

نیتریک اکسید

از دیدگاه

شیمی و بیولوژی

لاله نمینی

کارشناس ارشد شیمی، واحد تحقیقات شرکت داروسازی جابر ابن حیان

روندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک در بدن پستانداران است که می‌تواند اثرات سودمند یا تهدیدکننده ایجاد کند، به طوری که تولید مقادیر مناسب نیتریک اکسید نقش سودمند در محافظت یک عضو مثل کبد از آسیب در برابر ایسکمی (کاهش جریان خون) دارد. در حالی که تولید مداوم مقادیر زیاد آن منجر به سمیت مستقیم روحی بافت شده و می‌تواند باعث کلپس عروقی همراه با شوک سپتیک (شوک همراه با عفونت) شده و قرار گرفتن طولانی مدت در معرض آن می‌تواند همراه با بروز بعضی از سرطان‌ها و بیماری‌های التهابی مثل آرتربیت، کولیت السراتیو، مالتیپل اسکلروز (بیماری MS) و دیابت نوجوانان باشد.

■ مقدمه

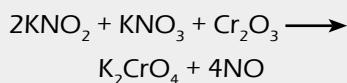
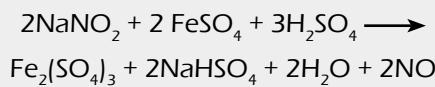
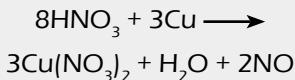
نیتریک اکسید یا نیتروژن منواکسید یکی از اکسیدهای نیتروژن با فرمول شیمیایی NO است که گاز بیرنگ و غیرقابل اشتعال با نقطه ذوب $-150/8$ درجه سانتی‌گراد و نقطه جوش $-163/6$ درجه سانتی‌گراد است. این گاز یک حد واسط خیلی مهم در صنایع شیمیایی بوده و در ضمن یک مولکول پیامرسان مهم در بدن پستانداران از جمله انسان می‌باشد. نیتریک اکسید همچنین یکی از آلاینده‌های هوا است که توسط دود سیگار، اتومبیل و دستگاه‌های مولد انرژی الکتریکی (Power plants) تولید می‌شود. نیتریک اکسید به عنوان مولکول پیامرسان، یک پیامرسان در

■ نیتریک اکسید با استون ترکیب شده و نهایتاً نیتروزوهیدروکسیل آمین و متیل استات تولید می‌کند که این واکنش امروزه در تولید پیش داروهای نیتریک اکسید (NO prodrug) مهم می‌باشد.

■ در صنعت برای تولید نیتریک اکسید از اکسید اسیتون گاز آمونیاک در ۷۵۰ تا ۹۰۰ درجه سانتی‌گراد (معمولًاً ۸۵۰ درجه سانتی‌گراد) در حضور پلاتنیوم به عنوان کاتالیزور استفاده می‌شود:



در آزمایشگاه، نیتریک اکسید را با احیا کردن اسید نیتریک توسط مس یا از احیا کردن نیتریت سدیم یا نیتریت پتاسیم تولید می‌کنند:

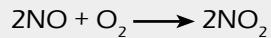


■ نیتریک اکسید با تمام فلزات واسطه ایجاد کمپلکس‌های موسوم به نیتروزیل‌های فلزی (metal nitroxyls) M-NO می‌کند.

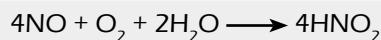
■ **اندازه‌گیری غلظت نیتریک اکسید**
غلظت نیتریک اکسید را می‌توان با استفاده از یک

نیتریک اکسید را نباید با نیتروس اکسید (N_2O) (داروی بیهوش‌کننده و گاز گرمخانه) یا نیتروژن دی‌اکسید (NO_2) (گاز قهوه‌ای رنگ سمی و از آلاینده‌های هوا) اشتباه کرد. نیتریک اکسید در هوا به سرعت به نیتروژن دی‌اکسید، اکسیده می‌شود. علی‌رغم ساختار شیمیایی ساده نیتریک اکسید neuroscience این مولکول در زمینه‌های فیزیولوژی و ایمونولوژی ایفا کننده نقش‌های اساسی بوده و در سال ۱۹۹۲ به عنوان مولکول سال (Molecule of year) انتخاب شده است.

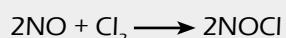
■ **نیتریک اکسید از دیدگاه شیمی**
■ وقتی نیتریک اکسید در معرض اکسیژن قرار گیرد تبدیل به دی‌اکسید نیتروژن می‌شود.



■ در آب، نیتریک اکسید با اکسیژن و آب ترکیب شده و تولید اسید نیترو یا (HNO_2) nitrous acid می‌کند:



■ نیتریک اکسید با هالوژن‌ها (فلوئور، کلربروم) ترکیب شده و تولید نیتروزیل هالیدها مثل نیتروزیل کلراید را می‌کند. نیتروزیل آیو داید هم می‌تواند تولید شود ولی فوق العاده ناپایدار است و مجدداً به NO_2 تبدیل می‌شود.



به N_2O_2 ناپایدار است ولی این تبدیل در دمای محیط و در غیاب کاتالیست بسیار آهسته است. با توجه به تولید آن آندوترمیک است و نیاز به جذب گرما دارد، سنتر آن از اکسیژن و نیتروژن مولکولی نیاز به دمای بالای ۱۰۰۰ درجه سانتی‌گراد دارد که منبع طبیعی اصلی آسمان درخش (lightning) می‌باشد. استفاده از ماشین‌های درون‌سوز باعث افزایش جدی حضور نیتریک اکسید در محیط می‌شود. یکی از اهداف برگردانندهای کاتالیتیک در ماشین‌ها به حداقل رساندن تولید نیتریک اکسید از طریق وارونه‌سازی کاتالیتیک به O_2N_2 می‌باشد. نیتریک اکسید در هوا ممکن است به اسید نیتریک تبدیل شده و باران اسید (Acid rain) سهیم باشد. به علاوه NO_2 هر دو در تخلیه لایه اوزون شرکت می‌کنند. نیتریک اکسید یک مولکول کوچک و شدیداً قابل نفوذ و بیوакتیو حاضر در همه جا می‌باشد.

■ کاربردهای نیتریک اکسید

گرچه نیتریک اکسید موارد مصرف مستقیم نسبتاً کمی دارد، به عنوان یک ماده حد واسط در پروسه Ostwald برای سنتر اسید نیتریک از آمونیاک در مقیاس وسیع تولید می‌شود. در سال ۲۰۰۵ در ایالات متحده آمریکا تولید اسید نیتریک ۶ میلیون تن بوده است. نیتریک اکسید در صنعت نیمه‌هادی‌ها برای فرآیندهای مختلف مورد مصرف پیدا کرده است. در یکی از کاربردهای آن نیتریک اکسید همراه با اکسید نیترو برای ایجاد CMOS در دستگاه‌های Oxynitride gates

واکنش chemiluminescent که در آن از اوزون استفاده می‌شود، اندازه‌گیری نمود. نمونه حاوی نیتریک اکسید با مقدار زیادی اوزون مخلوط می‌شود که نیتریک اکسید با اوزون ترکیب شده و ایجاد اکسیژن و نیتروژن دی‌اکسید می‌کند. این واکنش همچنین ایجاد نور (chemiluminescent) می‌کند که می‌تواند توسط یک فتو-detector اندازه‌گیری شود. مقدار نور تولید شده متناسب با مقدار نیتریک اکسید در نمونه می‌باشد.



روش‌های دیگر اندازه‌گیری شامل الکتروآنالیز است که در آن‌ها نیتریک اکسید با یک الکتروود ترکیب شده و موجب به وجود آمدن یک جریان یا تغییر ولتاژ می‌شود. اندازه‌گیری نیتریک اکسید در بافت‌های بیولوژیکی به علت کوتاه بودن نیمه عمر (۲ تا ۶ ثانیه) و کم بودن غلظت رادیکال‌های NO مشکل می‌باشد. یکی از محدود متدهای عملی spin trapping نیتریک اکسید توسط کمپلکس آهن - دی‌تیوکاربامات و متعاقباً اندازه‌گیری کمپلکس منو - نیتروزیل - آهن توسط (electron paramagnetic resonance) EPR می‌باشد. یک گروه از معرف‌های رنگ فلورسانس به صورت استیله شده برای اندازه‌گیری داخل سلولی در دسترس هستند که معمول‌ترین آن‌ها ۴ و ۵ - دی‌امینو فلوروسین (DAF-2) می‌باشد.

■ تولید نیتریک اکسید در محیط و اثرات آن

از دیدگاه ترمودینامیک، نیتریک اکسید نسبت

درمان هیپرتانسیون ریوی اولیه در نوزاد استفاده شده است.

■ نیتریک اکسید از دیدگاه بیولوژیک

نیتریک اکسید یکی از معدود گازهایی است که به عنوان مولکول پیام‌رسان شناخته شده و از این جهت نیز یک مولکول استثنایی است که یک radical gas می‌باشد. نیتریک اکسید یک پیام‌رسان بیولوژیک کلیدی در مهره‌داران است که در انواع روندهای بیولوژیک ایفای نقش می‌کند. نیتریک اکسید که به عنوان EDRF یا فاکتور شل‌کننده مشتق از آندوتیلیوم (endothelium-derived relaxing factor) در بدن از L-آرژینین، اکسیژن و NADPH (شكل احیا شده نیکوتینامید - آدنین - دی‌نوکلئوتید) و انواع آنزیمهای NOS (نیتریک اکسید سیتاز) بیوستنت می‌شود. احیا شدن نیترات معدنی (Inorganic nitrate) نیز می‌تواند تولید نیتریک اکسید بکند. آندوتیلیوم (لایه داخلی) عروق خونی از نیتریک اکسید به عنوان رساندن پیام به عضلات صاف اطراف خود برای شل شدن استفاده می‌کند که نتیجه آن گشاد شدن رگ‌ها و افزایش جریان خون می‌باشد. نیتریک اکسید بسیار فعال بوده و آزادانه از غشاهای عبور می‌کند. این خاصیت‌ها باعث می‌شوند که نیتریک اکسید برای انتقال پاراکرین (بین سلول‌های مجاور هم) و اتوکرین (در داخل یک سلول واحد) یک مولکول پیام‌رسان ایده‌آل می‌باشد. تولید نیتریک اکسید در مردمی که در ارتفاع‌های بالا زندگی می‌کنند، افزایش می‌باید تا با کمک به گشاد شدن عروق ریوی، از ایجاد

به کار گرفته شده است.

نیتریک اکسید هم‌چنین برای شناسایی رادیکال‌های سطحی روی پلیمرها به کار می‌رود. خنثی شدن رادیکال‌های سطحی توسط نیتریک اکسید منجر به وارد شدن نیتروژن می‌شود که می‌تواند به روش X-ray اسپکتروسکوپی فتوالکترون سنجش شود.

مورد مصرف مهم نیتریک اکسید در پزشکی است که در این زمینه از داروهایی استفاده می‌شود که در بدن نیتریک اکسید تولید می‌کنند. داروهای آزادکننده نیتریک اکسید به علت داشتن اثر گشادکننده رگ می‌تواند در درمان آنژین صدری سودمند باشد. این داروها با گشاد کردن وریدها باعث کاهش برگشت خون به قلب شده و از این طریق حجم خونی را که باید قلب پمپاژ کند، کاهش می‌دهند. نیتروگلیسیرین که داروی آزادکننده NO می‌باشد برای پیشگیری از ایجاد دردهای آنژینی و نیز درمان درد حاد سینه به کار می‌رود. نحوه عملکرد این دارو به این ترتیب است که با عامل سولفیدیریل (SH-) ترکیبات تولید نیتریک اکسید کرده و بنابراین با ایجاد گشادی در رگ درد را برطرف می‌کنند. پیشنهاد شده که نیترات‌ها به علت کاهش دادن مصرف اکسیژن توسط میوکارد (عضله قلب) باعث کاهش پیش بار (Preload) و پس بار قلب (After load) شده و هم‌چنین با اثر مستقیم نیز باعث گشاد شدن عروق کرونر می‌شوند. به این داروها، داروهای Nitric oxide donor اطلاق می‌شود. مخلوط NO/O₂ در موارد بحرانی برای مراقبت اطفال و افزایش گشادی عروق ریوی و مویرگی برای

باکتری‌های پاتوژن مکانیسم‌هایی را ابداع کرده‌اند که در مقابل نیتریک‌اکسید مقاوم می‌شوند. نیتریک‌اکسید می‌تواند در آسیب Reperfusion نقش داشته باشد. وقتی به دنبال یک دوره ایسکمی (کم شدن جریان خون) به هنگام پرفیوژن مجدد مقدار زیادی نیتریک‌اکسید تولید شود با سوپراکسید ترکیب شده و ایجاد پراکسی‌نیتریت می‌کند که یک اکسیدان آسیب‌رسان می‌باشد. در گیاهان نیتریک‌اکسید می‌تواند از راههای مختلف مثل سنتز از L-آرژینین، توسط نیترات‌ردوکتاز متصل به غشاء پلاسمایی، توسط زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری‌ها یا توسط واکنش‌های غیرآنژیماتیک تولید شود. در گیاهان نیز نیتریک‌اکسید یک مولکول پیام‌رسان است که بیشتر علیه اکسیداتیو استرس عمل می‌کند. مجاور نمودن گل‌های چیده شده با نیتریک‌اکسید باعث طولانی‌شدن زمان پژمرده شدن آن‌ها می‌شود.

یکی از مهم‌ترین واکنش‌های بیولوژیک نیتریک‌اکسید، 5- نیتروزیلاسیون است که به معنی تبدیل عوامل تیول باقی‌مانده‌های سیستئین در پروتئین‌ها به شکل 5- نیتروزوتیول‌ها (RSNOs) است. 5- نیتروزیلاسیون یکی از مکانیسم‌ها برای تنظیم post-translational در پروتئین‌ها می‌باشد. نشان داده شده که میومتر (عضله دیواره رحم) توسط نیتریک‌اکسید خارجی شل می‌شود و رحم فعالیت NOS دارد که در پایان حاملگی این فعالیت کاهش می‌یابد.

■ مکانیسم اثر نیتریک‌اکسید
نشان داده شده که نیتریک‌اکسید با مکانیسم‌های

هیبوکسی (کم اکسیژنی) در آن‌ها اجتناب شود. اثرات مختلفی که نیتریک‌اکسید در بدن ایجاد می‌کند شامل گشاد شدن عروق، شرکت در انتقال عصبی، تعديل سیکل رشد مو، تولید حد واسطه‌های راکتیو نیتروژن و نعروظ یا PE (Penile erection) می‌باشند. نیتروگلیسیرین و آمیل‌نیتریت داروهایی هستند که در بدن تبدیل به نیتریک‌اکسید شده و باعث گشاد شدن عروق می‌شوند.

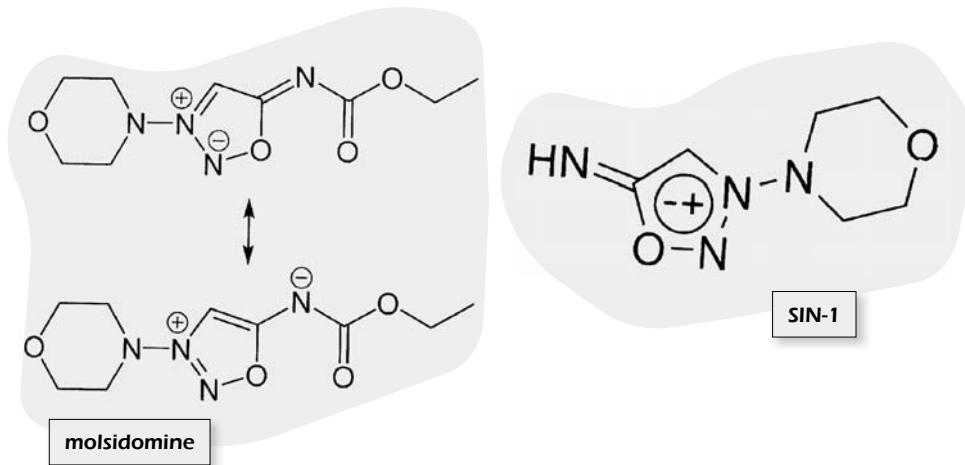
نیتریک‌اکسید از طریق مهار کردن انقباض و رشد عضله صاف عروق، به هم چسبیدن پلاکت‌ها و اتصال لکوسیت‌ها به آندوتیلیوم در هومنوستاز عروق شرکت می‌کند. در افراد مبتلا به تصلب شریان، دیابت و هیپرتانسیون غالباً مسیر فعالیت نیتریک‌اکسید آسیب دیده است. نشان داده شده که مصرف نمک طعام به مقدار زیاد باعث کاهش تولید NO می‌شود.

نیتریک‌اکسید هم‌چنین توسط فاگوسیت‌ها (منوسیت‌ها، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) به عنوان پاسخ سیستم ایمنی تولید می‌شود. فاگوسیت‌ها حاوی (inducible nitric oxide synthase) iNOS هستند که توسط انترفرون گاما یا فاکتور تومور نکروز (TNF) فعال می‌شود. از طرف دیگر NOS، توسط (transforming growth factor-beta) TGF- β انترلوکین - 4 (IL-4) و انترلوکین - 10 (IL-10) مهار می‌شود. در این مسیر، سیستم ایمنی تجهیزات فاگوسیت‌ها را تنظیم می‌کند تا نقشی در پاسخ‌های التهابی و ایمنی ایفا کند. نیتریک‌اکسید ترشح شده به عنوان پاسخ ایمنی، به صورت رادیکال‌های آزاد بوده و برای باکتری‌ها سمی است که این اثر از طریق آسیب‌رسانی به DNA اعمال می‌شود.

می‌کند که یک آنزیم هترودیمر بوده و باعث ساخته شدن cyclic GMP می‌شود. پروتئین کیناز G را فعال می‌کند که آن هم باعث فسفریلاسیون فسفاتاز با زنجیر سبک شده و (myosin light-chain kinase) MLCK بنابراین، را غیرفعال کرده و نهایتاً منجر به دفسفریلاسیون میوزین با زنجیر سبک شده و ایجاد شل شدن در عضله صاف می‌کند.

■ داروهای آزادکننده نیتریک اکسید استفاده از داروهای آزادکننده نیتریک اکسید (NO donor drugs) روش سودمندی برای

مختلف بیولوژی سلول‌های زنده را تحت تاثیر قرار می‌دهد که شامل اکسیداسیون پروتئین‌های حاوی آهن مثل ریبونوکلئوتیدردوکتازوآکونیتاز، فعال کردن ADP ribosylation گوانیلات سیکلاز محلول، پروتئین‌ها، نیتروزیلاسیون عوامل سولفیدریل iron regulatory پروتئین و فعال‌سازی فاکتور می‌باشند. نشان داده شده که نیتریک اکسید در سلول‌های منونوکلئاز خون محیطی NF-κB را فعال می‌کند که یک عامل مهم همانندسازی در التهاب می‌باشد. مشخص شده که نیتریک اکسید از طریق تحریک گوانیلات سیکلاز محلول عمل



شکل ۱- ساختار شیمایی مول سیدومین و SIN-1

عروق، قابل مصرف از راه خوراکی است که در کبد به متابولیت فعال SIN-1 تبدیل می‌شود. (3-morpholinosydnonimine) SIN-1 یک ترکیب ناییدار است که خود به خود نیتریک اکسید و سوپراکسید آزاد می‌کند. شکل (۱) ساختار شیمیایی مولسیدومین و SIN-1 را نشان می‌دهد.

مولسیدومین یک پیش دارو است که برای تولید نیتریک اکسید مصرف می‌شود. این دارو به سرعت جذب و هیدرولیز می‌شود. مولسیدومین به صورت قرص‌های آهسته آزاد کننده ۸ mg ۸ ساعته شده که روزانه ۲ قرص مصرف می‌شود.

فراهم‌سازی سیستمیک NO می‌باشد. به طوری که اشاره شد نیترات‌های آلی و سدیم نیتروپروساید سال‌ها به ترتیب به عنوان داروهای ضدآثربین صدری و پایین‌آورنده فشار خون به کار رفته‌اند ولی به علت وجود محدودیت‌هایی برای مصرف این داروها مثل آزاد کردن سریع NO، انتشار کم به عضو هدف، سمیت و ایجاد تحمل امروزه تعدادی از داروهای آلترناتیو آزاد کننده نیتریک اکسید با هدف داشتن اثرات بهتر ساخته شده‌اند. نمونه این داروهای جدید مولسیدومین (molsidomine) است که یک داروی گشاد کننده

منابع

1. Gathwaite J. Concepts of neuronal nitric oxide - mediated transmission. Eur J Neuro Sci 2008; 27: 2783-2802.
2. Megson IL. Webb DJ. Nitric oxide donor drugs. Expert Opin Invest Drug 2002; 11(5): 587-601.
3. Sladek SM. Magness RR. Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. Am J Regul Integr Comp Physiol 1997; 272: R441-R463.
4. <http://en.wikipedia.org/wiki/Gasotransmitters>
5. http://en.wikipedia.org/wiki/Nitric_oxide
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/Molsidomine>