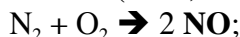


Ist etwas Chemie notwendig zum Denken? NO·

Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin, 12. Oktober 1998

NO, diesmal nicht das Gegenteil von YES

Bildung in der Luft bei hohen Temperaturen (Blitz, Motoren, Verbrennungen):

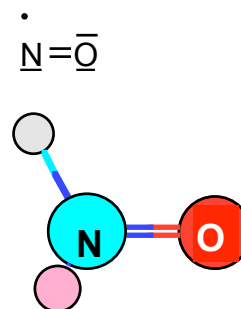


Gleichgewichtskonstante: $K = [\text{NO}]^2 / \{[\text{N}_2] \cdot [\text{O}_2]\}$

$K(298 \text{ K}) = 4.5 \times 10^{-31}$; bei Raumtemperatur praktisch nichts.

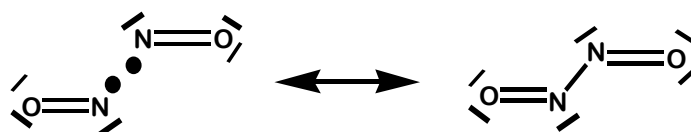
$K(2300 \text{ K}) = 1.65 \times 10^{-3}$, bei hohen Temperaturen recht viel

Im Sonnenlicht:



Stickstoffmonoxid, NO, MG. 30,01 g/mol. Farbloses, giftiges, nicht brennbares Gas, Dichte 1.34 kg/m^3 (0° , 1013 hPa), relative Dichte (Luft=1) 1.037; Schmp. -164° , Sdp. -152° , kritische Temp. -93° , kritischer Druck 65,5 bar, kritische Dichte 0,52, in Wasser nur wenig ($73,4 \text{ ml/l}$ bei 0°) löslich (EN-Differenz 0,5, fast wie zwischen C und H). NO wird von Luftsauerstoff sofort zu braunrotem Stickstoffdioxid: $2 \text{NO} + \text{O}_2 \rightarrow 2 \text{NO}_2$ oxidiert.

NO entsteht als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Salpetersäure (durch Oxidation von NH_3) und im Laboratorium durch Einwirkung von Cu auf mässig konzentrierte HNO_3 unter Luftabschluss NO steht im dynamischen Gleichgewicht mit seinem Dimeren: $2\text{NO} \rightleftharpoons \text{N}_2\text{O}_2$; bei tiefen Temperaturen liegt bevorzugt N_2O_2 (planar) vor.



Die Bildung von NO_2 aus NO

NO enthält ein *ungepaartes Elektron*, ist deshalb sehr reaktiv (keine volle Edelgasschale, ungewöhnliche Oxidationszahl). Stoffe mit ungeraten Elektronen nennt man *Radikale* - deshalb ist das Molekül so reaktiv!!!

Kohle, Magnesium und Phosphor brennen in NO weiter (unter Spaltung der N,O-Bindung und Verbrauch des Sauerstoffs).

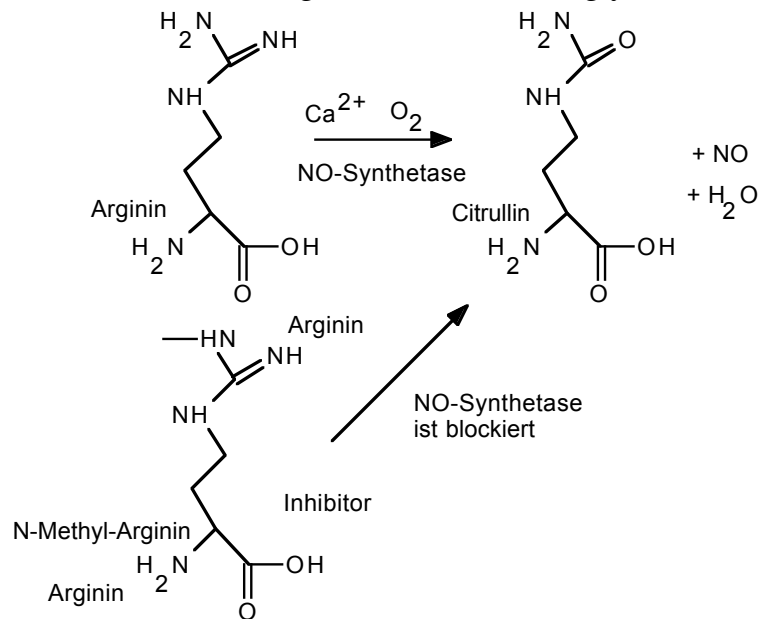


T+

(sehr giftig)
MAK 25
ppm,

Yes, NO synthetisieren wir selbst

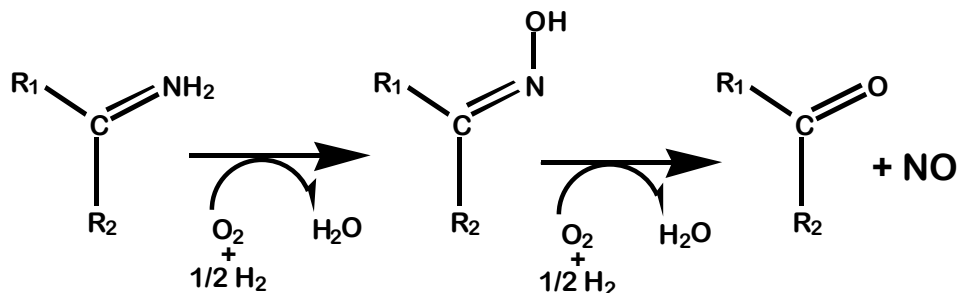
1977 wurde von *Ferid Murad* (NP 1998) in Houston gefunden, dass Nitroglycerin NO freisetzt. NO als gefässent-spannender Faktor war damit gefunden. *Robert F. Furchgott* (NP 1998) aus New York fand 1980, dass in den menschlichen Zellen das Enzym NO-Synthetase im Endothel, dem Epithel aus plattenförmigen Zellen, das die Innenwände der Blutgefäße auskleidet, von der sehr stickstoffhaltigen und basischen Aminosäure Arginin Stickstoffmonoxid abspaltet (siehe Schema). NO ist ein *lipophiles* Gas und ein unüblich *kleines Molekül* und kann somit sehr rasch durch die Membranen der einen Zellen zur nächsten Zelle diffundieren und dort ebenfalls lokal wirken. Die Umgebung eines Rezeptors wird beeinflusst – ein wichtiger Prozess für das Lernen¹. Das NO bindet sich an das Enzym Guanyl-Cyclase, welches cyclisches GMP² produziert, eine Substanz, die das Myosin aktiviert. Myosin wird als molekularer Motor bezeichnet, der chemische Energie in mechanische Energie umwandeln kann. Es bewirkt, dass die zusammenziehenden Elemente voneinander gleiten und sich der Muskel entspannt.



NO kommen somit im Blutkreislauf zwei wichtige Funktionen zu: Es ist der Torhüter der Blutflusses und reguliert den Blutdruck. Es verhindert die Kontraktion der Zellen in der Wand der Blutgefäße und steuert auf diese Weise den Durchfluss und den Druck der Gefäße. Gleichzeitig hemmt NO die Blutgerinnung, indem es die Aktivierung der für die Gerinnung verantwortlichen Blutplättchen inhibiert – es verhindert Thrombosen.

NO entspannt die Muskeln

NO ist ein *Schlüssel- Messenger- Molekül* in unserem Stoffwechsel. Auch im Gehirn, dem Ort der grössten Ansammlung von Nervenzellen, ist NO nachgewiesen worden. Wird N-Methyl-Arginin, ein Inhibitor, gegeben, dann funktioniert wohl noch das Kurzzeit- nicht mehr aber das Langzeitgedächtnis. Im Gegensatz zu den anderen Neurotransmittern wird NO nicht in Vesikeln gespeichert, sondern *sofort bei Bedarf* produziert (Zellmembranen sind keine Barriere!).

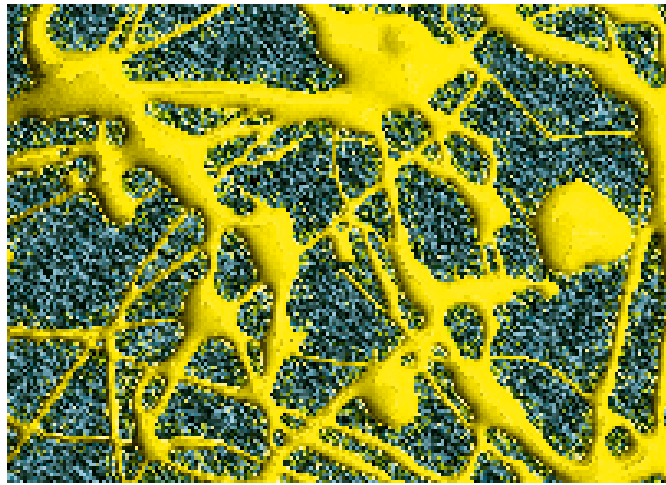


Die biochemische Bildung von NO aus der Aminosäure Arginin

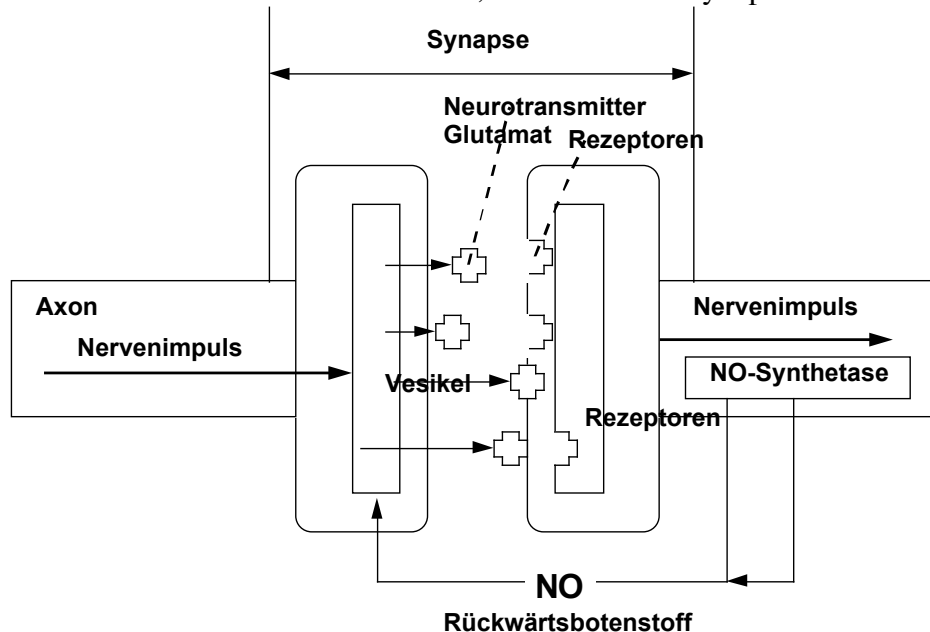
¹ Davidson Clive, Gas on the brain, New Scientist, 3 October 1998, p.37

² GMP: Guanosyl Mono-Phosphat

Stickstoffmonoxid, früher als Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF) bezeichnet, entsteht im Organismus aus der Aminosäure L-Arginin und wirkt als in den Blutgefäßen, im Gehirn und im Magen-Darm-Trakt. 1986 konnte von *Louis J. Ignarro* (NP 1998) in Los Angeles mit brillanten Experimenten gezeigt werden, dass EDRF identisch NO ist.



Nervenzellen mit Axonen, Dendriten und Synapsen



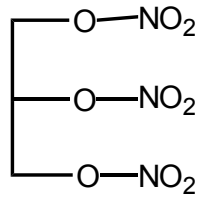
NO, ein Schlüssel zum Gedächtnis und Geruch

Bei der Synapse ist heute die so genannte Rückwärts - Hypothese im Vordergrund. Diese geht davon aus, dass bei einem Nervenreiz der Botenstoff (Neurotransmitter, Messenger) Glutamat aus den Vesikeln freigesetzt wird, über den synaptischen Spalt geht, am Rezeptor andockt und dort den Nervenreiz weiterleitet. Dabei wird das Enzym NO- Synthetase angeregt, welches NO produziert. Dieses NO geht zum präsynaptischen Teil zurück und stimuliert die Ausschüttung von Glutamat, verstärkt somit den Nervenreiz mit einer *positiven Rückkopplung*. Man weiss nun, dass ein ankommendes Signal in einer öfters gebrauchten Leitung viel leichter weitergeleitet wird - das erfahren wir als Gedächtnis. Dieser als *Long - Term - Potentiation* (LTP) bekannte Effekt ist also mindestens zum Teil für unser Gedächtnis verantwortlich. Die *Halbwertszeit* von NO im Gehirn beträgt ca. 5 Sekunden!! – dann wird es zu Nitrit oder Nitrat. NO wirkt als *Neurotransmitter* (Informationsüberträger) zwischen Nervenzellen und hilft bei dem korrekten Aufbau von Nervenverbindungen. Lernen und Gedächtnis, Nahrungsaufnahme, sowie Schlaf- und Wachzustände. Lernen, so vermutet man,

beruht auf der Verstärkung der Verbindung zweier oder mehrerer Nervenzellen. Wenn Nerven des Gehirns oder des peripheren Nervensystems verletzt oder zerstört werden, wird die NO-Synthetase aktiviert. Welche Aufgabe das gebildete NO dann zu erfüllen hat, ist noch nicht geklärt.

NO ist wichtig für unser *Geruchsempfinden* und die Kapazität verschiedene Gerüche unterscheiden zu können.

Ein Medikament aus einem Sprengstoff?? NO



Glycerintrinitrat
falsch:

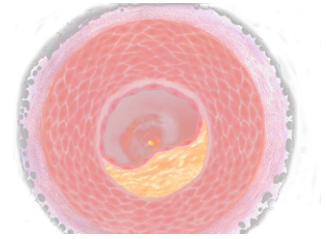
Nitroglycerin

Bei der Artherosklerose besteht eine reduzierte Fähigkeit des Endothels NO zu produzieren. Die Arterien sind verengt.

Nitroglycerintabletten (chemisch korrekt: Glycerintrinitrat, ein brisanter Sprengstoff), aus denen in den Blutgefäßen innert Sekunden NO freigesetzt wird, werden seit Beginn des Jahrhunderts als wichtiges

Therapeutikum in der Herz - Kreislauf - Medizin eingesetzt, obwohl deren Wirkungsmechanismen erst seit kurzem bekannt sind (Nobelpreis 1998).

Blutgefäße werden zentral zur Verengung angeregt und lokal durch das NO erweitert. Die Bluthochdruck- Erkrankung ist mindestens zum Teil ein lokaler Mangel an Stickstoffmonoxid.



NO als Abwehr

Eine wichtige Aufgabe hat NO auch im *Immunsystem*. Manche in den Körper eindringenden Bakterien und Parasiten produzieren Giftstoffe, die eine Gruppe von Immunzellen aktivieren. Diese *Makrophagen* genannten Zellen zerstören die Eindringlinge, indem sie unter anderem NO freisetzen. Das NO diffundiert durch die Hülle der Bakterien oder Parasiten und blockiert für ihr Überleben wichtige, eisenhaltige Enzyme. Ob diese Abwehr auch bei der Tumorbekämpfung eine Rolle spielen kann, ist noch offen.

Diese *antimikrobiellen Wirkungen* waren schon früh in der Geschichte der Menschheit bekannt; bereits die Sumerer benutzten zur Konservierung von Fleisch Nitratsalze (NO_2^-), aus denen während der Lagerung NO entstehen kann. Dadurch wird zum Beispiel der fast überall im Boden vorkommende Erreger von Lebensmitteln *Botulinus clostridium* abgetötet. Fleisch, welches mit Nitriten gepökelt ist, wird oder bleibt rot, als Folge der Reaktion von NO mit dem Muskelmyoglobin.

Zu viel NO ist schädlich

Doch die oft segensreiche Wirkung des NO kann manchmal auch zu viel des Guten sein. Wie man heute weiss, sind einige der entzündlichen *Autoimmunkrankheiten* oder *Abwehrreaktionen* nach Organtransplantationen auf die nicht mehr regulierbare Überproduktion von NO zurückzuführen. Bei einigen Bakterieninfektionen produzieren die Makrophagen und Enzyme in Zellwänden der Blutgefäße so viel NO, dass die Blutgefäße entspannt werden, was sich dann als *septischer Schock* zeigt.

NO verursacht durch *Bindung an das Hämoglobin* (Bindung am Eisen statt Sauerstoff) das *Blue-Baby - Syndrom*, eine Krankheit, die bei zu grosser Nitrat- oder Nitrit- Aufnahme vor allem bei Säuglingen beobachtet werden kann. Auch hier wird also NO an Eisenionen (Fe^{2+}) gebunden, wie bei den Enzymen der Bakterien oder Parasiten.

NO bei der Fortpflanzung

Auch in einem so wichtigen Prozess, wie der *Fortpflanzung* spielt NO zu verschiedenen Zeitpunkten eine Rolle. NO stimuliert die Synthese eines für das Paarungsverhalten wichtigen Hormons und stabilisiert durch *Regulation des Gefäßdruckes* im Corpus cavernosum, die Peniserektion. Die Kenntnisse um NO waren somit auch die Voraussetzung für neue Mittel gegen Impotenz. Anschliessend sorgt NO für die Versorgung des Embryos, indem es den Blutfluss durch die Placenta regelt und vermutlich bei der Ruhigstellung der Gebärmuttermuskulatur während der Schwangerschaft hilft.

NO Analyse

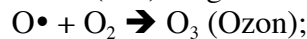
Dass die Analyse von NO wichtige diagnostischen Wert hat, geht aus den wichtigen Kenntnissen um Mangel und Überschuss hervor (Asthma, Colitis etc.)

Die Umwelt hat mit NO Probleme, und wir damit

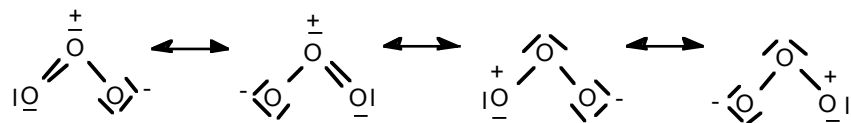
Stickstoffmonoxid, in heissen Verbrennungsprozessen aus Luft mit der Reaktion $\text{N}_2 + \text{O}_2 \rightarrow 2 \text{NO}$ gebildet (siehe Gleichgewichte), ist verantwortlich für die Bildung von *Smog*:



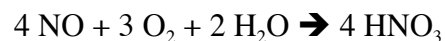
Der Sauerstoff mit ungepaartem Elektron ($\text{O}^\bullet$) reagiert weiter:



Die möglichen Resonanzstrukturen mit der Ladung O^+ erklärt die Reaktivität:



Ozon ist das potenteste Oxidationsmittel in der Luft für organische Substanzen (VOC, volatile organic carbon), damit für die Grundsubstanzen des Smog (Acetaldehyd, Formaldehyd, Acrolein..) und für die Salpetersäure im *sauren Regen*:



Zusammenfassung

- NO kommt, wie das Wort, häufig vor.
- NO wird vor allem bei höheren Temperaturen gebildet.
- NO ist so reaktiv, wie jede Ablehnung.
- NO ist sehr giftig.
- NO ist so klein, dass es in seiner Bedeutung lange übersehen wurde.
- NO stellen wir selbst her, als Botenstoff und Informationsüberträger.
- NO ist am Aufbau unseres Gedächtnisses und der Gehirnstrukturen beteiligt – an unserer Persönlichkeit.
- NO, ohne kein Geruch.
- NO ist ein wichtiger Bestandteil unserer Abwehr.
- NO im Übermass ist schädlich.
- NO ist ganz wichtig bei der Fortpflanzung.
- NO hat eine beachtliche Bedeutung in der Ökologie.
- NO kennen wir chemisch besser als YES.

NO als so universell wirkende Substanz kann als Medikament nur dann Erfolg haben, wenn es an die richtige Stelle im Körper gebracht oder erst dort freigesetzt wird. Das macht das NO-Gas bei der Lunge, das Nitroglycerin bei den Blutgefässen und das Viagra beim Penis.

Die Zielsetzung von NO

NO als ein möglicher, exemplarischer Inhalt des Schwerpunktsfachs Biologie-Chemie?
Ich meine YES.

Kantonsschule Heerbrugg, 12. Oktober 1998
Dr. Peter Bützer