

**FIRMAS INVITADAS****ÓXIDO NÍTRICO: UN LIGANDO NON INOCENTE****CASAS, Sergio J.****GARCÍA-TASENDE, María S.****SORDO, José***Departamento de Química Inorgánica*


UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

**1.- INTRODUCCIÓN**

Ó longo de máis de 200 anos de vida “oficial”, iniciada formalmente co seu descubrimento por Priestley (*vide infra*), aínda que a súa existencia na Terra se remonta, polo menos, á época na que aparece o osíxeno atmosférico, o óxido nítrico (aínda que o seu nome oficial é monóxido de mononitróxeno en concordancia coa súa fórmula, NO, ó longo do tema utilizarase a súa denominación tradicional porque está fortemente arraigada e non presenta confusión ningunha cos demais compostos osixenados de nitróxeno que van ser aludidos) xogou case sempre un papel ambiguo para o mundo científico. Inicialmente, foi considerado un gas inocuo, de reactividade non moi interesante. Posteriormente, ó formar parte da química do ácido nítrico, os fertilizantes ou os explosivos, gañou en relevancia química e en interese social. O descubrimento do seu papel na contaminación atmosférica (*smog*, chuvia ácida, destrución da capa de ozono) ensombreceu a súa boa sona. Nos últimos anos, o descubrimento do seu importante papel fisiolóxico, devolveuno á primeira liña da consideración científica, aínda que, como non podía ser menos nunha molécula con esa traxectoria ambivalente, tamén nos seres vivos realiza funcións beneficiosas e perniciosas. De feito, a presentación do seu “home page” na rede ([www.apnet.com/no](http://www.apnet.com/no)), contén como símbolo as caras de Jano da traxedia e a comedia teatrais en concordancia con ese dobre papel (Fig. 1).


Parte do título do presente artigo (un ligando “non inocente”), pretende ser un xogo de palabras inspirado nesa ambivalencia aínda que, como logo veremos, se trata en orixe, dun cualificativo aplicable a NO dentro da

terminoloxía da química de coordinación. A intención do xogo de palabras ten tamén connotacións sexuais tralo descubrimento, que analizaremos ó final do tema, das funcións vasodilatadoras do óxido e das consecuencias que estas funcións teñen sobre o órgano sexual masculino.



*The NITRIC OXIDE Society*  
founded 1996

*Official Home of the Nitric Oxide Society*



**The Janus Faces of NO**

**NITRIC OXIDE:**

From diabetes to hypertension, cancer to drug addiction, stroke to intestinal motility, memory and learning disorders to septic shock, sunburn to anorexia, male impotence to tuberculosis, there is probably no pathological condition where nitric oxide does not play an important role. Only recently (within the last 13 years) discovered as a product of enzymatic synthesis in mammals, there are more than 32,000 scientific papers dealing with this remarkable molecule with most of these published within the last five years.

*Figura 1.- Primeira páxina da “web” do óxido nítrico.*

## 2.- UN POUCO DE HISTORIA

Foi un dos primeiros gases descubertos e esa honra atribúeselle a Joseph Priestley no ano 1772. Indubidablemente os traballos deste investigador inspiráronse en achegas anteriores e, de feito, para a preparación do óxido Priestley recorreu ós consellos de Cavendish. Obtívoo, facendo reaccionar ácido nítrico con diferentes metais (Fe, Cu, Sn,...) e empregouno nos seus estudos sobre a composición do aire e sobre a influencia que tiñan diversos fenómenos como a combustión, a respiración ou as plantas nesa compo-

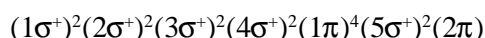
ción. Se no aire confinado sobre auga que Priestley utilizaba, existía osíxeno, ó engadir NO, este reaccionaba (*vide infra*) para dar fumes marróns de NO<sub>2</sub>, poñendo de manifesto de forma ostensible a presenza de O<sub>2</sub>. Por outra parte, o dióxido de nitróxeno formado disolvíase na auga reducíndose o volume de aire confinado en proporción á cantidade de osíxeno inicialmente presente.

Igualmente, o óxido tivo un importante papel nos experimentos levados a cabo por John Dalton, que conduciron á formulación da famosa Lei das proporcións múltiples, tal e como se recolle no artigo deste científico publicado pola Literary and Philosophical Society of Manchester en 1805.

### 3.- ALGUNHAS PROPIEDADES DO ÓXIDO NÍTRICO

O NO é un gas (pf. -164 °C; p.e. -152 °C) paramagnético. Pódese dicir que, desde o punto de vista estequiométrico, é o membro máis “equilibrado” da familia dos óxidos de nitróxeno (un átomo de cada elemento). Precisamente ese equilibrio faino electronicamente singular: a achega de 7 (N) e 8 (O) electróns por parte de cada átomo, orixina unha molécula cun número impar (15) de electróns, o que converte a NO nun radical.

En efecto, na Fig. 2 represéntase o diagrama de OM para moléculas diatómicas heteronucleares do tipo ó que pertence o óxido nítrico. Se temos en conta que o nº de e é 15, a súa distribución no diagrama ocupando os orbitais dispoñibles por orde crecente de enerxía conduce á configuración electrónica molecular:



Dado o carácter enlazante e antienlazante dos orbitais ocupados, a orde de enlace resultante é 2,5 e a molécula posúe un electrón radicalico que semiocupa un dos orbitais antienlazantes 2p. A distancia de enlace (1,15 Å) é, consecuentemente, intermedia entre a dun triple enlace (1,06 Å en NO<sup>+</sup>, *vide infra*) e a dun enlace dobre (*ca.* 1,20 Å). Ese electrón de alta enerxía pódese perder (enerxía de ionización 9,25 eV) para dar lugar ó catión NO<sup>+</sup> (ión **nitrosilo** segundo a IUPAC, aínda que se menciona frecuentemente como *nitrosonio*) que terá, polo tanto, unha orde de enlace nitróxeno-osíxeno igual a tres. Pola contra, a ganancia dun electrón para dar o aniión NO<sup>-</sup>[**oxonitrato(1-)**] aínda que algunhas veces, para maior confusión con NO<sup>+</sup>, chámase aniión nitrosilo] debe conducir a unha orde de enlace 2.

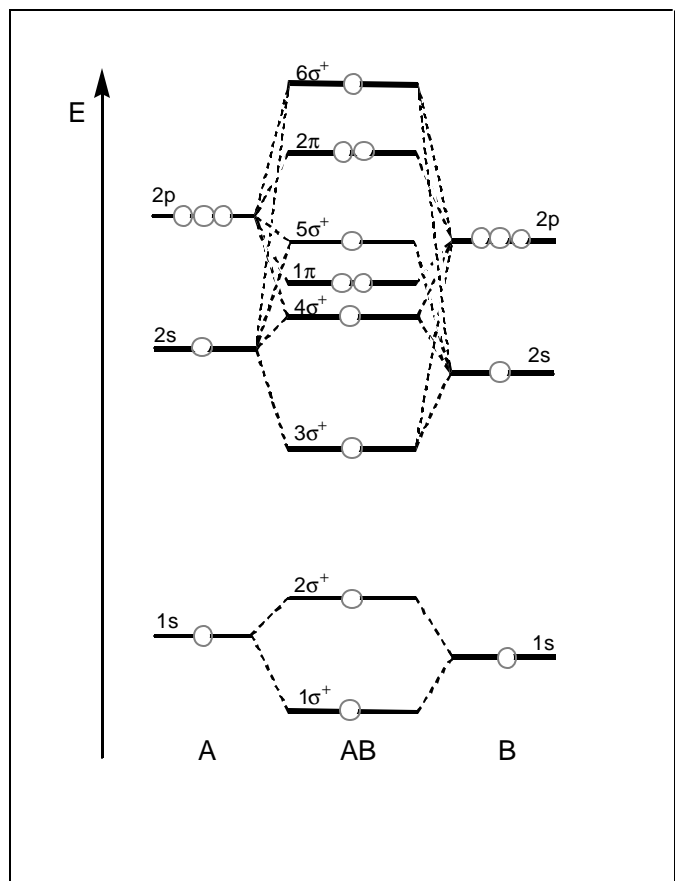
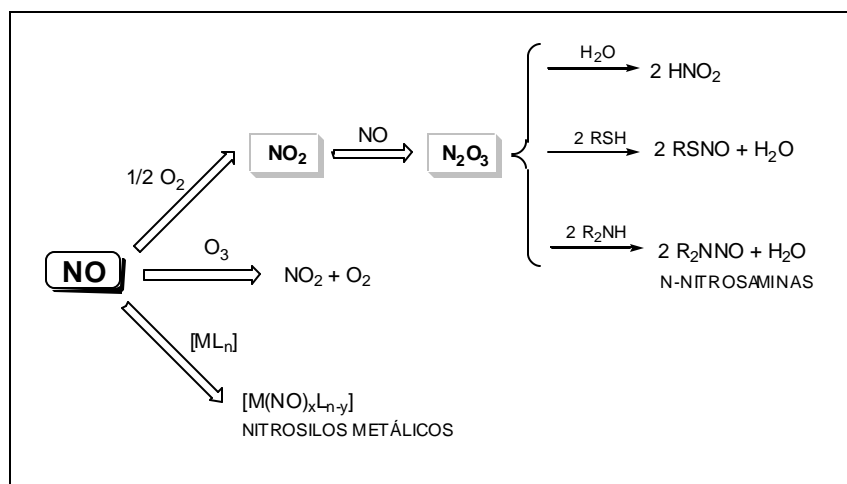


Figura 2.- Diagrama de OM para o NO

Este electrón desapareado fai ó óxido bastante reactivo. O esquema I recolle algunhas reaccións do NO particularmente relevantes para comprender os procesos que teñen lugar na atmosfera e o papel biolóxico do óxido.

A súa transformación en dióxido de nitróxeno,  $\text{NO}_2$ , outro radical paramagnético, ten lugar de forma espontánea en condicións normais por reacción con  $\text{O}_2$ , tanto en fase gas como en disolución acuosa. O proceso reconécese facilmente porque o gas, orixinalmente incoloro, evoluciona cara á cor marrón do dióxido como xa se comentou. A reacción adicional de dúas moléculas de ambos óxidos conduce, en fase gas como tamén se indica no esquema I, ó trióxido de dinitróxeno que forma ó reaccionar coa auga unha disolución de ácido nitroso,  $\text{HNO}_2(\text{aq})$ . A reacción de NO e  $\text{O}_2$  en auga orixina nitrito, o que parece suxerir que previamente se formou  $\text{N}_2\text{O}_3$ , aínda que este

extremo non está completamente aclarado.  $\text{NO}_2$  (ou o seu dímero  $\text{N}_2\text{O}_4$ ),  $\text{N}_2\text{O}_3$  e  $\text{HNO}_2$  son moi reactivos e, en disolución acuosa poden ser considerados dadores do ión nitrosilo  $\text{NO}^+$ .



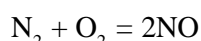
Esquema I

Outro importante proceso de oxidación do NO ten lugar cando interacciona con ozono (esquema I). A reacción é quimioluminiscente e pode ser usada no laboratorio para determina-la concentración de NO (o dióxido de nitróxeno obtido está nun estado excitado e, ó volver ó estado fundamental, emite luz de enerxía característica que pode ser detectada facilmente cun tubo fotomultiplicador). Ten, por outra parte, unha grande importancia, xunto coa reacción anterior, para comprende-los aspectos máis negativos do óxido nítrico na contaminación atmosférica e o seu papel no control da capa de ozono.

#### 4.- NO E ATMOSFERA

A contaminación atmosférica máis inmediata prodúcese na troposfera (10-17 km) onde os dous compostos NO e  $\text{NO}_2$ , coñecidos baixo a denominación colectiva de  $\text{NO}_x$ , son os responsables, xunto co  $\text{SO}_2$ , do *smog* fotoquímico e da chuva ácida. Os dous gases  $\text{NO}_x$  entran na atmosfera procedentes de fontes naturais, tales como as tormentas con aparato eléctrico ou os procesos bioquímicos, ou ben teñen a súa orixe na contaminación antropoxénica. Neste último caso, proceden fundamentalmente da queima de combustibles fósiles, tanto de fontes estacionarias como móbiles. Estas últimas son basicamente os motores de combustión dos automóviles. Ás altas

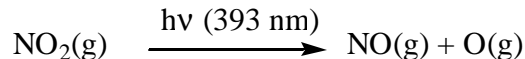
temperaturas desenvolvidas nas súas cámaras de combustión, prodúcese o proceso:



A velocidade á cal transcorre a reacción increméntase rapidamente coa temperatura e tamén o fai a concentración de óxido no equilibrio xa que a reacción é endotérmica ( $\Delta H_f^0 = 90,25 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ;  $\Delta G_f^0 = 86,55 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ). Como este equilibrio queda “conxelado” cando os gases do escape arrefrían en contacto co ambiente, a cantidade de NO que ingresa na parte baixa da atmosfera por esta vía é considerable.

Igualmente contribúe á produción de NO a combustión de carbón e petróleo xa que ámbolos combustibles conteñen nitróxeno combinado entre os seus constituíntes. Neste caso, o óxido xérase a temperaturas máis baixas ca polo procedemento anterior.

Unha vez formado, o óxido nítrico, como se indicou anteriormente, convértese en  $\text{NO}_2$  (posiblemente a través de reaccións con peroxoradicaís tales como  $\text{HOO}\cdot$  xa que a oxidación directa con diosíxeno é moi lenta á concentración de NO presente), o cal experimenta fotodisociación:



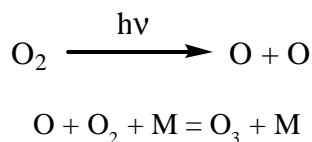
e os átomos de osíxeno formados, moi reactivos, poden reaccionar con  $\text{O}_2$  para dar lugar a ozono ( $\text{M} =$  partícula que axuda a disipar a enerxía):



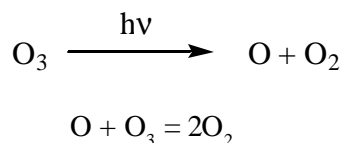
A presenza de  $\text{O}_3$  e O na troposfera, ambos moi oxidantes, termina por xerar cos hidrocarburos, tamén presentes, diversos produtos derivados que inclúen cetonas, alcoís, aldehidos, PAN [nitrato de peroxiacilo,  $\text{RC}(\text{O})\text{OONO}_2$ ],...etc, que forman unha mestura particularmente irritante para o sistema respiratorio, que se coñece como *smog* fotoquímico.

Deben diferenciarse estes problemas das reaccións que se producen na estratosfera (30-40 km), onde, curiosamente, NO interfire de novo co ozono pero, esta vez, para destruílo contribuíndo a xerar parte das oscilacións cíclicas que experimenta a capa protectora deste gas ó longo do ano. Dado que nesta zona atmosférica a capa de ozono actúa como filtro da perigosa radiación ultravioleta, de lonxitude de onda menor de 300 nm, a súa eliminación ten efectos potencialmente moi graves para a vida na superficie terrestre.

O ozono prodúcese a través da fotólise do dióxixeno por medio da luz ultravioleta (esquema de Chapman):

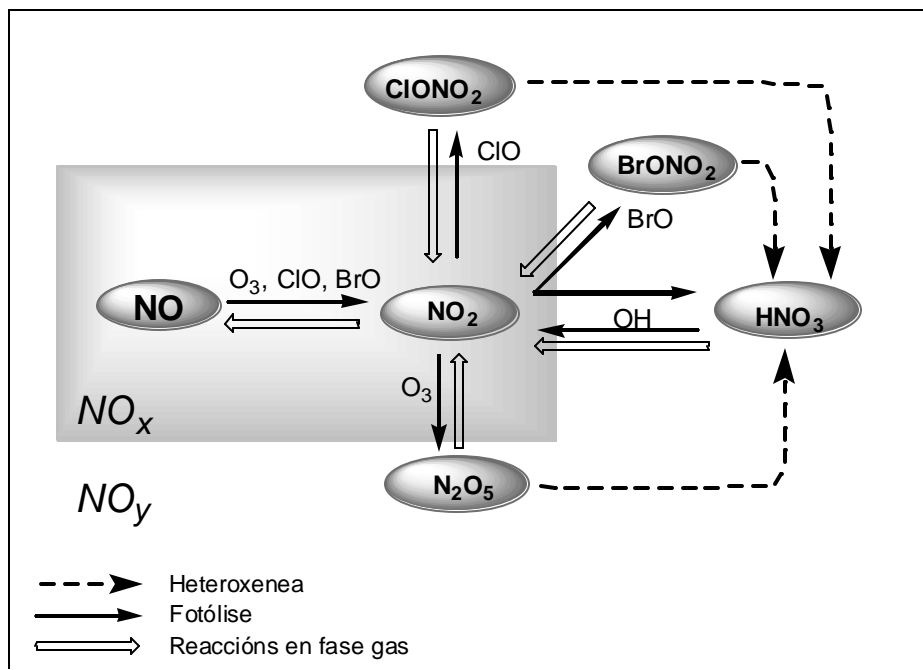


e destrúese tamén fotoliticamente, por reacción con osíxeno atómico:



e por medio de ciclos catalíticos que implican a diversas especies traza da estratosfera denominadas habitualmente  $\text{HO}_x$ ,  $\text{ClO}_x$  e  $\text{NO}_x$ . Os compostos de nitróxeno refírense frecuentemente como  $\text{NO}_y$  (tamén chamado en inglés *odd nitrogen*, nitróxeno ocasional ou esporádico), simboloxía que fai referencia a  $\text{NO}_x$  + outras especies tales como  $\text{N}_2\text{O}_5$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{XONO}_2$  ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ), etc., que poden ser fontes ou sumidoiros de  $\text{NO}_x$  a través de procesos que teñen lugar en tempos relativamente curtos (ver esquema II). Os fenómenos de transporte que ocorren no seo da atmosfera tamén afectan ó ozono estratosférico, xa que a maior parte do ozono é producido na estratosfera tropical e transportado logo a máis altas latitudes. O balance entre estes tres fenómenos, produción, destrución e transporte, determina a abundancia de ozono nun lugar determinado. Curiosamente, o  $\text{NO}_x$  estratosférico é predominantemente de orixe natural e a súa abundancia non foi alterada substancialmente pola actividade humana, aínda que os voos supersónicos despertaron particular preocupación nos últimos anos.

Os mecanismos destructivos das capas polares de ozono non teñen a mesma importancia ó longo do ano. Durante o inverno, os derivados haloxenados  $\text{ClO}_x$  xogan o papel máis importante e esta é a parte do fenómeno que se viu incrementada por efecto da contaminación industrial nos últimos anos e xerou o famoso “burato de ozono”. O outro mecanismo destructivo ten lugar no verán, cando a estratosfera polar recibe luz solar durante moitas semanas. Iso cambia considerablemente a abundancia relativa de  $\text{NO}_x$  e  $\text{NO}_y$  e converte os dous óxidos compoñentes de  $\text{NO}_x$  nos principais catalizadores da perda de ozono nesa época do ano (ver en esquema II as reaccións que implican a  $\text{O}_3$ ).



Esquema II

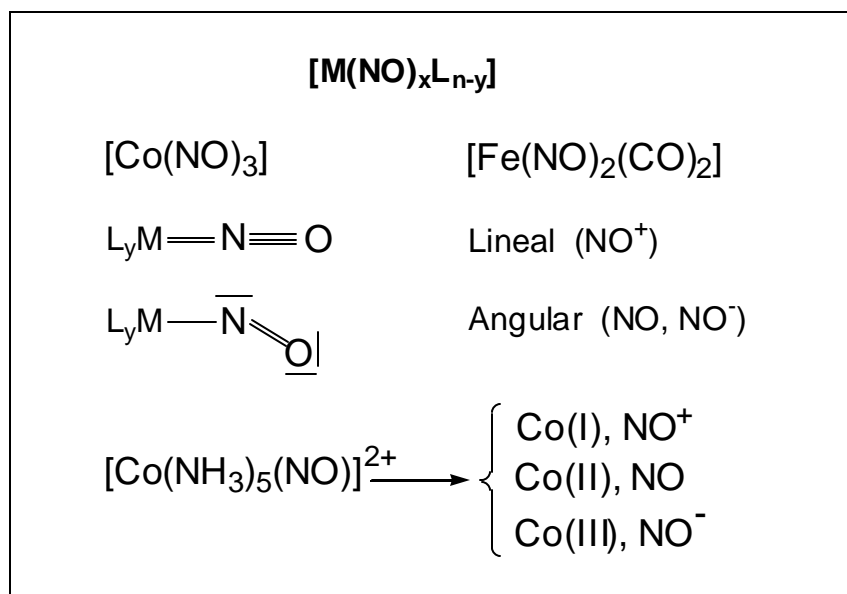
## 5.- NITROSILOS METÁLICOS

O óxido nítrico, como tamén se recolle no esquema I, interacciona cos metais de transición e pode actuar como ligando nos seus compostos de coordinación. Estes complexos que conteñen NO unido a un ión metálico denomínanse **nitrosilos metálicos** (esquema III). Só se coñece un número moi reducido de nitrosilos homolépticos; é dicir, con NO exclusivamente na esfera de coordinación (só parece satisfactoriamente identificado  $[\text{Co}(\text{NO})_3]$ ). Normalmente, o óxido nítrico acompaña outros ligandos, como o CO, formando parte de complexos mixtos. En tódolos casos a unión ó metal prodúcese a través do nitróxeno e da lugar a tres situacións: grupos M-N-O terminais lineares; grupos M-N-O terminais angulares (esquema III) e grupos N-O pontes. A unión metal-NO prodúcese a través dun mecanismo de enlace sinérxico; é dicir, o óxido cede carga electrónica ó metal a través de orbitais de simetría s e p ocupados, e recibe carga do metal por retrodoazón procedente dos seus orbitais d con simetría adecuada. Como se verá máis adiante, un complexo deste tipo, formado co átomo de ferro dun grupo hemo [é dicir, un ión Fe(II) enlazado a un macrociclo chamado protoporfirina IX como ocorre na hemo-



globina], é probablemente o responsable dos efectos fisiolóxicos de enorme importancia que posúe o enzima guanilato ciclase.

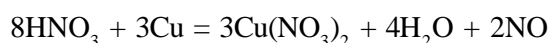
Os nitrosilos poñen de manifesto o carácter peculiar deste ligando á hora de establecer o estado de oxidación do metal ó que se coordinan. Así,  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5(\text{NO})]^{2+}$  pode considerarse un complexo de Co(I) e  $\text{NO}^+$ , de Co(II) e NO ou de Co(III) e  $\text{NO}^-$ . Por iso, NO considérase un ligando “**non inocente**” de acordo coa terminoloxía de C.K. Jørgensen ou “ambiguo” según a proposta terminolóxica de R. Dannley.



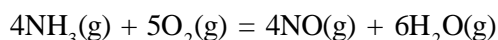
*Esquema III*

## 6.- ¿COMO SE OBTÉN NO?

Xa se ten comentado que a reacción directa entre os elementos en condicións enerxéticas extremas (tormentas con forte actividade eléctrica) permite a preparación dunha parte do NO natural. A súa obtención a pequena escala no laboratorio implica a redución do ácido nítrico ou das disolucións de nitratos e nitritos por medio de metais activos. Por exemplo, o ácido nítrico 8 M redúcese en presenza de cobre, de acordo coa ecuación:



A ruta comercial para a súa preparación baséase na oxidación catalítica do  $\text{NH}_3$ , reacción que constitúe a primeira etapa do proceso Ostwald para a obtención do ácido nítrico:

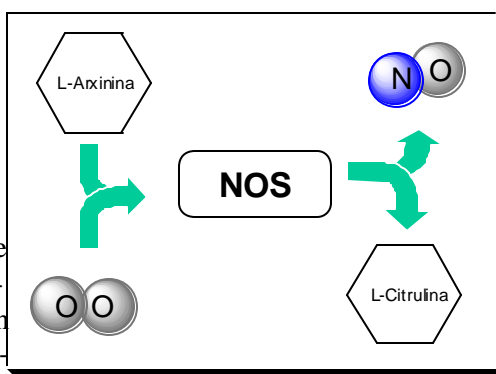


e que transcorre en presenza dun catalizador de Rh-Pt aproximadamente a 900 °C.

A sorpresa dos dous últimos decenios foi o descubrimento de que os mamíferos son capaces de sintetizar óxido nítrico que logo empregan de forma profusa no seu metabolismo. En efecto, antes de 1981, pensábase que a biosíntese do NO estaba restrinxida ás bacterias implicadas nas reaccións de nitrificación e desnitrificación, que podían sintetizar NO por redución de nitrito ou oxidación de amoníaco, aínda que realmente existían, desde 1916, indicios de que os óxidos de nitróxeno eran tamén sintetizados polos mamíferos. Nesa época, realizáronse estudos que suxerían a presenza de máis nitratos na urina de humanos e outros animais dos que se inxerían coa dieta. Este feito foi demostrado de novo en 1981 con motivo dun estudio toxicolóxico sobre as nitrosaminas. Posteriormente, en 1985, observouse que macrófagos (células do sistema inmunolóxico que son importantes na defensa fronte a tumores e infeccións) obtidos de ratos previamente inxectados cun axente infeccioso, producían cantidades significativas de nitritos e nitratos.

Investigacións posteriores permitiron concluír que o NO é xerado nos mamíferos polas **sintasas do óxido nítrico (SON ou NOS en inglés)**. Estas constitúen un grupo de enzimas con tres isoformas: a forma neuronal (nNOS) e a endotelial (eNOS), que son constitutivas, e a isoforma inducible (iNOS) que, como o seu nome indica, xérase en resposta a certos estímulos

Estes enzimas catalizan a reacción recollida, de forma simplificada, no esquema IV. No proceso, a fonte de nitróxeno é un aminoácido, a L-arxina, e a fonte de osíxeno é  $\text{O}_2$ ; por outra parte, trala catálise do enzima NOS, os produtos que se forman son NO e citrulina. A reacción transcorre, realmente, en dúas etapas aínda que non será comentada de forma máis extensa.



Esquema IV

## 7.- SINTASAS DO ÓXIDO NÍTRICO: ASPECTOS ESTRUCTURAIS E MECANÍSTICOS

iNOS, eNOS e nNOS son enzimas homodímeros (é dicir, están formados por dúas subunidades idénticas) con pesos moleculares de 130, 134 e 150 kDa, respectivamente (un kDa = 1000 unidades de masa atómica). iNOS e nNOS son enzimas citosólicos, mentres que eNOS é un enzima de membrana.

Tódalas formas conteñen catro grupos prostéticos (moléculas pequenas que poden estar unidas covalentemente ou non covalentemente a unha proteína e que a capacitan para cumprir algunha función biolóxica específica): flavina adenina dinucleótico (FAD), flavina mononucleótido (FMN); tetrahidrobiopterina ( $H_4B$ ) e ferro protoporfirina IX (grupo hemo). A resolución da estrutura dunha parte de eNOS por difracción de raios X, cunha resolución de 1,95 Å, puxo de manifesto que existe tamén un átomo de Zn coordinado por catros restos cisteínicos na interfase dos dímeros.

A topoloxía das subunidades represéntase esquematicamente na Fig. 3. Cada subunidade está dividida en dous dominios aproximadamente iguais: o **dominio reductasa** ( $NOS_{red}$ ) no  $-COOH$  terminal e o **dominio osixenasa** ( $NOS_{ox}$ ) no  $-NH_2$  terminal. No primeiro encóntranse FAD e FMN, así como un centro de ancoraxe de NADPH, a fonte de electróns.  $NOS_{ox}$  contén o grupo hemo,  $H_4B$  e o punto de ancoraxe do substrato (L-arxinina). O papel do dominio reductasa consiste en promover electróns desde NADPH ata o dominio osixenasa. Esta transferencia de electróns require o enlace de **calmodulina**, **CaM**, que é unha proteína reguladora do calcio intracelular. Probablemente esta proteína, cando se ancora na súa situación próxima á zona interdominio,

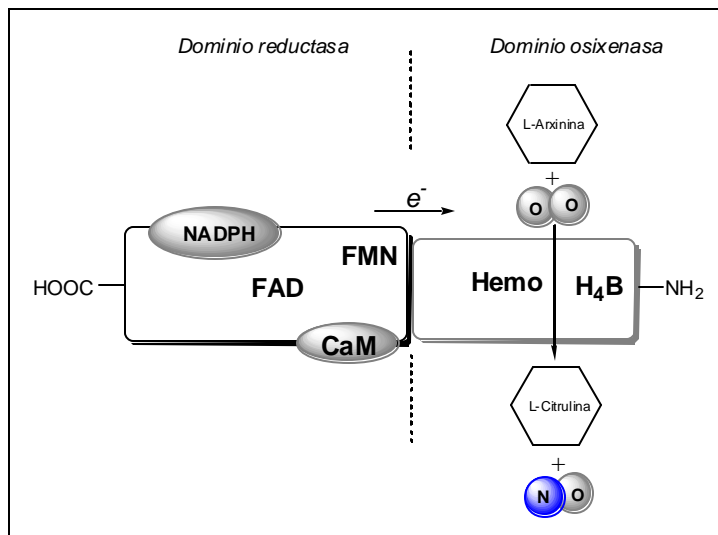
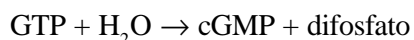


Figura 3.- Topoloxía esquemática da sintasa do óxido nítrico.

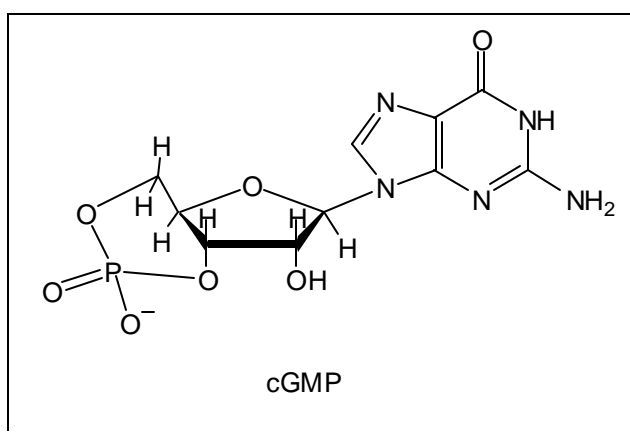
provoca unha modificación estrutural que afecta á posición relativa de  $\text{NOS}_{\text{red}}$  e  $\text{NOS}_{\text{ox}}$ , o que favorece o intercambio de electróns entrámbolos dominios. Hai poucas dúbidas de que o grupo hemo xoga o papel central na catálise da síntese do NO.

## 8.- FUNCIONES BIOLÓXICAS DO NO

As claves neste campo, que levaron a algúns dos seus protagonistas ó Premio Nobel de Medicina en 1998, tiveron lugar entre os últimos anos da década dos 70 e os primeiros da década dos 80. Así, en 1977, Ferid Murad, un bioquímico da Universidade de Virxinia, e os seus colegas, demostraron que o NO e varios axentes produtores do óxido como a nitroglicerina, eran quen de activaren a forma soluble do enzima *guanilato ciclase soluble (sGC)*. Este enzima cataliza a conversión de *trifosfato de guanosina (GTP)* en *monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)*:



cGMP (esquema V) pode activar unha proteína quinasa que fosforila os transportadores de  $\text{Ca}^{2+}$ , o que provoca que o este ion sexa secuestrado, reducindo drasticamente a súa concentración. Dado que este catión alcalinotérreo é necesario para a contracción muscular, se a devandita redución de concentración se leva a cabo nunha célula do tecido muscular, a célula reláxase.



Esquema V

En 1980 o farmacólogo Robert F. Furchgott de a Universidade do Estado de Nova York e os seus colegas, observaron que a acetilcolina interacciona co endotelio vascular (a capa celular que tapiza as paredes dos vasos sanguíneos), o que estimula a excreción do que chamaron **factor de relaxación derivado do endotelio (EDRF)**, que cando se difunde ata a capa veciña de células musculares provoca a súa relaxación.

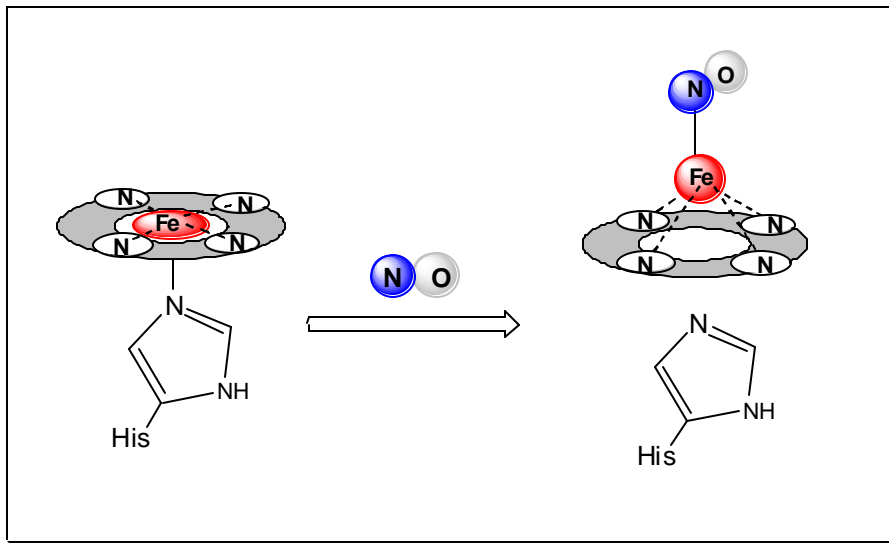
En 1986 Louis J. Ignarro, un farmacólogo da Universidade de California que traballara anteriormente na formación fisiolóxica de nitrosotiois, e Salvador Moncada, que participou tamén na análise do mecanismo de xeración de NO polos enzimas NOS, demostraron de xeito independente (e posiblemente de forma máis categórica Moncada aínda que a Fundación Nobel non o considerou así) que o EDRF, no canto de ser unha molécula grande e moi inestable como se pensaba ata o momento, era NO ou algún derivado fisiolóxico do óxido que funcionaba como fonte de NO. Hoxe sábese que o óxido nítrico é un mensaxeiro intercelular ubicuo en vertebrados, que modula, entre outras, a presión sanguínea, a actividade neuronal e os sistemas de defensa ante a invasión de axentes patóxenos. Desequilibrios na produción do NO no transcurso destas funcións poden ter efectos deletéreos. Sen embargo, o NO non é un mensaxeiro intercelular clásico; é dicir, do tipo que viaxa “agochado” por un transportador que unicamente o libera cando se encontra cun receptor de membrana específico. Pola contra, pola súa natureza molecular simple e a súa limitada polaridade, o óxido nítrico difúndese libremente a través das membranas (ten un coeficiente de difusión que é 1,4 veces o do dióxixeno) e os seus efectos biolóxicos están determinados pola súa propia reactividade.

A química biolóxica do NO pode resumirse aceptablemente tomando como base catro reaccións: **a) a súa destrución por reacción con oxihemoglobina; b) a súa transformación en peroxonitrito por reacción co ión superóxido; c) a formación de S-nitrosotiois e d) a activación do enzima sGC** descuberta por Murat, como se comentou anteriormente.

De todos estes procesos, a activación do enzima sGC é a reacción clave á hora de entender unha boa parte dos efectos fisiolóxicos beneficiosos do óxido nítrico, en particular a súa **capacidade para regula-la presión sanguínea** e o seu papel como **neurotransmisor**, polo que analizaremos este enzima con máis detalle.

sGC é un heterodímero formado por unha subunidade a e unha subunidade b. O NO realiza a súa función activadora sobre o enzima enlazándose a un grupo hemo situado no terminal N da subunidade b. De acordo con estudos espectrais sobre sGC, inicialmente o grupo hemo contén Fe<sup>II</sup>

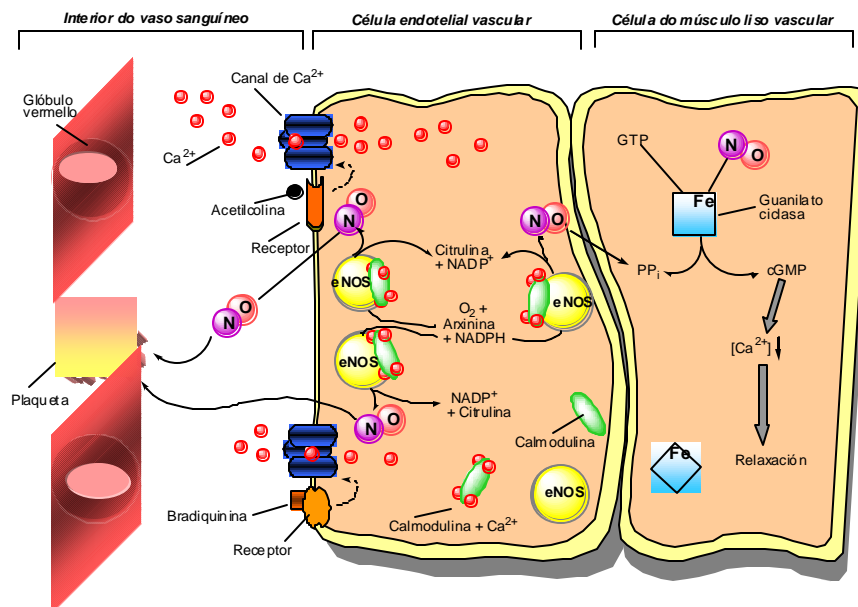
pentacoordinado. Esas mesmas fontes apuntan a que o quinto ligando, situado na única posición apical ocupada, é unha histidina. A coordinación do NO ó ferro mantén a pentacoordinación, polo que o ligando histidínico debe ser desprazado da esfera de coordinación do metal, tal como se indica na Fig. 4. A disociación deste ligando crese que é o gatillo que dispara a activación do enzima.



*Figura 4.- Efecto da coordinación do NO ó ferro na guanilato ciclase.*

Unha consecuencia desta reacción do óxido nítrico coa *sGC* é a súa capacidade para regula-la presión sanguínea e a agregación plaquetaria. Ámbolos procesos son o resultado dun coidadoso control na produción do óxido por parte de eNOS.

As paredes arteriais e, en xeral, as dos vasos sanguíneos, están formadas por tres capas de diámetro progresivo. A capa máis interna en contacto co sangue está formada polas células endoteliais, mentres que a capa de células musculares envolve o endotelio. A acción do óxido nítrico sobre estas dúas capas máis internas e contiguas esquematízase na Fig. 5.



**Figura 5.-** Acción do NO sobre as células dos vasos sanguíneos.

Alguns mensaxeiros químicos como, por exemplo, a acetilcolina [ $\text{CH}_3\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ] ou certas hormonas enlázanse a un receptor das membranas das células endoteliais, o que provoca a apertura dos canais de calcio e xera un fluxo deste catión cara ó interior da célula. Este fluxo, pola súa parte, xera calmodulina que, como xa se indicou, é capaz de activar eNOS. O enzima xera NO que se difunde libremente, tanto cara ó interior dos vasos sanguíneos, como cara ás células musculares adxacentes ás do epitelio. No primeiro caso, interacciona coas plaquetas e reduce a súa inter-agregación e a súa adhesión ás células endoteliais. No segundo caso, no interior das células musculares, activa a sGC 200 veces por riba da súa actividade basal. Como xa comentamos, este enzima cataliza, en presenza de  $\text{Mg}^{2+}$  ou  $\text{Mn}^{2+}$ , a transformación de 5'-trifosfato de guanosina (GTP) en 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, esquema V) e Ppi (ión difosfato).

Unha vez que, baixo a influencia catalítica de sGC, se incrementa a concentración de cGMP, este activa a fosforilación dos transportadores de  $\text{Ca}^{2+}$ , o que provoca que o ión sexa secuestrado nas estruturas intracelulares das células musculares. Como a contracción desas células necesita  $\text{Ca}^{2+}$ , o músculo do endotelio se relaxa e a presión sanguínea diminúe.

A acción do medicamento VIAGRA para tratar a impotencia masculina baséase no mesmo mecanismo relaxador das células musculares que tapizan

as veas e arterias do pene e o tecido esponxoso do mesmo, de forma que o sangue flúe a ese tecido e provoca finalmente a erección.

Como acabamos de describir, cGMP é o responsable último da relaxación das células musculares. Pero cGMP pode ser hidrolizado a GMP, que é inactivo, por un enzima chamado *fosfodiesterasa-5 (PDE5)* presente no pene. De acordo cos farmacólogos, sildenafil citrato, o principio activo de VIAGRA e cGMP parécense, polo que o enzima *PDE5* confunde ambos e fíxase ó primeiro aínda que non pode hidrolizalo, polo que queda atrapado sen desprenderse do falso substrato. Desesta forma, cGMP ten unha vida media fisiolóxica maior e as posibilidades de relaxación muscular incrementáanse (ver Fig. 6).

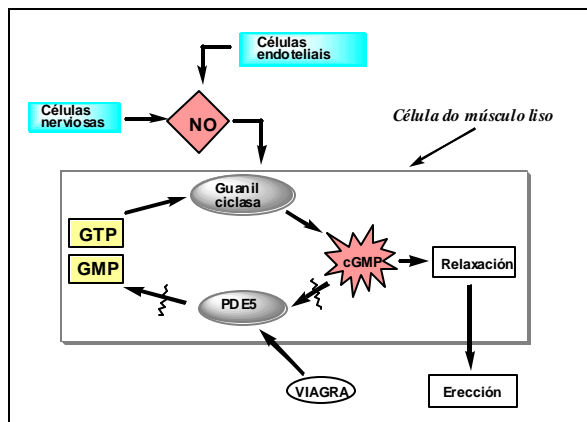


Figura 6.- Interrupción do ciclo de cGMP por acción da VIAGRA.

## BIBLIOGRAFÍA

- R. P. Wayne, "Chemistry of Atmospheres", Oxford Science Publications, 2ª Ed., 1991.
- P.L. Feldman, O.W. Griffith e D.J. Stuehr, *Chem. Eng. News*, 20 (1993) 26.
- S. Pfeiffer, B. Mayer e B. Hemmens, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38 (1999) 1715.
- E.W. Ainscough e A.M. Brodie, *J. Chem. Ed.*, 72 (1995) 686.
- R. Franco e A.S. Pereira, *Química*, 58 (1995) 30.
- J.F. Kerwin, J.R. Lancaster e P.L. Feldman, *J. Med. Chem.*, 38 (1995) 4343.
- B. Mayer e B. Hemmens, *TIBS*, 22 (1997) 477.
- C.S. Raman, H. Li, P. Martásek, V. Král, B.S.S. Masters e T.L. Poulos, *Cell*, 95 (1998) 939.
- Z.F. Kanyo, L.R. Scolnick, D.E. Ash e D.W. Christianson, *Nature*, 383 (1996) 554.