

## Oxid dusnatý - plyn nevyhnutný pre život

Kopincová Jana · Medicína, Prírodné vedy

19.10.2009



Keby ste sa opýtali, ktorý plyn je pre ľudský život nevyhnutne dôležitý, aj školák by vedel odpovedať, že kyslík. A úloha vymenovať, aké plyny dokáže náš organizmus vyprodukovať, by určite pobavila široké okolie.

Ale ak budete niekoho dospelého presviedčať, že jeho telo si vyrába plyn, ktorý sa podieľa na vzniku kyslých dažďov, rozrušuje ozónovú vrstvu a je súčasťou cigaretového dymu a výfukových plynov, budete to mať ťažké. A to ani nehovorím o tom, ako by sa ten dospelý tváril pri poznámke, že spomínaný toxický plyn je súčasťou jeho nervov, že ho používa na ochranu proti infekcii a doslova ho má „v krvi“.

A predsa sme takého plynu doslova „plní“. Objav z roku 1987, že väčšina buniek ľudského organizmu produkuje oxid dusnatý (NO), ktorý spája v sebe všetky spomínané dobré aj zlé vlastnosti, bol taký šokujúci, že NO bol vyhlásený za molekulu roka 1992 a v roku 1998 bola jeho objaviteľom R. F. Furchgottovi, L.J. Ignarrovi a F. Muradovi udelená Nobelova cena. Koniec koncov, veď aj sám Nobel zbohatol na výrobe výbušniny z nitroglycerínu, ktorý sa vo farmakológii používa ako zdroj NO.

Ľudský organizmus produkuje oxid dusnatý z aminokyseliny L-arginínu (Obr. 1) pomocou enzýmu nazývaného NO-syntáza (NOS). NO-syntáza sa nachádza v mnohých bunkách tela a jej lokalizácia odráža množstvo funkcií, ktoré NO vykonáva: NO syntetizovaný v nervových bunkách zabezpečuje prenos informácie, NO pochádzajúci z bielych krviniek uplatňuje svoj toxický efekt v boji proti mikroorganizmom a nádorovým bunkám ohrozujúcim organizmus. Azda najdôležitejšou funkciou tejto malej molekuly je ale schopnosť rozširovať priesvit ciev relaxovaním hladkých svalov v cievnej stene - a tým zabezpečovať orgánom potrebné prekrvenie, a tiež znižovať systémový tlak krvi.



Obr. 1. Regulácia produkcie oxidu dusnatého (NO) pomocou negatívnej spätnej väzby. Skratky: eNOS - endotelová NO-syntáza, nNOS - neuronálna NO-syntáza, iNOS - indukčná NO-syntáza. Ako kofaktory sú vyžadované vápnik, kalmodulín, tetrahydrobiopterín, flavínmononukleotid, flavínadenínukleotid

*a nikotínamidadeníndinukleotidfosfát [5,6].*

Čo je ale podstatou toho, že pre niektoré bunky je NO prínosom a pre iné hrozbou? Rozhodujúcim faktorom je voľne dostupné množstvo NO v bunke. Nenadarmo sa hovorí, že dobrého veľa nebýva a zlého veľa netreba. Samotný enzým NO-syntáza totiž existuje vo viacerých izoformách. Dve z nich sú nízkoproduktívne – produkujú NO kontinuálne a vo veľmi malých množstvách – a práve tieto sa nachádzajú napríklad v nervových bunkách (nNOS) a vo vnútornej výstelke ciev – endoteli (eNOS). Nízke hladiny NO majú signálny

charakter; to znamená, že sprostredkovávajú prenos signálu medzi bunkami, keďže malá molekula NO ľahko prestupuje cez bunkovú membránu. Naproti tomu, vysokoproduktívna indukčná NO-syntáza (iNOS) je schopná v krátkom čase po špecifickom signáli syntetizovať až tisíckrát viac NO, než konštitutívne izoformy. Pri takých relatívne vysokých množstvách NO sa môže začať uplatňovať jeho toxický účinok. Molekula NO má totiž radikálovú povahu. Voľné radikály sú veľmi reaktívne látky schopné napádať a ničiť životne dôležité molekuly – lipidy, bielkoviny aj nukleové kyseliny. Práve na tomto princípe je založená likvidačná schopnosť bielych krviniek, ktoré obsahujú spomínanú indukčnú NO-syntázu.

Z uvedeného je jasné, že organizmus a každá bunka obsahujúca NO-syntázu si nevyhnutne musí veľmi citlivo regulovať, koľko NO produkuje – aby sa z nej omylom nestal samovrah. Navyše, nadprodukcia NO nemusí mať škodlivé účinky len na úrovni bunky, ale aj na úrovni celého organizmu. Za normálnych okolností NO znižuje krvný tlak a pôsobí proti vazokonstriktorickému systému, ako sú sympatikový a renín-angiotenzínový systém [1]. Pri nadmernom uvoľnení NO do krvného obehu môže dôjsť k takému zníženiu krvného tlaku, ktoré vyústí do kolapsu a ohrozenia života. Toto sa môže stať pacientom v septickom šoku pri závažnej bakteriálnej infekcii: biele krvinky produkujú množstvo NO na zničenie „nepriateľa“, čo na druhej strane vedie k výraznému rozšíreniu ciev a k prudkému poklesu krvného tlaku. Inhibítory NO-syntázy – teda látky, ktoré blokujú tvorbu NO – preto môžu pacientovi zachrániť život. Ak sú však hladiny NO v organizme príliš nízke, dochádza k vzostupu krvného tlaku a pri dlhodobom deficite NO môže dôjsť až k rozvoju hypertenznej choroby [2], ktorá je rizikovým faktorom mnohých ďalších ochorení. Navyše pri nízkej hladine NO sa prudko zvyšuje aj riziko upchatia ciev zrazeninou, lebo ďalšou dôležitou úlohou NO je zabráňovať zhlukovaniu krvných doštičiek a ich adhézii na cievnu stenu [3].

Produkcia NO je preto sledovaná na viacerých úrovniach. NO-syntáza je bielkovina a vzniká prepisom z DNA, bunka si teda pod vplyvom rôznych informácií kontroluje, koľko molekúl NO-syntázy vyprodukuje [4]. Nie každá vyrobená molekula NO-syntázy je však aj funkčná a schopná syntetizovať NO. Molekula NO-syntázy potrebuje pre svoju plnú funkčnosť takzvané kofaktory, bez ktorých nemôže produkovať NO. Jednou z limitujúcich podmienok tvorby NO je správna koncentrácia vápnikových iónov v bunke. Vápnik však nie je jediným faktorom, ktorý riadi syntézu NO – potrebné sú aj hém, kalmodulín, tetrahydrobiopterín a ďalšie kofaktory. Zdrojom produkcie NO je L-arginín a nevyhnutný je kyslík [5]. Avšak bez prítomnosti dostatočného množstva všetkých kofaktorov, najmä tetrahydrobiopterínu, syntéza NO neprebíha. Naopak, NO-syntáza môže začať syntetizovať namiesto NO superoxidový radikál. V dôsledku produkcie superoxidového radikálu v bunke vzniká tzv. oxidačný stres, ktorý má negatívny vplyv na viaceré životne dôležité procesy. Navyše vzájomnou reakciou NO

a superoxidu vzniká pre organizmus škodlivý peroxynitrit. Ten okrem iného oxiduje mimoriadne dôležitý kofaktor NO-syntázy tetrahydrobiopterín na dihydrobiopterín - a katastrofa je na svete.

Po rokoch výskumu regulácie produkcie NO a aktivity NO-syntázy v jednotlivých typoch buniek a zamýšľania sa nad tým, čo ju spúšťa a čo ju zastavuje v cievnom endoteli, v nervových zakončeníach i v bielych krvinkách, sa ukázalo, že azda najdôležitejším signálom regulácie produkcie NO je - samotný NO. Dnes sa vie, že hladina NO má vplyv nie len na výrobu NO-syntázy v bunke (tým, že ovplyvňuje látky potrebné pre jej prepis z DNA), ale vplýva aj na aktivitu už nasyntetizovanej molekuly NO-syntázy. Naviazaním sa na železo v hémovom komplexe NO-syntázy totiž zabraňuje NO výrobnému procesu ďalších molekúl NO. Ak však hladina NO klesne pod určitú úroveň, molekula NO, ktorá je naviazaná na hém sa z NO-syntázy uvoľní a produkcia NO môže pokračovať [6]. Pokiaľ hladina NO klesne príliš, začne sa aj syntéza nových molekúl enzýmu NO-syntázy. A naopak, len čo stúpne NO nad určitú úroveň, opäť svoju výrobu zastaví. Na pohľad veľmi jednoduché, no na vedecké dôkazy veľmi náročné. Ved' napriek intenzívnemu výskumu doposiaľ neexistuje zaručená metóda, ktorou by bolo možné spoľahlivo merať množstvo NO v jednotlivých orgánoch, keďže NO existuje v organizme v priemere len 6-10 sekúnd.

Objavenie a zásadný význam oxidu dusnatého v organizme prekvapili a stále prekvapujú aj skúsených vedeckých pracovníkov. Nečudujte sa teda obyčajnému človeku, ak mu pri spomínaní výfukových plynov stúpne tlak. Radšej počkajte, kým mu vďaka NO zase klesne.

## Podakovanie

Práca bola finančne podporená projektmi APVT-51-018004, APVV-0538-07 a VEGA 2/7064/29.

## Použitá literatúra

1. Torok J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol Res* 2008; **57**(6):813-825.
2. Bernátová I. Role of nitric oxide in remodelling of cardiac and aortic structure during chronic L-NAME treatment. In Bachárová L., Kyselovič J., Slezák J.: *Experimental Hypertension and Ischemic Heart Disease*. Bratislava: Publishing House of the Slovak Academy of Sciences 2005. ISBN 80-224-0856-5. p. 65-79.
3. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; **73**(3):411-418.
4. Grumbach IM, Chen W, Mertens SA, Harrison DG. A negative feedback mechanism involving nitric oxide and nuclear factor kappa-B modulates endothelial nitric oxide synthase transcription. *J Mol Cell Cardiol* 2005; **39**(4):595-603.
5. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; **333**(6174):664-666.
6. Santolini J, Adak S, Curran CM, Stuehr DJ. A kinetic simulation model that describes catalysis and regulation in nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2001; **276**(2):1233-1243.

---

Spoluautormi článku sú Angelika Púzserová a Iveta Bernátová, Oddelenie neurokardiovaskulárnych interakcií, Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV, Centrum excelentnosti pre kardiovaskulárny výskum SAV, Bratislava

---