

Slāpekļa oksīds (NO) Nitric oxide (NO)

Maija Dzintare

Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija,
Brīvības iela 333, Rīga, Latvija, LV-1006
maija.dzintare@lspa.lv

Abstract

Nitric oxide (NO) is a free radical. It is synthesised by enzymes – NO synthases (NOS). Endothelial NOS (eNOS) is present in endothelium of blood vessels and NO produced by eNOS is potent vasodilator. Neuronal NOS (nNOS) is found in nerves and NO works as neurotransmitter. NO is a neurotransmitter in glutamatergic nerves in brain. NO dependent neurotransmission is carried out in NANC nerves in autonomous nervous system in brain, stomach, gut, lungs, uterus, and penis, etc. eNOS and nNOS are constitutive, calcium dependent isoforms. Inducible NOS (iNOS) is present in macrophages and produces NO in larger cytotoxic concentrations. It is a calcium independent enzyme. NO produced by iNOS participates in host defence. iNOS also plays an important role in pathogenesis of oxidative stress, septic shock and many diseases.

Slāpekļa oksīds (NO) ir brīvais radikālis. To sintezē fermenti – NO sintāzes (NOS). Endotēliālā NOS (eNOS) atrodas asinsvadu endotēlijā un tās veidots NO ir spēcīgs vazodilatators. Neironālā NOS (nNOS) atrodas nervos un tur NO darbojas kā neurotransmiteris. NO ir neurotransmiteris glutamaterģiskajos nervos smadzenēs. NO atkarīgā neurotransmisija ir NANC nervos autonomajā nervu sistēmā smadzenēs, kuņģī, zarnās, plaušās, dzemdē, dzimumlocekļi, utt. eNOS un nNOS ir konstitutīvas, kalcija atkarīgas izoformas. Inducējamā NOS (iNOS) atrodas makrofāgos un veido NO lielākās citotoksiskās koncentrācijās. Tas ir no kalcija neatkarīgs enzīms. iNOS sintezētais NO darbojas šūnu imunitātē. iNOS ir būtiska loma arī oksidatīvā stresa, septiskā šoka un daudzu slimību patoģenēzē.

Atslēgas vārdi: eNOS, nNOS, iNOS, vazodilatācija, neurotransmisija, šūnu imunitāte.

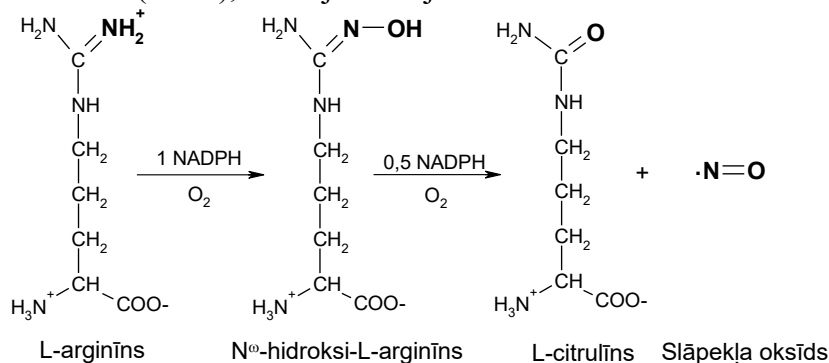
Key words: eNOS, nNOS, iNOS, vasodilatation, neurotransmission, host defence.

Ievads

Slāpekļa oksīds ($\cdot\text{NO}$) jeb slāpekļa (II) oksīds ir brīvais radikālis, jo tam ir nesapārots elektrons. Tas ir viens no retajiem sāļus neveidojošajiem oksīdiem. Tā ir bezkrāsaina gāze. Slāpekļa oksīds veidojas atmosfērā, izlādējoties zibenim, tas veidojas arī, degot akmeņoglēm un tabakai, tas ir auto izplūdes gāzēs, to sintezē arī baktērijas. 1980-tajos gados atklāja, ka tas sintezējas arī organismā un darbojas kā signālmolekula. 1998.g. piešķīra Nobela prēmiju par NO fizioloģiskās lomas atklāšanu zinātniekiem: Robertam Fērčgotam (*Robert F. Furchgott*), Feridam Mirā (*Ferid Murad*) un Luijam Ignaro (*Louis J. Ignarro*).

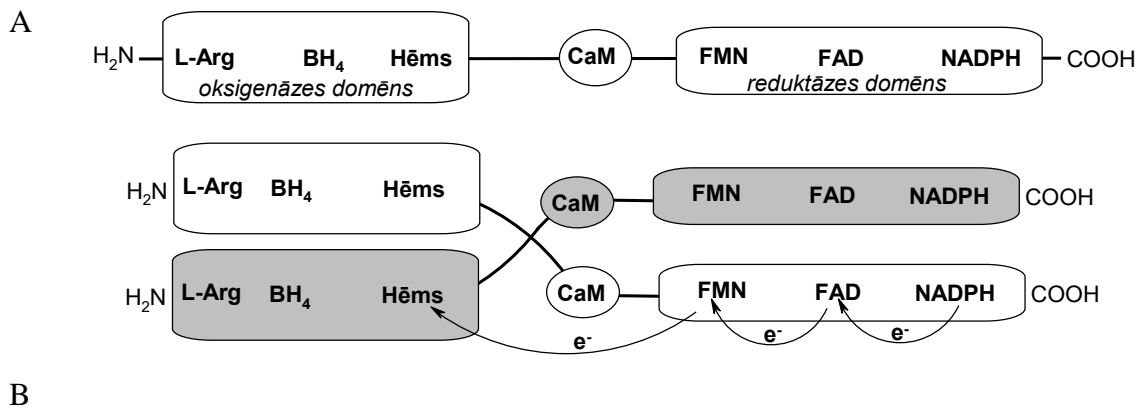
NO biosintēze

NO organismā sintezē fermenti **NO sintāzes (NOS)** no L-arginīna, oksidējot tā guanidīna grupas vienu no terminālajiem N atomiem (1. att.), reakcijā veidojas citrulīns un NO.



1. att. NO biosintēze.

NO sintāze ir oksidoreduktāze (EC 1.14.13.39). Tā izmanto substrātus L-arginīnu un molekulāro skābekli (O₂), kā arī koenzīmu – NADPH. NOS polipeptīdā izšķir **oksigenāzes** domēnu N-galā, kur saistās hēms, arginīns un tetrahidriopterīns (BH₄) un **reduktāzes** domēnu polipeptīda C-galā, kur saistās NADPH, FAD un FMN. Starp abiem domēniem atrodas kalmodulīnu (CaM) saistošā aminoskābju secība (2.att. A). NOS var būt aktīva un darboties tikai kā homodimērs.



2. att. A – NOS monomērs, B – NOS homodimērs.

NO biosintēzes mehānisms. Reduktāzes domēnā no NADPH atšķeļ elektronu un nodod flavīniem: FAD un FMN (reduktāzes domēns nodrošina elektronu pārnesei). Tad elektronu pārnese uz otras subvienības oksigenāzes domēnā esošo hēmu un skābekli ($\text{NADPH} \rightarrow \text{FAD} \rightarrow \text{FMN} \rightarrow \text{hēms} \rightarrow \text{O}_2$ (2.att. B)). Elektronu pārnese uz otru subvienību nodrošina kalmodulīns.

Oksigenāzes domēnā ir enzīma aktīvais centrs, kur veidojas NO. Reakcija (1. att.) notiek divos etapos. Pirmajā etapā, kā jau minēts, pārnese divus elektronus no NADPH caur FAD un FMN uz otras subvienības hēmu. Tos izmanto, pirmkārt, hēma dzelzs atoma reducēšanai no Fe^{3+} par Fe^{2+} , tad tam piesaistās O_2 (veidojot $-\text{Fe}^{2+}-\text{O}_2$). Otrkārt, skābekļa molekulas reducēšanai (aktivēšanai): $\text{Fe}^{2+}-\text{O}_2$ reducējas par peroksīdu $-\text{Fe}^{2+}-\text{OO}^-$. Peroksīds, būdams ļoti aktīvs, oksidē arginīnu: viens O atoms no peroksīda pievienojas arginīnā pie guanidīna grupas N, veidojot $=\text{N}-\text{OH}$ (starpprodukts N^{\ominus} -hidroksi-L-arginīns), bet otrs O atoms aiziet ūdens molekulas veidošanai (vienu H^+ paņemot no arginīna guanidīna grupas, otru – no hēma). Otrajā reakcijas etapā pārnese vēl vienu elektronu no NADPH, un aktivējas otra pie hēma Fe^{2+} saistīta O_2 molekula. No tās viens O atoms pievienojas starpproduktam, veidojot citrulīnu, otrs O atoms aiziet H_2O veidošanai (abas ūdens molekulas reakcijas vienādojumā nav parādītas), atšķeļas brīvais radikālis NO. Kopā vienas NO molekulas sintēzei ir patērēti trīs elektroni (jeb 1,5 NADH) un divas O_2 molekulas.

NOS var veidot arī superoksīda radikāļus (O_2^-). Tas notiek, ja NOS subvienības ir atdalījušās (NOS monomērs nevar saistīt arginīnu un BH_4) vai ja šūnā trūkst arginīna. Tad elektronu pārnese un skābekļa reducēšana notiek, bet šis process nav sajūgts ar arginīna oksidēšanu. Reducētais skābeklis disociē no hēma dzelzs kā superoksīda radikālis (O_2^-) un kaitīgi iedarbojas uz šūnas struktūrām.

NOS izoformas

Organismā ir trīs NOS izoformas: **neironālā** NO sintāze (nNOS jeb NOS I) nervos, **endoteliālā** NO sintāze (eNOS jeb NOS III) asinsvadu endotēlijā un **inducējamā** NO sintāze (iNOS jeb NOS II) makrofāgos un tiem līdzīgās šūnās.

NOS aktivitāte ir atkarīga no kalmodulīna klātbūtnes. CaM ir mazs proteīns (148 aminoskābes, ~17kDa, kas var saistīt četrus Ca^{2+} jonus). CaM paātrina elektronu plūsmu starp NOS reduktāzes un oksigenāzes domēnu, faktiski to „ieslēdz”: kad CaM ir piesaistīts, tad NOS ir aktīva, kad nav piesaistīts – neaktīva.

Konstitutīvās NOS izoformas (nNOS un eNOS) atrodas šūnā pastāvīgi, bet ir neaktīvas, jo tām nav piesaistīts kalmodulīns. Tās aktivējas, kad šūnā palielinās Ca^{2+} jonu koncentrācija. Tad kalmodulīns piesaista 4Ca^{2+} un piesaistās pie NOS. Tātad nNOS un eNOS ir kalcija un kalmodulīna atkarīgās NOS izoformas. Tās veido NO nelielā daudzumā (nanomolos mēramu) kā atsevišķus maksimumus, atbildot dažādiem fizioloģiskiem faktoriem, kas palielina Ca^{2+} koncentrāciju šūnā. Tādējādi, nNOS un eNOS veidotajam NO ir signālpārnese loma. Šādi NO darbojas asinsvados, kur atslābina gludo muskulatūru un nodrošina vazodilatāciju, kā arī samazina trombocītu saistīšanos pie endotēlija (agregāciju), kā arī nervos, kur pārnese nervu impulsus.

Inducējamā NOS izoforma (iNOS) šūnā normālos apstākļos nav atrodama. Tās sintēzi izsauc dažādi iekaisuma stimuli: citokīni: interleikīns-1; interferons- γ , audzēju nekrozes faktors- α (TNF- α), skābekļa un slāpekļa radikāļi, baktēriju šūnapvalka lipopolisaharīdi. Tātad tās aktivitāti regulē gēna ekspresijas līmenī, t.i., sintezējot iNOS proteīnu. Mediatori, kas nodod signālu iNOS gēna transkripcijai, ir

tirozīnkināzes un kodola faktors-kapa B (NF-κB). iNOS sintēze prasa zināmu laiku – 3-4 stundas. iNOS ir aktīva visu laiku nepārtraukti, jo CaM tai ir piesaistīts neatgriezeniski. Tās aktivēšanai nav nepieciešams paaugstināts Ca²⁺ līmenis šūnā. iNOS veido NO daudz lielākā koncentrācijā, salīdzinot ar konstitutīvo formu (mikromolos mēramu). NO tik lielās koncentrācijās ir citotoksisks. Tas piedalās radikāļu reakcijās, iNOS piedalās šūnu imunitātē (fagocitozē). Radikāļu reakcijas un fagocitoze ir apskatītas nodaļā par radikāļiem. iNOS diemžēl ir iesaistīta arī daudzos patoloģiskos procesos (iekaisumā, sepsē, kancerogēnēzē, u.c.).

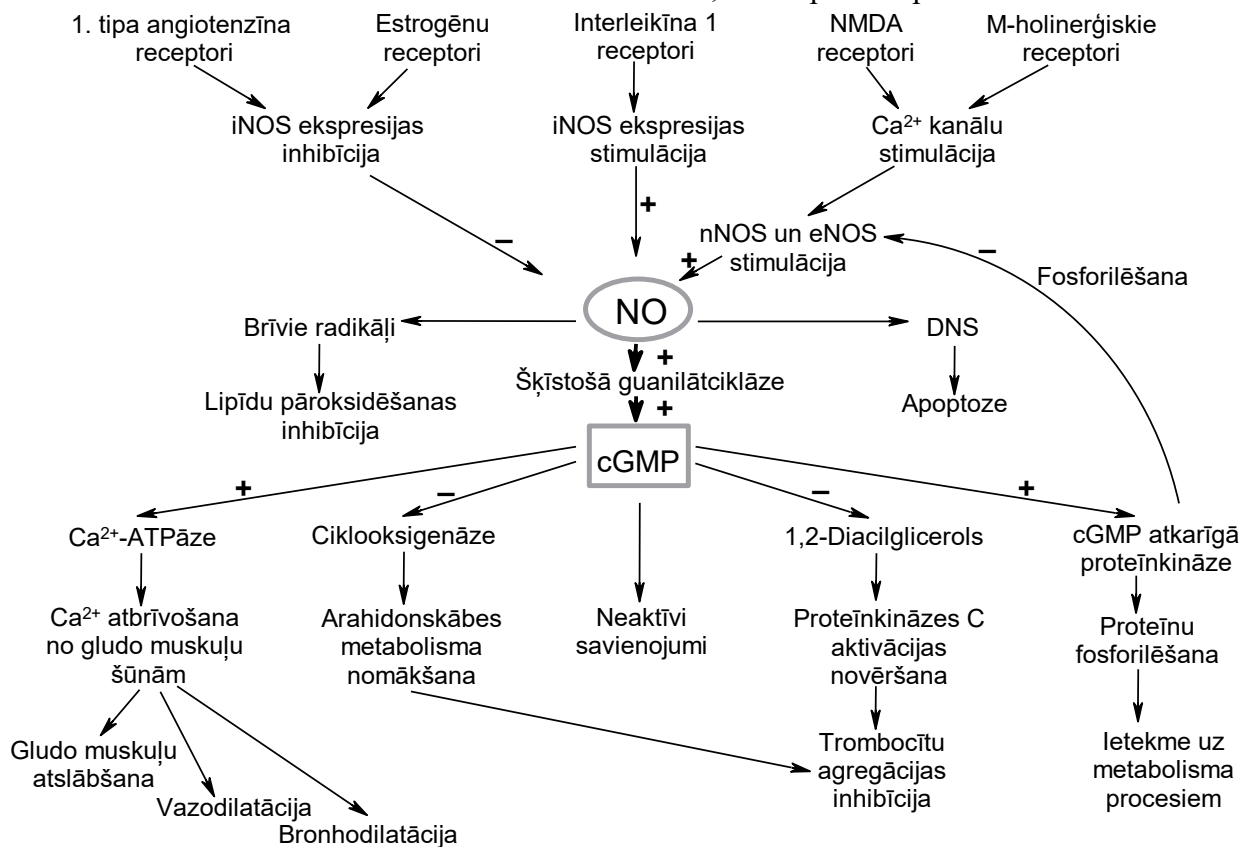
NO fizioloģiskās funkcijas organismā

NO kā signālmolekula. eNOS un nNOS veidotais NO mazās koncentrācijās darbojas kā signālmolekula. Atšķirībā no citām signālmolekulām NO molekula ir ļoti maza un kā radikālis ļoti aktīva. Lielās aktivitātes dēļ NO pārsvarā darbojas autokrīni vai parakrīni. NO molekula ir bez lādiņa, tādēļ ļoti ātri difundē (arī ūdens vidē, bet mazliet sliktāk), tādēļ NO viegli difundē no šūnas uz šūnu cauri membrānu fosfolipīdu slānim.

NO ļoti viegli saistās pie dzelzs atomiem proteīnos, gan pie hēma grupas Fe²⁺ atoma hemoglobīnā, mioglobīnā un dažādos hēmu saturošos fermentos, gan arī pie ārpushēma dzelzs atomiem (dzelzs-sēra centriem) fermentos (oksidoreduktāzēs). Fizioloģiski nozīmīgākās ir NO reakcijas ar hēma dzelzi.

Šķīstošās guanilātciklāzes aktivēšana. NO saistās pie hēma dzelzs atoma šķīstošajā guanilātciklāzē un to aktivē. Aktivējot šo fermentu NO veic lielāko daļu savu fizioloģisko funkciju – gludās muskulatūras atslābināšanu, vazodilatāciju un neurotransmisiju, u.c. (4. att., 1. tabula). Šķīstošā guanilātciklāze atrodas citoplazmā, un to nedrīkst jaukt ar membrānā saistīto guanilātciklāzi, kas piedalās G proteīna receptoru kaskādē, piemēram, ātriju nātrijurētiskā hormona receptoru mehānismā. Šķīstošo guanilātciklāzi var uzskatīt par vienīgo NO receptoru: NO līdzīgi kā lipofīlie hormoni difundē caur šūnas membrānu un saistās pie intracelulāra receptora.

Šķīstošā guanilātciklāze katalizē GTP pārvēršanu par cGMP, kas signālu nodod tālāk – izraisa noteiktu šūnas atbildi. cGMP darbību izbeidz fosfodiesterāze, kas to pārvērš par GMP.

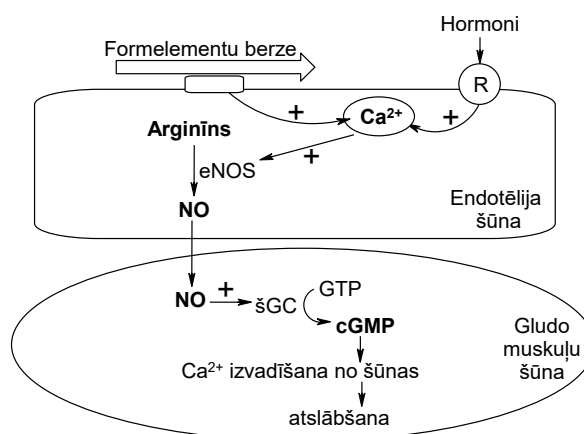


4. att. NO sintēzes receptoratkarīgā regulācija un galvenie NO darbības mehānismi (+ - aktivējoša ietekme, - - inhibējoša ietekme).

NO fizioloģiskās funkcijas organismā

Organisma funkcionālās sistēmas	NO funkcijas
Sirds asinsvadu sistēma	Asinsvadu sieniņu atslābināšana (vazodilatācija).
Hemostāze	Trombocītu adhēzijas, sekrēcijas un agregācijas samazināšana. Leikocītu un adhēzijas samazināšana.
Centrālā nervu sistēma	Neirotransmisija glutamāterģiskajos neironos (glutamāta-NMDA receptoru). Ilgstoša potencēšana, sinapšu plasticitāte.
Autonomā nervu sistēma	Neirotransmisija nitrerģiskajos nervos smadzenēs, kuņģī, zarnās, plaušās, nierēs, sirdī, dzemdē, urīnpūslī, kavernoajos audos.
Elpceļi	Gludās muskulatūras atslābināšana plaušās.
Gremošanas sistēma	Gludās muskulatūras atslābināšana kuņģī un zarnās.
Uroģenitālā sistēma	Gludās muskulatūras atslābināšana urīnpūslī, dzemdē. Erekcija.
Imūnsistēma	Šūnu imunitāte (fagocitoze), pretvēža darbība.
Endokrīnā sistēma	Hormonu: prolaktīna, tiroīd hormona, paratormona, virsnieru dziedzeru hormonu, reproduktīvā cikla hormonu sintēzes un sekrēcijas regulācija.

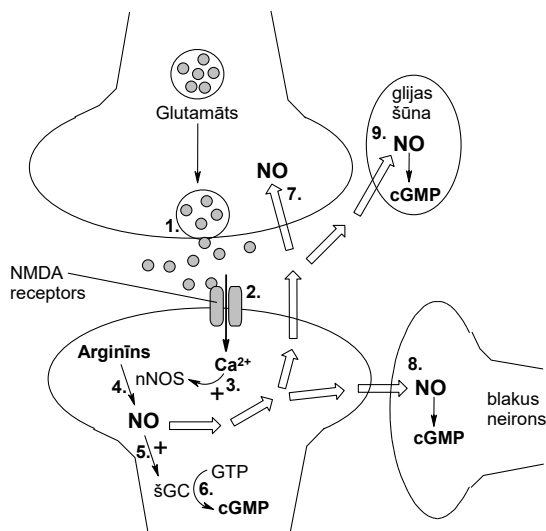
NO atslābina asinsvadu sienīgas (vazodilatācija). NO sākotnēji tika atklāts asinsvados, kur to identificēja kā endoteliālo relaksācijas faktoru (EDRF). Asinsvadu endotēlijs pastāvīgi izdala NO, atbildot uz dažādiem signāliem, kā asins formelementu berze gar endotēliju vai vazodilatatoru hormonu (acetilholīna, bradikinīna) saistīšanos pie receptoriem endotēlijā. Visi asinsvadi atrodas pastāvīgā atslābinātā (relaksētā) stāvoklī. Bet NO sintēzes nomākšana ar eNOS inhibitoriem izraisa vazokonstrikciju un arteriālā spiediena paaugstināšanos. NO atkarīgā vazodilatācija notiek pēc šāda mehānisma (5. att.): asins formelementu berze vai hormonu saistīšanās pie receptora asinsvadu endotēlijā izraisa Ca^{2+} koncentrācijas palielināšanos endotēlija šūnās. Aktivējas eNOS un sintezē NO, kas difundē blakus esošajās gludās muskulatūras šūnās, tur aktivē šķīstošo guanilātciklāzi, kā rezultātā gludās muskulatūras šūnās palielinās cGMP koncentrācija, un no šūnas tiek izvadīti Ca^{2+} joni – muskuļšūna atslābst. Vazodilatācijā var piedalīties arī citu NOS izoformu veidotais NO: nNOS, kas atrodas nitrerģiskajos nervos, un iNOS (iekaisumā, sepsē).



5. att. NO atkarīgās vazodilatācijas mehānisms (šGC – šķīstošā guanilātciklāze).

NO samazina trombocītu aktivitāti. Trombocīti jeb asins plātnītes asinsvada bojājuma gadījumā saistās pie asinsvada sienīgas (adhēzija), aktivējas un sekretē vazokonstriktorus – serotonīnu un tromboksānu A_2 , tad salīp kopā (agregācija) un veido korķi bojājuma vietā, lai asinis neizplūst no asinsvada. NO, kas veidojas asinsvadu endotēlijā, kā spēcīgs vazodilatators aizsargā arī asinsvada sieniņu un kavē trombocītu adhēziju pie endotēlija, sekrēciju un agregāciju un pagarina asiņošanas laiku.

NO kā neurotransmiteris smadzenēs. NO atkarīgā neurotransmisija notiek glutamāterģiskajos neironos pēc šāda mehānisma (6. att.). 1) Sinapsē no presinaptiskās membrānas izdalās glutamāts. 2) Glu saistās pie NMDA (N-metil-D-aspartāta) receptoriem postsinaptiskajā membrānā, kas reizē ir Ca^{2+} kanāli, un postsinaptiskajā neironā ieplūst kalcija joni. 3) Ca^{2+} saistās ar kalmodulīnu un aktivē nNOS. 4) nNOS sintezē NO. 5) NO aktivē šķīstošo guanilātciklāzi. 6) Tā sintezē cGMP. cGMP izraisa noteiktu fizioloģisku atbildi, t.i., nodod signālu tālāk. 7) NO difundē presinaptiskajā neironā (retrogrādā signālpārnese). 8) NO difundē blakus esošajā neironā. 9) NO difundē glijas šūnā.



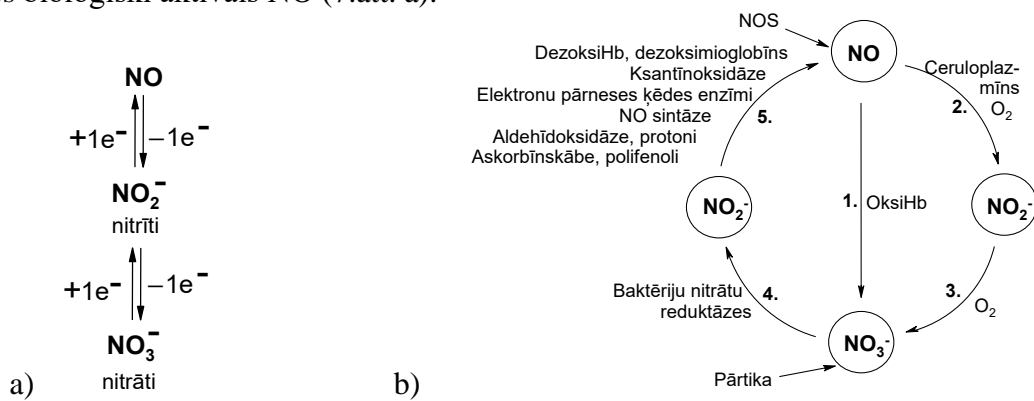
6. att. NO loma glutamāta-NMDA receptoru neurotransmisijā.

NO ir ļoti īpatnējs neurotransmiteris, tas atšķirībā no citiem neurotransmiteriem neglabājas vezikulās, bet sintezējas pēc vajadzības. NO inaktivējas pasīvi (nav aktīvs process, kas izbeidz NO darbību), tas spontāni sadalās par nitrītiem, nitrātiem, skābekli un ūdeni. NO viegli difundē blakus šūnās un ietekmē to aktivitāti (darbojas autokrīni un parakrīni) – tas var difundēt arī blakus neironos un glijas šūnās. NO darbība nenotiek virzienā no presinaptiskā uz postsinaptisko neironu (anterogrāda neurotransmisija), bet pretējā virzienā – no postsinaptiskā uz presinaptisko neironu (NO darbojas kā retrogrāds mesendžeris). Pateicoties retrogrādajai neurotransmisijai, no presinaptiskā neirona ilgstoši un pastiprināti izdalās neurotransmiteris (Glu). Tā ir ilglaicīgā potencēšana un sinapšu plasticitāte, kam ir nozīme mācīšanās procesā.

NO autonomajā nervu sistēmā. NO ir neurotransmiteris nitrerģiskajos nervos (jeb neadrenerģiskos neholīnerģiskos, *nonadrenergic noncholinergic*, NANC nervos). Nitrerģiskie nervi ir autonomās nervu sistēmas parasimpatiskajās postganglionārajās šķiedrās. nNOS ir izvietota vienmērīgi visā neironā, tādēļ NO izdalās visā nitrerģiskā nerva šķiedras garumā, gan sinapsēs, gan ārpus tām. Nitrerģiskie nervi atrodas smadzenēs, kuņģa un zarnu traktā, nierēs, plaušās, dzemdē, aknās, kā arī acs tīklenē. To izdalītais NO atslābina gludo muskulatūru plaušās, kuņģī, zarnās, urīnpūslī, dzemdē, u.c. Nitrerģiskie nervi bieži atrodas tuvu pie asinsvadiem, un to izdalītais NO kopā ar endotēlijā eNOS veidoto NO atslābina asinsvadu gludo muskulatūru. Nitrerģiskie nervi ir arī dzimumlocekļa kavernoza audu asinsvados un nodrošina erekciju. Smadzenēs nitrerģisko nervu izdalītais NO samazina smadzeņu asinsvadu tonusu un rezistenci un uzlabo smadzeņu asinsriti. Šī ietekme pārvar vazokonstriktora norepinefrīna ietekmi kas izdalās no adrenerģiskajiem nerviem. Kuņģa zarnu traktā NO nodrošina gļotādas reaktīvās hiperēmijas reakciju, kas aizsargā kuņģa un zarnu trakta gļotādu, arteriolas atslābst, un uzlabojas gļotādas apasiņošana. Hiperēmija iestājas dažādu kairinātāju ietekmē: acetilholīns, bradikinīns, histamīns, u.c., kuņģī – arī sāļsskābe, ja tā iekļuvusi gļotādā. NO stimulē arī gļotu sekrēciju kuņģa epitēlijšūnās, gļotu slānis kļūst biežāks un labāk pasargā gļotādu no bojājumiem.

Nitrātu fizioloģiskā loma. NO strauji oksidējas par nitrītiem (NO_2^-) un nitrātiem (NO_3^-): no NO atņemot vienu elektronu, veidojas nitrīti, un, atņemot vēl vienu, – nitrāti (7.att. a). NO par nitrātiem oksidē oksihemoglobīns (7. att. b, 1.), bet NO par nitrītiem oksidē ceruloplazmīns vai arī NO autooksidācijā (7. att. b, 2.). Nitrāti un nitrīti (kopā tos apzīmē NO_x) ir ķīmiski stabili, un pēc to koncentrācijas audos un asins plazmā var netieši spriest par NO koncentrāciju. Agrāk nitrītus un nitrātus uzskatīja par neaktīviem NO

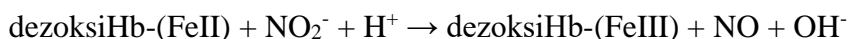
oksidācijas produktiem, bet tagad tos uzskata par stabilu rezervi, no kuras, reducējot (pievienojot elektronus) var atkal veidoties bioloģiski aktīvais NO (7.att. a).



7. att. NO, nitrītu (NO_2^-) un nitrātu (NO_3^-) cikls.

Nitrāti organismā veidojas endogēni, oksidējoties NO, kā arī tiek uzņemti ar pārtiku (7.att. b). Nitrāti ir dārzeņos, kur tie var būt saglabājušies no mēslojuma, bet nitrītus pievieno gaļai kā konservantus un lai tā saglabātu sārto krāsu (kūpināta, sālīta gaļa, desas). Pārtikas nitrāti no zarnu trakta uzsūcas un ar asinīm nonāk siekalu dziedzeros. Nitrātus par nitrītiem reducē mutes dobuma baktērijas (**baktēriju nitrātu reduktāzes**, 7. att. b, 4.). Pētījumos ir pierādīts, piemēram, ka mutes dobuma baktērijas samazina asinsspiedienu, biešu sula paaugstina nitrātu un nitrītu koncentrāciju asins plazmā un samazina asinsspiedienu.

Nitrīti reducējas par NO (7. att. b, 5.) vai nu skābā vidē (protoni) neenzimātiskā reakcijā kuņģī vai arī hipoksijas apstākļos dažādos audos enzimatiskās reakcijās. Kā nitrītu reduktāzes darbojas dezoksihemoglobīns (T forma), dezoksimioglobīns, elektronu pārnese ķēdes enzīmi, ksantīnoksidāze, NOS, aldehīdoksīdāze, C vitamīns un polifenoli. Piemēram, dezoksihemoglobīns katalizē šādu reakciju:

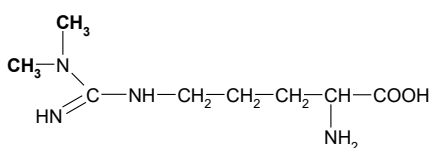


NO, kas hipoksijas apstākļos veidojas šajā reakcijā, nodrošina vazodilatāciju. Tātad, nitrītu reducēšana par NO ir fizioloģisks mehānisms, ar kura palīdzību NO veidošanās tiek uzturēta hipoksiskos apstākļos, kad NOS darbība ir apgrūtināta, jo tai ir vajadzīgs skābeklis kā substrāts.

NO patoloģijās

Ateroskleroze. Aterosklerozes sākumstadijai ir raksturīga asinsvadu endotēlija disfunkcija, kad samazinās NO sintēze asinsvadu endotēlijā, kā arī samazinās NO vazodilatējošā aktivitāte. Bojāts endotēlijs lielā daudzumā ģenerē superoksīda radikāļus, tie strauji patērē visu NO, veidojot ļoti kaitīgo peroksinitrīta anjonu (ONOO^-). Tādējādi NO nespēj veikt savu tiešo uzdevumu – nodrošināt vazodilatāciju, kas veicina vazokonstrikciju. Endotēlija disfunkcija veicina arī trombocītu adhēziju pie asinsvadu sienas un agregāciju, kā rezultātā palielinās trombozes risks. Endotēliālo disfunkciju var izraisīt: endotēlijā esošo acetilholīna un serotonīna receptoru disfunkcija, samazināta eNOS ekspresija, substrāta L-arginīna vai kofaktora tetrahidbiopterīna deficīts, kā rezultātā NOS veido superoksīda radikāļus. Asinsvadu sienīņu gludās muskulatūras kontraktilā funkcija nav traucēta, jo NO donors nitroglicerīns izraisa dilatāciju.

Asimetriskais dimetilarginīns (ADMA) ir endogēns NOS inhibitors (8. att.), kas piedalās aterosklerozes, hipertensija, diabēta, u.c. sirds asinsvadu slimību patoģenēzē. ADMA veidojas endogēni – audos enzīmi metilē Arg atlikumus proteīnos (proteīnu arginīna metiltransferāzes, PRMT). PRMT I veido asimetrisko dimetilarginīnu (ADMA). Proteāžu iedarbības rezultātā ADMA atbrīvojas no proteīniem un darbojas kā spēcīgs NOS inhibitors gan intracelulāri, gan asinsritē. Tas samazina NO sintēzi un paaugstina asinsspiedienu.



8. att. Asimetriskais dimetilarginīns (ADMA).

NO donori. Zāles, kas pazemina asinsspiedienu, atbrīvojot NO. Piemēram, **nitroglicerīns**, kas organismā enzimatiski sadalās, izdalot NO. Nitroglicerīna hipotensīvās īpašības atklāja pirms 130 gadiem, kad rūpnīcā, kur ražoja dinamītu, strādniekiem pazeminājās asinsspiediens.

NO toksicitāte. Daudzās patoloģijās aktivējas iNOS un NO lielā koncentrācijā rada nitrozatīvo stresu (līdzīgi kā skābekļa radikāļi rada oksidatīvo stresu). NO reaģē ar superoksīdanjonu un veido peroksinitrīta anjonu (ONOO⁻), spēcīgu oksidētāju. NO arī pievienojas pie dzelzs atomiem proteīnos, gan pie hēma dzelzs, gan pie dzelzs-sēra centriem, piemēram, inhibē mitohondriju elpošanas ķēdes fermentus citohromoksidāzes. NO pievienojas arī pie tiola grupām (-SH) cisteīnā un aminogrupām (-NH₂), veidojot nitrozotiolus (R-S-NO) un nitrozoamīnus (R₂N-NO), nitrozilēšana maina proteīnu īpašības. Peroksinitrīta anjons izraisa oksidatīvus bojājumus: lipīdu peroksidāciju, mitohondriju bojājumus, DNS fragmentāciju.

Piemēram, pie **sepses** aktivējas iNOS, un pastiprināta NO veidošanās izraisa ļoti spēcīgu vazodilatāciju, un asinsspiediena krišanos.

NO un glutamāta toksicitāte smadzenēs. NO ir centrālā loma glutamāta – NMDA signālceļā un ar to saistītajos patoloģiskajos procesos (išēmisks insults, epilepsija, neurodeģeneratīvās slimības – Parkinsona slimība, Alzheimeras slimība). Išēmijas laikā sinapsēs atbrīvojas glutamāts ļoti lielā koncentrācijā, sekojoši palielinās NMDA receptoru aktivitāte un NO biosintēze. Peroksinitrīta anjoni rada oksidatīvus bojājumus, kas izraisa neironu bojāeju un ilgstošus smadzeņu darbības traucējumus. Asinsvadu endotēlija veidotais NO uz nervu audiem iedarbojas aizsargājoši, jo, paplašinot asinsvadus, tas uzlabo asinsriti bojātajos audos.

Tātad, NO ir kā divsejainais dievs Januss – gan labs, gan bīstams, atkarībā no koncentrācijas, vietas un laika.

Izmantotā literatūra.

1. Douglas, D.T. (2015). Breathing new life into nitric oxide signaling: A brief overview of the interplay between oxygen and nitric oxide. *Redox Biology*, 5: 225-233.
2. Förstermann, U., Sessa, W.C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7): 829-837.
3. Helms, Ch., Kim-Shapiro D.B. (2013). Hemoglobin-mediated nitric oxide signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 61: 464-472.
4. Shiva, S. (2013). Nitrite: A physiological store of nitric oxide and modulator of mitochondrial function. *Redox Biology*, 1 (1): 40-44.
5. Tiso, M., Schechter, A.N. (2015). Correction: Nitrate Reduction to Nitrite, Nitric Oxide and Ammonia by Gut Bacteria under Physiological Conditions. *PLOS ONE* 10(5): e0127490.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127490>