

# Zázračná malá molekula

Oxid dusnatý (NO) je v atmosfére súčasťou zdraviu škodlivých oxidov dusíka  $\text{NO}_x$ , ale súčasne je aj biologicky až nečakane dôležitou látkou. Príroda opäť ukázala svoju nevyčerpatelnú schopnosť prekvapovať. Molekula NO, jedna z najmenších na zemeguli, hrá kľúčovú úlohu v nesmiernom množstve životne dôležitých funkcií ľudského organizmu. V období vlády molekulárnej biológie, ktorá sa zaoberá prevažne obrovskými časticami nukleových kyselín, glykoproteínov, lipoproteínov a iných makromolekúl, sa zrazu objavila maličká molekula NO, ktorá kľúčovým spôsobom ovplyvňuje komunikáciu medzi bunkami. Objav nového medzibunkového posla vyžadoval od vedcov nekonvenčné myslenie. Autori detailne prepracovaných teórií prenosu nervových vzruchov a iných signálov pomocou špeciálnych poslov a receptorov museli byť asi v prvom momente šokovaní predstavou, že takúto funkciu má aj labilný, a navyše toxický plyn. Oxid dusnatý mal totiž dovtedy zlú reputáciu. Ako súčasť smogu, výfukových plynov a cigaretového dymu sa podieľal na vzniku kyslých dažďov, rozrušovania ozónovej vrstvy a existovali aj dôvody podozrievať ho z karcinogenity. Niekoľko rokov intenzívneho výskumu však ukázalo, že v ľudskom tele vznikajúce molekuly NO sú súčasťou fyziologickej regulácie centrálnych orgánov tela: srdcovo-cievneho a imunitného systému, mozgu, pečene, pľúc, pankreasu, a dokonca aj mužského pohlavného údu. Maličká molekula NO rozhoduje o tom, či sa v ľudskom tele správne reguluje krvný tlak, či funguje obrana pred nádormi a mikróbami, či sa správne ukladajú informácie do pamäti a od NO závisí dokonca aj sexuálna aktivita mužov.

Keď prešlo odborníkov na medzibunkovú komunikáciu prvé prekvapenie, ukázalo sa, že oxid dusnatý, najmenšia molekula a prvý plyn v širokom spektre doteraz známych látok prenášajúcich medzibunkové signály, je vlastne na to ideálnou látkou. Maličké molekuly NO ľahko prenikajú bunkovými stenami, pre svoj prenos nevyžadujú zložité receptorové systémy, a vo vnútri buniek takisto ľahko prenikajú vnútrobunkovými priedkami.

## • Tvorba oxidu dusnatého v organizme

Oxid dusnatý má vo svojom elektrónovom obale jeden nespárovaný elektrón, patrí teda do skupiny voľných radikálov, ktoré sú veľmi reaktívne. Jeho molekuly existujú iba 6–10 sekúnd, pretože pôsobením kyslíka a vody sa menia na dusičnany a dusitany. Du-

sichnany sa v tele menia na dusitany, z ktorých vznikajú rakovinotvorné nitrozamíny. Už pred dvadsiatimi rokmi sa robili pokusy na ľuďoch prijímajúcich potravu s nízkym obsahom dusičnanov. Prekvapujúce však bolo zistenie, že tieto osoby stále vylučovali pomerne veľké množstvá dusičnanov. Ak pokusná osoba náhodou infekčne ochorela, vylučovanie dusičnanov sa ešte zvýšilo.

Ukázalo sa, že hlavným zdrojom NO i dusičnanov bola aminokyselina arginín, z ktorej NO vzniká pôsobením zvláštného enzýmu nazvaného NO-syntáza. Tento enzým pripomína červené krvné farbivo – hemoglobín. Ak bunka dostane určité signály, napr. od bakteriálnych toxínov pri infikovaní ľudského organizmu, v priebehu niekoľkých dní je schopná produkovať 1000-násobne väčší počet molekúl NO, ktoré potom použije ako ochranu pred útočníkom.

## • Imunitné a protirakovinové účinky oxidu dusnatého

Už dávno poznáme úlohu voľných radikálov pri likvidácii bakteriálnej infekcie: pri stretnutí bielej krvinky s baktériou krvinka baktériu obalí a súčasne začne produkovať veľké množstvo radikálov, ktoré baktériu "spália". Ukázalo sa, že súčasne je zosilnená aj tvorba NO, ktorý spoločne s kyslíkovými radikálmi ničí baktérie. Podobným mechanizmom je NO schopný likvidovať aj nádorové bunky (obr.). Bunkové jadro, ktoré prostredníctvom receptorov dostane signál od interferónu alebo lipopolysacharidov, začne prostredníctvom nukleových kyselín stimulovať tvorbu veľkého počtu molekúl NO a tie napadnú rôzne časti rakovinej bunky. Rakovinová bunka stráca schopnosť rásť a deliť sa, pretože oxid dusnatý narušil jej energetiku a schopnosť vyrábať nové bielkoviny.

## • Srdcovo-cievny systém, krvný tlak a NO

NO je signálna molekula, ktorá má kľúčový význam pre srdcovo-cievny systém. Rozširovanie a sťahovanie krvných ciev kontrolujú viaceré prenášače nervových vzruchov – neurotransmitery. Svalové bunky cievnej steny majú na svojom povrchu špecifické receptory pre noradrenalín, ktorý spôsobuje ich stiahnutie. Ďalší neurotransmitter – acetylcholín – vyvoláva, naopak, uvoľnenie svalových buniek cievnych stien. Prekvapivé však bolo zistenie, že acetylcholínové receptory sa nenachádzajú na povrchu svalových buniek, ale na povrchu buniek tvoriacich vnútornú výstelku krvných ciev. Keď sa acetylcholín naviaže na receptor takejto bunky,

tá uvoľní ďalší prenášač nervového vzruchu, ktorý potom pôsobí na susedné svalové bunky a zapríčini rozťahovanie cievy. Tento prenášač vzruchu nazvali EDRF (endothelium - derived relaxing factor) a dlho zostával záhadnou látkou, pretože bol extrémne labilný. Až nedávno sa nazhromaždili dôkazy, že dlho hľadaný EDRF je totožný s maličkou molekulou oxidu dusnatého! Ukázalo sa, že ani nitroglycerín, známy klasický liek pri srdcových záchvatoch, nepôsobí sám osebe, ale až keď z neho vznikne oxid dusnatý, ktorý uvoľní kŕč svalových buniek, zapríčiňujúci angínu pectoris.

Popri angiotenzíne a noradrenalíne je hlavným regulátorom krvného tlaku. Oxid dusnatý tým, že rozširuje artérie, znižuje krvný tlak. Pre farmakológov, zaoberajúcich sa kontrolou zvýšeného krvného tlaku, sa objavom NO vynorili netušené obzory. Podávanie látok, blokujúcich tvorbu NO vedie k prudkému zvýšeniu krvného tlaku. V posledných rokoch lieky, založené na tomto princípe, zachránili život tisíckam pacientov v septickom šoku. Bakteriálna infekcia totiž vyvoláva u pacientov nadprodukcii NO. Nadbytok NO rozšíri cievy a spôsobí taký výrazný pokles krvného tlaku, že nastáva až ohrozenie života. Inhibítory tvorby NO zvyšujú krvný tlak v priebehu niekoľkých minút.

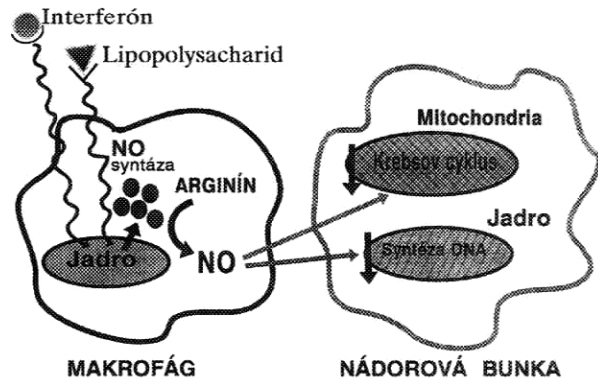
Oxid dusnatý znižuje riziko infarktu myokardu nielen tým, že kontroluje krvný tlak, ale aj tým, že znižuje tvorbu krvných mikrozrazenín v krvnom obeh. NO totiž blokuje agregáciu krvných doštičiek. Výskum vzťahu NO k ateroskleróze je v súčasnosti veľmi intenzívny. Aterosklerózou pozmenené cievy majú zníženú schopnosť vytvárať NO a v súčasnosti sa hľadajú lieky, ktoré by ešte výraznejšie ako nitroglycerín stimulovali v chorej cieve tvorbu NO. Dôkazom intenzívneho záujmu medicínskeho výskumu o NO je skutočnosť, že iba r. 1998 zaznamenala databáza MEDLINE vyše 3500 odborných vedeckých publikácií, venovaných výskumu úlohy oxidu dusnatého v ľudskom organizme.

#### • Mozog, pamäť, impotencia a NO

NO pôsobí ako prenášač nervového vzruchu v mozgu a nervovom systéme. Prostredníctvom tzv. "druhého posla" – cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) vyvoláva celú kaskádu reakcií, meniacich metabolizmus bunky. Predpokladá sa významná úloha NO v procese učenia a pamäti. Ak sa potkanom zablokuje v mozgu tvorba NO, stratia schopnosť zapamätať si orientáciu v bludisku.

Kuriózna je funkcia NO ako prenášača nervového vzruchu v mužskom pohlavnom úde. Keď nervové zakončenia v penise dostanú z mozgu signál sexuálneho vzrušenia, začnú produkovať NO. Malé molekuly okamžite prenikajú do okolia, rozšíria v penise krvné cievy, ktoré sa naplnia krvou, následkom čoho sa mužský pohlavný orgán stoporí. Hit sezóny, modrá tabletká Viagra, pracuje práve na tomto princípe.

#### Likvidácia nádorovej bunky pomocou NO



Schematické znázornenie úlohy oxidu dusnatého pri likvidácii nádorových buniek

História ľudského poznania a jeho vnútorných súvislostí je fascinujúca. Pred viac ako sto rokmi chemik Alfred Nobel vyrobil z nitroglycerínu dynamit a z miliónoch, ktoré na ňom zarobil, založil nadáciu pre Nobelove ceny. Lekári koncom minulého storočia začali používať nitroglycerín, z ktorého sa NO uvoľňuje, pri srdcových záchvatoch. Teraz, po viac ako sto rokoch, dostali r. 1998 Nobelovu cenu traja americkí lekári a biochemici – R. F. Furchgott, L. J. Ignarro a F. Murad – ktorí objavili centrálnu úlohu NO ako signálnej molekuly v srdcovo-cievnom systéme.

Možno, že NO je iba prvým objavom v oblasti novej triedy medzibunkových poslov – plyných látok – ktoré vďaka maličkým molekulám ľahučko, bez potreby špeciálnych receptorov, prenikajú ako duch bunkovými a vnútrobunkovými prepážkami. Bez prekážok sa dostávajú na miesto určenia a vďaka svojej vysokej reaktivite okamžite reagujú s rôznymi enzýmami. Ďalším kandidátom na túto funkciu, i keď to znie akokoľvek prekvapivo, je iný prudko jedovatý plyn, oxid uhoľnatý.

#### Literatúra

- Furchgott, R. F., 1996: The Discovery of Endothelium-Derived Relaxing Factor and its Importance in the Identification of Nitric Oxide. *JAMA*, 276, p. 1186–1188.
- Stamler, J. S., Singel, D. J., Loscalzo, J., 1992: Biochemistry of Nitric Oxide and its Redox-Activated Forms. *Science*, 258, p. 1898–1902.
- Snyder, S. S., Bredt, D. S., 1992: Biological Roles of Nitric Oxide. *Scientific American*, 226, p. 68–77.

RNDr. Emil Ginter, DrSc. (1931), vedecko-výskumný pracovník Ústavu preventívnej a klinickej medicíny, Limbová 14, 83301 Bratislava. E-mail: ginter@upkm.sk