

ROLE N-ACETYLCYSTEINU V PSYCHIATRII

DOC. MUDR. ROMAN JIRÁK, CSC.

PSYCHIATRICKÁ KLINIKA 1. LF UK A VFN, PRAHA

N-acetylcystein je aminokyselina, která má v organismu antioxidační vlastnosti, a navíc je prekursorem přirozeného, tělu vlastního antioxidantu glutathionu.

VZNIK VOLNÝCH RADIKÁLŮ

Volné radikály se tvoří v těle přirozeně v průběhu metabolismu jako mezi-produkty, některé z nich mají také význam pro přenos informace (NO vede k přenosu vzruchu mezi sousedními buňkami). Volné radikály vznikají nejvíce v buněčných organelách – mitochondriích (energetická centra buněk) –, kde pak poškozují vlastní mitochondriální funkce a jsou uvolňovány do cytoplazmy. Dále jsou tvořeny i v dalších organelách – peroxisomech aj.

NÁSLEDKY PŮSOBNÍ VOLNÝCH RADIKÁLŮ

Nadměrná oxidace tkání při nadměrné tvorbě volných radikálů vede k jejich znehodnocení, degradaci a ke vzniku toxických produktů. Dochází k znehodnocení makromolekul, např. enzymů, k oxidaci lipidů buněčných membrán (vazba radikálů na nenasycené mastné kyseliny, především na kyselinu dokosaheksenovou), k oxidaci cholesterolu za vzniku oxisterolů, podílejících se na vzniku arteriosklerózy, k poškození nukleových kyselin a řadě dalších nepříznivých dějů. Volné radikály se významně uplatňují při vzniku arteriosklerózy, zhoubných nádorů, neurodegenerativních onemocnění, diabetes mellitus a dalších poruch. Mají také významný podíl na stárnutí organismu.

ENZYMY ELIMINUJÍCÍ VOLNÉ RADIKÁLY V TĚLE

Organismus je vybaven přirozenými enzymy likvidujícími volné radikály. Patří mezi ně kataláza, suoperoxiddismutáza, glutathionperoxidáza a další.

ROLE GLUTATHIONU

Důležitou látkou v odstraňování volných radikálů i dalších zplodin metabolismu a cizorodých látek (xenobiotik) je **glutathion**. Je to tripeptid, skládající se z aminokyselin gamma-glutamové, cysteinu a glycinu. Je vybaven atypickou peptidovou vazbou. Vyskytuje se ve dvou formách – redukované (GSH) a oxidované (GSSG); u druhé formy jsou spojeny dvě molekuly glutathionu disulfidovou vazbou. Za normálních podmínek výrazně převládá redukovaná forma, při oxidačním stresu se zvyšuje podíl oxidované formy. Glutathion má tyto základní funkce:

- Má přímý antioxidační účinek – likviduje peroxid vodíku za vzniku oxidované formy GSSG a vody ($2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$).
- Chrání -SH (sulfhydrylové) skupiny bílkovin, které jsou nutné pro jejich funkci (jsou to např. transportní proteiny, podílející se na zpětném vychytávání neuromediátorů, důležité enzymy jako ATPázy, enzymy sloužící k regeneraci poškozených nukleových kyselin, některé receptory a další důležité proteiny).
- Podílí se na regeneraci dalších antioxidantů, především alfa-tokoferolu (E-vitamin).
- Podílí se na odstraňování xenobiotik z těla – vytváří s nimi rozpustné sloučeniny, které se pak snadněji vylučují z těla. (Mezi xenobiotika náleží např. toxické látky z vnějšího prostředí, z potravy, farmaka, látky obsažené v cigaretovém kouři).

Glutathion je koenzym některých důležitých enzymů. Mezi ně patří např. glutathionperoxidáza, která likviduje peroxid vodíku (vyžaduje ke své funkci selen), nebo glutathion S-transferázy, které slouží k odstraňování xenobiotik.

K likvidaci nadbytečného množství volných radikálů se používá řada látek, často označovaných jako scavengery (zametače) volných radikálů. Mezi tyto látky náleží např. vitamin E (alfa-tokoferol), vitamin C (kyselina askorbová), beta-karoten, kyselina alfa-lipoová a další.

N-ACETYLCYSTEIN A GLUTAMÁTERGNÍ SYSTÉM

Významné a dosud nedocenené místo mezi scavengery volných radikálů zaujímá **N-acetylcystein**. Tato látka je dosud klinicky používána jako mukolytikum. Bylo zjištěno, že má výrazné antioxidační vlastnosti. Slouží především jako prekursor pro tvorbu glutathionu i stimulator enzymů vedoucích k regeneraci glutathionu – uvolňuje nezbytný cystein. N-acetylcystein je také modulatorem glutamatergního systému.

Glutamatergní systém je zřejmě nejrozšířenějším neuromediátorovým systémem v mozku. Je nezbytný pro paměť a učení. Na ionotropních receptorech typu NMDA (N-methyl-D-aspartátových) probíhá jeden ze základních mechanismů učení – dlouhodobá potenciace (LTP – long-term potentiation). Tento mechanismus spočívá v tom, že působením opakovaného podnětu dochází k následnému zvyšování excitačních postsynaptických potenciálů a v důsledku toho ke zvýšení neuronální plasticity – k většímu větvení neuronálních výběžků. Dostatečné množství glutamátu je nezbytné pro normální poznávací funkce. Za patologických podmínek, jako u Alzheimerovy choroby a dalších neurodegenerativních onemocnění, však se glutamát uvolňuje nadměrně. To vede k nadměrné stimulaci ionotropních receptorů typu AMPA a NMDA. Dochází k nadměrnému vstupu kalciových iontů do nervových buněk, k nadměrné aktivaci některých buněčných enzymů proteinkináz, ke zvýšené transkripci některých nežádoucích faktorů, zvyšujících apoptózu (programovanou buněčnou smrt). Při Alzheimerově chorobě je sníženo zpětné vychytávání glutamátu v některých korových oblastech, především v hippocampu, čímž se ještě zvyšuje neurotoxické působení nadměrného influxu kalcia do neuronů. To způsobuje excitotoxicitu – toxické působení nadměrného množství excitačních aminokyselin, mezi něž glutamát náleží. Mezi látky, které modulují glutamatergní systém a snižují nebezpečí excitotoxicity, patří i N-acetylcystein.

FUNKCE N-ACETYLCYSTEINU V CNS

Z experimentálních i klinických prací vyplývají následující vlastnosti N-acetylcysteinu:

- zvýšení antioxidační aktivity;
- zvýšení imunity;
- působení proti stárnutí organismu (zejména neuroprotektivní působení);
- zlepšení kognitivních (poznávacích) funkcí včetně paměti.

N-acetylcystein byl pro své předpokládané vlastnosti zkoušen u některých psychických onemocnění: Alzheimerovy choroby, impulsivních onemocnění (trichotilomanie), obsedantně-kompulzivní poruchy. U Alzheimerovy choroby a jiných neurodegenerativních onemocnění se předpokládá jako hlavní účinek antioxidační působení (u těchto chorob dochází k oxidačnímu stresu a v důsledku toho k zánětlivé reakci, ke zvýšené tvorbě patologických bílkovin, jako je beta-amyloid, a k následnému porušení plasticity neuronů a z toho vyplývající klinické symptomatice – rozvoji demence). U impulsivních poruch a obsedantně-kompulzivní poruchy je předpokládán vliv glutamatergní modulační na serotonergní systém.

Literatura u autora.

