიკების გამოყენებით ისახება ფართო პერსპექტივები მათი მოქმედების მოლეკულური საფუძვლების შესწავლისა და სამედიცინო პრაქტიკაში მათი გამოყენების მიზნით. გაირკვა, რომ ცილის სინთეზის შემაკავებელი ან-

ტიბიოტიკების მოქმედება შეიძლება გამოვლინდეს ტრანსკრიპციის ტრანსლაციის ან სხვა რომელიმე ეტაპზე, რაც ცხადია, საბოლოოდ ცილის სინთეზის შეკავებაში აისახება.

ტრანსკრიპციის ინჰიბიტორებიდან ცნობილია რიფამპინი, აქტინომიცინი, პურომიცინი და სხვ.

რიფამპინი სპეციფიკურად აკავებს რნმ-ის სინთეზს ინიციაციის სტადიაზე პირველი ფოსფორილსთერული ბმის დონეზე.

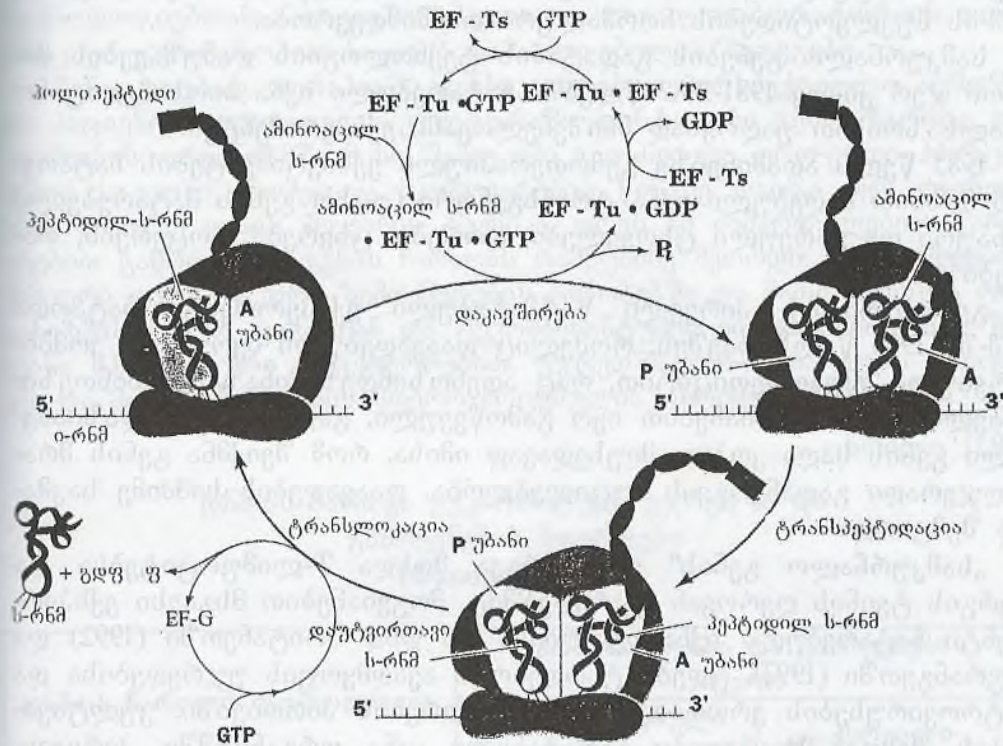
აქტინომიციინით კავდება დნმ-ის ორმაგ სპირალთან რნმ-ის დაკავშირება, რაც პრაქტიკულად გამორიცხავს დნმ-ის საფალიედ (მატრიცად) გამოყენებას. როგორც რიფამპინის შემთხვევაში, აქაც ცილის სინთეზი ითრგუნება ტრანსკრიპციის დონეზე.

ცილის სინთეზის შემაკავებელი ანტიბიოტიკებიდან ყურადღებას იპყრობს აგრეთვე პურომიცინი, რომელიც ცილების სინთეზის შემაკავებელ უნარს ამჟღავნებს როგორც პროკარიოტებში, ისე ეუკარიოტებში. პურომიცინით მომენტალურად კავდება პოლიპეპტიდის სინთეზი და ხდება რიბოსომიდან არასრულფასოვანი ცილის ნაადრევი გამოთავისუფლება. როგორც გაირკვა, პურომიცინი რიბოსომას უკავშირდება ამინოაცილურ უბანში და ხელს უშლის რიბოსომის კომპლექსში ახალი ამინოაცილ-ს-რნმ-ის ჩართვას. პეპტიდილ-ს-რნმ-თან პურომიცინის დაკავშირება ხდება α -ამინოჯგუფით. შედეგად, რიბოსომიდან თავისუფლდება უფუნქციო ცილა პეპტიდილ-პურომიცინის სახით.

რიბოსომულ ინჰიბიტორებს განეკუთვნება აგრეთვე ციკლოქექსიმიდ, რომელიც ეუკარიოტებში აკავებს რიბოსომის დიდ სუბერთეულში პეპტიდილტრანსფერაზას აქტივობას, დიფტერიის ტოქსინით კავდება EF-2-ის აქტივობა ადფ-რიბოზილირების შედეგად, რიცინ/აბრინის, როგორც ძლიერ ტოქსიკური შხამების თანაობისას აღინიშნება რიბოსომის დიდ სუბერთეულის სრული ინაქტივაცია, რაც ადამიანის სიკვდილს იწვევს.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ეუკარიოტებსა და პროკარიოტებში ცილის ელონგაციისა და ტერმინაციის ფაქტორები. მართალია ისინი სხვადასხვა სახით აღინიშნება, მაგრამ მოქმედების მიხედვით მსგავსნი არიან. ეუკარიოტებში რიბოსომებთან ამინოაცილ-ს-რნმ-ის დამაკავშირებელი ფაქტორია EF1 α , რომელიც პროკარიოტებში EF-Tu ფაქტორის ექვივალენტურია.

EF1 α -ს რეციკლიზაციას ააქტივებს EF1 $\beta\gamma$, რომელიც პროკარიოტებში EF-Ts-ის ტოლფასია. პროკარიოტებისაგან გასხვავებით, ტრანსლოკაციისას EF-G-ის ნაცვლად ეუკარიოტებში აქტიურად მონაწილეობს EF2, პოლიპეპტიდური ჯაჭვის რიბოსომიდან გამოთავისუფლებაში RF1 და RF2-ის ნაცვლად ეუკარიოტებში მოქმედებს მხოლოდ RF. ვინაიდან ელონგაცია გაცილებით უკეთაა შესწავლილი პროკარიოტებში, ამიტომ ელონგაციის პროცესს E. coli-ის მაგალითზე განვიხილავთ, რაც სქემატურადაა მოცემული სურათზე 11.8.1.



სურათი 11.8.1. *E. coli*-ში ცილის ბიოსინთეზის ელონგაციის პროცესში მონაწილე ფაქტორები. ზოგიერთი ტიპური ფაქტორი და ნუკლეოტიდი მოცემულია სამეცნიერო ლიტერატურაში მიღებული ლათინური აღნიშვნებით: EF-ელონგაციის ფაქტორი;

11.9. გენური თერაპია

თუ გავანალიზებთ მემკვიდრული და გენეტიკური აპარატის დონეზე მუტაციებით გამოწვეულ დაავადებათა გავრცელების სიხშირეს დაერწმუნდებით, რომ მუტაციების გავლენა ყველა ცოცხალ ორგანიზმზე, მათ შორის ადამიანებზე, კატასტროფულად იზრდება.

უკანასკნელ ხანებში მძიმე ეკოლოგიური პირობების გამო საკმაოდ გახშირდა მუტაციების შედეგად გარკვეული გენების გამოთიშვა. თუ მუტაციები ჩანასახის დონეზე განხორციელდა, დარღვევები ხდება მემკვიდრული და ის შთამომავლობას გადაეცემა. მემკვიდრული დაავადებების მკურნალობა საკმაოდ რთულია და ის შეიძლება განხორციელდეს მხოლოდ მოლეკულური ბიოლოგიის, გენური ინჟინერიისა და ნანობიოლოგიის მიღწევების საფუძველზე. გენური თერაპიით შესაძლებელია განხორციელდეს დნმ-ის მუტანტური უბნის დაუზიანებელი კოპიითი შეცვლა. ამ მიზნით გამოყოფენ ინდივიდუალურ გენებს, ახდენენ დნმ-ის კლონირებას და

რეკომბინანტული დნმ-ის სინთეზს, რათა აღდგენილი იქნას გენში დნმ-ის ნუკლეოტიდების ნორმალური თანმიმდევრობა.

სამკურნალო გენების გადატანის ტექნოლოგიის დამუშავების მიზნით ჯერ კიდევ 1981-1982 წლებში ჩატარებული იქნა ბიოსამედიცინო თვალსაზრისით უადრესად მნიშვნელოვანი ექსპერიმენტები.

1985 წელს ადამიანებზე გენოთერაპიული ექსპერიმენტების ჩატარების მიზნით მიღებული იქნა ტრანსგენური (უცხო გენის მატარებელი) შინაური და გარეული ცხოველები: ღორები, ცხვრები, ბოცვრები, თაგვები და სხვა.

გენოთერაპიის პირველი წარმატებული ექსპერიმენტი ჩატარდა აშშ-ში 1990 წელს. ბავშვს, რომელიც დაავადებული იყო მძიმე კომბინირებული იმუნოდეფიციტით, რაც აღენოზინდუხამინაზას მასინთეზირებელი გენის დაზიანებით იყო გამოწვეული, გადაუნერგეს დაზიანებული გენის სალი კოპიო. მიუხედავად იმისა, რომ შეიქმნა გენის მრავალჯერადი გადანერგვის აუცილებლობა, დაავადების სიმძიმე საკმაოდ შემცირდა.

„სამკურნალო გენის“ გადანერგვა მოხდა T-ლიმფოციტებსა და ზურგის ტვინის ღეროვან უჯრედებშიც. მოგვიანებით მსგავსი ექსპერიმენტი ჩატარებული იქნა იტალიასა და დიდ ბრიტანეთში (1992) და საფრანგეთში (1993). ცდები ტარდებოდა ავადმყოფის უჯრედებისა და რეტროვირუსების ერთობლივი კულტივირების პირობებში. კულტივირების შემდეგ უჯრედები გადატანილი იქნა ორგანიზმში. პირველად განხორციელდა რეტროვირუსული ვექტორით აღენოზინდუხამინაზას დაუზიანებელი გენის გადატანა იმუნოდეფიციტით დაავადებულ ადამიანებში, შედეგი წარმატებული აღმოჩნდა.

კლინიკაში პირველმა წარმატებებმა დიდი სტიმული მისცა ბიომედიკოს მკვლევარებს ახალი მეთოდებისა და მეთოდოლოგიის დასამუშავებლად. გამოიკვეთა რამდენიმე მიმართულება: 1. ტრანსგენური ორგანიზმის მიღება სასქესო უჯრედებში გენების ჩართვის გზით; 2. გენების ჩართვა სომატურ უჯრედებში, როცა შედეგი მხოლოდ ინდივიდის დონეზე რეალიზდება და არ იცვლება გენოტიპი, არ ხდება მისი მემკვიდრეობით გადაცემა.

მიღწეული წარმატებებიდან გამომდინარე, დღეს, გენური ინჟინერიის მეთოდოლოგიური მიდგომა, მემკვიდრული დარღვევების გენოთერაპიული მკურნალობის ერთ-ერთი ძირითადი მიმართულება გახდა. ამ მიზნით მთავარია შეიქმნას ისეთი ტიპის ტრანსგენური უჯრედები, რომელთა საშუალებით შესაძლებელი იქნება ორგანიზმში „სამკურნალო გენის“ ჩანერგვა და მისი ხანგრძლივი დროით ფუნქციონირება.

მიმდინარე ეტაპზე გენოთერაპია ძირითადად მონოგენური ანუ ერთი გენის დაზიანებით განპირობებული დაავადებების მკურნალობის მიზნით წარმოებს. ბუნებრივია, რომ მკურნალობაში იგულისხმება ორგანიზმში დაზიანებული გენის დაუზიანებელი კოპიოთი შეცვლა (შენაცვლებადი თერაპია). ძალზე პერსპექტიულად გვეჩვენება მაკო-

პქტირებელი თერაპიაც, მაგრამ ეს უკანასკნელი საკმაოდ რთულ ტექნოლოგიებთანაა დაკავშირებული და თავად ლაბორატორიის დონეზეც კი ჯერჯერობით ნაკლებ დამაიმედებელია შედეგები.

შენაცვლებად თერაპიაში განსაკუთრებით პერსპექტიული აღმოჩნდა პაციენტის უჯრედების კულტურაში ფუნქციური გენის ჩართვა და ადამიანის ორგანიზმში მისი შემდგომი გადანერგვა. ერთ-ერთი პრინციპული საკითხი, რომელიც მკვლევარების წინაშე დადგა იყო უჯრედების დონეზე გენის შეყვანის ტექნიკა. დღეს ამ მიმართულებით წარმატებით გამოიყენება გენის ჩართვის რამდენიმე მეთოდი: გენის შეყვანა ქიმიური და ფიზიკური ზემოქმედების პირობებში და მათი შერწყმა ორგანიზმის გენურ ფონდთან და რეკომბინანტული ვირუსებით გენის შეყვანა სპეციფიკური რეცეპტორებით. უჯრედში დნმ-ის ჩართვის მეთოდები და მისი გამოყენების სფერო მოცემულია ცხრილში 11.9.1.

ცხრილი 11.9.1.

დნმ-ის ჩართვა ეუკარიოტულ უჯრედში და
გამოყენების სფეროები
(Фаворова, 1997)

დნმ-ის ჩართვის ტექნოლოგია	გენის ჩართვისა და გამოყენების სფერო	
	კულტივირებული უჯრედები	ქსოვილი
ქიმიური		
დნმ-ის დაღეჟება Ca^{2+} -ით	+	—
ფიზიკური		
ელექტოპორაცია	+	—
მიკროინექცია	+	—
ნაწილაკებით დაბომბვა	+	+
უბრალო ინექცია	—	+
შერწყმა		
ლიპოსომები	+	+
რეცეპტორებით დაკავშირება	+	+
დნმ-ცილოვანი კომპლექსი	+	+
რეკომბინანტული ვირუსები		
ადენოვირუსები	+	+
რეტროვირუსები	+	—

როგორც ცხრილიდან ჩანს, დნმ-ის ჩართვის მიზნით გამოიყენება ქიმიური მეთოდი, კერძოდ, დნმ-ის დალექვა Ca-ის ან სხვა ორვალენტური იონებით. წარმოქმნილი ნალექი ნაწილობრივ შთაინთქმება კულტივირებული უჯრედებით, გენის ეფექტურობა დაბალია.

ელექტროპორაციის დროს უჯრედის მემბრანაში ქმნიან ფორებს მაღალი ძაბვის ელექტრული განმუხტვით. სამწუხაროდ, ამ დროს აღინიშნება უჯრედის დაზიანება, ამის გამო, გენოთერაპიაში ამ მეთოდის გამოყენება შეზღუდულია.

შედარებით ფართო გამოყენება ჰპოვა დნმ-ის ხსნარის ინექციამ ტრადიციული შპრიცით. ამ შემთხვევაში შეზღუდულია საინექციო ქსოვილების გამოყენების შესაძლებლობა. ყველაზე პერსპექტიული ამ მიზნით კუნთები აღმოჩნდა.

ქსოვილების დაზიანების გამო არც მეტალზე დატანილი დნმ-ის გადატანამ მოგვცა საიმედო შედეგები.

შედარებით წარმატებული აღმოჩნდა ორგანიზმში დნმ-ის შეყვანა ლიზოსომებით (ლიპიდებისაგან დამზადებული უჯრედული ვეზიკულები). ამ დროს ინტენსიურად ხდება ლიზოსომების შერწყმა უჯრედის პლაზმურ მემბრანასთან. მემბრანაში ქსოვილსპეციფიკური ლექტინების ჩართვის შედეგად შესაძლებელია დნმ-ის მიზანმიმართული ვექტორული ტრანსპორტი. გამოცდილი იქნა აგრეთვე დნმ-ცილოვანი კომპლექსის შთანთქმა უჯრედული რეცეპტორების საშუალებით და სხვ.

უჯრედში გენების გადამტანების როლში ეფექტური აღმოჩნდა რეტროვირუსების ვექტორები, რაც უჯრედის გენომში მათი სტაბილური ინტეგრაციითაა განპირობებული. ამიტომ, გენოთერაპიაში კლინიკური გამოცდების 80% სწორედ რეტროვირუსებით ტარდება. რეტროვირუსებისაგან განსხვავებით, ადენოვირუსული ვექტორების გენომში ინტეგრირება პრაქტიკულად არაეფექტური აღმოჩნდა.

რეტროვირუსებისათვის დამახასიათებელია ერთჯაჭვიანი რნმ, საიდანაც უკუტრანსკრიპტაზას მოქმედებით სინთეზირდება დნმ. შემდეგ, როგორც ვირუსის ორჯაჭვიანი დნმ, ის გადადის უჯრედის ბირთვში, ხდება მისი ჩაშენება ქრომოსომაში და სამკურნალო თვისების მემკვიდრული გადაცემა.

სამწუხაროდ, არის აგრეთვე გენომში რეტროვირუსების ვექტორების დნმ-ის უწესრიგო ჩართვის საშიშროებაც, რასაც შეიძლება მოჰყვეს უჯრედის გადაგვარება. საბედნიეროდ, სათანადო ექსპერიმენტული პირობების შექმნით შესაძლებელია მსგავსი მოვლენის გამორიცხვა.

ლიზოსომების მაგალითზე განხორციელდა „დეპონირების“ უადრესად საინტერესო გენოთერაპია. ამ მიზნით შერჩეული იქნა მემკვიდრული გენეტიკური დაავადება, ე.წ. „ლიზოსომური ღებინება“, რომლის სიხშირე ადამიანებში დაახლოებით 10%-ია და განპირობებულია ერთ-ერთი ლიზოსომური ენზიმის მასინთეზირებელი გენის დაზიანებით. ამის გამო ორგანიზმში აღინიშნება რიგი შუალედი მეტაბოლიტების ჭარბი რაოდენობით დაგროვება (ლიზოსომური დაგროვების დაა-

ადელები). მკურნალობის მიზნით გამოყენებული იყო ზურგის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. შედეგები საკმაოდ პერსპექტიული აღმოჩნდა.

ფართო მასშტაბიანი კლინიკური გენოთერაპიული კვლევები ჩატარდა გოშეს დაავადების მკურნალობის მიზნით. როგორც ცნობილია გოშეს დაავადებისას აღინიშნება ღვიძლისა და ელენთას გადიდება და ღვიძლში ცერებროზიდების ჭარბი რაოდენობით დაგროვება (6-8%). დაავადების მიზეზია კერაზინში გალაქტოზის ნაცვლად გლუკოზის ჩართვა. ნორმაში, როგორც წესი, არც ღვიძლში და არც ელენთაში, ცერებროზიდების თანაობა არ აღინიშნება.

დიდი მუშაობა ტარდება ჰიპერქოლესტერინემიის გენური თერაპიის მიზნითაც. ბავშვებში, დაავადების დროს, ხშირად აღინიშნება ინფარქტი, რაც განპირობებულია სათანადო რეცეპტორების დეფიციტის გამო ღვიძლიდან სისხლში ქოლესტეროლის გადატანის მექანიზმების დარღვევით. ცდები ტარდებოდა ღვიძლის 200-300 გრ წონის ჩამონატერზე (ჰეპატოციტები). ღვიძლის ქსოვილთან რეცეპტორის მასინთეზირებადი გენის კულტივირების შემდეგ, სუსპენზია, კარის ვენის საშუალებით, შეიყვანეს ღვიძლში. მართალია ამ მხრივ საკმაოდ საინტერესო პერსპექტივები დაისახა, მაგრამ, სამწუხაროდ, ჯერჯერობით საიმედო შედეგები არ არის მიღებული.

მკვლევართა ყურადღების ცენტრში მოექცა ისეთი უმძიმესი მემკვიდრული დაავადება როგორიცაა ჰემოფილია A და B. A ჰემოფილია განპირობებულია VIII ფაქტორის უკმარისობით, რაც X ქრომოსომის დაზიანებასთანაა დაკავშირებული. ეს დაავადება ცნობილია როგორც ევროპის „სამეფო დაავადება“. საკმარისია გავიხსენოთ რუსეთის უკანასკნელი მეფის, რომანოვების ვაჟი ალექსი და მისი სამეფო კარის ნათესაობა, რომლებიც ჰემოფილიით იყვნენ დაავადებული. ჰემოფილია A-საგან განსხვავებით, ჰემოფილია B გამოწვეულია IX ფაქტორის უკმარისობით. ჰემოფილია, უპირატესად მამრობითი სქესის ადამიანებში ვლინდება. ჰემოფილიის დროს დაქვეითებულია სისხლის შედედების უნარი. უმცირესი დაზიანებაც კი საკმარისია იმისათვის, რომ ადამიანი სისხლისაგან დაიცალოს. აღინიშნება შინაგან ორგანოებში სისხლის ჩაქცევები და სხვ. ჰემოფილიის გენი რეცესიულია. ქალებში ჰემოფილია არ ვლინდება, ვინაიდან გოგონები, ჰემოფილიის მატარებელი ორი X გენით, ჩანასახშივე იღუპებიან. ჰემოფილიის მატარებელი მამის ქალიშვილი (XX გენის მატარებელი) ყოველთვის ჯანმრთელი იბადება დედის X ნორმალური გენის გამო. რაც შეეხება ვაჟებს, X და Y გენის კომბინაციისას, აუცილებლად ჰემოფილიით დაავადებულები იბადებიან.

ჰემოფილიის გენოთერაპიის მიზნით ფიბრობლასტებში შეიყვანეს „სამკურნალო ჯანმრთელი გენი“ და უჯრედების კულტურაში აკვირდებოდნენ IX ფაქტორის სინთეზსა და სეკრეციას. სამწუხაროდ, კვლევის შედეგები ამ მიმართულებით არადამაკმაყოფილებელი აღმოჩნდა. აღნიშნული ფაქტორის სინთეზი არ მოხდა. შემდგომში მკურნალ-

ობა დონორის VIII ფაქტორით გამდიდრებული კრიოპრეციპიტატით ან პლაზმიდან მომზადებული ლიოფილიზირებული VIII ფაქტორით დაიწვეს, რისთვისაც სულ მცირე 5000 დონორი იყო საჭირო. მალე შესაძლებელი გახდა VIII ფაქტორის მიღება რეკომბინანტული დნმ-ით, მაგრამ, სამწუხაროდ, მისი მომზადება ძალზე ძვირი აღმოჩნდა.

ზემოთ აღწერილი მეთოდისაგან განსხვავებით, ბიომედიკოსების მიერ შემუშავებული იქნა მკურნალობის ახალი, საკმაოდ ორიგინალური ტექნოლოგია. კერძოდ, დაავადებული ადამიანების გენაში შეჭვავდათ სისხლის შედედებისათვის აუცილებელი ფაქტორი, რომელსაც ჯანმრთელი დონორებისაგან იღებდნენ. ასეთმა მეთოდოლოგიამ შესაძლებლობა მისცა მედიკოსებს დაეწყოთ ინტენსიური კვლევა გენური ინჟინერიის მეთოდებით *in vitro* პირობებში სისხლის შედედების VIII და IX ფაქტორების მიღების ახალი ტექნოლოგიის შესაქმნელად. საბედნიეროდ, გენური თერაპიის წყალობით, დღეს ეს პრობლემა გადაწყვეტილია. უკვე მიღებულია გენები, რომელთა საშუალებით ბიოტექნოლოგიურად აწარმოებენ VIII და IX ფაქტორების ბიოსინთეზს. ამ მიზნით გამოყვანილი იქნა ტრანსგენური თხა. VIII და IX ფაქტორის მასინთეზირებელი გენი შეიყვანეს სარძევე ჯირკვალში, მოხდა სისხლის შედედების ფაქტორების მიზანმიმართული სინთეზი. დღეს უკვე სისხლის შედედების ფაქტორებს სწორედ თხის რძიდან ამზადებენ, რაც ეფექტური და, ამავე დროს, საკმაოდ რენტაბელური აღმოჩნდა.

დიდი მუშაობა მიმდინარეობს კიდევ ერთი მძიმე მემკვიდრული დაავადების, ბეტა-თალასემიის გენოთერაპიის მიზნით. ბეტა-თალასემიით დაავადების დროს არ ხდება ბეტა-გლობინის სინთეზი (გენური მუტაცია), მცირდება სისხლში ჰემოგლობინის რაოდენობა. პარალელურად, სისხლში აღინიშნება α -გლობინის ჭარბი რაოდენობით დაგროვება, რაც იწვევს ერითროციტების დაშლას. ამ სენით დაავადებულთა ასაკი 20 წელს არ აღემატება, ისინი ნაადრევად კვდებიან.

სამწუხაროდ, დღემდე ვერ მოინახა მეთოდი დაავადებული ფილტვის ქსოვილის გენური თერაპიის მიზნით. ერთადერთ საშუალებად რჩება სასუნთქ გზებში "სამკურნალო" გენის ადენოვირუსის ვექტორით ან ლიპოსომის აეროზოლის სახით შეყვანა. ასეთი მეთოდური მიდგომით კლინიკური მკურნალობა მიმდინარეობს მსოფლიოს მრავალ სამეცნიერო ცენტრში.

სენსაციური შედეგები იქნა მიღებული X ქრომოსომით დეფექტურ ვაუებში კუნთის დისტროფიის დიუშენის დაავადების სამკურნალოდ. „შიშველი“ დნმ-ის ან ადენოვირუსის ვექტორით ცილა დისტროფანის სინთეზის გაძლიერების შედეგად მოძრაობის უნარს მოკლებულმა ბავშვმა შესძლო სიარული. სამწუხაროდ, მკურნალობისათვის საჭიროა გენოთერაპიის მრავალჯერადი განმეორება.

გენეტიკურად მემკვიდრული დაავადებების გენოთერაპიული მკურნალობა მხოლოდ წარმოდგენილი მონაცემებით არ შემოიფარგლება. სახელმძღვანელოში წარმოდგენილია, გენოთერაპიაში ჩატარებული

კვლევების უახლესი მონაცემების ნაწილი, რაც მისი გამოყენების შესაძლო პერსპექტივებზე მიგვანიშნებს. ვფიქრობთ, რომ დიდი წარმატებები ამ მიმართულებით ჯერ კიდევ წინაა.

პრობლემური კითხვები:

1. დაწერეთ ნუკლეინის მჟავების შენებაში მონაწილე პურინისა და პირიმიდინის ფუძეები.
2. განმარტეთ დნმ-ის შენების ორმაგი სპირალის სტრუქტურა. რაში მდგომარეობს ჩარგაფის წესი?
3. რას გულისხმობს დნმ-ის რეპლიკაცია და რა ხასიათისაა ის?
4. დნმ-პოლიმერაზას რამდენი ფორმაა აღმოჩენილი და რა თავისებურებით გამოირჩევიან?
5. რნმ-ის რამდენი ტიპი არსებობს და როგორ ხდება მათი ბიოსინთეზი? რაში გამოიხატება მათი როლი?
6. აღწერეთ ს-რნმ-ის სტრუქტურა.
7. როგორ ხდება რეკომბინანტული დნმ-ის ბიოსინთეზი და რა მნიშვნელობა ენიჭება მას პრაქტიკულ მედიცინასა და მეცნიერების სხვა დარგებში?
8. აღწერეთ ცილის ბიოსინთეზის რეაქციები, ამინოაცილური და პეპტიდული უბნების როლი პეპტიდური ბმების ბიოსინთეზში.
9. განმარტეთ გენური თერაპიის მნიშვნელობა და პერსპექტივები.

თავი მეთორმეტი

თხევადი არეები და სპეციალიზირებული ქსოვილები

12.1. სისხლი, ზოგადი დახასიათება და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები

სისხლი – თხევადი ქსოვილია, რომელიც განაპირობებს უჯრედებსა და უჯრედშორის სივრცეებში მიმდინარე ბიოქიმიური პროცესების ინტეგრაციას.

სისხლის უმთავრესი ფუნქციებია:

1. სუნთქვითი (ფილტვებიდან ქსოვილებში O_2 -ის გადატანა და ქსოვილებიდან ფილტვებში CO_2 -ის გამოყოფა); 2. ტროფიკული (კვება); 3. გამომყოფი 4. კომუნიკაციური (ნივთიერებათა ტრანსპორტი) და რეგულატორული (ქიმიური სასიგნალო მოლეკულების, ჰორმონებისა და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გადატანა სამიზნე ორგანოებამდე); 5. დამცავი (სისხლის შედედება, იმუნური სისტემა); 6. წყლის, მარილების, ტუტე-მჟავური წონასწორობისა და 7. სხეულის ტემპერატურის რეგულაცია.

ზრდასრულ ადამიანში სისხლის საერთო მოცულობა 4-5 ლიტრამდეა. სისხლი შედგება პლაზმისაგან (55%) და ფორმიანი ელემენტებისაგან (45%). სისხლის უჯრედების 95.1% ერითროციტებია, ლეიკოციტები-0.1%, თრომბოციტები-4.8%.

სისხლი ხასიათდება საკმაოდ მაღალი სიბლანტით. სიბლანტე და მოკიდებულია ერითროციტებში ფორმიანი ელემენტებისა და ცილების რაოდენობრივ შემცველობაზე. სისხლის სიბლანტე, წყლის სიბლანტეს 4-5-ჯერ აღემატება. სისხლის ონკოზური წნევა სხეულის $37^{\circ}C$ ტემპერატურაზე 7,6 ატმ-ია. სისხლის წნევა ძირითადად $NaCl$ -ისა და რიგი დაბალმოლეკულური ნივთიერებების რაოდენობრივი შემცველობითაა განპირობებული. ვინაიდან სისხლის ქიმიური შედგენილობა ნორმაში სტაბილურია, პათოლოგიების დროს ბიოქიმიური ანალიზებით გამოვლენილი ცვლილებები გამოიყენება სადიაგნოსტიკო საშუალებად.

12.1.1. სისხლის ქიმიური შედგენილობა

სისხლი შედგება როგორც ორგანული, ისე არაორგანული ნივთიერებებისაგან. ორგანული შენაერთების სახით წარმოდგენილია ცილები, ნახშირწყლები, ნეიტრალური ცხიმები, ორგანული მჟავები, ამინომჟავები, არაცილოვანი აზოტოვანი ნივთიერებები და სხვ. არაორგანული ნივთიერებებიდან აქ გვხვდება სხვადასხვა არაორგანული მჟავების მარილები და შესაბამისი ფუძეები. სისხლის პლაზმა და ფორმიანი ელემენტები მკვეთრად განსხვავდება ქიმიური შედგენილობით.

12.1.2. პლაზმის ქიმიური შედგენილობა

სისხლის პლაზმა ორგანული და მინერალური ნივთიერებების 10%-იანი ხსნარია. მასში ცილების რაოდენობა 7%-ია, 92% წყალია. არაცილოვანი ორგანული ნაერთების (აზოტ შემცველი ნივთიერებები, შარდოვანა, კრეატინი), ორგანული მჟავების (ციტრატი, ლაქტატი, პირუვატი, ასკორბატი, გლუტამატი, აცეტოაცეტატი, სუქცინატი), ბილირუბინის, გლიცერიდების, ესთერიფიცირებული და არაესთერიფიცირებული ქოლესტეროლის, ფოსფატიდების (ფოსფატიდილქოლინი, ფოსფატიდილეთანოლამინი), ქოლის მჟავასა და ნახშირწყლების შემცველობა 1%-ს არ აღემატება. პლაზმაში შედარებით ჭარბადაა ნატრიუმის, ქლორის იონები და ბიკარბონატები.

სისხლის პლაზმასთან შედარებით ერითროციტების პლაზმაში Na^+ -ის რაოდენობა 8-ჯერ მეტია და მნიშვნელოვნად იცვლება სხვადასხვა პათოლოგიის დროს. მაგალითად, ჰიპერნატრიემიისას (პარენქიმატოზული ნეფრიტი, გულის უკმარისობა, პირველადი და მეორადი ჰიპერალდოსტერონიზმი და სხვ.) Na^+ -ის რაოდენობა მატულობს, ორგანიზმის დეჰიდრატაციისას პირიქით, Na^+ -ის რაოდენობა პლაზმაში მნიშვნელოვნად მცირდება (ჰიპონატრიემია).

Na^+ -ისაგან განსხვავებით, პლაზმაში K^+ -ის რაოდენობა დაახლოებით 5-ჯერ ნაკლებია, ერითროციტებში კი, პირიქით, 20-ჯერ მეტი. პლაზმაში K^+ -ის რაოდენობა მატულობს თირკმლის მწვავე უკმარისობის, თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ჰიპოფუნქციისა და ალდოსტერონის უკმარისობისას (ჰიპერკალიემია). ალდოსტერონის გაძლიერებული სეკრეციის პირობებში, როცა გულის მუშაობა საგრძნობლად ირღვევა, პლაზმაში K^+ -ის რაოდენობა მცირდება (ჰიპოკალიემია).

Ca^{2+} წარმოდგენილია ორი ძირითადი ფორმით: მემბრანაში შედარებით ადვილად განვლადი, იონური, და პრაქტიკულად გაუნვლადი, ალბუმინთან დაკავშირებული არაიონური სახით. პლაზმაში Ca -ის იონების რაოდენობრივი განაწილება რეგულირდება ძვლებით (Ca -ის იონების რეზერვუარი), თირკმლებით, ნაწლავებით, ჰორმონებით (პარათჰორმონი, კალციტონინი), რომელთა სეკრეცია პლაზმაში არსებული Ca^{2+} -ისა და 1,25-დიოქსიქოლექალციფეროლის (ვიტამინი D_3) თანაობაზეა დამოკიდებული.

პლაზმაში Ca^{2+} -ის რაოდენობის შემცირება (ჰიპოკალციემია) გამოვლენილი იქნა ჰიპოპარათირეოზის, გლომერულონეფრიტის, მექანიკური სიყვითლის, ფარისებრ ახლო ჯირკვლების ფუნქციის დარღვევისას, რასაც ხშირად თან სდევს ძლიერი ტეტანური კრუნჩხვები (ტეტანია).

Mg^{2+} -ის რაოდენობრივი შემცველობა სისხლის პლაზმაში, სისხლის დაკარგვის დროსაც კი გამოირჩევა მაღალი სტაბილურობით.

P სისხლში სამი ფორმითაა: მუავაში ხსნადი, ორგანულ ნაერთებთან დაკავშირებული და არაორგანული. დიაგნოსტიკის მიზნით პლაზმაში ძირითადად არაორგანულ ფოსფორს საზღვრავენ.

Fe^{3+} ლორწოვანი გარსის უჯრედებში უკავშირდება ცილა აპოფერიტინს და წარმოიქმნება სამარაგო მეტალოპროტეინი ფერიტინი. რქინა ფერიტინის სახით დეპონირებულია ძვლის ტვინში, ღვიძლსა და ელენთაში. სისხლში Fe^{3+} ცილა ტრანსფერინის სახითაა.

სისხლში მინერალური ნივთიერებებიდან ყურადღებას იპყრობს აგრეთვე მიკროელემენტები (იოდი, სპილენძი, თუთია, კობალტი და სელენი), რომლებიც ძირითადად სისხლის ცილებთანაა დაკავშირებული.

12.13. პლაზმის არაცილოვანი აზოტოვანი ნივთიერებები

აზოტის შემცველი არაცილოვანი ნივთიერებებიდან ადამიანის პლაზმაში წარმოდგენილია შარდოვანა, ამინომჟავები, ერგოთიონეინი, შარდის მუავა, კრეატინი, კრეატინინი, ამონიაკი და ინდიკანი. აღინიშნება აგრეთვე პოლიპეტიდების, ნუკლეოტიდების, ნუკლეოზიდების, გლუტათიონის, ბილირუბინის, ქოლინის, პისტამინისა და სხვა ნაერთების თანაობა. სისხლის პლაზმაში ბუნებრივი ცილების შენებაში მონაწილე ყველა ამინომჟავაა წარმოდგენილი. განსაკუთრებით დიდი რაოდენობითაა გლუტამინი, ალანინი, ვალინი, ასპარტატი, ლიზინი და ლეიცინი. აღნიშნულის გარდა სისხლის პლაზმაში გვხვდებით აგრეთვე ბიოლოგიურად აქტიურ ამინომჟავებსა და მის წარმოებულებს: ორნიტინი, ტაურიტინი, ციტრულინი, γ -ამინობუტირატი და β -ალანინი.

12.14. პლაზმის ცილები

პლაზმაში ცილების 5 ძირითადი ფრაქციაა: ალბუმინი (54-58%), α_1 -გლობულინები (6-7%), α_2 -გლობულინები (8-9%), β -გლობულინები (13-14%) და γ -გლობულინები ანუ იმუნოგლობულინები (11-12%). პლაზმის ცილებს მიეკუთვნება აგრეთვე სისხლის შედედების პროცესში მონაწილე ყველა ცილა. პლაზმის ცილები სინთეზირდება როგორც ღვიძლში, ისე რეტიკულოენდოთელურ სისტემაში.

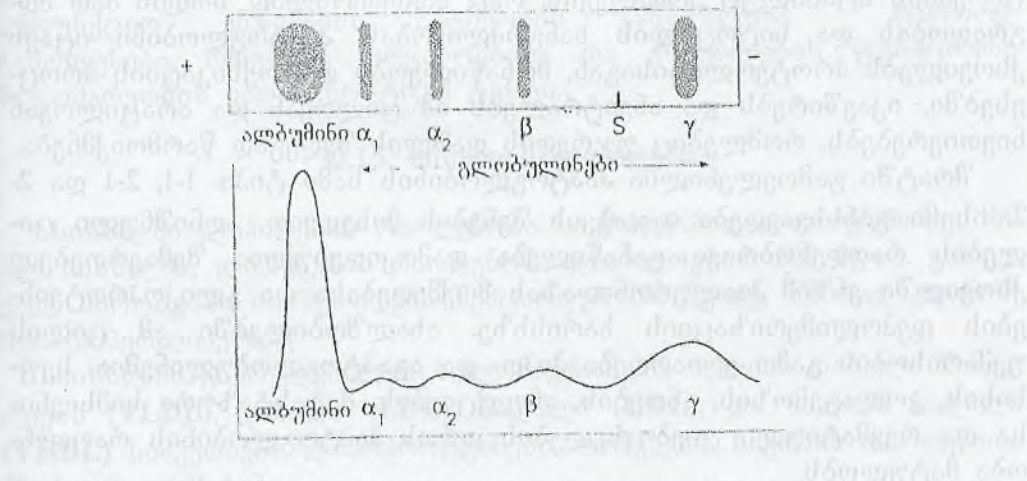
სისხლის ალბუმინი წყალში ხსნადი ცილაა, სინთეზირდება ღვიძლში. მისი უშუალო მონაწილეობით რეგულირდება ოსმოსური წნევა, წყლისა და სამკურნალო ნივთიერებათა ტრანსპორტი. ეს ცილა დიდი რაოდენობით შეიცავს მონოამინოდიკარბონის მუავებს, რის გამო აქტიურად იკავშირებს დადებითად დამუხტულ იონებს (ნატრიუმი, კალციუმი) და დაბალმოლეკულურ ორგანულ ნაერთებს (ქოლესტეროლი, ნაღვლის პიგმენტები და სხვ.).

სისხლის პლაზმაში იდენტიფიცირებულია ალბუმინის 20-მდე იზოფორმა. ერთ-ერთი მათგანია პრეალბუმინი (10-40 მკ/100 მლ

სისხლში), რომელიც იკავშირებს თიროქსინსა და რეტინოლს და უზრუნველყოფს მათ ტრანსპორტს. სისხლის კაპილარების დაზიანების დროს ალბუმინი დიდი რაოდენობით გადადის უჯრედშორის სითხეში.

სისხლში მისი რაოდენობა მცირდება და ვითარდება ჰიპოალბუმინემია. ამ დროს მკვეთრად ეცემა სისხლის წნევა, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს კლინიკური შოკი. ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება გამოვლენილი იქნა აგრეთვე თირკმლების დაავადებისას. ასეთ პირობებში ალბუმინი გადადის შარდში და ვითარდება ალბუმინურია.

ელექტროფორეზული მეთოდით პლაზმაში გამოვლენილია ალბუმინი და გლობულინების α_1 , α_2 , β - და γ -ფრაქციები (სურათი 12.14.1).



სურათი 12.14.1. სისხლის პლაზმის ალბუმინისა და გლობულინების (α_1 , α_2 , β , γ) ელექტროფორეგრაფა დენსიტოგრამით.

გლობულინები სისხლის ცილების ის ჯგუფია, რომლებიც ფართოდ გამოიყენება როგორც დიაგნოსტიკური საშუალება. სისხლის შრატში α_1 -გლობულინების (გლიკოპროტეინი) რაოდენობა მატულობს უჯრედების დაშლის შედეგად, ნეკროზული პროცესებისა და სიმსივნეების დროს, მკვეთრად მცირდება ბოტკინის დაავადებისას, პორტალური ციროზის, ტოქსიკური ჰეპატიტის, ქიმიური ინტოქსიკაციის, სოკოთი მოწამვლისა და ენდოკრინული დარღვევების დროს (ჰიპოფიზური ან თირკმელზედა ჯირკვლის უკმარისობა, ფარისებრი ჯირკვლის დისფუნქცია, დიაბეტი).

სისხლში წარმოდგენილი ცილებიდან ყურადღებას იპყრობს კინინები, კერძოდ, ბრადიკინინი და ლიზილბრადიკინინი (კალიდინი), რომლებიც ამჟღავნებენ ჰიპოტენზიურ მოქმედებას სისხლძარღვებისა

და კაპილარების მემბრანის გლუვ კუნთებზე. სისხლძარღვების ყველაზე მძლავრი გამაფართოებელია ბრადიკინინი, ის გაცილებით აქტიურია, ვიდრე ჰისტამინი და იწვევს გლუვი კუნთების მოდუნებას.

სისხლის პლაზმაში გამოვლენილია α_1 -ფეტოგლობულინი, რომლის რაოდენობა მკვეთრად მატულობს ფეხმძიმე ქალების და ჰეპატომით დაავადებულების სისხლში, თიროქსინ-დამაკავშირებელი ცილა და ტრანსკორტინი, რომელთა მეშვეობით შესაბამისად ხორციელდება თიროქსინის, კორტიზოლისა და კორტიკოსტერონის ტრანსპორტი.

პლაზმის ლიპოპროტეინებს შორის გვხვდება α_1 -ლიპოპროტეინი. შრატში მისი რაოდენობა მცირდება ღვიძლის დაზიანების დროს. α_2 -გლობულინებიდან აღსანიშნავია α_2 -მაკროგლობულინი - ენდოპეპტიდაზების ინჰიბიტორი.

ცილა ჰაპტოგლობინი, ჰემოგლობინთან და ერითროციტებთან წარმოქმნის სტაბილურ კომპლექსს, რაც საგრძნობლად ზრდის მათ მდგრადობას და სიცოცხლის ხანგრძლივობას. ჰაპტოგლობინი იცავს ქსოვილებს პროტეოლიზისაგან, მონაწილეობს დეტოქსიკაციის პროცესებში, იკავშირებს და ანეიტრალებს იმ ცილოვან და არაცილოვან ნივთიერებებს, რომლებიც უჯრედის დაშლის შედეგად წარმოიქმნება.

შრატში გამოვლენილია ჰაპტოგლობინის სამი ტიპი: 1-1, 2-1 და 2-2. ისინი განსხვავდება α -ჯაჭვის შენების მიხედვით. აღნიშნული ცილების რაოდენობრივი განაწილება დამოკიდებულია შემაერთებელ ქსოვილში ენზიმ ჰიალურონიდაზას მოქმედებასა და გლიკოპროტეინების დეპოლიმერიზაციის ხარისხზე. ახალშობილებში ამ ცილის უკმარისობის გამო ვითარდება ჰიპო- და აგაპტოგლობულინემია. სეფსისის, კოლაგენოზის, ანთების, ინფექციების, მეტასტაზური სიმსივნისა და რევმატიული ციებ-ცხელების დროს ჰაპტოგლობინის რაოდენობა მატულობს.

ცერულოპლაზმინი სპილენძის შემცველი პლაზმის ოქსიდაზაა. ის მრავალფუნქციური ცილაა და მონაწილეობს სპილენძის ტრანსპორტში. მისი ნაკლებობის ან უქონლობის დროს, სპილენძის ტრანსპორტის შეკავების გამო, თავის ტვინსა და ღვიძლში დიდი რაოდენობით გროვდება თავისუფალი სპილენძის იონები და ვითარდება ვილსონის დაავადება (სპილენძის იონებით მოწამვლა, ნევროლოგიური სინდრომები, ჰეპატოლენტისკულური დეგენერაცია). ცერულოპლაზმინი აქტიურად უკავშირდება ჟანგბადის სუპეროქსიდოვნს და იწვევს მის დეტოქსიკაციას, ცერულოპლაზმინს ახასიათებს ამინოქსიდაზური, ასკორბატოქსიდაზური და ანტიოქსიდანტური აქტივობა, ავლენს რადიოდამცველობით უნარს. ცერულოპლაზმინი სინთეზირდება ღვიძლში.

β_2 -გლობულინების ჯგუფის წარმომადგენელია ცილა ტრანსფერინი, რომელთანაც კავშირდება Cu^{2+} და Zn^{2+} . ტრანსფერინის უკმარისობისას ვითარდება ტრანსფერინემია. β_2 -გლობულინების ჯგუფიდან შრატში საკმაოდ ჭარბადაა მჟავაში ხსნადი ცილა ჰემოპექსინი (50-

100 მგ/100 მლ), რომელიც ღვიძლში სინთეზირდება და უკავშირდება ჰემს, პორფირინის ჰემშემცველ ქრომოპროტეინებს (ჰემოგლობინი, მიოგლობინი, კატალაზა) და გადააქვს ისინი ღვიძლის რეტიკულურ-ენდოთელური სისტემის უჯრედებში.

γ-გლობულინები ანუ იმუნოგლობულინები - ანტისხეულები, განხილული იქნება თავში იმუნოქიმია.

პლაზმაში ფართო სპექტრითაა წარმოდგენილი ენზიმები. სისხლის შრატში ვხვდებით პლაზმის „ფუნქციურ“ და „უფუნქციო“ ენზიმებს. ფუნქციური ენზიმების სახით პლაზმაშია ლიპაზა, ფსევდოქოლინ-ესთერაზა და სისხლის კოაგულაციისა და ტრომბის დამშლელი ენზიმები. რაც შეეხება პლაზმის უფუნქციო ენზიმებს, მათი სუბსტრატი პრაქტიკულად არ არის სისხლის შრატში და მათი თანაობა მხოლოდ გარკვეული სახის პათოლოგიებისას დაზიანებული ქსოვილებიდან გამოყოფის შედეგად შეიმჩნევა. აღნიშნულიდან გამომდინარე „უფუნქციო“ ენზიმების აქტივობის განსაზღვრა ფართოდ გამოიყენება, როგორც ორგანოებისა და ქსოვილების ფუნქციური მდგომარეობის სადიაგნოსტიკო ტესტი.

12.1.5. სისხლის ლიპიდები

სისხლში ლიპიდების რაოდენობა საკმაოდ მაღალია. უზმოზე, 100 მლ სისხლში, ლიპიდების რაოდენობა დაახლოებით 500 მგ-ია. გარკვეულ პირობებში ის შეიძლება შემცირდეს 200 მგ-დე, ხშირად აღინიშნება ჰიპერლიპემიაც.

სისხლში გამოვლენილია ხილომიკრონები, ძალიან დაბალი სიმკვრივის (VLDL), დაბალი (LDL), მაღალი (HDL), და ძალიან მაღალი (VHDL) სიმკვრივის ლიპოპროტეინები, რომელთა საერთო რაოდენობა 5%-ს არ აღემატება.

ცალკე ჯგუფადაა გამოყოფილი აპოლიპოპროტეინები. აპოლიპოპროტეინებიდან ცნობილია Apo-A-1 (მონაწილეობს ქოლესტეროლის ტრანსპორტში, წარმოადგენს HDL-ის რეცეპტორს, ააქტივებს ლექტინების მოქმედებას), Apo-A-II (აშენებულია ორი იდენტური მონომერისაგან, Apo-A-1-ის ინჰიბიტორია), Apo-A-IV (ასოცირდება ტრიაცილგლიცეროლით მდიდარი ლიპოპროტეინების ფორმირებასთან), Apo C-1 (წარმოდგენილია VLDL, HDL და ხილომიკრონებში) ლეციტინ-ქოლესტეროლ-აცეტილტრანსფერაზას (LCAT) ერთ-ერთი შესაძლო აქტივატორია, Apo C-2 (ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივატორია), Apo C-3 (აკავებს Apo C-II-ის მოქმედებას), Apo D (HDL-ის სუბფრაქციაა, მოქმედებს როგორც ცილის გადამტანი), Apo E (ჭარბადაა β-VLDL-ში. ლიპოპროტეინემიისას ღვიძლში მოქმედებს როგორც ხილომიკრონების ლიგანდი და LDL-ის რეცეპტორი).

ლიპიდების მეტაბოლიზმის დარღვევისას აღინიშნება:

ჰიპერქილომიკრონემია - სისხლის შრატში მკვეთრად მატულობს ტრიგლიცერიდების რაოდენობა, კლინიკურად ვლინდება ქსანტომატოზის სახით.

ჰიპერ-β-ლიპოპროტეინემია - სისხლის პლაზმაში იზრდება ქოლესტეროლის რაოდენობა, რასაც თან სდევს ათეროსკლეროზული ცვლილებები, ზოგჯერ გულის იშემიური დაავადება.

ჰიპო-პრე-β-ლიპოპროტეინემია - დიაბეტისა და გულის იშემიური დაავადების ერთ-ერთი გამოვლინებაა.

12.1.6. სისხლის ლექტინები

სისხლის პლაზმასა და სისხლის უჯრედებში აღმოჩენილია გლიკოპროტეინული ბუნების ლექტინური აქტივობის მქონე ცილები. სისხლის ლექტინები აქტიურად მონაწილეობენ იმუნური პასუხების რეგულირებასა და სისხლის უჯრედების ცხოველმოქმედებაში.

სისხლის პლაზმის ლექტინებიდან აღსანიშნავია მანოზა-სპეციფიკური ლექტინი, რომელიც მონაწილეობს კომპლემენტის სისტემის მოქმედებაში, უზრუნველყოფს ინფექციის გამომწვევი მიკროორგანიზმის დაკავშირებას და ინაქტივაციური სისტემის გააქტივებას.

დადგენილია, რომ იმუნურ პასუხებში მონაწილე ციტოკინები, (IL-1, IL-2) და მაკროფაგებში სინთეზირებული ნეიტროფილების ქემოტაქსისის ფაქტორი (MNCF, გალაქტოზა-სპეციფიკური) აგრეთვე ლექტინური აქტივობით ხასიათდება. თრომბოციტების ლექტინები მონაწილეობენ სისხლის პირველადი თრომბის წარმოქმნის პროცესში.

ანთებით პროცესებში მონაწილე ნეიტროფილებისა და მაკროფაგების ზოგიერთი ლექტინი (DEC 205, DC-SIGN, ლანგერინი) როგორც ანტიგენ-დამაკავშირებელი გლიკოპროტეინი რეცეპტორულ ფუნქციას ასრულებს.

სისხლის უჯრედების, კერძოდ, ერითროციტების ლექტინური აქტივობის მქონე ერთ-ერთი ინტეგრალური გლიკოპროტეინული ცილაა გლიკოფორინი.

გლიკოფორინი 130 ამინომჟავას ნაშთისაგანაა აშენებული და ლიპიდურ შრეში გამჭოლი ინტეგრალური ცილის სახითაა.

მასში წარმოდგენილია O- და N-ბმებით დაკავშირებული ოლგოსაქარიდები. პოლიაკრილამიდის გელში, ნატრიუმდოდეცილსულფატის თანაობისას, გლიკოფორინი ელექტროფორეზულად იყოფა A, B და C ფრაქციებად, მოლეკულური მასებით: 31, 23, და 28kDa. გლიკოფორინში გამოიყოფა გრიპის ვირუსისა და მალარიის გამომწვევი *Plasmodium falciparum*-ის დამაკავშირებელი უბნები. სამწუხაროდ, სისხლის მრავალი ლექტინი ჯერ კიდევ არაა სათანადოდ შესწავლილი და სერიოზულ კვლევას მოითხოვს.

12.2. სისხლის უჯრედები

უჯრედების სახით სისხლში წარმოდგენილია ფორმიანი ელემენტები, კერძოდ, სისხლის წითელი უჯრედები ანუ ერითროციტები, სისხლის თეთრი ფირფიტები - თრომბოციტები და ლეიკოციტები. ყველა უჯრედი ვითარდება ერთი საწყისი ღეროვანი უჯრედიდან.

12.2.1. ერითროციტები

ერითროციტები სისხლის წითელი უჯრედებია. მოზრდილი ადამიანის ერითროციტების ფერი განპირობებულია ქრომოპროტეინ ჰემოგლობინით. ერთი ერითროციტი შეიცავს 280 მოლეკულა ჰემოგლობინს, რაც ერითროციტის მშრალი წონის 95%-ია. ერითროციტის სიცოცხლის ხანგრძლივობა 110-120 დღეა. მოზრდილი ადამიანის ორგანიზმში ყოველდღე იშლება 2×10^{11} ერითროციტი და ასეთივე რაოდენობით ხდება მისი სინთეზი. ჯანმრთელი ქალისა და მამაკაცის 100 მლ სისხლში ჰემოგლობინის რაოდენობა შესაბამისად 16 და 14 მგ-ია.

ერითროციტების მემბრანა შედგება ბიმოლეკულური ლიპიდური შრისაგან. მემბრანის ძირითადი კომპონენტებია რთული ცილები (49%), ლიპიდები (43%), მათ შორის ფოსფოლიპიდები (32%), გლიკოლიპიდები (5-10%), ქოლესტეროლი (11%) და ნახშირწყლები (8%).

12.2.2. ნივთიერებათა ცვლა ერითროციტებში

ერითროციტების სინთეზი (ერითროპოეზი) ხდება ძვლის ტვინში. მისი სინთეზი აქტივდება გლიკოპროტეინ ერითროპოეტინით. ერითროპოეზის ადრეულ ეტაპებზე ერითროპოეტინი ააქტივებს უჯრედების ღიფერენციაციას, მათ მომწიფებას და პროლიფერაციას.

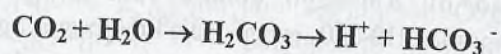
რეტიკულოციტის სტადიაზე ერითროციტი შეიცავს მიტოქონდრიებს, ბირთვს, ბაზოფილურ ციტოპლაზმას, ჰემოგლობინის მასინთეზირებელ რიბოსომებს. ამავე სტადიაზე უჯრედში ჭარბადაა ცილა გლობინის ი-რნმ. რეტიკულოციტში მოქმედებს გლიკოლიზი, გლუკოზის ფოსფოგლუკონატური დაჟანგვის გზა, კრებსის ციკლი და სუნთქვის ჯაჭვი. რეტიკულოციტში სინთეზირდება ფოსფოგლიცერიდები, ქოლესტეროლი, ტრიაციგლიცერიდები, პურინ ნუკლეოტიდები და სხვ. უჯრედის მომწიფების პარალელურად ბირთვის ზომა თანდათან მცირდება, კარგავს ბირთვაკს და ის განიდევნება უჯრედიდან.

ზრდასრულ ერითროციტში არ არის მიტოქონდრია, არც ბირთვი, არც ქრომატინი და არც ტრანსკრიპციის აპარატი. სიცოცხლის 4 თვის მანძილზე მათში ფუნქციონირებს მხოლოდ ის ცილები, რომელთა სინთეზი განვითარების ადრეულ სტადიაზე მოხდა. მომწიფებულ ერითროციტს ახასიათებს გამარტივებული მეტაბოლიზმი, არ მოქმედებს

კრების ციკლი, ატფ-ისა და ნადფH-ის სინთეზი ხორციელდება გლიკოლიზისა (90%) და გლუკოზის პენტოზოფოსფატური გზით (10%).

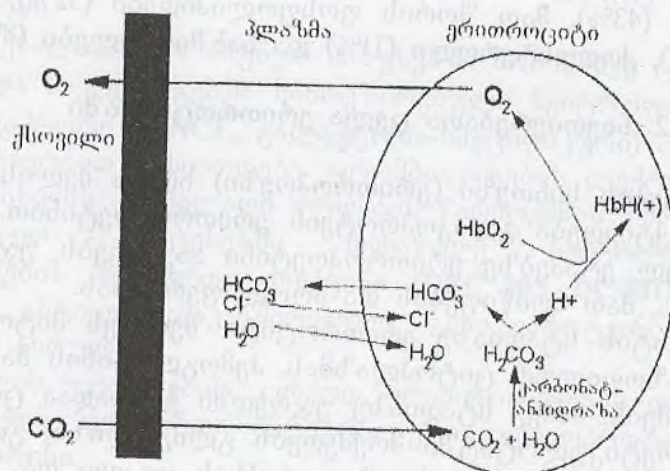
ერიტროციტებში აქტიურად მოქმედებს მუხვე ფოსფატაზა, ფოსფოგლუკომუტაზა, ადენილატკინაზა, ნ-ფოსფოგლუკონატ-დეჰიდროგენაზა, ადენოზინ დეზამინაზა, გლუტამატ-პირუვატ-ტრანსამინაზა, ესთერაზა, გლიოქსილაზა 1, ფოსფოგლიკოლატფოსფატაზა, პირუვატკინაზა, პექსოკინაზა, გლუკოზოფოსფატიზომერაზა, ფოსფოფრუქტოკინაზა, 2,3-დიფოსფოგლიცერომუტაზა და გლუკოზა-ნ-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზა.

ერიტროციტებში ყოველთვის არის CO_2 რომელიც ენზიმ კარბონ-ჰიდრაზას მოქმედებით განიცდის ჰიდრატაციას და წარმოიქმნება ნახშირმჟავა.



HCO_3^- გადადის პლაზმაში და იშლება ნახშირორჟანგად და წყლად, CO_2 გამონთავისუფლდება ფილტვებიდან (სურათი 12.2.2.1).

CO_2 -ის ტრანსპორტი



სურათი 12.2.2.1. ცხოველური ორგანიზმის ქსოვილებში ნახშირორჟანგისა და ჟანგბადის ტრანსპორტის სქემა.

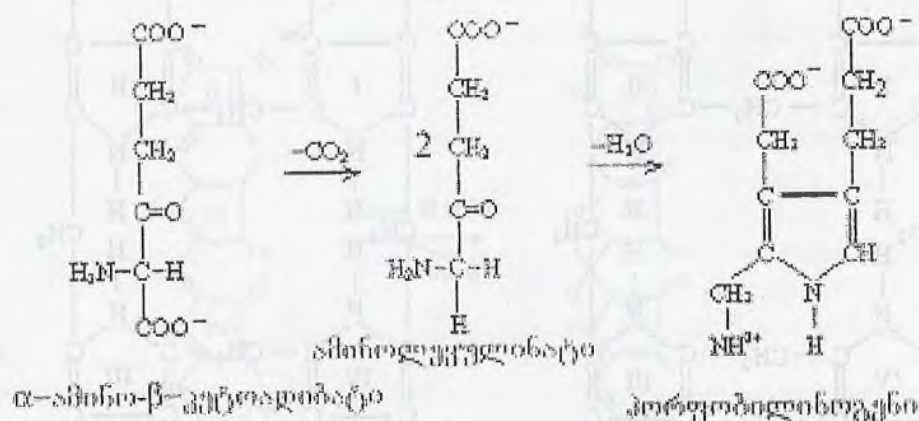
12.2.3. ერიტროციტების კატაბოლიზმი

ერიტროციტებისა და ჰემოგლობინის კატაბოლიზმი ხდება ღვიძლში, ელენთასა და ძვლის ტვინში. დღეღამეში დაახლოებით 8-9 გ ჰემოგლობინი იშლება. ჰემოგლობინის დაშლის შედეგად განთავისუფლებული ჰემის გარკვეული ნაწილი ნაღვლის პიგმენტებად გარდაიქმნება, ნაწილი კი კვლავ განიცდის უტილიზაციას. ღვიძლში, ელენთასა და ძვლის ტვინში ჰემის ტეტრაპიროლური სტრუქტურის ერთ-ერთი

მეთილენის ხიდაკის დაჯანგვისა და გაწყვეტის შედეგად ჰემს ჩამოსცილება CO, რკინა და მიიღება მწვანე ფერის პიგმენტი ბილივერდინი, ბილივერდინის აღდგენის შედეგად - მოწითალო-მოყავისფრო ბილირუბინი, რომელიც ხვდება ღვიძლში, კონიუგირდება გლუკურონის მჟავასთან და როგორც წყალში ხსნადი შენაერთი, ნალველთან ერთად ალბუმინით გადადის ნაწლავში. ბილირუბინი ძლიერ ტოქსიკურია თავის ტვინისათვის, გლუკურონიდთან კონიუგაციის შედეგად ხდება მისი დეტოკსიკაცია. ბაქტერიული ჰიდროლიზური ენზიმების მოქმედებით ბილირუბინგლუკურონიდები ნაწლავში იშლება, ჩამოსცილება გლუკურონის მჟავა და წარმოიქმნება თავისუფალი ბილირუბინი. ბილირუბინის აღდგენით მიიღება ურობილინოგენები და სტერკობილინოგენი, რომელთა ძირითადი მასა გამოიყოფა ნაწლავიდან, ხოლო ნაწილი - თირკმლების საშუალებით.

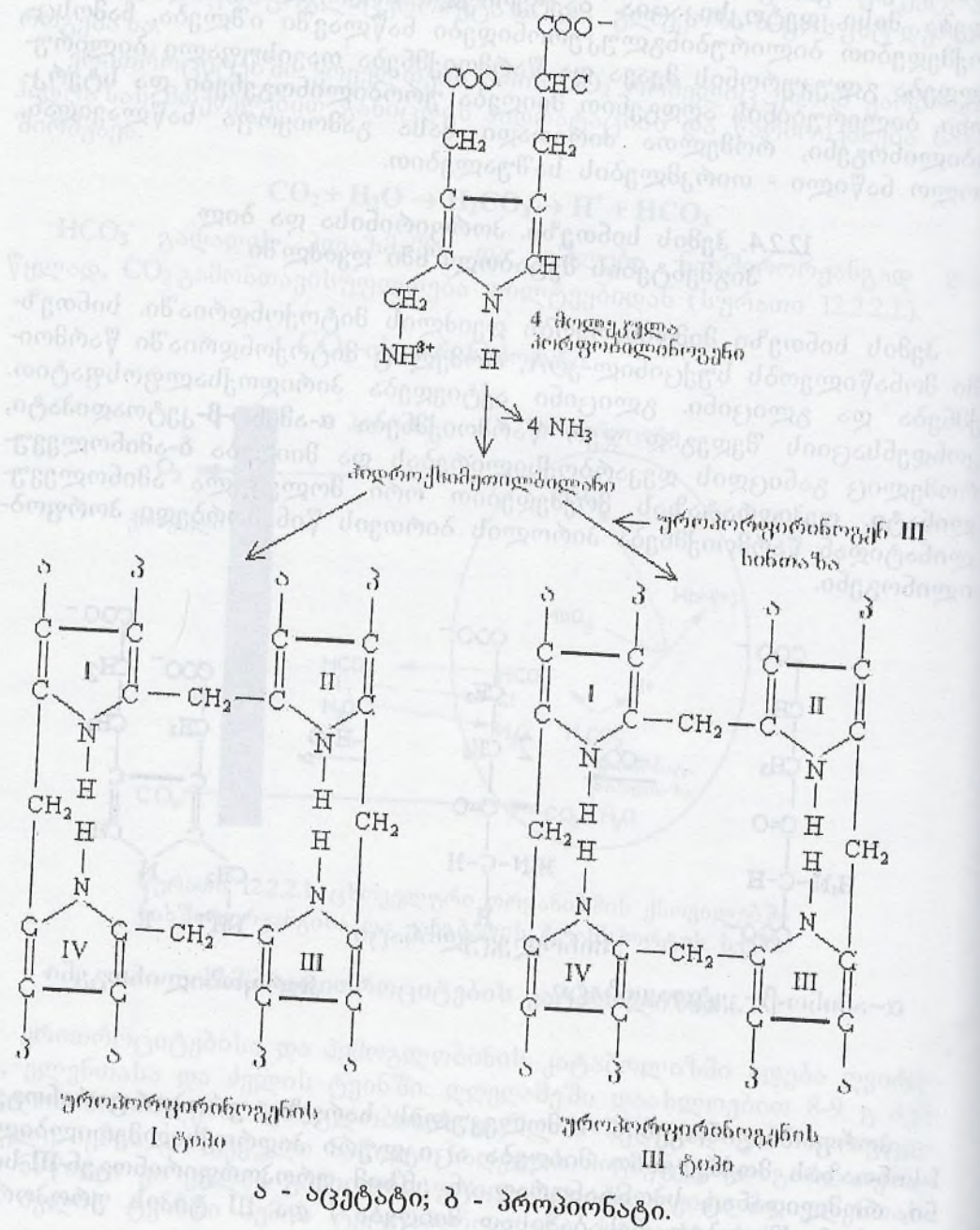
12.2.4. ჰემის სინთეზი. პორფირინისა და ბილპიგმენტების მეტაბოლიზმი ღვიძლში

ჰემის სინთეზი მიმდინარეობს ღვიძლის მიტოქონდრიაში. სინთეზში მონაწილეობს სუქცინილ-კოA, რომელიც მიტოქონდრიაში წარმოიქმნება და გლიცინი. გლიცინი აქტივდება პირიდოქსალფოსფატით. კონდენსაციის შედეგად ჯერ წარმოიქმნება α -ამინო- β -კეტოაღიპატი, რომელიც განიცდის დეკარბოქსილირებას და მიიღება δ -ამინოლევულინატი. დეჰიდრატაზას მოქმედებით ორი მოლეკულა ამინოლევულინატიდან წარმოიქმნება პიროლის ბირთვის წინამორბედი პორფობილინოგენი.

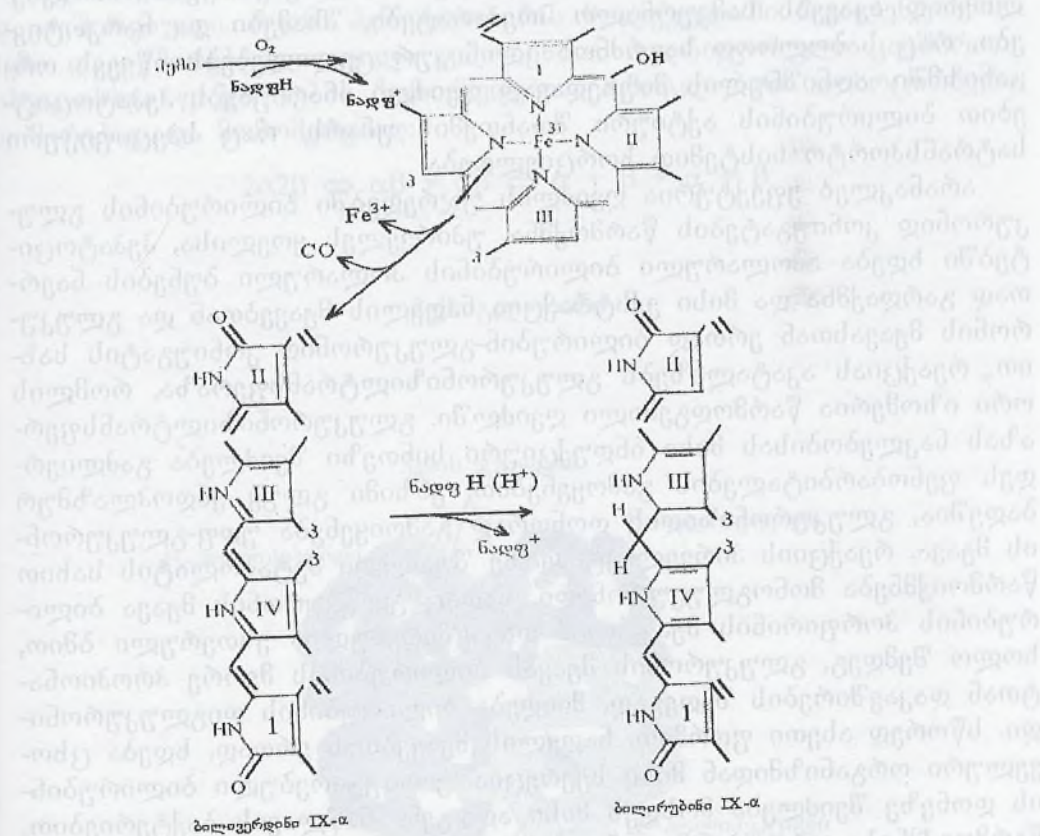


პორფობილინოგენის 4 მოლეკულის ხარჯზე უროპორფირინოგენ-I-სინთაზას მოქმედებით მიიღება აციკლური ჰიდროქსიმეთილბილანი, რომლიდანაც სპონტანურად ან ენზიმ უროპორფირინოგენ-III-სინთაზას მოქმედებით შესაბამისად მიიღება I და III ტიპის უროპორფ-

ირინოგენი. უროპორფირინოგენდეკარბოქსილაზათი უროპორფირინოგენის დეკარბოქსილირების შედეგად მიიღება კოპროპორფირინოგენი I და კოპროპორფირინი I. რაც შეხება უროპორფირინოგენ III-ს, მასზე უროპორფირინოგენ დეკარბოქსილაზას მოქმედებით წარმოიქმნება კოპროპორფირინოგენი III. ყველა პროცესი ციტოზოლში მიმდინარეობს. მიტოქონდრიაში კოპროპორფირინოგენი III-დან ჰემის სინთეზი ხდება სპეციფიკური ოქსიდაზების მოქმედებით.



ტოქსიკური ნაერთების სინთეზი.
ჰემის თანამდგენი პროდუქტები ჰემოქსიგენაზას სისტემით გადაიტანება ლიზოსომებში, სადაც წარმოიქმნება ჰემინი, რომლის ნაღვრიან ალდგენის შემდეგ - ჰემი. O_2 -ის და ნაღვრიან H -ის თანაობისას რკინა იჟანგება პიროლის I და II ბირთვებს შორის ხიდაკის დონეზე. რკინისა და O_2 -ის გამოთავისუფლების შემდეგ იშლება ტეტრაპიროლის ბირთვი და ექვიმოლარული რაოდენობით წარმოიქმნება ბილივერდინი IX-a, ხოლო მისი ნაღვრიან ალდგენის შემდეგ - ბილირუბინი IX-a (სურათი 12.2.4.1.).



სურათი 12.2.4.1. ჰემიდან ბილივერდინ IX-ა და ბილირუბინ IX-ა-ს წარმოქმნის სქემა.

ჰემიდან ბილივერდინის IX-ა-სა და ბილირუბინის IX-ა-ს წარმოშობა პრინციპულად განსხვავდება სხვადასხვა სახის ორგანიზმებში. მაგალითად, ფრინველებსა და ამფიბიებში ჰემიდან სინთეზირდება და ექსტრაგირდება მწვანე ფერის პიგმენტი ბილივერდინი IX-ა, ხოლო ძუძუმწოვრებში – ყვითელი ფერის პიგმენტი ბილირუბინი IX-ა. ბილირუბინის წყარო, გარდა ჰემოგლობინისა შეიძლება იყოს ჰემის შემცველი სხვა ორგანული ნაერთები, მიოგლობინი, ციტოქრომები, ციტოქრომი P450, კატალაზა, ფენოლოქსიდაზები, ტრიპტოფან პიროლაზა და სხვა.

პიგმენტების შემდგომი ბედი სამი ძირითადი მიმართულებით წარმართება: 1. ღვიძლით შთანთქმა, 2. სეკრეცია ნაღვლის მჟავებთან ერთად და 3. არატოქსიკური კონიუგატების სინთეზი.

ბილირუბინი წყალში სუსტად იხსნება, მაგრამ ალბუმინთან მაღალი თვისობის გამო, არაკოვალენტურად დაკავშირებული კომპლექსის სახით კარგად იხსნება პლაზმაში. მისი რაოდენობა 100 მლ პლაზმაში 25 მგ-მდეა. ალბუმინთან ბილირუბინის დაკავშირებას მნიშვნელოვნად აკავებს სამკურნალო პრეპარატები, შხამები და ნარკოტიკები, რაც საბოლოოდ საგრძნობ კლინიკურ ცვლილებებს იწვევს ორგანიზმში. აღნიშნულის მიუხედავად ღვიძლი ინარჩუნებს ჰეპატოციტებით ბილირუბინის აქტიური შთანთქმის უნარს, რაც სპეციფიკური სატრანსპორტო სისტემით ხორციელდება.

არანაკლებ ეფექტურია ღვიძლის უჯრედებში ბილირუბინის გლუკურონიდ კონიუგატების წარმოქმნა. უპირველეს ყოვლისა, ჰეპატოციტებში ხდება აპოლარული ბილირუბინის პოლარული ბუნების ნაერთად გარდაქმნა და მისი ექსტრაქცია ნაღვლის მჟავებთან და გლუკურონის მჟავასთან ერთად ბილირუბინ-გლუკურონიდ კონიუგატის სახით. რეაქციას აკატალიზებს გლუკურონიზილტრანსფერაზა, რომლის ორი იზომერია წარმოდგენილი ღვიძლში. გლუკურონიზილტრანსფერაზას ნაკლებობისას მისი ინდუქციური სინთეზი შეიძლება გაძლიერდეს ფენობარბიტალების გამოყენებით. ენზიმი გლუკ ენდოპლაზმურ ბადეშია, გლუკურონიზიდის დონორად გამოიყენება უდფ-გლუკურონის მჟავა. რეაქციის პირველ ეტაპზე შუალედი მეტაბოლიტის სახით წარმოიქმნება მონოგლუკურონიდი, სადაც გლუკურონის მჟავა ბილირუბინის პორფირინის მჟავასთან დაკავშირებულია ესთერული ბმით, ხოლო შემდეგ, გლუკურონის მჟავას ბილირუბინის მეორე პროპიონატთან დაკავშირების შედეგად, მიიღება ბილირუბინის დიგლუკურონიდი. სწორედ ასეთი ფორმით, ნაღვლის მჟავებთან ერთად, ხდება ცხოველური ორგანიზმიდან მისი სეკრეცია. კონიუგირებული ბილირუბინის დონეზე შეიძლება მოხდეს მისი აღდგენა ნაწლავის ბაქტერიებით, წარმოიქმნება ურობილინოგენი. მსხვილ ნაწლავში ბაქტერიული გლუკურონიდაზას მოქმედებით გლუკურონიდები იშლება, ბილირუბინი აღდგება ურობილინოგენამდე, რომელიც კვლავ აბსორბირდება და

გამოიყოფა ღვიძლიდან. ღვიძლის დაზიანების შემთხვევაში მისი თანაობა შეინიშნება შარდში. ნორმალურ პირობებში, ურობილინოგენი შეიძლება კვლავ დაიჟანგოს ფეკალური მიკროფლორით და წარმოიქმნას შეფერილი ურობილინი.

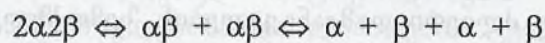
ჰიპერბილირუბინემიისას სისხლში ბილირუბინის შემცველობა 1 ლ-ში 0.1 მგ-მდეა, რაც შეიძლება გაიზარდოს 0.2 მგ-მდე. ასეთ პირობებში ბილირუბინის ნაწილი გადადის სხვა ქსოვილებში, რომლებიც ყვითლად იფერება. ორგანიზმის ასეთ მდგომარეობას სიყვითლე (icterus) ეწოდება.

12.2.5. ჰემოგლობინი, სტრუქტურა და ფუნქცია

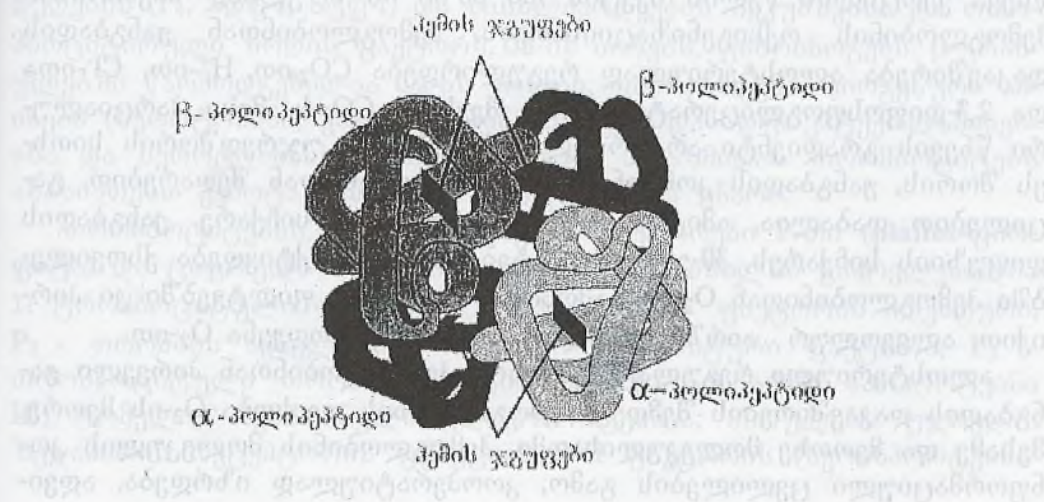
ჰემოგლობინი (Hb) ერითროციტების ძირითადი რთული ცილაა. სისხლის 100 მლ-ში მისი საერთო რაოდენობა 13-16 გ-ია.

ჰემოგლობინი ხასიათდება მეოთხეული სტრუქტურით, აშენებულია 2 α და 2 β სუბერთეულისაგან.

ჰემი შეიცავს პიროლის 4 რგოლს, რომლებიც რკინის ატომთანაა დაკავშირებული. რკინა ჰემოგლობინის მოლეკულაში 2-ვალენტიანია. ჰემი დაკავშირებულია ცილა გლობინთან ჰიდროფობული კავშირით. სხვადასხვა ფაქტორების ზემოქმედებით ჰემოგლობინი დისოცირდება დიმერებად და მონომერებად:



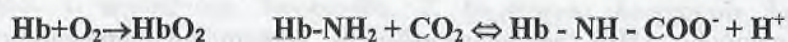
ჰემოგლობინი



ჰემოგლობინის დისოციაციის გამომწვევი ფაქტორის მოცილების შემდეგ ხდება ჰემოგლობინის ტეტრამერული მოლეკულის თვითაწეობა.

ჰემოგლობინი გამოირჩევა ჰეტეროგენულობით. ადამიანთა პოპულაციებში ჰემოგლობინი განსხვავდება ამინომჟავური შედგენილობით. დღეისათვის გამოვლენილია გენეტიკურად განსხვავებული ჰემოგლობინის 300-დე სახე. მათი დიდი ნაწილი ფუნქციონირებს ნორმალურად, ნაწილი კი რიგი დაავადების მიზეზია.

ჰემოგლობინის უნიკალური თვისებაა შექცევადად დაიკავშიროს O_2 და CO_2 , შესაბამისად წარმოიქმნება ოქსიჰემოგლობინი და კარბამინჰემოგლობინი.



ჰემოგლობინს შეიძლება დაუკავშირდეს მხოთავი გაზი CO -ც. ამ შემთხვევაში წარმოიქმნება კარბოქსიჰემოგლობინი და ჰემში რკინა ხდება 3-ვალენტიანი (Fe^{3+}). საგულისხმოა, რომ ჰემოგლობინის თვისობა CO -ს მიმართ 200-ჯერ აღემატება O_2 -სადმი მის თვისობას, რის გამო, ქსოვილებში ერთროციტებით O_2 -ის ტრანსპორტი კავდება და დროული ჩარევის გარეშე ადამიანი შეიძლება დაიღუპოს. სწორედ ამიტოა გამოწვეული ხანძრებისა და მბუტავი ცეცხლის პირობებში CO -ს შესუნთქვის შედეგად ადამიანების სიკვდილი.

ჰემოგლობინზე ძლიერი დამჟანგველების ზემოქმედებით Fe^{2+} იჟანგება და წარმოქმნება მეთჰემოგლობინი ($MetHb - Fe^{3+}$), რომელიც ვერ უკავშირდება ვერც O_2 -ს და ვერც CO_2 -ს. მეთჰემოგლობინის სიჭარბისას ვითარდება მეთჰემოგლობინემია. საბედნიეროდ ეს რეაქცია შექცევადია, ენზიმ მეთჰემოგლობინრედუქტაზას (კოფაქტრი ნადH) მოქმედებით ხდება $MetHb$ -ის აღდგენა Hb -ად და ჟანგბადის ტრანსპორტი კვლავ ნორმალურად წარიმართება. ვინაიდან ფილტვებში ჟანგბადის წნევა ვერცხლის წყლის სვეტის 100 მმ-ია ის სრულიად საკმარისია ჰემოგლობინის ოქსიგენიზაციისათვის. ჰემოგლობინთან ჟანგბადის დაკავშირება ალოსტერიულად რეგულირდება CO_2 -ით, H^+ -ით, Cl^- -ითა და 2,3-დიფოსფოგლიცერატით. რაც შეეხება CO_2 -ს, მისი პარციალური წნევის გრადიენტი არტერიულ სისხლსა და უჯრედშორის სითხეს შორის, ჟანგბადის კონცენტრაციის გრადიენტთან შედარებით, გაცილებით დაბალია, ამიტომ, CO_2 -ის დიფუზიის სიჩქარე, ჟანგბადის დიფუზიის სიჩქარეს, 30-ჯერ აღემატება. CO_2 -ით აქტივდება ქსოვილებში ჰემოგლობინიდან O_2 -ის გამონთავისუფლება, ფილტვებში კი პირიქით, აღვეოლურ აირში სისხლიდან CO_2 -ის გამოდევნა O_2 -ით.

ალოსტერიული რეგულაციის დროს ჰემოგლობინთან პირველი ჟანგბადის დაკავშირების შემდეგ, ჰემოგლობინის თვისობა O_2 -ის მეორე, მესამე და მეოთხე მოლეკულისადმი, ჰემოგლობინის მოლეკულის კონფორმაციული ცვლილების გამო, კოოპერატიულად იზრდება, ადვი-

ლდება ჰემოგლობინთან O_2 -ის მოლეკულების დაკავშირება. ჰემოგლობინის თვისობა O_2 -ის მეოთხე მოლეკულისადმი, პირველთან შედარებით, დაახლოებით 300-ჯერ იზრდება.

12.3. ჰემოსტაზი

ბიოლოგიური სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს სისხლის თხევად მდგომარეობასა მის შედედებას ჰემოსტაზის სახელითაა ცნობილი. სისხლძარღვების დაზიანების შემთხვევაში ჰემოსტაზი ეწინააღმდეგება სისხლდენას და ააქტივებს თრომბის წარმოქმნას.

ჰემოსტაზის სისტემაში უმთავრესია სამი ძირითადი კომპონენტი: სისხლძარღვის ინტიმა, სისხლის უჯრედები, უპირატესად თრომბოციტები, და პლაზმის ენზიმური სისტემები.

სისხლძარღვის ინტიმაში იგულისხმება ენდოთელური უჯრედები, რომლებიც ასინთეზირებენ აგრეგაციის ინჰიბიტორ პროსტაციკლინს. ენდოთელუმით ხდება აგრეთვე სისხლის ნაკადიდან სისხლის შედედებაში მონაწილე გამააქტივებელი ფაქტორების შთანთქმა.

სისხლის ჰემოსტაზის რეგულაციაში განსაკუთრებული როლი ენიჭება თრომბოციტებს, თრომბოციტარულ ფაქტორებს.

თრომბოციტები ბირთვს არ შეიცავენ თუმცა მაინც ხდება ცილების სინთეზი. თრომბოციტებში მცირე რაოდენობითაა ციტოპლაზმა, ციტოპლაზმაში წარმოდგენილია მიტოქონდრიები. თრომბოციტებში მიმდინარეობს ნახშირწყლებისა და ლიპიდების ცვლა, სუნთქვა შეუღლებულია ფოსფორილირებასთან. ზრდასრული ადამიანის 1 მმ³ სისხლში 180-320 ათასი თრომბოციტია, რაც სისხლის უჯრედების 4.8%-ს შეადგენს. თრომბოციტები წარმოიქმნება ძვლის ტვინში, მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა 8 - 11 დღეა, იშლება ელენთასა და ღვიძლში.

ადამიანის თრომბოციტებში გამოვლენილია α - და β -ტიპის გრანულები. α -გრანულები შეიცავენ ჰიდროლიზურ ენზიმებს, სისხლის შედედების (P_4 , ადფ-I, ატფ-I) და სისხლძარღვების შეკუმშვისა და თრომბოციტარული ზრდის ფაქტორს, Ca-ის იონებს, ფიბრინოგენს. β -გრანულებში წარმოდგენილია Ca-ის იონები, ფიბრინოგენი, ბიოგენური ამინები (სეროტონინი, კატექოლამინები), ატფ და ადფ. კატექოლამინებისა და სეროტონინის შთანთქმა ხდება პლაზმიდან. თრომბოციტებს ახასიათებთ ქემოტაქსისისა და პინოციტოზის უნარი.

თრომბოციტების რეგულატორული ფაქტორები P-თი (plaits-ფიტა) და ციფრული ინდექსით აღინიშნება. სისხლში გამოვლენილია 11 თრომბოციტული ფაქტორი (P_1 - პლაზმის V ფაქტორის იდენტური; P_2 - თრომბის აქსელერატორი, ფიბრინოპლასტური ფაქტორი; P_3 - თრომბოციტული თრომბოპლასტინი (მასში არ არის აპოპროტეინი III) რომელიც მემბრანული გლიკოპროტეინია, ასრულებს უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორის ფუნქციას, VII ფაქტორის (სერინპროტეინა-

ზა) კოფაქტორია, შუამავალია კოაგულაციის გარე კასკადში საწყის პროტეოლიზურ აქტივაციასა და თრომბინის წარმოქმნაში; P_4 - ანტიჰეპარინული ფაქტორი; P_5 - თრომბოციტების ფიბრინოგენი; P_6 - თრომბოსტენინი, რეტრაქტოზიმი, კოლტის რეტრაქციის კატალიზატორი; P_7 - ანტიფიბრინოლიზური ფაქტორი, პლაზმინის ინჰიბიტორი; P_8 - ფიბრინოლიზის აქტივატორი; P_9 - ფიბრინმასტაბილიზირებელი ფაქტორი, პლაზმის XIII ფაქტორის იდენტურია; P_{10} - სეროტონინი, ვაზოკონსტრიქტორული ფაქტორი; P_{11} - ადფ, თრომბოციტების აგრეგაციის აქტივატორი.

სისხლის ქემოსტაზში თრომბოციტები ასრულებენ ანგიოტროფულ ფუნქციას, უზრუნველყოფენ ენდოთელუმის და კაპილარების სტრუქტურისა და ფუნქციის ფორმირებას. თრომბოციტები პერიოდულად განიცდიან აგრეგაციას ენდოთელურ უჯრედებთან და ხდება მათი შიგთავსის გამოთავისუფლება, რის გამო, ისინი ენდოთელური უჯრედების ბუნებრივ მკვებავებსაც წარმოადგენენ. ცირკულირებადი თრომბოციტები დაზიანებულ სისხლძარღვებში წარმოქმნიან ე.წ. პირველად თრომბოციტარულ საცობს და განაპირობებენ სისხლძარღვების სპაზმს (ადჰეზიურ-აგრეგაციული ფუნქცია).

12.4. პირველადი თრომბოციტული თრომბის წარმოქმნა

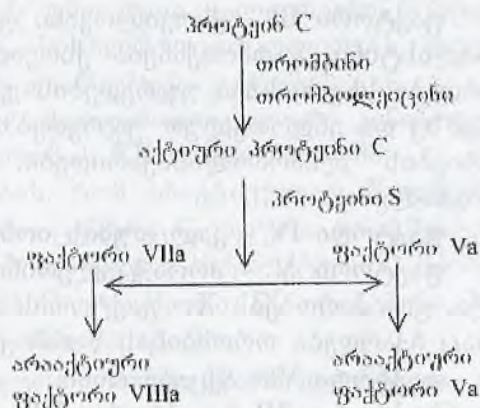
პირველადი თრომბოციტული თრომბი ენდოთელური უჯრედებისა და თრომბოციტების ურთიერთქმედების შედეგია. პირველადი თრომბოციტული თრომბის ანუ საცობის ფორმირება იწყება სისხლძარღვის კედლის სუბენდოთელურ სტრუქტურებთან თრომბოციტების ადჰეზიით. ამ პროცესის სასიგნალო მოლეკულებია კოლაგენი, ადფ და თრომბინი. რეაქცია კონტროლდება თრომბოციტზე არსებული რეცეპტორებით - ინტეგრინებით. თრომბოციტების აქტივაციისას აღინიშნება მათი ფორმის ცვლილება, სუბსტრატის ადჰეზია, საკონტაქტო ზედაპირზე ფსევდოპოდიების ზრდა, მემბრანის სტრუქტურული და ბიოქიმიური რეორგანიზაცია, ენდოთელურ უჯრედებში შეინიშნება დეგრანულაცია, სეკრეცია და სისხლძარღვის სპაზმი. პროცესში უჯრედშიდა სასიგნალო სისტემის ჩართვა ხდება T- და L-არხებით, აღინიშნება სათავსოებიდან Ca-ის იონების გამოთავისუფლება. მემბრანაში სინთეზირდება აგრეგაციის მასტიმულირებელი ფაქტორი თრომბოქსანი A_2 და დეგრანულაციის სტიმულატორი. ისინი ადფ-თან, ვაზოაქტიურ ამინებთან (სეროტონინი, ეპინეფრინი) და პროსტაგლანდინებთან ერთად გადადიან თრომბოციტის მიმდებარე არეში და იწყება პირველადი თრომბოციტული თრომბის წარმოქმნა.

თრომბის წარმოქმნა ჩვენს წელთაღრიცხვამდე 2000 წლის წინათ იყო ცნობილი. თუმცა მისი მექანიზმები მხოლოდ უკანასკნელ წლებში დაზუსტდა. თანამედროვე გაგებით, თრომბოემბოლიზმის ქვეშ იგულისხმება ღრმად მდებარე ვენების თრომბოზი და ფილტვის არტერ

რიის ემბოლია. სამწუხაროდ, თრომბოემბოლიზმის ორივე სახე საკმაოდ მაღალი სიხშირისაა: ყოველ 1000 მოსახლეზე აღინიშნება 1 შემთხვევა, რაც ხშირად სიკვდილით მთავრდება. ანტითრომბინების დეფიციტით განპირობებული თრომბოზის სიხშირე 2-დან 40%-მდე მერყეობს. თუ შედეგებისა და ფიბრინოლიზური ფაქტორების უკმარისობას აქვს ადგილი, მაშინ ვითარდება თრომბოფილია.

თრომბოფილიის მიზეზი შეიძლება იყოს: ანტითრომბინ III-ის დეფიციტი (2-4%), პროტეინ C-ს დეფიციტი (25%), ჰეპარინ II კოფაქტორის დეფიციტი (1%), პროტეინ S-ის დეფიციტი (2-5%), პლაზმინის დეფიციტი (1-2%), ანომალური პრეფიბრინი (1%), ფიბრინოლიზის დარღვევა (10-15%), აქტიური პროტეინ C-ს მიმართ რეზისტენტობა (20-40%) და ანტისხეულები ფოსფოლიპიდების მიმართ (2-3%).

თრომბოემბოლია საკმაოდ მძიმე ფორმით ვლინდება ახალშობილებშიც პროტეინ C-ს უკმარისობისას. პროტეინ C სერინპროტეინაზაა, რომლის სინთეზისათვის აუცილებელია K-ვიტამინის თანაობა. რეაქცია სისხლძარღვთა შიდა ზედაპირის ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე ხორციელდება. გარეთა ზედაპირზე კი წარმოდგენილია ენდოთელური ცილა თრომბოდულინი, რომელიც თრომბისა და მის სუბსტრატ პროტეინ C-ს იკავშირებს, ამ დროს ხდება სისხლძარღვებში თრომბის წარმოქმნა და ქსოვილთა ნეკროზი, მათი კვდომა. მსგავსი მოვლენა აღინიშნება ზრდასრულ ადამიანებში, რომელთაც ახასიათებთ ვენოზური თრომბოზებისადმი მიდრეკილება. პოპულაციის მიხედვით, ჰომოზიგოტურთან შედარებით, ჰეტეროზიგოტულ ორგანიზმებში პროტეინ C-ს დეფიციტის სიხშირე გაცილებით მაღალია (0,1-0,3%). ანალოგიური კანონზომიერება იქნა გამოვლენილი პროტეინ S-ის მიმართაც, რომელიც პროტეინ C-ს ინჰიბიტორული კოფაქტორის როლს ასრულებს. პროტეინი S-ის თანაობისას ფაქტორები VIIa და Va რჩება არააქტიურ მდგომარეობაში და არ ხდება VIIIa და Va აქტიური ფორმის წარმოქმნა.



საგულისხმოა, რომ კოაგულაციის მარეგულირებელ გენში წერტილოვანი მუტაციის შედეგად, Va-ფაქტორში, 506 მდგომარეობაში, არგინინი იცვლება გლუტამინით და ამის გამო ითრგუნება პროტეინ C-თი აქტიური VIIIa და Va-ფაქტორების დეგრადაცია და ძლიერდება თრომბოფილია.

თრომბოლიზური ინფარქტ გადატანილი ადამიანების 6q26-27 ქრომოსომაში გამოვლენილი იქნა პრეპლაზმინის გენის მუტაცია. პრეპლაზმინის უკმარისობის გამო კი ითრგუნება კოლტებით დახშული სისხლძარღვების რეკანალიზაცია, თრომბოფილია ძლიერდება. ადამიანებში თრომბოფილიის შემთხვევის 70% აღნიშნული მექანიზმებითაა განპირობებული. უკანასკნელ ხანებში თრომბოფილიის სამკურნალოდ ეფექტურად გამოიყენება ფიბრინოლიზური ენზიმები.

12.4.1. სისხლის კოაგულაცია - შედედება

სისხლის შედედებაში მრავალი ენზიმი, პლაზმისა და თრომბოციტების ფაქტორი მონაწილეობს. სისხლის შედედების ფაქტორებს რომაული ციფრებით აღნიშნავენ, თრომბოციტების ფაქტორებს - P-ასოთი, a-ასოთი - მათ აქტიურ ფორმებს.

პლაზმის ფაქტორებია:

ფაქტორი I - ფიბრინოგენი - შედედების სისტემის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტი, სინთეზირდება ღვიძლში;

ფაქტორი Ia ფიბრინი, მონომერი, სპონტანურად აგრეგირდება და წარმოქმნის გრძელი უხსნადი ფიბრილების ფორმის ფიბრინს, ფიბრინი თრომბინის, პლაზმინის, პლაზმინოგენისა და ფაქტორი XIII-ის გამააქტივებელი კოფაქტორია;

ფაქტორი II - პროთრომბინი;

ფაქტორი IIa - თრომბინი სპეციფიკური პროტეინაზა;

ფაქტორი III - ქსოვილოვანი ფაქტორი ანუ ქსოვილოვანი თრომბოპლასტინი, წარმოიქმნება ქსოვილების დაზიანების დროს, სეკრეტირდება სხვადასხვა უჯრედების ექსტრავასკულარულ არეში მონოციტებზე და ენდოთელურ უჯრედებზე. სასიგნალო მოლეკულებია ბაქტერიების ლიპოპოლისაქარიდები, ინტერლეიკინი I და ანთებითი სიგნალები;

ფაქტორი IV - კალციუმის იონები, აჩქარებს სისხლის შედედებას;

ფაქტორი V - პროაქცელერინი, სუბსტრატ-დამაკავშირებელი ცილა, განაპირობებს Xa ფაქტორის და II ფაქტორის ორიენტაციას, რითაც ჩქარდება თრომბინის წარმოქმნა;

ფაქტორი Va- აქცელერინი;

ფაქტორი VI, ფაქტორი VII - პროკონვერტინი, სინთეზირდება ღვიძლში, საჭიროებს ვიტამინ K-ს თანაობას;

ფაქტორი VIIa - კონვერტინი, ააქტივებს IX (ფ.IXa) და X (ფ.Xa) ფაქტორს, ინიცირებს კოაგულაციას;

ფაქტორი VIII - ანტიჰემოფილური A გლობულინი, X ფაქტორის ფორმირების აუცილებელი კომპონენტია, მისი უკმარისობა იწვევს A-ტიპის ჰემოფილიას;

ფაქტორი IX - კრისტმასის ფაქტორი, მისი უკმარისობის დროს აღინიშნება საოჯახო დაავადება;

ფაქტორი IXa - სერინპროტეინაზა;

ფაქტორი X - სტიუარტ-პროვერის ფაქტორი, თრომბოკინაზა, პლაზმაში ცირკულირებს ზიმოგენის სახით;

ფაქტორი Xa - პროტეინაზა;

ფაქტორი XI - როზენტალის ფაქტორი, IX ფაქტორის აქტივატორი, მისი უკმარისობა აღინიშნება C ჰემოფილიის დროს, ის თრომბოპლასტინის პლაზმური წინამორბედი;

ფაქტორი XII - ჰაგემანის ფაქტორი, მარტივი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის მქონე ცილაა, მისი უკმარისობის დროს ხანგრძლივდება სისხლის შედედების პროცესი, არ შეიმჩნევა ჰემორაგიები, ინიცირებს შედედების პროცესს, მისი ფიზიოლოგიური აქტივატორებია კატექოლამინები, კალიკრეინი, ქონდროიტინსულფატი და კოლაგენი;

ფაქტორი XIII - ტრანსპეპტიდაზა, აკატალიზებს ფიბრინში კოვალენტური ბმების წარმოქმნას, ფიბრინის კოლტის მასტაბილიზირებული ფაქტორია, შედგება 2α -ჯაჭვისაგან, აქტივდება თრომბინის მოქმედებით α -ჯაჭვის N-კიდურა უბანში არგინინ-გლიცინის შორის სპეციფიკური ბმის ჰიდროლიზური დაშლის შედეგად β -ჯაჭვის ჩამოცილებით Ca-ის იონების თანაობისას, გვხვდება თრომბოციტებსა და პლაზმაში;

ფაქტორი XIIIa - ტრანსგლუტამინაზა, აკატალიზებს ფიბრინის სუბერთეულების პოლიპეპტიდურ ჯაჭვებს შორის გლუტამინსა და ლიზინს შორის კოვალენტური განივი კავშირების წარმოქმნას;

ფლექტინერის ფაქტორი - პლაზმის ერთ-ერთი კალიკრეინი, აკატალიზებს ბრადიკინინის წარმოქმნას, სისხლში ცირკულირებს როგორც პრეკალიკრეინი, შედგება მძიმე და მსუბუქი ჯაჭვებისაგან;

ფიცჯერალდ-ფლოჯეს ფაქტორი - მაღალმოლეკულური კინინოგენი, ზრდის XI ფაქტორის მგრძნობიარობას XII ფაქტორისადმი.

ხაზი უნდა გაესვას იმ გარემოებას, რომ პრაქტიკულად შედედების ყველა ფაქტორის პროტეოლიზური ცენტრი C-კიდურა ფრაგმენტებშია წარმოდგენილი, რომლის ჰომოლოგიური სტრუქტურის მქონე ყველა უბანი ვიტამინ K (პროთრომბინი, ფაქტორი IX, ფაქტორი X, ფაქტორი VII) და Ca-დამოკიდებული პოლიპეპტიდია.

აღნიშნული ფაქტორების N-კიდურა უბანში წარმოდგენილია γ -კარბოქსიგლუტამატი, სინთეზი კატალიზდება ენზიმ კარბოქსილაზათი, ენზიმის აქტივობა დამოკიდებულია ვიტამინ K-ს თანაობაზე. პროცესი ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში მიმდინარეობს. გლუტამატიდან γ -კარბოქსიგლუტამატის წარმოქმნას აკავენს ვიტამინ K-ს ანტაგონისტი დიკუმაროლი. მისი გავლენით მცირდება სისხლის შედედების უნარი. სისხლის შედედების უნარიანობის გაზრდის შემთხვევაში დიკუმაროლი გამოიყენება თრომბის წარმოქმნის შეკავების მიზნით.

12.4.2. სისხლის შედედების ბიოქიმიური საფუძვლები

სისხლის შედედებისას თრომბინის მოქმედებით ხსნადი ცილა ფიბრინოგენი გარდაიქმნება უხსნად ფიბრინად. პროცესს წინ უსწრებს აქტიური პროთრომბინაზური კომპლექსის წარმოქმნა, რომელიც აკატალიზებს პროთრომბინიდან თრომბინის წარმოქმნას. კომპლექსის ცენტრალურ ენზიმად მიჩნეულია Xa ფაქტორი. სისხლის შედედების პროცესი გარე და შიდა მექანიზმით მიმდინარეობს.

შიდა მექანიზმის მოქმედება იწყება თრომბოციტული საცობის წარმოქმნით. თრომბოციტების დეგრანულაციის დროს თრომბოციტებიდან გამოთავისუფლებული ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებით, დაზიანებული სისხლძარღვის კოლაგენითა და კალიკრეინით აქტივდება XII ფაქტორი. იწყება შედედების პროცესი. აღნიშნული ფაქტორი აქტივდება უცხო სხეულების ზემოქმედებითაც. გააქტივებული $XIIa$ ფაქტორი აჩქარებს პრეკალიკრეინის კალიკრეინად გარდაქმნას, ეს კი აკატალიზებს ფიცჯერალდ-ფლოუეს ფაქტორის გარდაქმნას კინინად. წარმოქმნილი კინინი და $XIIa$ ფაქტორი ზემოქმედებენ XI ფაქტორზე და ააქტივებენ მას. XIa ფაქტორი ზემოქმედებს IX ფაქტორზე და Ca -ის იონებისა და თრომბოციტული თრომბოპლასტინის თანაობისას წარმოქმნის IXa აქტიურ ფაქტორს, რომელიც, თავის მხრივ, ააქტივებს $VIII$ ფაქტორს. $VIIIa$ აქტიური ფაქტორი ზემოქმედებს X ფაქტორზე და წარმოქმნის Xa ფაქტორს. Xa ფაქტორი კრიტიკული მნიშვნელობისაა, ვინაიდან ის, Ca -ის იონების, თრომბოციტული თრომბოპლასტინისა და Va ფაქტორის თანაობისას განაპირობებს პროთრომბინის (ფაქტორი II) თრომბინად (ფაქტორი IIa) გარდაქმნას. თრომბინის ზემოქმედებით წარმოიქმნება თრომბინი და $XIIIa$ ფაქტორი, რაც განაპირობებს პრეფიბრინის ფიბრინად გარდაქმნას და სისხლის კოაგულაციის ფორმირებას.

გარე მექანიზმი საჭიროებს ქსოვილოვანი თრომბოპლასტინის (ფაქტორი III) ჩართვას, რომელიც ურთიერთქმედებს VII ფაქტორთან. Ca -ის იონები და წარმოქმნილი $VIIa$ ფაქტორი ზემოქმედებს X ფაქტორზე. შემდგომში, რეაქციები მიმდინარეობს ისე, როგორც შიდა მექანიზმი. პროთრომბინი ურთიერთქმედებს P_3 (ფოსფოგლიცეროიდი)-ფ. Xa -ფ. V კომპლექსთან γ -კარბოქსიგლუტამატის შემცველი N -კიდურა უბნით და ჩქარდება სისხლის კოაგულაცია.

საგულისხმოა, რომ ენზიმ თრომბინის მოქმედების პირველ სტადიაზე (პროტეოლიზური სტადია) თრომბინი პრეფიბრინის მოლეკულის $\alpha(A)$ -ჯაჭვიდან ხლეჩს ფიბრინოპეპტიდ A -ს, ხოლო $\beta(B)$ -ჯაჭვიდან ფიბრინოპეპტიდ B -ს და შესაბამისად წარმოიქმნება α - და β -ფიბრინომონომერის ჯაჭვები. მეორე სტადიაზე ფიბრინის მონომერები პარალელურად უკავშირდება ერთმანეთს, მესამე სტადიაზე კი $XIIIa$ ფაქტო-

რით ხდება ფიბრინის ბადის სტაბილიზაცია დამატებითი კოვალენტური ბმებით. ამით სრულდება სისხლის შედედების სრული ციკლი.

გარე და შიდა მექანიზმებით სისხლის შედედება მკაცრადაა დამოკიდებული მემბრანების ფუნქციურ მდგომარეობაზე. შიდა მექანიზმის სტიმულაცია დამოკიდებულია სისხლის უჯრედებზე, კერძოდ თრომბოციტებზე ანუ სისხლის ფირფიტებზე. გარე გამააქტივებელი სისტემა პირიქით, დამოკიდებულია არა სისხლის, არამედ დაზიანებული უჯრედის ფაქტორებზე, რომლებიც სისხლით გადაიტანება ან თავად სისხლი ხდება დაზიანებულ უბანში. განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება მემბრანებში ფოსფოლიპიდების განაწილებას, მათ შორის უმთავრესია გლიცეროფოსფოლიპიდები, კერძოდ, ფოსფატიდილქოლინი (ლეციტინი), ფოსფატიდილეთანოლამინი (კეფალინი) და ფოსფატიდილსერინი. ფოსფატიდილეთანოლამინი და ფოსფატიდილსერინი ციტოპლაზმისკენ მიმართულ მემბრანის შიდა მხარესაა წარმოდგენილი. ფაქტორთა დიდი ნაწილი მემბრანაზეა აბსორბირებული. ფაქტორი AIII, ე.წ. აპოპროტეინი კი, როგორც ინტეგრალური ჰიდროფობული ცილა, გამჭოლია მემბრანაში. ხშირად აღინიშნება გარე და შიდა ლიპიდების მიმოცვლა, რაც „კლასტერების“ ფორმირებაში ვლინდება. მემბრანის ზედაპირზე კი უპირატესად სფინგომიელინი და ნაწილობრივ ფოსფატიდილქოლინია წარმოდგენილი, რაც პრაქტიკულად აკავებს სისხლის შედედებას. ქოლინფოსფატით კავდება მემბრანაზე ცილების აბსორბცია და თრომბის წარმოქმნა, ამიტომ სისხლის შედედება უპირატესად მემბრანის სტრუქტურის დარღვევისას აღინიშნება. მემბრანის ზედაპირზე ფოსფატიდილეთანოლამინისა და ფოსფატიდილსერინის გადაადგილებისას აღნიშნული ფოსფატიდების თავისუფალი ამინის ჯგუფების ორი უარყოფითი და ერთი დადებითი მუხტით იქმნება ცილების აბსორბციის სათანადო ელემენტების გააქტივებისა და თრომბის წარმოქმნის წინაპირობა. ამგვარად, სისხლის შედედება იწყება მას შემდეგ, როცა პლაზმურ მემბრანაში დაირღვევა ფოსფატიდების განაწილება.

ცალკე განხილვის საგანია სისხლის შედედების მექანიზმებში Ca^{2+} -ის მონაწილეობის საკითხი. როგორც წესი, Ca^{2+} მონაწილეობს პროთრომბინით სიგნალების რეალიზაციაში, კერძოდ, თრომბოციტებში Ca^{2+} -ის თანაობისას ირღვევა მემბრანაში ფოსფატიდების ასიმეტრიული განაწილება. Ca^{2+} -ით ხდება მემბრანის გაფაშარება და მემბრანის ფრაგმენტაცია; Ca^{2+} -ით უზრუნველყოფა სისხლის შედედებაში მონაწილე ფაქტორების აქტიური კონფორმაციის ფორმირება; Ca^{2+} ასრულებს ხიდაკის როლს სისხლის შემავრთებელი სისტემის ცილებსა და უჯრედულ მემბრანებს შორის; Ca^{2+} -ის გარეშე არ ხდება ფოსფატიდილსერინისა და ფოსფატიდილეთანოლამინის კლასტერიზაცია, რის გამოც ირღვევა სისხლის შედედების ენზიმების შეთანხმებული მოქმედება და სისხლი კარგავს შედედების უნარს. საბოლოოდ,

Ca^{2+} -ის წამყვანი როლი პროთრომბინიდან აქტიური თრომბინის წარმოქმნაშია, რითაც უზრუნველყოფა პრეფიბრინიდან უხსნადი ფიბრინის წარმოქმნა და სისხლის შედედება.

ამგვარად, პრეფიბრინი ერთადერთი სუბსტრატია, რომლიდანაც თრომბინის მოქმედების შედეგად წარმოიქმნება ფიბრინის ბოჭკოვანი ბადე ანუ ის მატერიალური სუბსტრატი, რომელზეც ხდება სისხლის კოაგულაციის ფორმირება. კოაგულაციის ფორმირებაში მნიშვნელოვანია ცილების სუბერთეულთა შორის დისულფიდური ბმების წარმოქმნა.

12.5. ფიბრინოლიზი

ფიბრინოლიზი, ფიბრინის კოაგულაციის ლიზისი, ფიბრინოლიზური ენზიმური სისტემით ხორციელდება. ნივთიერებები, რომლებიც ეწინააღმდეგებიან სისხლის შედედების პროცესს ანტიკოაგულანტების სახელითაა ცნობილი. განასხვავებენ არაფიზიოლოგიურ და ფიზიოლოგიურ ანტიკოაგულანტებს. ანტიკოაგულანტებს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, ინფარქტის, სტენოკარდიის, ინსულტისა და დიაბეტის დროს თრომბის წარმოქმნის თერაპიაში.

არაფიზიოლოგიურ ანტიკოაგულანტების ჯგუფს განეკუთვნება ოქსალატი, ფტორიდები და ციტრატი, რომლებიც ბოჭკოვან Ca^{2+} -ს და აკავებენ სისხლის შედედებას. ციტრატის 3.4%-ანი ხსნარი, როგორც არატოქსიკური ნივთიერება, წარმატებით გამოყენება სისხლის პლაზმის კონსერვაციის დროს. არაფიზიოლოგიურ ანტიკოაგულანტებს მიეკუთვნება აგრეთვე ვიტამინ K-ს მიმართ ანტივიტამინური თვისების სამკურნალო პრეპარატები (კუმარინი, გველისა და წურბლის შხამები, ვიკასოლი, ფიზიკურ-ქიმიური ფაქტორები და სხვ). კლინიკაში ფართოდ იყენებენ ვარფარინს (Warfarin) და კუმოლინს (Cumodin), რომლებიც აკავებენ იმ რედუქტაზას მოქმედებას, რომლითაც უზრუნველყოფა ეპოქსიდიდან ვიტამინ K-ს წარმოქმნა და, შედეგად, იქმნება ვიტამინ K-ს დეფიციტი. ვიტამინ K-ს უკმარისობის პირობებში კავდება II, VII, IX და X ფაქტორების კარბოქსილირება და მათი გააქტივება.

ტრომბის დაშლა, ფიბრინოლიზი, პროტეინაზა პლაზმინით (ფიბრინოლიზინი) წარმოებს. პლაზმინი ორგანიზმში წარმოიქმნება პლაზმინოგენიდან, რომელიც თირკმლებში სინთეზირდება. პლაზმინური აქტივობით ხასიათდება აგრეთვე გველის შხამი, ჰემოლიზური სტრეპტოკოკის სტრეპტოკინაზა, ენზიმი უროკინაზა და სხვ. პლაზმინოგენის გასააქტივებლად განსაკუთრებით ეფექტურია ფიზიკური ვარჯიშები. სწორედ ამით აიხსნება, რომ თრომბის ფორმირება უპირატესად ღამით ხდება, დღისით საკმაოდ იშვიათობაა.

პლაზმინი იწვევს ფიბრინის მოლეკულაში არგინინითა და ტრიპტოფანით წარმოქმნილი პეპტიდური ბმების ჰიდროლიზურ დაშლას, შედეგად წარმოიქმნება ხსნადი პეპტიდები. პლაზმინის წინამორბედი პლაზმინოგენი აქტივდება ენზიმ უროკინაზათი და თრომბში არსებუ-

ლი კალიკრენით. თრომბის წარმოქმნის დროს პლაზმინოგენი და უროკინაზა აბსორბირდება ფიბრინზე, ფიქსირდება თრომბზე და იწყება თრომბის ფიბრინის ჰიდროლიზური დაშლა. კლინიკაში, უროკინაზას ნაცვლად, ხშირად იყენებენ ბაქტერიული წარმოშობის პროტეოლიზურ ენზიმ სტრეპტოკინაზას, რომელიც სამწუხაროდ ხშირად ალერგიულ თვისებას ამჟღავნებს.

სისხლის შედედების პროცესში მონაწილე ყველა პროტეინაზას აქტივობა, VIIIa ფაქტორის გარდა, კავდება ანტითრომბინ III-ით. ანტითრომბინ III არ მოქმედებს ფოსფოლიპიდებთან კომპლექსში მყოფ ფაქტორებზე, რის გამო, ეს ინჰიბიტორი ეწინააღმდეგება შედედების გავრცელებას სისხლის ნაკადის დაუზიანებელ უბნებში. ანტითრომბინ III და პროტეინაზა-ანექსინ I პროტეინაზებია, რომლებიც არგინინ P₁-ნაშთის სახითაა და ჰეპარინის თანაობისას აკავებს თრომბის წარმოქმნას.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ ფიზიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ანტიკოაგულანტია ბუნებრივი სულფატირებული მჟავე პოლისაქარიდი ჰეპარინი. ჰეპარინი წარმოიქმნება ღრუბლისებური უჯრედების მეტაქრომატულ გრანულებში. ეს უჯრედები სისხლძარღვების კედლების გასწვრივ არის განთავსებული. პლაზმაში ჰეპარინის ანტიკოაგულაციური აქტივობა სერინ-პროტეაინზების ცილოვანი ინჰიბიტორის – ანტითრომბინ III-ის თანაობაზეა დამოკიდებული. კერძოდ, ის წარმოქმნის კომპლექსებს შედედების IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa ფაქტორებთან და კალიკრენთან და ააქტივებს მათ. ვარაუდობენ, რომ ანტითრომბინ III-სთან ჰეპარინი კავშირდება ამინომჟავა ლიზინთან 125-ე პოზიციაში, შედეგად, წარმოიქმნება ჰეპარინის მაღალი თვისობის დამაკავშირებელი რეგიონული ანტითრომბული სტრუქტურა.

12.6. სისხლის ჯგუფების სპეციფიკურობის სეროლოგიური საფუძვლები

ჯერ კიდევ შორეულ წარსულში შენიშნული იქნა, რომ ერთი ადამიანიდან მეორეში (რეციპიენტი) სისხლის გადასხმისას, სისხლის შეუთავსებლობის გამო, ადამიანები იღუპებოდნენ. აღნიშნულთან დაკავშირებით, სხვადასხვა ეთნიკური ტომებისა და ჯანმრთელი ადამიანების ცალკეულ ინდივიდთა ერითროციტებსა და სისხლის შრატში ლანდშტეინის მიერ აღმოჩენილი იქნა მემკვიდრეობით თანდაყოლილი განსხვავებული ანტიგენები, რის გამო სხვადასხვა ინდივიდის სისხლის *in vitro* შერევისას, ცალკეულ შემთხვევებში, აღინიშნებოდა აგლუტინაცია. აგლუტინაცია ერითროციტებზე არსებულ ანტიგენებსა (აგლუტინოგენი) და სისხლის შრატის ანტისხეულებს (აგლუტინინი) შორის სპეციფიკური ურთიერთქმედების შედეგია. აგლუტინაციის დროს U-ს მაგვარი ფოსოს მქონე სატიტრაციო პლაშეტზე ერითროციტები ილექება ფაშარი, ხოლო საკონტროლოში, აგლუტინაციის გა-

რეშე, ერთი, მკვეთრად გამოხატული წითელი წერტილის სახით. შემდგომი კვლევისა და ტესტირების შედეგების მიხედვით ადამიანები ოთხ ჯგუფად დაიყო: **O(I)**, **A(II)**, **B(III)** და **AB(IV)**, რასაც საფუძვლად დაედო ერითროციტებზე **A** და **B** ანტიგენის განაწილება. **O(I)** ჯგუფში არც ერთი ანტიგენი არ არის და გვხვდება მხოლოდ ანტისხეული ანტი-A და ანტი-B; **A(II)** ჯგუფში არის ანტიგენი-A და ანტისხეული ანტი-B; **B(III)**-ში არის ანტიგენი-B და ანტისხეული ანტი-A. **AB(IV)** ჯგუფში მხოლოდ **AB** ანტიგენებია და მოკლებულია ანტისხეულებს.

A, B და **O** სისხლის ჯგუფების ანტიგენების ქიმიური შენება მოცემულია სურათზე 12.6.1.

სისხლის ჯგუფები მემკვიდრულია და **I** გენის ორი ალელითაა (**I^A**, **I^B**) წარმოდგენილი. **I^A** ალელი განსაზღვრავს სისხლის **A** ჯგუფს, ხოლო **O** ჯგუფის **H** ალელი გენეტიკურად არააქტიურია და არ ხასიათდება ანტიგენური აქტივობით. აღნიშნულიდან გამომდინარე, **O** ჯგუფის ყველა წარმომადგენელი ჰომოზიგოტურია (**OO**), **AB** ჯგუფის წარმომადგენლები – ჰეტეროზიგოტური. **A** და **B** ჯგუფის წარმომადგენლები შეიძლება იყოს როგორც ჰომოზიგოტური (**AA**, **BB**), ისე ჰეტეროზიგოტური (**AO**, **BO**).

ცხრილი 12.6.1.

სისხლის **ABO** ჯგუფები და მასში ანტიგენების და ანტისხეულების განაწილება

სისხლის ჯგუფები	ერითროციტების ანტიგენური სპეციფიკურობა	ანტისხეულები სისხლში
O	—	ანტი-A, ანტი-B
A	A	ანტი-B
B	B	ანტი-A
AB	A და B	—

სისხლის ჯგუფების საფუძველზე შესაძლებელი გახდა სხვადასხვა პოპულაციებში ანტიგენის რაოდენობრივი განაწილების სიხშირის დადგენა (ცხრილი 12.6.2). ცხრილიდან ჩანს **ABO** ჯგუფის ალელთა არათანაბარი განაწილება ადამიანის სხვადასხვა პოპულაციებში. ვარაუდობენ, რომ ცვლილებები ალელთა რაოდენობრივ განაწილებაში, გარე ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად ალელების ელიმინაციით უნდა იყოს განპირობებული. მაგალითად, **I^O** ალელთა რიცხვის შემცირებას შავი ჭირის ეპიდემიას უკავშირებენ, ხოლო **I^A** ალელის შემცირება ყვავილის ეპიდემიასთან უნდა იყოს დაკავშირებული. მართალია, ახლა ძნელია იმის მტკიცება, რომ ალელების განაწილებაში ცვლილებები მართლაც ინფექციური დაავადებების შედეგია, მაგრამ

ის, რომ მონათესავე პოპულაციებს მსგავსი ABO ჯგუფები ახასიათებთ, ამაში ეჭვის შეტანა შეუძლებელია. მაგალითად, სერბების სისხლის ჯგუფების განაწილების სიხშირე ძალიან ჰგავს რუსების სისხლის ჯგუფების განაწილების სიხშირეს (O-32,5-33,3; A-41,9-37,4; B-18,2-22,8; AB-7,3-6,5). ავსტრალიის აბორიგენ მოსახლეობაში ჭარბობს O და A ჯგუფის პოპულაციები, ბრაზილიის ბორეროს პოპულაციაში კი მხოლოდ I⁰ ალელებისა და შესაბამისად O ჯგუფის ინდივიდებია წარმოდგენილი.

ცხრილი 12.6.2.

სისხლის ჯგუფების განაწილების სიხშირე %-ით სხვადასხვა ეროვნების ადამიანთა პოპულაციებში (Т. Добжанский, 1986)

პოპულაცია	O (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
ევროპა				
შოტლანდიელები	51,2	34,2	11,8	2,7
ფრანგები	44,6	47,0	8,0	3,3
სერბები	32,5	41,9	18,2	7,3
პოლონელები	33,1	39,3	19,0	8,5
რუსები	33,3	37,4	22,8	6,5
აზია				
სპარსელები	37,9	33,3	22,2	6,6
ინდუსები	31,8	29,2	28,3	10,8
სიამელები	37,3	21,8	33,1	7,8
ბურიატები	30,4	21,9	37,8	9,9
ჩინელები	28,6	26,6	32,0	12,8
იაპონელები	30,1	38,4	21,9	9,7
აფრიკა				
ეგვიპტელები	32,6	35,5	24,4	7,5
კიკუია (კენია)	60,4	18,7	19,8	1,1
ბანტუ (სამხ. აფრიკა)	46,4	29,5	19,4	4,7
ბუშმენები	56,0	33,9	8,5	1,6

აგსტრალია				
აბორიგენები	60,7	39,3	0	0
ამერიკა				
ესკიმოსები	38,1	44,1	13,1	4,8
ნავახო	72,6	26,9	0,2	0,2
მაია	97,8	1,3	0,5	0,5
ბორერო (ბრაზილია)	100	0	0	0

საინტერესო მონაცემები იქნა მოპოვებული ქართველურ ტომებში სისხლის ჯგუფების განაწილების შესახებაც (ცხრილი 12.6.3).

ცხრილი 12.6.3

სისხლის ჯგუფების განაწილების სიხშირე (%) ქართველურ მოსახლეობაში (ი. ნასიძე და სხვა. 1990)

პოპულაცია	O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
კახეთი (საგარეჯო)	41,4	37,0	13,8	0,8
ქართლი (გორი)	40,0	43,3	11,7	0,5
ხევი (ყაზბეგი)	46,7	33,3	16,7	0,3
მთიულეთი (თიანეთი)	39,1	43,5	13,0	0,4
აჭარა (ბათუმი)	59,8	35,5	0,5	0,1
გურია (ოზურგეთი)	58,2	34,4	0,7	0,1
მესხეთი (ასპინძა)	29,0	48,4	16,5	0,6
იმერეთი (თერჯოლა)	61,1	27,9	0,8	0,3
სამეგრელო (ზუგდიდი)	60,5	28,0	0,7	0,5
რაჭა (ონი)	46,1	37,1	14,1	0,3
სვანეთი (მესტია)	57,0	35,1	0,5	0,3

როგორც ირკვევა, საქართველოს მკვიდრ მოსახლეობაში ჭარბობს I^0 და I^A ალელები ანუ სისხლის O და A ჯგუფები.

ეს კანონზომიერება I^0 ალელის მიმართ განსაკუთრებით მკვეთრადაა გამოხატული აჭარლებში, გურულებში, იმერლებში, მეგრელებსა და სვანებში. დღეს არსებული მონაცემების მიხედვით სისხლის ჯგუფების სიხშირისა და გენეტიკური მსგავსების თვალსაზრისით ქართველური ეთნიკური მოსახლეობა ერთიან ქართველურ პოპულაციაშია გაერთიანებული.

12.6.1. სისხლის ანტიგენების ბიოქიმიური დახასიათება და სისხლის გადსხმის პრინციპი

დღეისათვის კარგადაა შესწავლილი სისხლის ჯგუფების ანტიგენები. გაირკვა, რომ A და B ანტიგენები მჭიდროდაა დაკავშირებული ერითროციტების მემბრანასთან, არ ხდება მათი ექსტრაქცია არც წყლით და არც მარილხსნარებით. ანტიგენების ექსტრაქცია შესაძლებელია მხოლოდ ეთანოლით. ამის გამო მათ "სპირტში ხსნად" ჯგუფსპეციფიკურ ნივთიერებებს უწოდებენ (A და B ანტიგენი).

გლიკოპროტეინული ბუნების ანტიგენების შენებაში მონაწილეობს მეთილპენტოზა, D-გალაქტოზა, L-ფუკოზა, N-აცეტილ-D-გალაქტოზამინი, N-აცეტილ-D-გლუკოზამინი და N-აცეტილ-ნეირამინის ანუ სიალის მჟავა. გლიკოპროტეინის ცილოვანი წილის 2/3 აშენებულია თრეონინის, სერინის, პროლინისა და ალანინის ნაშთებისაგან. გოგირდშემცველი ამინომჟავები არ იქნა აღმოჩენილი. ასეთი რთული შენების მქონე პოლიმერის ანტიგენურ აქტივობას ნახშირწყლების ტერმინალური დეტერმინანტები განაპირობებენ. ეს აზრი ვრცელდება როგორც ანტიგენ A, ისე ანტიგენ B-ზე.

სისხლის O, A და B ჯგუფის ინდივიდებში სხვა ანტიგენ-დეტერმინანტებიც იქნა აღმოჩენილი, კერძოდ ლუის-ანტიგენი (Le-ანტიგენი). თუ A და B ანტიგენები ერითროციტების მემბრანის გლიკოლიპიდებშია, Le-ანტიგენები უპირატესად გლიკოპროტეინებში იქნა გამოვლენილი. ამასთან A და B ანტიგენი უჯრედში სინთეზირდება, Le-ანტიგენი კი სისხლის შრატშია და სწორედ შრატიდან ხდება მისი აბსორბცია ერითროციტის მემბრანაზე. სისხლში Le-ანტიგენის რაოდენობრივი განაწილება ნერწყვში მის რაოდენობრივ განაწილებასა და მისი სეკრეციის ინტენსივობაზეა დამოკიდებული. Le-ანტიგენის სეკრეცია კი მისი ფუკოზილირების ხარისხით განისაზღვრება. რეაქციას ფუკოზილტრანსფერაზა აკატალიზებს, რომლის სინთეზი დამოკიდებულია Le გენომის აქტივობაზე.

წარმოდგენილი მონაცემების საფუძველზე ჩამოყალიბდა სისხლის გადასხმის ძირითადი პრინციპი. სისხლის გადასხმის დროს მკაცრად უნდა იყოს გათვალისწინებული სისხლის ჯგუფებისა და რეზუს-ფაქტორის შეთავსებულობა. დაცული უნდა იყოს ყველა ასექტიკური პირობა, წინააღმდეგ შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს ჰემოტრანსფუზიური გართულებანი.

სისხლის ჯგუფების დადგენის მიზნით აუცილებელია ჩატარდეს სეროლოგიური გამოკვლევები. დიაგნოსტიკურ ტესტად გამოიყენება აგლუტინაცია, იშვიათად – ტესტი ჰემოლიზზე. ტესტ-რეაქცია ტარდება სპეციალურ პლანშეტზე ან სასაგნე მინაზე, ჯვარედინი ტესტირებით (ცხრილი 12.6.1.1).

ცხრილი 12.6.1.1.

ჯგუფური ანტისხეულების რეაქცია სხვადასხვა ჯგუფის ერითროციტებთან

ჯგუფური ანტისხეულები				
ერითროციტის ჯგუფები	ანტიგენი	ანტი-A	ანტი-B	ანტი-A, ანტი-B
O	–	–	–	–
A	A	+	–	+
B	B	–	+	+
AB	A და B	+	+	+

როგორც ცხრილიდან ჩანს, O ჯგუფის სისხლში არც ერთი ანტიგენი არ იწვევს აგლუტინაციას. A ჯგუფის სისხლში აგლუტინაცია ელინდება ანტი-A და ანტი-B-ს თანაობისას. B ჯგუფში აგლუტინაცია ელინდება ანტი-B და ანტი-A-ს შემთხვევაში. რაც შეეხება AB ჯგუფს, მასში A და B ანტიგენის არსებობის გამო, მათ მიმართ ნებისმიერ ანტისხეულთან ურთიერთქმედებისას აღინიშნება აგლუტინაცია. ცხრილიდან ჩანს აგრეთვე, რომ სისხლის ჯგუფების დასადგენად, უპირველეს ყოვლისა, აუცილებელია განისაზღვროს საკვლევი სისხლის ერითროციტებსა და შრატში ანტიგენისა და ანტისხეულების თანაობა და მისი სპეციფიკურობა. ამ მიზნით იყენებენ ერითროციტების A და B ანტიგენებს და მათ მიმართ შრატის ანტი-A, ანტი-B და ანტი-A+B ჯგუფის ანტისხეულებს. ანტი-A, ანტი-B და ანტი-A+B ანტისხეუ-

ლების შემცველ სისხლის შრატებს უმატებენ ფიზიოლოგიურ სსნარზე დამზადებულ O, A და B ჯგუფის ერითროციტების 5%-იან სუსპენზიას. გარკვეული დროის განმავლობაში აკვირდებიან აგლუტინაციას. აგლუტინაციის მიხედვით მსჯელობენ სისხლის ჯგუფებზე და მათ შეთავსებლობაზე.

ცხრილი 12.6.1.1-ის მიხედვით, როცა საკვლევი სისხლის აგლუტინაცია ხდება ანტი-A და ანტი-A+B-თი, ხოლო ანტი-B-ს დამატებისას არ ვლინდება აგლუტინაცია, ეს იმაზე მიგვანიშნებს, რომ საკვლევი სისხლი სისტემის A ჯგუფს განეკუთვნება. ანალოგიურად შეიძლება გაანალიზებული და დადგენილი იქნას სისხლის სხვა ჯგუფებიც. სისხლის A,B,O სისტემის განსაზღვრის გამარტივებული სქემა წარმოდგენილია სურათზე 12.6.1.2.

საკვლევი სისხლი	საკვლევი სისხლის 5%-იანი სუსპენზია			საკვლევი სისხლის შრატი + სისხლის 5%-იანი სუსპენზია			დადგენილი სისხლის ჯგუფი
	ანტი-A	ანტი-B	ანტი-AB	A	B	O	
I(O)	O	O	O	⊗	⊗	O	I(O)
II(A)	⊗	O	⊗	O	⊗	O	II(A)
III(B)	O	⊗	⊗	⊗	O	O	III(B)
IV(AB)	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	O	IV(AB)

სურათი 12.6.1.2. სისხლის ABO სისტემის ჯგუფების განსაზღვრის გამარტივებული სქემა. ⊗ – აგლუტინაცია.

სისხლის ჯგუფების პარალელურად განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება სისხლის რეზუს-ფაქტორის (Rh) დადგენას. სისხლის წითელ უჯრედებზე აღმოჩნდა Rh ტიპის უცხო ანტიგენი (ანტიგენი D) - აგლუტინოგენი. აგლუტინოგენის Rh-ით აღნიშვნა იმითაა განპირობებული, რომ ის პირველად მაკაკა Rhesus-ში იქნა აღმოჩენილი. სისხლის გადასხმისას აუცილებელია, რათა გათვალისწინებული იყოს რეზუს ფაქტორის მაჩვენებელი ანუ აღინიშნება თუ არა აგლუტინაცია რეციპიენტის სისხლისა და სპეციფიკური ანტიგენის ურთიერთქმედებისას. რეზუს-ფაქტორის დადგენის მიზნით გამოიყენება D-ან-

ტიგენის მიმართ რეაქცია ანტი-D-სთან (ანტისხეული). ანტი-D სისხლში D-ანტიგენის თანაობისას იწვევს ერითროციტების აგლუტინაციას. ეს კი იმაზე მიგვანიშნებს, რომ რეზუს-ფაქტორი დადებითია (Rh^+). თუ D-ანტიგენთან ერითროციტების ურთიერთქმედებისას აგლუტინაცია არ აღინიშნა, რეზუს-ფაქტორი იქნება უარყოფითი (Rh^-). აქედან გამომდინარე ადამიანები დაყოფილია რეზუს დადებით (Rh^+) და რეზუს უარყოფით (Rh^-) ინდივიდებად.

ერითროციტების რეაქცია D-ანტისხეულთან		
(Rh^-)		ანტი-D
	A	-
	B	-
	AB	-
	O	-
(Rh^+)	A	+
	B	+
	AB	+
	O	+

სურათი 12.6.12. რეზუს-ფაქტორის (Rh^+ , Rh^-) დადგენა სპეციფიკური ანტიგენების მიმართ D-ანტისხეულების გამოყენებით. +ით აღნიშნულია რეზუს დადებითი რეაქცია.

აღნიშნულიდან გამომდინარე Rh^- სისხლი შეიძლება გადაესხას მხოლოდ Rh^+ რეციპიენტს და არა პირიქით. დონორის (Ph^-) წითელ უჯრედზე არ არის D-ანტიგენი. ვინაიდან ადამიანში არ ხდება რეზუს ანტიგენის მიმართ ანტისხეულების სპონტანური წარმოქმნა, ამიტომ ფესმძიმე Rh^- ქალებში Rh^+ სისხლის პირველი ტრანსფუზიისას არ ვლინდება ორგანიზმსა და ჩანასახზე მისი უარყოფითი გავლენა. თუმცა, ნელა, მაგრამ მაინც იწყება რეციპიენტში Rh^+ -ის მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნა და ამის გამო Rh^+ დონორის სისხლის მეორედ გადასხმის შემთხვევაში Rh^- ინდივიდის ანტი- Rh -ანტისხეულებსა და დომინანტ Rh^+ წითელ უჯრედებს შორის აღინიშნება „კონფლიქტი“.

ეს განსაკუთრებით სახიფათოა ქალის მეორე ფესმძიმობის დროს, თუ Rh^- ქალის პირველი ორსულობისას ნაყოფი იყო რეზუს დადებითი. ასეთ შემთხვევებს ადგილი აქვს როცა დედა რეზუს უარყოფითია, ხოლო მამა - რეზუს დადებითი, ჩანასახი აუცილებლად რეზუს დადებითი იქნება. მეორე ფესმძიმობის დროს, დედის პირველი ორსულობის შედეგად სისხლში წარმოქმნილი ანტი- Rh -ანტისხეულებსა და ჩანასახის Rh^+ წითელ უჯრედებს შორის აგლუტინაციის შედეგად ახალშობილებში ვითარდება მწვავე ჰემოლიზური ანემია. სისხლში მნიშვნელოვნად მცირდება წითელი უჯრედების რაოდენობა, მცირდება ორგანიზმის ჟანგბადით მომარაგება. ამის გამო ბავშვები არიან

ფერმკრთალი, მოგვიანებით, ჰემოგლობინის ინტენსიური დაშლის გამო, სხეულის კანი იფერება ყვითლად.

საბედნიეროდ, იმუნოლოგების მიერ შემუშავებული იქნა მკურნალობის ორიგინალური მეთოდი, ანტიშრატ ანტი-Rh-ანტისხეულებით ხდება დედის სისხლში Rh^+ ნაყოფიდან გადასული Rh^+ წითელი უჯრედების შებოჭვა, აქტივდება კომპლემენტის კასკადი და იწყება ჩანასახის წითელი უჯრედების დაშლა ვიდრე მოხდება დედის იმუნური სისტემის გააქტივება.

სპეციალური გამოკვლევები მიეძღვნა ქართველურ ტომებში Rh^+ ფაქტორის განაწილების შესწავლას (ი. ნასიძე და სხვა. 1990). დადგენილი იქნა, რომ საქართველოს მოსახლეობაში დადებითი რეზუსის (Rh^+) მქონე ინდივიდთა განაწილების სიხშირე 91%-ია, სოლო უარყოფითი რეზუსის (Rh^-) მქონე ინდივიდთა საშუალო მაჩვენებელი 14-ზე ნაკლები (ცხრილი 12.6.12.).

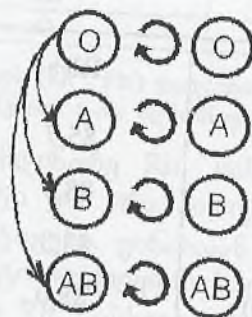
ცხრილი 12.6.12.

სისხლის Rh სისტემის განაწილების სიხშირე %-ობით ქართველურ ტომებში (ი. ნასიძე და სხვა. 1990)

პოპულაცია	Rh+	Rh-
კახეთი (საგარეჯო)	85,7	14,3
ქართლი (გორი)	88,3	11,7
ხევი (ყაზბეგი)	83,3	16,7
მთიულეთი (თიანეთი)	88,0	12,0
აჭარა (ბათუმი)	91,9	8,1
გურია (ოზურგეთი)	90,0	10,0
მესხეთი (ასპინძა)	93,1	6,9
იმერეთი (თერჯოლა)	80,6	19,4
სამეგრელო (ზუგდიდი)	76,7	23,2
რაჭა (ონი)	85,7	14,3

როგორც უკვე აღვნიშნეთ სისხლის გადასხმა უნდა მოხდეს სისხლის ჯგუფებისა და რეზუს ფაქტორის გათვალისწინებით. რეკომენდირებულია O ჯგუფის უნივერსალური დონორის რეზუს უარყოფითი ფაქტორის (Rh^-) მქონე დონორის სისხლის გადასხმა. O ჯგუფის უნივერსალური სისხლის გადასხმისას სისხლის ანტი-A და ანტი-B ტიტრი

1:32-ს არ უნდა აღემატებოდეს, წინააღმდეგ შემთხვევაში შეიძლება მოხდეს დონორის სისხლის აგლუტინაცია და პოსტტრანსფუზიური შოკი, რაც, როგორც სეროლოგიური რეაქცია, გამოვლინდება იმუნოლოგიური ჰემოლიზის, ერითროციტების აგლუტინაციის, ერითროციტების სენსიბილიზაციის ან ერითროფაგოციტოზის სახით. ამგვარად, O ჯგუფის Rh⁺ დონორის სისხლი შეიძლება გადაესხას A, B, AB და O (საკუთარი ჯგუფი) ჯგუფების რეციპიენტებს. სისხლის პირუკუ გადასხმა კატეგორიულად დაუშვებელია. პირუკუ შემთხვევაში, ანტი-A და ანტი-B-ს მაღალი ტიტრის გამო (რეციპიენტის სისხლის განზავება შეუძლებელია), O ჯგუფის ინდივიდებს არცერთი სხვა ჯგუფის სისხლი არ გადაესხმება. A ჯგუფის დონორის სისხლი შეიძლება გადაესხას მხოლოდ A ჯგუფის რეციპიენტს, B ჯგუფის სისხლი – მხოლოდ B ჯგუფის რეციპიენტს. აქვე უნდა შევნიშნოთ, რომ სისხლის გადასხმის წინ, ჯვარედინი ტესტით, კიდევ ერთხელ უნდა იქნეს შემოწმებული სისხლის ჯგუფები და რეზუს ფაქტორი. სისხლის გადასხმის დასაშვები ვარიანტები ABO სისტემის სხვადასხვა ჯგუფებს შორის სქემატურადაა მოცემული სურათზე 12.6.1.3.



სურათი 12.6.1.3. სისხლის გადასხმის სქემა სისხლის ABO ჯგუფებისათვის. ისრებით ნაჩვენებია ჯგუფთა შორის სისხლის გადასხმის დაშვებული მიმართულება.

პრობლემური კითხვები:

1. ჩამოთვალეთ სისხლის ფუნქციები.
2. როგორია სისხლის ქიმიური შედგენილობა?
3. დაახასიათეთ სისხლის უჯრედების ფუნქციები.
4. რაში მდგომარეობს ჰემოგლობინის ფუნქცია და როგორია მისი შენება?
5. განმარტეთ სისხლის შედედების მექანიზმი და მნიშვნელობა.
6. რაში მდგომარეობს სისხლის ჯგუფების სპეციფიკურობის სეროლოგიური საფუძვლები? აღწერეთ სისხლის ჯგუფები.
7. რა პრინციპს ემყარება სისხლის გადასხმა.

12.7. შემაერთებელი ქსოვილები

შემაერთებელი ქსოვილები ადამიანისა და ცხოველების მთელ სხეულშია განაწილებული. შემაერთებელი ქსოვილის მექანიკური ფუნქცია უზრუნველყოფა წყალსა და მარილხსნარებში უხსნადი ბოჭკოებით, რომლებიც ფორმირებულია მაღალპოლიმერული შენაერთებისაგან და ჩაყურსულია მატრიქსში, რომელიც ძირითადი ნივთიერების სახელითაა ცნობილი. შემაერთებელ ქსოვილში შეშავალი ცილები და პოლისაქარიდები უნივერსალური „წებოს“ ფუნქციით გამოირჩევა და ქმნიან ისეთ ქსოვილებს, როგორიცაა ძვალი, მყესი, ხრტილი და ბაზალური ფირფიტა.

ორგანიზმში ცილების საერთო რაოდენობის 1/4 კოლაგენებია. შემაერთებელ ქსოვილში უჯრედების სახით გამოვლენილია უხსნადი ბოჭკოების მასინთეზირებელი ქონდროციტები, ფიბრობლასტები, მაკროფაგები და ხშირად არადიფერენცირებული უჯრედებიც. შემაერთებელი ქსოვილების მასასთან შედარებით უჯრედების რაოდენობა ძალზე მცირეა.

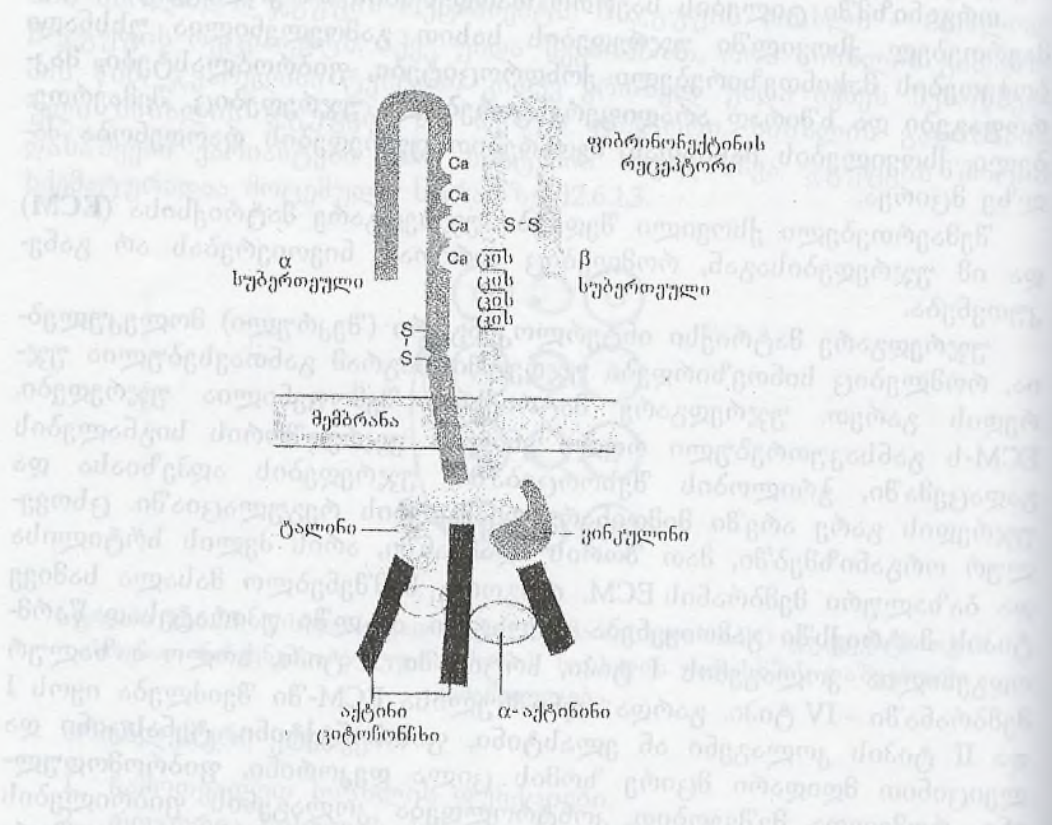
შემაერთებელი ქსოვილი შედგება უჯრედგარე მატრიქსისა (ECM) და იმ უჯრედებისაგან, რომლებიც ძირითად ნივთიერებას არ განეკუთვნება.

უჯრედგარე მატრიქსი ინტერლოკინგური (შეკრული) მოლეკულებია, რომლებიც სინთეზირდება უჯრედში, მაგრამ განთავსებულია უჯრედის გარეთ. უჯრედგარე მატრიქსით შემოფენილია უჯრედები. ECM-ს განსაკუთრებული როლი ენიჭება უჯრედშორის სიგნალების გადაცემაში, ტრილობის შეხორცებაში, უჯრედების ადჰეზიასა და უჯრედის გარე არეში მიმდინარე რეაქციების რეგულაციაში. ცხოველურ ორგანიზმებში, მათ შორის ადამიანში, არის ძვლის ხრტილისა და ბაზალური მემბრანის ECM. როგორც სამშენებლო მასალა სამივე ტიპის მატრიქსში გამოიყენება კოლაგენი. ძვალში უპირატესად წარმოდგენილია კოლაგენის I ტიპი, ხრტილში II ტიპი, ხოლო ბაზალურ მემბრანაში - IV ტიპი. გარდა აღნიშნულისა ECM-ში შეიძლება იყოს I და II ტიპის კოლაგენი ან ელასტინი, ფიბრონექტინი, ტენასცინი და ლეიციტინით მდიდარი მცირე ზომის ცილა დეკორინი, ფიბრომოდულინი, რომელთა მეშვეობით კონტროლდება კოლაგენის ფიბრილების დიამეტრი. უჯრედგარე მატრიქსით პრაქტიკულად ხდება უჯრედშორისი სივრცეების ამოვსება, უჯრედებისათვის იქმნება ერთგვარი საყრდენი, რითაც უზრუნველყოფა ქსოვილების სტრუქტურული ინტეგრაცია (Atilla Aszadi et al., 1998).

ვინაიდან სხვადასხვა შემაერთებელი ქსოვილის მატრიქსის შედგენილობა საკმაოდ განსხვავებულია, შესაბამისად იცვლება მათი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიც, კომპარტმენტალიზაცია და არქიტექტურა. შემაერთებელ ქსოვილში უჯრედგარე მატრიქსით უზრუნველყოფა არა მხოლოდ უჯრედების მდგომარეობა, არამედ უჯრედის მრავალმ-

ხრივი ფუნქციური აქტივობაც, ადჰეზია, პროლიფერაცია და ღიფერენციაცია. ასეთი კომპლექსური ფუნქცია განპირობებულია უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებით და მათი ურთიერთსამოქმედო რეცეპტორებით, როგორცაა ინტეგრინები და უჯრედის ზედაპირზე არსებული პროტეოგლიკანები. ამასთან, უჯრედგარე მატრიქსი არის ზრდის მრავალი ფაქტორის ერთგვარი რეზერვუარი, რომელიც განსაკუთრებულ როლს ასრულებს სარეგულაციო პროცესებში.

ცილა ინტეგრინების კლასის ერთ-ერთი წარმომადგენელია ფიბრონექტინის რეცეპტორი რომელიც უჯრედგარე მატრიქსის განსაკუთრებული ფუნქციის მატარებელია. ფიბრონექტინის რეცეპტორი სქემატურადაა წარმოდგენილი სურათზე 12.7.1.



სურათი 12.7.1. ფიბრონექტინის რეცეპტორის სქემატური სურათი. რეცეპტორის α-სუბერთეულის ორი პეპტიდი დისულფიდური ბმითაა დაკავშირებული. მემბრანის შიდა მხარეს ფიბრონექტინის რეცეპტორი დაკავშირებულია აქტინის ფილამენტებთან ცილა ტალინითა და ვინკულინით, რითაც უზრუნველყოფა უჯრედგარე სივრციდან მეტაბოლური სიგნალების გადაცემა. ცის-ცისტინი.

12.7.1. კოლაგენი

კოლაგენი შემადგენელი ქსოვილის ბოჭკოების უმთავრესი ცილაა. კოლაგენის გასუფთავებისა და ბიოქიმიური მახასიათებლების მიხედვით დღეისათვის გამოვლენილია კოლაგენის XII ტიპი. ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებიდან გამომდინარე ისინი დაჯგუფებულია 4 ძირითად კლასად.

ყველა კოლაგენი აშენებულია სამი იდენტური სუბერთეულისაგან, რომლებიც ქმნიან ტრიპლეტურ ჯაჭვს. I კლასის კოლაგენი მოიცავს I, III, V და XI ტიპის კოლაგენებს. ყველა ტიპი წარმოქმნის თანაბარი ზომისა და სიგრძის ბოჭკოებს უწყვეტი კოლაგენური C-ტერმინალური გლობულური დომენით. კოლაგენის თითოეული ტიპი სინთეზირდება პროტოკოლაგენის სახით. კოლაგენის IX ტიპი პირველად გამოყოფილი იქნა ჰიალინური მინისებრი ხრტილიდან, შედგება 3 განსხვავებული (α -1, α -2 და α -3) ჯაჭვისაგან და ახასიათებს სამი მოკლე ტრიპლეტური დომენი, რომლებიც დაცილებულია ერთმანეთისაგან არაკოლაგენური დომენებით.

N-ტერმინალურ უბანში წარმოდგენილია გლობულური დომენი. მის α -2 ჯაჭვთან დაკავშირებულია გლიკოზამინოგლიკანებისა და ქონდროიტინ სულფატის მოლეკულები. ადამიანის α -1 ჯაჭვის ბაზური კოდია **CA19_HUMAN**, შედგება 931 ამინომჟავასაგან (92.97kDa); 1-23-დე ამინომჟავების ჩათვლით სასიგნალო ნაშთია.

კოლაგენის XII ტიპი აღმოჩენილი იქნა კ-დნმ-ის ბიბლიოთეკების სკრინინგის შედეგად, რომელიც კოლაგენის IX ტიპის მსგავსია. ამ მოლეკულების სპეციფიკური ფუნქცია სამწუხაროდ ჯერ კიდევ უცნობია.

კოლაგენის IV ტიპი არის ბაზალური მემბრანის უმთავრესი კომპონენტი, შეიცავს გრძელი ტრიპლეტური სპირალის დომენებს, რომლის C-ტერმინალურ უბანში წარმოდგენილია კომპლექსური გლობულური დომენი. ადამიანის α -1 (IV) ჯაჭვის ბაზური კოდია **CA14_HUMAN**, აშენებულია 1669 ამინომჟავასაგან (160.61kDa); 1-27-დე ამინომჟავების ჩათვლით სასიგნალო ნაშთია.

VI ტიპი აშენებულია მოკლე, 105 ნმ სიგრძის ტრიპლეტური სპირალის დომენისაგან, გამოყოფილია 2 გლობულური დომენით. აგრეგირებულია ტეტრამერის სახით დისულფიდური ბმების ხარჯზე, ნახშირწყლოვან ჯაჭვში მონოსაქარიდების სახით წარმოდგენილია მანოზა, გალაქტოზა, ფუკოზა, გლუკოზამინი და სიალის მჟავა, რომელთა საერთო რაოდენობა 10%-ს არ აღემატება.

თაგებში გამოვლენილია α -1 (VI) კოლაგენი, რომლის ბაზური კოდია **CA16_MOUSE**, აშენებულია 1025 ამინომჟავასაგან (108.49kDa); 1-19-დე ამინომჟავა სასიგნალო ნაშთია.

კოლაგენის VII ტიპი ბადის ღუზირების ფიბრილებია, რომლებიც ყველა კოლაგენზე დიდი ზომისაა, მოლეკულური მასა 1050kDa-ია. C-და N-ტერმინალურ უბანში წარმოდგენილია გლობულური დომენი.

ადამიანის შემაერთებელ ქსოვილში გამოვლენილია კოლაგენის α -1 (VII) ტიპის ჯაჭვი, რომლის ბაზური კოდია CA17_HUMAN; აშენებულია 2944 ამინომჟავასაგან (295.21kDa), 1-16-დე ამინომჟავას ნაშთი სასიგნალო მნიშვნელობისაა.

ქსოვილებში კოლაგენის X ტიპის გავრცელება შედარებით შეზღუდულია, უპირატესად სინთეზირდება ქონდროციტებში, მისი სიგრძე 1438 ნმ-ია. კოლაგენების მე-4 კლასი შედგება VIII და XIII ტიპის კოლაგენისაგან. VIII ტიპის კოლაგენი პირველად აღმოჩენილი იქნა ენდოთელური უჯრედების კულტურაში. ის 130-140 ნმ სიგრძის ჩხირისებრი ფორმისაა და წარმოდგენილია სპეციალიზირებულ ქსოვილებში: სკლერაში, ძვლის საზრდელაში, პერიქონდრიაში, ხრტილის მზარდ ფორფიტაში. XIII ტიპის კოლაგენი, კ-დნმ-დან იქნა მიღებული, სინთეზირებული იყო მოკლე ტრიპლეტური სპირალური დომენით.

ბოჭკოებში კოლაგენის რაოდენობა საერთო ცილის რაოდენობის 25-30%-ია, რაც სხეულის მთელი მასის 6%-ს შეადგენს. კოლაგენი მდიდარია გლიცინით, პროლინითა და 4-ჰიდროქსიპროლინით. კოლაგენის ტრიპლეტური სპირალის ფორმირება იწყება მას შემდეგ, როცა ხდება ორი რომელიმე სპირალის დაკავშირება. თითოეული ჯაჭვის სპირალური კონფორმაცია გარკვეულწილად განსაზღვრულია ჯაჭვში გლიცინისა და პროლინის შემცველობით. გლიცინის რაოდენობა 21%-ია. კოლაგენი ერთადერთია იმ მრავალრიცხოვან ცილებს შორის, რომელშიც აღმოჩენილი იქნა ჰიდროქსიპროლინი და ჰიდროქსილიზინი.

ელექტრონულ მიკროსკოპში კარგად ჩანს შემაერთებელი ქსოვილის კოლაგენის ბოჭკოები, რომლებიც მრავალი ფიბრილისაგანაა აშენებული. ფიბრილებს აქვთ ცილინდრის ფორმა, რომლის დიამეტრი 5-200 ნმ-ის ფარგლებში მერყეობს. ტყავსა და მყესებში გამოვლენილია კოლაგენის ბოჭკოებს შორისი კავშირები.

განზავებული ხსნარებით კოლაგენის დამუშავების შედეგად მიიღება კოლაგენის ფიბრილები, ე.წ. ტროპოკოლაგენი. ტროპოკოლაგენის მოლეკულური მასა დაახლოებით 300000-ია, სისქე 15 ნმ, ხოლო სიგრძე – 300 ნმ.

ტროპოკოლაგენი 3 სუბერთეულისაგან შედგება. თითოეული მათგანი დაახლოებით 1000 ამინომჟავასაგანაა აშენებული. ტროპოკოლაგენი ასიმეტრიული აგებულებისაა, ის მარცხნივ მბრუნავია, თითოეულ ხვიაზე მოდის 3 ამინომჟავა.

სხვადასხვა წყაროდან გამოყოფილი კოლაგენის პირველად სტრუქტურაში შეინიშნება გარკვეული განსხვავებები. როგორც წესი, ყოველი მე-3 ამინომჟავა გლიცინია. კოლაგენის სტრუქტურის სტაბილიზაცია ხდება წყალბადური ბმებით, რომელიც აღიძვრის გლიცინისა და X-ამინომჟავას კარბოქსილის ჯგუფებს შორის, სადაც განმეორებადია

გლი-X-Y. თითოეულ 3 α -ჯაჭვში განმეორებადი სტრუქტურის სახითაა გლი-პრო-პრო. ეს უკანასკნელი ყველა შემთხვევაში ჰიდროქსიპროლინია. ამინომჟავების ასეთი ტრიპლეტი განაპირობებს კოლაგენის დახვევას და მისი α -სპირალის ფორმირებას.

I ტიპის კოლაგენი, რომელიც ძუძუმწოვრების საერთო კოლაგენის 90% შეადგენს, ჰეტეროტრიმერია, სადაც 2 α -ჯაჭვი იდენტურია. კოლაგენის პრო-პრო- α -ჯაჭვის C-ტერმინალური წანაზარდები, რომელიც დაახლოებით 300 ამინომჟავასგანაა აშენებული, უზრუნველყოფს სამივე α -ჯაჭვის ასოციაციას, წარმოიქმნება დისულფიდური ხიდაკები და შედგება, პროკოლაგენი. საბოლოოდ, კოლაგენი ფორმირდება პეპტიდური დომენების ურთიერთქმედების საფუძველზე.

I ტიპის კოლაგენის ფიბრილები ორგანიზებულია „თავი-ბოლო“ სახით და ერთმანეთისაგან დაცილებულია 35 ნმ-ით. ჰიდროქსიპროლინის OH-ჯგუფებით იქმნება ჯაჭვთა შორის წყალბადური ბმები. დამუხტული და მუხტის არმქონე უბნები განთავსებულია კლასტერების სახით ყოველი 234 ამინომჟავას შემდეგ, 676 ნმ-ის დაცილებით. ამ გზით წარმოიქმნება ისეთი სტრუქტურა, როცა მაქსიმალურად ელინდება ჯაჭვთა შორის ელექტროსტატიკური და ჰიდროფობული ურთიერთქმედება.

ცხრილი 12.7.1.1.

I-IV ტიპის კოლაგენის შენება და ლოკალიზაცია

კოლაგენის ტიპი	სტრუქტურა	ლოკალიზაცია
I	$[\alpha_1(I)]_2[\alpha_2(I)]$	ფიბროზული სტრომული მატრიქსი
II	$[\alpha_1(II)]_3$	ხრტილი, მყესი, პირველადი რქოვანას სტრომა, ზურგის სიმი (ქორდა)
III	$[\alpha_1(III)]_3$	ჰეტეროტიპური ფიბრილები კოლაგენის I ტიპით
IV	$[\alpha_1(IV)]_2[\alpha_2(IV)]$	ბაზალური მემბრანები

როგორც ცხრილიდან ჩანს, კოლაგენის ბოჭკოების ფორმირება სპეციფიკურად მიმდინარეობს ქსოვილებისაგან დამოკიდებულებით. მაგალითად, I ტიპის კოლაგენი, რომელიც უპირატესად $[\alpha_1(I)]_2[\alpha_2(I)]$ ჰეტეროტრიმერია, ფართოდაა წარმოდგენილი ფიბროზულ სტრომულ მატრიქსში, ძვლებში, კბილის ზოგიერთ ქსოვილში, კანში და სხვა.

III ტიპის კოლაგენი უპირატესად ექსპრესირდება ემბრიონულ და ვასკულურ ქსოვილებში და ხშირად, მაგალითად კანში, I ტიპის კოლაგენისაგან წარმოიქმნება ჰეტეროტიპის ფიბრილები. II ტიპის კოლაგენი აღმოჩენილი იქნა ხრტილში, რომლის 90% კოლაგენური ცილებია. რაც შეეხება კოლაგენის მინორულ ფიბრილებს (V და XI ტიპი), ის მცირე რაოდენობით იქნა გამოვლენილი შემაერთებელ ქსოვილებში და, როგორც გაირკვა, მათი მოქმედებით, შესაბამისად, კონტროლდება I და II ტიპის კოლაგენის ფიბრილოგენეზი.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ გამოვლენილია კოლაგენის ათეულობით ტიპი, რომელთაგან მხოლოდ 12-ია დეტალურად შესწავლილი. დადგენილია მათი ქიმიური შედგენილობა, სტრუქტურა და ლოკალიზაციის ხასიათი (ცხრილი 12.7.1.2.).

ცხრილი 12.7.1.2.

კოლაგენის ტიპები

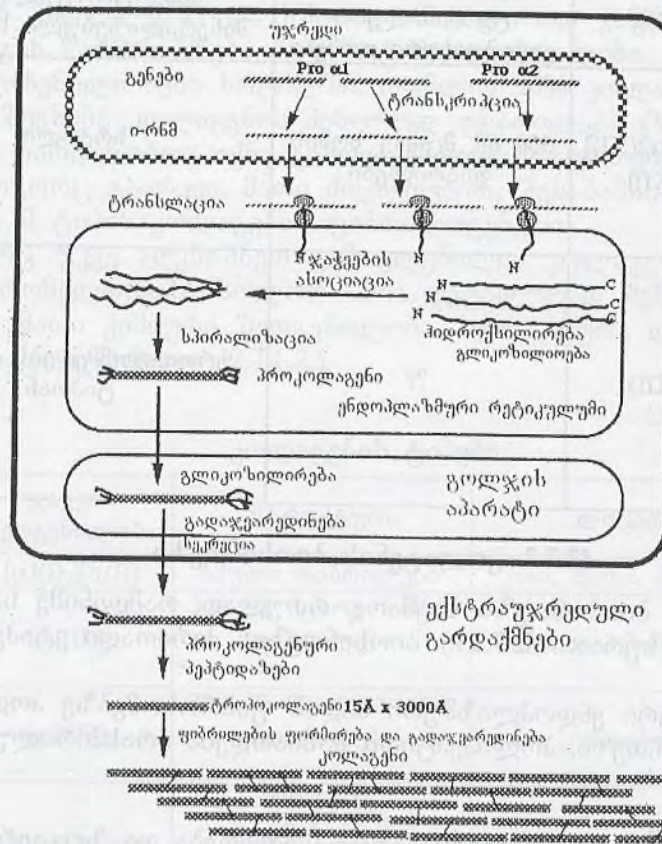
ტიპი	ჯაჭვის შედგენილობა	სტრუქტურა	ლოკალიზაცია
I	$[\alpha 1(I)]_2[\alpha (I)]$	ბმული ფიბრილები	კანი, მყესი, ძვალი და სხვ.
II	$[\alpha 1(II)]_3$	300 ნმ, მცირე ზომის ფიბრილები	ხრტილი, მინისებრი სითხე
III	$[\alpha 1(III)]_3$	300 ნმ, მცირე ზომის ფიბრილები	კანი, კუნთები, მყესი, ძვალი
IV	$[\alpha 1(IV)]_2[\alpha 2(IV)]$	390 ნმ C-ტერმინალური გლობულური დომენი, არაფიბრილური	ყველა ბაზალური ფირფიტა
V	$[\alpha 1(V)][\alpha 2(V)][\alpha 3(V)]$	390 ნმ N-ტერმინალური გლობულური დომენი	უმთავრესი ინტერსტიციული ქსოვილები, ასოცირებულია I ტიპთან
VI	$[\alpha 1(VI)][\alpha 2(VI)][\alpha 3(VI)]$	150 ნმ, N+C-ტერმინალური გლობულური დომენები, მიკროფიბრილები, 100 ნმ დახვეული ფიბრილები	უმთავრესი ინტერსტიციული ქსოვილები, ასოცირებულია I ტიპთან
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	450 ნმ, დიმერი	ეპითელუმი
VIII	$[\alpha 1(VIII)]_3$	??	რიგი ენდოთელური უჯრედი
IX	$[\alpha 1(IX)][\alpha 2(XI)][\alpha 3(XI)]$	200 ნმ, N-ტერმინალური გლობულური დომენი, დაკავშირებულია პროტეოგლიკანთან	ხრტილი, ასოცირებულია II ტიპთან

X	$[\alpha_1(X)]_3$	150 მმ, C-ტერმინალური გლობულური დომენი	პიპერტროფული და მინერალიზებული ხრტილი
XI	$[\alpha_1(XI)][\alpha_2(XI)]$ $[\alpha_3(XI)]$	300 მმ, მცირე ზომის ფიბრილები	ხრტილი
XII	$\alpha_1(XII)$	??	ურთიერთქმედებს I და III ტიპთან

12.7.2. კოლაგენის ბიოსინთეზი

კოლაგენის ბიოსინთეზი საკმაოდ რთულად, რამდენიმე საფეხურად მიმდინარეობს (სურათი 12.7.2.1). ბიოსინთეზის ძირითადი ეტაპებია:

1. გრანულური ენდოპლაზმური ბადის ფიბროსომებზე პოლიპეპტიდური ჯაჭვის სინთეზი. პოლიპეპტიდი ხასიათდება არასპირალური დაბოლოებებით;
2. ლიზინისა და პროლინის ჰიდროქსილირება და ზოგიერთი მათგანის გლიკოზილირება ენდოპლაზმურ რეტკულუმში, წარმოიქმნება პროკოლაგენი;
3. გლიკოზილირება და ჯაჭვების გადაჯვარედინება გოლჯის აპარატში;
4. სპირალიზაცია კარბოქსილური ბოლოებიდან; უჯრედგარე არეში პროკოლაგენის ბოლოებიდან არასპირალური უბნების ჩამოცილება პროკოლაგენ პეპტიდაზებით;
5. უჯრედგარე სივრცეში ჯაჭვებს შორის შიდა და გადაჯვარედინებული კავშირებისა და შედეგად, ფიბრილების ფორმირება;
7. კოლაგენის მოლეკულების სეკრეცია.



სურათი 12.7.2.1 კოლაგენის ბიოსინთეზი ორგანელების დონეზე სტადიების მიხედვით.

გრანულური ენდოპლაზმური რეტიკულუმის რიბოსომებზე სინთეზირებული პროკოლაგენი განიცდის ჰიდროქსილირებას (პროლინის, ლიზინის), გლიკოზილირებას და მხოლოდ ამის შემდეგ ხდება ენდოპლაზმური ბადიდან მათი გამოთავისუფლება და ციტოზოლში გადასვლა. ციტოზოლში, გოლჯის აპარატში, კვლავ ხდება მისი გლიკოზილირება. სამი პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან წარმოიქმნება პროკოლაგენის პარალელური გადაჯვარდინებული ტრიპლექტური სპირალი, შემდეგ კი იწყება ციტოპლაზმიდან მისი სეკრეცია და უჯრედგარე სივრცეში N- და C-ტერმინალური დომენების პეპტიდაზებით ჩამოცილება, მიიღება ტროპოკოლაგენი. ტროპოკოლაგენში შემავალი ლიზინის დეჰამინირების შედეგად, გვერდითი ჯაჭვის ტერმინალურ უბანში წარმოქმნილი ალდეჰიდის ჯგუფები უკავშირდება α-პოლიპეპტიდური ჯაჭვების ამინურ ჯგუფებს $-N=CH-$ კავშირის სახით და სინთეზირდება გადაჯვარდინებული ბოჭკოები კოლაგენის სახით.

კოლაგენების ბიოსინთეზი ხდება მრავალ ქსოვილში, მათ შორის ფიბრობლასტებში, ხრტილის ქონდროციტებში, ძვლის ოსტეობლას-

ტებში, პერიციტებსა და სისხლძარღვებში. რაც შეეხება ბაზალური მემბრანის კოლაგენებს, მათი ბიოსინთეზი გამოვლენილია ეპითელურ და ენდოთელურ უჯრედებში.

კოლაგენების ბიოსინთეზი რეგულირდება ზრდის ფაქტორებითა და სხვა ჰორმონებით. ძელის ტრანსფორმირებადი (TGFB) და ღეროვანი უჯრედების ზრდის ფაქტორით (PDGF) ფიბრობლასტებში აქტივდება კოლაგენის სინთეზი, გლუკოკორტიკოიდების თანაობისას კი პირიქით, კოლაგენის ბიოსინთეზი კავდება.

12.7.3. კოლაგენის მასინთეზირებელი გენები

კოლაგენის მასინთეზირებელი გენები კომპლექსურია და დიდი რაოდენობით შეიცავს ტრანსკრიპციის უბნებს, ექსონებს (exons). კოლაგენის I ტიპის პრო- α -1 ჯაჭვის მასინთეზირებელ გენში აღმოჩენილია 18 კილობაზის 51 ექსონი, პრო- α -2 ჯაჭვის გენი კი შეიცავს 40 კილობაზის 51 ექსონს.

კოლაგენის სინთეზი ირღვევა საკვებში სპილენძის უკმარისობისას ლიზოსომური ოქსიდაზას მოქმედების შეკავების გამო, შედეგად, სინთეზირდება არანორმალური კოლაგენი. ამ დროს აღინიშნება თმის სიხუჭუჭე, ადამიანის ზრდის შეჩერება. ამ ტიპის დაავადება მენკეს სინდრომის სახელითაა ცნობილი. რა თქმა უნდა, მსგავსი დარღვევები კოლაგენის მასინთეზირებელი გენების დონეზე შეიძლება მუტაციის შედეგიც იყოს. მაგალითად, ეპლერდანდის სინდრომის შემთხვევაში გენი/გენების დონეზე მუტაციის შედეგად ირღვევა ნივთიერებათა ცვლა, წარმოიქმნება არანორმალური სტრუქტურის მქონე კანი. დადგენილი იქნა, რომ ასეთი სიმახინჯე განპირობებულია პროტოკოლაგენის N-პეპტიდაზასა და α -პროტოკოლაგენის მასინთეზირებელი გენების მოქმედების დარღვევით.

12.7.4. კოლაგენის ჰიდროლიზური დაშლა

ცხოველურ ორგანიზმებში ყველა კოლაგენი პერმანენტულად განიცდის განახლებას, დაშლასა და ბიოსინთეზს. ამის გამო ისინი გამოირჩევიან ზრდისა და რესტრუქტურიზაციის უნარით. კოლაგენები, როგორც შემაერთებული ქსოვილის უჯრედგარე მატრიქსის ცილები, ინტენსიურად იშლება მეტალოპროტეინაზებისა და კოლაგენაზების მოქმედებით. კოლაგენაზებით პეპტიდური ბმები იშლება ჯაჭვის გარკვეულ უბანში, შედეგად, სპირალი ირღვევა და ადვილდება მასზე სხვა არაკოლაგენაზური აქტივობის მქონე პროტეინაზების მოქმედება. საგულისხმოა, რომ ნატიური კოლაგენის სპირალი მდგრადია პროტეინაზების მიმართ.

კოლაგენის ინტენსიური დაშლა აღინიშნება ასაკის მატებისა და სხვადასხვა სახის დაავადებებისას. რევმატოიდული ართრიტის დროს

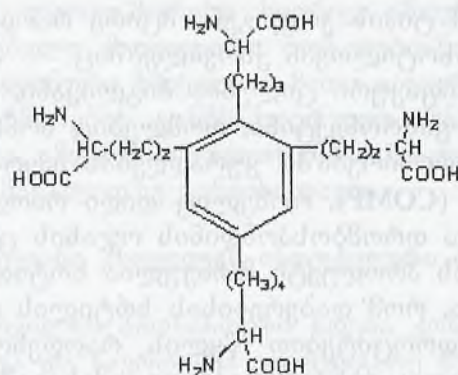
იწყება ხრტილის ინტენსიური დაშლა, ოსტეოპოროზის დროს კი ძლიერდება ძვლის კოლაგენის დაშლა. დადგენილი იქნა, რომ ასაკსა და დაავადებებთან დაკავშირებით კოლაგენის ფიბრილები ხდება მტკიცე და მყიფე, რაც განპირობებულია კოლაგენის ცალკეულ სუბერთეულებს შორის განივი კავშირების რაოდენობის მატებით, ამის გამო, რთულდება სახსრების თავისუფალი მოძრაობა და ძვლები ხდება მტვრევადი.

12.7.5. ელასტიკური ბოჭკოები

შემაერთებელი ქსოვილის ელასტიკური ბოჭკოების ერთ-ერთი წარმომადგენელია ელასტინი. ელასტინი გამოირჩევა მრავალჯერადად განმეორებადი შექცევადი დეფორმაციის უნარით და მაქსიმალური ჭიმვადობით. ელასტინი განსხვავდება კოლაგენისაგან ამინომჟავური შედგენილობითა და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით. თუ დუდილის შედეგად კოლაგენიდან წარმოიქმნება ელასტინი, მსგავსი ფიზიკურ-ქიმიური ცვლილება ელასტინის დუდილის დროს არ აღინიშნება. ელასტინი კოლაგენისაგან განსხვავებით ყვითელი ფერისაა.

ქსოვილებში ელასტინისა და კოლაგენის რაოდენობრივი განაწილება და ფუნქცია განსხვავებულია. ელასტინი მონაწილეობს ელასტიკური ბუნების სტრუქტურის ფორმირებაში. თუ ელასტინი წარმოდგენილია დიდი ზომის სისხლძარღვების კედლებში, კოლაგენი პირიქით – მონაწილეობს ძვლის სტატიკური ნაწიბურების ფორმირებაში.

ელასტინის პრეპარატის მისაღებად შემაერთებელი ქსოვილის სუსპენზიას აცხელებენ ან ამუშავებენ სუსტი ტუტის ხსნარით. კოლაგენი და პროტოკოლაგენი ასეთ პირობებში იშლება, უხსნადი ელასტინი კი პრაქტიკულად უცვლელი რჩება. ასეთი გზით მიღებული ელასტინი რეზინის მსგავსი წელვადობით გამოირჩევა. ელასტინის ნატიური ბოჭკოები აშენებულია მცირე ზომის სფერული მოლეკულებისაგან, რომლებიც ერთმანეთთან გადაჯვარედინებული ხიდაკებითაა დაკავშირებული. ელასტინის ფორმირებაში წამყვანი როლი ამინომჟავა ლიზინს ენიჭება. ლიზინის 4 ნაშთისაგან წარმოიქმნება დესმოზინი და იზოდესმოზინი, რომელთა მონაწილეობით უზრუნველყოფა ელასტინის რამდენიმე (2-4) ჯაჭვს შორის კავშირი (იხ. სურათი).



ელასტინი უპირატესად სახსრებშია და აადვილებს სახსრებში ძვლების მოძრაობას. ელასტინს ვხვდებით აგრეთვე არტერიების კედლებში, ანიჭებს მას ელასტიურობას და იცავს იმ დაძაბულობისაგან, რომელიც აღიძვრება გულის მოქმედების დროს განვითარებული სისხლის წნევის შედეგად.

ელასტინი აშენებულია ფიბრილების ანუ ტროპოელასტინისაგან. თითოეულ ფიბრილაში 800-დე ამინომჟავაა, რომელთა შორის, კოლაგენის მსგავსად, ჭარბადაა გლიცინი, ალანინი და ლიზინი, მცირე რაოდენობითაა – პროლინი. მოლეკულური მასა 72kD-ია. ელასტინის სტრუქტურა საბოლოო სახით ჯერ კიდევ არაა დადგენილი.

12.7.6. ხრტილოვანი ქსოვილი

ხრტილი, მრავალმხრივი ბუნების ბლანტი, ელასტიკური, უნიკალური თვისების მქონე წარმონაქმნია, რომელიც განაპირობებს უჯრედგარე მატრიქსის ფორმირებას. ხრტილი საკვებ ნივთიერებებს იღებს სინოვიური სითხიდან, რომელიც სინოვიურ მემბრანაში ფიბრობლასტებში წარმოიქმნება. შთანთქმული საკვები ნივთიერებები ხმარდება უჯრედგარე მატრიქსის განახლებას. პროცესი რეზიდენტული ქონდროციტებით ხორციელდება, რომლებიც გაბნეულია ქსოვილში. ქონდროციტების ნაწილი განიცდის განახლებას, ნაწილი კი იღუპება აპოპტოზის შედეგად.

ხრტილის შენებაში უპირატესი როლი II ტიპის კოლაგენსა და პროტეოგლიკანებს ენიჭება. ხრტილში წარმოდგენილია ქონდროციტები (1-2%), პროტეოგლიკანი აგრეკანი და კოლაგენი, თხევადი ფაზა 70-80%-ია.

კოლაგენებიდან ხრტილში დიდი რაოდენობითაა II, IX, X და XI ტიპის კოლაგენები. აღნიშნული ტიპის კოლაგენები ჩართულია მატრიქსის ფიბრილებში, სადაც ძირითადია კოლაგენის II ტიპი; XI კოლაგენით რეგულირდება ფიბრილების ზომა, ხოლო IX-თი ჩქარდება ფიბრილების ურთიერთქმედება პროტეოგლიკანების მაკრომოლეკუ-

ლებთან. VI და XII ტიპის კოლაგენი მცირე რაოდენობითაა როგორც ხრტილში, ისე არახრტილოვან ქსოვილებშიც.

ხრტილის სპეციფიკური ცილებია ბიგლიკანი, დეკორინი, ლამინინი, ტენასცინი და ფიბრონექტინი, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედ-გარე მატრიქსის ფორმირებაში. ყურადღებას იპყრობს ხრტილის ოლიგომერული ცილა (COMP), რომელიც დიდი რაოდენობითაა სახსრის ხრტილში. ეს ცილა თრომბოსპონდინის ოჯახის ცილებს განეკუთვნება და მისი დაშლის პროდუქტი მიჩნეულია ხრტილის დაავადების მარკერად. ცნობილია, რომ დაბერებისას ხრტილის ელასტიკურობა მცირდება, რაც ქონდროციტებით წყლის რაოდენობის დაკავშირების უნარის დაქვეითებითაა განპირობებული. ამის გამო, ხრტილის მატრიქსი ნაკლებ ელასტიკური ხდება და ვითარდება ოსტეოართროზი.

COMP-ის დაშლა ხდება მეტალო- და სერინპროტეინაზებით, რომელთა აქტივობა, როგორც წესი, იზრდება დაავადების დროს. დადგენილი იქნა, რომ COMP ურთიერთქმედებს კოლაგენთან, თავსდება სუბერთეულებს შორის სივრცეში და მონაწილეობს მომწიფებული კოლაგენის სტრუქტურულ ორგანიზაციაში. COMP-ის მუტაციისას აღინიშნება დეფექტები კოლაგენის სტრუქტურაში.

ხრტილოვანი ქსოვილი შედგება ხრტილის უჯრედების – ქონდროციტებისა და უჯრედშორისი მატრიქსისაგან. ხრტილის უჯრედები განთავსებულია უჯრედშორის ნივთიერებაში ერთეული ან გროვების სახით. ქონდროციტებისაგან განსხვავებით ქონდრობლასტები ხრტილის პერიფერიულ უბანშია. ქონდრობლასტებში ჭარბადაა რნმ, ხდება მათი გაყოფა, გამრავლება და დიფერენცირება. ქონდრობლასტები განაპირობებენ ხრტილის პერიფერიულ ზრდას.

ხრტილი გამოირჩევა სიმტკიცითა და დრეკადობით, რაც ხრტილოვანი მატრიქსის მოლეკულური ორგანიზაციითაა განპირობებული. ხრტილი, არ შეიცავს სისხლძარღვებს. ამის გამო ნივთიერების ტრანსპორტი ძირითადად დიფუზიის გზით ხდება. ხრტილის ქსოვილი ჩანასახში ფორმის წარმომქმნელ ფუნქციასაც ასრულებს, ზრდასრულ ორგანიზმში კი – საყრდენ ფუნქციას. ხრტილს დიდი როლი ენიჭება ძვლის ქსოვილის ფორმირებაში ენქონდრიული ოსტეოგენეზის დროს.

არჩევენ ხრტილის სამ სახეს: ჰიალინური, ელასტიკური და ბოჭკოვანი ხრტილი.

ჰიალინური ხრტილოვანი ქსოვილი ჭარბადაა განვითარებად ემბრიონში, ზრდასრულ ორგანიზმში ის დიფერენცირებულიაა განაწილებული სხვადასხვა ორგანოებში, სახსრების ზედაპირზე, მკერდთან ნეკნების შეერთების უბანში, მილისებრი ძვლების ეპიფიზისა და დიფიზის შეერთებებში და სხვ.

ელასტიკური ხრტილოვანი ქსოვილი გვხვდება ძუძუმწოვრების ხორხსარქველში, სმენის მილებში და სხვ.

ბოჭკოვანი ხრტილოვანი ქსოვილისაგან აშენებულია ხერხემლის მალთაშორისი დისკები, ნახევრად მოძრავი დისკები. ბოჭკოვანი ხრტი-

ილოვანი ქსოვილის უჯრედშორისი სივრცე ამოვსებულია მკვრივი ბოჭკოვანი შემადგენელი ქსოვილით. ბოჭკოები ნაწილობრივ ფაშარდება და ხდება ჰიალინური ხრტილით მათი გაჯერება. ვინაიდან სამივე ქსოვილის ფორმირების განმსაზღვრელი გენების სტრუქტურა და ფუნქცია მსგავსია, ამიტომ ხრტილის ზრდასა და ფორმირებას ჰიალინური ხრტილის მაგალითზე განვიხილავთ.

12.7.6.1. ხრტილოვანი ქსოვილის ინდუქციური ბიოსინთეზი

ხრტილოვანი ქსოვილის ბიოსინთეზი ხდება ქონდროციტებში, საიდანაც ის გამოიყოფა და ჩაერთვება უჯრედგარე მატრიქსში. ქონდროციტები ააქტივებენ ხრტილოვანი მატრიქსის ზრდასა და რეგენერაციას.

ხერხემლიანებში, ადრეული დიფერენცირებისას, ჩონჩხის განვითარება კონტროლდება დნმ-დამაკავშირებელი ჰომეოთიკური გენების ექსპრესიით, ტრანსკრიპციის მარეგულირებელი ფაქტორებით. ჰომეოთიკური გენებით უზრუნველყოფა იდენტური უჯრედების განმეორებადობა. ადამიანებში გამოვლენილია 4 სახის ჰომეოთიკური გენი: **A**, **B**, **C** და **D**, რომლებიც ლოკალიზებულია მე-2, მე-7 და მე-12 ქრომოსომაში. ჰომეოთიკური გენების არქონა იწვევს სერიოზულ დარღვევებს და ძლიერ სიმახინჯეებს ემბრიონული განვითარებისას. ჰომოზიგოტურ ორგანიზმებში მთლიანად იკარგება ტერმინალური ჰომეოთიკური გენების კლასტერები, რის გამოც აღინიშნება ემბრიონული დეფექტები (Blair et al., 2002).

12.7.6.2. ხრტილოვანი ქსოვილის დამშლელი ენზიმები

ხრტილოვანი ქსოვილის დამშლელი ენზიმებიდან უმთავრესია მატრიქსის მეტალოპროტეინაზები, რომლებიც სინთეზირდება სინოვიურ უჯრედებსა და ქონდროციტებში. ისინი გადმოედინება უჯრედგარე მატრიქსში არააქტიური პრეენზიმების სახით. მატრიქსის მეტალოპროტეინებიდან აღსანიშნავია: კოლაგენაზები, სტრომელიზინები და ჟელატინაზები. ენზიმების გააქტივებისათვის საჭიროა მოხდეს პრეენზიმებიდან მცირე ზომის პეპტიდების მიზანმიმართული ჩამოცილება. გააქტივებული მეტალოპროტეინები განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას იჩენენ მეტალოპროტეინული ენზიმების ინჰიბიტორების, კერძოდ, ალფა-2-მაკროგლობულინის მიმართ, რომელიც აგრეთვე სინოვიურ უჯრედებსა და ქონდროციტებში სინთეზირდება.

ქონდროციტებისა და სინოვიური უჯრედების კულტურაში მეტალოპროტეინაზების ინდუქციური სინთეზი აქტივდება პოტენციური პროანთებითი ციტოკინი **IL-1**-ით. პარალელურად აღინიშნება **II** ტიპის კოლაგენისა და პროტეოგლიკანების სინთეზის შეკავება და ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორი- β -ს (**TGF- β**) ქონდროციტების პროლიფ-

ერაციაზე გამააქტივებელი გავლენა. IL-1-ის რნმ და შესაბამისი ცილა აღმოჩენილი იქნა სახსარში ოსტეოართრიტის დროს. აქედან, IL-1 აჩქარებს არა მხოლოდ ხრტილის დეგრადაციას, არამედ ხელს უშლის ოსტეოართრიტის დროს რეგენერაციულ პროცესებს. უკანასკნელ ხანებში ნაჩვენები იქნა, რომ IL-1-ის თანაობისას ხდება აგრეთვე არგინინიდან აზოტის ოქსიდის პროდუქცია, რომელიც ააქტივებს ქონდროციტების აპოპტოზს და პროსტაგლანდინების სინთეზს. ამ უკანასკნელით აქტივდება ხრტილის დეგრადაცია. ხრტილის დეგრადაციის გაძლიერება და ბიოსინთეზის შეკავება აღინიშნა *in vitro* კულტურაში დაზიანებული ხრტილის სუსპენზიის დამატებისას.

12.8. ბაზალური მემბრანა, ფუნქცია და ქიმიური შედგენილობა

ბაზალური მემბრანა არის სპეციალიზირებული უჯრედგარე მატრიქსი, რომელიც წარმოქმნის ეპითელურ და ენდოთელურ შრეებს ანუ სპეციფიკური უჯრედების შემოშვან ორგანიზებულ ქსოვილს. ისინი ურთიერთქმედებენ უჯრედის ზედაპირზე წარმოდგენილ რეცეპტორებთან, რასაც განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ემბრიონული განვითარებისათვის, უზრუნველყოფს ქსოვილთა არქიტექტურას და ასრულებს ქსოვილთა შორის შერჩევითად გამტარი ბარიერის ფუნქციას.

ბაზალური მემბრანის ძირითადი ცილებია: კოლაგენი (ტიპი IV), ლამინინი, ჰეპარინსულფატპროტეოგლიკანი, კალციუმის დამაკავშირებელი ცილები და ადჰეზიური მოლეკულები.

ბუბუშოვოვების უჯრედულ კულტურაში აღმოჩენილი იქნა IV ტიპის სხვადასხვა კოლაგენი განსხვავებული ჯაჭვებით (α_1 - α_6), რომელთა შორის ჭარბობს $[\alpha_1(\text{IV})]_2\alpha_2(\text{IV})$ ჯაჭვი. მათი კომპარტმენტალიზაცია განსხვავებულია ქსოვილების მიხედვით. მაგალითად α_1 და α_2 ჯაჭვი თითქმის ყველა ბაზალურ მემბრანაშია ნანახი, α_3 და α_6 ქსოვილსპეციფიკურია, α_5 და α_4 ჯაჭვი აღმოჩენილია გლომერულის ბაზალურ მემბრანაში, რომელთა შორის მასშტაბურია $[\alpha_3(\text{IV})]_2\alpha_4(\text{IV})$ იზოფორმის თანაობა.

ფიბრილინი უჯრედგარე მატრიქსის ელასტიკური მიკროფიბრილების სტრუქტურული კომპონენტია. მისი დიამეტრი 10-12 ნმ-ის ფარგლებში მერყეობს. ფიბრილინი განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას ამჟღავნებს სერინპროტეინაზას მიმართ. დადგენილი იქნა, რომ 6 მეტალოპროტეინაზადან, როგორცაა MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-12, MMP-13 და MMP-14, თითქმის ყველა იწვევს სინთეზირებული რეკომბინანტული 45kDa მასის მქონე ფიბრილინის ფრაგმენტებად დაშლას N-ტერმინალური უბნიდან. ნაჩვენებია ფიბრილინისა და ფიბრილინით გამდიდრებული მიკრობოჭკოების დაშლა MMP-თი (Ashworth JL. et. al., 1999).

ლამინინი α , β და γ ჯაჭვის ჰეტეროტრიმერია. დაახლოებით 5 α , 2 β , 2 γ ჯაჭვისაგან აშენებული ლამინინის 11 იზომერი იქნა აღმოჩენილი. ლამინინ-2-ის (მეროზინი) α_2 -ჯაჭვის დეფიციტით თაგვების ორი ხაზი იქნა გამოვლენილი. თაგვებში აღინიშნა კუნთების აუტოსომური რეცესიული დისტროფია, ლეტალური ფორმით. როგორც გაირკვა გენი ლოკალიზებულია **Lama2** გენის სიახლოვეს, რომლითაც ხდება ლამინინ α_2 ჯაჭვის კოდირება.

მსგავსი დარღვევა აღინიშნება ადამიანებშიც კუნთების კონგენიტალური დისტროფიისას, ლამინინ- α_2 -ის დეფიციტისას. დაავადების ლოკუსი დაფიქსირდა 6q2 ქრომოსომის დონეზე **Lama2** გენის სიახლოვეს. **Lamb2** გენის ინაქტივაციისას, რომელიც განსაზღვრავს ლამინინ-3 (α_1 , β_2 , γ_1) ჯაჭვის სინთეზს, მკვეთრად ირღვევა თირკმლების ფუნქცია. როგორც ჩანს ლამინინ-3 წარმოდგენილია ფორმირებულ გლომერულ ბაზალურ მემბრანაშიც.

12.9. ძვლოვანი ქსოვილი, ფორმირების ბიოქიმიური საფუძვლები

ძვლის ძირითადი ქსოვილი მინერალიზებული მატრიქსია. ძვლების საშუალებით იქმნება ორგანიზმის ჩონჩხი, ხორციელდება ორგანოების დაცვა და ფიქსირდება მათი განთავსების ადგილი. ძვლები ასრულებენ კალციუმის დეპოს ფუნქციას. კალციუმის 99% სწორედ ძვლებშია წარმოდგენილი.

ძვლის მშრალი წონის 50% ძვლის მატრიქსია; არაორგანული და ორგანული ნივთიერებების რაოდენობა შესაბამისად 50% და 25%-ია. წყლის შემცველობა 25%-ს არ აღემატება.

მინერალური ნივთიერებებიდან ძვალში უპირატესად წარმოდგენილია კალციუმის ფოსფატი $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$, კარბონატები, ფტორიდები, ციტრატები და ჰიდროქსიდები. ძვალში ჭარბი რაოდენობითაა Ca^{2+} და Mg^{2+} . მინერალური ნივთიერებების მეოთხედს Na^+ -ის იონები შეადგენს. შედარებით მცირე რაოდენობითაა K^+ , ნატრიუმის ციტრატის რაოდენობა ძვლის მშრალი წონის 1 %-ია. კალციუმისა და ფოსფატის უშუალო მონაწილეობით წარმოიქმნება ჰიდროქსიაპატიტის კრისტალები $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot [(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)_3 \cdot (\text{CaOH})_2]]$. ჰიდროქსიაპატიტის კრისტალები კოლაგენთან კავშირდება ოსტეონექტინით.

განზავებული მჟავებით ძვლის დემინერალიზაციის შედეგად რჩება რბილი ელასტიკური, ნახევრადგამჭვირვალე ორგანული მასა, რომელიც ინარჩუნებს ძვლის საწყის ფორმას.

ძვლის მოცულობის 1/4 ორგანული მასითაა ამოვსებული, რომლის 95% კოლაგენია, მცირე რაოდენობითაა პროტეოგლიკანები.

ძვლებში ეხვდებით აგრეთვე 49 ამინომჟავასაგან აშენებულ ცილას, რომელთა შორის 3 γ -კარბოქსიგლუტამატის ნაშთია. ეს ცილა მჭიდროდ უკავშირდება ჰიდროქსიაპატიტს. არის მოსაზრება,

რომ აღნიშნული ცილა უნდა მონაწილეობდეს ძვლებსა და კბილებში Ca^{2+} -ის დაკავშირებაში.

ძვლის მეორე მნიშვნელოვანი ცილაა ოსტეოკალცინი, რომელიც შემადგენელი ქსოვილების კალციფიკაციის პროცესში მონაწილეობს. ამ ცილის სინთეზი კონტროლდება კალციტრიოლით.

ძვალში წარმოდგენილია ორი სახის უჯრედი:

1. ოსტეობლასტი

2. ოსტეოციტი.

ისინი აქტიურად მონაწილეობენ ძვლის ქსოვილის მორფოგენეზში. პროცესი ხორციელდება შემდეგი თანმიმდევრობით:

ოსტეოგენური უჯრედი → ოსტეობლასტი → ოსტეოციტი

ძვლის დამშლელი უჯრედებია ოსტეოკლასტები. ოსტეოკლასტების წინამორბედებია გონოციტები. ამის გამო მათ განიხილავენ, როგორც მონონუკლეალურ ფაგოციტს. ოსტეოკლასტის ვეზიკულურ ზონაში წარმოდგენილია ლიზოსომები, ბაზალურ ზონაში – ბირთვი, მიტოქონდრიები, გრანულური ენდოპლაზმური ბადის ელემენტები და გოლჯის კომპლექსი.

ოსტეობლასტების ციტოპლაზმაში სინთეზირდება და სეკრეტირდება ძვლის მატრიქსი. ძვლის მატრიქსის უჯრედებში კარგად არის განვითარებული ენდოპლაზმური ბადე და გოლჯის კომპლექსი, არის მიტოქონდრიები და ლიპიდური ჩანართები. აქ ვხვდებით აქტინის მიკროფილამენტებსაც მოკლე წანაზარდებით, რომლითაც ხორციელდება ოსტეობლასტებს შორის კავშირი. მატრიქსის უჯრედებში მაღალია ტუტე ფოსფატაზური აქტივობა, რაც განაპირობებს მატრიქსის მინერალიზაციას. ოსტეობლასტებიდან გამოიყოფა მატრიქსული ბუშტუკები, რომლებიც შეიცავენ ლიპიდებს, Ca^{2+} -ს, ტუტე და მჟავე ფოსფატაზებს.

ოსტეობლასტებით შემოსაზღვრულია არამინერალიზებული ძვლის მატრიქსი. მატრიქსული ბუშტუკების ფორმირების პარალელურად, იწყება ოსტეოიდის კალციფიკაცია. ძვლის ღაკუნებში წარმოდგენილია გაყოფის უნარს მოკლებული ოსტეოციტები. ოსტეოციტებში ჭარბადაა გრანულური ენდოპლაზმური ცისტერნები თავისუფალი რიბოსომებით, გოლჯის კომპლექსი, მიტოქონდრიები და ლიზოსომები. ოსტეოციტებსა და სისხლს შორის ნივთიერებათა მიმოცვლა უზრუნველყოფა ქსოვილოვანი სითხით. ოსტეოციტები მონაწილეობენ Ca^{2+} -ის მეტაბოლიზმში. ოსტეოციტებშიც ხდება ახალი ძვლის მატრიქსის წარმოქმნა, თუმცა გაცილებით ნაკლები ინტენსივობით, ვიდრე ეს ხდება ოსტეობლასტებში.

ძვლის ფორმირებაში განსაკუთრებული როლი ენიჭება ძვლის ზრდის მორფოგენეტიკურ ცილებს (BMP). BMP, TGF- β ოჯახის დიმერული ფორმაა, რომელიც ზრდისა და დიფერენციაციისას ააქტი-

ვებს დისულფიდური გადაჯვარედინებული ბმების ფორმირებას. ადამიანში, სულ მცირე, 6 BMP-ა აღმოჩენილი, რომლებიც ოსტეოგენური აქტივობით გამოირჩევიან. ასეთებია **BMP-2**, **BMP-5**, **BMP-6** და **BMP-7**. მათ ხშირად ოსტეოპროტეინებსაც უწოდებენ (**OP**). ცდებში *in vitro* ნაჩვენები იქნა ძვლის ფორმირების გააქტივება BMP-თი. მატრიქსის ოსტეოგენური აქტივობა მთლიანად BMP-ს თანაობაზეა დამოკიდებული. BMP-ს ცილების პირველადი სტრუქტურიდან გამომდინარე, მომზადებული იქნა კომპლემენტური კ-დნმ-ის (**cdNA**) კლონები თითოეული BMP ცილისათვის. კ-დნმ ჩართული იქნა ვექტორში და მოახდინეს მისი ექსპრესია სხვადასხვა უჯრედში. ახლა ინტენსიურად სწავლობენ BMP-2-ის ცილების მოქმედების მექანიზმებს პრაქტიკულ მედიცინაში მათი გამოყენების მიზნით.

როგორც ყველა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთისათვის, BMP-ებისათვისაც არსებობს სპეციფიკური რეცეპტორები, რომლებიც სერინ-/ტრეონინ კინაზას ოჯახს განეკუთვნება. როგორც ჩანს, BMP მრავალმხრივი აქტივობით გამოირჩევა, რაც ექსპერიმენტულადაც იქნა დამტკიცებული. ემბრიოგენეზის დონეზე დადგენილი იქნა, რომ **BMP-ს** რნმ წარმოდგენილია ლიმბურ კვირტებში (**limb bud**), რაც იმაზე მიგვანიშნებს, რომ **BMP-ს** ცილები ემბრიოგენეზის დროს უნდა მონაწილეობდნენ კბილისა და ძვლების ფორმირებაში, რაც ეპითელურ-მეზენქიმური ურთიერთქმედებით რეგულირდება.

მუტანტურ თაგვებზე ნაჩვენები იქნა, რომ **BMP-5-ის** დეფექტური გენის ფონზე, ნაწილობრივ ირღვევა ოსტეოგენეზი, არ ხდება ძვლის ზოგიერთი სპეციფიკური კომპონენტის სინთეზი. **BMP-2-ისა** და **BMP-4-ის** ჰომოზიგოტური დარღვევისას თაგვები იღუპებიან უკვე ჩანასახის დონეზე. ეს კი იმაზე მიგვანიშნებს, რომ BMP-ები ხასიათდება მრავალმხრივი მოქმედებით. სხვადასხვა სახის BMP გამოირჩევა სპეციფიკურობით, რის გამოც ფუნქციური აქტივობის მიხედვით, მათი ურთიერთშენაცვლება პრაქტიკულად შეუძლებელია.

ძვლებში კოლაგენის ბოჭკოების წარმოქმნა ხდება ხსნადი ტროპოკოლაგენისაგან. მისი იდენტური ფუნქციური ჯგუფები განთავსებულია ერთ სიბრტყეში, სადაც ჩალაგებულია ჰიდროქსიაპატიტის კრისტალები.

ძვლის ფორმირება იწყება უშუალოდ ოსტეობლასტების სიახლოვეს. მინერალიზაცია კი ხდება ხრტილის დონეზე, რომელიც კოლაგენისაგან შედგება და გახვეულია პროტეოგლიკანების მატრიქსში.

ძვლის ფორმირების პროცესში კალციფიკაციის შედეგად ლიზოსომური პროტეინაზებით ხორციელდება ცილა-პოლისაქარიდის კომპლექსის დეგრადაცია ცილოვანი კორის დაშლის შემდეგ. პარალელურად წარმოებს პროტეოგლიკანებისა და წყლის გამოსვლა სისტემიდან. ასეთ პირობებში მტკიცედ მინერალიზებული ძვალი პრაქტიკულად გაუწყლოებულია.

ძვალი მეტაბოლურად საკმაოდ აქტიური წარმონაქმნია, ჰავერსონის არხებში კაპილარებით გაედინება სისხლი. ძვლის უჯრედებში მიმდინარეობს გლიკოლიზი, საბოლოო პროდუქტის სახით გროვდება ლაქტატი, ძვლის უჯრედები სუნთქავენ, პროცესი აქტივდება ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის, პარატჰორმონის გავლენით. შემუავების შედეგად, ძლიერდება ძვლის დემინერალიზაცია. ამ პროცესს ეწინააღმდეგება ესტროგენები, რომელთა გავლენით კავდება ლაქტატის წარმოქმნა და დემინერალიზაციის პროცესი.

უახლესი მონაცემებით, პარატჰორმონით ხდება ძვლის უჯრედების მემბრანასთან დაკავშირებული ადენილატციკლაზას გააქტივება და, შესაბამისად, Ca-ის იონების ინტენსიური შესვლა უჯრედებში.

კალციტონინი კიდევ ერთი ჰორმონია, რომელიც აქტიურად მონაწილეობს ძვალში Ca^{2+} -ისა და P-ის მეტაბოლიზმში. კალციტონინის თანაობისას აქტივდება Ca^{2+} -ისა და P-ის ტრანსპორტი სისხლის პლაზმიდან ძვლებში და კავდება ძვლებიდან მისი სეკრეცია, კავდება პარატჰორმონისა და ც-ამფ-ით გამოწვეული ძვლის განწოვა. ამგვარად, კალციტონინი ერთი მხრივ, ააქტივებს Ca^{2+} -ის არხებს და Ca^{2+} -ის გამოსვლას უჯრედებიდან, ხოლო მეორე მხრივ აძლიერებს მიტოქონდრიით Ca^{2+} -ის შთანთქმას და D ვიტამინიდან Ca^{2+} -ის მეტაბოლიზმში მონაწილე აქტიურ 1,25-დიოქსიქოლექალციფეროლის წარმოქმნას. როგორც ჩანს, Ca^{2+} -ის ჰომეოსტაზში მონაწილეობს სამივე ჰორმონი, რითაც უზრუნველყოფა ძვლების მდგრადობა. ძვალი არ არის მინერალური ნაერთების სტატიკური დეპო, მის განახლებასა და დინამიკურ წონასწორობას განაპირობებენ ოსტეობლასტები და ოსტეოკლასტები. ეს ფაქტი დამტკიცებული იქნა ნიშანდებული P-ის, Ca^{2+} -ისა და S_2 გამოყენებით. სულ რამდენიმე წუთში აღნიშნული ნივთიერებები აღმოჩენილი იქნა დიდი ძვლების დიაფიზების მკვერთ უბნებში.

ძალზე სახიფათო აღმოჩნდა ორგანიზმის ძვალსა და კბილის ემალში ჰიდროქსიაპატიტის მზარდი კრისტალების მესერში მანქანებიდან გამონაბოლქვი მძიმე მეტალის ტყვიის ჩართვა. როგორც ჩანს, ძვლის მიმართ, ტყვიის თვისობა კალციუმთან შედარებით გაცილებით მაღალია, რაც იწვევს ძვლიდან და ემალიდან კალციუმის გამოდევნას და, შედეგად, კბილის დაშლასა და ძვლის პოროზს. სამწუხაროდ, ეს პროცესი ბოლო ხანებში საკმაოდ ინტენსიურად მიმდინარეობს მანქანებით ქალაქის გადატვირთვისა და უხარისხო ბენზინის გამოყენების გამო.

როგორც ცნობილია, გაძვალეების პროცესში აქტიურად მონაწილეობს ვიტამინი D, ვიტამინი C და ვიტამინი A. ვიტამინ C-ს ნაკლებობისას გაძვალეების პროცესი კავდება იმის გამო, რომ მეზენქიმურ უჯრედებში არ ხდება სრულფასოვანი კოლაგენის სინთეზი და შესაბამისად, ძნელდება კალციფიკაცია. ვიტამინ A-ს ნაკლებობისას, არასრულფასოვანი კვებისა და შიმშილის პირობებში, ძვლის ზრდის შეკავე-

ბა გამოწვეულია ქონდროიტინსულფატის დეფიციტით, რაც ფოსფო-დენოზინ-ფოსფოსულფატის უკმარისობითაა განპირობებული. პარალელურად ლიზოსომებში ძლიერდება სულფატაზური აქტივობა. ძვლის ზრდის შეკავებას განსაკუთრებით მძიმე შედეგები მოსდევს თავის ტვინის ფორმირების პროცესში, ვინაიდან თავის ქალის ძვლის ზრდის შეკავების მიუხედავად ნერვული ქსოვილის ზრდა მაინც გრძელდება, რის გამო, პირველ რიგში იზრდება თავის ტვინისა და ზურგის ტვინის სითხის წნევები, რაც უარყოფითად მოქმედებს თავის ტვინის განვითარებაზე.

პრობლემური კითხვები:

1. ჩამოთვალეთ შემაერთებული ქსოვილები, განმარტეთ მათი როლი.
2. დაასახელეთ შემაერთებული ქსოვილების მასინთეზირებელი და დამშლელი ენზიმები.
3. ჩამოთვალეთ ხრტილის სპეციფიკური ცილები.
4. რამდენი სახის ხრტილია ცნობილი?
5. რას წარმოადგენს ბაზალური მემბრანა და როგორია მისი ქიმიური შედგენილობა?
6. ჩამოთვალეთ ბაზალური მემბრანის ძირითადი ცილები და ადჰეზინები.
7. რომელი ნივთიერებებისაგანაა აშენებული ჰიდროქსიაპატიტის კრისტალები?
8. რომელი ნივთიერებით კავშირდება ჰიდროქსიაპატიტის კრისტალები კოლაგენთან?
9. აღწერეთ ძვლის ქსოვილის ფორმირების ბიოქიმიურ რეაქციებში მონაწილე ნივთიერებები.

თავი მეცამეტე

კუნთის შეკუმშვის ბიოქიმიური საფუძვლები

13. კუნთის შეკუმშვა

მოძრაობა ცოცხალი სისტემის ერთ-ერთი დამახასიათებელი ნიშანია. ის ვლინდება ნივთიერებათა ცვლასა და ორგანიზმის კოორდინაციულ მოძრაობაში სუბუჯრედული დონიდან სისტემამდე. მოძრაობა, სხვადასხვა ფორმით, აღინიშნება ონტოგენეზში (უჯრედთა მიგრაცია), უჯრედების გაყოფისას, მიტოზის დროს (ქრომოსომათა გადაადგილება), ცილის სინთეზის პროცესში, წამწამების, შოლტების, სპერმატოზოიდების, აქსოპლაზმური ტრანსპორტის, გლიური უჯრედების პულსაციის, კუნთის შეკუმშვის სახით და სხვა. ინტერესი ამ პრობლემისადმი დღითიდღე იზრდება, ეძებენ პასუხს კითხვაზე თუ როგორ ხდება კოორდინირებული მოძრაობის უზრუნველყოფა ქიმიური პროცესების დროს განთავისუფლებული ენერგიით და რა სახის სტრუქტურული ტრანსფორმაციები უდევს საფუძვლად მას. შესაბამისად, კვლევა წარიმართა შეკუმშვის ბიოქიმიური და სტრუქტურული საფუძვლების შესწავლის მიზნით.

მოძრაობა არის შეკუმშვისა და მოდუნების კოორდინირებული შეჯერების პროცესი, რაც განსაკუთრებით კარგად ჩანს კუნთის შეკუმშვის მაგალითზე. დღეისათვის გარკვეულია კუნთის მოქმედების არსი, მაგრამ მთელი რიგი საკითხები ჯერ კიდევ საიდუმლოებით არის მოცული.

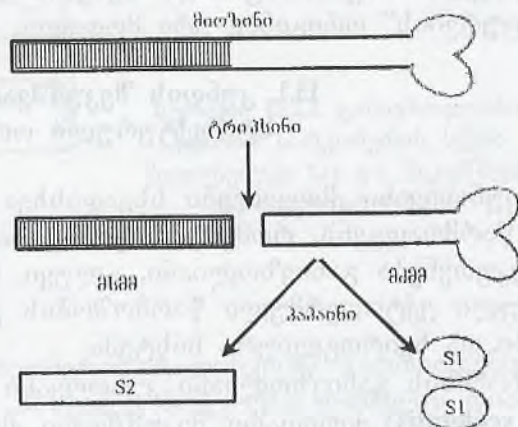
კუნთის მოქმედების შესწავლაში გადამწყვეტი ეტაპი იყო შეკუმშვაში მონაწილე ცილების აღმოჩენა, გამოყოფა და მათი ბიოქიმიური დახასიათება. პირველ ეტაპზე კუნთოვან ქსოვილში აღმოჩენილი იქნა შეკუმშვაში მონაწილე ცილები, კერძოდ, მიოზინი, აქტინი, ტროპომიოზინი, ტროპონინი და სხვა მინორული ცილები, რომელთა კომპლექსური ურთიერთქმედება კალციუმის იონებთან და ატფ-თან ერთად უზრუნველყოფს კუნთის შეკუმშვასა და მოდუნებას.

მიოზინი 500 კდალტონი მოლეკულური მასის მქონე შეკუმშვაში მონაწილე ცილაა. 1939 წელს ენგელგარტმა და ლუბიმოვამ აღმოაჩინეს, რომ მას ახასიათებს ატფ-აზური აქტივობა და გამოთქვეს მოსაზრება, რომ ატფ-ის დაშლის დროს განთავისუფლებული ენერგია ხმარდება კუნთის შეკუმშვას. ეს იყო პირველი ცდა, როცა რეალურად იქნა ნაჩვენები მაკროერგული ბმის ენერგიის ტრანსფორმაცია ფუნქციაში.

მიოზინი ჰექსამერია და შედგება ორი მძიმე და ოთხი მსუბუქი ჯაჭვისაგან. მათი მოლეკულური მასები შესაბამისად 200 და 20kD-ია.

ტრიპსინით ზემოქმედებისას მიოზინი იშლება მსუბუქ და მძიმე მერომიოზინად (სურათი 13.1).

მსუბუქი მერომიოზინი წარმოადგენს ორჯაჭვიან ღეროს, სადაც ჯაჭვის 90% სპირალიზებულია. გაირკვა, რომ მას არ ახასიათებს ატფ-აზური აქტივობა, ატფ-აზური აქტივობა მძიმე მერომიოზინის თვისებაა. მძიმე მერომიოზინის პაპაინით ფიბრილურ ღეროდ და ორი გლობულური ფორმის მქონე თავებად დაშლის შემდეგ დაზუსტდა, რომ ატფ-აზური აქტივობა გლობულური თავების თვისებაა და მას პრინციპული მნიშვნელობა ენიჭება შეკუმშვის ძალის გენერაციაში. რაც შეეხება მძიმე მერომიოზინის ფიბრილურ ღეროს, მას ატფ-აზური აქტივობა არ აახასიათებს.



სურათი 13.1. მიოზინის ტრიპსინითა და პაპაინით დაშლის ფრაგმენტები: მსმმ - მსუბუქი მერომიოზინი; მძმმ - მძიმე მერომიოზინი; S2 - მძიმე მერომიოზინის ფიბრილური ფორფიტა; S1 - მძიმე მერომიოზინის გლობულური სუბფრაგმენტები (თავები).

გლობულურ თავებს გააჩნია აქტინთან დაკავშირების სპეციფიკური ცენტრი. მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვები და აქტინი გლობულური თავების ატფ-ის მოდულატორია.

მიოზინის შემდეგ, აქტინი, კუნთოვანი ქსოვილის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ცილაა. მონომერის სახით გვხვდება გლობულურ (G) მდგომარეობაში. მისი მოლეკულური მასა 42kD-ია. ფიზიოლოგიურ პირობებთან მიახლოებული მაღალი იონური ძალის პირობებში გლობულური აქტინი განიცდის პოლიმერიზაციას და გარდაიქმნება წვრილი ძაფის მსგავს ფიბრილურ აქტინად (F), რომელიც ორი ურთიერთდახვეული მძიმის ფორმას იძენს.

მიოზინის ხსნარში აქტინის დამატებისას წარმოიქმნება მაღალი სიბლანტის მქონე აქტომიოზინის კომპლექსი. ატფ-ის თანაობისას აქტომიოზინი განიცდის დისოციაციას, ხსნარის სიბლანტე უბრუნდება საწყის მდგომარეობას.

უნგრელი მეცნიერის სენტ ჯორჯის მიერ მომზადებული იქნა აქტომიოზინის ძაფები, რომელიც ატფ-ის, კალციუმისა და მაგნიუმის იონების თანაობისას განიცდიდა შეკუმშვას. ამ ფაქტის საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ კუნთის შეკუმშვას საფუძველად უდევს მიოზინის და აქტინის ურთიერთქმედება. რაც შეეხება სხვა მინორულ ცილებს, მათი ფუნქცია გაირკვა მას შემდეგ, რაც ჰაქსლის მიერ

(1969) ელექტრონულ მიკროსკოპულ გამოკვლევათა საფუძველზე დეტალურად იქნა გაანალიზებული კუნთის შეკუმშვადი ერთეულის სტრუქტურული ორგანიზაცია და შეიქმნა შეკუმშვადი ცილების ურთიერთ "შეცურების" ორიგინალური მოდელი.

13.1. კუნთის შეკუმშვადი ერთეულის სტრუქტურული ორგანიზაცია

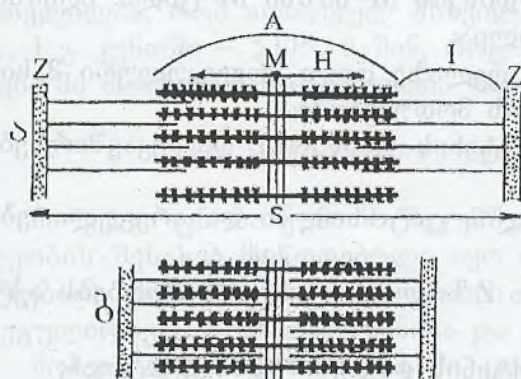
კუნთოვანი ქსოვილები სხვადასხვა წარმოშობის ქსოვილთა ჯგუფს წარმოადგენს, რომელთათვისაც საერთოა შეკუმშვის უნარი. მათ განეკუთვნება განივზოლიანი, გლუვი, ჩონჩხის, გულის, სპეციალიზირებული ექტოდერმული წარმოშობის ეპითელური კუნთოვანი ქსოვილები და ნეიროგლიური სისტემა.

ჩონჩხის განივზოლიანი კუნთოვანი ქსოვილი (*textus muscularis striatus sceletalis*) ძირითადი შეკუმშვადი ქსოვილია. მისთვის დამახასიათებელია მიოფიბრილები, ბირთვულ-სარკოპლაზმური აპარატი და ნერვული დაბოლოება, რომლის მეშვეობით ხორციელდება ბიოპოტენციალების მიღება და გავრცელება.

კუნთის ქსოვილი შედგება უჯრედებისაგან, რომლებიც დაფარულია ელექტრულად აგზნებადი მემბრანით ანუ სარკოლემით. უჯრედებში შეინიშნება პარალელური ბოჭკოები, მიოფიბრილები. ისინი სარკოპლაზმაშია ჩაყურსული, სადაც უხვადაა წარმოდგენილი მიტოქონდრიები, გლიკოგენი, ატფ, კრეატინფოსფატი და გლიკოლიზისა და გლიკოგენოლიზის ენზიმები. კუნთებში მკვეთრადაა გამოხატული ნერვული დაბოლოების უბანი. აქ ხდება ეფექტორზე სიგნალის გადაცემა. კუნთოვანი ქსოვილის ნერვ-კუნთოვანი შეერთების უბანი, უნერვო ნაწილისაგან განსხვავებით, გამოირჩევა ნივთიერებათა ცვლის მაღალი აქტივობით.

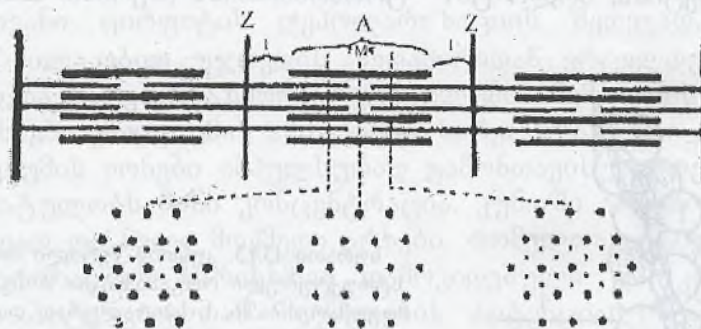
კუნთის სტრუქტურული ორგანიზაცია განსაკუთრებით დეტალურად იქნა გაანალიზებული 60-იან წლებში ჰაქსლისა და მისი თანამშრომლების მიერ. ჰისტოლოგიური კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით მათ მიერ შემოთავაზებული იქნა კუნთის შეკუმშვის ახალი ორიგინალური ე.წ. "შეცურების" მოდელი, რაც კარგად ხსნიდა იმ ფაქტებს, რომლებიც მიღებული იყო ბიოქიმიური და მიკროსკოპული გამოკვლევებით.

უპირველეს ყოვლისა დადგენილ იქნა, რომ კუნთის სტრუქტურული ერთეულია სარკომერი, რომელშიც გამოიყოფა ერთი მუჭი A-დისკო (ანიზოტროპული) და 2 ნათელი I-დისკო (იზოტროპული). სიგრძე ჭრილში, ჩვეულებრივი მიკროსკოპით დათვალიერებისას, აღინიშნება მუჭი და ნათელი ზოლების მორიგეობა, ხოლო ელექტრონოგრაფიაზე ჩანს რთული შენების მქონე სტრუქტურა, რომელიც სქემატურად მოცემულია სურათზე 13.1.1.



სურათი 13.1.1. განივბოლიანი
კუნთის სარკომერის სქემა
მოღუნებულ (ა) და შეკუმშულ
(ბ) მდგომარეობაში.

სურათიდან ჩანს, რომ სარკომერის A-დისკოში წარმოდგენილია პექსაგონალურად განწყობილი მსხვილი ბოჭკოები, რომლის დიამეტრი 150Å -ია, მათ შორის შეიმჩნევა 70Å დიამეტრის მქონე წვრილი ბოჭკოების თანაობა. თითოეულ წვრილ ბოჭკოს ემიჯნება სამი მსხვილი ბოჭკო. A-დისკოს H-ზონაში მხოლოდ მსხვილი ბოჭკოებია, ხოლო I-დისკოში - წვრილი ბოჭკოები (სურათი 13.1.2.).



სურათი 13.1.2. სარკომერები განივბოლიანში. ჩანს პექსაგონური სტრუქტურა,
სადაც თითოეული მსხვილი წვრილი (მსხვილი ბოჭკო) 6 წვრილი
წვრილითაა (წვრილი ბოჭკო) გარშემორტყმული, ხოლო ერთი წვრილი - სამი
მსხვილი ბოჭკოთი.

სპეციალური ხსნარებით მიოფიბრილების ანათლების დამუშავებისას შესაძლებელი გახდა სარკომერში ცილების სპეციფიკური განაწილების დადგენა. მაღალიონური ძალის ხსნარით ანათლების დამუშავებისას მხედველობის არედან მთლიანად გაქრა მსხვილი ბოჭკოები, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ მსხვილი ბოჭკოები ძირითადად ცილა მიოზინისაგან შედგება. ამგვარი მიდგომით და სხვადასხვა ხსნარების გამოყენებით გაირკვა, რომ წვრილი ბოჭკოები აშენებულია აქტინის, ტროპომიოზინისა და ტროპონინისაგან, Z-ფირფიტაში წარმ-

ოდგენილია α -აქტინი, ხოლო A-დისკის M-ხაზში M-ცილა. აღნიშნულის გარდა კუნთებში აღმოჩენილია:

ტიტინი - M ხაზის Z ზოლში ყველაზე დიდი მოლეკულური მასის მქონე ცილა, მონაწილეობს კუნთის მოდუნებაში;

დესმინი - განთავსებულია აქტინის გასწვრივ და უკავშირდება პლაზმურ მემბრანას;

კალცინეირინი - წარმოდგენილია ციტოზოლში და არეგულირებს ფოსფატაზას აქტივობას;

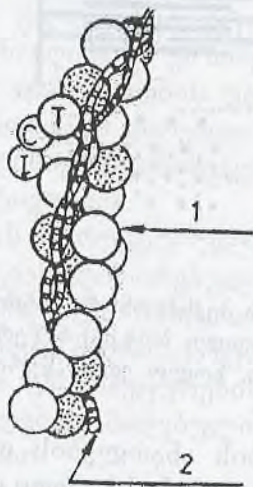
ნებულინი - გამოყოფილი იქნა Z ზოლიდან და განაპირობებს აქტინის წყობას;

α -აქტინინი - განაპირობებს აქტინის დაკავშირებას Z ხაზთან;

დისტროპინი - უკავშირდება პლაზმალემას და აკონტროლებს კუნთის ფუნქციურ მდგომარეობას;

ტროპომიოზინი - ორჯაჭვიანი სპირალური 70kDa მოლეკულური მასის მქონე ცილა, სპირალურად ეკვრის აქტინის მთელ სიგრძეზე;

ტროპონინი (ტნ) - რთული კომპლექსური ცილა შედგება განსხვავებული ფუნქციის მქონე სამი ცილისაგან: ტნC (18kDa), ტნI (24kDa) და ტნT (37kDa). ტნC-თი ხდება კალციუმის იონების დაკავშირება, ტნI უკავშირდება აქტინს, ხოლო ტნT - ტროპომიოზინს (სურათი 13.13.).



სურათი 13.13. კუნთის წვრილი ბოჭკოს სტრუქტურული ორგანიზაცია მოსვენებულ მდგომარეობაში. 1. სპირალურად დახვეული აქტინის ორი ბოჭკო (თეთრი და შავი წერტილებით); 2. სპირალურად დახვეული ტროპომიოზინის ორი ბოჭკო. T - ტროპონინი T; C - ტროპონინი C; I - ტროპონინი I; სურათიდან ჩანს, რომ ტროპონინი T დაკავშირებულია ტროპომიოზინთან.

სიგრძივი ანათლების დონეზე მსხვილ და წვრილ ბოჭკოებს შორის აღმოჩენილ იქნა განივი ხიდაკები. ყოველი მსხვილი ბოჭკოს ირგვლივ, რომელიც 6 წვრილი ბოჭკოთია შემოსაზღვრული, აღინიშნება 6 ხიდაკის არსებობა, რაც უფრო დამაჯერებელს ხდის წვრილ და მსხვილ ბოჭკოებს შორის ანუ აქტინსა და მიოზინს შორის სტრუქტურული კავშირის არსებობას. როგორც ირკვევა, ხიდაკების მუდმივი მატარებელია მსხვილი ბოჭკოები. როცა წვრილი ბოჭკოები ნაწილობრივ

ბრივ იქნა ექსტრაგირებული, ანათლებზე შენარჩუნდა ხიდაკები. გამოთვლილია, რომ თითოეულ მსხვილ ბოჭკოზე 210-230 განივი ხიდაკია, 1 გ კუნთში – $5 \cdot 10^{16}$, მაშინ, როცა თანამედროვე მონაცემებით, 1 გ კუნთში მიოზინის მოლეკულათა რიცხვი $1 \cdot 10^{15}$ -ს არ აღემატება.

13.2. კალციუმის როლი კუნთის შეკუმშვაში

პირველი ცნობა კუნთის შეკუმშვაში კალციუმის იონების მონაწილეობის შესახებ მოწოდებული იყო რინგერის მიერ 1883 წელს. მოგვიანებით, ებაშის მიერ, დაადგენილი იქნა, რომ კალციუმის მოქმედება რეგულირდება ტროპომიოზინისა და ტროპონინის კომპლექსით.

მოსვენებულ მდგომარეობაში ციტოპლაზმაში კალციუმის იონების კონცენტრაცია ლიტრზე გადაანგარიშებით 10^{-6} მოლია. მისი ძირითადი მასა სარკოპლაზმურ რეტიკულუმშია (10^{-3} მოლი). კალციუმის რაოდენობრივი განაწილება ციტოპლაზმასა და სარკოპლაზმურ რეტიკულუმს შორის რეგულირდება კალციუმის ტუმბოთი, რომლის აქტიური საწყისია Ca^{2+} -ატფ-აზა. კალციუმის იონების მობილიზაციაში წამყვანი როლი ენიჭება ცილა კალსევესტრინს. ის სარკოპლაზმურ რეტიკულუმშია წარმოდგენილი. მისი მოლეკულური მასა 44kDa-ია, გააჩნია კალციუმის დამაკავშირებელი 40 ცენტრი. აგზნების დროს, ნერვ-კუნთოვანი ფირფიტის დეპოლარიზაციის შედეგად, აგზნების იმპულსი T-მილაკებით უჯრედის ზედაპირიდან ვრცელდება ბოჭკოს შიგნით, ხდება სარკოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანის დეპოლარიზაცია, იხსნება კალციუმის არხები და სარკოპლაზმური ცისტერნებიდან კალციუმის იონები იმპულსურად გამონთავისუფლდება, ციტოპლაზმაში მატულობს მისი კონცენტრაცია. კუნთში არსებობს კალციუმის სწრაფად და ნელა მოქმედი არხები, რომელთა აქტივობა მემბრანის პოლარიზაციის ხარისხზეა დამოკიდებული და კორელირებს მოქმედების პოტენციალთან. მოქმედების პოტენციალის შემცირების პარალელურად მცირდება კუნთოვან ქსოვილში Ca^{2+} -ის შესვლა. ნელი არხის მოქმედება რეგულირდება ც-ამფ-ზე დამოკიდებული პროტეინკინაზით, რომელიც ააქტივებს Ca^{2+} -ის ტრანსპორტს, ც-გტფ-ით პროტეინკინაზას გააქტივების შედეგად კი პირიქით, არხის მოქმედება კავდება. ნიშანდებული Ca^{2+} -ით ნაჩვენებია იქნა, რომ კუნთის შეკუმშვაში მონაწილეობს უჯრედგარეშე სივრციდან შესული Ca^{2+} -ის საერთო რაოდენობის 10%, ხოლო 90% მოდის სარკოპლაზმური რეტიკულუმიდან გამონთავისუფლებულ Ca^{2+} -ზე. კალციუმი უკავშირდება ტნC-ს, რაც ხელს უწყობს მიოზინთან აქტინის დაკავშირებას. კალციუმის იონების გარეშე ტროპომიოზინი და ტროპონინი აკავებს მიოზინთან აქტინის დაკავშირებას და შესაბამისად კუნთის შეკუმშვას.

კუნთის მოღუნების შემთხვევაში, კუნთოვან ქსოვილში Ca^{2+} -ის განაწილების ნორმალიზაციაში გადამწყვეტი როლი ენიჭება Ca^{2+} - Na^{+} -

მიმოცვლის მექანიზმს, რაც შესაძლებელია მიზანმიმართულად იქნას დარეგულირებული ინჰიბიტორებით. მაგალითად, ისეთი შხამი, როგორიცაა დიგიტალინი, რომელიც სპეციფიკურად აკავებს Ca^{2+} - Na^{+} -მიმოცვლას, გამოიყენება გულის უკმარისობის სამკურნალოდ. დიგიტალინით Ca^{2+} - Na^{+} -მიმოცვლის შეკავების გამო იზრდება უჯრედშიდა Ca^{2+} -ის რაოდენობა, რაც იწვევს გულის კუნთის შეკუმშვის უნარის გაძლიერებას.

13.3. განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვის მოლეკულური საფუძვლები

კუნთის შეკუმშვის მოლეკულური საფუძვლების შეფასებისას გავთვალისწინებული უნდა იყოს 2 მნიშვნელოვანი ფაქტი: კუნთის შეკუმშვა ენერგეტიკულად უზრუნველყოფილია ატფ-ით, ხოლო კალციუმის იონები განაპირობებენ კონფორმაციულ ცვლილებებს.

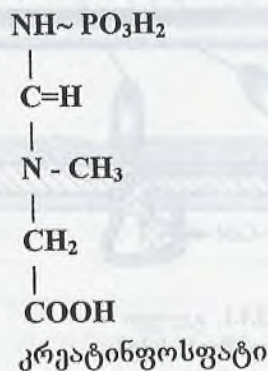
კუნთი იკუმშება საწყისი სიგრძის $1/3$ -ით. ბუნებრივია დაისვას კითხვა, თუ რა სტრუქტურული ცვლილებები აღინიშნება შეკუმშვისას კუნთის სტრუქტურული ერთეულის სარკომერის დონეზე. კუნთის შეკუმშვის ელექტრონოგრაფების საფუძველზე ენდრიუსა და პიუ ჰაქსლების მიერ გაკეთებული იქნა ფუნდამენტური მნიშვნელობის დასკვნები: კუნთის შეკუმშვის დროს, ისე როგორც მისი გაჭიმვისას, სარკომერის A-დისკის განზომილება პრაქტიკულად არ იცვლება, ე.ი. უცვლელი რჩება მსხვილი ბოჭკოს ანუ მიოზინის სიგრძე. უცვლელი რჩება აგრეთვე მანძილი Z-ფირფიტასა და H-ზონას შორის. სარკომერის სიგრძის ცვლილება სრულ შესაბამისობაშია I-დისკოს სიგრძის ცვლილებასთან. როდესაც შემოკლებული ფიბრილების სიგრძე, საწყისი სიგრძის 60-70%-ს შეადგენს, I-დისკო საერთოდ ქრება მხედველობის არედან და მეზობელ A-დისკების დაახლოებისას Z-ზონაში წარმოიქმნება “შეკუმშვის” მუქი ზოლი. ვინაიდან A-დისკოს სიგრძე მსხვილი ძაფების ანუ მიოზინის სიგრძის ტოლია, ხოლო Z-ფირფიტებიდან H-ზონის კიდემდე წვრილი ბოჭკოების (აქტინი) სიგრძე კუნთის შეკუმშვის დროს პრაქტიკულად არ იცვლება, ყოველგვარი ალტერნატივის გარეშე რჩება ერთი მოსაზრება, კუნთის შეკუმშვისას სარკომერის დონეზე წარმოებს მიოზინისა და აქტინის ბოჭკოების შეცურება, კუნთის სიგრძე მოკლდება, კუნთი იკუმშება (სურათი 13.1.1). თანამედროვე შეხედულების თანახმად კუნთის შეკუმშვა-მოდუნება შემდეგი თანმიმდევრობით ხორციელდება:

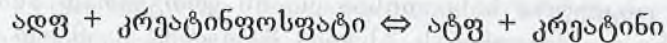
1. მიოზინი + ატფ $\rightarrow$ მიოზინი-ფ-ადფ
2. მიოზინი-ფ-ადფ + აქტინი $\rightarrow$ აქტინი-მიოზინი + ფ + ადფ (შეკუმშვა)
3. აქტომიოზინი + ატფ $\rightarrow$ მიოზინი-ატფ + აქტინი (მოდუნება)

პროცესი ციკლური ხასიათისაა და ის ერთგვარად ასახავს კუნთის შეკუმშვასა და მოდუნებას. ასეთმა მოდელმა საკმაოდ კარგი დასაბუთება ჰპოვა სტრუქტურული ორგანიზაციის დონეზე და შეიძლება ითქვას, რომ დღეს მკვლევართა დიდი ნაწილი იზიარებს ამ მოსაზრებას.

ზემოთ ნაჩვენები იყო, რომ კალციუმის გარეშე ტროპონინი და ტროპომიოზინი აკავებს მიოზინთან აქტინის დაკავშირებას, პრაქტიკულად, ტროპომიოზინით ბლოკირებულია აქტინთან მიოზინის გლობულური თავის დამაკავშირებელი ცენტრი. აგზნების დროს, როცა ხდება სარკოპლაზმური რეტიკულუმის ცისტერნებიდან კალციუმის იონების გამონთავისუფლება, ციტოპლაზმაში მატულობს კალციუმის იონების კონცენტრაცია. კალციუმი უკავშირდება ტnC-ს, რასაც თან სდევს ჯერ ტროპომიოზინის, ხოლო შემდეგ აქტინის ისეთი კონფორმაციული ცვლილება, რომლითაც უზრუნველყოფა მიოზინის გლობულური თავების აქტინთან დაკავშირება. შემდგომ ეტაპზე მიოზინის S1 თავი იცვლის მდგომარეობას 45°-ით, რაც შეკუმშვის მუშა სვლად არის მიჩნეული. ასეთი ცვლილება გადაეცემა მიოზინის დერძს და იწყება მოძრაობა წვრილი ბოჭკოების გასწვრივ და გადაადგილება დაახლოებით 75Å-ით. ატფ-ის ზემოქმედებისას, წარმოიქმნება ატფ-მიოზინის კომპლექსი, წყდება კავშირი მიოზინსა და აქტინს შორის, იწყება მოდუნება ანუ აქტინის წვრილი ბოჭკოების გამოცურება და სარკომერი უბრუნდება საწყის მდგომარეობას. პროცესი შექცევადია.

არ შეიძლება არ აღინიშნოს კრეატინფოსფატის ანუ ფოსფაგენის განსაკუთრებული როლი კუნთის შეკუმშვაში. კუნთში კრეატინფოსფატის რაოდენობა საკმაოდ მაღალია და ის 1 გ ნედლ ქსოვილზე გადაანგარიშებით 3.5-4.8 მკმოლის ფარგლებში მერყეობს. კრეატინფოსფატით უზრუნველყოფა კუნთში ატფ-ის მაღალი დონე. კუნთის ინტენსიური მოქმედებისას პრაქტიკულად არ შეიმჩნევა ატფ-ის რაოდენობის შემცირება, ვიდრე არსებობს კრეატინფოსფატის მარაგი. კრეატინკინაზათი დიდი სისწრაფით წარმოებს ატფ-ის სინთეზი ადფ-ისა და კრეატინფოსფატის ხარჯზე. რეაქციას აკატალიზებს ატფ:კრეატინკინაზა.



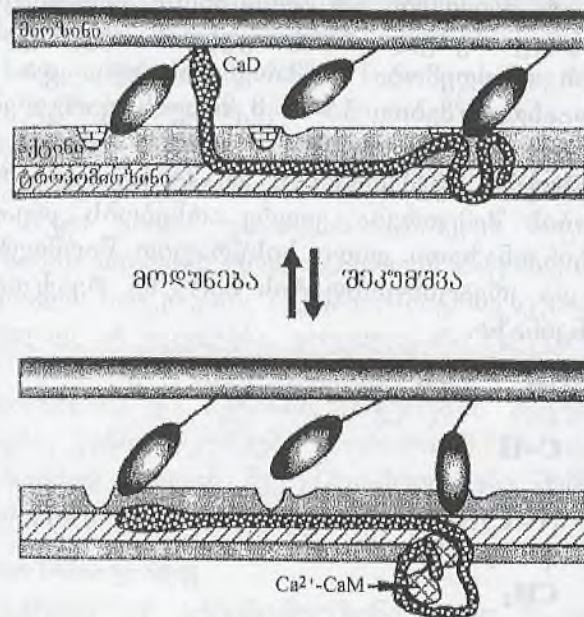


კრეატინკინაზა წარმოდგენილია როგორც მიტოქონდრებში, ისე მიოფიბრილებში. მისი დანიშნულებაა მიტოქონდრიის შიდა მემბრანის გარეთა ზედაპირზე მოახდინოს კრეატინის ფოსფორილირება ატფ-ის ხარჯზე, ხოლო მიოფიბრილებში, პირიქით, ატფ-ის ფოსფორილირება ატფ-ამდე. მიოფიბრილის ატფ-ახას მოქმედების შედეგად წარმოქმნილი ატფ კვლავ გადადის მიტოქონდრიაში, სადაც F_1F_0 ატფ სინთაზას მოქმედებით H^+ ტრანსპორტთან შეუდლებით, კვლავ ხდება ატფ-ის სინთეზი იმ არაორგანული ფოსფორის ხარჯზე, რომელიც მიოფიბრილიდან დიფუზიურად გადადის მიტოქონდრიაში. შემდეგ, ატფ დიფუნდირებს მიოფიბრილებში კრეატინფოსფატისა და ატფ ციკლის გარეშე. ამგვარად იქმნება შიდა უჯრედული მიკრო ენერგეტიკული ერთეული (Sax, 2003), რომლის მოქმედება კუნთის ენერგეტიკული მუხტით (ატფ/ატფ) რეგულირდება.

13.4. გლუვი კუნთის შეკუმშვის თანამედროვე მოდელი

გლუვი კუნთები (*testus muscularis nonstriatus*) შინაგანი ორგანოების სამოძრაო აპარატია (საკეებმონელების მილები, ფილტვი და ბრონქები, შარდსასქესო ორგანოები, სისხლძარღვები, ლიმფური ჭურჭლები). გლუვი კუნთების შეკუმშვა ხდება ნელა, მორფოლოგიურად შეინიშნება კუნთოვანი ქსოვილის გასქელება, აქტივის ფილამენტებში მოკლე მიოზინური ბოჭკოების შეცურება, კუნთი იკუმშება.

ჩონჩხის კუნთებისაგან განსხვავებით, დიდი ინტერესი გამოიწვია გლუვი კუნთის შეკუმშვის მექანიზმმა, რომლის მაგალითზე მრავალი და, ამავდროს, უაღრესად საინტერესო ფაქტორები იქნა აღმოჩენილი. გამარტივებული სახით სურათზე 13.4.1. წარმოდგენილია გლუვი კუნთის შეკუმშვის სქემა ცილა კალდესმონის (CaD) მონაწილეობით. დადგენილია, რომ გლუვი



სურათი 13.4.1. გლუვი კუნთის შეკუმშვის სქემა.

კუნთებში კალდესმონი ტროპონინის ფუნქციას ასრულებს. მისი მოქმედება რეგულირდება Ca^{2+} -კალმოდულინით (Ca^{2+} -CaM) და ფოსფორილირებით.

კალდესმონი აღმოჩენილი იქნა კაკიუჩისა და მისი თანამშრომლების მიერ 1981 წელს. დღეს უკვე დადგენილია კალდესმონისა და მისი მაკოდირებელი დნმ-ის პირველადი სტრუქტურა და დომენები.

როგორც სურათიდან ჩანს გლუვი კუნთის შეკუმშვის ინიციაცია აქტივდება Ca^{2+} -ით. CaD იკავშირებს Ca^{2+} -კალმოდულინს C ტერმინალურ მდგომარეობაში რასაც თან სდევს:

1. CaD-ის აქტინთან ურთიერთქმედების შედეგად, აქტინის კონფორმაცია იცვლება ისე, რომ ადვილდება ტროპომიოზინის (TM) დაკავშირება მიოზინის თავებთან.

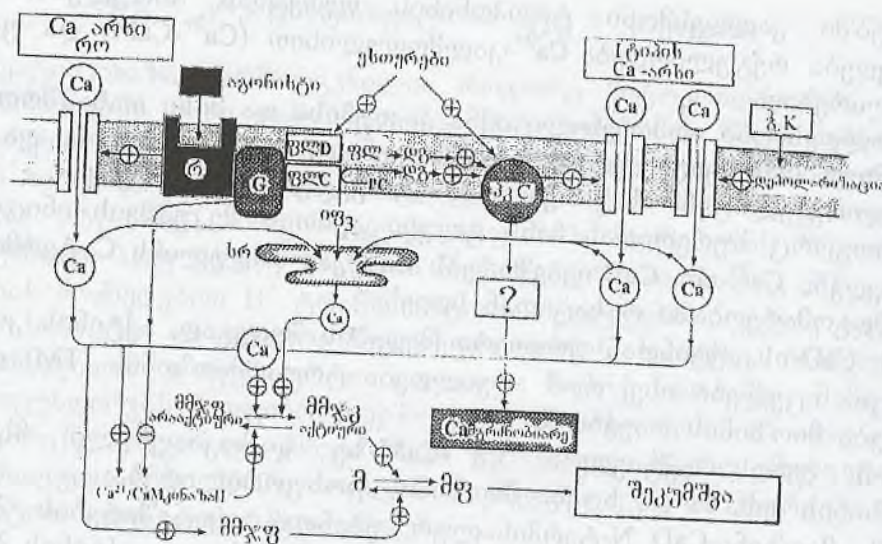
ამ დროს აქტივდება Ca^{2+} -CaM-ზე დამოკიდებული მსუბუქი მიოზინის კინაზა და ხდება მიოზინის ფოსფორილირება;

2. მიოზინი-CaD N-ტერმინალურ უბანთან დაკავშირების შემდეგ ორ ფუნქციას ასრულებს: აახლოებს მიოზინისა და აქტინის ბოჭკოებს ერთმანეთთან და ააქტივებს ატფ-აზას. შედეგად იზრდება Ca^{2+} -ზე დამოკიდებული და დამოუკიდებელი ფოსფორილირება.

ციტოპლაზმური Ca^{2+} -ის კონცენტრაციის შემცირება იწვევს გლუვი კუნთის მოღუნებას, რასაც თან სდევს მიოზინის თავის დეფოსფორილირება.

სურათის მიხედვით CaM ცენტრალურ როლს ასრულებს CaD-ს მოქმედების რეგულაციაში. როგორც გაირკვა CaM 10-ჯერ უფრო მაღალი თვისობით ურთიერთქმედებს CaD-თან, რამაც პრაქტიკულად გააქარწყლა აზრი იმის შესახებ, რომ CaD და CaM-ს შორის ურთიერთქმედება მხოლოდ CaM-ის მაღალი კონცენტრაციის პირობებშია დასაშვები.

აქედან გამომდინარე გაკეთებული იქნა დასკვნა, რომ გლუვი კუნთების შეკუმშვაში CaM-ს განსაკუთრებული როლი CaD-ის ფოსფორილირების გზით რეალიზდება. გლუვი კუნთების შეკუმშვის რეგულატორული მექანიზმები სისხლძარღვების გლუვი კუნთის მაგალითზე სქემატურადაა მოცემული სურათზე 13.4.2.



სურათი 13.4.2. სისხლძარღვის გლუვი კუნთის შეკუმშვისას უჯრედშიდა მეტაბოლური სიგნალების გადაცემის გზები. Ca რო არხი - კალციუმის არხის ოპერატიული რეცეპტორი; მ - მიოზინი; მფ - ფოსფორილირებული მიოზინი; მმჯკ - მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის კინაზა; მმჯფ - მიოზინის მსუბუქი ჯაჭვის ფოსფატაზა; ფლ - ფოსფოლიაზა; ფლC - ფოსფოლიაზა C; ფლD - ფოსფოლიაზა D; დგ - დიგლიცერიდი; პკC - პროტეინკინაზა C; რ - რეცეპტორი; კამ - კალმოდულინი (CaM); + - სტიმულაცია; მინუსი - შეკავება.

ძალზე საინტერესო აღმოჩნდა კუნთოვანი ქსოვილის სხვადასხვა სახით დატვირთვის დროს ენერგიის წყაროების საკითხი. მარტივი გათვლებით ნაჩვენები იქნა, რომ 100 მ-ზე მორბენალი სპრინტერისა და მარათონელის უზრუნველყოფა ენერგიით საკმაოდ განსხვავებული ენერგეტიკული წყაროებით ხდება. სპრინტერის გარბენისას კუნთების ძირითადი ენერგეტიკული წყაროა ატფ, კრეატინფოსფატი და ნაწილობრივ, გლიკოლიზი. როგორც უკვე აღვნიშნეთ კრეატინფოსფატი უზრუნველყოფს კუნთებში ატფ-ის მაღალ დონეს, რის გამოც, კუნთის ფიზიკური დატვირთვის დროსაც კი ატფ-ის შემცირება არ შეინიშნება ვიდრე არის კრეატინფოსფატის მარაგი. სპრინტერის გარბენისას გლიკოლიზის სიჩქარე დაახლოებით 1000-ჯერ იზრდება.

სპრინტერისაგან განსხვავებით, მარათონელთა კუნთების ენერგეტიკული უზრუნველყოფა დროში გახანგრძლივებულია და ნახშირწყლების აერობული გარდაქმნის დროს სინთეზირებულ ატფ-ზეა დამოკიდებული. ამ შემთხვევაშიც გლუკოზით, აცეტილ-კოA-თი და ნადH-თა და ფადH₂-ით კრებსის ციკლისა და სუნთქვის ჯაჭვის უზრუნველყოფა ადრენალინის თანაობაზეა დამოკიდებული, რომელიც მაქსიმალურად აზრუნველყოფს კუნთის ენერგეტიკულ მოთხოვნილებას.

ლურად ააქტივებს გლიკოგენის დაშლას და მაქსიმალურად უზრუნველყოფს სისხლის გაჯერებას გლუკოზით ვიდრე გაგრძელდება მორბენალის ფიზიკური დატვირთვა.

ამგვარად, წარმოდგენილი მონაცემებით მტკიცდება, რომ კუნთოვანი ქსოვილის სარკომერის სტრუქტურული და ბიოქიმიური ცვლილებები და კუნთის შეკუმშვის ენერგეტიკული უზრუნველყოფა ხდება მიზანმიმართულად და სრულ შესაბამისობაშია "შეცურების" მოდელით გათვალისწინებულ ყველა მოთხოვნასთან, რაც კარგადაა დასაბუთებული ელექტრონული მიკროსკოპიითა და ბიოქიმიური გამოკვლევებით.

13.5. ნერვული ქსოვილის შეკუმშვადი ცილები

უკანასკნელ ხანებში განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო ნერვულ ქსოვილში აღმოჩენილმა არაკუნთოვანი ქსოვილის შეკუმშვადმა ცილებმა, რომლებიც აქტიურად მონაწილეობენ უჯრედებსა და ქსოვილებში მიმდინარე რთულ პროცესებში.

4 ათეული წლის წინ პუცკინის მიერ თავის ტვინიდან პირველად იყო გამოყოფილი მიოზინის მსგავსი ცილა ნეიროსტენინი. შემდგომში გაირკვა, რომ შეკუმშვადი უნარის მქონე ცილები ფართოდ არის გავრცელებული ცხოველთა ნერვულ ქსოვილში და მათ დიდი ბიოლოგიური მნიშვნელობა ენიჭება. ტერმინი ნეიროსტენინი წარმოსდგება ნეირინისა და სტენინისაგან, რაც შესაბამისად აქტინის და მიოზინის სინონიმებია.

ნეირინი და სტენინი ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით კუნთოვანი ქსოვილის შეკუმშვადი ცილების ანალოგებია, ამიტომ, მათი გამოყოფისა და გასუფთავების მიზნით გამოიყენებული იქნა გუბა-შტრაუბეს მიერ მოწოდებული კუნთოვანი ქსოვილიდან აქტომიოზინის ექსტრაქციის კლასიკური, ნაწილობრივ მოდიფიცირებული მეთოდი: ნერვული ქსოვილის ჰომოგენატს ამუშავებენ ბიკარბონატის ბუფერზე (pH 8.2) დამზადებულ 0.6 მოლარობის კალიუმის ქლორიდის ხსნარით. ამ დროს ხდება აქტომიოზინის მსგავსი ცილა ნეიროსტენინის ექსტრაქცია, რომელიც გამოილექება კალიუმის ქლორიდის 0.06 მოლარობამდე ბიდისტილატით განზავებისას. აღწერილი მეთოდით მიღებული ნეიროსტენინის გამოსავალი საერთო ცილების რაოდენობის 3%-ს არ აღემატება. ნეიროსტენინი გამოყოფილია სინაპტოსომებიდან, მიკროსომებიდან და უჯრედის ბირთვის უხეში ფრაქციიდან.

1979 წელს თავის ტვინის გლიური უჯრედებიდან პირველად იქნა გამოყოფილი ნეიროსტენინის ანალოგი გლიოსტენინი (ალექსიძე, მაისოვი, ჭიპაშვილი, რაევსკი, 1979), რომელსაც განსაკუთრებული როლი ენიჭება გლიური უჯრედების პულსაციის მექანიზმებსა და ტროფიკულ ფუნქციაში.

ნეიროსტენინი განსაკუთრებით ჭარბად არის წარმოდგენილი ნერვულ დაბოლოებებში, სადაც მისი რაოდენობა საერთო ცილების 8-10%-ს შეადგენს. იმუნოქიმიური მეთოდებით დადგენილია ნეიროსტენინის სახეობრივი სპეციფიკურობა.

კუნთოვანი ცილების კვლევის მაღალმა მეთოდურმა დონემ და პრაქტიკულმა გამოცდილებამ განაპირობა ის, რომ ნერვული ქსოვილიდან უმოკლეს ვადებში იქნა გამოყოფილი ნეირინი, სტენინი და სხვა მინორული ცილები, რომელთა დახმარებით შესაძლებელი გახდა არაკუნთოვან ქსოვილებში კუნთის შეკუმშვის ხელოვნური მოდელის შექმნა. ნეიროსტენინის სახსიათებს სუპერპრეციპიტაციის უნარი. სუპერპრეციპიტაციას საფუძვლად უდევს ნეირინის და სტენინის აგრეგაცია, რასაც ხშირად კუნთის შეკუმშვასთან აიგივებენ. ოპტიკური ხელსაწყოების საშუალებით რეგისტრირებულია ნეიროსტენინის აგრეგაცია მაგნიუმის იონების თანაობისას და მისი ნაწილობრივი დეპოლიმერიზაცია მონომერებად (დეზაგრეგაცია) ატფ-ის (3-4 მოლი) დამატების პირობებში. აგრეგაციის და დეზაგრეგაციის პროცესი შექცევადია. სრული შექცევადობა აღინიშნება მაშინ, როცა მაგნიუმის იონების და ატფ-ის შეფარდება 1-ის ტოლია. მაგნიუმის იონების და ატფ-ის შეფარდების შეცვლით შესაძლებელია მიზანმიმართულად ვაწარმოთ აგრეგაციისა და დეზაგრეგაციის პროცესი (ალექსიძე, გოგუაძე, ჭიპაშვილი 1979).

ნეიროსტენინის კომპლექსის წარმოქმნაში მონაწილეობენ აგრეთვე არაშეკუმშვადი ცილებიც, რომელთა ზემოქმედება პრაქტიკულად კალციუმის იონების მობილიზაციასთანაა დაკავშირებული. ცნობილია, რომ კალციუმის იონებით გააქტივებული ტროპონინ-ტროპოსტენინის სისტემა ინდუცირებს აქტინთან ტროპოსტენინის დაკავშირებას. ამ გზით გააქტივებული ნეირინი ადვილად უკავშირდება სტენინს. ნეიროსტენინის კომპლექსის წარმოქმნას ააქტივებს აგრეთვე კალციუმის იონების დამაკავშირებელი ცილა კალმოდულინი. Ca^{2+} - კალმოდულინის გავლენით აქტივდება Ca^{2+} -დამოკიდებული პროტეინკინაზა. მისი მეშვეობით ხდება სტენინის მსუბუქი პროტომერის ფოსფორილირება, შედეგად, ადვილდება სტენინთან ნეირინის დაკავშირება. ნეიროსტენინის კომპლექსის წარმოქმნის გაადვილება ნაჩვენებია სპეციფიკური პროტეინკინაზათი ნეირინის ფოსფორილირების პირობებში.

ნეირინიდან და სტენინიდან ნეიროსტენინის წარმოქმნის რეგულაციაში მონაწილეობს Ca^{2+} -დამოკიდებული რეგულატორული ცილები, რომელთა შორის აღსანიშნავია ტროპონინ-ტროპოსტენინის სისტემა, აქტინი და კალმოდულინი.

მიოზინის მსგავსად, ნეიროსტენინი ხასიათდება Ca^{2+} , Mg^{2+} -ატფ-აზური აქტივობით. ატფ-აზური აქტივობა განსაკუთრებით ძლიერდება მაგნიუმის იონების ხსნარის დაბალი იონური ძალის პირობებში, ატფ-აზა მკვეთრად აქტივდება KCl-ის მაღალი იონური ძალის პირობებში (0.6 მოლი/ლ), კალციუმის იონების თანაობისას.

13.5.1. ნეირინი

ნეირინი გამოყოფილია თავის ტვინის აცეტონური ფხვნილიდან ნეიროსტენინის დისოციაციის გზით 0.6 მოლური KCl-ისა და 1 მოლი ატფ-ის თანაობისას. ნეირინის გამოსავალი 0.2-დან 20%-ის ფარგლებში მერყეობს. ის შედარებით ჭარბი რაოდენობითაა ცხოველების ემბრიონში (15-20%). პოსტნატალური განვითარების შესაბამისად ნეირინის რაოდენობა თავის ტვინში მცირდება. ზრდასრულ ორგანიზმში ის საერთო ხსნადი ცილების 6%-ს შეადგენს. ნეირინი ლოკალიზებულია სინაპსისა და აქსონის მემბრანებში, მიკროსომებში, სინაპსურ ვეზიკულებში და სხვ. მისი მოლეკულური მასა საშუალოდ 42-47kDa-ს ფარგლებში მერყეობს.

ნეირინში, ისე როგორც აქტინში, ჰისტიდინი მეთილირებულია (3-მეთილჰისტიდინი). ნეირინი შეიძლება იყოს გლობულურ და ფიბრილურ მდგომარეობაში. წონასწორობა დამოკიდებულია გარემოს იონურ შედგენილობაზე. ატფ-ის, მაგნიუმისა და კალციუმის ქლორიდის თანაობისას გლობულური ნეირინი ადვილად გარდაიქმნება ფიბრილურ ნეირინად.

ნეირინის სინთეზი წარმოებს ნეირონული და გლიური უჯრედების სხეულში. ეს პროცესი აქტივდება ნერვული ქსოვილის ზრდის მასტიმულირებელი ფაქტორებით. *In vitro* პირობებში იზოლირებული ბირთვებით ნეირინის სინთეზის გააქტივება აღინიშნა საინკუბაციო არეში pH5 ენზიმის დამატებისას. ნეირინის სინთეზი კორელირებს სინაპტოგენეზთან, რაც იმითაც მტკიცდება, რომ ახალშობილში ნეირინის რაოდენობა მეტია, ვიდრე ზრდასრულ ორგანიზმში.

13.5.2. სტენინი

თავის ტვინში სტენინის შემცველობა საერთო ცილების 0.07%-ია. გარკვეულ სტრუქტურებში მისი რაოდენობა 5%-ს აღწევს. სტენინი წარმოდგენილია ნეირონებში, სინაპტოსომებში (3.5%), სინაპსურ მემბრანებში (2.2%), სინაპსურ ვეზიკულებში (4.3%), სინაპტოსომების ციტოპლაზმაში (3.9%), აქსოპლაზმაში (1%). სტენინი ხასიათდება Ca^{2+} -ატფ-აზური და ქოლინესთერაზული აქტივობით, აღინიშნება აგრეთვე კალიუმზე და ედტა-ზე (ეთილენდიამინტეტრაამონიუმი) დამოკიდებული ატფ-აზური აქტივობა. სტენინის მოლეკულური მასა 470kDa-ია. შედგება მსუბუქი და მძიმე სუბერთეულებისაგან, რომელთა მოლეკულური მასები შესაბამისად 16-17 და 170-200kDa-ია.

13.5.3. ტროპოსტენინი

ტროპოსტენინი გამოყოფილი იყო ძუძუმწოვრების თავის ტვინიდან. შედგება ორი ტოლი მოლეკულური მასის მქონე სუბერთეული-

საგან. მისი ლოკალიზაცია თანხმდება ნერვულ ქსოვილში ნეირინის განაწილებას, უმეტესად წარმოდგენილია ნეირონის მიკროფილამენტებში, რომელიც ასოცირებულია პრესინაპსურ მემბრანებთან. ტროპოსტენინი აღმოჩენილია სინაპსურ ვეზიკულებში (3%). სინაპტოსომებში მისი რაოდენობა ცილების საერთო რაოდენობის 7%-ია.

13.5.4. ტროპონინის კომპლექსი

ტროპონინის კომპლექსი გამოყოფილია ძუძუმწოვრების თავის ტვინიდან. შედგება 3 ფრაქციისაგან: I, T, C. დღეისათვის უკეთ არის შესწავლილი ტროპონინ C-ს ბიოქიმიური როლი. ტროპონინ C ააქტივებს ტროპონინის კომპლექსის ატფ-აზას და წარმოქმნის კომპლექსებს ნეიროსტენინთან და ტროპონინ I-თან.

ტროპონინ C ლოკალიზებულია სინაპსურ მემბრანებში, აქსონში. შედარებით მცირე რაოდენობითაა ნანახი გლიურ უჯრედებში. ცდებში *in vitro* ტროპონინის სინთეზი ძლიერდება საინკუბაციო არეში საფალიეს სახით კუნთოვანი ტროპონინის დამატების შედეგად.

ტროპონინ-ტროპოსტენინი აკავებს ნეიროსტენინის წარმოქმნას ნეირინისა და სტენინისაგან. აგზნების დროს, კონფორმაციული ცვლილებების შედეგად, ეს ბარიერი იხსნება.

13.5.5. α -აქტინინი

α -აქტინინი გამოყოფილია სინაპსური ვეზიკულებიდან. მისი მოლეკულური მასა 100kDa-ია. ის უპირატესად იმ უბნებშია, სადაც ნეირონის მიკროფილამენტები კავშიდებიან უჯრედის მემბრანებთან. α -აქტინინის გავლენით ხდება ნეირინისა და სტენინის ურთიერთქმედების მოდულაცია. ადვილად უკავშირდება ფიბრილურ ნეირინს და ტროპოსტენინს. შესაბამისად, α -აქტინინის გავლენით ჩქარდება უჯრედში მიკროფილამენტების წარმოქმნა.

პრობლემური კითხვები:

1. დახაზეთ კუნთის შეკუმშვადი ერთეულის სტრუქტურა, მიუთითეთ სად არის ლოკალიზებული მიოზინი და აქტინი.
2. სქემატურად წარმოადგინეთ მიოზინის შენება. რომელ მერომიოზინს ახასიათებს ატფ-აზური აქტივობა?
3. განმარტეთ თუ რაში მდგომარეობს კუნთის შეკუმშვის ჰაქსლისეული მოდელი.
4. ჩამოთვალეთ კუნთის შეკუმშვაში მონაწილე ცილები.
5. განმარტეთ გლუვი კუნთის შეკუმშვის მექანიზმის არსი.
6. რა როლს ასრულებს ატფ და კრეატინფოსფატი კუნთის შეკუმშვაში?
7. ჩამოთვალეთ და დაახასიათეთ ნერვული ქსოვილის არაკუნთოვანი შეკუმშვადი ცილები.

თავი მეთოთხმეტი

იმუნოქიმია

14. იმუნოქიმიის საფუძვლები

იმუნოქიმია არის მეცნიერება რომელიც სწავლობს იმუნური ფენომენის ქიმიურ საფუძვლებს, რომელთა მეშვეობით შეიცნობა "საკუთარი" და "უცხო" ნივთიერებები ე.წ. ანტიგენები და ხდება ორგანიზმიდან მათი განდევნა - განადგურება. "საკუთარი" და "უცხო" ნივთიერებების შეცნობის მიზნით ყველა უჯრედზე წარმოდგენილია "საკუთრივ შეცნობადი" სამიზნე მოლეკულები.

ჯერ კიდევ რამდენიმე საუკუნის წინ შენიშნეს, რომ ინფექციური დაავადების გადატანის შემდეგ ადამიანებში იზრდებოდა მის მიმართ გამძლეობა. ჩვენს წელთაღრიცხვამდე 430 წელს ისტორიკოსი ფუკიდი იდი წერდა: "ყველაზე მეტად ტანჯვა და სიკვდილი შეიწყალებს მათ, ვინც უკვე გამოჯანმრთელდა ავადმყოფობისაგან, შავი ჭირი არასოდეს აავადებს ადამიანს ორჯერ". ისტორიკოს პროკოფის მიხედვით: "შავი ჭირი დაბრუნდა, მაგრამ ის პრაქტიკულად არ შეხებია იმ ადამიანებს, რომლებიც ადრე განსაკუთრებით მძიმედ იყვნენ დაავადებული შავი ჭირით". მოგვიანებით ამ მოვლენას ექიმმა რაზესმა იმუნიტეტი (ლათინურად - *immunitas*) უწოდა. იმუნიტეტისადმი მიძღვნილი ნაშრომებისათვის 1908 წელს ილია მეჩნიკოვსა და პაულ ერლიხს მიენიჭათ ნობელის პრემია.

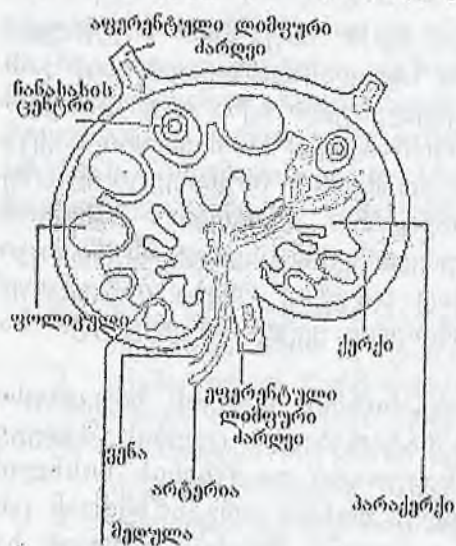
იმუნოლოგია, როგორც მეცნიერება, მე-19 საუკუნის მიწურულს ჩამოყალიბდა, როცა გამოვლენილი იქნა სხვადასხვა დაავადების გამომწვევი. პირველი ასეთი ცდა განხორციელებული იქნა ლუი პასტერის მიერ 1880 წელს. დადგენილი იქნა, რომ სუსტი ან მკვდარი ბაქტერიებით აცრების შედეგად ძლიერდება ადამიანის იმუნიტეტი და შესაძლებელი ხდება დაავადების თავიდან აცილება. შემდგომში, ფართო მასშტაბიანი კვლევის საფუძველზე დაინერგა იმუნიზაციის, შრატული თერაპიის პრაქტიკა, რაც დღემდე რჩება ინფექციურ დაავადებათა წინააღმდეგ ბრძოლის ერთ-ერთ ყველაზე ეფექტურ საშუალებად.

იმუნური მექანიზმით ცოცხალი ორგანიზმის დაცვის საუკეთესო მაგალითებია ბოცვერსა და თაგვებზე ჩატარებული ცდების შედეგები. ბოცვერებში ინექცირებული იქნა საკუთარი და ცხენის სისხლის შრატის ალბუმინის ნარევი. მეშვიდე დღეს მოხდა ორგანიზმიდან ცხენის შრატის ალბუმინის ინტენსიური განდევნა. შრატის ნარევის ხელმეორედ შეყვანისას ცხენის ალბუმინის განდევნა უფრო სწრაფი ტემპით წარიმართა. აქედან ჩანს, რომ ბოცვერის ორგანიზმმა გაარჩია საკუთარი და უცხო ალბუმინი, დაიმასხვორა უცხო ნივთიერება და

ხელმეორედ ინექციისას განსაკუთრებით სწრაფად იქნა რეალიზებული იმუნური პასუხი (იმუნური მეხსიერება). როცა წმინდა ხაზის (ინბრიდული) ზრდასრულ თაგვებზე მოახდინეს საკუთარი და განსხვავებული ხაზის კანის ტრანსპლანტაცია, ორივე ტრანსპლანტანტი ჯერ შეხორცდა, ხოლო ორი კვირის შემდეგ, უცხო ტრანსპლანტანტის ირგვლივ ჭარბი რაოდენობით დაგროვდა ლეიკოციტები და ინბრიდული ტრანსპლანტანტისაგან განსხვავებით, 3-4 დღის განმავლობაში ის განიდევნა.

იმუნური სისტემის კიდევ ერთი საგულისხმო თვისებაა უცხო ნივთიერებისადმი ტოლერანტობა, რაც განვითარებად ჩანასახში უცხო ნივთიერების შეყვანის პირობებში ყალიბდება. როდესაც ჩანასახში გენეტიკურად უცხო სისხლი შეიყვანეს, დონორის ქსოვილებისა და ორგანოების მიმართ გაძლიერდა ტოლერანტობა. შეძენილი, სპეციფიკური იმუნიტეტის პრინციპების საფუძველზე შეიქმნა დაავადებების მიმართ წინასწარი თავდაცვის ორიგინალური მეთოდი - ვაქცინაცია. ვაქცინაციის შედეგად, უცხო სხეულის (ანტიგენი) მიმართ იწყება იმუნოგლობულინების-ანტისხეულების ინდუქციური სინთეზი. ვაქცინაცია დღეს ფართოდ გამოიყენება მედიცინაში ისეთი მძიმე დაავადებების წინააღმდეგ, როგორიცაა დიფტერია, ყვავილი, პოლიომიელიტი, ტუბერკულოზი, ციმბირული წყლული და სხვა. დაავადებების მიმართ ვაქცინაციის გამოყენების შედეგად რიგ ქვეყნებში საერთოდ მოიხსნა ზოგიერთი ინფექციური დაავადება.

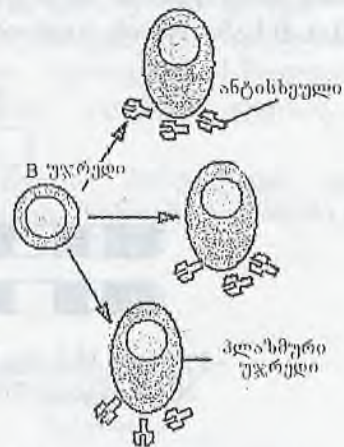
იმუნოგლობულინები ანუ ანტისხეულები ცხოველებისა და ადამიანების ინფექციური დაავადებებისაგან დაცვის განსაკუთრებული მნიშვნელობის ცილებია. მათი სინთეზი და ბიოლოგიური აქტივობის ფორმირება ხდება ცენტრალურ (მკერდუკანა ჯირკვალი, ძვლის ტვინი) და პერიფერიულ ლიმფოიდურ ორგანოებში (ადენოიდები, ნუშისებრი ჯირკვალი, წვრილი ნაწლავის პეიერის ფოლაქები, ბრმა ნაწლავის დანამატი - აპენდიქსი, ელენთა, ლიმფური კვანძები). ერთ-ერთი ასეთი კვანძი წარმოდგენილია სურათზე 14.1.



სურათი 14.1. ლიმფური კვანძის სქემა.

იმუნოლოგიურ კვლევაში დიდი მნიშვნელობა ჰქონდა ანტისხეულების წარმოქმნის, ბერნეტისეული კლონური თეორიის დამუშავებას, რომლის მიხედვით ანტისხეულები კავშირდება ანტიგენთან და იწყება უჯრედის კლონური პროლიფერაცია, მოცემული ანტიგენისადმი ფენოტიპ-

ურად ერთგვაროვანი ანტისხეულების სინთეზი. უჯრედების ნაწილი ფორმირდება ანტისხეულების წარმოქმნელ უჯრედებად, ნაწილი კი რჩება საწყის მდგომარეობაში, როგორც იმუნოლოგიური მეხსიერების მატარებელი. მათი შემდგომი გააქტივებისას ძლიერდება მეორადი იმუნოლოგიური პასუხი.



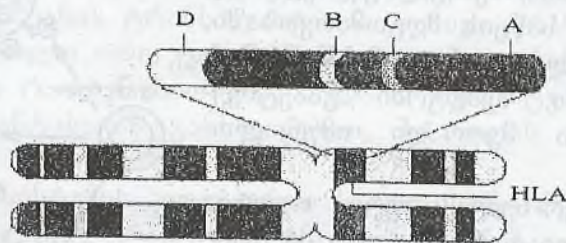
დღეს, კლონურ-სელექციური თეორია ფართოდ არის აღიარებული და, მიუხედავად ზოგიერთი სადაო საკითხისა, იმუნოლოგიური მრავალფეროვნების თეორია მაინც ინარჩუნებს პრიორიტეტს. იმუნური პასუხი ორი სახისაა - ჰუმორული (B

ლიმფოციტები) და უჯრედული (T ლიმფოციტები). ჰუმორული პასუხი გამოიხატება B ლიმფოციტებზე ანტიგენის ზემოქმედების საპასუხოდ ანტისხეულების სინთეზის გაძლიერებაში. B ლიმფოციტები კავშირდება ანტიგენის ფრაგმენტის სპეციფიკურ მარკერთან II კლასის ცილა რეცეპტორით. თავის მხრივ ის შეიცნობა T უჯრედების რეცეპტორით, შედეგად, ხდება T უჯრედების გააქტივება, ლიმფოკინების, კერძოდ, ინტერლეიკინების გამოყოფა, რომელთა მეშვეობით B ლიმფოციტები გარდაიქმნება პლაზმურ უჯრედებად და იწყება ანტისხეულების სეკრეცია (იხ. სურათი).

ანტისხეულები ცირკულირებენ სისხლში და უკავშირდებიან ანტიგენს. ანტიგენთან ანტისხეულის დაკავშირებით აღვილდება წარმოქმნილი კომპლექსის ფაგოციტების რეცეპტორებით შეცნობა, დაკავშირება, შთანთქმა და მონელება.

ანტიგენი უცხო გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელი სუბსტანციაა, რომლითაც უზრუნველყოფა იმუნური პასუხების ინიცირება. თუ უცხო ნივთიერება ანტიგენურ თვისებას მხოლოდ ერთი და იგივე სახის ინდივიდებში ამჟღავნებს ის იზოანტიგენური სუბსტანციაა, თუ მსგავს ფუნქციას სხვა ინდივიდების მიმართაც იჩენს, მას ჰეტეროანტიგენი ეწოდება. ანტიგენი შეიძლება იყოს აუტო- ანუ ჰომოლოგიური, ერთი ინდივიდის ანტიგენი, იზოანტიგენი - გენეტიკურად იდენტური ანუ სინგენური ტყუპების ანტიგენები, ალოგენური - ერთი სახის შიგნით სხვადასხვა ინდივიდების ანტიგენები და ჰეტეროანტიგენები - სხვადასხვა სახის ინდივიდების ანტიგენები. საგულისხმოა, რომ ჰომოლოგიურ და იზოანტიგენების შემთხვევაში ორგანოთა ტრანსპლანტაცია წარმატებულია და იმუნური "კონფლიქტი" გამოირიცხება. როგორც წესი, ერთი ანტიგენით ხდება ლიმფოციტების სხვადასხვა კლონის სტიმულირება, რაც განაპირობებს ანტისხეულების მრავალფეროვნებას. დღეისათვის გამოვლენილია ორგანიზმის სხვადასხვა ორგანოებისა და ქსოვილების სპეციფიკური, ე.წ. ორგანო- და ქსოვილ-სპეციფიკური ანტიგენები. ადამიანის ლეიკოციტებში აღმოჩენილი იქნა

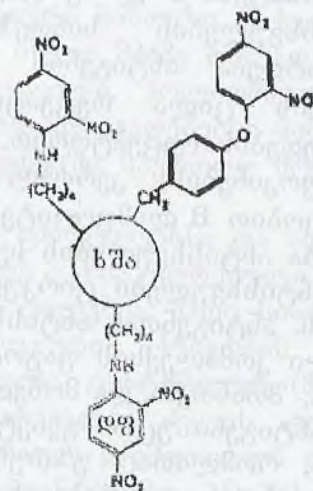
რამდენიმე ტიპის ანტიგენი (human leucocyte antigens): HLA-A, B, C და HLA-D სამი ტიპის. საერთო ჯამში, მათი რაოდენობა 10.000-ს აღემატება.



სურათი 14.2. მეექვსე (6) ქრომოსომაში ლოკალიზებული ანტიგენების (HLA A, B, C, D) მასითეზირებელი გენები.

HLA-A, B, C და D ანტიგენების მასინთეზირებელი უბნები სქემატურად წარმოდგენილი სურათი 14.2.

ანტიგენის ზედაპირის იმ უბანს, რომელიც ურთიერთქმედებს ანტისხეულთან ან იმუნურ უჯრედებთან, ანტიგენური დეტერმინანტი ეწოდება. მოლეკულები, რომლებიც აგრეთვე უკავშირდებიან ანტისხეულებსა და იმუნურ უჯრედებს, მაგრამ არ იწვევენ იმუნურ პასუხებს, ჰაპტენის სახელითაა ცნობილი. ჰაპტენისადმი ანტიგენური თვისების მინიჭების მიზნით მას ქიმიურად აკავშირებენ შესაფერის მაკრომოლეკულურ მატარებელთან. იმუნოლოგიურ ექსპერიმენტებში ჰაპტენის სახით შეიძლება გამოყენებული იქნეს დინიტროფენოლი (დფ), ხოლო მატარებლად – ხარის შრატის ალბუმინი (ხშა).



ხშა-დფ ანტიგენი

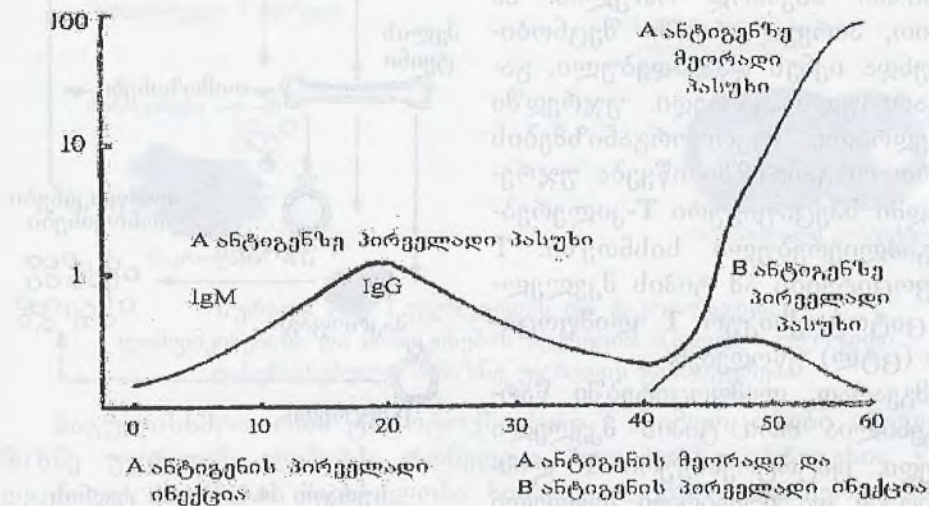
ანტისხეულების მოსამზადებლად ახდენენ ბოცვრის იმუნიზაციას ხშა-დფ-ის ინექციით. იმუნიზაციის პირველ დღეებში ძლიერდება M იმუნოგლობულინის კლასის (IgM) ანტისხეულების სინთეზი.

ანტიგენის შეყვანიდან 10 დღის შემდეგ აღინიშნება 150kDa მოლეკულური მასის მქონე G იმუნოგლობულინის (IgG) რაოდენობის მატება. დაახლოებით 3 კვირის შემდეგ იმუნოგლობულინის რაოდენობა გადის პლატოზე.

ანტისხეულების გამოყოფის მიზნით აგროვებენ იმუნიზირებული ბოცვრის სისხლს. სისხლის 1 მლ შრატში ხშა-დფ-ის მიმართ ანტისხეულების რაოდენობა დაახლოებით 1 მგ-ია.

იმუნიზირებული ბოცვერის სისხლის დფ-ის სვეტზე აფინური ქრომატოგრაფიის შემდეგ, იმოხილებული ანტისხეულების ელუციას ახდენენ დფ-ის ხსნარის ჭარბი რაოდენობით. აგროვებენ ხმა-დფ-ის მიმართ დფ-ანტისხეულებს და დიალიზით იღებენ დფ-საგან თავისუფალ ანტისხეულებს.

ანტიგენით ბოცვერის იმუნიზაციის დროს პირველადი და მეორადი ჰუმორული პასუხის (ანტისხეულების სინთეზი) დინამიკა მოცემულია სურათზე 14.3.

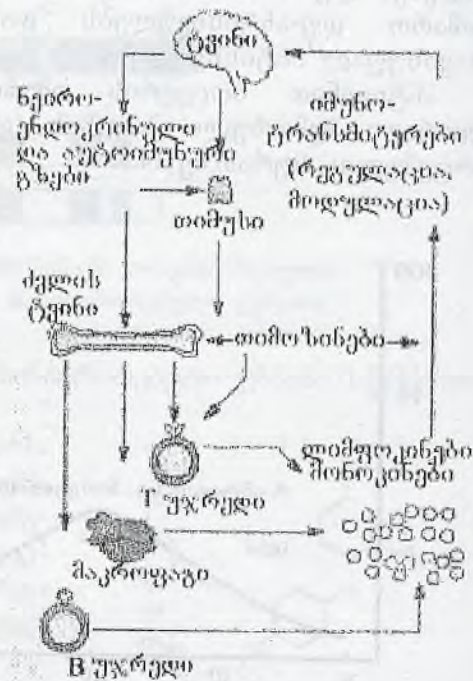


სურათი. 14.3. A და B ანტიგენის ინექციაზე პირველადი და მეორადი პასუხები. ორდინატაზე - ლოგარითმული სკალა (ანტისხეულების წარმოქმნის ფარდობითი ინტენსივობა); აბსცისაზე - დრო დღეებში.

სურათიდან ჩანს, რომ ანტიგენზე პირველადი ჰუმორული პასუხი IgM-ის სინთეზის გაძლიერებაში გამოიხატება, მოგვიანებით კი აღინიშნება სისხლის ძირითადი G გლობულინების (IgG) გაძლიერებული სინთეზი. ლოგარითმულ სკალაზე ანტიგენის მიმართ იმავე ანტიგენზე (A) მეორადი ჰუმორული პასუხი დაახლოებით 100-ჯერ აღემატება მის პირველად პასუხს, მაშინ როცა იმუნიზირებულ ცხოველებში სხვა ანტიგენზე (B) ჰუმორული პირველადი პასუხი ტრადიციულად მინიმალური რჩება. რაც შეეხება ნერვულ ქსოვილს, თავის ტვინის მაგალითზე ნაჩვენებია რომ თავის ტვინის ანტისხეულებით უზრუნველყოფაში ჩართულია მთელი ორგანიზმის იმუნური სისტემა (სურათი 14.5).

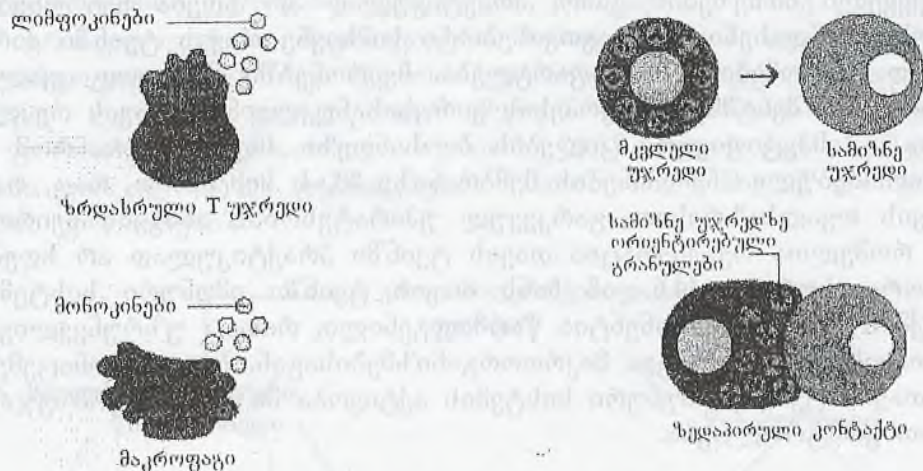
ანტიგენთან ურთიერთობის მეორე გზაა უჯრედული ტიპის იმუნური პასუხი, რომელიც დაკავშირებულია სპეციალიზირებული უჯრედების წარმოქმნასთან, რომლებიც ორგანიზმის უჯრედების ზედაპირზე რეაგირებენ ანტიგენთან და შემდგომში ხდება მათი განადგურება მაკროფაგების მოქმედებით. ამ ტიპის უჯრედებს ბუნებრივ მკვლევებს - კილერებს (NK) უწოდებენ. მექანიზმი საკმაოდ რთულია. ამ მიზნით, პირველ რიგში შეცნობილი უნდა იქნეს დაავადებული, გადაგვარებული უჯრედი. უჯრედში მოხვედრილი მიკროორგანიზმების მიმართ ორგანიზმში იწყება უჯრედისადმი სპეციფიკური T-კილერების გაძლიერებული სისნთეზი. T ლიმფოციტების ამ ტიპის მკვლევებს ციტოტოქსიკურ T ლიმფოციტებს (ცტლ) უწოდებენ.

ამგვარად, ლიმფოციტებში წარმოდგენილია ორი ტიპის მკვლელი უჯრედი, ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტები და ბუნებრივი მკვლელი უჯრედები. ციტოტოქსიკური T უჯრედების მოქმედებისათვის აუცილებელი პირობაა სპეციფიკური ანტიგენის შეცნობა, მაშინ როცა ბუნებრივი მკვლელი უჯრედებისათვის (NKC) ასეთი წინაპირობა არ არსებობს. ორივე ტიპის უჯრედში წარმოდგენილია ქიმიური ნივთიერებების შემცველი გრანულები, რომელთა მეშვეობით ხორციელდება შეცნობილ უცხო უჯრედების განადგურება. ლიმფოციტები, B და T უჯრედები გამოყოფენ ლიმფოკინებს, მონოკინებს და მაკროფაგები კი მონოკინებს. როცა მკვლელი-უჯრედები ვირუსით დაავადებული უჯრედის შეცნობის მიზნით იყენებენ ვირუსის ანტიგენის საწინააღმდეგოდ გამოშვებულ ანტისხეულებს, ასეთ შემთხვევაში, საქმე გვაქვს ანტისხეულდამოკიდებულ უჯრედულ ციტოტოქსიკურობასთან. სურათზე 14.5. მოცემულია T უჯრედიდან და მაკროფაგიდან შესაბამისად ლიმფოკინებისა და მონოკინების სეკრეცია და დასენიანებული სამიზნე უჯრედის მკვლელი უჯრედით განადგურება. ლიმფოკინები ანტისხეულებისაგან განსხვავებული ხსნადი ფაქტორებია, რომლებიც ანტიგენთან ურთიერთქმედებისას გამოიყოფა სენსიბილიზირებული



სურათი 14.4. თავის ტვინის იმუნურ უზრუნველყოფაში მონაწილე სისტემები.

ლიმფოციტებიდან. მონოკინები, აგრეთვე ხსანადი ფაქტორებია, გამოიყოფა მონოციტებიდან და მაკროფაგებიდან და მარეგულირებელ გავლენას ახდენენ სხვა უჯრედებზე.



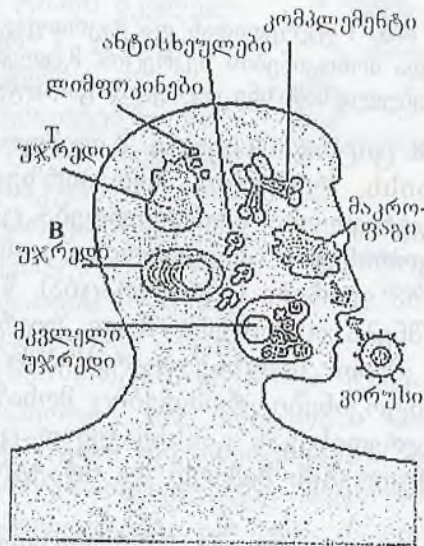
სურათი 14.5. T უჯრედიდან და მაკროფაგიდან ლიმფოკინებისა და მონოკინების სეკრეცია. მკვლელი უჯრედით დასენიანებული სამიზნე უჯრედის განადგურება.

საგულისხმოა, რომ ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტები იწვევენ სამიზნე უჯრედის ლიზის, რომელთა ზედაპირზე ანტიგენია წარმოდგენილი. უჯრედის მკვლელობა ხორციელდება ცილა პერფორინების მონაწილეობით. პერფორინების პოლიმერიზაციის შედეგად სამიზნე უჯრედში წარმოიქმნება ფორები (პერფორაცია). წყლის ინტენსიურად შესვლის გამო აღინიშნება ოსმოსური შოკი, უჯრედი იღუპება. პარალელურად, ფორების გზით, სამიზნე უჯრედებში შედის პროტეოლიზური ენზიმები და ციტოკინები, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედის დაშლაში. სამიზნე უჯრედისაგან განსხვავებით ცტლ საკმაოდ მდგრადია აღნიშნული ფაქტორების მიმართ და პრაქტიკულად რჩება უვნებელი.

ცტლ-ის ციტოტოქსიკური ეფექტი რეალიზდება სეკრეტირებული ციტოკინებით, γ -ინტერფერონითა (γ -ინფ) და უჯრედის ნეკროზის ფაქტორით (უნფ). γ -ინფ, ისე როგორც სხვა ინტერფერონები, სამიზნე უჯრედებში ააქტივებს სპეციფიკური ცილების სინთეზს, რომელთა საშუალებით კავდება ვირუსის ნუკლეინის მჟავების რეპლიკაცია და ტრანსკრიპცია. ინტერფერონით ძლიერდება აგრეთვე პირველი კლასის ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსის (ჰმე) ანტიგენის ექსპრესია სამიზნე უჯრედებზე. შედეგად, აღვილდება სამიზნე უჯრედების შეცნობა ცტლ-მკვლელებით და მათი სრული განადგურება. სამიზნე უჯრედის რეცეპტორთან უნფ-ის დაკავშირების შედეგად აქტივ-

დება „მდუმარე გენები“, მათ შორის გენეტიკურად დაპროგრამებული თვითმკვლელობის ანუ აპოპტოზის გენი, რაზეც, უპირველეს ყოვლისა, გადაგვარებული უჯრედი რეაგირებს.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ის ფაქტი, რომ ჯერ კიდევ გაურკვეველი მიზეზების გამო, პრაქტიკულად არ ხდება ნეირონების ვირუსებით დასენიანება. ავთვისებიანი სიმსივნე თავის ტვინში ძირითადად გლიომებით შემოიფარგლება. ნეირონებში მხოლოდ კვალის სახით იქნა შენიშნული ჰერპესის ვირუსის ნუკლეინის მჟავას რეპლიკაცია და სპეციფიკური ცილების ბიოსინთეზი. სავარაუდოა, რომ ეს განპირობებულია ნეირონების მემბრანაზე ჰმკ-ს სიმცირით, რაც, თავდაცვის თვალსაზრისით, გარკვეულ უპირატესობას ანიჭებს ნეირონებს, რომელთა რეგენერაცია თავის ტვინში პრაქტიკულად არ ხდება. როგორც სურათი 14.6-დან ჩანს თავის ტვინში იმუნური სისტემის თითქმის ყველა კომპონენტია წარმოდგენილი, რითაც უზრუნველყოფა თავის ტვინის დაცვა მიკროორგანიზმებისაგან. ბოლო მონაცემებით, თავის ტვინში იმუნური სისტემის აქტივობა მიკროგლიური უჯრედებით კონტროლდება.

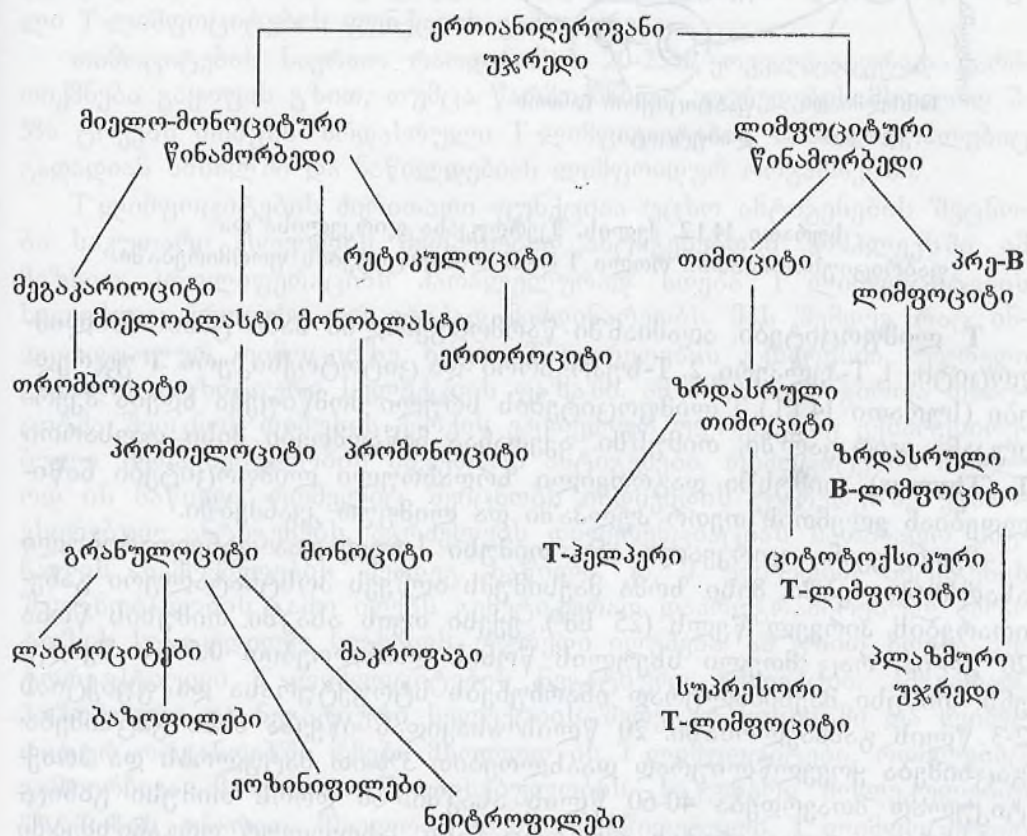


სურათი 14.6. თავის ტვინში იმუნური სისტემის კომპონენტების განაწილება.

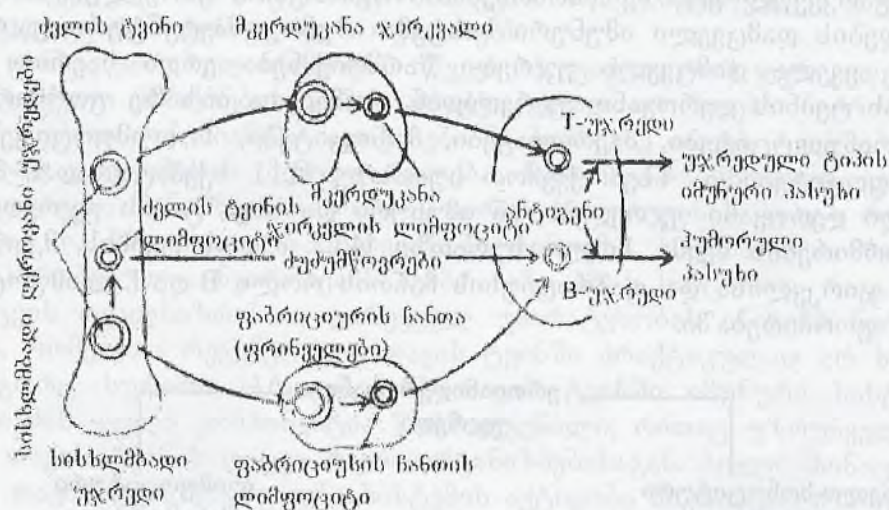
14.1. უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტი

იმუნური სისტემა მრავალი მილიონი ლიმფოციტისაგან შედგება. ისინი პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან ვითარდებიან. აქედან ხდება აგრეთვე სისხლის ყველა უჯრედის, ერითროციტების, ლეიკოციტებისა და ტრომბოციტების წარმოქმნა. ღეროვანი უჯრედები უპირატესად ძვლის ტვინსა (ზრდასრული ადამიანი) და ღვიძლშია

(ჩანასახი). როგორც ჩანს, მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების ევოლუციის გარკვეულ ეტაპზე წარმოიქმნა ორგანოების, ქსოვილებისა და უჯრედების დამცველი იმუნური სისტემა იმუნოკომპეტენტური უჯრედებით. ყველა დამცველი უჯრედი წარმოიქმნება ერთი საერთო – ზურგის ტვინის ღეროვანი უჯრედიდან, რომელთა ბაზაზე ფორმირდება გრანულოციტები, მაკროფაგები, მონოციტები, T ლიმფოციტები, B-ლიმფოციტები და სხვა. ქვემოთ სურათზე 14.1.1. სქემატურადაა მოცემული ღეროვანი უჯრედებიდან იმუნური და სხვა ტიპის უჯრედების ფორმირების სქემა, ხოლო სურათზე 14.1.2. ძელის ტვინის, მკერდუკანა ჯირკვლისა და ფაბრიციუსის ჩანთის როლი B და T ლიმფოციტების ფორმირებაში.



სურათი 14.1.1. ღეროვანი უჯრედიდან ლიმფოციტებისა და სხვა ტიპის უჯრედების ფორმირების სქემა.



სურათი 14.12. ძელის, მკერდუკანა ჯირკვლისა და ფაბრიციუსის ჩანთის როლი T და B-ლიმფოციტების ფორმირებაში.

T ლიმფოციტები. ადამიანში წარმოდგენილია სამი ტიპის T ლიმფოციტი: 1. T-ჰელპერი, 2. T-სუპრესორი და ციტოტოქსიკური T უჯრედები (სურათი 14.1.1). T ლიმფოციტების სრული მომწიფება ხდება მკერდუკანა ჯირკვალში, თიმუსში. აქედანაა ნაწარმოები მისი თავსართი **T (Thymus)**. თიმუსში დაგროვილი ზრდასრული ლიმფოციტები ნაწილდებიან ელენთის თეთრ პულპაში და ლიმფურ კვანძებში.

მკერდუკანა ჯირკვალი ანუ თიმუსი სრულადაა განვითარებული ახალშობილებში, მისი ზომა მაქსიმუმს აღწევს პოსტნატალური განვითარების პირველ წელს (25 სმ³). ექვსი თვის ასაკში თიმუსის წონა 20 გრ-ია, რაც მთელი სხეულის წონის დაახლოებით 0,5%-ს შეადგენს. თიმუსი მაქსიმალურად ინარჩუნებს სტრუქტურასა და ფუნქციას 2-3 წლის განმავლობაში. 20 წლის ასაკიდან იწყება მისი გაცხიმება. გაცხიმება ყოველწლიურად დაახლოებით 3%-ით მატულობს და პრაქტიკულად მთავრდება 40-60 წლის ასაკში. ამ დროს თიმუსი განიცდის სრულ გადაგვარებას. როგორც ჩანს, ცხოველურ ორგანიზმებში თიმუსი არის ის ქსოვილი, რომელიც ყველაზე ადრე ბერდება და კარგავს თავის ფუნქციას.

თიმუსს განსაკუთრებული როლი ენიჭება ორგანიზმის იმუნიტეტის ჩამოყალიბებაში. ცნობილია, რომ როცა თიმუსის განვითარებლობა გენეტიკურადაა განსაზღვრული, ცოცხალ ორგანიზმში არ ხდება T-ლიმფოციტების წარმოქმნა, ბავშვები იბადებიან იმუნოდეფიცი-

ტით და გამოირჩევიან ვირუსული, სოკოვანი და ბაქტერიული ინფექციების მიმართ განსაკუთრებული მგრძნობიარობით.

T ლიმფოციტების მოუმწიფებელი უჯრედები ძელის ტვინიდან თიმუსისაკენ მიემართებიან, მიიღება თიმოციტები, რომლებიც გარს ეკვრიან თიმუსის გარე შრის ეპითელური უჯრედების წანაზარდებს. თიმოციტები მომწიფების პარალელურად გადადიან თიმუსის ტვინოვან შრეში, სადაც ისინი უკავშირდებიან თიმუსის სტრომასა და დენდრიტულ უჯრედებს, მაკროფაგებსა და ფიბრობლასტებს. მიგრირების პროცესში თიმოციტებით გადაიტანება ანტიგენები, ჰორმონები და ციტოკინები. თიმუსის ეპითელური ქსოვილიდან ხდება აგრეთვე "თიმუსის ჰორმონების" პროდუქცია, უჯრედების პროლიფერაცია, დიფერენცირება და ლიმფოციტების ფუნქციის ფორმირება, ზრდასრული T ლიმფოციტების ფუნქციის გაძლიერება.

თიმოციტების საერთო რაოდენობის 20-25% ყოველდღიურად წარმოიქმნება გაყოფის გზით, თუმცა წარმოქმნილი უჯრედების მხოლოდ 2-5% ტოვებს თიმუსს ზრდასრული T ლიმფოციტების სახით, რომლებიც გადადიან სისხლში და ნაწილდებიან ლიმფოიდურ ორგანოებში.

T ლიმფოციტების ძირითადი ფუნქციაა უცხო ანტიგენების შეცნობა საკუთარი ქსოვილის შეთავსებად ანტიგენებთან კომპლექსში. ამ მიზნით პროლიფერაციის პარალელურად ხდება T ლიმფოციტების სელექცია. პროცესი ორ ეტაპად მიმდინარეობს. მას შემდეგ რაც ინდივიდუალურ თიმოციტზე ხდება T უჯრედების ექსპრესია, უჯრედი გადადის პოზიტიური სელექციის ფაზაში. ამ მიზნით საჭიროა თიმოციტმა შეიცნოს თიმუსის ქერქის ეპითელურ უჯრედებზე ექსპრესირებული შეთავსებულობის საკუთარი ანტიგენები. თიმოციტების მხოლოდ ის ნაწილი, რომელიც შეიცნობს ინდივიდის უჯრედებზე ექსპრესირებულ ანტიგენებს, აგრძელებს დიფერენციაციას სათანადო სიგნალის ზემოქმედების შემდეგ. ნაწილი კი, T უჯრედით ანტიგენის შეუცნობადობის გამო იღებს გენეტიკურად დაპროგრამირებულ აპოპტოზის სასიკვდილო სიგნალს, უჯრედი იღუპება. ამ გზით ხდება აუტორეაქტიული T ლიმფოციტების ნეგატიური სელექცია. ამგვარად, პოზიტიური და ნეგატიური სელექციის შედეგად სისხლში და ლიმფოიდურ ორგანოებში რჩება მხოლოდ ის T ლიმფოციტები, რომლებიც გამოირჩევა ქსოვილთა შეთავსებულობის, საკუთარი მოლეკულების შეცნობის უნარით. მხოლოდ ასეთი მომწიფებული T ლიმფოციტები განაპირობებენ ინფექციებისგან დამცველობით ფუნქციას, ორგანიზმის იმუნიტეტს.

მიუხედავად თიმუსის ნაადრევი გადაგვარებისა, საბედნიეროდ, როგორც გაირკვა, T ლიმფოციტების რაოდენობა მაინც რჩება ადრეული ასაკის დონეზე. T ლიმფოციტების პოპულაციის მნიშვნელოვანი ნაწილი სიცოცხლის ხანგრძლივი უნარიანობით გამოირჩევა და არ საჭიროებს მუდმივ განახლებას. ზრდასრულ ორგანიზმში T ლიმფოცი-

იტების რიცხვი, თიმუსის გარეშე, კვლავ მაღალ დონეზე დარჩა. T-ლიმფოციტები ანტიგენტან ურთიერთქმედების შედეგად განიცდიან კლონურ ექსპანსიას, შერჩევით პროლიფერაციას, აღინიშნება აგრეთვე საკვებიდან მოხვედრილი მიტოგენებით მათი გამრავლება, ბლასტ-ტრანსფორმაცია. როგორც ჩანს, თიმუსის გადაგვარების მიუხედავად, მაინც არ ხდება ორგანიზმის იმუნიტეტის კატასტროფული დაცემა. ამის დამადასტურებელია ის ფაქტი, რომ გარკვეულ ასაკში, ცხოველებში, თიმექტომიის მიუხედავად, იმუნიტეტი მაინც მაღალ დონეზე რჩება. ინფექციურ აგენტებთან შეჯახებისას კვლავ ხდება ისეთი ტიპის T უჯრედების ფორმირება, რომელთა მესხიერების უნარი და სიცოცხლის ხანგრძლივობა ხშირად, საშუალოდ 20 წელსაც კი აღემატება. აღნიშნულის მიუხედავად სასურველია, რომ ბავშვთა ვაქცინაცია მოხდეს სწორედ თიმუსის აქტიური ფუნქციონირების პერიოდში ვინაიდან ზრდასრულ ასაკში, თიმუსის გარეშე, "ბავშვების ვირუსებით" (წითურა, ჩუტყვავილა და სხვ.) დასნებოვნებისას დაავადება ძალზე მძიმედ და მწვავედ მიმდინარეობს.

ასაკთან დაკავშირებით ბუნებრივი კილელების – დიდი გრანულური ლიმფოციტების რაოდენობა მატულობს. მათი დიფერენცირება არაა დამოკიდებული თიმუსის ფუნქციურ აქტივობაზე. თიმუსისაგან განსხვავებით, ასაკობრივი ცვლილებები არ აღინიშნება არც ნაღვლის ბუშტში და არც ლიმფურ კვანძებში. აქედან გამომდინარეობს, რომ თიმუსის გადაგვარების მიუხედავად ორგანიზმი ინარჩუნებს იმუნოკომპეტენტური უჯრედების კვლავწარმოების უნარს.

არის მოსაზრება, რომ თიმუსის ფუნქცია შეიძლება ნაწილობრივ იმ ლიმფოიდურმა ქსოვილმაც შეასრულოს, სადაც აღინიშნება T-ლიმფოციტების მომწიფება. მაგალითად, "შიშველ თაგვებში", რომლებშიც შერწყმულია ორი გენეტიკური დეფექტი და რომელთაც არ გააჩნიათ ეპითელური უჯრედები ბეწვის საფარი და არ აღენიშნებათ თიმუსის სრული ფორმირება, მართალია არ ხდება T ლიმფოციტების სინთეზი, მაგრამ, აღნიშნულის მიუხედავად, მაინც შეიმჩნევა ბუნებრივი T-კილელების კომპენსატორული რაოდენობის მატება, რომელთა გავლენით ძლიერდება დამცველი ციტოკინების (γ-ინტერფერონი) სეკრეცია. ნორმალურ პირობებში γ-ინტერფერონის პროდუცენტებია T ლიმფოციტები. მათ გარეშე, T ლიმფოციტების ფუნქციას თავის თავზე იღებს სხვა, ბუნებრივი მკვლელი უჯრედები, რომელთა განვითარება და სათანადო ფორმით ჩამოყალიბება, საბედნიეროდ, თიმუსის გარეშეც მიმდინარეობს.

ლიმფოციტების T-ჰელპერი უჯრედები. ლიმფოციტების T-ჰელპერი უჯრედები, ციტოტოქსიკურ T უჯრედებთან ერთად, აქტიურად მონაწილეობენ იმუნური დაცვის მექანიზმებში. რეგულატორული T უჯრედების ფუნქცია ძირითადად მათი ჰელპერ/ინდუქტორული (helper/inducer) აქტივობით განისაზღვრება. მათი მოქმედებით ხდება მრავ-

ალი იმუნური უჯრედის, მათ შორის B და T უჯრედების გააქტივება ან შეკავება.

სუპრესორი T უჯრედები. იმუნური პასუხების სუპრესორი T უჯრედებით დათრგუნვა იმუნური სისტემის აქტივობის ერთ-ერთი სარეგულაციო მექანიზმია. სუპრესორების წარმოქმნა და დიფერენცირება ინდუქტორული $Ly1^+$ (დომინანტური) T უჯრედების თანაობასთანაა დაკავშირებული. მათი მოქმედების შედეგად ხდება სპეციფიკური ანტიგენის ექსპრესია, რომელიც ურთიერთქმედებს სუპრესორის წინამორბედ T უჯრედთან და ხდება ამ უკანასკნელის სუპრესორული T უჯრედად ტრანსფორმირება. სწორედ სუპრესორული T უჯრედებით წარმოებს ჰელპერული T უჯრედების რაოდენობისა და, შესაბამისად, იმუნური პასუხების რეგულაცია.

საკმაოდ კარგადაა შესწავლილი აგრეთვე ექსპრესორების სისტემის მოქმედება სამი განსხვავებული ტიპის, თიმოციტ მასტიმულირებელი უჯრედებით: **Ts1**, **Ts2** და **Ts3**. **Ts1** უჯრედში ხდება თიმოციტის მასტიმულირებელი ფაქტორის (**TsF1**), ინტერლეიკინი 2-ის გამომუშავება, რომელიც იკავშირებს ანტიგენს და ახდენს **I-J** დეტერმინანტის ექსპრესიას. **TsF1** ფაქტორით აქტივდება **Ts2** უჯრედი. თავის მხრივ, **Ts2**-ით აგრეთვე ხდება **TsF2** ფაქტორის გამომუშავება და **Ts3** უჯრედის გააქტივება, რომლითაც პრაქტიკულად უზრუნველყოფა არასპეციფიკური ჰელპერული T-უჯრედებისა და საერთოდ, იმუნიტეტში მონაწილე სხვა უჯრედების ექსპრესია.

ციტოტოქსიკური T უჯრედები (T_{CTL}). ციტოტოქსიკური T უჯრედები ლიმფოციტების განსაკუთრებული ჯგუფია, რომელთა საშუალებით წარმოებს იმ უჯრედების ღიზისი, რომელთა ზედაპირზე წარმოდგენილია ორგანიზმისათვის უცხო ანტიგენი. ასეთები შეიძლება იყოს ავთვისებიანი სიმსივნის გადაგვარებული უჯრედები, პისტოქიმიურად შეუთავსებადი უცხო ნივთიერებები, ბაქტერიული და ვირუსისაღმძი სპეციფიკური ანტიგენები და სხვ. უმეტეს შემთხვევაში T-ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების ფუნქცია ჰმკ-თი შეზღუდულია, T_{CTL} „უცხო“ ანტიგენს მხოლოდ ჰმკ I კლასის მოლეკულასთან კომპლექსში „ამოიცნობს“. T_{CTL} -ის გააქტივებისათვის საჭიროა 2 სიგნალი: 1. T_{CTL} და ანტიგენის ჰმკ I კლასის მოლეკულები და 2. ინტერლეიკინები, რომლებიც გამოიყოფა ახლომდებარე მაკროფაგებიდან და T-უჯრედებიდან.

ციტოტოქსიკური T უჯრედების რეპლიკაცია და დიფერენცირაცია რეგულირდება T-ჰელპერ უჯრედებში გამომუშავებული ხსნადი ფაქტორებით, რომელთა შორის აღსანიშნავია ციტოკინები.

ციტოკინები ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებია რომლებიც იმუნოკომპეტენტურ უჯრედებში სინთეზირდება. ლიმფოციტებით სინთეზირებულ ციტოკინებს ლიმფოკინებს უწოდებენ, მონოციტებით და მაკროფაგებით სინთეზირებულ ციტოკინებს კი მონოკინებს. ციტოკი-

ნებით ხდება იმუნურ პასუხებში მონაწილე უჯრედების ფუნქციის კოორდინაცია, კოოპერაცია, გააქტივება, სუპრესიისა და მიგრაციის რეგულაცია, უჯრედების უცხო ანტიგენური დეტერმინანტების დაშლა. ზოგიერთ ციტოკინს ახასიათებს ენზიმური აქტივობა. ციტოკინები დაბალმოლეკულური გლიკოპროტეინებია. უჯრედგარე სითხეში მოქმედებენ როგორც პარაკრინულ (მეზობელ), ისე აუტოკრინულ (საკუთრივ) უჯრედებზე.

უჯრედებში წარმოდგენილია ციტოკინების ჰეტეროგენული ჯგუფები მაინჰიბირებელი ფაქტორების (MIF) სახით, რომლებიც აკავებენ მაკროფაგებისა და სხვა უჯრედების სპონტანურ მიგრაციას. მიგრაციის გამააქტივებელი ფაქტორები (MAF), პირიქით, ანთებით კერებში ააქტივებენ მაკროფაგების ფაგოციტურ და სეკრეტორულ ფუნქციას და აჩქარებენ უცხო სხეულების განადგურებას.

ციტოკინების კიდევ ერთი საგულისხმო ჯგუფია ინტერფერონები, რომელთაც ანტივირუსული, ანტიპროლიფერაციული და იმუნომოდულატორული ფუნქცია ახასიათებთ. ინტერფერონით ძლიერდება პროტეინკინაზას ინდუქციური სინთეზი, რაც ააქტივებს ინიციაციის ფაქტორის ფოსფორილირებას, შდეგად, ცილის სინთეზი კავდება, იშლება მატრიცული და რიბოსომული რნმ-ები და უჯრედი კვდება.

ინტერფერონები ხასიათდება სახეობრივი, მაგრამ არა ვირუს-სპეციფიკურობით. ადამიანში ინტერფერონების 4 კლასია: α , β , γ და ω -ინტერფერონი. α -ინტერფერონი ლეიკოციტარული წარმოშობისაა, β - ფიბრობლასტური, γ -იმუნური ბუნების ინტერფერონია. α - და β -ინტერფერონის ინდუქციური სინთეზი ინდუცირდება ვირუსებით. მათ ω -ინტერფერონთან ერთად საერთო რეცეპტორი გააჩნიათ, γ -ინტერფერონის რეცეპტორი განსხვავებულია. γ -ინტერფერონის, როგორც ციტოკინის სეკრეცია ხდება ანტიგენითა და მიტოგენით გააქტივებული T-ლიმფოციტებიდან და ბუნებრივი კილერებიდან (NK). მათი მოქმედებით ძლიერდება მაკროფაგებისა და NK-უჯრედების ანტიმიკრობული და ანტისიმსიენური მოქმედება.

უცხო ანტიგენის შემცველი უჯრედების სიკვდილი უპირველეს ყოვლისა იწყება მათი შეცნობით და მათი შემდგომი ლიზისით. ლიზისი თავად ციტოტოქსიკური T უჯრედის დაზიანების გარეშე მიმდინარეობს. ციტოტოქსიკური T უჯრედებით ხდება ორგანიზმის დაცვა პათოგენური მიკროორგანიზმებისაგან, ტოქსიკური ანტიგენებისაგან, ავთვისებიანი სიმსივნეების ვირუსებისაგან, ალოგენური ტრანსპლანტანტების მოცილება და სხვა. აღნიშნულიდან გამომდინარე, პერსპექტივაში, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ისეთი იმუნომოდულატორებისა და იმუნოსტიმულატორების შექმნას, რომელთა მოქმედება გამოიწვევს სარეზერვო იმუნური შესაძლებლობების გაძლიერებას და დაავადების თავიდან აცილებას. იმუნოსტიმულაციის პირობებში

აღინიშნება ორგანიზმის საერთო ფუნქციური მდგომარეობის გაუმჯობესება.

ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსი (ჰმკ, **MHC**). ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსი (ჰმკ) ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი ცილოვანი ბუნების კომპლექსია, რომელიც განასხვავებს "საკუთარ" ნიშანს უცხო საგანს. ჰისტოშეთავსებულობის ცილები უჯრედების ზედაპირზეა წარმოდგენილი და ქმნიან ცილოვან კომპლექსებს, ქსოვილოვანი შეთავსებულობის ანტიგენებს. ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსი ანტიგენებთან ერთად შეიცნობა T უჯრედებით და მას განსაკუთრებული როლი ენიჭება თვითდაცვის იმუნოლოგიურ პროცესებში. უჯრედის მემბრანაზე ძირითადად წარმოდგენილია I და II კლასის ჰმკ.

I კლასის ჰმკ გლიკოპროტეინია, ექსპრესირდება ყველა ბირთვიანი უჯრედის მემბრანაზე, ყველაზე მცირე რაოდენობითაა ერიტროციტებზე. ჰმკ-ს I კლასის მოლეკულები აშენებულია α და β გლიკოპროტეინული ბუნების ორი ჯაჭვისაგან. მოლეკულური მასები 45000Da (მძიმე ჯაჭვი) და 12000Da-ია (β -მიკროგლობულინი). ჰმკ ცილების მძიმე ჯაჭვი ჩაშენებულია მემბრანაში, რომელშიც წარმოდგენილია კომპაქტურად განთავსებული 3 α -დომენი და მსუბუქი ჯაჭვი ერთი დომენით, ეს უკანასკნელი არაა მემბრანასთან დაკავშირებული.

II კლასის ჰმკ-ს მოლეკულები ქმნიან კომპლემენტის სისტემას (C2, B, C4), შედგება 2 α - და 2 β -ჯაჭვისაგან, თითოეული ჯაჭვი შეიცავს 2 დომენს, რომლებიც ღუზირებულია მემბრანაში. მათი მოლეკულური მასები შესაბამისად 33000Da (α) და 28000Da-ია (β). ადამიანებში II კლასის ლეიკოციტასოცირებული ანტიგენის რაოდენობა I კლასის მოლეკულებთან შედარებით გაცილებით მცირეა.

ჰმკ-ის II ტიპის მოლეკულები აქტიურად მონაწილეობენ ალოგენური T უჯრედების პროლიფერაციაში. როგორც წესი, მათი თანაობისას აქტივდება პროლიფერაცია. გააქტივების საფუძველია ჰელპერული T-უჯრედებით II ტიპის მოლეკულების შეცნობა. გააქტივების შედეგად ძლიერდება IL-2-ის სინთეზი და შედეგად, ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების ბიოლოგიური პასუხები. ჰმკ-თი ხდება აგრეთვე კომპლემენტი მოლეკულების კოდირებაც. II კლასის მოლეკულები T და B ლიმფოციტებზე, დენდრიტულ, ლანგერჰანის უჯრედებსა და მაკროფაგებზეა წარმოდგენილი.

ჰმკ-ს ანტიგენების მაკოდირებელი გენები მრავალ ქრომოსომაშია განთავსებული. ჰმკ-ს გენების პროდუქტებით რეალიზდება იმუნური სისტემის უნარი განასხვავოს "საკუთარი" ანტიგენი "უცხო საგანს". ჰმკ-ს ანტიგენებს მიეკუთვნება ადამიანის ლეიკოციტული ანტიგენები (**HLA, Human leucocyte antigens**) რომლის I და II კლასის მოლეკულები აკონტროლებენ იმუნურ პასუხებს.

დიდ ინტერესს იწვევს იმუნური პასუხების რეგულაციის საკითხი. ეს საკმაოდ რთულია და ორი ძირითადი მექანიზმით განისაზღვრება, ანტიგენების შეცნობა და უჯრედშორისი კონტაქტები. შეცნობაში უმთავრესია იმუნოლოგიური ტოლერანტობა, რაც ორგანიზმის დაცვის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი პირობაა, ხოლო რეგულაციაში განსაკუთრებულ როლს ასრულებენ კონტრასუპრესორული T-უჯრედები, რომელთა უშუალო გავლენით T-ჰელპერები კარგავენ მგრძნობიარობას სუპრესორი T უჯრედებისადმი, ძლიერდება T-უჯრედების ბიოლოგიური აქტივობა. იმუნური ქსელის თეორიის თანახმად ნებისმიერი ანტისხეულის ან რეცეპტორის იდიოტოპი შეიძლება იყოს ასოცირებული ან არასოცირებული ანტიგენდამაკავშირებელ უბანთან, ეპიტოპი-გარკვეული მარკერების მატარებელი უცხო მოლეკულები, შეიძლება შეცნობილი იქნეს პარატოპით, ხოლო თავად პარატოპი, პირიქით, სხვა ანტისხეულების ან რეცეპტორების იდიოტოპით. რეგულაციის ზოგადი კანონზომიერებებიდან გამომდინარე ლიმფოციტების გააქტივება ხდება მაშინ, როცა მისი რეცეპტორების პარატოპთან დაკავშირდება იდიოტოპი (ანტისხეულების ვარიანტული უბნის ანტიგენური დეტერმინანტი), ხოლო სუპრესია აღინიშნება რეცეპტორების იდიოტოპთან პარატოპის დაკავშირებისას. აქედან, იმუნიზაციის პრინციპი მდგომარეობს აქტივაციური და სუპრესორული წონასწორობის დარღვევაში, როცა რეაქცია ლიმფოციტების გააქტივების მიმართულებით გადაიხრება.

იმუნური სისტემის კომპონენტების ურთიერთქმედების შედეგად იწყება იმუნიტეტის 3 ძირითადი ეფექტორული მექანიზმის ამოქმედება: 1. ანტიგენსპეციფიკური (ციტოტოქსიკური T უჯრედები) T უჯრედების გააქტივება, რომელთა მოქმედებით ხდება ანტისხეულებით დაფარული სიმსივნური სხვა გადაგვარებული უჯრედების დაშლა; 2. მაკროფაგების, ნეიტროფილების, ეოზინოფილების, ბაზოფილების და სხვა მსგავსი ტიპის უჯრედების გააქტივება (ანთებითი პროცესები) T უჯრედების მაკროფაგ-გამააქტივებელი ფაქტორებით, რის შედეგადაც წარმოებს შთანთქმული უჯრედების ლიზისი და ბოლოს, მე-3 მექანიზმით ხორციელდება სამიზნე უჯრედების ლიზისი ანტიგენ-ანტისხეულის ურთიერთქმედების შედეგად. ამ დროს კომპლემენტის სისტემის გავლენით ძლიერდება ანთებითი მედიატორების სინთეზი და მათი გამონთავისუფლება, შედეგად, ხდება იმ სამიზნე უჯრედების ლიზისი, რომლებიც ბაქტერიული, ვირუსული ან სიმსივნური ანტიგენის მატარებელია.

B ლიმფოციტები. ხერხემლიან ცხოველებში B-ლიმფოციტები წარმოიქმნება ჰემოპოეტური ღეროვანი უჯრედებიდან (სურათი 14.1.1.), რომლებიც პირველად გამოვლენილი იქნა ზრდასრული თაგვის ძვლის ტვინში, მისი თანაობა აღინიშნება ელენთაშიც. როგორც გაირკვა, B-ლიმფოციტების პირველ ელემენტად გვევლინება პრე-B-უჯრედი,

რომელიც გამოირჩევა დიდი ზომით. მომწიფებულ B ლიმფოციტებში ორი სუბპოპულაციაა, B₁, რომლისთვისაც დამახასიათებელია CD5 მარკერი და B₂, რომელსაც CD5 მარკერი არ გააჩნია. პრე-B-უჯრედის ციტოპლაზმაში წარმოდგენილია M-კლასის იმუნოგლობულინების მძიმე ჯაჭვები (cIgh), მემბრანული იმუნოგლობულინების (mIg) თანაობა არ აღინიშნება. მოგვიანებით, მათში შეიმჩნევა მსუბუქი ჯაჭვების თანაობაც (cIgl). პარალელურად ხდება მემბრანული იმუნოგლობულინის (mIg) ექსპრესია. მომწიფებელ B უჯრედებში, ჩვეულებისამებრ, ექსპრესირდა mIgM და mIgD, მცირე რაოდენობითაა წარმოდგენილი კმკ II კლასის მოლეკულები. mIgM და mIgD-ს თანაობა უკვე ზრდასრულ B უჯრედებში ვლინდება, უჯრედების ზედაპირზე კი აღინიშნება კომპლემენტის რეცეპტორების (CR) თანაობა. Lyb5⁺ (დომინანტური) და Lyb5⁻ (რეცესიული) B-ლიმფოციტები გამოირჩევიან ანტიგენებისადმი განსხვავებული თვისობით. კერძოდ, დადგენილია, რომ Lyb5⁺ პასუხისმგებელია ხსნადი პოლისაქარიდების მიმართ ანტისხეულების მოქმედებაზე, მაშინ როცა Lyb5⁻ B ლიმფოციტებით უზრუნველყოფა ანტისხეულების პასუხები ცილოვანი და ბაქტერიული პოლისაქარიდების ბუნების ანტიგენებზე.

B-ლიმფოციტების გააქტივება ორ ფაზად მიმდინარეობს: პროლიფერაცია და დიფერენცირება. პროლიფერაციის შედეგად მატულობს იმ უჯრედების რაოდენობა, რომლებიც სწრაფი დიფერენცირების შემდეგ გარდაიქმნებიან ანტისხეულების წარმოქმნელ უჯრედებად, შემდეგ ძლიერდება იმუნური პასუხები. B უჯრედების წინამორბედი უჯრედების სიჭარბე პრაქტიკულად განაპირობებს იმუნოლოგიური მექანიზმების ფორმირებას. პროცესი T უჯრედებში გამომუშავებული B-უჯრედების ზრდის ფაქტორებით რეგულირდება. საგულისხმოა, რომ იმუნოგლობულინების N-ჯაჭვის კონსტანტური უბანი განსაზღვრავს ანტისხეულების ცალკეული კლასების ბიოლოგიურ ფუნქციას: IgM-ით ხდება კომპლემენტების გააქტივება, მონაწილეობს T-უჯრედული რეცეპტორების წარმოქმნაში. IgA-თი უზრუნველყოფა სეკრეტორული იმუნიტეტი, წარმოდგენილია როგორც სეკრეტებში, ისე შრატში. IgE სპეციფიკური რეცეპტორებით უკავშირდება ლაბროციტული უჯრედებისა და ბაზოფილების ზედაპირს. ანტიგენთან დაკავშირებისას უჯრედიდან გამოიყოფა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები, რაც ხშირად ალერგიას იწვევს. IgD ანტიგენის მიმართ ფუნქციონირებს როგორც მემბრანული რეცეპტორი, მონაწილეობს B-უჯრედების დიფერენცირების პროცესში. IgG ხასიათდება მრავალმხრივი აქტივობით, მაგრამ მისი მთავარი როლი იმაში ვლინდება, რომ სპეციფიკური რეცეპტორის დახმარებით, როგორც ერთადერთი იმუნოგლობულინი, გამოირჩევა პლაცენტაში განვლადობის უნარით.

ადამიანის ლეიკოციტების იმუნოგლობულინების ჯაჭვების კიდური ვარიანტები ანუ ალოტიპები გენეტიკური აპარატის დონეზე განისაზღვრება, რომელთა ალოტიპური დეტერმინანტები პირველი გენეტიკური მარკერი აღმოჩნდა. მათი მიხედვით შესაძლებელი გახდა ადამიანსა და ცხოველში იმუნოგლობულინების მემკვიდრეობის ხასიათის დადგენა.

ვარიანტული დომენების სტრუქტურული მრავალფეროვნების გამო იდიოტიპების რიცხვის ალბათობა ცალკეულ ცხოველებში ძალზე დიდია. ვარიანტული უბნების რიცხვის დადგენის მიზნით ახდენენ იმუნიზაციას მიეღიწური ცილით. მიიღება იმუნოგენის იდიოტიპების დეტერმინანტების მიმართ ანტიშრატი, რაც პრაქტიკულად არ ახასიათებს ნორმალური შრატის იმუნოგლობულინებს. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს ის ფაქტი, რომ B უჯრედებს გააჩნიათ "გადართვის" უნარი ანუ მისთვის დამახასიათებელი IgM- და IgD რეცეპტორების მწარმოებელი სეკრეტიდან ანტისხეულების მასინთეზირებულ უჯრედებად გარდაქმნის უნარი. ამ მოვლენას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება, ვინაიდან, როგორც ცნობილია, ადრეული იმუნური პასუხები IgM-ის გაძლიერებულ ექსპრესიასთანაა დაკავშირებული, ხოლო მოგვიანებით აღინიშნება იმუნოგლობულინების დიდი მრავალფეროვნება. სამწუხაროდ, გადართვის მექანიზმი ჯერ კიდევ არ არის სათანადოდ შესწავლილი, მაგრამ არის მოსაზრება, რომ პროცესის რეგულაციაში უნდა მონაწილეობდეს T უჯრედების სპეციალიზირებული ჯგუფი, რომელთა გავლენით ხორციელდება "გადართვა" ან "გადართული" უჯრედების პროლიფერაციისა და დიფერენცირების დაჩქარება.

B-ლიმფოციტების სიჭარბე აღინიშნება ელენთას ფოლიკულების ზონაში და ლიმფურ კვანძებში. მონოციტები სისხლიდან ხვდებიან სხვადასხვა ორგანოებსა და ქსოვილებში და გარდაიქმნებიან ქსოვილურ მაკროფაგებად. გრანულოციტების საბოლოო სახით ფორმირება ხდება სისხლში. ორგანიზმი ბაქტერია-პარაზიტს შეიცნობს მაკროფაგის რეცეპტორით. ამ დროს აქტივდება ინტერლეიკინ 1-ის (IL-1) სინთეზი და მისი სეკრეცია. ინტერლეიკინი 1 რეცეპტორით უკავშირდება მეორე მაკროფაგს, საიდანაც სიგნალი გადაეცემა გენეტიკურ აპარატს და იწყება უჯრედის ნეკროზის ფაქტორის სინთეზი და სეკრეცია. ინტერლეიკინები უჯრედიდან უჯრედზე სიგნალის გადამტანი ციტოკინებია. სწორედ ინტერლეიკინებით ხდება უჯრედშორისი ინფორმაციის გაცვლა, რაც განაპირობებს პარაზიტების წინააღმდეგ მაკროფაგების ძალების მობილიზაციას. მაკროფაგებით წარმოებს უცხო უჯრედის შებოჭვა, შთანთქმა და მისი მონელება. მაკროფაგების კოლონიზაცია აღინიშნება ელენთაში, ლიმფურ კვანძებში, ღვიძლში და ხშირად ძვლებშიც. მაკროფაგი იღუპება ბაქტერიებთან "ბრძოლაში".

დღეისათვის 14 სახის ინტერლეიკინია აღმოჩენილი. ინტერლეიკინის ნუმერაცია ხდება არაბული ციფრებით მათი აღმოჩენის შესაბამისად, ხოლო მათი სახელწოდება მოქმედების ხასიათით განისაზღვრე-

ბა: ლიმფოციტების გამააქტივებელი ფაქტორი (LAF), მიტოგენური ფაქტორი (MP), T უჯრედების აღმდგენელი III ფაქტორი (TRF-III), m ფაქტორი (TRF-m), B უჯრედების გამააქტივებელი (BAF) და დიფერენცირების ფაქტორი (BDF) და სხვ. განვიხილოთ ინტერლეიკინების ჯგუფის ცალკეული წარმომადგენლები.

ინტერლეიკინი 1 (IL-1) ენდოგენური ლეიკოციტარული მედიატორია, სინთეზირდება გააქტივებულ T-უჯრედებში, მაკროფაგებში, ეპითელურ ენდოთელურ უჯრედებში, ფიბრობლასტებში, ასტროციტებსა და ბუნებრივ კილერებში.

ინტერლეიკინი 2 (IL-2) ცნობილია როგორც თიმოციტების მასტიმულირებელი ფაქტორი (TSF), თიმოციტების მიტოგენური ფაქტორი (TMF), T უჯრედების ზრდის ფაქტორი (TCGF), კილერი უჯრედების დამხმარე ფაქტორი (KHF), T უჯრედებით ინდუცირებული ციტოტოქსიკური ფაქტორი (SCIF). IL-2 ფუნქციონირებს როგორც B ლიმფოციტების კოფაქტორი, აჩქარებს მათ მომწიფებას, ააქტივებს ოლიგოდენდროციტების პროლიფერაციას. მოქმედებს მხოლოდ იმ უჯრედებზე, რომელთაც გააჩნიათ IL-2-ის რეცეპტორები. IL-2 ლექტინური ბუნების ცილაა. სპეციფიკურად უკავშირდება მანოზა-N-აცეტილ-D-გლუკოზამინის შემცველ ოლიგოსაქარიდებს.

ინტერლეიკინი 3 (IL-3) გლიკოპროტეინია, აძლიერებს T უჯრედების ზრდას, გავლენას ახდენს გრანულოციტებისა და მონოციტების/მაკროფაგების ფორმირებაზე. IL-3 სინთეზირდება გააქტივებულ T უჯრედებში.

ინტერლეიკინი 4 (IL-4) ლიმფოციტების მასტიმულირებელი ფაქტორია.

ინტერლეიკინი 5 (IL-5) ეოზინოფილების დიფერენცირების ცილოვანი ფაქტორია, ჰომოდიმერია. სინთეზირდება Th2 ხაზის უჯრედებში.

ინტერლეიკინი 6 (IL-6) გლიკოპროტეინია, ცნობილია როგორც B უჯრედების გამააქტივებელი ფაქტორი II. ლიტერატურაში ის აგრეთვე მოიხსენიება როგორც ინტერფერონ-β-2 და ჰიბრიდომის ზრდის ფაქტორი. სინთეზირდება T უჯრედებში, მონოციტებში, მაკროფაგებში, სიმსივნურ უჯრედებში და ჰიბრიდომებში.

ინტერლეიკინი 7 (IL-7) გლიკოპროტეინია, სისხლის უჯრედების ზრდის ფაქტორია. ააქტივებს უჯრედების პროლიფერაციას, სინთეზირდება მონოციტებში, T და NK-უჯრედებში.

ინტერლეიკინი 8 (IL-8) T-უჯრედების ქემოტაქსისური ფაქტორია. ააქტივებს ნეიტროფილებს, ლიზოსომური ენზიმების ეგზოციტოზს და სუპეროქსიდის წარმოქმნას, ინდუცირდება ინფექციების დროს.

ინტერლეიკინი 9 (IL-9) უჯრედების ზრდის ფაქტორია.

ინტერლეიკინი 10 (IL-10) ცნობილია როგორც ციტოკინების შემაკავებელი ფაქტორი, სინთეზირდება Th2 ხაზის უჯრედებში.

ინტერლეიკინი 11 (IL-11) ცხიმოვანი უჯრედების წარმოქმნის შემსა-
კავებელი ფაქტორია (AGIF), მოქმედებს როგორც ციტოკინი და ზრ-
დის ფაქტორი.

ინტერლეიკინი 12 (IL-12) ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების მომწი-
ფების ფაქტორია. T და NK-უჯრედებზე მოქმედებს როგორც ზრდის
ფაქტორი.

ყველა ზემოთ ჩამოთვლილი ინტერლეიკინები იმუნური სისტემის
მოქმედების ის ფაქტორებია, რომელთა მეშვეობით უზრუნველყოფა
იმუნოგლობულინების - ანტისხეულების ეფექტური დამცველობითი
ფუნქცია.

დღეისათვის უმაღლეს ხერხემლიანებში გამოვლენილია ანტისხე-
ულების ხუთი კლასი: **IgA, IgD, IgE, IgG, IgM** და მათი ქვეკლასები. მა-
თი განაწილება საკმაოდ განსხვავებულია და ფართო ფარგლებში მე-
რყეობს. იმუნოგლობულინების საერთო რაოდენობის 75%-ია IgE, 15%
- IgA, 9% - IgM, 0.2% - IgD და 0.004% - IgE. ადამიანში იდენტიფიცირ-
ებულია ქიმიურად განსხვავებული 9 იმუნოგლობულინი. მათ შორის
იმუნოგლობულინი IgD, IgE, IgM, G-ის 4 ტიპი და IgA-ს 2 ტიპი.

ორგანიზმში ბაქტერიებისა და ვირუსების შეჭრისას, უპირველეს
ყოვლისა ისინი ურთიერთქმედებენ ფაგოციტოზის უნარის მქონე გრა-
ნულოციტებსა და მაკროფაგებთან. სასიგნალო ფუნქციას ბაქტერიის
ან ვირუსის ტოქსინი ასრულებს. ფაგოციტოზის პარალელურად იწ-
ყება მაკროფაგებში IL-1-ის სინთეზი. სეკრეციის შემდეგ ისინი გად-
აინაცვლებენ ინფექციის კერაში და იწყება ლეიკოციტების მობილიზ-
აცია, ძლიერდება ფაგოციტების ანტიბაქტერიული მოქმედება. უკმარ-
ისობის შემთხვევაში, IL-1-ის სიგნალი კვლავ გადაეცემა T-ლიმფოც-
იტებს და კვლავ ამოქმედდება სპეციფიკური იმუნური რეაქციები,
რაც ორი მიმართულებით წარიმართება: ან განადგურდება ვირუსით
ინფიცირებული უჯრედი ან შეკავდება ვირუსების გამრავლება. პირვ-
ელი პროცესი ხორციელდება ციტოტოქსიკური მკვლელი უჯრედებით
(T-კილერები). მკვლელი უჯრედებიდან სამიზნე უჯრედში ხვდება ნე-
კროზის ფაქტორი, პროტეოლიზური, ლიპოლიზური და სხვა ტიპის
ჰიდროლიზური ენზიმები. მათი მოქმედებით, პრაქტიკულად სრულად
ნადგურდება სამიზნე უჯრედი მიკროორგანიზმებთან ერთად.

რაც შეეხება ვირუსებისაგან თავის დაცვის მეორე მექანიზმს, აქ
წამყვანი როლი ინტერფერონებს ენიჭებათ. ინტერფერონის თანაობის-
ას კავდება მასპინძლის უჯრედებით ვირუსის სამშენებლო მოლეკუ-
ლების სინთეზი და ვირუსების გამრავლება. იმუნურ რეაქციებში მო-
ნაწილე უჯრედების გამრავლება და დიფერენცირება მიტოგენების
თანაობასთანაა დაკავშირებული. სწორედ მიტოგენებია უჯრედების
გაყოფის მასტიმულირებელი. მათი მოქმედებით აქტიურდება T ან B
უჯრედის ან ორივეს ერთდროული პროლიფერაცია. B-უჯრედების
გამააქტივებელს პოლიკლონურ B უჯრედულ აქტივატორებს უწოდებ-

ბენ (პეკლBუა). დღეისათვის B უჯრედების მრავალი პოლიკლონური აქტივატორია გამოვლენილი: გრამუარყოფითი ბაქტერიების ლიპოპოლისაქარიდი (LPL), ლიპოპროტეინი (LP), *Nocardia*-ს წყალში ხსნადი მიტოგენი, სინთეზური პოლინუკლეოტიდები, დექსტრინი, დექსტრანსულფატი და სხვა.

ძლიერი მიტოგენი აღმოჩნდა ეპშტეინ-ბარის ვირუსის პეკლBუა, რომლის მოქმედების შედეგად ვითარდება მონონუკლეოზი, აღინიშნება B უჯრედების უსასრულო პროლიფერაცია.

მიტოგენებს განეკუთვნება აგრეთვე ლექტინები, რომლებიც გამოირჩევიან ნახშირწყლებთან დაკავშირების განსაკუთრებული სპეციფიკურობით. მცენარეული წარმოშობის მიტოგენური აქტივობის მქონე მრავალი ლექტინი იწვევს ლიმფოციტების პროლიფერაციას, მათ შორის აღსანიშნავია ლობიოდან გამოყოფილი ფიტოჰემაგლუტინინი (*Phaelous vulgaris*) და კონკანავალინი (*Canavalia ensiformis*). ლექტინების დაკავშირება როგორც B ისე T უჯრედების მემბრანის ზედაპირზე თანაბარი ინტენსივობით ხორციელდება. რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდეგ ძლიერდება ბლასტრანსფორმაცია.

უჯრედებში მიტოგენების მოქმედება რეალიზდება გენეტიკური აპარატის დონეზე. პრაქტიკულად, მათი გავლენით ხდება უჯრედის გაყოფის ადრეული სტადიის მიტოზის ინდუქცია. დღეისათვის 2000-ზე მეტი მცენარეული და ცხოველური წარმოშობის ლექტინია გამოყოფილი და ინტენსიურად შეისწავლება მათი მიტოგენური აქტივობა, ფიზიკურ-ქიმიური და ფუნქციური თვისებები. ზოგიერთ მცენარეში წარმოდგენილი ლექტინი და ტოქსინი (რიცინი) ძალზე სახიფათოა ჯანმრთელობისათვის და შეიძლება მძიმე შედეგებამდე მიგვიყვანოს. სწორედ ამიტომ განერიდება საქონელი პარკოსან (ლობიო და სხვ.) მცენარეებს რომელთა ფოთლებში ჭარბადაა ტოქსინები და ტოქსიკური ბუნების ლექტინები.

14.2. აუტოიმუნიტეტი

ადამიანში იმუნური სისტემის "შემცნობი" აპარატის მოშლის შედეგად იწყება საკუთარი ქსოვილების ან უჯრედების ანტიგენების მიმართ ანტისხეულების სინთეზი, რაც აუტოიმუნური დაავადების სახელითაა ცნობილი.

თვითამოცნობის ელემენტია I და II კლასის პისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსი, იმუნოგლობულინების იდიოტიპური დეტერმინანტები და ლიმფოციტების უჯრედული რეცეპტორები. აუტოანტისხეულების სინთეზი ანტიგენების მიმართ ანტისხეულების მაკოდირებელი Y-გენური სეგმენტების სომატური მუტაციის შედეგია, რაც ვირუსული ინფექციების ფონზე იდიოტიპური ბადის გააქტივებითაა განპირობებული.

აუტოიმუნური დაავადებები იყოფა ორ ჯგუფად: 1. ორგანოსპეციფიკური დაავადება, როცა ზიანდება გარკვეული ორგანო (პოლინევრიტი, თირეოიდიტი და სხვ.) და 2. ორგანოარასპეციფიკური ანუ სისტემური დაავადება, როცა იმუნური რეაქცია მიმართულია სხვადასხვა ქსოვილებისა და სტრუქტურების მიმართ (რევმატოიდული ართრიტი, სისტემური მგლურა მჭამელა და სხვ.)

აუტოიმუნური დაავადება ნებისმიერ ასაკში შეიძლება განვითარდეს. ამის მაგალითია გაფანტული სკლეროზი, როცა დაზიანებულია მიელინი, გრავის მიასტენია, რევმატიული ართრიტი, აუტოიმუნური ქრონიკული ანემია, პერნიციოზული ანემია, ხაშიმოტოს თირეოიდიტი (ზიანდება ფარისებრი ჯირკვავი), გლომერულონეფრიტი, I ტიპის შაქრიანი დიაბეტი, სისტემური წითელი მგლურა და სხვ.

აუტოიმუნურ დაავადებათა საერთო ნიშანია პოლიკლონური ან აუტოანტიგენ-სპეციფიკური უჯრედული აქტივაცია, რასაც თან სდევს ჰიპერგლობულინემია და სხვადასხვა სპეციფიკური ანტისხეულების სიჭარბე. დაავადებების უმეტეს შემთხვევაში გამოვლენილია უჯრედული იმუნიტეტის მაჩვენებლების სტერეოტიპული ცვლილებები, მათ შორის T-ლიმფოპენია, T-ლიმფოციტების იმუნორეგულატორული სუბპოპულაციების შეფარდების დარღვევა, მიტოგენებზე ლიმფოციტების პროლიფერაციული პასუხის დაქვეითება, უჯრედული ციტოტოქსიკური რეაქციების დეპრესია და სხვ.

თანდაყოლილი იმუნოდეფიციტის დეფექტები ვლინდება ფაგოციტებში, მონოციტებსა და პოლიმორფულბირთვიან ლეიკოციტებში.

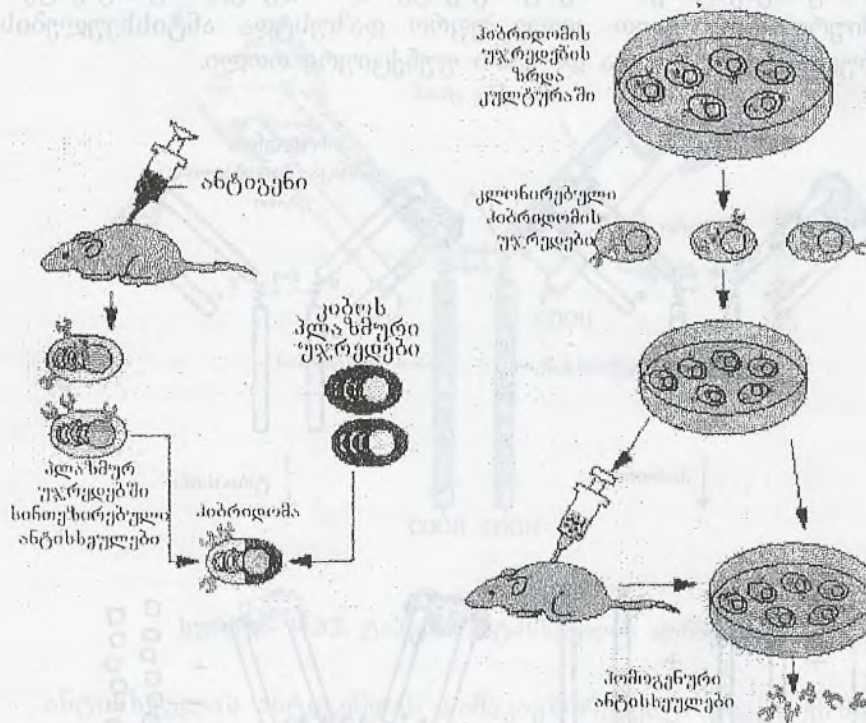
ჩეღლაკ-ჰიგასის დაავადებისას ირღვევა ლიზოსომების სტრუქტურა და შედეგად ფუნქცია, რასაც თან სდევს დაავადება ალბინიზმი. კომპლემენტის სისტემის ზოგიერთი კომპონენტების უკმარისობისას ადამიანებში ძლიერდება მენინგიტის (*Neisseria meningitidis*) მიმართ მგრძნობიარობა.

B-ლიმფოციტების უკმარისობისას თანდაყოლილი γ -გლობულინემიის დროს, რაც ძირითადად მამაკაცებშია გავრცელებული, დათრგუნულია IgA-ს სინთეზი. IgA-ს დეფიციტი არც თუ იშვიათია, მაგრამ ორგანიზმში არის ამ კლასის იმუნოგლობულინის მიმართ ანტისხეულები, რითაც პრაქტიკულად ხდება მათი განეიტრალება.

ჰიპოგამაგლობულინემია იმუნოდეფიციტის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა. პაციენტების მესამედში, როგორც წესი, სისხლში B ლიმფოციტების ზედაპირზე არ არის იმუნოგლობულინების რეცეპტორები. მიუხედავად იმისა, რომ ძვლის ტვინში საკმარისი რაოდენობითაა მოუმიწიფებელი B უჯრედები, მათი დიფერენცირება პრაქტიკულად არ ხდება. იმუნოდეფიციტის პირობებში ადამიანი კარგავს ინფექციურ დაავადებათა მიმართ წინააღმდეგობის გაწევის უნარს და ხშირად იღუპებიან.

14.3. იმუნოგლობულინების სრუქტურული ორგანიზაცია

მას შემდეგ, რაც შესაძლებელი გახდა იმუნოგლობულინების ჰომოგენური სახით მიღება, ფართოდ გაიშალა კვლევითი მუშაობა მათი სტრუქტურისა და ცალკეული ფრაგმენტების ფუნქციის შესასწავლად. ამ მიზნით ხშირად გამოიყენება მიელომის მონოკლონური ანტისხეულები. მიელომა სისხლის კიბოს ერთ-ერთი ფორმაა. მიელომის ტიპის ანტისხეულები ჰომოგენურია და წარმოიქმნება თავისი ავთვისებიანი სიმსივნის ერთი კლონის უჯრედიდან. დიდი პერსპექტივები ისახება აგრეთვე ჰიბრიდომების გამოყენების მიზნით, რომელიც მიიღება იმუნიზირებული ცხოველებისაგან აღებული ლიმფოციტების შერწყმით ძვლის ტვინიდან გამოყოფილ და საკვებ არეზე კულტივირებულ მიელომის უჯრედებთან (სურათი 14.3.1.).

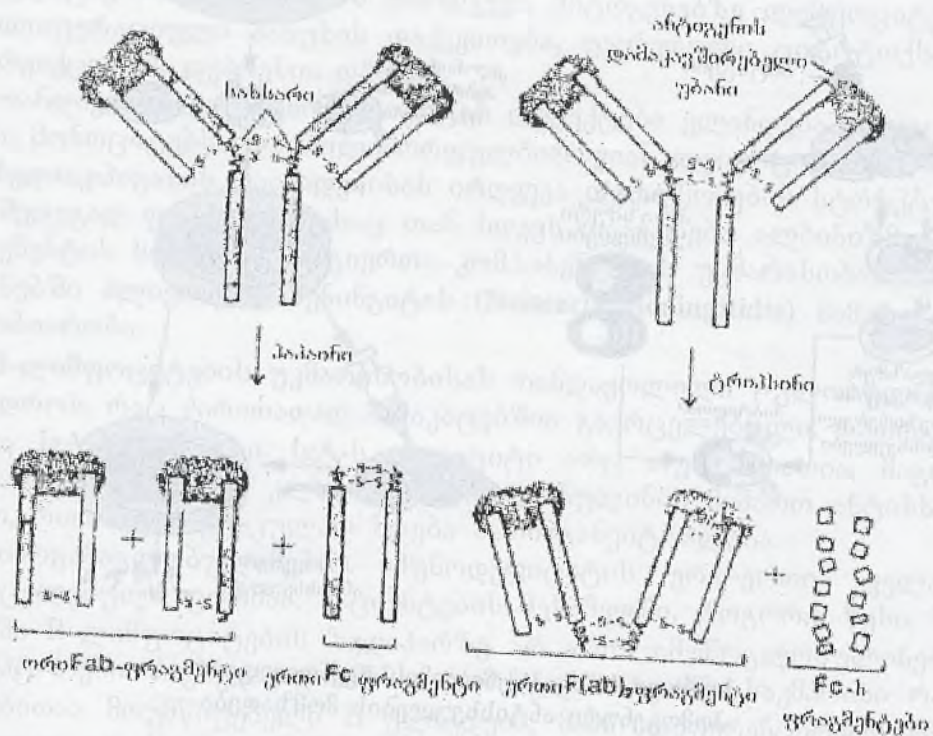


სურათი 14.3.1. ჰიბრიდომის ტექნოლოგიით ჰომოგენური ანტისხეულების მომზადება.

სურათიდან ჩანს, რომ ჰიბრიდომის მისაღებად თავგში შეყავთ სპეციფიკური ანტიგენი. შემდეგ, თავისი ელენთიდან აგროვებენ ანტისხეულების მასინთეზირებელ უჯრედებს და ახდენენ მის შერწყმას კა-

ნცეროგენულ იმუნურ უჯრედებთან. ახდენენ მათ კლონირებას, მიიღება ჰომოგენური მონოკლონური ანტისხეულები. ჰიბრიდომა შეიძლება ცოცხლად იქნეს შენახული თაგვში მისი ინექციით.

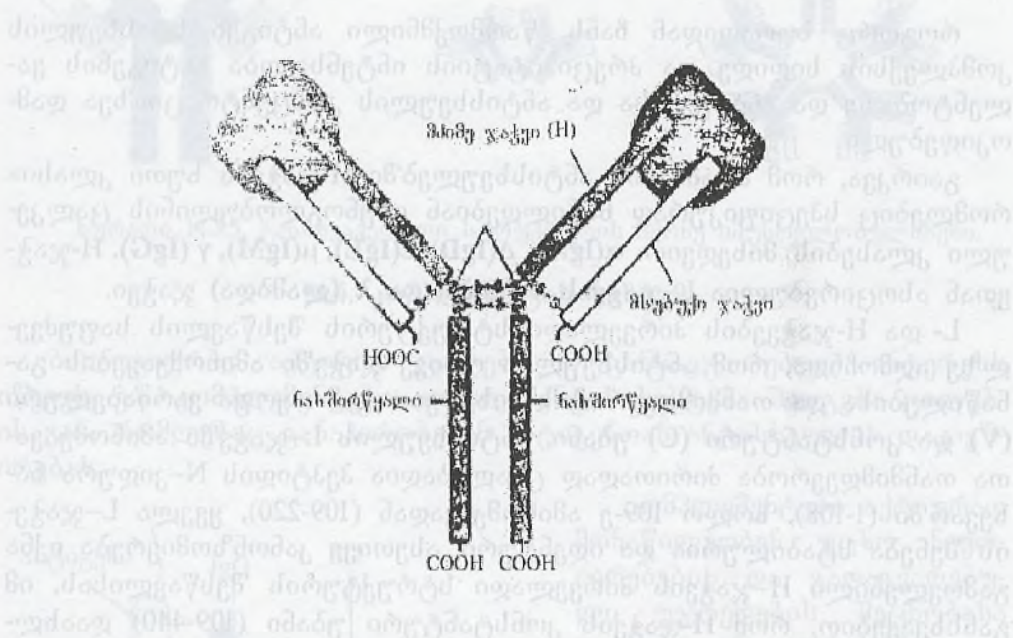
როცა ჰიბრიდომის ტექნოლოგიით შესაძლებელი გახდა ჰომოგენური მონოკლონური ანტისხეულების მიღება, მოახდინეს 150kDa მოლეკულური მასის მქონე იმუნოგლობულინის, კერძოდ IgG-ს შეზღუდული პროტეოლიზი. პროტეოლიზურ ენზიმ პაპაინით ზემოქმედებისას მიღებულ იქნა ორი Fab-ფრაგმენტი ანტიგენის დამაკავშირებელი უბნით (ანტიგენის დამაკავშირებელი ფრაგმენტი, **Fab-antigen binding fragment**) და ერთი Fc-ფრაგმენტი. Fc-ფრაგმენტს ახასიათებს კრისტალიზაციის უნარი (**c-crystalizable**). დადგენილი იქნა, რომ მხოლოდ Fc-ფრაგმენტი უკავშირდება პლაცენტის რეცეპტორს და IgG-ს ანიჭებს პლაცენტაში განვლადობის უნარს, შედეგად, IgG ხვდება ემბრიონის სისხლში. ტრიპსინით ზემოქმედებისას ანტისხეული იყოფა ერთ (Fab)₂-ფრაგმენტად, Fc-ფრაგმენტი კი - სუბფრაგმენტებად. მიღებული ფრაგმენტების ბიოქიმიური შესწავლით კიდევ უფრო დაზუსტდა ანტისხეულების სტრუქტურული ორგანიზაცია და მათი ფუნქციური როლი.



სურათი 14.3.2. პაპაინითა და ტრიპსინით დაშლილი ანტისხეულის ფრაგმენტები.

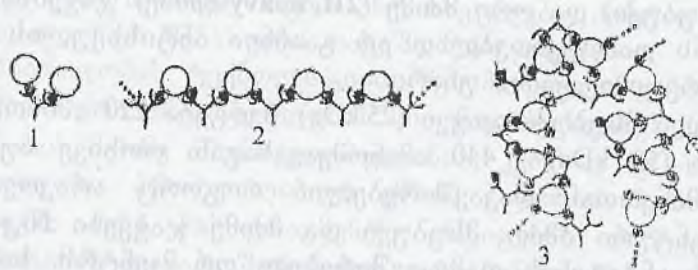
დადგენილი იქნა, რომ იმუნოგლობულინები შედგება ორი მსუბუქი (2L, **Light**-მსუბუქი) და ორი მძიმე (2H, **heavy**-მძიმე) ჯაჭვისაგან. არც ერთ მათგანს დამოუკიდებლად არ გააჩნია ანტისხეულის ძირითადი თვისება - პრეციპიტაციის უნარი.

თითოეული მსუბუქი ჯაჭვი (25 kDa) შედგება 220 ამინომჟავასაგან, მძიმე ჯაჭვი (50 kDa) - 440 ამინომჟავასაგან. ოთხივე სუბერთეული (L_2H_2) ერთმანეთთან დაკავშირებულია როგორც არაკოვალენტური, ისე კოვალენტური ბმით. მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვები **N-კიდურა უბანში** ქმნიან ანტიგენის დამაკავშირებელ ორ ცენტრს. საპირისპირო მხარეს კი აღინიშნება დისულფიდური ხიდაკის არსებობა. H-ჯაჭვში გამოიყოფა სახსარი, სადაც ორი მძიმე სუბერთეული ორი დისულფიდური ბმით კოვალენტურადაა დაკავშირებული. საერთო ჯამში ანტისხეული იღებს ორკაპას (Y) ფორმას (სურათი 14.3.3.).



სურათი 14.3.3. ტიპური ანტისხეულის აღნაგობის სქემა.

ანტისხეულის ანტიგენტან დამაკავშირებელი უბანი ენზიმის აქტიური ცენტრის ტოლფასია და ისე ერგება ანტიგენის დეტერმინანტს, როგორც გასადები კლიტეს. ანტისხეულთან ანტიგენის ურთიერთქმედება განპირობებულია მათი თვისობითა და ვალენტობით.



სურათი 14.34. ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსების ტიპები ანტიგენური დეტერმინანტის მიხედვით. ერთი (1), ორი (2) და სამი (3) დეტერმინანტის მქონე ანტიგენები (თეთრი რგოლები).

როგორც სურათიდან ჩანს, წარმოქმნილი ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის სიდიდე და პრეციპიტაციის ინტენსივობა ანტიგენის ვალენტობაზე და ანტიგენისა და ანტისხეულის კონცენტრაციაზეა დამოკიდებული.

გაირკვა, რომ ადამიანის ანტისხეულებში H-ჯაჭვის ხუთი კლასია რომლებიც სპეციფიკურად ნაწილდებიან იმუნოგლობულინის ცალკეული კლასების მიხედვით: α (IgA), Δ (IgD), ϵ (IgE), μ (IgM), γ (IgG). H-ჯაჭვთან ასოცირებულია L-ჯაჭვის κ (კაპა) და λ (ლამბდა) ჯაჭვი.

L- და H-ჯაჭვების პირველადი სტრუქტურის შესწავლის საფუძველზე აღმოჩნდა, რომ ანტისხეულის ორივე ჯაჭვში ამინომჟავების განაწილებისა და თანმიმდევრობის მიხედვით გამოიყოფა ვარიანტული (V) და კონსტანტური (C) უბანი. ანტისხეულის L-ჯაჭვში ამინომჟავათა თანმიმდევრობა ძირითადად ცვალებადია პეპტიდის N-კიდურა ნახევარში (1-108), ხოლო 109-ე ამინომჟავიდან (109-220), ყველა L-ჯაჭვის შენება სტაბილურია და იდენტური. ასეთივე კანონზომიერება იქნა გამოვლენილი H-ჯაჭვის პირველადი სტრუქტურის შესწავლისას, იმ განსხვავებით, რომ H-ჯაჭვის კონსტანტური უბანი (109-440) დაახლოებით 3-ჯერ აღემატება მის ვარიანტულ უბანს (1-109).

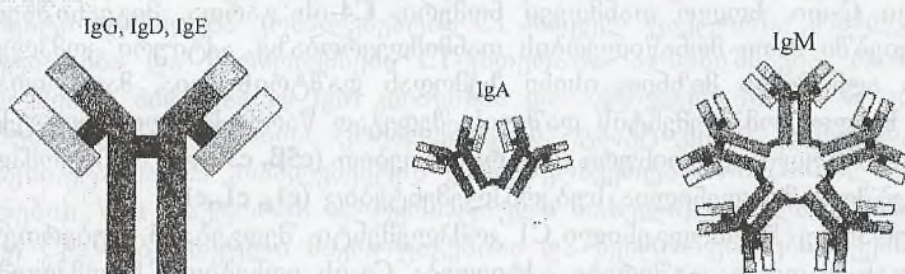
L- და H-ჯაჭვების ვარიანტულ უბანში გამოიყოფა სამი ჰიპერვარიანტული უბანი, რომლებიც ქმნიან ანტიგენის დამაკავშირებელ ცენტრს. თითოეული ჰიპერვარიანტული უბნის ფორმირებაში, წინასწარი მონაცემებით, უნდა მონაწილეობდეს 5-10 ამინომჟავა.

განსაკუთრებული ინტერესი გამოიწვია ანტისხეულის L- და H-ჯაჭვებში განმეორებადი სეგმენტების ანუ დომენების აღმოჩენამ. L- და H-ჯაჭვების ვარიანტულ უბანში არის ერთმანეთის მიმართ ჰომოლოგიური თითო დომენი ($V_L V_H$), L-ჯაჭვის კონსტანტურ უბანში ერთი კონსტანტური დომენია (C_L), H-ჯაჭვში - სამი (C_H1, C_H2, C_H3). L-

ჯაჭვის კონსტანტური დომენი (C_L) H-ჯაჭვის სამივე კონსტანტური დომენის ჰომოლოგიურია.

ანტისხეულების ვარიანტული დომენები მონაწილეობენ ანტიგენის შეცნობასა და დაკავშირებაში, კონსტანტური დომენები, C_H1 -ის გამოკლებით, ქმნიან Fc-ფრაგმენტს.

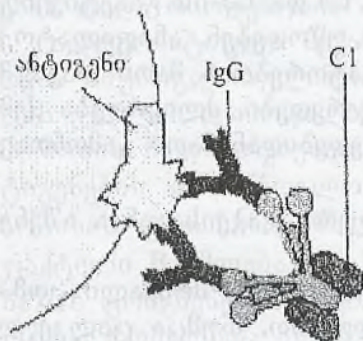
მიუხედავად იმისა, რომ ანტისხეულების შენება და სტრუქტურა დღეისათვის შედარებით კარგად არის შესწავლილი, ბოლო მონაცემებით მათ შორის მაინც აღინიშნება გარკვეული სტრუქტურული განსხვავებები (სურათი 14.3.5.).



სურათი 14.3.5. განსხვავებული სტრუქტურის მქონე იმუნოგლობულინები.

14.4. კომპლემენტის სისტემა

ბიოლოგიურად აქტიური ცილებიდან განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს, ე.წ. კომპლემენტები. კომპლემენტის სისტემა შედგება ცილებისაგან, რომლებიც განაპირობებენ ანტიგენთან ანტისხეულის დაკავშირებას.



სურათი 14.4.1. კომპლემენტი (C1) გააქტივებული იმუნოგლობულინის ანტიგენთან დაკავშირების სქემა.

კომპლემენტები აქტიურად მონაწილეობენ უცხო ნივთიერებების და გადაგვარებული უჯრედების შეცნობასა და მათ განადგურებაში. დაკავშირებულ მდგომარეობაში კომპლემენტები გადაადგილდებიან α -, β - და γ -გლობულინებთან ერთად. მათი რაოდენობა სისხლის ცილების საერთო რაოდენობის 5-10%-ის ფარგლებში მერყეობს.

კომპლემენტების აქტივაციისას წარმოქმნილი ყველა პროდუქტის მოქმედება მიმარ-

თუღია ორგანიზმიდან უცხო ნაერთების განდევნის ან მათ დასაშლელად.

ცხოველებისა და ადამიანის ორგანიზმში, როცა ფაგოციტოზური ციტოლიზის შედეგად ხდება პათოგენური ორგანიზმების ან გადაგვარებული უჯრედების განადგურება, რეალურად, სასიგნალო სისტემის როლში სწორედ კომპლემენტი გვევლინება.

დღეისათვის გამოვლენილია კომპლემენტის სისტემის გამააქტივებელი და შემაკავებელი 20-დე ცილა, რომელთა შორის მრავალი სერინპროტეინაზაა. მათი გააქტივება ხდება პრენზიმებიდან დაბალმოლეკულური პოლიპეპტიდის ჩამოცილებით.

კომპლემენტის სისტემის ცილებს აღნიშნავენ ლათინური ასომთავრული C-თი, ხოლო თანმდევი ნომერი, C4-ის გარდა, მიგვანიშნებს რეაქციებში მათი მონაწილეობის თანმიმდევრობაზე. აქტიური კომპლემენტის აღნიშვნის მიზნით ისინი ზემოდან დაშტრიხულია, მაგალითად C1 α , ხოლო კომპლემენტის დაშლის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტები აღნიშნულია ლათინური პატარა ასოებით (c5 β , c3 α და ა.შ.). კომპლემენტებში გამოვლენილია სუბკომპლემენტებიც (c1 β , c1 γ , c1 δ).

სურათზე წარმოდგენილი C1 კომპლემენტი შედგება 3 სუბერთეულისაგან. მათი დაკავშირება აქტივდება Ca-ის იონებით. C1 კომპლემენტის სუბერთეული C1q იონური ძალით უკავშირდება G იმუნოგლობულინის Fc-უბნის დომენს. სუბერთეული შედგება 18 პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგან, დიდი რაოდენობით შეიცავს ამინომჟავა გლიცინს, პიდროქსილიზინს და პიდროქსიპროლინს.

C2, კომპლემენტის კასკადში მონაწილე ცილა, ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვით უკავშირდება სერინპროტეინაზას.

C3 კომპლემენტი გლიკოპროტეინია, აშენებულია α და β ჯაჭვისაგან. α ჯაჭვი β ჯაჭვს უკავშირდება დისულფიდური (-S-S-) ხიდაკით. C3a, C4a და C5a კომპლემენტის სისტემის C3, C4 და C5-ის გააქტივებული ფრაგმენტებია, მათ ანაფილატოქსინებს უწოდებენ. ანაფილატოქსინები სპაზმოგენური ნივთიერებებია. რეცეპტორებთან მათი დაკავშირების შემდეგ აქტივდება ფაგოციტული უჯრედები, ძლიერდება ქემოტაქსისი, ლიმფოკინების სინთეზი და უჯრედებიდან მათი გამონთავისუფლება.

C4 კომპლემენტი 3 (α , β , γ) პოლიპეპტიდური ჯაჭვისაგანაა აშენებული.

ცხოველურ ორგანიზმებში გამოვლენილია კიდევ მრავალი კომპლემენტი რომელთა განხილვას აქ არ შეუდგებით, თუმცა ცალკეულ კონკრეტულ შემთხვევებში მოგვიხდება მათი მოქმედების შეფასება.

კომპლემენტის ცილები სინთეზირდება ღვიძლის უჯრედებში, მაკროფაგებში, ფიბრობლასტებსა და ნეიტროფილებში. ნორმაში ეს ცილები უპირატესად სისხლის პლაზმაშია. კომპლემენტის სისტემის მოქმედება ხორციელდება სპეციფიკურ რეცეპტორებთან დაკავშირების

გზით. დღეისათვის აღმოჩენილია კომპლემენტის CR-ტიპის 8 სახის რეცეპტორი. სისტემის მოქმედება იწყება სამიზნე უჯრედის შეცნობით და მთავრდება მათი ღიზისით. კომპლემენტის გააქტივებაში მონაწილეობენ პროტეინაზები ან მათი გარდაქმნის პროდუქტები. არსებობს კომპლემენტის გააქტივების კლასიკური და ალტერნატიული გზა. ბოლო ხანებში გამოვლენილია აგრეთვე მესამე, ლექტი-ნებით შეცნობისა და გააქტივების გზა.

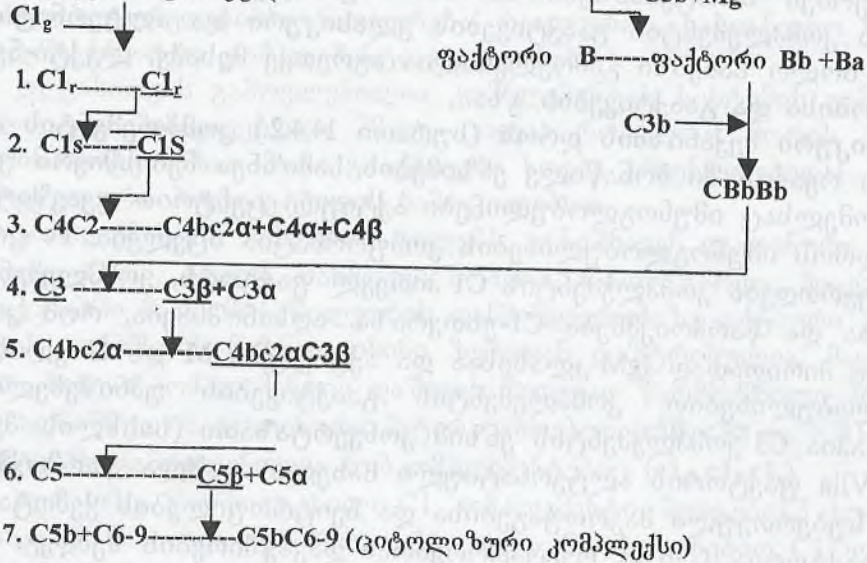
კლასიკური მექანიზმის დროს (სურათი 14.4.2.) კომპლემენტის აქტივაციის რეაქციაში მონაწილე ენზიმების სამიზნეა ნებისმიერი უჯრედი, რომელსაც იმუნოგლობულინები აქტიური ცენტრით უკავშირდება. ამ დროს იმუნოგლობულინების კონფორმაცია იცვლება, Fc ფრაგმენტი უერთდება კომპლემენტის C1 პირველ ფაქტორს, კომპლემენტი აქტივდება და წარმოიქმნება C1-ესთერაზა. აღსანიშნავია, რომ კომპლემენტი ძირითადად IgM კლასისაა და აქტივდება M და G კლასის იმუნოგლობულინებით. კომპლემენტის გააქტივების უმნიშვნელოვანესი ეტაპია C3 კომპლემენტის ენზიმ კონვერტაზათი (სისხლის შედელების VIIa ფაქტორის ალტერნატიული სახელი) დაშლა. წარმოქმნილი C3a სუბერთეული მაკროფაგებისა და ნეიტროფილების ქემოტაქსისური ფაქტორია, C3b კი, რეცეპტორებთან დაკავშირების შემდეგ, რჩება უჯრედის ზედაპირზე. ის ოფსონინია და აადვილებს სამიზნე უჯრედების ფაგოციტოზს. მთელი რიგი თანმიმდევრული გარდაქმნების შემდეგ (სურათი 14.4.2.), C5 კონვერტაზას მოქმედებით მემბრანაზე წარმოიქმნება C5b კომპლემენტი, რასაც მოსდევს C6, C7, C8 და C9 კომპლემენტების თანმიმდევრული დამატება, შედეგად, უჯრედზე წარმოიქმნება ჰიდროფობული სტრუქტურის მუდმივ მოქმედი ტრანსმემბრანული არხები, ე.წ. "თავდასხმის" კომპლექსი MAC (membrane attack complex), ციტოლიზური კომპლექსი, წყლისა და ღიზოსომური ენზიმების დიდი რაოდენობით შესვლის გამო უჯრედი კვდება.

ალტერნატიული მექანიზმებით სიგნალების გადაცემა ხორციელდება იმუნოგლობულინებით, პოლისაქარიდებით, ბაქტერიების უჯრედის კედლის ლიპოპოლისაქარიდებით, ვირუსული და სოკოვანი წარმოშობის ნივთიერებებით. კომპლემენტის გააქტივება ხდება სხვა ანტიგენების ან იმუნოგლობულინების ზემოქმედებით $C3b+Mg^{2+}$ -ის თანაობისას. ტრიპსინის მსგავსი პროტეინაზას, D ფაქტორის გავლენით, ფაქტორი B იშლება ორ Bb და Ba-ფრაგმენტად. Bb₁ აქტიური პროტეინაზას ფრაგმენტით ხდება C3b-სთან ერთად C3bBb კომპლექსის წარმოქმნა, რომელსაც ახასიათებს კონვერტაზას უნარი. შემდეგ პროცესი გრძელდება ისე, როგორც კომპლემენტის აქტივაციის კლასიკური გზა (სურათი 14.4.2.).

კომპლემენტის კლასიკური და ალტერნატიული გზა

კლასიკური გზა
კომპლემენტი
ანტიგენი-ანტისხეული

ალტერნატიული გზა
ფაქტორი D
ფაქტორი B



სურათი 14.4.2. კომპლემენტის კლასიკური და ალტერნატიული გზა.

კომპლემენტის სისტემის ფუნქცია მხოლოდ უჯრედების დაშლით არ შემოიფარგლება. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, კომპლემენტის ცალკეული კომპონენტი ქემოტაქსისურ და ოფსონინების ფუნქციასაც ასრულებენ. საბოლოოდ, კომპლემენტის მეშვეობით ხდება ორგანიზმიდან ატიპური უცხო უჯრედების განდევნა და ალტერნატიული გზის ენზიმებით (C3b და B) მათი დაშლა. კომპლემენტით ძლიერდება აგრეთვე ანთების დროს ღრუბლისებური უჯრედების დეგრანულაცია და ფაგოციტოზის კასკადის რეაქციები.

როდესაც იმუნურ სისტემაში აღინიშნება ერთი ან რამდენიმე კომპონენტის დეფიციტი, დაავადება ვლინდება იმუნოდეფიციტის სახით. დარღვევის მიზეზი უპირატესად სპეციფიკური ვირუსებია. მათი მოქმედებით ზიანდება T ჰელპერები.

ამგვარად, ორგანიზმში უცხო მაკრომოლეკულების მოხვედრის საპასუხოდ გამოიშვება ანტისხეულები, კომპლემენტების დახმარებით, კავშირდებიან ანტიგენებთან, წარმოიქმნება უხსნადი ნალექი, პრეციპიტატი ანუ იმუნური კომპლექსი, რომელიც გროვდება ორგანიზმში, უპირატესად, თირკმლებსა და სახსრებში, რაც ააქტივებს ფაგოციტების ქემოტაქსის და ვითარდება ანთება. პროცესი გრძელდება ვიდრე არ მოხდება უცხო ნივთიერებებისა და გადაგვარებული უჯრედების სრული განადგურება.

14.5. ლეიკოციტები როგორც იმუნოკომპეტენტური უჯრედები

ლეიკოციტები იმუნოკომპეტენტური უჯრედებია. მათი გადაადგილება ხდება ამეობოიდური მოძრაობით როგორც სისხლის ნაკადის საწინააღმდეგოდ (რეტაქსისი), ისე ანთებითი კერის მიმართულებით (ქემოტაქსისი). ლეიკოციტების უმეტესი ფორმების სიცოცხლე ხანმოკლეა, ის რამდენიმე საათით ან დღით განისაზღვრება.

ლეიკოციტების ჯგუფში გაერთიანებულია მარცვლოვანი (გრანულოციტები) და არამარცვლოვანი (აგრანულოციტები) უჯრედები. გრანულოციტების უჯრედებია ეოზინოფილები (2-4%), ბაზოფილები (0.5%) და ნეიტროფილები (60%), აგრანულოციტებს კი განეკუთვნება ლიმფოციტები (20-35%) და მონოციტები ანუ მაკროფაგები (3-7%).

ეოზინოფილების გრანულებში არის ტუტე ცილა და დიდი რაოდენობით ლიზოსომური ენზიმები: მჟავე ფოსფატაზა, პეროქსიდაზა, β-გლუკურონიდაზა, არილსულფატაზა, ფოსფოლიპაზა და კინინაზები.

ბაზოფილები, სისხლში ცირკულირებადი უჯრედებია და საჭიროების შემთხვევაში ხდება მათი ლოკალიზაცია ქსოვილებში. ბაზოფილების უჯრედების რაოდენობა 1 ლ სისხლში არის $0-0.2 \times 10^9$.

ბაზოფილური უჯრედები გამოირჩევა ჰიპერმგრძნობიარობით ანაფილაქსური რეაქციებისა და ალერგიული ასთმის მიმართ. ბაზოფილებიდან წარმოებს პლაზმინოგენის აქტივატორის გამონთავისუფლება, რომელიც არეგულირებს ანთებით კერაში არსებული ფიბრინის რაოდენობრივ შემცველობას. ბაზოფილებში სინთეზირდება თრომბოციტების აქტივაციის ფაქტორი და ხდება მათი შემდგომი გამონთავისუფლება.

ბაზოფილების უჯრედების მემბრანაზე ჭარბადაა IgE-ს რეცეპტორები. ბაზოფილების უჯრედებიდან ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების სეკრეცია აქტივდება ატფ-ით, კომპლემენტის სისტემით, ჰორმონებით (ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი), ფარმაკოლოგიური აგენტებით (მორფინი, პოლიმიქსინი B), კალიკრეინით, თრომბოციტების აქტივაციის ფაქტორით, ფოსფოლიპაზა A და C-თი, ლიზოფოსფოლიპიდებით, სხვადასხვა ლიმფოკინებით (ფორმილ-მეთიონინ-ლიზინ-ფენილალანინი) და სომატოსტატინით.

ნეიტროფილებში არის ლიზოსომები და სპეციფიკური ბაქტერიციდული სისტემა, რომლის მეშვეობით წარმოებს ფაგოციტოზი. ნეიტროფილების ბაზოფილურ გრანულებში წარმოდგენილია β-გალაქტოზიდაზა, 51-ნუკლეოტიდაზა, არილსულფატაზა, α₁-ფუკოზიდაზა, α-მანოზიდაზა, N-აცეტილ-β-გლუკოზამინიდაზა, β-გლუკურონიდაზა, მჟავე β-გლიცეროფოსფატაზა, ნეიტრალური პროტეინაზები, ელასტაზა და კოლაგენაზა. მასში წარმოდგენილია აგრეთვე არაენზიმური ბუნების კათიონური ცილებიც, რომელთაც ბაქტერიოსტატიკური მოქმედება ახასიათებთ, მიელოპეროქსიდაზა, ლიზოციმი, მჟავე მუკოპოლისა-

ქარიდები და სხვ. ღიზოციმისა და მურამიდაზას მოქმედებით ხდება ბაქტერიების მურეინის გარსიდან N-აცეტილ-გლუკოზამინის ჩამოცილება, რის შედეგად ბაქტერიების გარსი იშლება.

ნეიტროფილების ენზიმებით აქტივდება სისხლის შედედება, შედეგად, წარმოიქმნება თრომბინი. მონოციტებში ანუ მომწიფებულ მაკროფაგებში ხდება ღიზოსომებისა და მასში შემავალი ენზიმების სინთეზი. მაკროფაგებში მომწიფებული მონოციტები ანუ მაკროფაგები ანაერობი უჯრედებია (გამონაკლისია ალვეოლური მაკროფაგები), ატფ-ში ენერგიის მობილიზაცია ხდება ჟანგვითი ფოსფორილირების გზით. მაკროფაგების რაოდენობა 1 ლ სისხლში არის $0.2-0.9 \times 10^9$.

მაკროფაგებში სინთეზირდება აგრეთვე შედედების, კომპლემენტის სისტემის და ტრანსპორტში მონაწილე ცილები (ტრანსფერინი, ტრანსკობალამინი), სისხლძარღვების შეკუმშვის, განვლადობისა და ანთების მარეგულირებელი ნივთიერებები (პროსტაგლანდინები, ლეიკოტრიენი, ქემოტაქსისური ფაქტორები), ბაქტერიების, ვირუსებისა და სიმსივნური უჯრედების გამრავლების მაინჰიბირებელი ფაქტორები, ლიმფოციტების, ფიბრობლასტებისა და თვით მაკროფაგების გაყოფის სტიმულატორები და ინჰიბიტორები. მაკროფაგებში სინთეზირებულ და სეკრეტირებულ ნივთიერებებს რეგულატორულ მონოკინებს უწოდებენ. მაკროფაგების მიერ სეკრეტირებული სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებთან ერთად სინთეზირდება მრავალი ენზიმიც, როგორცაა ღიზოციმი, ნეიტრალური პროტეინაზები, პლაზმინოგენის აქტივატორი, კოლაგენაზა, ელასტაზა, ანგიოტენზინ კონვერტაზა, მჟავე პროტეინაზები, რიბონუკლეაზები, ფოსფატაზები, გლიკოზიდაზები, სულფატაზები, კომპლემენტის კომპონენტები და ენზიმების ინჰიბიტორები (α_2 -მაკროგლობულინი, პლაზმინის ინჰიბიტორი), დამაკავშირებელი ცილები და სხვ.

ნეიტროფილებთან შედარებით, იმუნურ რეაქციებში მაკროფაგების მოქმედება გაცილებით ეფექტურია. ისინი მონაწილეობენ ღეფექტური უჯრედების ნაშთების მოცილებაში, ქსოვილთა და ორგანოთა რეზორბციაში, ანტისიმსივნურ მექანიზმებში, ქსოვილთა რეგენერაციაში, ნივთიერებების მომარაგებაში. მონოციტების ციტოპლაზმაში სინთეზირდება ღიზოსომური ენზიმები და რეცეპტორები. სისხლში ცირკულირებადი მონოციტები არ მრავლდებიან, თუმცა მაკროფაგების სტადიაზე, ნეიტროფილებისაგან განსხვავებით, მათი სიცოცხლის ხანგრძლივობა რამდენიმე თვით ან წლით იზრდება. მაკროფაგები აქტიურად მონაწილეობენ ღვიძლის უჯრედებში, ელენთაში, ლიმფურ კვანძებში, ფილტვებსა და შემავრთებელ ქსოვილში მიმდინარე არასპეციფიკურ იმუნურ რეაქციებში.

მაკროფაგების მემბრანაზე წარმოდგენილია როგორც საკუთარი, ისე უცხო მოლეკულების, კერძოდ, ოფსონინების, იმუნოგლობულინების (Fc-რეცეპტორები), C-რეაქტიული ცილის, ფიბრონექტინის, T- და B-ლიმფოციტების, ლიმფოკინების, ჰორმონებისა და მედიატორების

(ჰისტამინი, სეროტინინი, ინსულინი, გლუკაგონი, კორტიკოსტეროიდები, სასქესო ჰორმონები, პროსტაგლანდინები) და ლექტინური აქტივობის მქონე ცილების შემცნობი სპეციფიკური რეცეპტორები. მაკროფაგებს გააჩნიათ აგრეთვე ისეთი რეცეპტორებიც, რომლებიც ოფსონინების გარეშე შეიცნობენ უცხო ნივთიერებებს (ფორმილმეთიონინი).

მაკროფაგებიდან სეკრეტირდება ენზიმები: ლიზოციმი, ნეიტრალური პროტეინაზები, პლაზმინოგენის აქტივატორი, კოლაგენაზა, ელასტაზა, ანგიოტენზინ კონვერტაზა, მჟავე პროტეინაზები, რიბონუკლეაზები, ფოსფატაზები, გლიკოზიდაზები, სულფატაზები, კომპლემენტის კომპონენტები (C1, C2, C3, C4, C5), B და D ფაქტორები, პროპერდინი, ინაქტივატორი C3b, β II და სხვა, ენზიმების ინჰიბიტორები: α₂-მაკროგლობულინი, პლაზმინის ინჰიბიტორი, დამაკავშირებელი ცილები: ტანსფერინი, ტრანსკობალამინი II, ფიბრონექტინი, ენდოგენური პიროგენები, სუპეროქსიდიონი, წყალბადის ზეჟანგი და OH რადიკალი. მაკროფაგებიდან გამონთავისუფლებული ბიოლოგიურად აქტიური ლიპიდებიდან აღსანიშნავია არაქიდონის მჟავა და მისი მეტაბოლიტები, პროსტაგლანდინი E₂, 6-ოქსოპროსტაგლანდინი F_{1α}, თრომბოქსანი, ეიკოტრიენი, ჰიდროქსიეიკოზოტეტრაენის მჟავა, თრომბოციტების გამააქტივებელი ფაქტორები, ნეიტროფილების ჰემოტაქსისის ფაქტორები, ცილის სინთეზის მარეგულირებელი ფაქტორები, ლიმფოციტების გამრავლების, მაკროფაგების სუპრესორული ფაქტორი, რეპლიკაციის მასტიმულირებელი ფაქტორები, ლიმფოციტების ინტერლეიკინ I, მიელოიდების წინამორბედის - კოლონიის წარმოქმნელი მასტიმულირებელი ფაქტორი, ფიბრობლასტების და გლუფ-კუნთოვანი უჯრედების გაყოფის მასტიმულირებელი ფაქტორი, ლიმფოციტებისა და სიმსივნური უჯრედების რეპლიკაციის დამთრგუნველი ფაქტორები და სხვ.

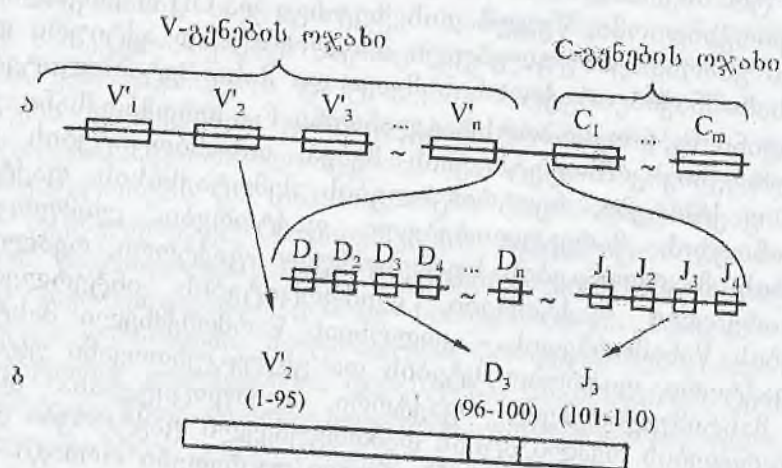
მაკროფაგები, როგორც ეფექტორული უჯრედები ორმაგი ფუნქციის მატარებელია. ერთი მხრივ, ტრადიციულად, ის ანტიგენის მოცილების თვალსაზრისით "მწმენდავის" ფუნქციას ასრულებს, ხოლო მეორე მხრივ, ასტიმულირებს T-ლიმფოციტებით მათ განადგურებას. ანთებით კერაში ეფექტორული მაკროფაგების შეღწევა ადვილდება ლიმფოციტებიდან სეკრეტირებული მედიატორებით. კომპლემენტის და კოლაგენის დეგრადაციის პროდუქტები ააქტივებენ მაკროფაგების ქემოტაქსისს.

14.6. იმუნოქიმიის გენეტიკური საფუძვლები

დიდი მოცულობის სამუშაოები იქნა ჩატარებული ანტისხეულების ცალკეული ფრაგმენტების სინთეზის შესწავლის მიზნით. არსებობს რამდენიმე ასეული გენი, რომლებიც განაპირობებენ ანტისხეულის მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების სინთეზს, რაც თეორიული გათვლებით 10⁶-ს აღემატება.

ცხოველთა ემბრიონულ უჯრედებში გამოვლენილ იქნა ანტისხეულის ვარიანტული და კონსტანტური უბნების V და C გენები. ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა, რომ გენი V-თი წარმოებს L- და H-ჯაჭვე-

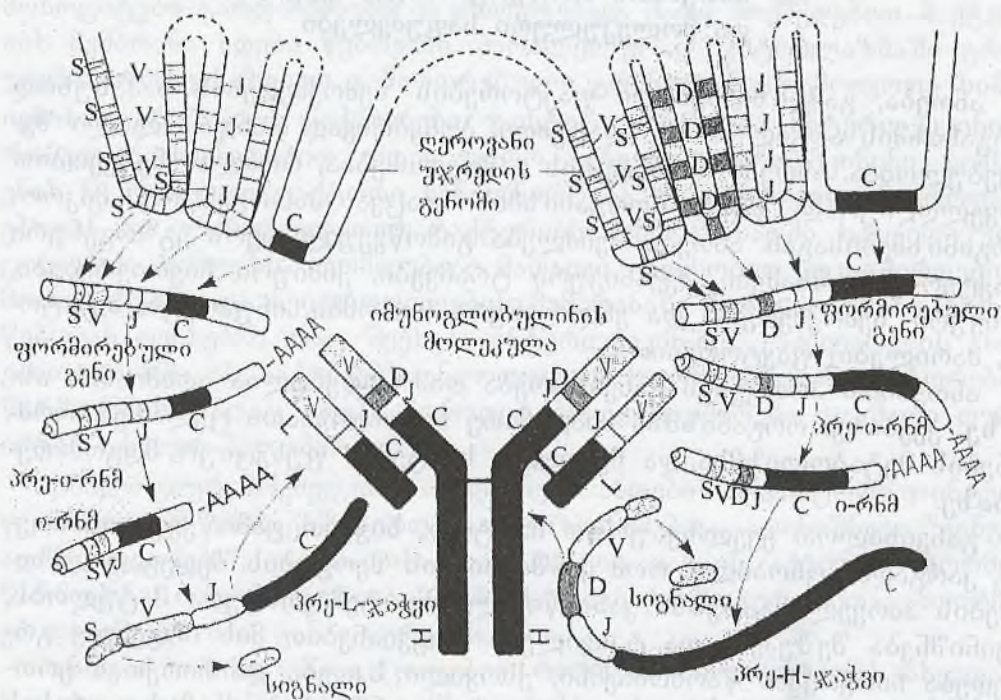
ბის ვარიანტული უბნების არასრული კოდირება. კერძოდ, ანტისხეულის de novo სინთეზირებულ ვარიანტულ უბანში პეპტიდის N-კიდ-დან, ნაცვლად 108-ისა, აღმოჩნდა 95 ამინომჟავას ნაშთი. როგორც მოგვიანებით გაირკვა, დანარჩენი 13 ამინომჟავას მაკოდირებელი გენი ასოცირებულია გენ C-სთან. ვინაიდან 13 ამინომჟავასაგან აშენებული პეპტიდი აკავშირებს V და C ფრაგმენტებს, ამ პეპტიდის მასინთეზირებელი დნმ-ის მონაკვეთს J გენი უწოდეს (join - შეერთება, კავშირი). L-ჯაჭვის ვარიანტული უბნის სრული გენის ფორმირება ხდება D და V-ს არასრული შერწყმით (სპლაისინგი) J გენებთან, წარმოიქმნება აქტიური VDJ გენი (სურათი 14.6.1). H-ჯაჭვის ფორმირება კი განპირობებულია C გენის მიმართ V_H გენის ტრანსლოკაციით. ტრანსლოკაციის ყველა პროცესი შიდაქრომოსომული რეკომბინაციით ხორციელდება.



სურათი 14.6.1. ანტისხეულის ვარიანტული უბნის მასინთეზირებელი გენის ფორმირების გამარტივებული სქემა. ა. ქრომოსომა, რომელშიც განთავსებულია ვარიანტული (V) და კონსტანტური (C) გენები. ბ. V გენის ფრაგმენტების სპლაისინგი. D- და J-გენის მოკლე ფრაგმენტები, რომლებიც აკონტროლებენ 96-ე ამინომჟავადან 2-დან 10 ამინომჟავას ჩართვას. მათი რიცხვი დაახლოებით 20-ით განისაზღვრება. J- და V-გენის ტერმინალური ფრაგმენტით კონტროლდება კიდეურა 5-15 ამინომჟავას ჩართვა. რნმ-ში ინფორმაციის გადაწერა ხდება მხოლოდ ფორმირებული VDJ გენიდან.

მოგვიანებით კიდევ უფრო დაზუსტდა V, C და J გენების მოქმედების მექანიზმები. გაირკვა, რომ ღეროვანი უჯრედების გენოში შეიცავს მსუბუქი L (V, J) და მძიმე H (V, J, D) ჯაჭვების მასინთეზირებელ მრავალრიცხოვან გენებს. V გენის S სეგმენტით ხდება სასიგნალო პეპტიდის კოდირება. პრაქტიკულად, ზრდასრულ ლიმფოციტებში არის უნიკალური სტრუქტურის L და H მასინთეზირებელი გენები რომელთა შემთხვევითი სელექციით ფორმირდება C გენი. პარალელურად მიმდინარეობს პრე-ი-რნმ-ის სპლაისინგი და აქტიური ი-რნმ-ის ფორმირება. ქვემოთ სურათზე სქემატურადაა მოცემული ღეროვანი უჯრე-

დის გენომით იმუნოგლობულინის მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების სინთეზი და აქტიური ანტისხეულის ფორმირება.



სურათი 14.4.2. დეროვანი უჯრედებით ანტისხეულების სინთეზი.

იმუნოგლობულინების ჯაჭვების კიდური ალოტიპები ანუ ალოტიპური დეტერმინანტები იმუნოგლობულინების პირველი გენეტიკური მარკერი აღმოჩნდა. მათი მიხედვით შესაძლებელი გახდა ადამიანსა და ცხოველში იმუნოგლობულინების მემკვიდრეობის ხასიათის დადგენა. გაირკვა, რომ მსუბუქი და მძიმე ჯაჭვების სტრუქტურული გენების მუტაციის შედეგად ამინომჟავების განაწილება უპირატესად კონსტანტურ უბანში იცვლება. მსგავსი მუტაციები ნაკლებ გავლენას ახდენენ ანტისხეულების სპეციფიკურობასა და იმუნოგლობულინების ეფექტორულ ფუნქციაზე. ალოტიპური დეტერმინანტები შეიცნობა T-უჯრედებით, რითაც რეგულირდება იმუნური პასუხები.

წარმოდგენილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ ანტისხეულების სინთეზი გენეტიკური აპარატის დონეზე ხორციელდება და მთლიანად დამოკიდებულია ლიმფოციტების ანტიგენებით გააქტივებაზე.

15. ანთებითი პროცესების უჯრედული და მოლეკულური საფუძვლები

ანთება, გამღიზიანებელი ფაქტორების ზემოქმედების საპასუხოდ ორგანიზმის ადგილობრივი დაცვითი, ბუნებრივად თანდაყოლილი შეგუებულობაა. ანთება იმუნიტეტის გამოვლინებაა, რომლის მეშვეობით ყოველდღიურად ხდება ორგანიზმის დაცვა პათოგენური მიკროორგანიზმებისაგან. ანთება შეიძლება გამოწვეული იყოს ეგზოგენური (ბაქტერიები, შხამები, მექანიკური ტრამვები, ქიმიური ნივთიერებები, სხივური ზემოქმედება) და ენდოგენური (თრომბი, ინფარქტი, ჰემატომა, მარილები) ფაქტორებით.

ანთებითი პროცესის განვითარება დამოკიდებულია ადამიანის ასაკზე, კვებაზე, ორგანიზმში მიმდინარე ნივთიერებათა ცვლაზე, ჰორმონების მეტაბოლიზმსა და ნერვული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

განვიხილოთ ყველზე უფრო მარტივი, ხიჭვით გამოწვეული ანთება. კარგადაა ცნობილი, რომ კანში ხიჭვის შერჭობის შედეგად დაზიანების პირველ საათებში კანი წითლდება, ტემპერატურა მატულობს, შეინიშნება შეშუპება და ტკივილები. მოგვიანებით მის ირგვლივ გროვდება ჩირქოვანი წარმონაქმნი, ქსოვილი სკდება და ჩირქთან ერთად გამოიდევნება ხიჭვიც. ფაქტია, რომ კანში ხიჭვის მოხვედრისას ზიანდება კანი, სისხძარღვები და იწყება ანთებით უბანში სისხლის ინტენსიური დინება, რაც ანთებითი უბნის სიწითლეს განაპირობებს. სისხლძარღვებში შეინიშნება მცირე ზომის უბნები სადაც ინტენსიურად გროვდება ერითროციტები, ლეიკოციტები, ნეიტროფილები, მონოციტები და იწყება უცხო ნივთიერების შთანთქმა და მისი დაშლა, ძლიერდება ანთებითი უბნისაკენ უჯრედების ქემოტაქსისი, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს ფაგოციტურ აქტივობას. პრაქტიკულად, უარყოფითად დამუხტულ ხის ხიჭვზე აბსორბირდება ჰაგემანის ფაქტორი (HF), სისხლის შედედების ერთ-ერთი ძირითადი კომპონენტი, რომელიც გამოირჩევა სპეციფიკური პროტეინაზული აქტივობით და უარყოფითად დამუხტული ნაწილაკებისადმი მაღალი თვისობით. თხევად არეში ის იშლება HF_a და HF_b -დ. HF_a აბსორბირდება ინფიცირებულ ხიჭვზე, მოქმედებს როგორც პროტეინაზა და შლის როგორც HF-ს, ისე ერთ-ერთ წინამორბედ პროტეინაზას-პრეკალიკრეინს, მიიღება აქტიური კალიკრეინი. კალიკრეინის მოქმედებით ძლიერდება HF-დან აქტიური HF_a -ს ფორმირება. ეს უკანასკნელი სპეციფიკურ მაღალმოლეკულურ ცილას ჩამოაცილებს 9 ამინომჟავასაგან აშენებულ მოკლე პეპტიდს, ე.წ. ბრადიკინინს, რომელიც ანთების ერთ-ერთ უმთავრ-

ეს მედიატორადაა მიჩნეული. მისი მოქმედებით ანთებითი უბნის მიმართულებით თავისუფლდება გზა სისხლისათვის, პარალელურად ხდება ორგანიზმის მიერ უცხო სხეულის შეცნობა და მისი განადგურება საკუთარი იმუნიტეტის სისტემური კომპონენტებით. ანთების უბანში მონოციტები გარდაიქმნება მაკროფაგებად. მათი მოქმედებით ბაქტერიის მემბრანა ხდება წებოვანი. პარალელურად ციტოპლაზმაში გროვდება პროტეინაზებით გამდიდრებული გრანულები, გამოიყოფა სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორები, γ -ინტერფერონი და ინტერლეიკინი-8, რომელთა მოქმედებით კიდევ უფრო აქტივდება ბრადიკინინი. სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი სინთეზირდება და გამოიყოფა მაკროფაგებიდან და უზრუნველყოფს ბაქტერიის მემბრანისადმი სპეციფიკური ცილების სინთეზს, რომლებიც მაღალი თვისობით უკავშირდებიან მონოციტებსა და ნეიტროფილების მემბრანას. შედეგად ისინი იძენენ წებოვან თვისებას. რაც შეეხება ინტერლეიკინ-8-ს, კაპილარების ანთებით უბანში ის ააქტივებს ენდოთელურ უჯრედებზე რეცეპტორების წარმოქმნას, სადაც ხდება მონოციტების დაკავშირება და მათი ლუზირება აქტიურ მდგომარეობაში.

ანალოგიურ მოქმედებას ამჟღავნებს ანთების მედიატორი γ -ინტერფერონიც. ამ პროცესში ერთეობა ლიზოსომებიც, აღინიშნება "ჟანგბადის აფეთქება", ჟანგბადისა და აზოტის ჟანგის აქტიური ფორმის წარმოქმნა, რაც ბაქტერიებისადმი მაღალი ტოქსიკურობით გამოირჩევა და იწვევს მათ განადგურებას.

ანთებითი პროცესი გაცილებით რთულად მიმდინარეობს სხვადასხვა დაავადებების ფონზე. განსკუთრებით ძლიერია ანთებითი პროცესები შაქრიანი დიაბეტის დროს, როცა დარღვეულია კუჭქვეშა და ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქცია, ვითარდება ჰიპერთირეოზი, ქვეითდება ქსოვილთა ჭრილობების შეხორცება, ძლიერდება ორგანიზმის ჩირქოვანი დაავადებებისადმი მიდრეკილება და სხვა. ანთებითი პროცესის საპასუხოდ, როგორც წესი, საერთო იმუნიტეტის გაძლიერების ფონზე იწყება ანტისხეულების ინტენსიური სინთეზი.

ანთებითი პროცესის მიმდინარეობის მიხედვით არჩევენ მწვავე, ქვემწვავე და ქრონიკულ ანთებას. ანთებაში გამოიყოფა სამი უმნიშვნელოვანესი სტადია: 1. ალტერაცია – უჯრედებისა და ქსოვილების დაზიანება; 2. ექსუდაცია და ჭურჭლებიდან სისხლის უჯრედების გამოსვლა (ვლინდება შეშუპების სახით) და 3. პროლიფერაცია – უჯრედების გამრავლება და ქსოვილების ზრდა. შესაბამისად განასხვავებენ ალტერაციულ, ექსუდაციურ და პროლიფერაციულ ანთებას. ყველაზე ხშირად აღაშენებში გვხვდება ექსუდაციური ანთება. ამ დროს მკვეთრად იზრდება სისხლძარღვების განვლადობა და ანთებით უბანში სითხისა და სისხლის უჯრედების დაგროვება. თუ ექსუდატი ძლიერ გამჭვირვალეა და შეიცავს 8%-დე ცილებს, მას სეროზულ ანთებას უწოდებენ, თუ ექსუდატში ჭარბადაა პრეფიბრინი, ასეთი მდგომარეობა ფიბრინული ანთების სახელითაა ცნობილი. ანთებით უბან-

ში ჩირქის ჭარბი რაოდენობით დაგროვებისას ვითარდება ჩირქოვანი ანთება. გარსების ანთებითი პროცესი განიხილება, როგორც კატარალური ანთება (სასუნთქი გზები).

გარეგანი ანთების დროს გამოყოფენ ანთების ხუთ ძირითად ნიშანს: შესივება, სიწითლე, ტემპერატურის ადგილობრივი მომატება, ტკივილი და დაზიანებული ორგანოს ფუნქციის მოშლა. ტემპერატურის ადგილობრივი მომატება იწვევს სისხლის მიმოქცევის გაძლიერებას, ტკივილი კი გამოიწვევა ანთების კერაში მგრძნობიარე ნერვების - დაბოლოებებზე ექსუდატის მექანიკური დაწოლით და ნივთიერებათა ცვლის მანევრ პროდუქტების ზემოქმედებით. რაც შეეხება სიწითლეს, ის ანთებითაა გამოწვეული. თუ სიწითლე ხელის დაჭერით ქრება, ამით შესაძლებელია განვასხვაოთ ანთება სისხლის ჩაქცევისაგან.

შინაგანი ორგანოების ანთებისას, ხშირად ანთების ყველა ზოგადი ნიშანი არ ვლინდება. არ შეიმჩნევა ციებ-ცხელება, ლეიკოციტოზი, დარღვევები ნივთიერებათა ცვლაში, მძიმე ფორმებისას ორგანიზმის ინტოქსიკაცია. შესაძლებელია ანთებითი პროცესების უკვალოდ განკურნება, თუმცა, ხშირად, ანთების კვალი რჩება ნაჭდევის სახით. ქრონიკული ანთებითი პროცესის დროს ორგანიზმში შეიძლება აღინიშნოს სკლეროზული ცვლილებებიც, რაც ნაწილობრივ ზღუდავს ამა თუ იმ ქსოვილის თუ ორგანოს ფუნქციურ აქტივობას.

ორგანიზმის რეაქტიულობის მიხედვით შეიძლება იყოს ნომერგიული (ჯანმრთელი ორგანიზმი), ჰიპერერგიული (ორგანიზმის სენსიბილიზაცია, ალერგია) ან ჰიპოერგიული (ჰიპოერგიული - დამოკიდებულია გამომუშავებული იმუნიტეტის დონეზე) ორგანიზმი.

პრობლემური კითხვები:

1. განმარტეთ თუ რას სწავლობს იმუნოქიმიკა. ჩამოთვალეთ იმუნოგლობულინების 5 კლასი.
2. დაახასიათეთ T- და B-უჯრედები, ბუნებრივი და ციტოტოქსიკური მკველელი უჯრედები, უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტი, აუტოიმუნიტეტი.
3. როგორ ხდება ჰიბრიდომის ტექნოლოგიით ჰომოგენური ანტისხეულების მომზადება?
4. დახაზეთ სქემატურად პირველადი და მეორადი იმუნური პასუხების დინამიკა.
5. რას წარმოადგენენ ციტოკინები და რაში მდგომარეობს მათი ბიოლოგიური როლი? რომელი უჯრედებიდან ხდება ლიმფოკინებისა და მონოკინების სეკრეცია?
6. დახაზეთ იმუნოგლობულინების სტრუქტურა და აღწერეთ მათი სინთეზის გენეტიკური საფუძვლები.
7. რაში ვლინდება პოზიტიური და ნეგატიური სელექცია?
8. რას წარმოადგენს ჰისტოშეთავსებულობის მთავარი კომპლექსი?

9. რა როლს ასრულებს კომპლემენტის სისტემა?
10. განმარტეთ თუ როგორი ხასიათისაა კომპლემენტის კლასიკური და ალტერნატიული გზა.
11. რაში მდგომარეობს ანთებითი პროცესის მოლეკულური და უჯრედული საფუძვლები?

16. ადჰეზიები

1952 წელს მოსკონას მიერ გამოთქმული იყო მოსაზრება ადჰეზიური მოლეკულების ე.წ. ადჰეზიების არსებობის შესახებ. ამის საფუძველი გახდა ის ფაქტი, რომ ქათმის ემბრიონის სრული დაშლის შემდეგ ქსოვილთა კულტურაში აღინიშნებოდა უჯრედების რეაგრეაცია და საწყისი ქსოვილის ფორმირება. აქედან, უნდა გვევარაუდა უჯრედის გარე ზედაპირზე ადჰეზიური (შემწებებელი) უნარის მქონე მოლეკულების არსებობა, რომელთა მონაწილეობით ხორციელდება უჯრედების შეცნობა და მათი დაკავშირება.

ადჰეზიური სისტემის სტრუქტურული ერთეულებია ცილოვანი კომპლექსები, რომლებიც 3 კლასად დაყოფილი: 1. უჯრედის ადჰეზიური მოლეკულები (CAMs); 2. უჯრედგარე მატრიქსის ცილები და 3. ციტოპლაზმური დამაკავშირებელი ცილები.

განასხვავებენ აგრეთვე პირველად და მეორად ჯგუფებსაც. პირველადი CAMs პასუხისმგებელია უჯრედ-უჯრედულ ურთიერთქმედებაზე, მეორადი მოლეკულებით კი ხორციელდება უჯრედსა და უჯრედგარე მატრიქსს შორის ურთიერთქმედება. მოგვიანებით ადჰეზიები დაჯგუფებული იქნა 5 სუპეროჯახად: იმუნოგლობულინები, კადჰერინები, ინტეგრინები, სელექტინები და პროტეოგლიკანები (სინდეკანის სუბოჯახის წარმომადგენლები).

უჯრედის ადჰეზიური მოლეკულები გლიკოპროტეინებია და უჯრედის მემბრანის გარეთა ზედაპირზეა განთავსებული. მათი საშუალებით ხდება მეზობელი უჯრედების ან უჯრედგარე მატრიქსის CAMs შეცნობა და დაკავშირება.

ერთ-ერთი პირველი ადჰეზიური მოლეკულა N-კადჰერინი გამოყოფილი იყო ნერვული ქსოვილიდან. მოგვიანებით E-კადჰერინი აღმოჩენილი იქნა ეპითელურ, არაეპითელურ და მეზენქიმურ ქსოვილებში. გაირკვა, რომ CAMs ორი სახისაა, კალციუმდამოკიდებული და კალციუმდამოუკიდებელი. კადჰერინები მემბრანული ინტეგრალური გლიკოპროტეინებია. ლოკალიზაციის მიხედვით მათ ლათინური ასოებით აღნიშნავენ: E-კადჰერინი ეპითელური უჯრედების ზედაპირზეა, N-კადჰერინი ნეირონულია, B-კადჰერინები თავის ტვინშია, P-კადჰერინი პლაცენტაში და ა. შ.

ინტეგრინები – ტრანსმემბრანული ჰეტეროდიმერული გლიკოპროტეინებია და ემბრიოგენეზის დროს მონაწილეობენ უჯრედების მიგრაციაში, თრომბოზის, ჰემოსტაზის, ჭრილობის შეხორცების, იმუნური და არაიმუნური დამცველობითი და ონკოგენური ტრანსფორმაციის მექანიზმებში. პრაქტიკულად, ინტეგრინებით ხორციელდება კავშირი

უჯრედის ციტოზონისა და უჯრედგარე მატრიქსის ცილებს შორის. ინტეგრინები უჯრედის ზედაპირის რეცეპტორებია. მონაწილეობენ უჯრედების ზრდასა და დიფერენცირებაში, უჯრედების პოლარიზაციაში, მიგრაციაში, თრომბოზების ფორმირებასა და ჰემოსტაზში.

სელექტინები აგრეთვე გლიკოპროტეინებია, ნახშირწყლების შემცნობი დომენი N-კიდურა ბოლოშია განთავსებული. დღეისათვის რამდენიმე ტიპის სელექტინია გამოყოფილი.

P-სელექტინი Ca^{2+} -დამოკიდებული ლექტინია. სწრაფად ექსპრესირდება პისტამინით გააქტივებულ თრომბოციტებისა და ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე, მოქმედებენ როგორც ნეიტროფილების, მონოციტებისა და T ლიმფოციტების რეცეპტორები. P-სელექტინები კავშირდებიან სიალოგლიკოპროტეინებთან, ნახშირწყლებთან და სულფატებთან.

E-სელექტინები სინთეზირდება ანთების უბნებში ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე ციტოკინებით სტიმულაციიდან 2-4 საათის შემდეგ.

L-სელექტინები სინთეზირდება ცირკულირებად ლეიკოციტებში, მონაწილეობენ ლიმფოციტების ცირკულაციაში და ციტოკინებით სტიმულირებულ ენდოთელურ უჯრედებზე ლეიკოციტების ადჰეზიაში.

უჯრედების ადჰეზია და აგრეთვე უჯრედგარე მატრიქსის ცილებთან კავშირი დიდი ზომის გლიკოპროტეინებით ხორციელდება, რომლებიც წარმოქმნიან მაკრომოლეკულურ კომპლექსებს. ამ ჯგუფში გაერთიანებულია ფიბრონექტინები, კოლაგენები, ლამინინები და პროტეოგლიკანები.

ფიბრონექტინები (FN) ადჰეზიური მატრიქსული ცილებია. შედგება ორი მსგავსი სუბერთეულისაგან. წარმოდგენილია უჯრედგარე მატრიქსში, მათი მეშვეობით ემბრიოგენეზის დროს რეგულირდება უჯრედების ციტოსკელეტის ორგანიზაცია, უჯრედების შეცნობა, მიზანმიმართული მიგრაცია. ადჰეზინებს განსაკუთრებული როლი ენიჭება ჭრილობის შეხორცებაში, რაც განპირობებულია დაზიანებული უბნის მიმართულებით მაკროფაგებისა და იმუნური სისტემის უჯრედების მიგრაციის გააქტივებით.

ფიბრონექტინების კოდირება ერთი და იგივე გენით ხდება. ტრანსკრიპტის სპლაისინგის შედეგად წარმოიქმნება FN-ის სხვადასხვა სახის ფორმები. უჯრედებს შორის ადჰეზიური ურთიერთქმედება ხორციელდება უჯრედის ზედაპირზე არსებული ინტეგრინების სუპეროჯახის რეცეპტორებით. ის ფაქტი, რომ FN-ის გენის ნულოვანი მუტაცია იწვევს ორგანიზმის სიკვდილს ემბრიონული განვითარების ადრეულ სტადიაზე, ემბრიოგენეზში FN-ის განსაკუთრებულ როლზე მიგვანიშნებს. FN-დეფიციტის პირობებში დარღვევები აღინიშნება გასტრულაციის შემდეგ მეზოდერმული ნერვული მილისა და ვასკულარული სისტემის განვითარებაში. მოგვიანო გასტრულაციის დროს არ იქნა

აღმოჩენილი ადჰეზინების კინაზა, რომლის უშუალო მონაწილეობით ხდება β_1 -ინტეგრინის ციტოპლაზმური დომენის ფოსფორილირება და მისი გააქტივება. α_5 ინტეგრინის გენის ნულოვანი მუტაციის შედეგად ყალიბდება სუსტი ფენოტიპური თავგები, შეიმჩნევა უკანა და ექსტრ-აემბრიონული მეზოდერმული დეფექტები.

კალციუმდამოკიდებული CAMs ოჯახის კადჰერინებით რეგულირდება უჯრედების ადჰეზია მრავალუჯრედულ ორგანიზმებში. აღმოჩენილი იქნა კადჰერინების მონათესავე ცილები, P-კადჰერინი (თაგვის პლაცენტა), E-კადჰერინი (ეპითელუმი) და L-CAM (ქათმის ღვიძლი). დღეისათვის რეგისტრირებულია სუპერადჰეზინების ოჯახის 30-მდე წარმომადგენელი.

სინდეკანები – აღმოჩენილი იქნა 1990 წელს. სინდეკანი ბერძნული სიტყვა "Syndein"-საგანაა ნაწარმოები და ერთმანეთთან დაკავშირებას ნიშნავს. სინდეკანები უჯრედგარე მიკროუბნების კომპონენტებია და გამოირჩევიან მაღალი თვისობით ჰეპარინის მიმართ. აღნიშნული კომპონენტებიდან საყურადღებოა ზრდის პეპტიდური ფაქტორი, პროტეინაზები, ანტიპროტეინაზები და ECM-ის მოლეკულები. შესაფერის უბნებში მათი დაკავშირების შედეგად იცვლება უჯრედების ფორმა, მათი ძვრადობა, ადჰეზია, პროლიფერაცია და დიფერენცია. მემბრანებში აღმოჩენილია აგრეთვე ინტეგრირებული გლიკოპროტეინები ჰეპარანისა და ქონდროიტინსულფატის სახით, რომლებიც ჰეპარინის უჯრედგარე ანალოგებია და გამოირჩევიან სტრუქტურულ ცილებთან და ზრდის ფაქტორებთან დაკავშირების უნარით. დღეისათვის სინდეკანების ოჯახის 4 წარმომადგენელია გამოვლენილი: სინდეკანი-1, რომელიც უპირატესად ეპითელურ ქსოვილებში ექსპრესირდება, სინდეკანი-2, ჭარბადაა ეპითელურ უჯრედებში, სინდეკანი-3, რომელიც პირველად ნერვულ ქსოვილიდან იყო გამოყოფილი და სინდეკანი-4, რომელიც ღვიძლსა და თირკმელებშია გამოვლენილი.

იმუნოგლობულინები ყურადღებას იპყრობენ ანთებით და იმუნურ პროცესებში მათი განსაკუთრებული როლის გამო, ვინაიდან ისინი აქტიურად მონაწილეობენ ცილოვანი ტოქსინების დაკავშირებასა და განეიტრალებაში, ადჰეზიური თვისების გამო აკავებენ ვირუსების დაკავშირებას უჯრედებთან, ახდენენ ბაქტერიების ოპსონიზაციას და ააქტივებენ ბუნებრივი მკვლელი უჯრედების მოქმედებას.

ცნობილია, რომ ადამიანებსა და ცხოველებში ინფექციის დაწყებისას ხდება მასპინძლის ქსოვილის ზედაპირთან ბაქტერიების დაკავშირება და მათი კოლონიზაცია, რაც ადჰეზინებით ხორციელდება. ადჰეზინების მოქმედების მექანიზმების დადგენის მიზნით სპეციალურად იქნა შესწავლილი ბაქტერიების ადჰეზინები და მასპინძლის უჯრედების მემბრანებზე სათანადო რეცეპტორების არსებობა. გაირკვა, რომ: 1. ადჰეზინების ან მისი ანალოგების წინასწარ დამატების შედეგად ხდება იმ რეცეპტორების ბლოკირება, რომელთა უშუალო მონა-

წილეობით კავდება მასპინძლის უჯრედებთან ბაქტერიის დაკავშირება და კოლონიზაცია; 2. ინფექციური დაავადების განვითარება კავდება ანტიბიოტიკებით ბაქტერიული ადჰეზინების ექსპრესიის შეკავების გამო. 3. ბაქტერიის ზედაპირის კომპონენტების მიმართ სპეციფიკური ვაქცინებით ხდება მასპინძლის ლორწოვანი ზედაპირის დაცვა. აღნიშნული პრინციპებიდან გამომდინარე, დღეს უკვე მრავალი ანტი-ადჰეზიური ვაქცინაა შექმნილი პათოგენური ბაქტერიების მიმართ. ერთი და იმავე ორგანიზმში იშვიათია ორი იდენტური ადჰეზინის არსებობა. როგორც ჩანს, ადჰეზინები განსხვავდებიან ბიოქიმიური ნიშით და მიზანმიმართულად ვლინდება მათი მოქმედება ევოლუციის სხვადასხვა ეტაპზე ცალკეული ქსოვილებისა და ორგანოების ფორმირებისა და მორფოგენეზის დროს. ახლა უკვე ეჭვს არ იწვევს, რომ პათოგენების მიმართ შექმნილი ყველა ვაქცინით ხდება იმუნური სისტემის საპასუხო რეაქციის გაძლიერებას და მისი მოქმედების გახანგრძლივება. ვინაიდან ცოცხალ ორგანიზმთან ბაქტერიებისა და ვირუსების პირველადი ურთიერთქმედება უჯრედის ზედაპირზე სათანადო რეცეპტორებთან მათი დაკავშირებით განისაზღვრება, სწორედ აქ ვლინდება ანტისხეულების როლი. ინდუცირებული ანტისხეულები ეწინააღმდეგება ლორწოვან ზედაპირზე მიკროორგანიზმების დაკავშირებას და კავდება კოლონიზაცია. ამ თვალსაზრისით იდეალურია ბაქტერიების უჯრედის ზედაპირზე არსებული რთული ადჰეზინები, რომლებიც უზრუნველყოფენ მასპინძლის ქსოვილებთან მიკრობთა დაკავშირებას. ერთ-ერთი ასეთი ადჰეზინია **FimH** ცილა, რომელიც გამოყოფილი იქნა *E. coli*-დან. პროცესი ძლიერდება FimH-ით ორგანიზმის იმუნოზაციისას. ამით კიდევ უფრო აქტივდება იმუნური პასუხი უცხო ნივთიერებებზე, ანტიგენებზე. FimH-ის მაგალითზე ნაჩვენებია ვაქცინაციისას FimH ადჰეზინით ინდუცირებული იმუნოგლობულინ G-ით (IgG) ხდება ინფექციის განვითარების შეკავება. აქედან ჩანს, რომ დაავადებისაგან თავდაცვის ერთ-ერთი ძირითადი საშუალება, ვაქცინაცია, ემყარება პრინციპს, შეკავდეს ბაქტერიების დაკავშირება უჯრედის ზედაპირთან და მათი კოლონიზაცია.

FimH წარმოიქმნება *Enterobacteriaceae*-სა და უროპათოგენურ *E. coli*-ში. FimH საკმაოდ კონსერვატიული ცილაა და პრაქტიკულად ძნელად განიცდის მუტაგენურ ცვლილებებს. მისი მეშვეობით მრავალი პათოგენური მიკრობი ადვილად შეიცნობს სხვადასხვა ორგანიზმების რეცეპტორებს. აღნიშნულის მიუხედავად, ბოლო ხანებში, ცალკეულ ადჰეზიურ მოლეკულებში გამოვლენილი იქნა გარკვეული ცვლილებებიც, რომელთა რაოდენობა 2%-ს არ აღემატება.

სპეციფიკური ადჰეზიური ცილები, ე.წ. ლექტინები, აღმოჩენილი იქნა ბაქტერიებშიც. მათი საშუალებით მიკროორგანიზმები უკავშირდება ცოცხალი უჯრედების მემბრანის გარე ზედაპირზე არსებული გლიკოკალიქსის სპეციფიკურ ტერმინალურ ნახშირწყლებს, რაც გან-

აპირობებს მასპინძლის უჯრედებთან ბაქტერიების დაკავშირებას. როგორც გრამ-უარყოფითი, ისე გრამ-დადებითი ბაქტერიების ორგანიზმის ზედაპირზე წარმოდგენილია ადჰეზიის უნარის მქონე თვისობრივად განსხვავებული ლექტინები.

უაღრესად საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ რიგ შემთხვევაში, თავად ბაქტერია ასინთეზირებს სპეციფიკურ ცილებს, გამოყოფს მას და ჩართავს მასპინძლის უჯრედის მემბრანაში, რომელიც შემდგომ იმავე ბაქტერიის ადჰეზინისათვის რეცეპტორის ფუნქციას ასრულებს. ბაქტერიის დაკავშირების შემდეგ ისინი გამოყოფენ ვირულენტურ ფაქტორებს, ლოკალურად იწვევენ ანთებას და ინვაზიურ დაავადებას. ამით კიდევ ერთხელ დასტურდება აზრი იმის შესახებ, რომ ვაქცინების ერთ-ერთი ფუნქცია მასპინძელთან ბაქტერიების ადჰეზიის შეკავებაში უნდა ვეძიოთ. აღნიშნულიდან გამომდინარე, დღეს ინტენსიურად მიმდინარეობს კვლევა, რომ ვაქცინაციის გზით მოხდეს ადჰეზინების მიმართ ანტისხეულების ინდუქციური სინთეზის გააქტივება.

16.1. ადჰეზინები როგორც ვაქცინები

ადჰეზინების მოქმედების პრინციპი ფართოდ გამოიყენება ცალკეულ დაავადებათა ვაქცინის მოსამზადებლად. სამწუხაროდ, ამ მიზნით ცხოველების გამოყენება მოდელის სახით ხშირად არ აკმაყოფილებს იმ მოთხოვნებს, რაც ადამიანებს წაეყენება, კერძოდ, ძნელია ღოზების შერჩევა, ხშირად ცხოველებში არ არის ადამიანებისათვის დამახასიათებელი რეცეპტორები და, რაც მთავარია, ძალზე გართულებულია ბაქტერიებიდან ადჰეზინების გამოყოფა და გასუფთავება. აღნიშნულის მიუხედავად ეს პრობლემა გარკვეულწილად დაძლეულია და შეიქმნა ადჰეზინებით ინფექციის ეფექტური დათრგუნვის შესაძლებლობა. მაგალითად, FimH განიხილება როგორც ადჰეზინების პრინციპზე მომზადებული ვაქცინის პარადიგმა კოლონიზაციის ბლოკირების მიზნით. დღეისათვის უკვე არსებობს FimH ადჰეზინის სტაბილიზატორი პერიპლაზმური **FimC** ჩაპერონი, რაც ცილა FimH-ის გამოყოფისა და სრული გაწმენდის საშუალებას იძლევა. FimC ჩაპერონის კომპლექსით ვაქცინაცია იწვევს გააქტივებული იმუნური პასუხების ხანგრძლივი დროით შენარჩუნებას. ცდებში *in vitro* FimH-ით ვაქცინირებული თაგვის შტრატმა 99%-ით შეაკავა უროპათოგენური ხაზის *E. coli*-ს დაკავშირება ადამიანის საშარდე ბუშტის უჯრედებთან. ცდებში *in vivo* აგრეთვე ნაჩვენებია იქნა FimH ადჰეზინით ვაქცინიზაციის შედეგად საშარდე ბუშტის ლორწოვან გარსთან ბაქტერიების კოლონიზაციის შეკავება. FimH-ის მიმართ ანტისხეული G (IgG) აღმოჩენილი იქნა იმუნისირებული თაგვის შარდში, რითაც კიდევ ერთხელ დადასტურდა ადჰეზინების მიმართ ანტისხეულებით უჯრედის ლორწოვანი ზედაპირის დაცვა. პრიმატების მაგალითზე დამტკიცებული იქნა, რომ არსებობს პირდაპირი კორელაცია შემაკავებული ანტისხეუ-

ლების სეკრეციას, ბაქტერიების კოლონიზაციის შეკავებასა და ინფექციის განვითარებას შორის. აღნიშნულიდან გამომდინარე, FimH-ის ვაქცინის მაგალითზე დღეს უკვე იქმნება ახალი IgG-ის ტიპის ანტისხეულები მრავალი პათოგენური ბაქტერიის ადჰეზინების მიმართ, რაც მომავალში ბაქტერიის წინააღმდეგ იქნება მიმართული. დღეისათვის გამოვლენილია ადჰეზინების მიმართ ანტისხეულებით ბაქტერიების კოლონიზაციისა და პათოლოგიის განვითარების შეკავების 4 სააღბათო მექანიზმი: 1. ბაქტერიების პილითა და ფიმბრილებით მასპინძლის უჯრედების გლიოკალიქსთან დაკავშირების შეკავება ბაქტერიების ადჰეზინების მიმართ ანტისხეულებით; 2. აფიმბრიული ადჰეზინებით ეპითელურ უჯრედებთან ბაქტერიის ადჰეზიის შეკავება და მათი ბლოკირება ანტისხეულებით; 3. ინტიმური ცილებით ბაქტერიების დაკავშირება მასპინძლის უჯრედებთან; 4. ბაქტერიებით სინთეზირებული და მასპინძლის მემბრანაში ჩართული რეცეპტორების ბლოკირება.

პრობლემური კითხვები:

1. რას წარმოადგენენ ადჰეზინები, რაში მდგომარეობს მათი როლი?
2. დაახასიათეთ ადჰეზინების ფიზიკური და ქიმიური თვისებები.
3. ადჰეზინებით ვაქცინაციის რა პერსპექტივა არსებობს?
4. ჩამოთვალეთ ბაქტერიების კოლონიზაციისა და პათოლოგიის განვითარების შეკავების სააღბათო მექანიზმები.

17. აპოპტოზი

აპოპტოზი გადგვარებული უჯრედების ბიოლოგიურად დაპროგრამირებული თვითმკვლელობის გამოვლინების ერთ-ერთი ფორმაა. აპოპტოზი გარკვეული მორფოლოგიური ცვლილებებით იწყება. ამ დროს აღინიშნება ბირთვის კონდენსაცია და ფრაგმენტაცია, იშლება რებული ნაწილაკები უკავშირდება მემბრანას, რაც ააქტივებს ფაგოციტოზს ან მეზობელი უჯრედებით მათ დაშლას. უჯრედის ნეკროზული სიკვდილისაგან განსხვავებით, უჯრედის თვითმკვლელობა არაა დაკავშირებული ანთებით პროცესებთან. ერთი შეხედვით უჯრედის თვითმკვლელობა შეიძლება უცნაურადაც კი მოგვეჩვენოს, მაგრამ ამ მოვლენას განსაკუთრებული როლი ენიჭება ორგანიზმის ჯანმრთელობისა და სიცოცხლის შესანარჩუნებლად. აპოპტოზის მარეგულირებელი პროცესების დარღვევისას ვითარდება უმიძიესი დაავადებები, მათ შორის ავთვისებიანი სიმსივნე, ლეიკემია და სხვ.

აპოპტოზი პირველად შენიშნული იქნა ნემატოდის *Caenorhabditis elegans*-ის მაგალითზე. განაყოფიერებული კვერცხიდან წარმოშობილი 1090 უჯრედიდან ზრდასრულ ფორმებში მხოლოდ 959 უჯრედი რჩებოდა ფუნქციურად აქტიური, დანარჩენი 131 უჯრედი გაურკვეველი მიზეზების გამო ნადგურდებოდა. ხერხემლიანებში ეს ფაქტი კარგადაა ნაჩვენები თავკომბალას მაგალითზე. როგორც ცნობილია, თავკომბალას ბაყაყად ტრანსფორმაციისას უმტკივნეულოდ ხდება კუდის რედუქცია. დღეისათვის *C. elegans*-ში გამოვლენილია ის გენები, რომელთა მეშვეობით ხდება ზემოთ აღწერილი უჯრედების განადგურება ანუ თვითმკვლელობა - აპოპტოზი. დადგენილია, რომ *ced* გენების პროდუქტები *ced-3*, *ced-4* და *ced-5* პრაქტიკულად განაპირობებენ პროცესის გააქტიურებას და უჯრედის გადასვლას აპოპტოზურ მდგომარეობაში. რაც შეეხება ხერხემლიანებში აპოპტოზის მარეგულირებელ გენებს, ისინი *Bcl* ტიპისაა. ხერხემლიანებში *Bcl-2* იყოფა პრო-აპოპტოზურ (*Bak*, *Bax*) და ანტი-აპოპტოზურ (*Bcl-2*, *Bcl-xL*, *Bcl-W*) ცილებად.

საკმაოდ რთული აღმოჩნდა აპოპტოზის მარეგულირებელი ინდივიდუალური ცილების ფუნქციური როლის დადგენა გარკვეული ფენოტიპის გარეშე. მაგალითად, *Bak*-ის გარეშე პრაქტიკულად არ გამოვლინდა სარწმუნო განსხვავებული ფენოტიპი, მაგრამ *Bax/Bak* ორმაგ ნოკაუტირებულ თაგვებში ჩამოყალიბდა ღრმად რეფორმირებული ფენოტიპი. ასეთი ორმაგნოკაუტირებული თაგვი ხასიათდება დაბალი სიცოცხლის უნარიანობით, გადარჩენილ თაგვებში ვლინდება მორფო-

ლოგიური და ფუნქციური დარღვევები, რაც განპირობებულია ნოკაუტირებული თაგვების უჯრედების უუნარობით განიცადონ აპოპტოზი. ეს მოვლენა დადგენილი იქნა ციტოტოქსიკური შხამების ზემოქმედების პირობებში. ნოკაუტირებული თაგვების მუტანტები (**Bcl-x_L**) იხოცებიან ემბრიოგენეზის პროცესში. **Bcl-2**-ის ოჯახის ცილები სიგნალის ინტეგრაციის კრიტიკული ლოკუსებია, რომლებიც აიძულებენ უჯრედს დაიწყოს ან შეაკავოს აპოპტოზი. ამ პროცესში წამყვანი როლი ენიჭება პრო- და ანტი-აპოპტოზური ცილების ფარდობას. **Bcl-2** ოჯახის ცილების ექსპრესია დამოკიდებულია ორგანიზმის განვითარებასა და მის მაკონტროლებელ ეტაპზე, რაც საბოლოოდ განსაზღვრავს უჯრედის მიზანმიმართული განვითარების ბედს, უჯრედის ნორმალურ განვითარებას ან აპოპტოზს.

Bax და **Bcl-2** შიდაუჯრედული, მემბრანასთან ასოცირებული ცილებია, რომელთა მეშვეობით რეგულირდება უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილი. დადგენილია, რომ უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილი აქტივდება მაშინ, როცა აღინიშნება ცილა **Bax**-ის სიჭარბე, აპოპტოზის შემთავებელი ცილა კი **Bcl-2**-ია.

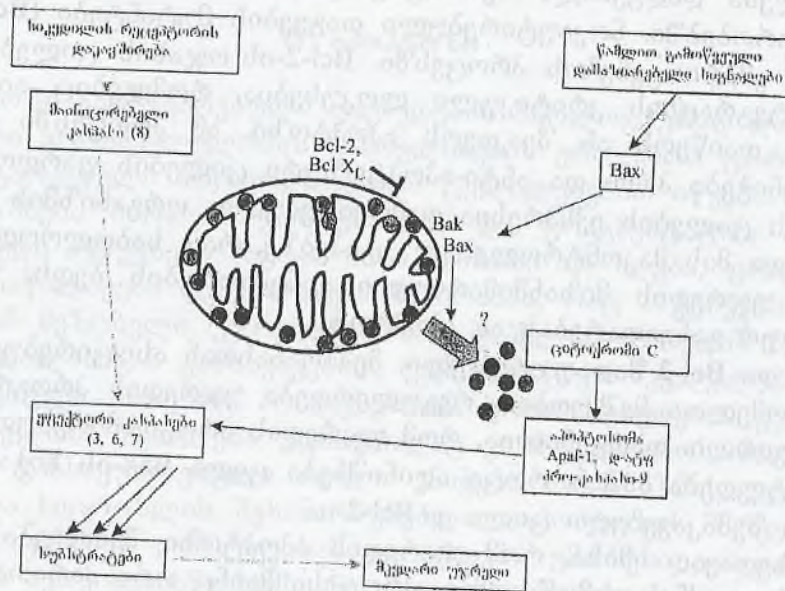
მიუხედავად იმისა, რომ უჯრედის აპოპტოზი შეიძლება მრავალი ფაქტორით იქნეს გამოწვეული, პროცესი მაინც ორი ძირითადი მექანიზმით ხორციელდება:

ერთია უჯრედის სხვადასხვა მექანიზმებით გამოწვეული მკვლელობა, ხოლო მეორე – თვითმკვლელობა. ორივე პრინციპულად განსხვავდება ერთმანეთისაგან, თუმცა გარკვეულ ეტაპზე აღინიშნება მათი გადაკვეთა და შეთანხმებული მოქმედება.

აპოპტოზი იწყება მას შემდეგ, როცა უჯრედის ზედაპირზე წარმოიქმნება „სიკვდილის“ რეცეპტორები. მასთან კავშირდება სპეციფიკური ლიგანდები, ფორმირდება მულტი-ცილოვანი კომპლექსი ანუ სიკვდილის გამომწვევი სასიგნალო კომპლექსი.

აღნიშნული კომპლექსით ხდება სპეციფიკური პროტეინაზას – კასპაზ-8-ის გააქტივება, რომელიც თავის მხრივ ააქტივებს სპეციფიკურ პროტეინაზებს.

უჯრედში არის ისეთი პროტეინაზებიც, რომლებიც თავად აქტივებიან (აუტოგააქტივება) სიკვდილის გამომწვევი სიგნალით. ეს უკანასკნელები, თავის მხრივ, თანმიმდევრულად იწვევენ სხვადასხვა კასპაზების გააქტივებას კასკადის იერარქიულ დონეზე. შედეგად, აღინიშნება უჯრედის რეკონსტრუირებული ნაწილების მემბრანებში ჩალაგება ანუ წარმოიქმნება ე.წ. აპოპტოზური სხეულები, რომლებიც იწვევენ მემბრანის ლიპიდური შედგენილობის რღვევას. ასეთ პირობებში აპოპტოზური სხეულების ზედაპირზე ფოსფატიდილსერინის რაოდენობა მატულობს და საგრძნობლად ადვილდება მაკროფაგებით მათი შეცნობა და მონელება.



სურათი 17.1. აპოპტოზის გამომწვევი სიგნალის გენერალიზაციის ორი გზა. შავი რგოლები - ციტოქრომი C.

აპოპტოზის მეორე გზა რეალიზდება მიტოქონდრიაში სპეციფიკური სიგნალების მოქმედებით, რაც იწვევს მიტოქონდრიიდან ციტოქრომი C-სა და აპოპტოზის გამომწვევი სხვა ფაქტორების გამოყოფას ციტოპლაზმაში და კასპაზის კაქსადის გააქტივებას. დადგენილია, რომ Bcl-2-ის ოჯახის მრავალი წარმომადგენელი და Bak, Bax, Bcl-XL სწორედ მიტოქონდრიაშია ლოკალიზებული. ზოგიერთ უჯრედში Bcl-XL და Bcl-2 აღმოჩენილი იქნა ენდოპლაზმურ და ბირთვის გარსშიც. მრავალ უჯრედში Bax გამოვლენილი იქნა ციტოზოლში. აპოპტოზის დროს დაფიქსირებულია რეაქციათა შემდეგი თანმიმდევრობა: Bax-ის ხელახალი ლოკალიზაცია მიტოქონდრიაში, Bax-ისა და Bak-ის ოლიგომერიზაცია და ციტოქრომი C-ს გადასვლა მიტოქონდრიიდან ციტოპლაზმაში. ციტოქრომი C ციტოპლაზმაში ააქტივებს აპოპტოსომის ფორმირებას. აპოპტოსომა პრო-კასპაზ-9-ისა (Ced-9-ის პომოლოგი) და აპოპტოზის აქტივატორი ფაქტორი 1-ის (APAF-1, Ced-4-ის პომოლოგი) ცილოვანი კომპლექსია, რომელიც აქტივდება მას შემდეგ, რაც ის დაუკავშირდება ციტოქრომი C-ს. ასეთი სახით ის იწვევს კასპაზ-9-ის გააქტივებას. თავის მხრივ, კასპაზ-9 ააქტივებს კასპაზების იერარქიის აპიკალურ კასპაზს. სწორედ ამ დონეზე ხდება უჯრედის კვდომისა და აპოპტოზის გზების გადაკვეთა.

აპოპტოზის შესწავლის საქმეში უდიდესი მნიშვნელობა ჰქონდა მარტინ რაფის აღმოჩენას. მის მიერ ნაჩვენები იქნა ციკლოპქსიმიდ-

ით აპოპტოზის ხელოვნურად გამოწვევის შესაძლებლობა. უმნიშვნელოვანესი დასკვნა, რომელიც აღნიშნული შრომების საფუძველზე გაკეთდა, იყო ის, რომ უჯრედი ყოველთვის მზადაა იმისათვის, რომ საკუთარი მდგომარეობის გაუარესების საპასუხოდ განახორციელოს თვითმკვლელობა – აპოპტოზი, სპეციფიკური ცილების *de novo* სინთეზისაგან დამოუკიდებლად.

არის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი მომენტიც, რომელიც დაფიქსირდა აპოპტოზის დროს. ესაა მიტოქონდრიის მემბრანის დეპოლარიზაცია, როცა იწყება მიტოქონდრიიდან ციტოქრომ C-ს ციტოპლაზმაში გადასვლა. ციტოქრომ C-ს ტრანსპორტი არ კავდება მემბრანის ფორებში მისი განვლადობის ინჰიბიტორების თანაობის დროსაც კი. ამასთან, საგულისხმოა, რომ მემბრანის დეპოლარიზაცია არ ხდება, თუ მიტოქონდრიაში არ არის Bak და Bax. თავის მხრივ Bak და Bax-ის ოლიგომერები უნდა მოქმედებდნენ როგორც ფორები, რომლებიც უზრუნველყოფენ ციტოქრომ C-ს ტრანსლოკაციას მიტოქონდრიიდან ციტოპლაზმაში. ამგვარად, თუ ციტოქრომ C აპოპტოზის გააქტივებული ფაქტორია, მიტოქონდრიის მემბრანული პოტენციალის გაქრობა არის აპოპტოზის გამოწვევის ერთ-ერთი აუცილებელი მიზეზი, როგორც ჩანს, უჯრედის სიცოცხლე და სიკვდილი ბიოლოგიური თვალთახედვით, რეგულირებადია. მაგალითად, ანტი-აპოპტოზური ცილების თანაობა საკმარისია იმისათვის, რომ გაძლიერდეს უჯრედების გადაგვარება და განვითარდეს ავთვისებიანი სიმსივნე. კლასიკური მაგალითია კონსტიტუციური ცილა Bcl-2-ის ექსპრესია **Burkitt**-ის ლიმფომისას, რაც ქრომოსომული ტრანსლოკაციითაა გამოწვეული. Bcl-2-ის მსგავსად, მუტაციების განვითარებისას, მსხვილი და სწორი ნაწლავის სიმსივნის დროს, აღინიშნა Bcl-xL-ის გააქტივება. აქედან სავარაუდოა, რომ ანტიკანცეროგენული პრეპარატები, პრაქტიკულად, ნეკროზისა და აპოპტოზის გააქტივების გზით ახდენენ უჯრედების განადგურებას. საგულისხმოა ისიც, რომ რეზისტენტული სიმსივნური უჯრედები გამოირჩევა აპოპტოზის მაღალი ზღურბლით. ამიტომ, სიმსივნეების სამკურნალო პრეპარატი მიმართული უნდა იყოს ისე, რომ მოხდეს გადაგვარებული სიმსივნური უჯრედების ნეკროზი და აპოპტოზის გააქტივება.

პრობლემური კითხვები:

1. რას ნიშნავს აპოპტოზი ანუ უჯრედის პროგრამირებული სიკვდილი?
2. როგორ და რომელი ნემატოდის მაგალითზე იქნა აღმოჩენილი აპოპტოზი?
3. რომელი ფაქტორებით რეგულირდება აპოპტოზი?
4. ჩამოთვალეთ აპოპტოზის ძირითადი სასიგნალო გზები.
5. რას წარმოადგენენ „სასიკვდილო“ რეცეპტორები?
6. რას ეწოდება აპოპტოზური სხეულები?
7. როგორ რეგულირდება აპოპტოზი Bax და Bcl-2-ით?

თავი მეთვრამეტი

სიმსივნეების პათოგენეზი

სიკვდილიანობის მიხედვით, ავთვისებიანი სიმსივნური დაავადებები, გულსისხლძარღვთა დაავადების შემდეგ, მეორე ადგილზეა. მიუხედავად იმისა, რომ მსოფლიოს მრავალ სამეცნიერო ცენტრში ამ მიმართულებით ინტენსიური კვლევითი სამუშაოები მიმდინარეობს, სამწუხაროდ, ადრეული დიაგნოსტიკის, პროფილაქტიკისა და მკურნალობის ეფექტური საშუალებები ჯერ კიდევ არ მოგვეპოვება.

სიმსივნის განვითარება უჯრედების კვდომისა და ახალი უჯრედების წარმოქმნის ფარდობით განისაზღვრება. ზოგიერთი გამონაკლისის გარდა, ქსოვილთა დიდ ნაწილში უჯრედების კვდომა და ხელახალი აღდგენა გაწონასწორებულია. იმ შემთხვევაში თუ წონასწორობა დაირღვა და უჯრედების გაყოფის ხარჯზე აღინიშნა მათი რაოდენობრივი მატება, ეს შეიძლება სიმსივნის განვითარების ერთ-ერთი მიზეზი აღმოჩნდეს.

სიმსივნე შეიძლება იყოს კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი. ავთვისებიანი სიმსივნე კეთილთვისებიანისაგან შემდეგი ნიშნებით განსხვავდება: ავთვისებიანი სიმსივნე განიცდის ინვაზიას მიმდებარე ქსოვილებში მეტასტაზირების ჰემატოგენური და ლიმფოგენური გზით და იძლევა რეციდივს. კეთილთვისებიანი სიმსივნე კი ინვაზულობისა, არ ხდება მისი ინვაზია ირგვლივ მდებარე ქსოვილებში, არ აღინიშნება რეციდივ და მეტასტაზების განვითარება. საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ავთვისებიანი სიმსივნური უჯრედები უკვდავია და გამოირჩევა უწყვეტი გამრავლებით. გამრავლება "სტოპ სიგნალს" აღარ ემორჩილება. ასეთ პირობებში განვითარებული წარმონაქმნი ხდება ავტონომური და სხვა ქსოვილებისაგან დამოუკიდებელი. ავტონომიურობა იმაშიც ვლინდება, რომ სხვა ორგანიზმში მისი გადანერგვით ის კვლავ ინარჩუნებს დამოუკიდებლად ფუნქციონირების უნარს.

ავთვისებიანი სიმსივნის კიდევ ერთი თავისებურება იმაში ვლინდება, რომ მისი უჯრედები მონოკლონური, გენეტიკურად ერთგვაროვანია (კლონი). შემდგომში უჯრედები კვლავ განიცდიან მუტაციას და იქმნება კლონთა მრავალსახეობა, თუმცა მეორადი სიმსივნის წარმოქმნის მიუხედავად, კლონი მაინც საწყისი ქსოვილის თვისებების მატარებელია.

არსებობს სიმსივნის გამომწვევი მრავალი ბუნებრივი და არაბუნებრივი ფაქტორი. ვირუსებით ინდუცირებული სიმსივნეებისათვის (დნმ-ის შემცველი ჰერპესის ტიპის ვირუსები, ჰეპატიტის დნმ შემცველი ვირუსი, ლეიკოზის გამომწვევი რნმ-ის შემცველი რეტროვირუსები, შემავრთველი ქსოვილების ვირუსები და სხვ.) საერთოა ის, რომ მასპინძლის უჯრედის გენომში ხდება სიმსივნის წარმომქმნელი ვირ-

უსის ინტეგრირება, სიმსივნური უჯრედის ნუკლეინის მჟავას ჩართვა ჯანმრთელი უჯრედის ქრომოსომის დნმ-ში ისე, რომ ის განურჩეველი ხდება მასპინძლის დნმ-ისაგან და იწყება პათოგენური ვირუსების ტრანსკრიპცია. რნმ-ის შემცველი რეტროვირუსების გზა უფრო რთულია. საწყის ეტაპზე ენზიმ უკუტრანსკრიპტაზას მეშვეობით რნმ-დან ხდება თავისუფალი ვირუსული დნმ-ის სინთეზი, ხოლო შემდეგ, მისი ჩართვა მასპინძლის უჯრედის დნმ-ში, რაც ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების საფუძველი ხდება.

ამგვარად, ყველა სახის სიმსივნეს საფუძვლად უდევს გენეტიკური ტრანსფორმაციები. კიბოს გამომწვევ ყველა ვირუსში წარმოდგენილია ავთვისებიანი სიმსივნის ე.წ. ონკოგენები ანუ სიმსივნის გენები. პირველი ონკოგენი **src** გამოყოფილი იქნა ქათმის სარკომიდან 70-ან წლებში. უჯრედში აღნიშნული გენის ჩართვა იწვევდა უჯრედის ტრანსფორმაციას ვირუსის გარეშე, რაც პირდაპირ მიგვანიშნებდა სარკომის ვირუსის არსებობასა და უჯრედის დნმ-ში ჩართვის შემდეგ რეტროვირუსისაგან დამოუკიდებლად მის აქტივობაზე. მოგვიანებით კიდევ რამდენიმე ონკოგენი იქნა გამოყოფილი, მათ შორის **myc**, **ras**, **abl** და სხვ. დადგენილი იქნა, რომ ვირუსის ონკოგენის მსგავსი სტრუქტურის მქონე პროტონკოგენები თითქმის ყველა ნორმალურ უჯრედშია. მათი მოქმედება მკაცრად კონტროლდება მეზობელი გენებით და მხოლოდ მუტაციის შემდეგ შეიძლება მისი ონკოგენური თვისების გამოვლინება. ხშირია შემთხვევები, როცა ვირუსში არაა ონკოგენი, მაგრამ ქრომოსომაში პროტონკოგენთან მისი მოხვედრის შემდეგ მუდაუნდება კანცეროგენული მოქმედება („ჩადგმული“ კანცეროგენები).

ორგანიზმში არსებობს აგრეთვე ავთვისებიანი სიმსივნის სუპრესორი გენებიც. მათ შორის უმთავრესია გენი **p53** (მოლეკულური მასა 53000Da). **p53** ცილით აქტივდება აპოპტოზი, გადაგვარებული უჯრედის დაპროგრამირებული თვითმკვლელობა.

ბუნებრივია, რომ ბიომედიკოსები დაინტერესდნენ მსოფლიოს სხვადასხვა რეგიონებში კიბოს გავრცელების სიხშირით. გამოვლინდა უაღრესად საინტერესო კანონზომიერება. ცენტრალურ აფრიკაში, ჩინეთსა და სამხრეთ-აღმოსავლეთ რეგიონებში გავრცელებულია ბერკიტის ლიმფომა და ცხვირ-ხახის კიბო, იაპონიის სამხრეთ რეგიონებში **T-ლიმფომა**, სამხრეთ აღმოსავლეთ აზიაში განსაკუთრებით მასშტაბურადაა გავრცელებული ჰეპატიტის ვირუსი, ჩინეთში, ინდონეზიასა და შუა აზიაში შეიმჩნევა ტუჩის კიბო, დნმ-ის შემცველი პაპილომის ვირუსი, საქართველოში ხშირია საშვილოსნოს, სარძევე ჯირკვლის, ღვიძლის, ფილტვისა და პროსტატის კიბო.

უაღრესად საინტერესო მასალებია მოპოვებული კავკასიური რასის ორივე სქესის მოსახლეობაში სხვადასხვა სახის ავთვისებიანი სიმსივნეების გავრცელების შესახებ (**M.F. Stromborg et al., 1993**). სტატისტიკური მონაცემების თანახმად ყოველი 100000 ადამიანიდან 358 ავადდება ავთვისებიანი სიმსივნით, მათ შორის, დაავადების გავრცელ-

ების განსაკუთრებით მაღალი სიხშირით გამოიჩენა პროსტატის (73), მსხვილი და სწორი ნაწლავის (59), ფილტვის (56), ქალებში მკერდის სიმსივნეები. სიკვდილიანობამ, 1977-1983 წლის მონაცემებით, შესაბამისად, 21, 21, 42 და 27 ერთეული შეადგინა.

მიუხედავად იმისა, რომ სხვადასხვა სახის პრეპარატებისა და იმუნოსტიმულატორების ფონზე ავთვისებიან სიმსივნეებს ინტენსიურად მკურნალობენ ქიმიოთერაპიის გამოყენებით, სამწუხაროდ, შედეგები ჯერ კიდევ არადამაკმაყოფილებელია. სიმსივნის განვითარებისას აღინიშნება კიბოს გამომწვევი მრავალი სახის ქრომოსომული აბერაცია (ფილტვის, პროსტატის, საშვილოსნოს კიბო, ლეიკემია, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე და სხვა), რაც კიდევ უფრო ართულებს მკურნალობას. ამასთან ირკვევა, რომ უჯრედების სიმსივნური გადაგვარება ხშირად გარემო ფაქტორთა ერთობლივი ზემოქმედების შედეგია (გაჭუჭყიანებული გარემო, მტვრიანი აირი, მანქანისა და ქიმიურ საწარმოთა გამონაბოლქვი და სხვ.).

არჩევენ ქიმიური, ფიზიკური და ბიოლოგიური ფაქტორებით გამოწვეულ კანცეროგენებს.

ქიმიური კანცეროგენები ქიმიური ნივთიერებებითაა გამოწვეული. მათ რიცხვს განეკუთვნება, პოლიციკლური ნახშირწყალბადები, სოკოების აფილატოქსინები, მრავალი სინთეზური უცხო ნივთიერება, ანტიბიოტიკები, პესტიციდები და სხვ., რომელთა რიცხვი დღითიდღე იზრდება. კანცეროგენულ ნივთიერებათა დიდი ნაწილი დადებითი მუხტის მატარებელია და ორგანიზმში მოხვედრის შემდეგ პროკანცეროგენებად გარდაიქმნება. მათი დადებითი მუხტის მნიშვნელობა იმაში მდგომარეობს, რომ ისინი ადვილად უკავშირდებიან უარყოფითად დამუხტულ დნმ-სა და ცილებს და იწვევენ სერიოზულ მუტაგენურ ცვლილებებს. პროკანცეროგენებს განეკუთვნება დიმეთილსულფატი, β -პროპიოლაქტონი, იპრიტი, დიმეთილსულფატი, დიალკილნიტროზამინები და სხვა მრავალი პოლიციკლური ნაერთი.

ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარების პირველ ეტაპზე ხდება პროკანცეროგენების დაუანგვა და წარმოიქმნება ჰიდროქსიდერივატები, ეპოქსიდები. რეაქცია კატალიზდება ჰეპატოციტების ენდოპლაზმური რეტიკულუმის მემბრანებში ლოკალიზებული მონოოქსიდაზებით. მიღებული ეპოქსიდები, ეპოქსიდაზების მოქმედებით, გარდაიქმნება კიდევ უფრო მაღალი აქტივობის დიოლქოქსიდებად. შემდგომში, რიგი ენზიმებით ხდება უხსნადი პროკანცეროგენების ხსნად ფორმაში გადაყვანა; რაც აადვილებს ორგანიზმში მათ გავრცელებას. ამის გამო ძლიერდება მათი კანცეროგენული აქტივობაც. ეფექტი შეიძლება გაძლიერდეს ბარბიტურატებითაც, რომლებიც აჩქარებენ უხსნად პროკანცეროგენების ხსნად კანცეროგენებად გარდაქმნას.

დნმ-ის მუტაციის მიზეზი შეიძლება იყოს პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების N- და O-ჯგუფების ალკილირება. ასეთი მუტაციები ხშირად გამოწვეულია დნმ-ის ფუძეთა შორის პოლიციკლური ნახშირწყ-

ყალბადების ჩანერგვით, მათი დაკავშირებით რეგულატორულ ცილებსა და რნმ-თან. ყველა მსგავსი ურთიერთქმედება იწვევს უჯრედების დაზიანებას და არღვევს მათ ფუნქციებს.

უჯრედის გადაგვარების თავიდან აცილების მიზნით, თუ მხედველობაში არ მივიღებთ ქიმიოთერაპიასა და ქირურგიულ ჩარევას, ორგანიზმში მოქმედებს ორი ძირითადი მექანიზმი, აპოპტოზი და იმუნური სისტემა. მხოლოდ ამ გზით შეიძლება გადაურჩეს უჯრედი მუტანტურ უჯრედად გადაგვარებას, წინააღმდეგ შემთხვევაში, გენომის მოდიფიკაციის გამო, მოხდება მათი ტრანსფორმაცია სიმსივნურ უჯრედად. გენურ დონეზე დარღვევები მემკვიდრულად გადაეცემა მომავალ თაობას. უჯრედის გადაგვარების პერიოდი არც თუ ხანგრძლივია და ის, ხშირად, რამდენიმე დღითაც კი განისაზღვრება.

ფიზიკური კანცეროგენები. ცოცხალი ორგანიზმი განსაკუთრებულ მგრძნობიარობას იჩენს იონიზირებული რადიაციისა და ულტრაიისფერი სხივების მიმართ, რაც გენეტიკური აპარატის დონეზე აისახება. საგულისხმოა, რომ დაბალი დოზების პირობებში ხანგრძლივი ექსპოზიცია გაცილებით სახიფათოა, ვიდრე იმავე დოზით ერთდროული ზემოქმედება. ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარება, როგორც წესი, დასხივებული უბნიდან იწყება.

უცხო ნივთიერებებით გამოწვეული სიმსივნეები. მუტაგენური უნარის მქონე ნივთიერებებს განეკუთვნება პლასტმასები, მინები და განსაკუთრებით, აზბესტის მტვერი. ამის გამო, უკანასკნელ ხანებში კანცეროლოგიულად აიკრძალა აზბესტის გამოყენება სამუხრუჭე მასალების დასამზადებლად. ორგანიზმში ნებისმიერი უცხო სხეულის მოხვედრის შემდეგ ხდება მისი კაპსულირება, რაშიც წამყვანი როლი კოლაგენს ენიჭება, ხოლო თავად კაპსულაში აღინიშნება მაკროფაგების, ფიბრობლასტების, ფიბროციტებისა და ვასკულარიზაციაში მონაწილე უჯრედების აკუმულირება. ამ ტიპის უჯრედი სარკომის უჯრედის მსგავსია. ასეთი სახის სარკომის ტიპი, უპირატესად ქსოვილებზე პროტეინაზების უარყოფითი ზემოქმედების შედეგია.

ბიოლოგიური ფაქტორებით გამოწვეული კანცეროგენები. მრავალი სიმსივნის გამოწვევის მიზეზია ვირუსი, რაც ექსპერიმენტულადაც იქნა დამტკიცებული. მაგალითად, სიმსივნე შეიძლება გამოვიწვიოთ ქათმის სარკომის ულტრაფილტრატით (რაუსის სარკომის ვირუსი). ცნობილია აგრეთვე ფრინველის, თაგვისა და ქათმის, სარძევე ჯირკვლის სიმსივნისა და სხვა ვირუსებით გამოწვეული დაავადებები. მსგავსი ვირუსების გენეტიკური ფონდი უპირატესად მცირე ზომის რნმ-ითაა წარმოდგენილი.

18.1. კანცეროგენების იმუნური კონტროლი

მართალია ტრანსფორმირებული უჯრედების განადგურება აპოპტოზის გზით, ლიმფოციტებითა და მაკროფაგებით ხორციელდება, მაგ-

რამ ხშირად იქმნება ისეთი მდგომარეობა, როცა გადაგვარებული უჯრედები არ ექვემდებარება იმუნურ კონტროლს, მიზეზი, გადაგვარებულ უჯრედებზე სპეციფიკური ანტიგენების თანაობაა. ისინი თავისუფალი თუ ფიქსირებული სახით წარმოქმნიან ე.წ. ქუდაკებს, როცა ანტისხეულები ავთვისებიან უჯრედში თავისუფალი სახითაა, იმუნოგლობულინ G-სთან მისი დაკავშირება კომპლემენტის გარეშე არაა საკმარისი მემბრანის ლიზისისათვის. ამის შედეგია, რომ რიგ შემთხვევაში ვერ ხერხდება სიმსივნური უჯრედის განადგურება. ხშირად ანტისხეულების თანაობისას სიმსივნური უჯრედებით კავდება ანტიგენის სინთეზი, რაც იწვევს ანტისხეულების ეფექტის და მემბრანოლიზური კომპლექსის ფორმირების შეკავებას. ბუნებრივია, რომ სიმსივნური უჯრედის განრიდება აღინიშნება აგრეთვე იმუნური სისტემის დაქვეითების პირობებშიც. ამგვარად, ეჭვგარეშეა, რომ სიმსივნის განვითარება ძირითადად იმუნური სისტემით კონტროლდება და პროფილაქტიკასთან ერთად სიმსივნის თავიდან აცილების ერთ-ერთი საშუალებაა მისი შინაგანი იმუნური რეზერვების გააქტივება.

ეს დასკვნა სრულ შესაბამისობაშია უკანასკნელ ხანებში ავთვისებიანი სიმსივნის იმავე, ადეკვატური სიმსივნის ექსტრაქტებით ვაქცინაციის პირობებში მიღებულ ექსპერიმენტულ შედეგებთან. კერძოდ, თავგებში ავთვისებიანი სიმსივნის ქსოვილების დასუსტებული უჯრედების ექსტრაქტების ინექციის შედეგად სიმსივნური ქსოვილის ზრდა შეკავდა. როგორც გაირკვა სიმსივნური ქსოვილების ექსტრაქტებით "ვაქცინაციისას" ხდება კანცეროგენული უჯრედების "ამოვარდნა" და მათი განადგურება. ვაქცინაციის გარეშე თავგებში კვლავ გრძელდება სიმსივნური უჯრედების ზრდა. მოგვიანებით, პრამოდ სრივასტაკამ მოახდინა სიმსივნური უჯრედების ექსტრაქტების ფრაქციონირება და ცალკეული ფრაქციების ინექცია ავთვისებიანი სიმსივნით დაავადებულ თავგებში. დადგენილი იქნა, რომ ანტიკანცეროგენული უნარით ხასიათდებოდა მხოლოდ სიმსივნური უჯრედებიდან ექსტაგირებული ე.წ. თერმული შოკის ცილები (**heat-shock protein - hsp**), რომლებიც განიხილება როგორც ვაქცინები. თერმული შოკის ცილები სინთეზირდება ყველა ეუკარიოტულ და პროკარიოტულ ორგანიზმში ნორმასთან შედარებით მაღალი ტემპერატურისა და ნებისმიერი სტრეს ფაქტორის ზემოქმედების პირობებში.

თერმული შოკის ცილები მოლეკულური ჩაპერონებია (**chaperon - cpn**). ჩაპერონები ცილების ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი კლასია, რომელთა მეშვეობით *in vivo*, არაკოვალენტური ანსამბლების სახით ხდება პოლიპეტიდების ნატიური სტრუქტურის სტაბილიზაცია და ტრანსპორტი. ჩაპერონებში გამოიყოფა სუბკლასი ჩაპერონინები. მოლეკულური მასების მიხედვით თერმული შოკის ცილებს აღნიშნავენ - თშც70kDa (თშც-70), თშც60kDa (თშც-60), თშც10kDa (თშც-10) და ა.შ.

როგორც მოგვიანებით გაირკვა თერმული შოკის ცილებით (მოლეკულური ჩაპერონები) ხდება შიდა- და გარეუჯრედული იმუნური სი-

სტემის გააქტივდება. თერმული შოკის ცილები გარს ეკვრიან გადაგვარებული უჯრედების ენდოგენურ პეპტიდებს, რომლებიც ძირითადად ციტოპლაზმაშია ლოკალიზებული, ქმნიან მათთან კომპლექსებს და უჯრედშიდა არედან ისინი გადააქვთ უჯრედის ზედაპირზე. აქ თერმული შოკის ცილებისა და პეპტიდების კომპლექსები მოქმედებენ როგორც ანტიგენები, რის გამოც აღვილდება მათი შეცნობა ანტისხეულებით და იწყება დაავადებული უჯრედების სრული ნეკროზი.

ამგვარად, თერმული შოკის ცილებით ენდოგენური გადაგვარებული პეპტიდების კომპლექსის უჯრედის ზედაპირზე ეკრანილება განაპირობებს იმუნური სისტემის გააქტივებას და სიმსივნური უჯრედების სრულ განადგურებას.

განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო იმ ფაქტმა, რომ სიმსივნური ვაქცინები ანუ ონკოფაგები პერსონალიზებულია პაციენტების კანცეროგენული უჯრედების მიმართ ავთვისებიანი სიმსივნეებისა და პეპტიდების მრავალფეროვნების გამო და ისინი განიხილება როგორც "კიბოს თითის ანაბეჭდები". აღნიშნულიდან გამომდინარე განვითარდა უაღრესად საინტერესო მიმართულება - "კანცეროგენული იმუნოლოგია".

კანცეროგენული იმუნოლოგიის მეთოდების გამოყენებით 70-ათიან წლებში დადგენილი იქნა, რომ თერმული შოკის ცილების ანტიკანცეროგენული ბუნება მჟღავნდება მხოლოდ საკუთარი ან ტიპური კიბოს უჯრედებიდან მომზადებული ვაქცინით მკურნალობისას. მაგალითად, ვაქცინაციის დადებითი ეფექტი შეიძლება გამომჟღავნდეს X (იქსი) სიმსივნიდან მომზადებული X ვაქცინის შემთხვევაში. როგორც ირკვევა თერმული შოკის ცილები ააქტივებენ მხოლოდ სიმსივნისადმი სპეციფიკურ იმუნურ სისტემას. დღეს უკვე მომზადებულია სხვადასხვა სახის სიმსივნეების მიმართ (ფიბროსარკომა, ჰეპატომა, მელანომა, ფილტვის კარცინომა, ლიმფომა, პროსტატის კიბო და სხვ.) "ინდივიდუალური ვაქცინები". ვაქცინების მომზადების ტექნოლოგიების დაზუსტება და ფართო მასშტაბით მათი კლინიკური აპრობაციის შედეგები კანცეროგენულ იმუნოლოგიაში მათი გამოყენების დიდ პერსპექტივებს გვისახავს.

18.2. ნივთიერებათა ცვლა სიმსივნურ უჯრედებში

სიმსივნური წარმონაქმნების უჯრედებში ნივთიერებათა ცვლა საკმაოდ თავისებურად მიმდინარეობს. მათთვის უპირატესად დამახასიათებელია აერობული გლიკოლიზი ანუ გლუკოზის დაშლა ჟანგბადის თანაობისას. პროცესი აქტივდება კოენზიმ-A-თი. გადაგვარებულ უჯრედებში აღინიშნება გლუკოზის პენტოზოფოსფატური გზის გაძლიერება და რიბოზა-5-ფოსფატის დიდი რაოდენობით დაგროვება. რიბოზა-5-ფოსფატი აქტიურად გამოიყენება ნუკლეოტიდებისა და, შემდგომ, ნუკლეინის მჟავების სინთეზში, რაზეც განსაკუთრებით დიდი

მოთხოვნილებაა სიმსივნური უჯრედების გაყოფისას დნმ-ის გაძლიერებული სინთეზის გამო. ბუნებრივია, რომ გლიკოლიზის გაძლიერების შედეგად მცირდება უჯრედებში გლიკოგენის რაოდენობა და ქვეითდება გლუკონეოგენეზის პროცესი.

ავთვისებიანი სიმსივნისას განსაკუთრებით ძლიერდება ნუკლეინის მუცების სინთეზში მონაწილე ენზიმების ინდუქციური სინთეზი, იწვება სიმსივნური ქსოვილის ინტენსიური ზრდა, ძლიერდება ბირთვის პისტონური და არაპისტონური ცილების სინთეზი, იზრდება სისხლიდან შეუცვლელი ამინომჟავების აბსორბცია. ამის გამო ჯანმრთელ უჯრედებში მცირდება მათი რაოდენობა და კავდება ცილების ბიოსინთეზი, ვითარდება კატექსია, სიმსივნურ უჯრედებში სინთეზირებული პეპტიდები იწვევენ უმადობას.

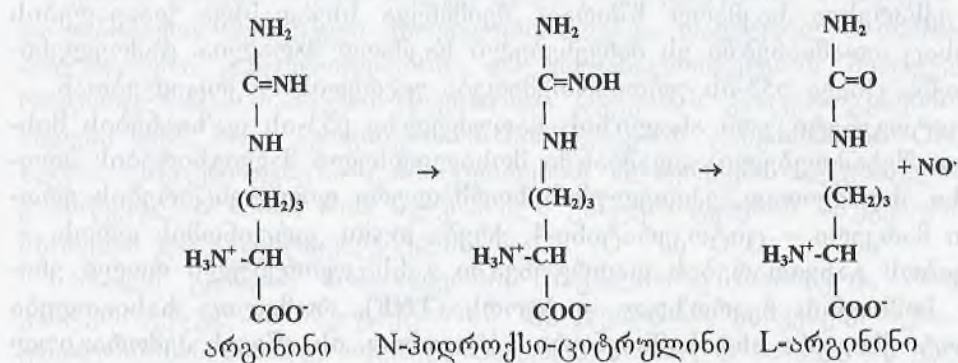
ავთვისებიანი სიმსივნის პირობებში ცვლილებები აღინიშნება სისხლის ცილებშიც, კერძოდ, მცირდება ალბუმინების შემცველობა და იზრდება გლიკოპროტეინების რაოდენობა (α_1 -, α_2 -გლობულინები), რაც სიმსივნური უჯრედების ირგვლივ გაძლიერებული ანთებითი პროცესის დროს პროლიფერაციის შედეგია. ღვიძლის ჰემიპოეზიის ადრეულ სტადიაზე აღინიშნება α -ფეტოპროტეინის სინთეზის გაძლიერება. მისი რაოდენობა განსაკუთრებით მატულობს ღვიძლის კარცინომის დროს (ჰეპატიტები, კომპენსირებული ციროზები, ინფექციური მონონუკლეოზი და სხვ.) და ჰეპატოცელულარული კარცინომისას, განსაკუთრებით ბავშვებში. ავთვისებიანი სიმსივნური ქსოვილის რადიკალურად ამოკვეთის შემდეგ სისხლში α -ფეტოპროტეინის შემცველობა პრაქტიკულად არ აღინიშნება, თუმცა, მეტასტაზების ხელახალი განვითარების შემთხვევაში კვლავ შეიმჩნევა მისი რაოდენობის მატება.

კარცინომის დროს სისხლში აღინიშნება აგრეთვე β - და γ -ფეტოპროტეინის თანაობაც. მსხვილი ნაწლავის, სწორი ნაწლავის, კუჭქვეშა ჯირკვლის, ღვიძლისა და ბრონქების ავთვისებიანი სიმსივნეების პირობებში გამოვლენილია კანცეროემბრიონული ანტიგენის თანაობა, რომლის რაოდენობა ლიტრში ხშირად 2 მკგ-საც კი აღემატება. გარდა ზემოაღნიშნულისა, ამის მიზეზი შეიძლება იყოს ბრონქიტი, კისტოზური ფიბროზი და თამბაქოს წევა. α -ფეტოპროტეინის მსგავსად, β - და γ -ფეტოპროტეინების რაოდენობა მცირდება სიმსივნური ქსოვილის ამოკვეთისას და კვლავ ძლიერდება მეტასტაზების განვითარების შემდეგ.

რაც შეეხება სიმსივნეების დროს ლიპიდების მეტაბოლიზმს, ამ მხრივ სერიოზული ცვლილებები არ აღინიშნება, თუმცა სიმსივნის განვითარების პირობებში საგრძნობლად მატულობს ფოსფოლიპიდების საერთო რაოდენობა, ძლიერდება მათი მეტაბოლიზმი უჯრედების ინტენსიური გაყოფის გამო. ეს შეეხება აგრეთვე ქოლესტეროლსაც.

განსაკუთრებული ყურადღება მიიპყრო ენზიმ ასპარაგინაზით ლიმფოკარცინომას მკურნალობისას მოპოვებულმა შედეგებმა. ასპარაგინაზას ინექციის შედეგად აღინიშნა სიმსივნის განვითარების შეკავება. როდესაც ლიმფოკარცინომით დაავადებულ თაგვებში ინექცირებული იქნა ჯანმრთელი ზღვის გოჭის სისხლის შრატის, მოხდა სიმსივნის რეგრესი, შეკავდა სიმსივნის ახალი კერების წარმოქმნა. სპეციალურად იქნა შესწავლილი სიმსივნეზე სხვა ორგანიზმებიდან გამოყოფილი ასპარაგინაზას გავლენა. ამ შემთხვევაშიც მიღებული იქნა დადებითი შედეგები. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ვინაიდან ბაქტერია ენზიმ ასპარაგინაზას ერთ-ერთი საუკეთესო წყაროა, სპეციალურად იქნა შესწავლილი სხვადასხვა სახის სიმსივნეებზე *E. coli*-დან გამოყოფილი ასპარაგინაზას გავლენა. სიმსივნურმა უჯრედებმა განსაკუთრებული მგრძნობიარობა გამოავლინეს ბაქტერიული წარმოშობის ასპარაგინაზას მიმართ. როგორც ავტორები მიიჩნევენ ეს განპირობებულია სიმსივნური უჯრედების უუნარობით მოახდინონ ასპარაგინის სინთეზი, რაც უადრესად მნიშვნელოვანია სიმსივნური უჯრედების ზრდისათვის. კლინიკაში კარგი შედეგები იქნა მიღებული ასპარაგინაზით ლიმფოციტური ლეიკემიის მკურნალობისას. სამწუხაროდ, აღინიშნა უარყოფითი გვერდითი მოვლენებიც, კერძოდ, მოხდა ღვიძლის დაზიანება, იმუნური სისტემის დაქვეითება და რაც მთავარია, ორგანიზმი გახდა ასპარაგინაზას მიმართ რეზისტენტული.

უკანასკნელ ხანებში დიდი ინტერესი გამოიწვია აზოტის ჟანგმა (NO), როგორც ბიოლოგიურად ეფექტურმა და კანცეროგენულ უჯრედებზე ციტოტოქსიკურად მოქმედმა ნივთიერებამ. NO-ს სინთეზი კატალიზდება L-არგინინის დაჟანგვის შედეგად NO-სინთაზით (Nitric oxide Synthase, NOS):



NO-ს ახასიათებს როგორც ნეიროგადამცემის, ისე ვაზოდილატორული ფუნქცია. NO-ს მასინთეზირებელი ენზიმი NOS არის P450-ის მსგავსი ფლავოციტოქრომი, თუმცა ის ჰომოდიმერული წარმონაქმნია. მისი ოქსიგენაზური დომენი შეიცავს პროტოპერმ IX-ს და ტეტრაჰიდრობიოპტერინს. დღეისათვის გამოვლენილია NOS-ის სამი იზომერი

რომლებიც განსხვავდებიან კომპარტმენტალიზაციით, სარეგულაციო მექანიზმებითა და პირველადი სტრუქტურით. კომპარტმენტალიზაციის მიხედვით არჩევენ ნეირონულ NOS (**nNOS**), მონაწილეობს ნეიროგადაცემაში, ენდოთელურ NOS (**eNOS**), მონაწილეობს ვასკულარული ტონუსის რეგულაციაში და მესამე, ინდუცირებად NOS (**iNOS**), რომელიც აქტიურად მონაწილეობს იმუნურ რეაქციებში. აღნიშნული ენზიმი პირველად ხარის აორტის ენდოთელური უჯრედების მემბრანიდან იყო გამოყოფილი, ციტოპლაზმური ფორმა კი – იმუნოსტიმულირებული მაკროფაგებიდან (**RAW 264.7 cells**). როგორც ჩანს, **NO**, უპირატესად მაკროფაგებში სინთეზირდება. **NO**-სინთაზა ჭარბი რაოდენობით იქნა აღმოჩენილი მიკრო- და მაკროვასკულარულ ენდოთელური უჯრედების საკონტაქტო უბნებში.

NO მიკრობებსა და სიმსივნურ უჯრედებზე მოქმედებს როგორც ციტოტოქსინი. ის მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედშორის სარეგულაციო პროცესებშიც. ვასკულარული ენდოთელუმის ზრდის ფაქტორის ზემოქმედებით ენდოთელუმში ძლიერდება **NO**-ს სინთეზი, შესაბამისად იზრდება მისი ციტოტოქსიკური ეფექტიც.

გადაგვარებული უჯრედების კვლევისათვის ძირითადად დაავადებულ ქსოვილებს იყენებენ, უკანასკნელ ხანებში ფართოდ გამოიყენება აგრეთვე სისხლის შრატიც, სადაც ამა თუ იმ სიმსივნური დაავადებისას შეინიშნება ნორმული ქსოვილისათვის არადაშასხაიათებელი სპეციფიკური ცილების თანაობა.

განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს **p53** გენი. როგორც გაირკვა **p53** გენის დაზიანებისას ირღვევა უჯრედში მიმდინარე მთელი რიგი პროცესები. **p53**-ის მუტაციის შემთხვევაში იქმნება კიბოს განვითარების რეალური შესაძლებლობა. **p53** გენის მუტაცია და გაძლიერებული ექსპრესია საკმაოდ ხშირად შეიმჩნევა სხვადასხვა დაავადების დროსაც. ადამიანებში ეს მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია. გამოვლენილი იქნა ცილა **p53**-ის ურთიერთქმედება უჯრედის ონკოცილებთან.

ციტოგენეტიკური ანალიზის საფუძველზე **p53**-ის დაზიანების მიხედვით შესაძლებელია ადამიანში მოსალოდნელი მალიგნირების პროგნოზი. მაგალითად, ეპითელუმის ნორმალური დიფერენცირების ერთ-ერთი მარკერი – ციტოკერატინი-4, ქრება *in situ* კარცინომის დროს.

კიბოს განვითარების დათრგუნვაში განსაკუთრებული როლი ენიჭება სიმსივნის ნეკროზულ ფაქტორს (**TNF**), რომელიც ხასიათდება ციტოტოქსიკური ანტისიმსივნური აქტივობით. ის იწვევს ჰემორაგიულ ნეკროზს და ექსპერიმენტული სიმსივნის რეგრესიას. სამწუხაროდ, მაღალი ტოქსიკურობის გამო თერაპიული მიზნებისათვის მისი გამოყენება ჯერჯერობით შეზღუდულია.

TNF-ის მოქმედებაში მონაწილეობს რეაქციული ჟანგბადის ინტერმედიატები, რაც საბოლოოდ იწვევს უჯრედების სიკვდილს. **Erlich**-ის სიმსივნის უჯრედების მგრძნობიარობა **TNF**-ის მიმართ მცირდება

აღდგენილი გლუტათიონით. სიმსივნურ უჯრედებში გლუტათიონის მაღალი შემცველობის დროს ორგანიზმი გამოირჩევა რადიაციის მიმართ რეზისტენტობით. ვინაიდან TNF-ის მოქმედებით კავდება მიტოქონდრიული გლუტათიონის აღდგენა, რადიაციის ზემოქმედება უჯრედებზე კიდევ უფრო ძლიერდება, ორგანიზმი კვდება. მიტოქონდრიაში დაუბანგული გლუტათიონის აღდგენის შეკავებისას, აღდგენილი გლუტათიონი ციტოპლაზმიდან ინტენსიურად გადაიქაჩება მიტოქონდრიაში სპეციფიკური სატრანსპორტო სისტემით, რაც დამაზიანებლად მოქმედებს ნორმულ უჯრედებზე.

აღმოჩენილი იქნა კიდევ ერთი საყურადღებო ფაქტი. **Erlich**-ის სიმსივნის კულტურაში საინკუბაციო არის გლუტათიონით გამდიდრებისას მნიშვნელოვნად გაიზარდა სიმსივნურ უჯრედებში გლუტამატის შემცველობა. აღმოჩნდა, რომ გლუტამატი აკავებს სიმსივნური უჯრედების მიტოქონდრიებით აღდგენილი გლუტათიონის შთანთქმას, რის გამო მცირდება აღდგენილი გლუტათიონის შემცველობა მიტოქონდრიაში. როცა სიმსივნით დაავადებული ცხოველები გამოკვებეს გლუტამატით გამდიდრებული დიეტური საკვებით, TNF-ის რეცეპტორების თანაობისას (rhTNF- α), სიმსივნური უჯრედების რაოდენობა, საკონტროლოსთან შედარებით, დაახლოებით 40%-ით შემცირდა. აქედან ბუნებრივად ისახება პერსპექტივა rhTNF- α -ს, გლუტამატისა და გლუტათიონის სამკურნალოდ გამოყენების მიზნით.

ავთვისებიანი დაავადების ფორმირების ალბათობა კიდევ უფრო იზრდება ინფექციური დაავადებისას, როცა ძლიერდება ძვლის ტვინის უჯრედებში კანცეროგენული ნივთიერებების ინფილტრაცია, როცა სუსტდება რადიოაქტიური თერაპიის ან ქიმიოთერაპიის ზემოქმედებით ძვლის ტვინის უნარი წარმოქმნას სისხლის თეთრი უჯრედები.

კიბოს განვითარების ძალზე დიდი რისკ-ფაქტორია თამბაქოს წვევა და თამბაქოს შემცველი ქსოვილების ღეჭვა. დადგენილია თამბაქოში პოტენციური კანცეროგენებისა და კო-კანცეროგენების შემცველობა. როგორც ჩანს, თამბაქოს წვევისა და ღეჭვისას კანცეროგენებით ზიანდება დნმ, რაც ავთვისებიანი სიმსივნეების განვითარების მიზეზი ხდება. კანცეროგენები განსაკუთრებით ძლიერდება ალკოჰოლით. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ალკოჰოლი კანცეროგენების საუკეთესო გამსხნელი და გამავრცელებელია.

ახალი გვინეის მოსახლეობის მაგალითზე თამბაქოს, როგორც კანცეროგენული რისკ-ფაქტორის შესწავლისას, ნაჩვენებია იქნა, რომ ერთ-ერთი ანტიკანცეროგენული აგენტი, რასაც მოსახლეობა გაუცნობიერებლად იყენებს, არის კაროტენების შემცველი საკვები პროდუქტები, როგორიცაა სტაფილო. ის მოქმედებს, როგორც ანტიოქსიდანტი და მნიშვნელოვნად ამცირებს კიბოსა და ლეიკოპლაკიის განვითარებას.

ახლა უკვე დადგენილია, რომ არსებობს კორელაცია თამბაქოს წვევის ინტენსივობასა და ავთვისებიანი სიმსივნის განვითარებას შორის.

რის. 5-ჯერ იზრდება პირის ღრუში კიბოს განვითარების რისკი თამბაქოს მწვევლებსა და თამბაქოს მღეჭველებში. რისკი ორმაგდება თამბაქოს წვევისა და თამბაქოს ღეჭვის კომბინაციისას (Thomas, 1993). პარალელურად აღინიშნება ლეიკოპლაკიის ინტენსიური განვითარება. არ იქნა გამოვლენილი კორელაცია კიბოს განვითარების, ადამიანის ასაკსა და სქესს შორის.

ამგვარად, დღეს ბევრი რამ კეთდება ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობის მიზნით, მაგრამ, მიუხედავად ქიმიოთერაპიისა და გენური ინჟინერიით მოპოვებული წარმატებებისა, სამწუხაროდ, მკურნალობის ეფექტური საშუალება ჯერ კიდევ არ გაგვაჩნია. ჩვენი აზრით, დაავადების სამკურნალოდ, ყველაზე ეფექტური და პერსპექტიულია დაავადების დროული გამოვლენა და ადამიანის შიდა იმუნური სისტემის რეზერვების ამოქმედება, გადაგვარებულ უჯრედებში აპოპტოზისა და ნეკროზის გამაძლიერებელი მექანიზმების გააქტივება. ამ მხრივ საყურადღებოა ალექსიძის მიერ შემოთავაზებული მცენარეული წარმოშობის ეკოლოგიურად სუფთა ანტიკანცეროგენული პრეპარატი GA-40 რომელიც წარმატებით გამოიყენება სამკურნალოდ როგორც საქართველოში, ისე მის ფარგლებს გარეთ.

პრობლემური კითხვები:

1. ჩამოთვალეთ სიმსივნის განვითარების ბუნებრივი და არაბუნებრივი ფაქტორები.
2. რას ეწოდება ონკოგენები ანუ სიმსივნის გენები?
3. რა იგულისხმება „ჩადგმულ“ კანცეროგენებში?
4. რა რეაქცია ხორციელდება p53 გენით?
5. რაში მდგომარეობს კანცეროგენების იმუნური კონტროლი?
6. რა სახის სპეციფიკურობით გამოირჩევა ნივთიერებათა ცვლა სიმსივნურ უჯრედებში?
7. რომელი ნივთიერებიდან სინთეზირდება ნატრიუმის ოქსიდი და რაში გამოიხატება მისი როლი?
8. ნატრიუმის ოქსიდის სინთაზას რა ფორმები არსებობს?
9. რა სახის პერსპექტივებია ავთვისებიანი სიმსივნეების მკურნალობაში?

**სსეაქმეკანაელოში გაეოყანაეული
ბიოლოგიური მოლეკულებისა და ენზიმების ქართულ-ინგლისური
სსეაქმეკანაეი და შემოქალაეები**

ა

ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი - human immunodeficiency virus (HIV-I)
 ადენინფოსფორიბოზილტრანსფერაზა - adenine phosphoribosyl transferase (AFRT)
 ადენოზინდიფოსფატი - adenosine diphosphate (ADP)
 ადენოზინ-3,5-მონოფოსფატი - adenosine 3',5'-monophosphate (c-AMP)
 ადენოზინმონოფოსფატი - adenosine monophosphate (AMP)
 ადენოზინტრიფოსფატი - adenosine triphosphate (ATP)
 ადენოზინტრიფოსფატაზა (ატფ-აზა) - adenosine triphosphatase (ATPase)
 ადენილატციკლაზა - adenylat cyclase (AC)
 ადენილატკინაზა - adenylat kinase (AK)
 ადენილილტრანსფერაზა - adenylyl transferase
 ადფ-რიბოზილირების ფაქტორი - ADP-ribosylation factor (ARF)
 აზოტის ოქსიდი - nitric oxide (NO)
 აზოტის ოქსიდის სინთაზა - nitric oxide synthase
 ალანინამინოპეტიდაზა - alanine aminopeptidase (APP₁...)
 ალანინამინოტრანსფერაზა - alanine aminotransferase (ALT)
 ალკოჰოლდეჰიდროგენაზა - alkohol dehydrogenase (ADase)
 ალდოლაზა - aldolase
 ალოსტერიული ენზიმები - allosteric enzymes
 ალოსტერიული ცილები - allosteric proteins
 ამინოაცილ-ს-რნმ-სინთეტაზა - aminoacyl-tRNA synthetase
 ამონოტელური ორგანიზმები - ammonotelic organisms
 აპოლიპოპროტეინი B და სხვ. - apolipoprotein B (Apo B et all.)
 აპოპროტეინები - apoproteines (Apo A, ApoC, Apo48 et all.)
 არაკონკურენტული ინჰიბირება - noncompetitive inhibition
 არგინინოსუქცინატსინთეტაზა - argininosuccinate synthetase
 ასპარტატამინოტრანსფერაზა - aspartate aminotransferase (AST)
 ასპარტატტრანსკარბამოილაზა - aspartat transcarbamoylase (ATCase)
 ატფ-სინთაზა - ATP synthase
 აცეტილ-კოA-კარბოქსილაზა - acetyl-CoA carboxylase
 აცეტილქოლინესტერაზა - acetylcholinesterase (ACHE)
 აცილ გადამტანი ცილა - acyl carier protein (ACP)
 აცილ-კოA-დეჰიდროგენაზა - acyl-CoA dehydrogenase
 აცილ-კოA-სინთეტაზა - acyl-CoA synthetase

ბ

ბიოტინკარბოქსილაზა - biotin carboxylase
 2,3-დიფოსფოგლიცერატი - 2,3-bisphosphoglycerate (2,3-BPG)
 ტრიპსინის პანკრეასული ინჰიბიტორი - pancreatic trypsin inhibitor (PTI)

γ-ამინოერბოს მჟავა (γ-ამინობუტირატი) - γ-aminobutyric acid (GABA)
 გალაქტოკინაზა - galactokinase
 გალაქტოზა-1-ფოსფატ-ურიდილტრანსფერაზა - galactose 1-phosphate uridylyl transferase (GUT)
 β-გალაქტოზიდაზა - β-galactosidase
 გალქტოზიდპერმეაზა - galactoside permease
 გლუკოკინაზა - glucokinase
 გლუკოზა-1,6-დიფოსფატი - glucose 1,6-bisphosphate
 გლუკოზა-6-ფოსფატაზა - glucose 6-phosphatase
 გლუკოზა-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზა - glucose 6-phosphate dehydrogenase
 გლუკოზიდაზა - glucosidase
 გლუტამატდეჰიდროგენაზა - glutamate dehydrogenase
 გლუტამატსინთაზა - glutamate synthase
 გლუტამინსინთეზა - glutamine synthetase
 გლუტათიონრედუქტაზა - glutathion reductase
 გლუტათიონსინთეზა - glutathion synthetase
 გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატი - gliceraldehyde 3-phosphate
 გლიცერალდეჰიდ-3-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზა - gliceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
 გლიცეროლ-3-ფოსფატი - glycerol 3-phosphate
 გლიცინსინთაზა - glycin synthase
 გლიკოგენფოსფორილაზა - glycogen phosphorylase
 გლიკოგენსინთაზა - glycogen synthase
 გლიკოზილ ფოსფატიდილ ინოზიტოლი - glycosyl phosphatidyl inozitol (GPI)
 გუანილატციკლაზა - guanylate cyclase (GC)
 გუანილ-ნუკლეოტიდ-დამაკავშირებელი ცილა - guanyl nucleotide-binding protein (G proteins)
 გუანოზინმონოფოსფატი - guanozine monophosphate (GMP)

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი - low-density lipoprotein (LDL)
 დეკარბოქსილირება - decarboxylation
 დეჰიდრატაზა - dehydratase
 დეფოსფორილება - dephosphorylation
 დიაცილგლიცეროლი - diacylglycerol (DAG)
 დიაცილგლიცეროლ-3-ფოსფატი - diacylglycerol 3-phosphste (DGP)
 დიგლიცერიდ-აცილტრანსფერაზა - diglyceride acyltransferase (DAT)
 დიჰიდროლიპოიდდეჰიდროგენაზა - dihydrolipoyl dehydrogenase
 დნმ-გირაზა - DNA gyrase
 დნმ-ლიგაზა - DNA ligase
 დნმ-პოლიმერაზა I - DNA polymerase I
 დნმ-პოლიმერაზა II - DNA polymerase II
 დნმ-პოლიმერაზა III - DNA polymerase III
 dnaB ცილა (ჰელიკაზა) - dnaB protein (helicase)

დეზოქსინუკლეაზა I (დნ-აზა I) - DNase I
 დეზოქსითიმიდინმონოფოსფატი (დეზოქსითიმიდილატი) - deoxythimidilate (dTMP)
 დეზოქსიურიდინმონოფოსფატი - deoxyuridylate (dUMP)
 დიაცილგლიცეროლი - diacylglycerol (DG)
 2,3-დიფოსფოგლიცერატი - 2,3-bisphosphoglycerate (BPG)
 დიჰიდროლიპოილტრანსაცეტილაზა - dihydrolipoyl transacetylase
 დიჰიდროოროტატდეჰიდროგენაზა - dihydroorotate dehydrogenase

2

ელექტრონ გადამტანი ფლავოპროტეინი - electron-transferring flavoprotein (ETF)
 EcoRI ენდონუკლეაზა - EcoRI endonuclease
 EcoRV ენდონუკლეაზა - EcoRV endonuclease
 ელონგაციის ფაქტორი G - elongation factor G (EF-G)
 ელონგაციის ფაქტორი Ts - elongation factor Ts (EF-Ts)
 ელონგაციის ფაქტორი Tu - elongation factor Tu (EF-Tu)
 ენდოპლაზმური რეტიკულუმი - endoplasmic reticulum (ER)
 ენზიმი - enzyme (E)
 ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი - epidermal growth factor (EGF)

3

VLDL - ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი
 VHDL- ძალიან მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი

თ

თიამინპიროფოსფატი - thiamine pyrophosphate (TPP)
 თიოგალაქტოზიდტრანსაცეტილაზა - thiogalactoside transacetylase
 თიოლპროტეინაზა - thiol proteinase
 თიმიდილატსინთაზა - thymidilate synthase
 თიოგალაქტოზიდტრანსაცეტილაზა - thiogalactoside transacetylase
 თრეონინდეჰიდრაზა - threonine deaminase
 თრეონინდეჰიდრატაზა - threonine dehydratase
 თიმიდილატსინთაზა - thymidilate synthase
 თერმული შოკის ცილები - heat-shock proteins

ი

იზოენზიმები - isoenzymes
 იზოზიმები - isozymes
 იზოციტრატდეჰიდროგენაზა - isocitrate dehydrogenase
 იზოციტრატლიაზა - isocitrate lyase
 ინდუცირებადი ენზიმები - inducible enzymes
 ინოზინმონოფოსფატი (ინოზინატი) - inosinate monophosphate (IMP)
 ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიფოსფატი - inositol 1,4,5-triphosphate (IP₃)

ბ

კალციუმატფაზა (Ca^{2+} -ატფაზა) - Ca^{2+} -ATPase
 კარბამოილფოსფატსინთეზა - carbamoyl phosphate synthetase
 კარბოქსილირება - carboxylation
 კარბონდიოქსიდი - carbon dioxide
 კარბოქსილპროტეაზა - carboxyl protease
 კარბოქსიპეპტიდაზა - carboxypeptidase
 კარნიტინაცილტრანსფერაზა - carnitin acyltransferase
 β -კეტოაცილ-აგც-რედუქტაზა - β -ketoacyl-ACP-reduqtase
 β -კეტოთიოლაზა - β -ketothiolase
 კოენზიმი A (კოA) - coenzyme A (CoA)
 კოენზიმი Q (უბიკინონი) - coenzyme Q (CoQ) (ubiquinone)
 კოლაგენაზა - collagenase
 კონკურენტული ინჰიბირება - competentive inhibition
 2-ოქსოგლუტარატდეჰიდროგენაზა - 2-oxoglutarate dehydrogenase
 კრეატინკინაზა - creatine kinase

ლ

ლაქტაზა - lactase
 ლაქტატდეჰიდროგენაზა - lactate dehydrogenase (LDH)
 ლიზოზიმი - lysozyme
 ლიპაზა - lipase
 ლიპოლიზი - lipolysis
 ლიპოპროტეინლიპაზა - lipoprotein lipase
 ლიპოქსიგენაზა - lipoxxygenase

მ

მალატდეჰიდროგენაზა - malate dehydrogenase
 მალატსინთაზა - malate synthase
 მალონილ-აგც - malonyl-ACP
 მალონილტრანსაცილაზა - malonol transacylase
 მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი - high-density lipoprotein (HDL)
 მეთილტრანსფერაზა - methyltransferase
 მეთილმალონილ-კოA- მუტაზა - methylmalonyl CoA mutase
 მეორადი მესენჯერი - second messenger
 მიხაელის-მენტენის განტოლება - Michaelis-Menten equation
 მიხაელისის მუდმივა - Michaelis constant (Km)
 მონოაცილგლიცეროლი - monoacylglycerol (MG)
 მონოოქსიგენაზა - monooxygenase
 მოკინაზა - myokinase

ნიკოტინამიდ-ადენინდინუკლეოტიდი (ნად⁺) - nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)

ნიკოტინამიდ-ადენინდინუკლეოტიდფოსფატი (ნადფ⁺) - nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP⁺)

ნად⁺-დეჰიდროგენაზები - NAD⁺ dehydrogenases

ნად⁺-კინაზა - NAD⁺ kinase

ნადH-დეჰიდროგენაზა - NADH dehydrogenase

ნატრიუმ, კალიუმ-ატფ-აზა (Na⁺, K⁺-ატფ-აზა) - Na⁺, K⁺-ATPase

ნეირამინიდაზა - neuraminidase

NO-სინთაზა - nitric oxide (NO) synthase

ნუკლეოზიდდიფოსფატკინაზა - nucleoside diphosphate kinase

ნუკლეოზიდმონოფოსფატკინაზა - nucleoside monophosphate kinase

ნუკლეოზიდფოსფორილაზები - nucleoside phosphorilases

ნუკლეოტიდტრიფოსფატები - nucleotide triphosphates (NTP)

ო

ორნითინტრანსკარბამოილაზა - ornithine transcarbamoylase

ოროტატფოსფორიბოსილტრანსფერაზა - orotate phosphoribosyl transferase

ოროტიდილატდეკარბოქსილაზა - orotidylate decarboxylase

ოქსიგენაზები - oxygenases

2-ოქსოგლუტარატდეჰიდროგენაზა - 2-oxoglutarate dehydrogenase

პ

პაპაინი - papain

პარათიროიდული ჰორმონი - parathyroid hormone (PTH)

პენიცილინაზა - penicillinase

პეპტიდილტრანსფერაზა - peptidyl transferase

პეროქსიდაზები - peroxidases

პირანოზა - pyranose

პიროფოსფატაზა - pyrophosphatase

პირუვატკარბოქსილაზა - pyruvate carboxylase

პირუვატდეჰიდროგენაზული კომპლექსი - pyruvate dehydrogenase complex

პირუვატკინაზა - pyruvate kinase

პოლიმერაზას ჯაჭვის რეაქცია - polymerase chain reaction (PCR)

პოლი (A) პოლიმერაზა - poly (A) polymerase

პროკოლაგენაზა - procollagenase

პროენზიმები - proenzymes

პროპიონლ-კოA-კარბოქსილაზა - propionyl CoA carboxylase

პროსტაგლანდინსინთაზა - prostaglandin synthase

პროტეაზები - proteases

პროტეინკინაზა A - protein kinase A

პროტეინკინაზა C - protein kinase C

პროტეინკინაზები - protein kinases

პროტეინფოსფატაზა - protein phosphatase
პროტეინფოსფორილაზა - protein phosphorylase
პროლილჰიდროქსილაზა - prolyl hydroxylase

რ

რეცეპტორის ტიროზინკინაზა - receptor tyrosine kinase
რეკომბინაზა recombinaze
რიბონუკლეაზა A - ribonuclease A
რიბონუკლეაზა D - ribonuclease D
რიბონუკლეაზა P - ribonuclease P
რიბონუკლეაზა S - ribonuclease S
რიბონუკლეოტიდრედუქტაზა - ribonukleotide reductase
რიბოზიმები - ribozymes
რიბულოზა-1,5-დიფოსფატ-კარბოქსილაზა - ribulose 1,5-bisphosphate carboxylase
რნმ-პოლიმერაზები - RNA polimerases
რნმ-საფალიე - RNA primer
როდოპსინკინაზა - rhodopsin kinase

ს

სატრანსპორტო რნმ (ს-რნმ) - transfer RNA (tRNA)
სერინდეჰიდრატაზა - serine dehydratase
სერინპროტეაზები - serine proteases
სერინტრანსჰიდროქსიმეთილაზა - serine transhydroxylmethylase
სუბსტრატი - substrate (S)
სუნთქვის ჯაჭვი - respiratory chain
სუქცინატდეჰიდროგენაზა - succinate dehydrogenase
სუქცინილ-კოA-სინთეტაზა - succinil CoA synthetase
სუპეროქსიდდისმუტაზა - superoxide dismutase

ტ

ტელომერაზა - telomerase
ტიროზინკინაზები - tyrosine kinases
ტიროზილ-ს-რნმ-სინთეტაზა - tyrosil-tRNA synthetase
ტოპოიზომერაზები - topoisomerases
ტრანსამინაზა - transaminase
ტრანსალდოლაზა - transaldolase
ტრანსაცეტილაზა - transacetylase
ტრანსკარბოქსილაზა - transcarboxylase
ტრიაცილგლიცეროლი - triacylglycerol (TG)
ტრიაცილგლიცეროლ სინთეტაზას კომპლექსი - triacylglycerol synthetase complex
ტრიაცილგლიცეროლლიაზა - triacylglycerol lipase
ტრიოზაფოსფატიზომერაზა - triose phosphate isomerase
ტრიპტოფანსინთაზა - triphthophan synthase
ტრიპტოფანსინთეტაზა - triphthophan synthetase

უ

უბიკინოლ-ციტოქრომ-*c*-რედუქტაზა - ubiquinol-cytochrom c reductase
 უდფ-გალაქტოზა-4-ეპიმერაზა - UDP-galctose-4-epimerase
 უდფ-გლუკოზა-პიროფოსფორილაზა - UDP-glucose pyrophosphorylase
 უკუტრანსკრიპტაზა - reverse transcriptase
 ურაცილ-დნმ-გლიკოზიდაზა - uracil-DNA glycosidase
 ურეოტელური ორგანიზმები - ureotelic organisms
 ურიდინილტრანსფერაზა - uridynyl transferase
 ურიკოტელური ორგანიზმები - uricotelic organisms

ფ

ფენილალანინჰიდროქსილაზა - phenylalanine hydroxylase
 F₀F₁-ატფაზა - F₀F₁-ATPase
 ფლავინ-ადენინდინუკლეოტიდი (ფად) - flavin adenine dinucleotide (FAD)
 ფლავინმონონუკლეოტიდი (ფმნ) - flavin mononukleotide (FMN)
 ფლავოპროტეინები - flavoproteines (FpI, Fp2, Fp3 ..)
 ფოსფატაზები - phosphatases
 ფოსფოგლიცერატკინაზა - phosphoglycerate kinase
 ფოსფოგლიცერომუტაზა - phosphoglyceromutase
 ფოსფოგლუკოზაიზომერაზა - phosphoglucose isomerase
 ფოსფოგლუკომუტაზა - phosphoglucomutase
 ფოსფოდიესტერაზა - phosphodiesterase
 ფოსფოენოლპირუვატკარბოქსიკინაზა - phosphoenolpyruvate carboxykinase
 ფოსფორილაზა - phosphorylase
 ფოსფოფრუქტოკინაზა - phosphofructokinase
 ფოსფოლიპაზა A - phospholipase A₂
 ფოსფოლიპაზა C - phospholipase C
 ფოსფოლიპაზა D - phospholipase D
 ფოსფორიბულოზაკინაზა - phosphoribulose kinase
 ფოსფორილაზა - phosphorylase
 ფოსფორილაზაკინაზა - phosphorylase kinase
 ფოსფორიბოზილპიროფოსფატსინთეტაზა - phosphoribosyl pirophosphate (PRPP) synthetase
 ფრუქტოზა-1,6-დიფოსფატაზა - fructose 1,6-bisphosphatase
 ფრუქტოზადიფოსფატაზა - fructose bisphosphatase
 ფრუქტოზა-1-ფოსფატ-ალდოლაზა - fructose 1-phosphate aldolase

ქ

ქსანტინოქსიდაზა - xsantin oxidase

შ

შუალედური-სიმკვრივის ლიპოპროტეინი - intermediate-density lipoprotein (IDL)
 შექცევადი ოქსიგენიზაცია - reversible oxygenation

ციკლური ადენოზინმონოფოსფატი (ც-ამფ) - cyclic adenosine monophosphate (cAMP)
ც-ამფ-დამოკიდებული-პროტეინკინაზა - cAMP-dependent protein kinase

ციკლური გუანოზინმონოფოსფატი (ც-გმფ) - cyclic guanosine monophosphat (cGMP)
ც-გმფ-ფოსფოდიესტერაზა - cyclic GMP phosphodiesterase
ცისტათიონინ სინთაზა - cystathionine synthase
ციტიდინდიფოსფატი (ცდფ) - cytidin diphosphate (CDP)
ციტოქრომები (a, a₃, b, c) - cytochromes (a, a₃, b, c...)
ციტოქრომ-ც-პეროქსიდაზა - cytochrome c peroxidase
ციტოქრომოქსიდაზა - cytochrome oxidase
ციტოქრომრედუქტაზა - cytochrom reductase
ციტრატსინთაზა - citrate synthase
ცხიმოვან მჟავას სინთაზა - fatty acid synthase

დ

ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი - very low density lipoprotein (VLDL)

ჰ

H-ატფ-აზა - H⁺-ATPase
ჰელიკაზა - helicase
ჰემის ოქსიგენაზა - heme oxygenase
HIV-I პროტეაზა - HIV-I protease
HIV-I უკუტრანსკრიპტაზა - HIV-I reverse transcriptase
1,3-ჰიდროქსიაცილ-კოA-დეჰიდროგენაზა - 1,3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase
3-ჰიდროქსიაცილ-აგე-დეჰიდრატაზა - 3-hydroxyacyl-ACP-dehydratase
3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ-კოA-რედუქტაზა - 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase (HMG CoA reductase)
3-ჰიდროქსი-3-მეთილგლუტარილ-კოA-სინთაზა - 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase (HMG CoA synthase)
ჰიპოქსანთინ-გუანინ-ფოსფორიბოზილტრანსფერაზა - hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase
ჰომოცისტეინმეთილტრანსფერაზა - homocysteine methyltransferase

ბიოლოგიური და სამედიცინო ტერმინების შემოკლებები

- ACAT** - კოA: ქოლესტეროლ აცილტრანსფერაზა
ACH - აცეტილქოლინი
ACTH - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი
ADH - ანტიდიურეტიული ჰორმონი
AF-1, AF-2 - ტრანსაქტივაციური დომენები
AGE - სრული გლიკირებული საბოლოო პროდუქტი
AFGF - (მუავე ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი) - მიტოგენური აქტივობის ზრდის ფაქტორი, გამოირჩევა ჰეპარინისადმი მაღალი თვისობით. მიტოგენურ აქტივობას ამჟღავნებს მეზოდერმული და ნეიროექტოდერმული უჯრედების მიმართ და არა ენდოდერმულად წარმოშობილი უჯრედების მიმართ
AI-Antisens inhibition - ანტისენსური ინჰიბირება
AK - ადრენერგული კატექოლამინები
ANF - ატრიალური ნატრიუმრეტიკულური ფაქტორი
Apregulation - ენზიმის გააქტივება
AP-1 - ცილა აქტივატორი 1. ტრანსკრიპციის ერთ-ერთი აქტივატორი.
Jun - პროდუქტი ურთიერთქმედებს Fos-ის პროდუქტ c-fos-თან და წარმოიქმნება დიმერი. მასში არის ორი ფუნქციური დომენი, ერთი უკავშირდება დნმ-ს, ხოლო მეორე Fos-ს
B - ნავის ფორმის ალმნიშვნელი, კომპლემენტი
Bac - ლიმფომასთან ასოცირებული ბაქტერიული ხელოვნური ქრომოსომა
Bcl-2 - გენები, რომლებიც ასოცირდებიან ლეიკემიისა და ლიმფომას B უჯრედებთან
bFGF - ფუძე ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი
BGP - Bone Gla protein-ოსტეოკალცინი
Bmp - ძვლის მორფოგენეტიკური ცილა
BM - Basement membrane-ბაზალური მემბრანა (ფირფიტა)
BSP - ხარის შრატის ცილა
CAM - კალმოდულინი
CD4 - CD მარკერი წარმოიქმნება T-ჰელპერების ზედაპირზე
C4, C3 - ალდოპირანოზას კონფორმაციები
CD8-T - კილერის მარკერი
CD16, CD56 - სხვადასხვა ტიპის T უჯრედების ზედაპირის მარკერები
CD44 - ფაგოციტური გლიკოპროტეინი 1; ადჰეზიური მოლეკულები რომლებიც ექსპრესირდება B და T უჯრედებზე, მონოციტებზე, ნეიტროფილებზე, ეპითელურ უჯრედებზე, გლიურ უჯრედებსა და მიოციტებზე
CD marker - (იმუნოლოგიაში) ანტიგენ-მოლეკულები რომლებიც წარმოიქმნება ლეიკოციტებისა და სხვა ტიპის უჯრედებზე; დღეისათვის 80-დე ინდივიდუალური CD marker-ია აღმოჩენილი
CHK - ქოლეცისტოკინინი
clgh - M-კლასის იმუნოგლობულინების მძიმე ჯაჭვი
clgL - M-კლასის იმუნოგლობულინების მსუბუქი ჯაჭვი
COMT - კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზა
CPK - კრეატინფოსფოკინაზა
CR - კომპლემენტის რეცეპტორი
CRABPI - უჯრედის რეტინოიდის მეუვას დამაკავშირებელი ცილა
Cross-linked - გადაჯაჭვა, გადაჯვარედინებული

CS - ქონდროტინ სულფატი
DBH-დოფამინ-β-ჰიდროქსილაზა
Database code - მონაცემთა ბაზის კოდი
Dopa - 3,4-დიჰიდროქსიფენილალანინი
DPP - დიპეპტიდილ პეპტიდაზა
DR-Downregulation-1 - უჯრედის პასუხის დაქვეითება ჰორმონის მიმართ, 2. ენ-
 ზიმის აქტივობის დაქვეითება ენზიმის მოქმედების გაცუდებით, ენზიმის სინთე-
 ზის შეკავებით ცილის ან გენის ექსპრესიის გამო
10E9 - მიკრობული უჯრედების დამცველი ანტიმიკრობული ფაქტორი
ECM - ექსტრაუჯრედული მატრიქსი
EGF - ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი
Enantiomer - წყვილი სტერეოიზომერი, ოპტიკური იზომერი ან ოპტიკური ანტიპოდი
EPO - ერითროპოეტინი
Exon - მაკოდირებელი თანმიმდევრობა დნმ-ში
FcyR - რეცეპტორის დამაკავშირებელი ცილა
FGF - ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი
FIM - ახლად გამოყოფილი მონოციტები
FN - ფიბრონექტინი
FOS - მყისიერი ადრეული გენი, აკოდირებს ტრანსკრიპციის ფაქტორებს; **FOS**
 პერმანენტულად ექსპრესირდება უჯრედის მიტოგენების სტიმულაციის შემდეგ,
 დიფერენცირებისა და შეხორცების დროს; **FOS**-ისა და **JUN**-ის პროდუქტები
 წარმოქმნიან ჰომო- და ჰეტეროდიმერულ ცილებს, რომლებიც უკავშირდებიან
 დნმ-ს
FST-Follistatin - აქტივინ-დამაკავშირებელი გლიკოპროტეინი, არეგულირებს ფო-
 ლიკულ-მასტიმულირებელი ჰორმონის სინთეზსა და სეკრეციას
FSH - ფოლიკულინ-მასტიმულირებელი ჰორმონი
G - გასტრინი
GAG - გლიკოზამინოგლიკანი
GDNF - გლიური წარმოშობის ნეიროტროფიკული ფაქტორი; დისულფიდური ბმ-
 ით დაკავშირებული გლიკოზილირებული ჰომოდიმერი; ახანგრძლივებს დოფამი-
 ნერგული ნეირონების სიცოცხლის ხანგრძლივობას და აჩქარებს მორფოლოგი-
 ურ დიფერენციაციას
GFR - თირკმლის გლომერული ფილტრაციის სიჩქარე
GH - ზრდის ჰორმონი
GLi - გლუკაგონის მსგავსი იმუნორეაქტანტი
Hb - ჰემოგლობინი
HGF - ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი
HGF α - ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი
HLA - ადამიანის ლეიკოციტ-ასოცირებული ანტიგენი
5-HT - 5-ჰიდროქსიტრიპტამინი (სეროტონინი)
IDA - **Iduronic acid**-იდურონის მჟავა; მიიღება ალდოჰექსოზის მე-6 პოზიციაში ჰი-
 დროქსიმეთილენის ჯგუფის კარბოქსილის ჯგუფად დაჟანგვის შედეგად; ის
 განიცდის სულფატირებას მე-2 პოზიციაში, წარმოიქმნება დერმატან ან ჰეპარან
 სულფატი
IGF - ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი
IGFBP - ზრდის შემაკავებელი ფაქტორის დამაკავშირებელი ცილა

Intron - ეუკარიოტების დნმ-ის ინტრაგენური უბანი, რომელიც ტრანსკრიპციას არ ექვემდებარება
IP₃ - ინოზიტოლტრიფოსფატი
JUN - მყისიერი ადრეული გენი; იმ გენების ოჯახის წარმომადგენელი, რომლებიც აკოდირებენ ტრანსკრიპციის ფაქტორებს; **JUN**-ით ხდება ტრანსკრიპციის AP-1-ის ფაქტორის კოდირება
LFA-1 - ანტიგენი
LGP - ლოკალიზებული იუვენილური პერიოდონტიტი
MAB - ჰეპარან სულფატის დამაკავშირებელი მონოკლონური ანტისხეულები
MAO - მონოამინოქსიდაზა
MARK - მიტოზის გამააქტივებელი ცილა
MCP-1 - მეთილ-აქცეპტორული ქემოტაქსური თვისების ცილა
MHC - მთავარი პისტოშეთავსებადი ფაქტორი
mIgM - მემბრანული იმუნოგლობულინი
Milder phenotype - ნორმული ფენოტიპიდან სუსტი გადახრა
MK - გენი მიდკინი
MNK - მენაქეინონი (ვიტამინი K₂)
MMP - მატრიქსის მეტალოპროტეინაზა
MSH - მელანოციტ-მასტიმულირებელი ჰორმონი
Msx ანუ **Hox-7** - ჰომეობოქს ცილა
NDR-D - ვიტამინის რეცეპტორი
NGF - ნერვის ზრდის ფაქტორი
NGFR - ნერვის ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი
NGFR-IR - იმუნორეაქტიული ნერვის ზრდის ფაქტორი
NKC - ბუნებრივი მკვლელი უჯრედები
NO - აზოტის ოქსიდი
NT - ნეიროტროპინი, ნერვის ზრდის ფაქტორის მსგავსი ცილა.
Null-mutation - ნულოვანი მუტაცია
OC - ოსტეოკალცინი
OP - ოსტეოპორინი
otch - გენი, რომელიც აკოდირებს ექტოდერმის გამააქტივებელ დიფერენცირებად ტრანსმემბრანულ ცილას
P⁵³ - კიბოს სუპრესორი გენი
Pap - პეროქსიდაზა
PDGF - ღეროვანი უჯრედების ზრდის ფაქტორი
PG - პროტეოგლიკანი
PGE₂ - პროსტაგლანდინი E₂
PKC - პროტეინ კინაზა C
PNAd - პერიფერიული კვანძების ადრესინი
PP - ფოსფოფორინი
PPT - პრეპროტაქიკინინი (პრეპროტეინი, საიდანაც პროტეოლიზური დაშლის შედეგად წარმოიშობა პოლიპეპტიდური ჰორმონები)
PTH - პარათიროიდ ჰორმონი
PTH₂ - პარათირეოიდული ჰორმონის, პარატირინის რეცეპტორი
rAAV - რეკომბინანტული ადენო-ასოცირებული ვირუსი
rhBMP - ძვლის მორფოგენეტიკური რეცეპტორი
RNA - რიბონუკლეინის მჟავა

ამინომჟავების სახელები და შემოკლებები ქართულ,
ლათინურ და ინგლისურ ენებზე

ნომჟავები	ქართულად	ლათინურად	ინგლისურად
ალანინი	ალა	A	Ala
არგინინი	არგ	R	Arg
ასპარაგინი	ასნ	N	Asn
ასპარტატი	ასპ	D	Asp
გლიცინი	გლი	G	Gly
გლუტამატი	გლუ	E	Glu
გლუტამინი	გლნ	Q	Gln
ვალინი	ვალ	V	Val
თრეონინი	თრე	T	Thr
იზოლეიცინი	ილე	I	Ile
ლეიცინი	ლეი	L	Leu
ლიზინი	ლიზ	K	Lys
მეთიონინი	მეთ	M	Met
პროლინა	პრო	P	Pro
სერინი	სერ	S	Ser
ტიროზინი	ტირ	Y	Tyr
ტრიპტოფანი	ტრპ	W	Trp
ფენილალანინი	ფალ	F	Phe
ციტეინი	ცის	C	Cy
ჰისტიდინი	ჰის	H	His

ლიტერატურა

1. ნ. ალექსიძე. მეთოდური მითითებანი ბიოქიმიაში, თბილისი, თსუ, 1991.
2. ნ. ალექსიძე. ბიოლოგიური ქიმიის პრაქტიკუმი, თბილისი, თსუ, 1994, 1999.
3. ნ. ალექსიძე. ნეიროქიმიის საფუძვლები (ორ ტომად), თბილისი, თსუ, 1993.
4. ნ. ალექსიძე. ზოგადი ბიოქიმიის საფუძვლები, თბილისი, 1995.
5. ნ. ალექსიძე. ბიოქიმია - კითხვები და პასუხები, თბილისი, 1995.
6. ნ. ალექსიძე. ზოგიერთი ბიოქიმიური ტერმინის განმარტებისათვის, თბილისი, თსუ, 1998.
7. ნ. ალექსიძე. ეკოლოგიური ბიოქიმიის საფუძვლები, თბილისი, 1999.
8. ნ. ალექსიძე. ნორმალური და პათოლოგიური ბიოქიმია სტომატოლოგებისათვის. თბილისი, 2005.
9. რ. სოლომონია. ბიოქიმია უმაღლესი სამედიცინო სასწავლებლებისათვის, თბილისი, 1998.
10. ზ. ქოშეთიანი. მემბრანოლოგიის შესავალი, თბილისი, 2004.
11. Номенклатура ферментов, М. 1979..
12. Уайт и др. Основы биохимии (в трех томах), М. „Мир“, 1981.
13. С. Дегли, Д. Николсон. Метаболические пути. М. „Мир“, 1973.
14. Н.Е. Кучеренко и др. Биохимия, Киев, „Бысп. шк“, 1988.
15. Т.Т. Березов, Б.Ф.Коровкин. Биологическая химия, М. „Медицина“, 1982.
16. А.Ленинджер. Основы биохимии, М. „Мир“, 1985.
17. P.N. Campbel, A.D. Smith. Biochemistry Illustrated, 1994.
18. Harper's Biochemistry, U.S.A., 2000.
19. A.Smith. (meniging Editor), Oxford Dictionery of Biochemistry and Molecular Biology. Oxford University Press, U.S.A., 2001.

შ ი ნ ა ა რ ს ი

ავტორისაგან.....	3
თავი პირველი.....	5
1. ბოქიმიის საგანი, განვითარების მოკლე ისტორიული მიმოხილვა.....	5
1.2. ცოცხალი სისტემის სტრუქტურული ორგანიზაცია და ფუნქციები.....	7
1.3. ბიოლოგიური მემბრანები. მემბრანებში ნივთიერებათა ცვლის ბიოქიმიური საფუძვლები.....	8
1.3.1. მემბრანებში ნივთიერებათა განვლადობის ბიოქიმიური საფუძვლები.....	11
1.3.2. დეფექტები მემბრანების განვლადობაში.....	19
1.4. ნივთიერებათა ცვლის ბიოლოგიური როლი და ბიოქიმიურ გარდაქმნათა თავისებურებანი.....	20
1.5. ბიქიმიურ გარდაქმნათა თერმოდინამიკა.....	30
თავი მეორე.....	33
ბიოელემენტები.....	33
2.1. ცოცხალი ორგანიზმების ქიმიური შედგენილობა და მინერალურ ნივთიერებათა ცვლა.....	33
2.2. მაკროელემენტები.....	34
2.3. მიკროელემენტები.....	40
2.4. ტოქსიკური მძიმე მეტალები.....	43
2.4.1. მძიმე მეტალების ტოქსიკური მოქმედების ქიმიური საფუძვლები.....	44
2.4.2. მძიმე მეტალებით მოწამლული ადამიანების მკურნალობა.....	44
2.4.3. ვერცხლისწყალი.....	46
2.4.4. ტყვია.....	50
2.4.4.1. ტყვია და საქართველოს პრობლემები.....	51
2.4.5. კადმიუმი.....	53
2.4.6. არსენიტი (დარიშხანი).....	55
2.5. წყალი. ცოცხალ ორგანიზმში წყლის ფორმები და ბიოლოგიური როლი.....	57
2.5.1. წყალბადიონთა კონცენტრაცია, ბიოლოგიური ბუფერები.....	60
2.6. ტუტე-მჟავური წონასწორობა.....	63
2.7. ტუტე-მჟავური წონასწორობის დარღვევით გამოწვეული პათოლოგიები.....	64
თავი მესამე.....	66
ცილები.....	66
3. ცილები, ცილების ფუნქციები.....	66
3.1. ცილების ქიმიური შედგენილობა, ამინომჟავები, ამინომჟავების	

კლასიფიკაცია. აციკლური და ციკლური ამინომჟავები	67
3.2. აციკლური ამინომჟავები	68
მონოამინომონოკარბონის მჟავები	68
დიამინომონოკარბონის მჟავები	69
მონოამინოდიკარბონის მჟავები	70
პიდროქსიამინომჟავები	71
გოგირდშემცველი ამინომჟავები	71
3.3. ციკლური ამინომჟავები	72
3.3.1. ჰომოციკლური ამინომჟავები	72
3.3.2. პტეროციკლური ამინომჟავები	73
3.4. ცილების სტრუქტურული ორგანიზაცია	74
3.4.1 ცილების პირველადი სტრუქტურა. ცილების პირველადი სტრუქტურის დადგენის თანამედროვე მეთოდები	76
3.4.2. ცილების მეორეული სტრუქტურა	78
3.4.3. ცილების მესამეული სტრუქტურა	79
3.4.4. ცილების მეოთხეული სტრუქტურა	80
3.5. ცილების გამოყოფისა და გასუფთავების მეთოდები	82
3.5.1. ცილების ამფოტერული ბუნება, ცილის მოლეკულის გეომეტრიული ფორმა, დენატურაცია და რენატურაცია	91
3.6. ცილის რაოდენობითი განსაზღვრის მეთოდები	92
3.7. ცილების კლასიფიკაცია: მარტივი და რთული ცილები	93
3.8. მარტივი ცილები – პროტეინები	93
3.8.1. ალბუმინები	93
3.8.2. ჰისტონები და არაჰისტონური ცილები	93
3.8.3. საყრდენი ცილები, პროტეინოიდები ანუ სკლეოპროტეინები	94
3.9. რთული ცილები – პროტეიდები	95
3.9.1. ლიპოპროტეინები	95
3.9.1.1. პროტეოლიპიდები	95
3.9.2. ფოსფოპროტეინები	96
3.9.3. გლიკოპროტეინები	97
3.9.4. პროტეოგლიკანები	100
3.9.5. ჰეპარინები	102
3.9.6. ქრომოპროტეინები	103
3.9.7. ნუკლეოპროტეინები	105
3.9.8. ლექტინები	106
თავი მეოთხე	108
ცილებისა და ამინომჟავების მეტაბოლიზმი	108

4.1. ამინომჟავების ტრანსპორტი.....	110
4.2. ამინომჟავების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი.....	112
4.2.1. რეაქციები ამინომჟავების ამინის ჯგუფზე.....	112
4.2.2. ამონიაკის წარმოშობისა და აცილების მექანიზმები (ამონოტელური, ურეოტელური და ურიკოტელური ორგანიზმები).....	115
4.3. რეაქციები ამინომჟავების კარბოქსილის ჯგუფზე.....	122
4.4. რეაქციები ამინომჟავების გვერდით ჯაჭვზე.....	125
4.4.1. ამინომჟავების ბიოსინთეზი.....	125
4.4.2. კრეტინფოსფატისა და პირიმიდინის ფუძის ბიოსინთეზი.....	128
4.5. ზოგიერთი ამინომჟავის მეტაბოლიზმის თავისებურება ცხოველებსა და მიკროორგანიზმებში.....	133
4.6. დარღვევები ამინომჟავების მეტაბოლიზმში.....	134
4.6.1. მემკვიდრული დარღვევები ამინომჟავების მეტაბოლიზმში.....	134
4.6.2. დარღვევები ამინომჟავების ტრანსპორტში.....	136
4.6.3. დარღვევები შარდოვანას ბიოსინთეზში.....	137
4.6.4. დარღვევები პურინისა და პირიმიდინის ფუძეების მეტაბოლიზმში.....	138
4.6.5. მემკვიდრული დარღვევები ორგანული მჟავების მეტაბოლიზმში.....	139
თავი მეხუთე.....	141
ვიტამინები.....	141
5. ვიტამინები, მოკლე ისტორიული მიმოხილვა. ვიტამინების მსგავსი მოქმედების ნივთიერებები. ანტივიტამინები. ვიტამინების კლასიფიკაცია.....	141
5.1 ცხიმში ხსნადი ვიტამინები.....	144
5.1.1. ვიტამინი A - ანტიქსეროფტალმიური ფაქტორი.....	144
5.1.2. ვიტამინი D - კალციფეროლი, ანტირაქიტული ფაქტორი.....	145
5.1.3. ვიტამინი E - ტოკოფეროლი (გამრავლების ფაქტორი).....	147
5.1.4. ვიტამინი K - ანტიჰემორაგიული ფაქტორი.....	148
5.2. წყალში ხსნადი ვიტამინები.....	149
5.2.1. ვიტამინი B ₁ - თიამინი, ანტინევრიტული ფაქტორი.....	149
5.2.2. ვიტამინი B ₂ - რიბოფლავინი.....	150
5.2.3. ვიტამინი B ₃ - (ნიაცინი) - ანტიდერმატიტული, ანტიპელაგრული ფაქტორი.....	153
5.2.4. ვიტამინი B ₅ - პანტოთენატი.....	155
5.2.5. ვიტამინი B ₆ - პირიდოქსინი.....	156
5.2.6. ვიტამინი B ₈ - ინოზიტოლი.....	158
5.2.7. ვიტამინი B ₉ - ფოლიატი.....	158
5.2.8. ვიტამინი B ₁₂ - ანტიანემიური ფაქტორი.....	159
5.2.9. ვიტამინი P - განვლადობის ვიტამინი.....	161

5.2.10. ვიტამინი H – ბიოტინი.....	162
5.2.11. ვიტამინი C - ასკორბინის მჟავა.....	164
თავი მეექვსე.....	166
ჰორმონები.....	166
6.1. პიპოფიზისა და პიპოთალამუსის ჰორმონები.....	175
6.2. ზრდის ჰორმონი.....	176
6.3. თიროიდ-მასტიმულირებელი, მალუტეინიზირებელი, ფოლიკულინ-მასტიმულირებელი ჰორმონი და ხორიონიკული გონადოტროპინი.....	178
6.4. ოპიომელანოკორტინი.....	179
6.5. ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი.....	180
6.6. პიპოფიზის უკანა წილის ჰორმონები.....	180
6.7. ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონები.....	182
6.8. კალციუმის მეტაბოლიზმის მარეგულირებელი ჰორმონები.....	183
6.9. თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ჰორმონები.....	185
6.10. რენინ-ანგიოტენზინის სისტემა.....	187
6.11. თირკმელზედა ჯირკვლის ქრომაფინული შრის ჰორმონები.....	188
6.12. სასქესო ჯირკვლის ჰორმონები.....	193
6.12.1. მამრობითი სასქესო ჰორმონები.....	193
6.12.2. მდედრობითი სასქესო ჰორმონები.....	196
6.13. პანკრეასისა და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ჰორმონები.....	197
თავი მეშვიდე.....	202
ენზიმები.....	202
7.1. ენზიმების ზოგადი დახასიათება და კლასიფიკაცია.....	202
7.2. ენზიმების მოქმედების კინეტიკური ანალიზი.....	204
7.3. ენზიმების აქტიური ცენტრი.....	209
7.4. ენზიმების აქტივობის ერთეული.....	211
7.5. წყალბადიონთა კონცენტრაციის გავლენა ენზიმების აქტივობაზე.....	211
7.6. ტემპერატურის გავლენა ენზიმების აქტივობაზე.....	212
7.7. ენზიმების ინჰიბიტორები. კონკურენტული და არაკონკურენტული შეკავება.....	214
7.8. კოფაქტორები.....	216
7.9. პრეენზიმების გააქტივები.....	217
7.10. ენზიმების მოქმედების სპეციფიკურობა.....	219
7.11. ალოსტერიული ენზიმები.....	220
7.12. ენზიმების აქტივობის გენეტიკური კონტროლი.....	224
7.13. ენზიმებით მეურნეობა – ენზიმოთერაპია.....	226
7.14. ანტისხეულები, როგორც ბიოკატალიზატორები.....	232

7.15. ენზიმების კლასიფიკაცია და ნომენკლატურა.....	235
თავი მერვე.....	239
ნახშირწყლები.....	239
8. ნახშირწყლები. გავრცელება და ბიოლოგიური მნიშვნელობა.	
ნახშირწყლების კლასიფიკაცია.....	239
8.1. მონოსაქარიდები, ცალკეული წარმომადგენლები	239
8.2. ოლიგოსაქარიდები.....	244
8.3. პოლისაქარიდები.....	246
8.4. ნახშირწყლების მეტაბოლიზმი. ფოტოსინთეზი და ქემოსინთეზი.	
გლუკოზა, სერინი, ნადფH და ატფ როგორც ორგანულ ნივთიერებათა	
სინთეზის პირველადი პროდუქტები.....	250
8.5. ნახშირწყლების უჯრედშიდა მეტაბოლიზმი	253
8.5.1. გლიკოგენის ბიოსინთეზი	256
8.5.2. გლიკოგენის დაშლა.....	257
8.6. ნახშირწყლების ანაერობული გარდაქმნა.....	259
8.6.1. გლიკოლიზი, გლიკოგენოლიზი, ადფ-ის სუბსტრატული ფოსფორილირება.....	260
8.7. ნახშირწყლების აერობული გარდაქმნა. ლიმონმჟავას ციკლი	
(კრების ციკლი), კოფაქტორებში წყალბადის ატომების	
მობილიზაციის სტადიები.....	265
8.8. გლუკოზა-6-ფოსფატის აპოტომური გარდაქმნა	271
8.9. გლუკონეოგენეზი.....	273
8.10. სუნთქვის ჯაჭვი. ელექტრონების ტრანსპორტთან შეუღლებული	
ანგიოთი ფოსფორილირება. სუნთქვის ჯაჭვში ატფ-ის ბიოსინთეზი.....	275
თავი მეცხრე.....	285
ლიპიდები	285
9. ლიპიდების ზოგადი დახასიათება. ლიპიდების კლასიფიკაცია.....	285
9.1. მარტივი ლიპიდები, ცალკეული წარმომადგენლები.....	286
9.1.1. ცხიმები.....	286
9.1.2. ცვილები.....	289
9.1.3. სტერიდები და სტეროლები, ნაღვლის მჟავები.....	291
9.2. რთული ლიპიდები	294
9.2.1. ფოსფატიდები	294
9.2.2. სფინგოლიპიდები.....	296
9.2.3. გლიკოლიპიდები.....	298
9.3. ლიპიდების მეტაბოლიზმი, ლიპიდების მონელება, ფოსფატიდების,	
სფინგომიელინების, ცერიდებისა და სტერიდების ჰიდროლიზური დაშლა.....	299

9.3.2. ცხიმოვანი მჟავების ბიოსინთეზი.....	302
9.3.3. ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა.....	306
9.3.4. ნეიტრალური ცხიმების ბიოსინთეზი.....	308
9.3.5. ფოსფატიდების ბიოსინთეზი	310
9.3.6. სფინგოლიპიდების ბიოსინთეზი.....	312
9.3.7. ცერებროზიდების ბიოსინთეზი	312
9.3.8. განგლიოზიდების ბიოსინთეზი.....	313
9.3.9. პროსტაგლანდინები	314
9.3.9.1. პროსტაგლანდინების მოქმედების მექანიზმი.....	315
9.3.9.2. პროსტაგლანდინების ბიოსინთეზი	315
თავი მეთე.....	318
კეება	318
10. კვების ბიოქიმიური საფუძვლები.....	318
10.1. გემო	323
თავი მეთერთმეტე.....	329
ნუკლეინის მჟავები	329
11. ნუკლეინის მჟავები, დნმ-ისა და რნმ-ის შენების შედარებითი ანალიზი	329
11.1. ნუკლეინის მჟავების პირველადი სტრუქტურა	
და მისი შესწავლის მეთოდები	334
11.2. დნმ-ის რეპლიკაცია.....	340
11.3. რიბოსომული, სატრანსპორტო და ინფორმაციული რიბონუკლეინის	
მჟავები, სტრუქტურა და ფუნქცია	347
11.4. რნმ-ის ბიოსინთეზი (ტრანსკრიპცია).....	351
11.5. გენების რეკომბინაცია, რეკომბინანტული დნმ-ის სინთეზი.	
კლონირება, ექსპრესია	354
11.6. ცილის ბიოსინთეზი	357
11.7. ცილის ბიოსინთეზის რეგულაცია	362
11.8. ცილის ბიოსინთეზის ინჰიბიტორები, ელონგაციისა	
და ტერმინაციის ფაქტორები	363
11.9. გენური თერაპია.....	365
თავი მეთორმეტე.....	372
თხევადი არეები და სპეციალიზირებული ქსოვილები.....	372
12.1 სისხლი. ზოგადი დახასიათება და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები.....	372
12.1.1. სისხლის ქიმიური შედგენილობა.....	373
12.1.2. პლაზმის ქიმიური შედგენილობა.....	373
12.1.3. პლაზმის არაცილოვანი აზოტოვანი ნივთიერებები.....	374
12.1.4. პლაზმის ცილები.....	374

12.1.5. სისხლის ლიპიდები	377
12.1.6. სისხლის ლექტინები	378
12.2. სისხლის უჯრედები	379
12.2.1. ერითროციტები	379
12.2.2. ნივთიერებათა ცვლა ერითროციტებში	379
12.2.3. ერითროციტების კატაბოლიზმი	380
12.2.4. ჰემის სინთეზი. პორფირინისა და ბილ პიგმენტების მეტაბოლიზმი ღვიძლში	381
12.2.5. ჰემოგლობინი, სტრუქტურა და ფუნქცია	385
12.3. ჰემოსტაზი	387
12.4. პირველადი თრომბოციტული თრომბის წარმოქმნა	388
12.4.1. სისხლის კოაგულაცია-შედედება	390
12.4.2. სისხლის შედედების ბიოქიმიური საფუძვლები	392
12.5. ფიბრინოლიზი	394
12.6. სისხლის ჯგუფების სპეციფიკურობის სეროლოგიური საფუძვლები	395
12.6.1. სისხლის ანტიგენების დახასიათება და სისხლის გადასხმის პრინციპი	399
12.7. შემავრთველი ქსოვილები	405
12.7.1. კოლაგენი	407
12.7.2. კოლაგენის ბიოსინთეზი	411
12.7.3. კოლაგენის მასინთეზირებელი გენები	413
12.7.4. კოლაგენის ჰიდროლიზური დაშლა	413
12.7.5. ელასტიკური ბოჭკოები	414
12.7.6. ხრტილოვანი ქსოვილი	415
12.7.6.1. ხრტილოვანი ქსოვილის ინდუქციური ბიოსინთეზი	417
12.7.6.2. ხრტილოვანი ქსოვილის დამშლელი ენზიმები	417
12.8. ბაზალური მემბრანა, ფუნქცია და ქიმიური შედგენილობა	418
12.9. ძვლოვანი ქსოვილი, ფორმირების ბიოქიმიური საფუძვლები	419
თავი მეცამეტე	424
კუნთის შეკუმშვის ბიოქიმიური საფუძვლები	424
13. კუნთის შეკუმშვა	424
13.1. კუნთის შეკუმშვადი ერთეულის სტრუქტურული ორგანიზაცია	426
13.2. კალციუმის როლი კუნთის შეკუმშვაში	429
13.3. განივზოლიანი კუნთის შეკუმშვის მოლეკულური საფუძვლები	430
13.4. გლუვი კუნთის შეკუმშვის თანამედროვე მოდელი	432
13.5. ნერვული ქსოვილის შეკუმშვადი ცილები	435
13.5.1. ნეირინი	437
13.5.2. სტენინი	437

13.5.3. ტროპოსტენინი	437
13.5.4. ტროპონინის კომპლექსი	438
13.5.5. α-აქტინინი	438
თავი მეთოთხმეტე	439
იმუნოქიმიკა	439
14. იმუნოქიმიკის საფუძვლები	439
14.1. უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტი	446
14.2. აუტოიმუნიტეტი	449
14.3. იმუნოგლობულინების სტრუქტურული ორგანიზაცია	461
14.4. კომპლემენტის სისტემა	465
14.5. ლეიკოციტები, როგორც იმუნოკომპეტენტური უჯრედები	469
14.6. იმუნოქიმიკის გენეტიკური საფუძვლები	471
თავი მეთხუთმეტე	474
15. ანთებითი პროცესების უჯრედული და მოლეკულური საფუძვლები	474
თავი მეექვსმეტე	478
16. ადჰეზინები	478
16.1. ადჰეზინები როგორც ვაქცინები	482
თავი მეჩვიდმეტე	484
17. აპოპტოზი	484
თავი მეთვრამეტე	488
სიმსივნეების პათოგენეზი	488
18.1. კანცეროგენეზის იმუნური კონტროლი	491
18.2. ნივთიერებათა ცვლა სიმსივნურ უჯრედებში	493
- სახელმძღვანელოში გამოყენებული ბიოლოგიური მოლეკულებისა და ენზიმების ქართულ - ინგლისური სახელწოდებები და შემოკლებები	499
ბიოლოგიური და სამედიცინო ტერმინების შემოკლებები	509
ამინომჟავების სახელები და შემოკლებები ქართულ, ლათინურ და ინგლისურ ენებზე	511
ლიტერატურა	512



ნუგზარ გიორგის ძე ალექსიძე დაიბადა 1935 წელს ქ. სენაკში. 1953 წელს ოქროს მედალზე დაამთავრა თბილისის მე-8 ვაჟთა საშუალო სკოლა, 1959 წელს - თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოლოგიის ფაკულტეტი. სტუდენტობის პერიოდში ჯერ იყო გამოჩენილი ქართველი ფიზიოლოგის, ი. თარხნიშვილის, ხოლო შემდეგ ი. სტალინის სახელობის სტიპენდიატი. 1963 წელს დაიცვა საკანდიდატო დისერტაცია, 1978 წელს - სადოქტორო, 1979 წელს მიენიჭა პროფესორის წოდება. 1967-68 წლებში სამეცნიერო მივლინებით იმყოფებოდა შვედეთში გეტებორგის ნეირობიოლოგიის ინსტიტუტში, 1981 წელს-ინგლისში, ლონდონის "ლია უნივერსიტეტში". 1988 წელს არჩულ იქნა საქართველოს ეროვნულ მეცნიერებათა აკადემიის წევრ-კორესპონდენტად. არის ევრისის, „ეკოლოგიის“, საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა, და „მედიკო-ბიოლოგიის“ აკადემიების აკადემიკოსი, თავის ტვინის შემსწავლელი საერთაშორისო ორგანიზაციის (IBRO, 1996) და ევროპის ნეიროქიმიკოსთა საერთაშორისო საზოგადოების წევრი (1994), საერთაშორისო ჟურნალ „ნეიროქიმიის“, *J. Biol. Physic. and Chem.*-ისა, *"Georgian Neuroscience"*-ისა და საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ჟურნალ მოამბის სარედაქციო კოლეგიის წევრი. 2001 წელს აირჩიეს ევრომეცნიერებათა საერთაშორისო ასოციაციის ნამდვილ წევრად. 1992 წლიდან - საქართველოს ბიოქიმიკოსთა საზოგადოების პრეზიდენტი, 2002 წლიდან - საქართველოს ბიოქიმიკოსთა არასამთავრობო ასოციაციის პრეზიდენტი, 1999 წლიდან არის საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოლოგიის განყოფილების აკადემიკოს-მდივნის მოადგილე. გამოქვეყნებული აქვს 250-ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომი. მათ შორის სახელმძღვანელოები (8), მეთოდური მითითებანი (4), სალექციო კურსები (3) და მონოგრაფიები (5), არის 18 გამოგონების ავტორი, მრავალი საერთაშორისო კონფერენციისა და სიმპოზიუმის მონაწილე. ნ. ალექსიძის მიერ მომზადებულია ბიოლოგიის მეცნიერებათა 18 კანდიდატი და 10 დოქტორი. 1973 წლიდან დღემდე ხელმძღვანელობს თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიოქიმიისა და ბიოტექნოლოგიის კათედრას, 1995 წელს მიენიჭა ჯორჯ სოროსის პროფესორის წოდება, რომელიც კონკურსის წესით 5 წლის განმავლობაში შეინარჩუნა. 1997 წელს თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სამეცნიერო საბჭოს დადგენილებით ნაშრომისათვის - „ნეიროქიმიის საფუძვლები“ (1993) მიენიჭა თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის სახელობის სამეცნიერო პრემია, 2002 წელს - საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოს პ. ქოშეთიანის სახელობის პრემია.

სახალხო მეურნეობაში, მეცნიერებისა და განათლების დარგში მიღწეული წარმატებებისათვის ნ. ალექსიძე დაჯილდოებულია ბრინჯაოს მედლით (1987), ორდენით "Знак Почета" (1986), ივ. ჯავახიშვილის მედლით (1976, 1995), გამომგონებლის მედლით (1988), შრომის ვეტერანის მედლით (1990), ცნობილი ნეიროქიმიკოსის, ა. პალადინის, და ევროპის ბიოქიმიკოსთა საზოგადოების ფედერაციის საიუბილეო მედლით (1984), „ღირსების ორდენით“ (1996). 1997 წელს შეყვანილ იქნა აშშ-ის ბიოგრაფიული ინსტიტუტის (ABI) ცნობარში "ვინ ვინ არის", 1997 და 2005 წლებში აღიარეს როგორც "Man of the Year", ხოლო 1999 კემბრიჯის ინტერნაციონალურმა ბიოგრაფიულმა ცენტრმა აღიარა საუკუნის ადამიანად (International man of the Millenium) და შეყვანი იქნა მსოფლიოს გამოჩენილ 500 მეცნიერთა სიაში. 2005 წლიდან პროფ. ნ. ალექსიძე არის საქართველოს ეროვნულ აკადემიასთან არსებული ქრისტიანული თეოლოგიის და რელიგიის ისტორიის შემსწავლელი კომისიის წევრი.



გამომცემლობის რედაქტორი: **ნ. გორჯელაძე**

კორექტორი: **ნ. გაშაკიძე**

კომპიუტერული უზრუნველყოფა **ე. ენუქიძე**

ხელმოწერილია დასაბეჭდად 12.12.05

საბეჭდი ქაღალდი 70X108

პირობითი ნაბეჭდი თაბახი 54,69

საალრ.-საგამომც. თაბახი 30,67

შეკვეთა №59

ტირაჟი 350

ფასი სახელშეკრულებო

თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა,

0128, თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზ., 14.

თბილისის უნივერსიტეტის სარედაქციო-სადუბლიკაციო

კომპიუტერული სამსახური, 0128, თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზ., 1.