

Nová tajemství oxidu dusnatého

PETR ZOUHAR

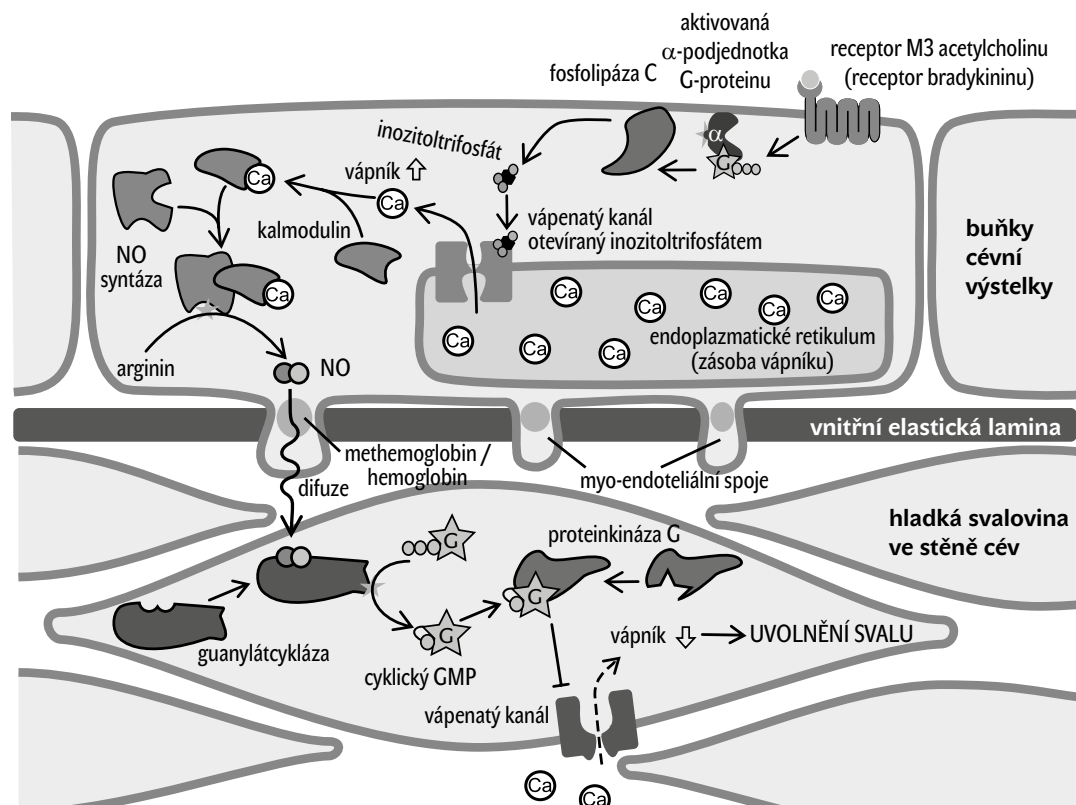
Oxid dusnatý (NO) má u živočišných fyziologů vskutku mimořádnou pověst. Zatímco se ovšem třeba takový oxid dusný (čili rajský plyn, N_2O) těšil už od 19. století značné popularity nejprve u toxikomanů a posléze u anesteziologů, biologické účinky NO zůstávaly dlouho nedoceny. O to bouřlivější byla reakce odborné veřejnosti, když se konečně v osmdesátých letech 20. století ukázalo, že tento oxid slouží v našich tělech jako opravdový „plynný hormon“, který způsobuje uvolňování hladké svaloviny cév (tzv. vazodilataci).¹ Koho by předtím napadlo, že mezi sebou mohou živočišné buňky komunikovat pomocí plynu? Tento objev také po dlouhé době vysvětlil, proč léky na bázi nitroglycerínu a amylnitritu, z nichž se NO může odštěpovat, zvětšují průsvit tepének a snižují tak krevní tlak.

Tím byl odstartován intenzivní výzkum působení NO. Záhy byla odhalena celá signální dráha této molekuly (viz obrázek): Na buňky vnitřní výstelky cév (tzv. endotelu) působí látky jako acetylcholin nebo bradykinin. Tím je spuštěna série mezikroků, které vedou

až k aktivaci enzymu NO syntázy, jenž štěpí aminokyselinu arginin a uvolňuje tak oxid dusnatý. Tento plyn pak může pronikat do mezibuněčného prostoru a do buněk hladkého svalu. Tam je touto cestou navozena syntéza cyklického GMP, což se odrazí v uzavření vápenatých kanálů, v poklesu koncentrace vápníku v cytoplasmě, a tím i v relaxaci celé svalové buňky.

Jakmile byla jednou známa cesta, kterou NO působí, pustily se farmaceutické kolosy do vývoje léků, které by ovlivňovaly jednotlivé kroky této dráhy. A tehdy přišel největší komerční triumf. Stal se jím sildenafil, který blokuje odbourávání cyklického GMP ve svalové buňce, a tím prodlužuje působení oxidu dusnatého. Testování této látky proti vysokému krevnímu tlaku a *angině pectoris* sice přineslo jisté zklamání, neochota pokusných osob mužského pohlaví vracet přebytek léčiv však nakonec upozornila výzkumníky na neočekávaný vedlejší účinek. Byly jím pevnější a trvalejší erekce. Ztopoření penisu je totiž také podmíněno uvolněním cév v této oblasti, a tím pádem městnáním krve v topořivých

RNDr. Petr Zouhar
viz Vesmír 92, 198, 2013/4.



Vazodilatace vlivem
oxidu dusnatého
– molekulární
mechanismus. Kresba
© Marek Zouhar.

tělesech. Tento proces je spouštěn acetylcholinem z parasympatických nervových zakončení, sildenafil (jenž si získal srdce pacientů pod obchodní značkou Viagra) ovšem výrazně prodlužuje dobu, po níž tyto účinky přetrvávají.


Dnes je NO již dobře zavedenou signální molekulou. Vedle jeho role v cévní biologii jsou odhalovány i další pochody, jichž se účastní. Navíc už víme, že vedle oxidu dusnatého plní funkci signálního plynu i oxid uhelnatý (CO) a minimálně podezřelý je z toho i sulfan (H_2S). To však vůbec neznamená, že bychom o vazodilataci pod vlivem NO věděli všechno.²

Příkladem může být článek, který vyšel koncem loňského roku v časopise Nature.³ Tým z univerzity ve Virginii zde dokládá, že oxid dusnatý se mezi endotelem a hladkým svalem nešíří tak volně, jak jsme si dosud mysleli. Obě vrstvy cévní stěny jsou ve skutečnosti navzájem odděleny vnitřní elasticou laminou, která je pro NO velmi obtížně prostupná. Pouze na některých místech tvoří endotelové buňky jakési výběžky, které laminou prostupují a vytvářejí tak tzv. myo-epiteliální spoje, kudy mohou proudit i molekuly plynu. Tyto cesty však nejsou volně prostupné nepřetržitě. Jako dveřník (či chcete-li semafor) zde překvapivě působí molekula hemoglobinu α – jedna z podjednotek dobře známých z červených krvinek.

Úkolem hemoglobinu v myo-epiteliálních spojích podle všeho není vázat kyslík, ale vychytávat oxid dusnatý. A skutečně: Pokud je hemoglobin ve své standardní formě s dvojnásobným železem (Fe^{2+}), reaguje s ním NO za

vzniku neaktivních dusičnanů (NO_3^-). Železo je ovšem touto reakcí oxidováno na Fe^{3+} (hemoglobin s trojnásobným železem nazýváme methemoglobin). Má-li hemoglobin dále bránit průniku NO, je ho třeba regenerovat působením enzymu cytochrom-b5-reduktázy 3 (známého též jako diaforáza 1). Tento enzym lze přitom podle potřeby zapínat a vypínat. Je-li neaktivní, hemoglobin se rychle dostává do oxidovaného stavu s Fe^{3+} a umožňuje tak oxidu dusnatému procházet vstříc svaly. Menší část tohoto plynu může navíc s oxidovaným hemoglobinem reagovat za vzniku dusitanů (NO_2^-) a S-nitrosothiolů, které také přispívají k uvolnění svalového stahu. Zbývá ještě odhalit, jakým způsobem je diaforáza 1 aktivována a jak celý systém souvisí se spouštěním NO syntázy.

Redukovaný hemoglobin tedy brání šíření NO, zatímco oxidovaná forma jeho účinky podporuje. To nám naznačuje, jakou roli můžou hrát hemoglobin a příbuzné molekuly v četných tkáních, kde se vyrábějí, aniž by se po nich žádal přenos kyslíku. Podobně funguje např. myoglobin hladkých svalů při hypoxii (nedostatku kyslíku). Pokud totiž myoglobin neváže kyslík, je schopen redukovat dusitany (NO_2^-) na NO a uvolňovat tím cévy. Zvýšený průtok krve pak obnoví rovnováhu kyslíku v tkáni.

Úžasný oxid dusnatý tak odhaluje další ze svých nečekaných tajemství. Hemoglobin α a zejména diaforáza 1 by mohly do budoucna posloužit jako možné cíle pro nová léčiva ovlivňující krevní tlak. Kdo ví, zda nestojíme na prahu podobného boomu, jaký už jednou přinesla Viagra. 

1) Pro vazodilataci je NO mnohdy zcela nezbytný. Určitou regulační úlohu ovšem hraje i při opačném procesu – vazokonstrikci (stahování cév).

2) Nature 491, 344–345, 2012.

3) Nature 491, 473–477, 2012.