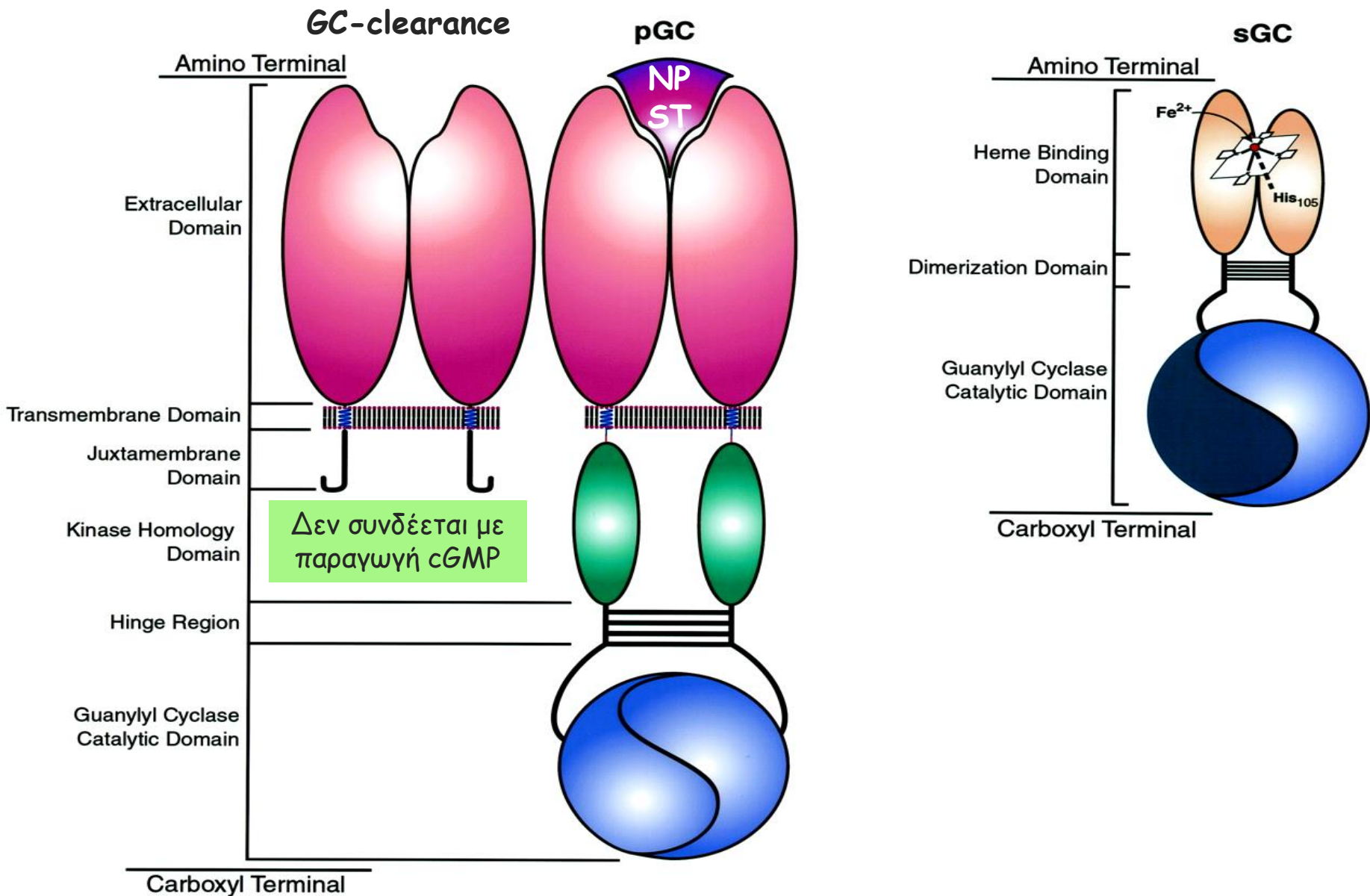
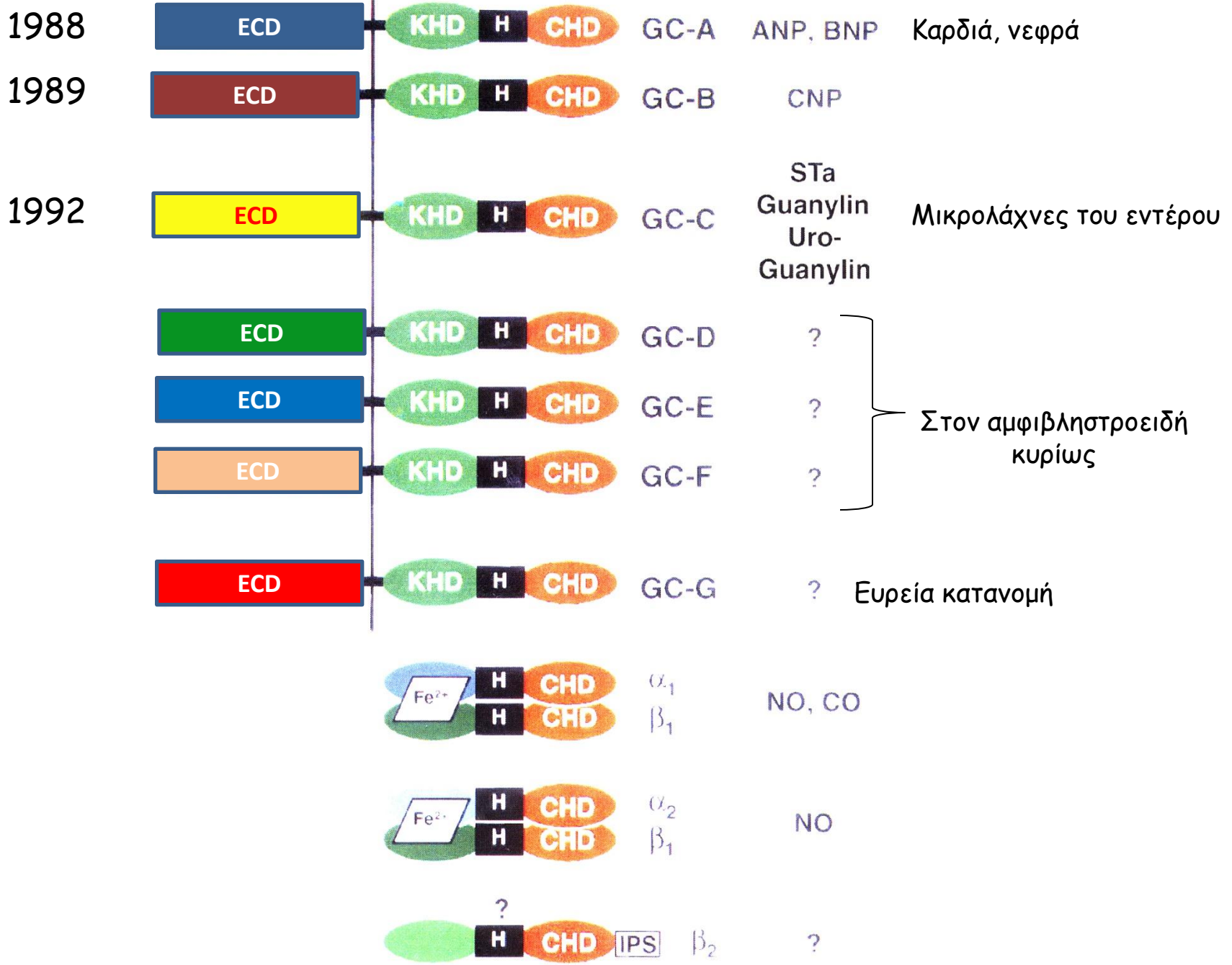
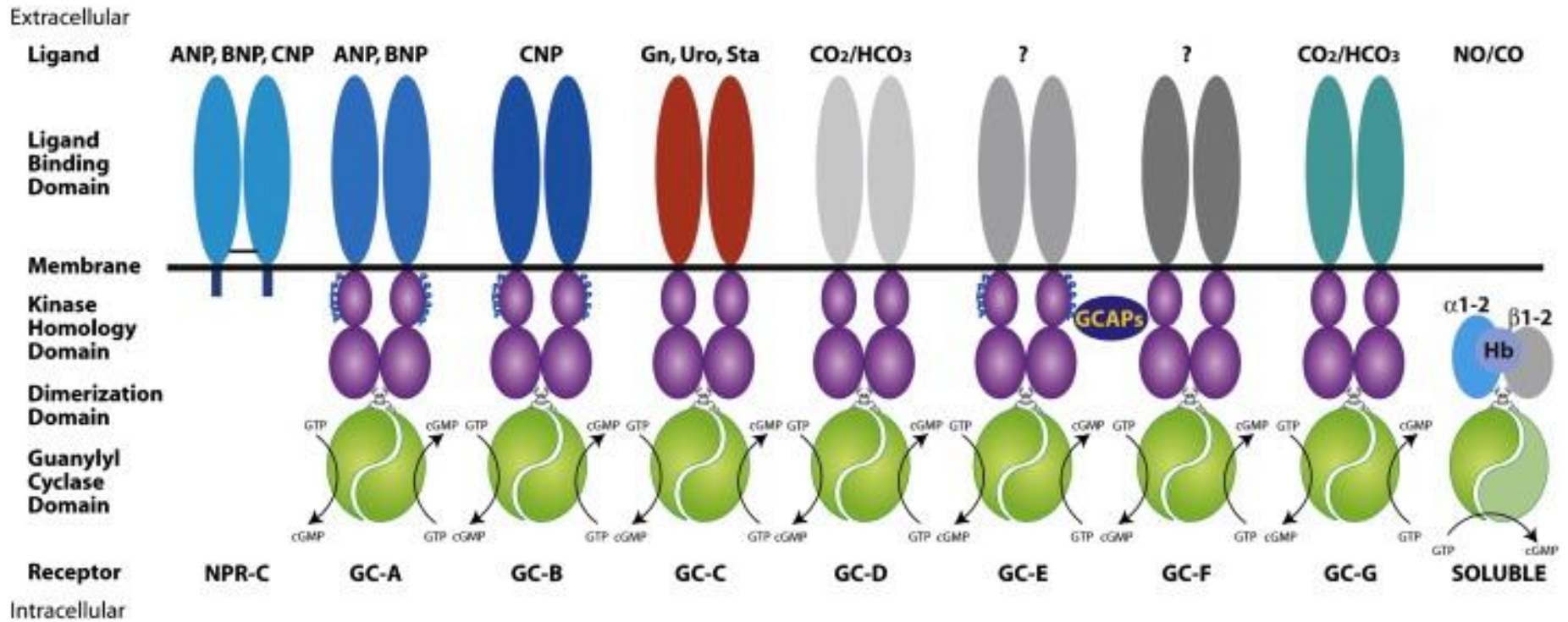


Γουανυλικές κυκλάσες και cGMP







Υποδοχείς νατριουρετικών πεπτιδίων

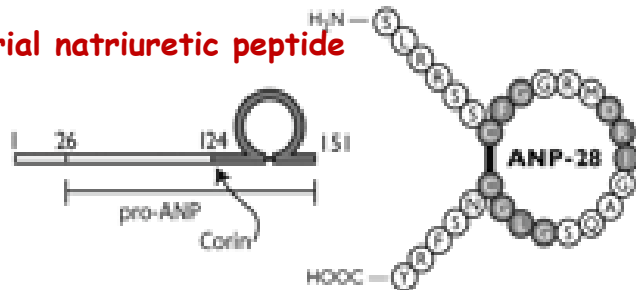
TISSUE EXPRESSION

PROTEOLYTIC PROCESSING

MATURE PROTEIN

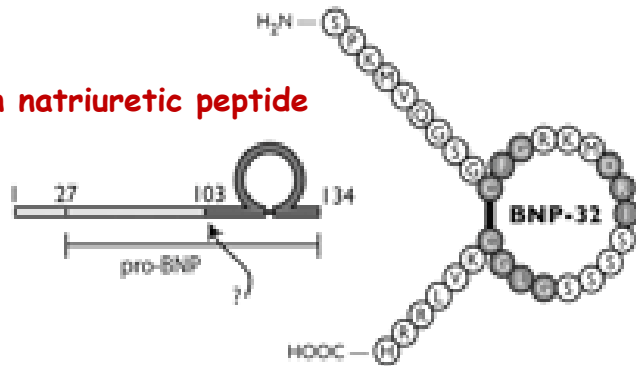
ANP: Atrial natriuretic peptide

Atria
Ventricles
Kidney



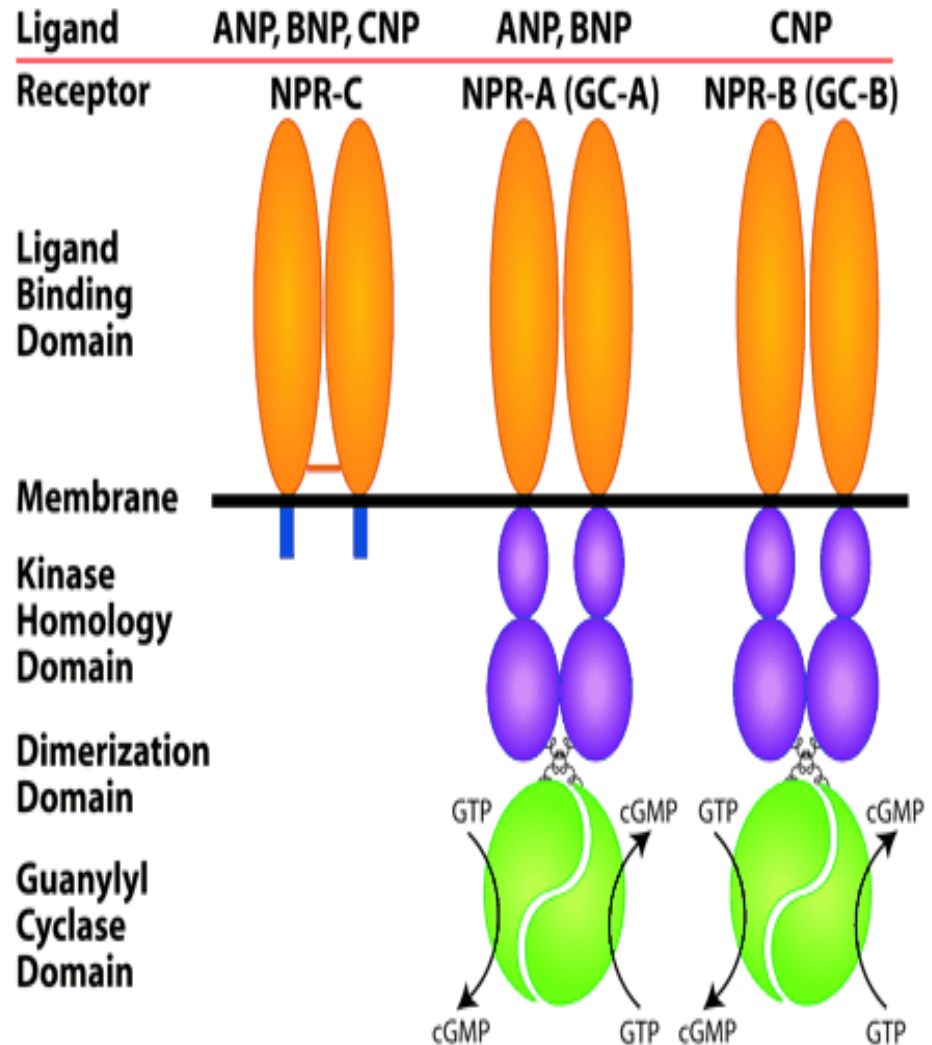
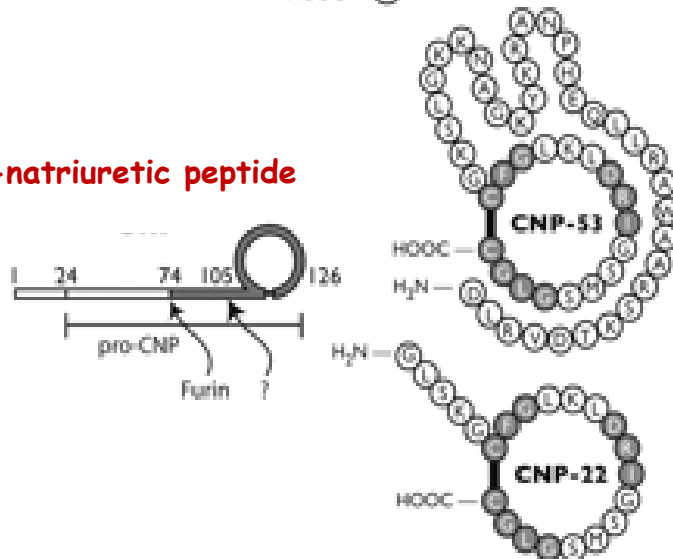
BNP: Brain natriuretic peptide

Ventricles
Atria

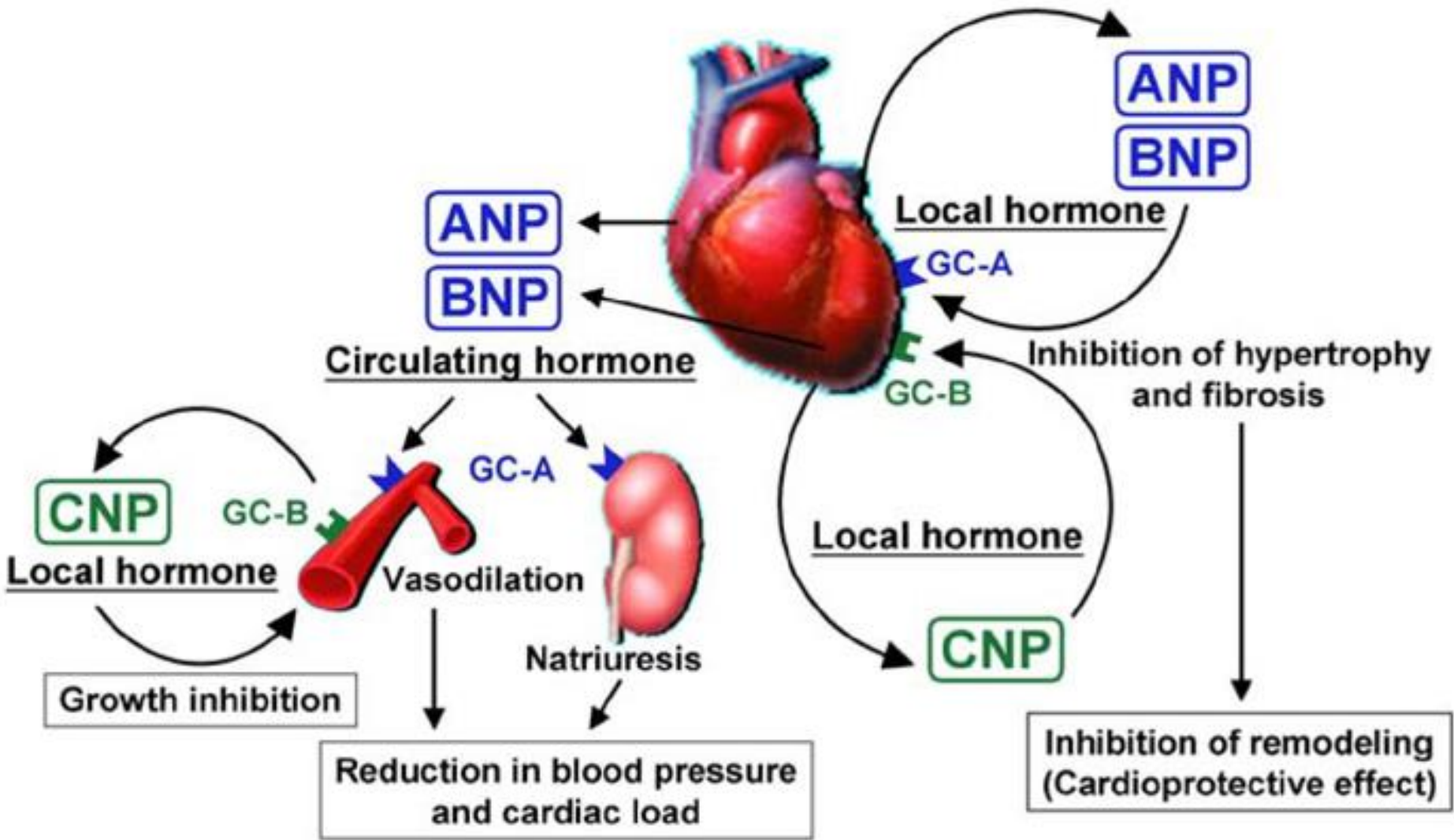


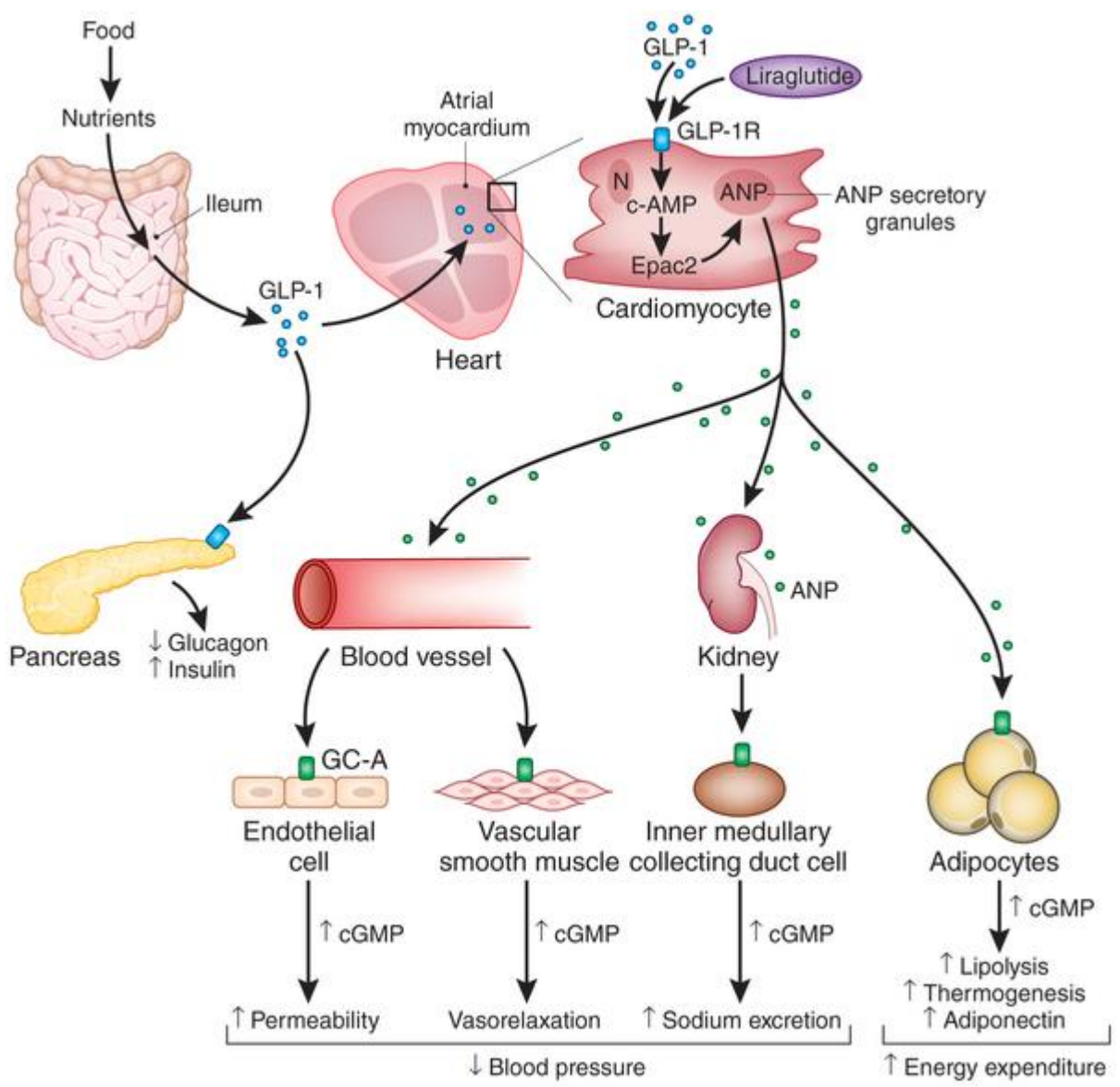
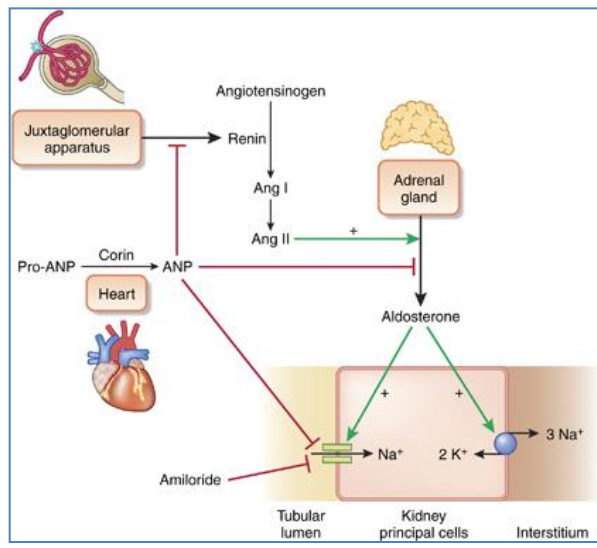
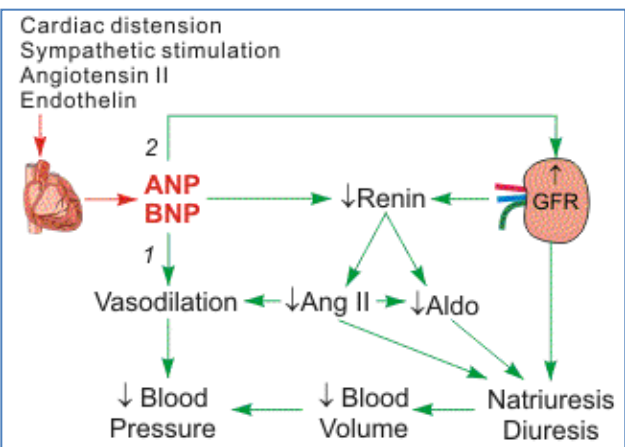
CNP: C-natriuretic peptide

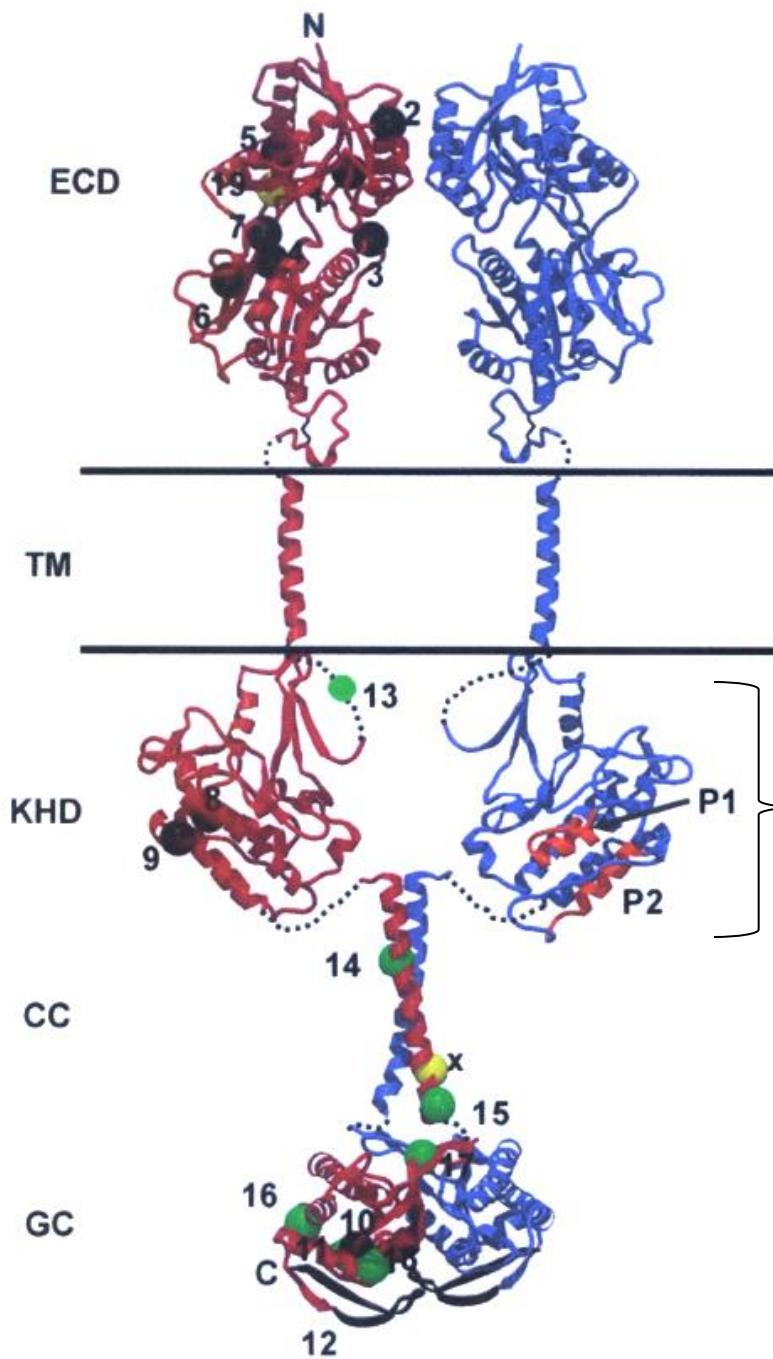
Bone
Brain
Endothelium
Heart



GC-A null : υπέρταση ανθεκτική στα άλατα, καμία αντίδραση στο ANP, καρδιακή υπερτροφία



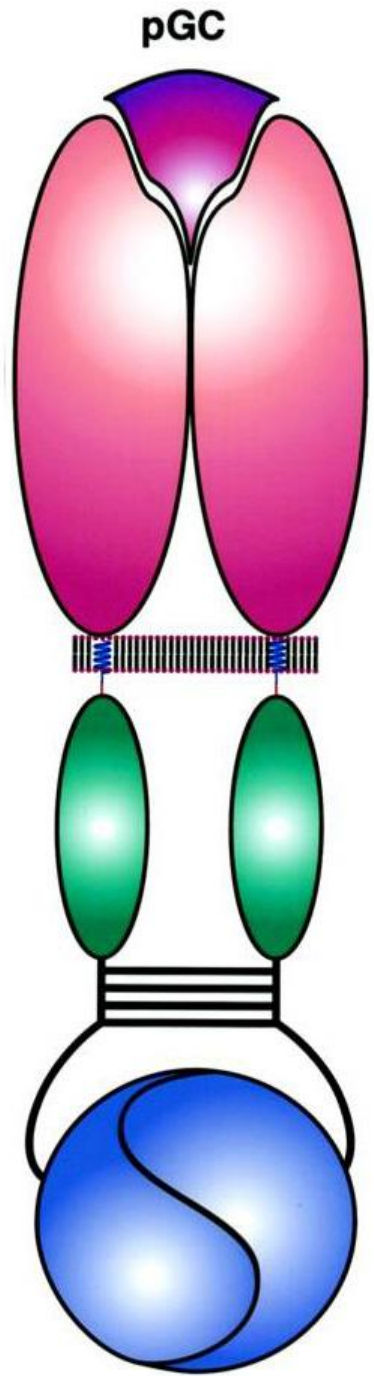




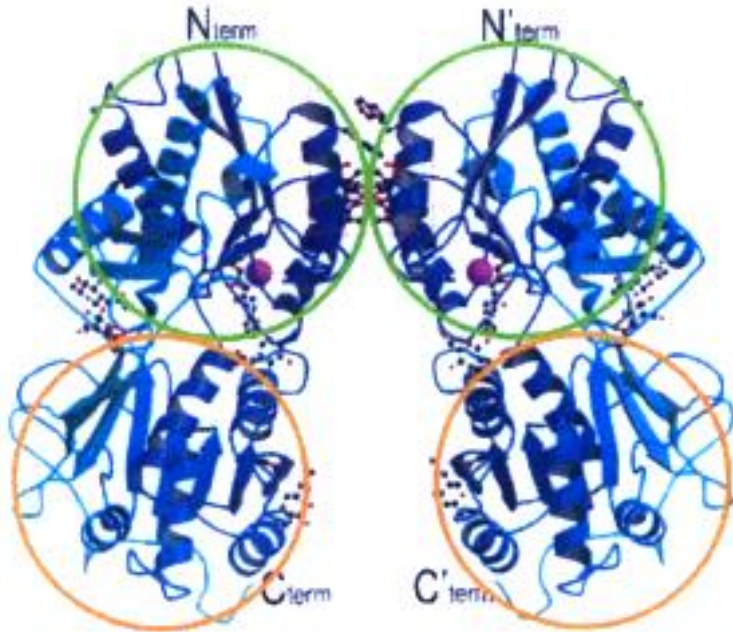
Kinase Homology Domain:

Λόγω αντικατάστασης ενός κρίσιμου αμινοξέου δεν διαθέτουν δράση κινάσης

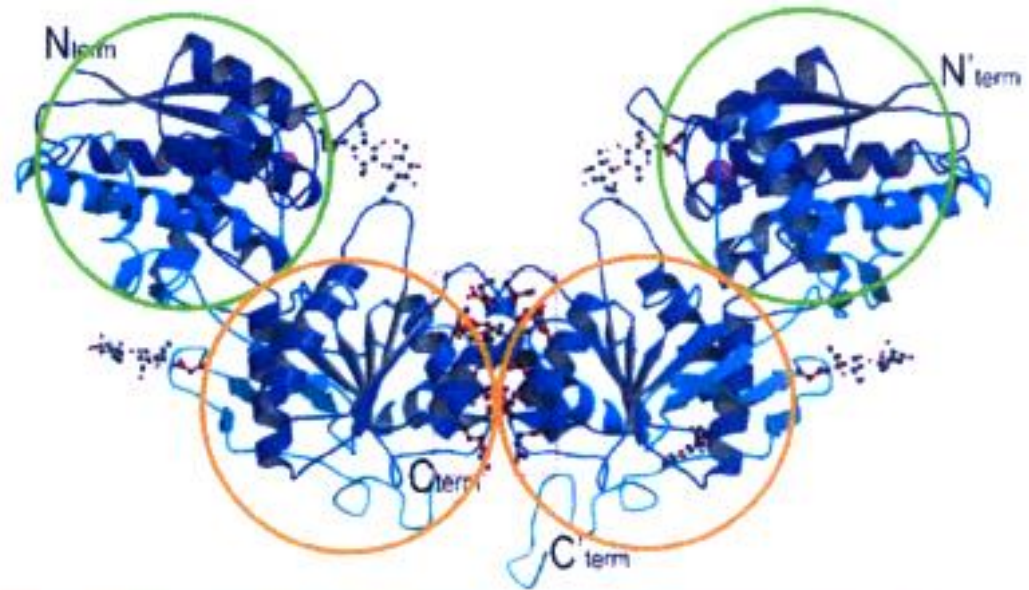
Απομάκρυνσή της εμποδίζει την ενεργοποίηση της GC



“head-to-head” dimer

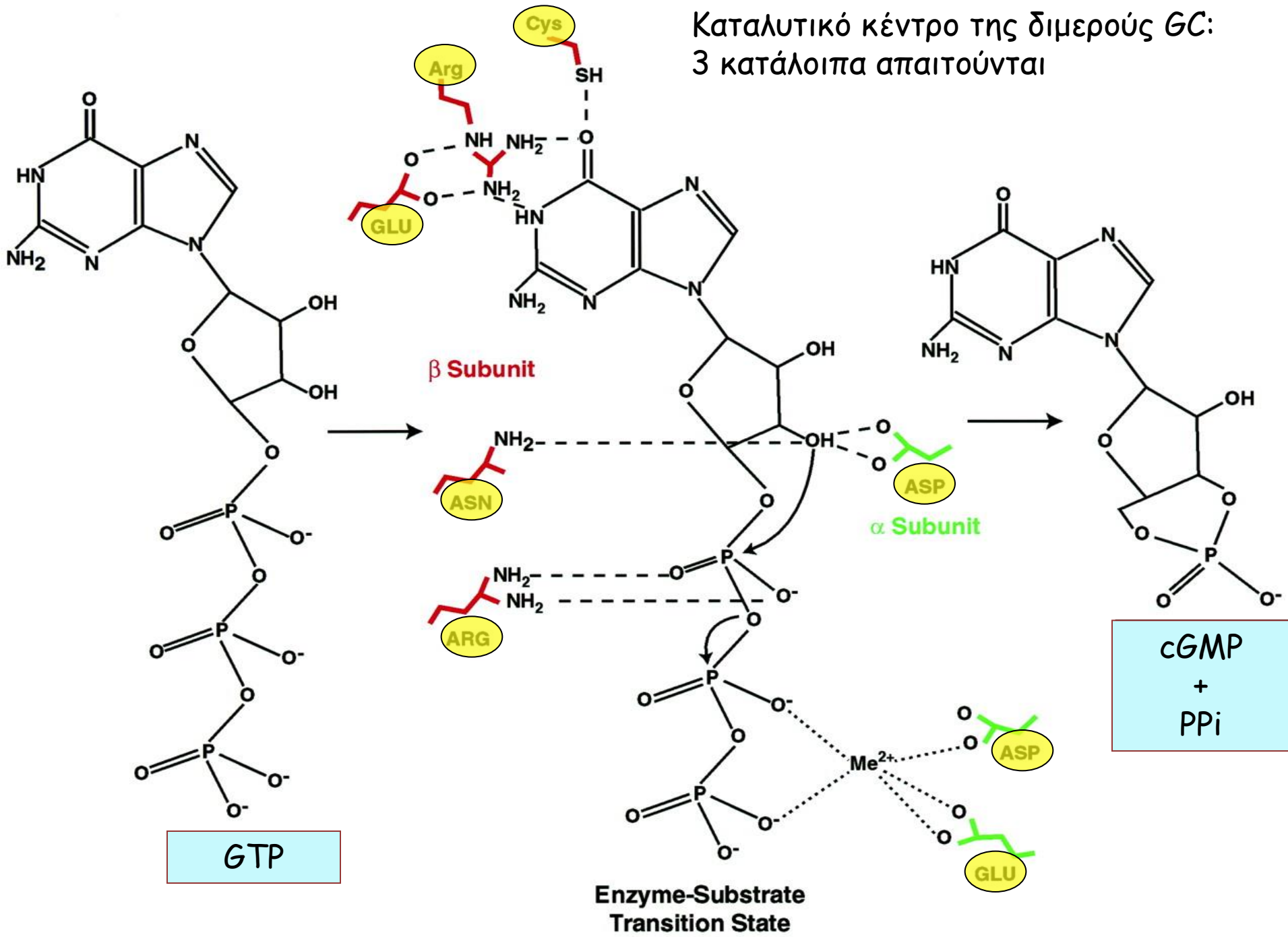


“tail-to-tail” dimers

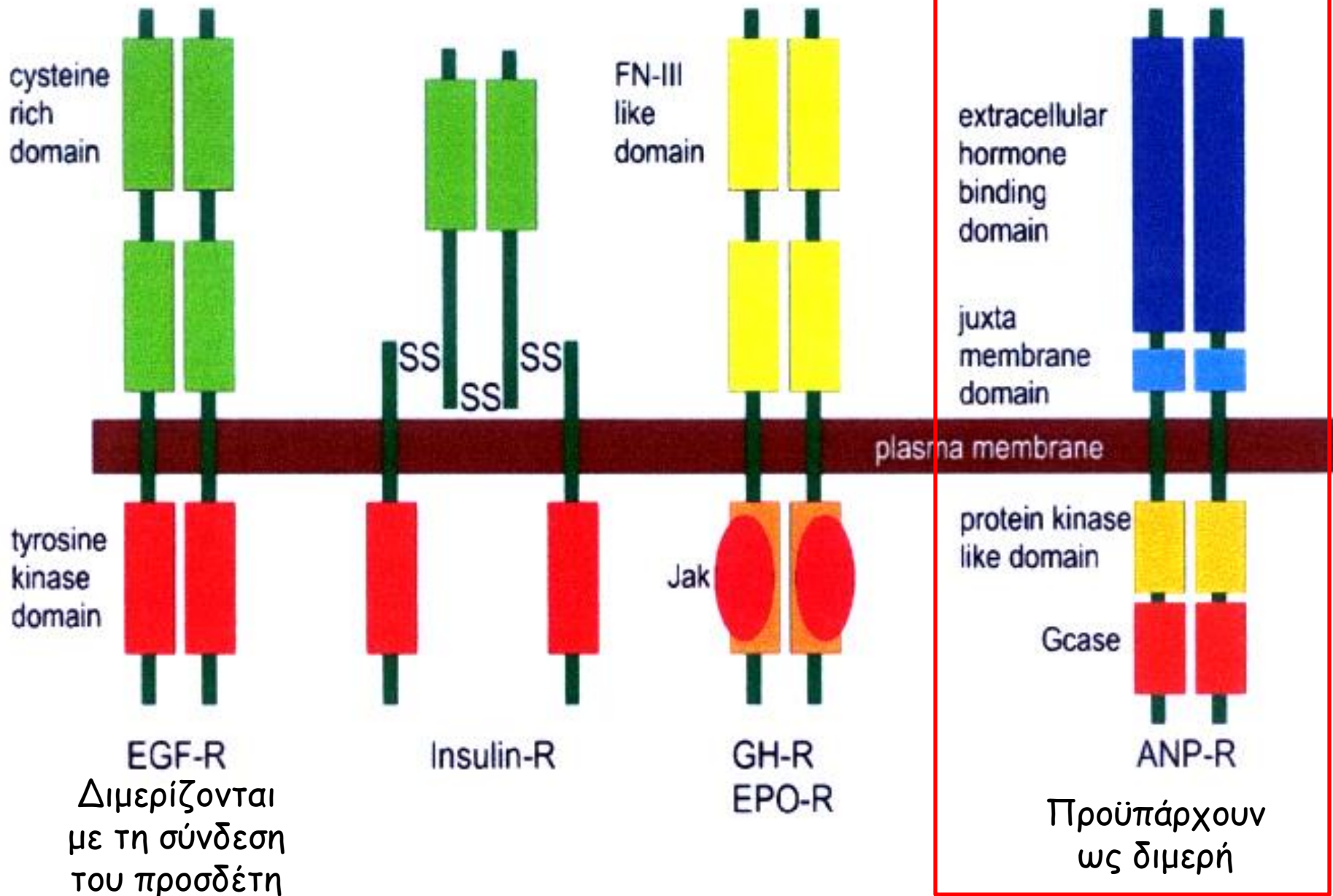


Οι GC πρέπει να υποστούν διμερισμό για να εκφράσουν την καταλυτική τους δράση

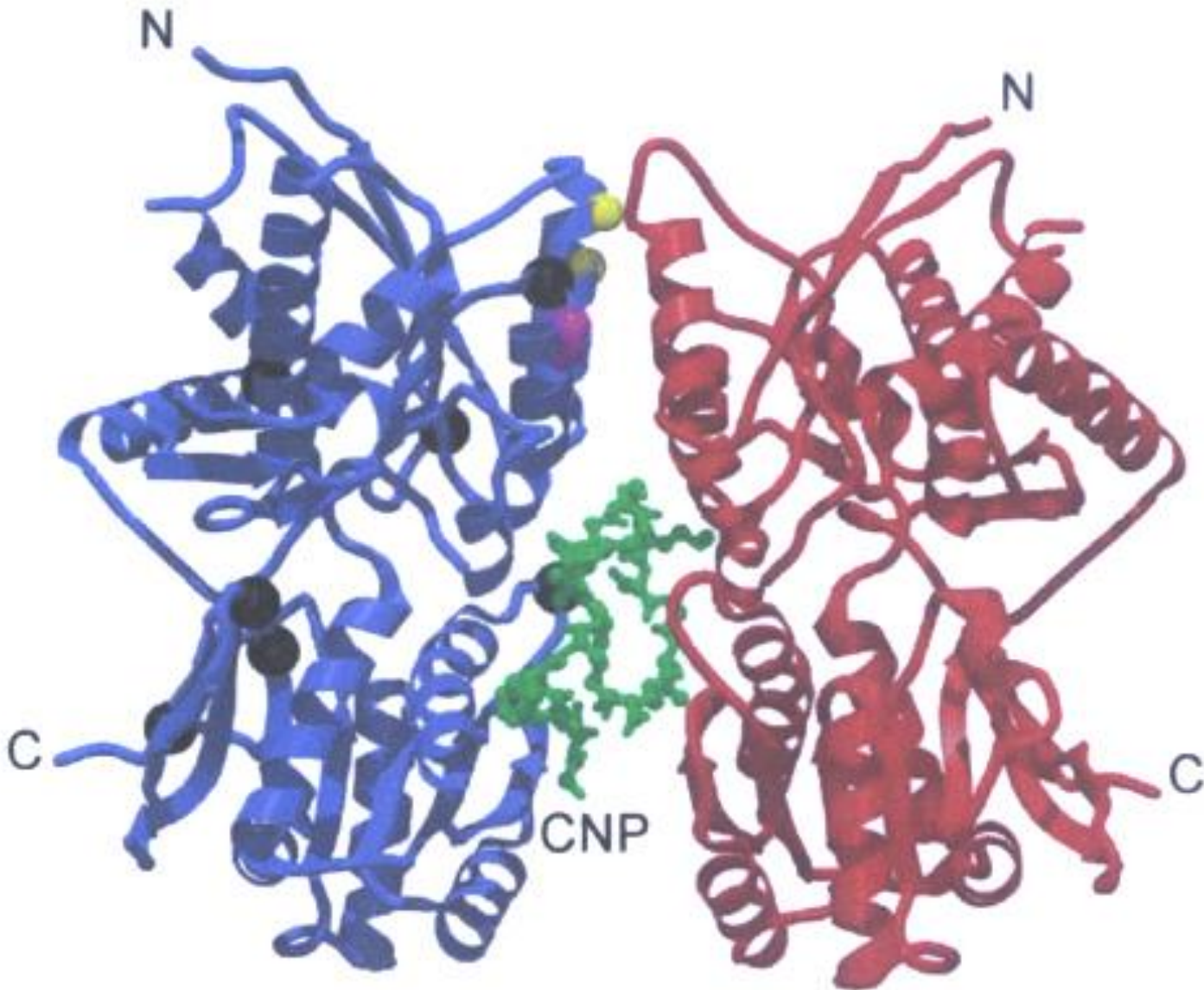
Καταλυτικό κέντρο της διμερούς GC:
3 κατάλοιπα απαιτούνται

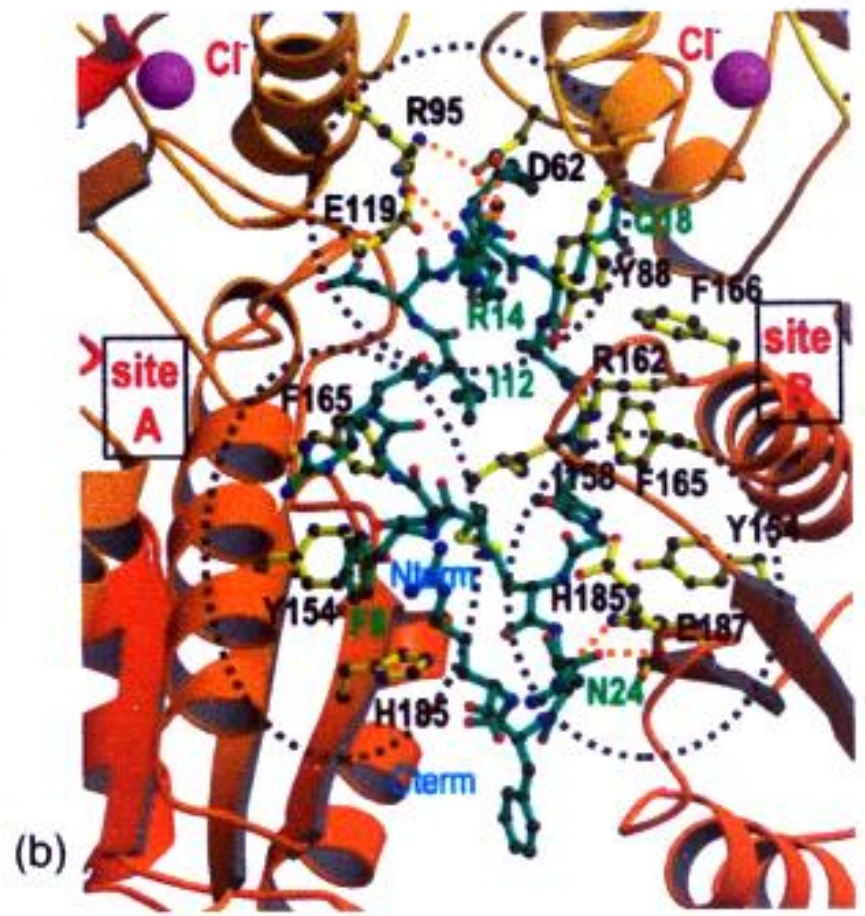
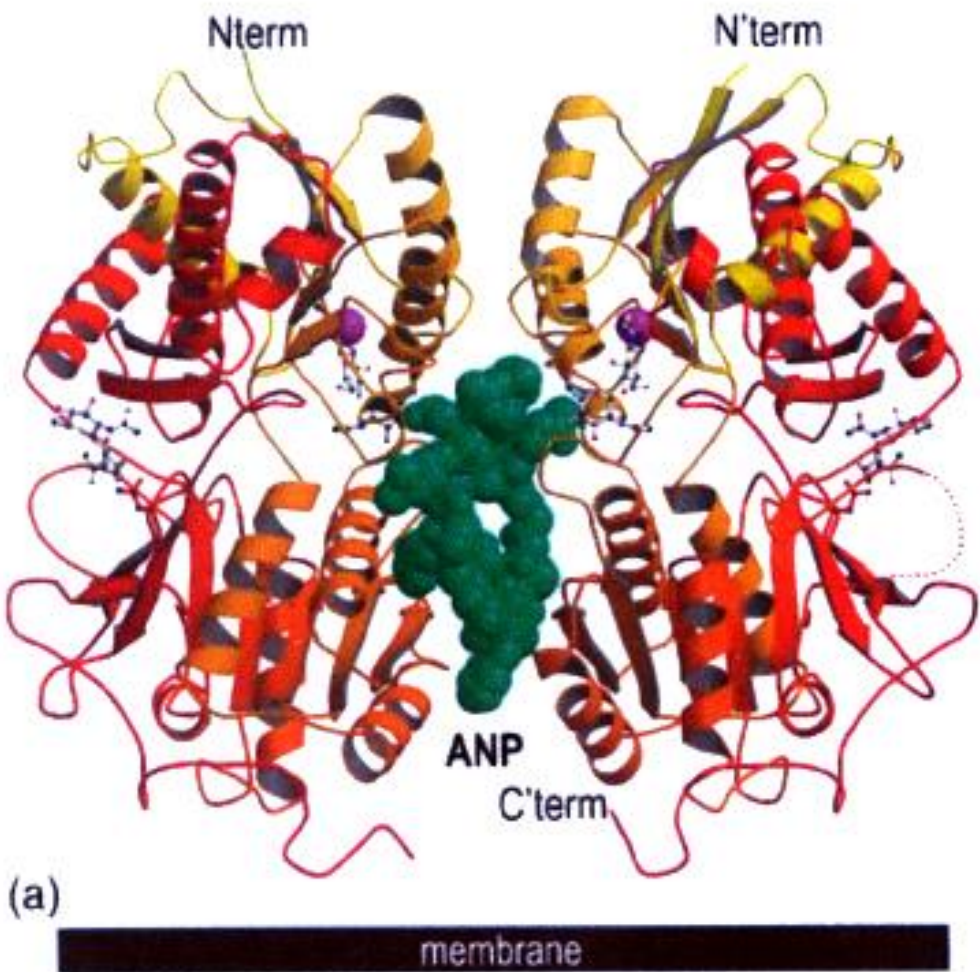


Οι υποδοχείς-γουανυλικές κυκλάσες εμφανίζουν μια γενική δομή όμοια με τους RTK

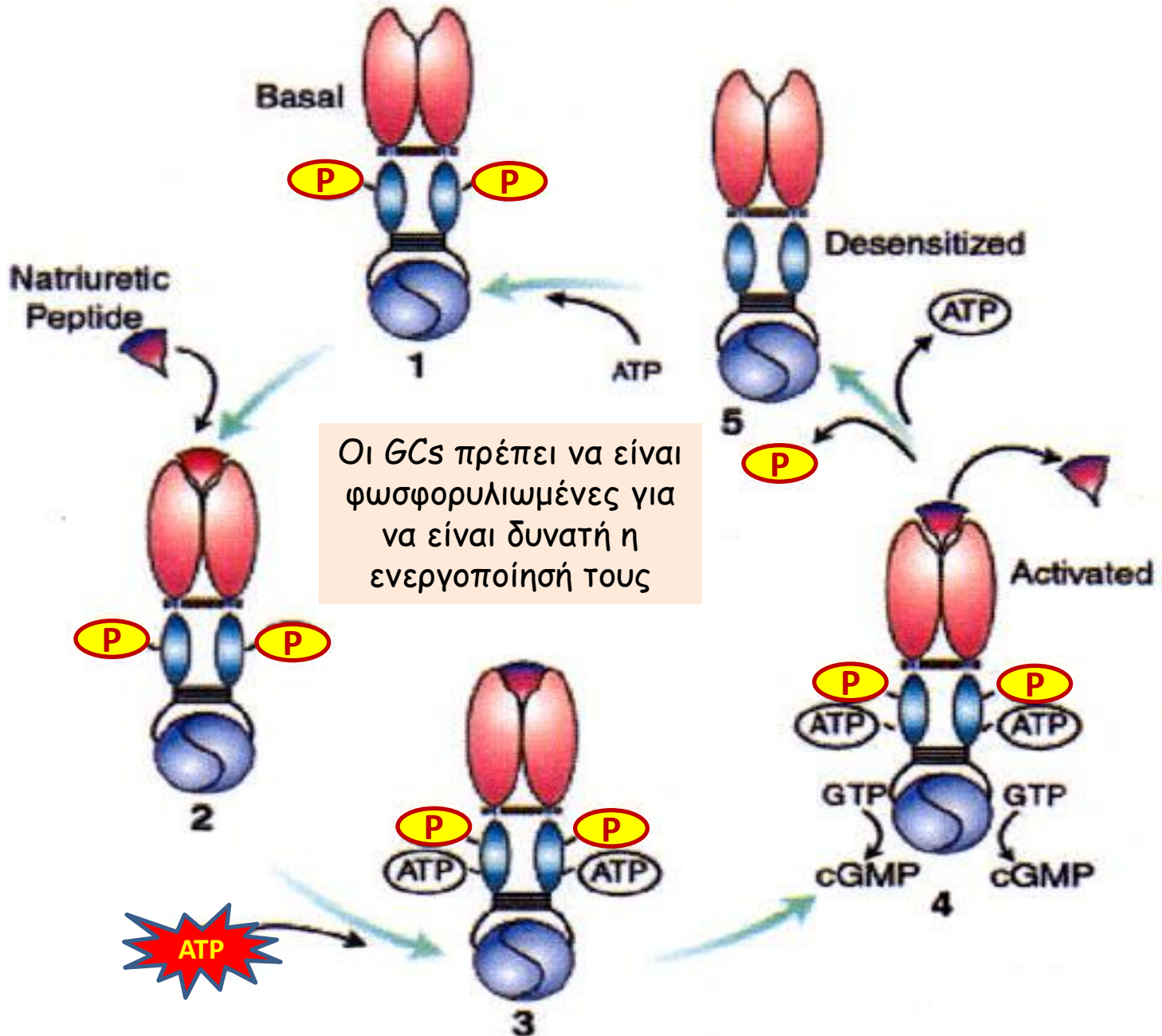


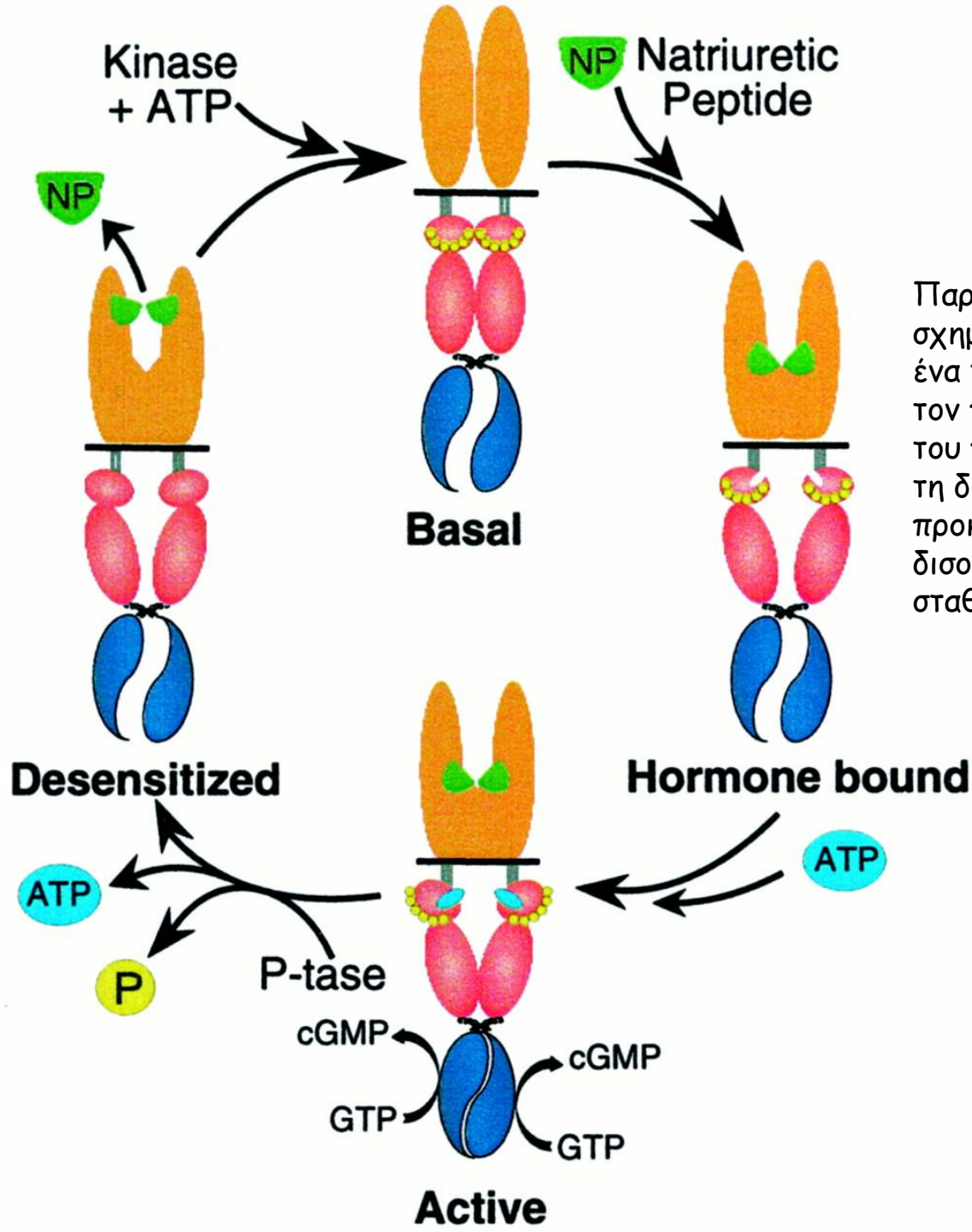
Αλληλεπίδραση υποδοχέα-προσδέτη



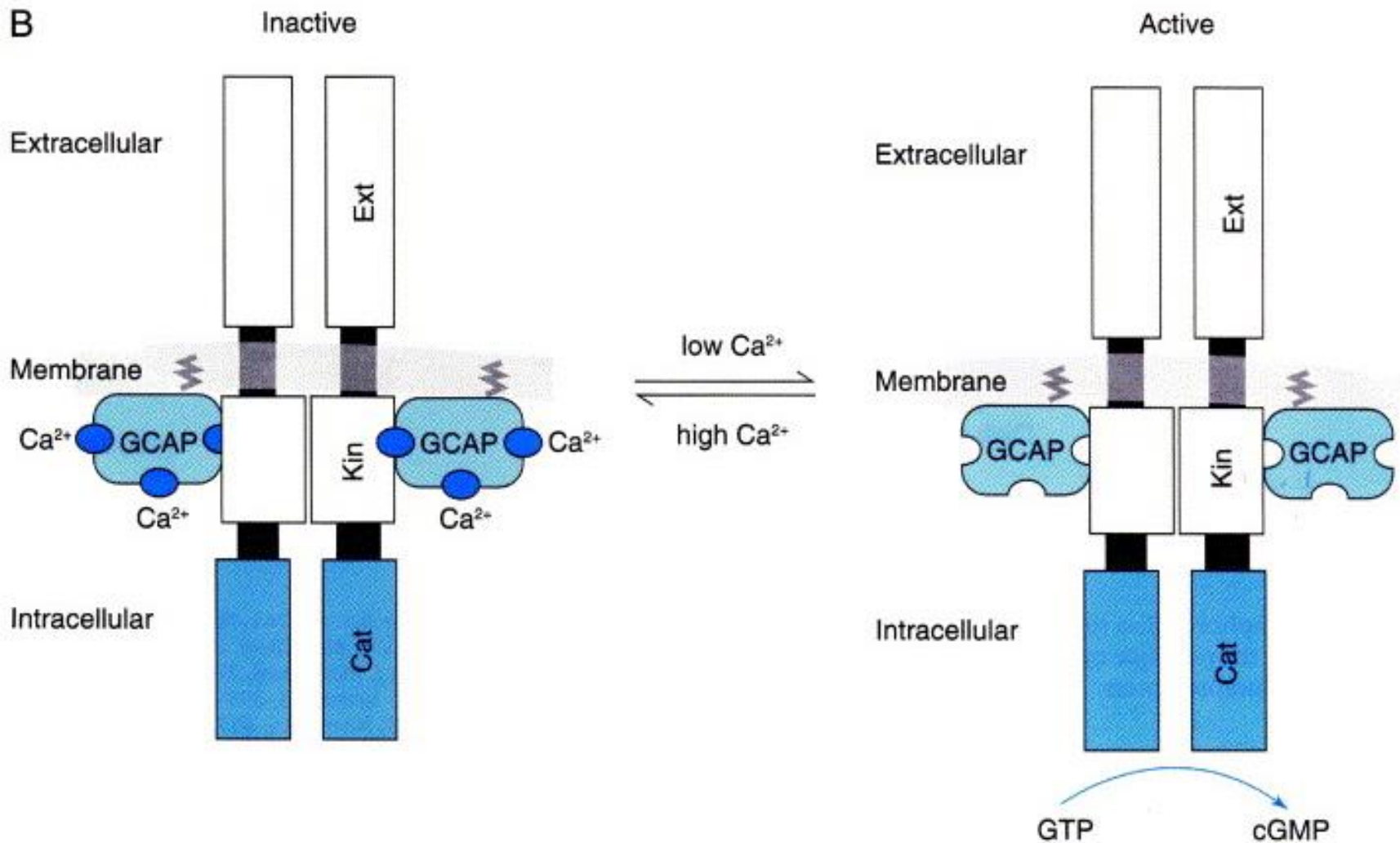


Particulate Guanylyl Cyclase





Παρόλο που οι GC σχηματίζουν ολιγομερή με ένα τρόπο ανεξάρτητο από τον προσδέτη, η παρουσία του προσδέτη σταθεροποιεί τη διμερισμένη μορφή τους προκαλώντας τη δημιουργία δισουλφιδικών σταθεροποιητικών δεσμών.



Οι GCs του αμφιβληστροειδή ρυθμίζονται από μια οικογένεια Ca^{2+} -εξαρτώμενων πρωτεϊνών, τις GCAPs (guanylyl cyclase activating proteins).

Η ελάττωση του Ca^{2+} ($< 300\text{nM}$) ενεργοποιεί τις GCAPs.

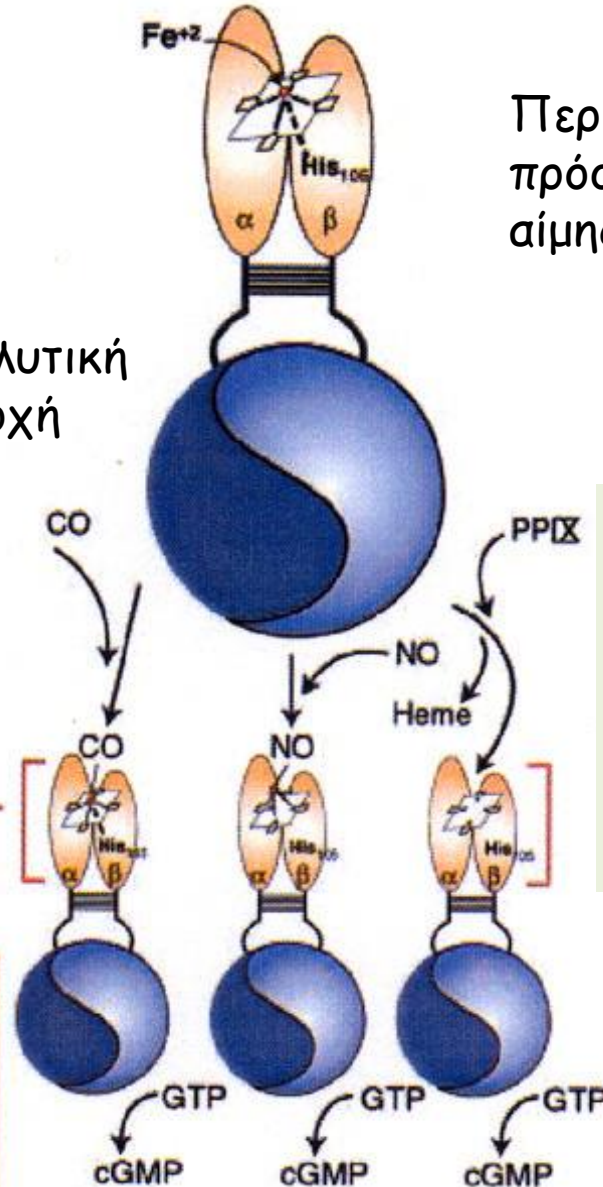
Όταν η συγκέντρωση του Ca^{2+} είναι $> 500\text{nM}$ αναστέλλεται η δράση των GCAPs

Η διαλυτές γουανυλικές κυκλάσες εκφράζονται στο κυτταρόπλασμα σχεδόν όλων των κυττάρων των θηλαστικών και μεσολαβούν σε μεγάλη ποικιλία σημαντικών φυσιολογικών λειτουργιών, όπως η αποτροπή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, χάλαση των λείων μυών, αγγειοδιαστολή, νευρική διαβίβαση και ανοσορύθμιση

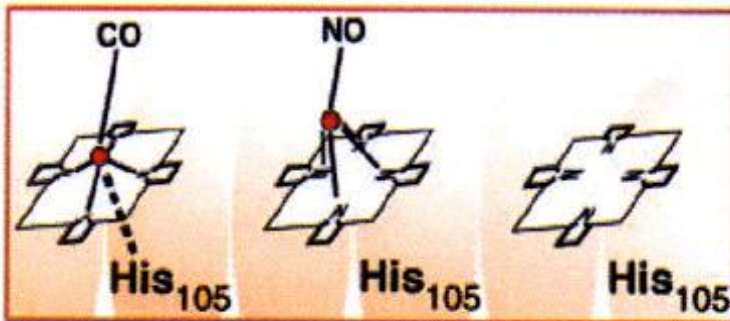
Soluble Guanylyl Cyclase

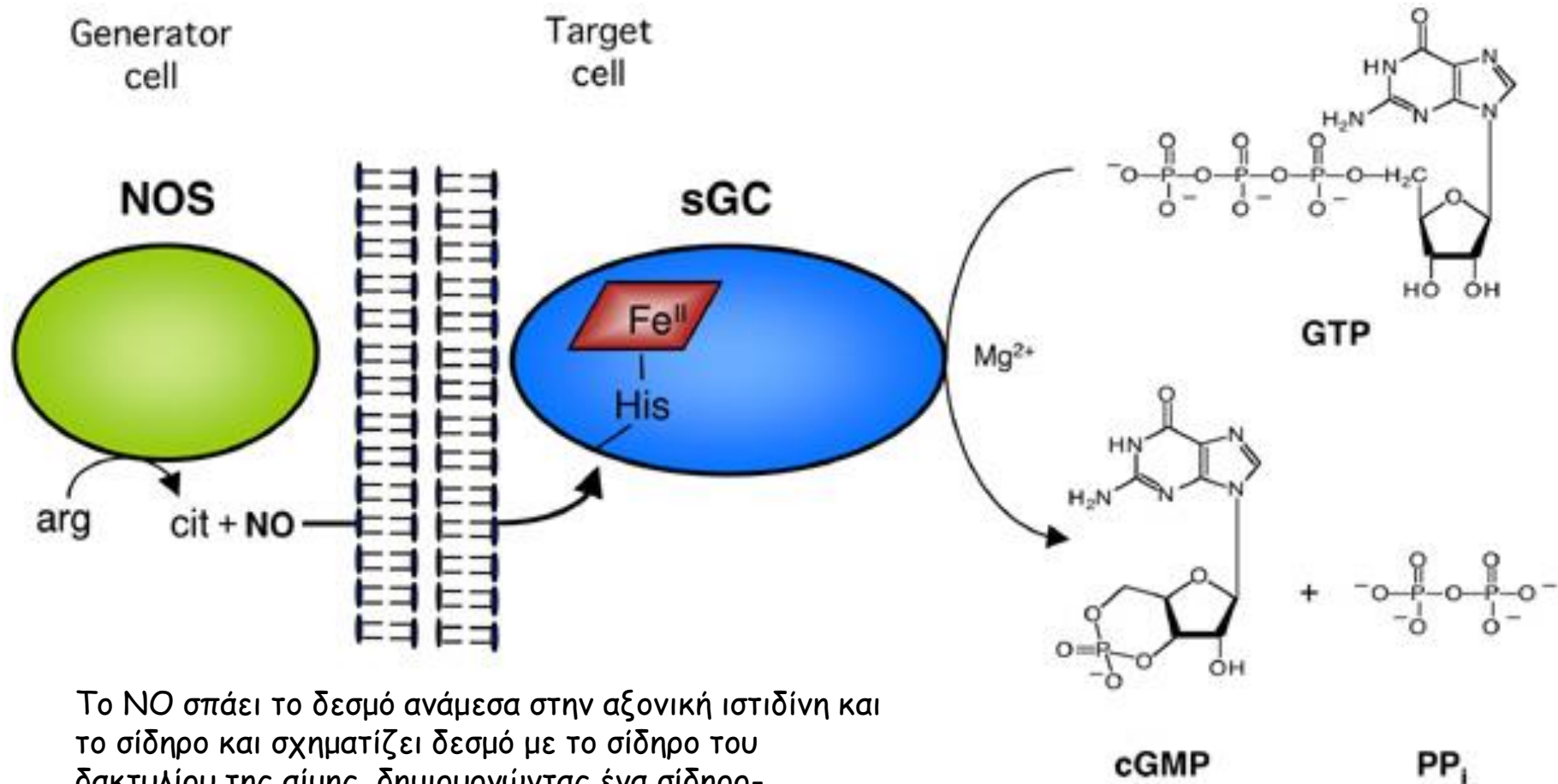
Περιοχή πρόσδεσης της αίμης

Καταλυτική περιοχή

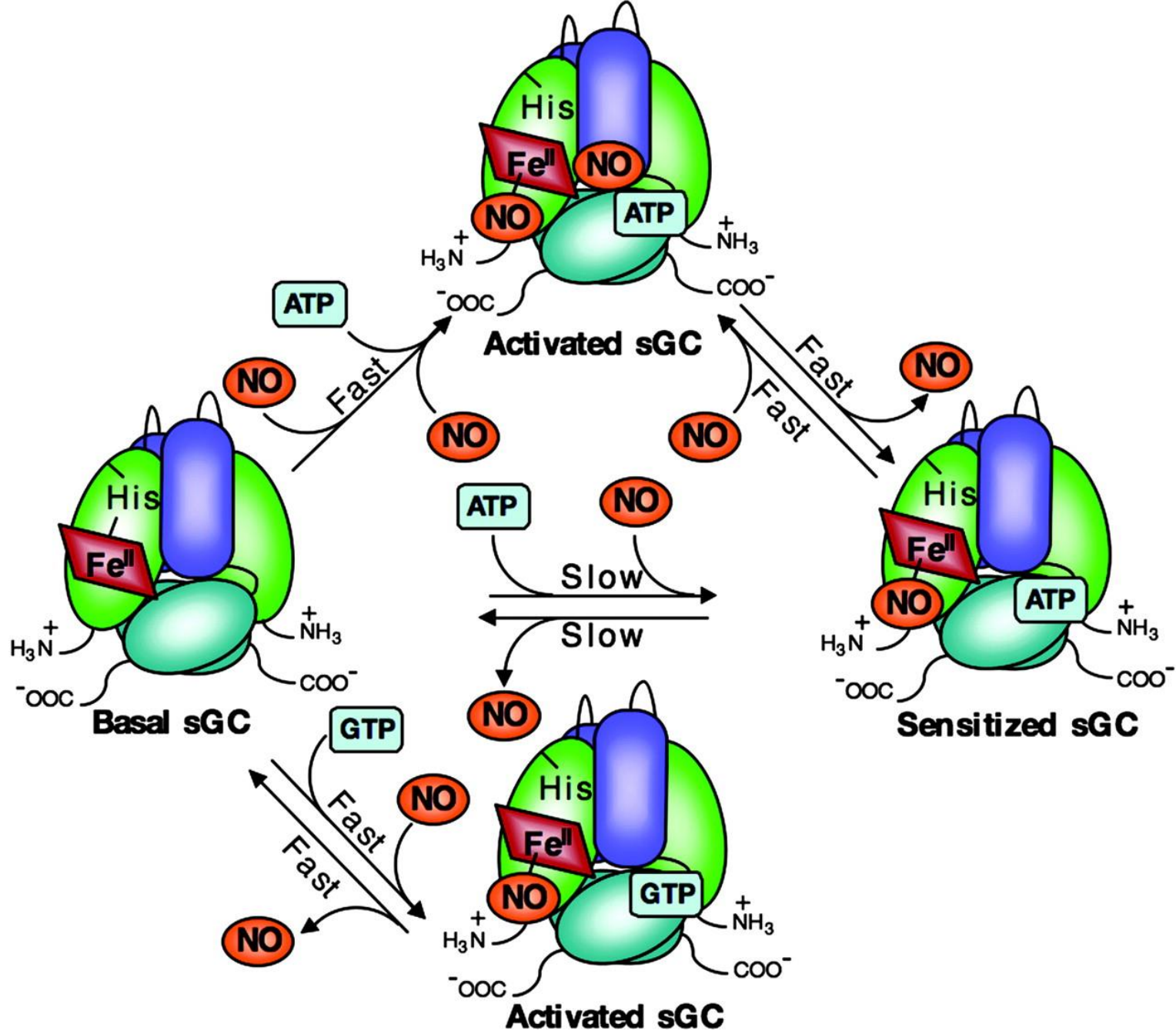


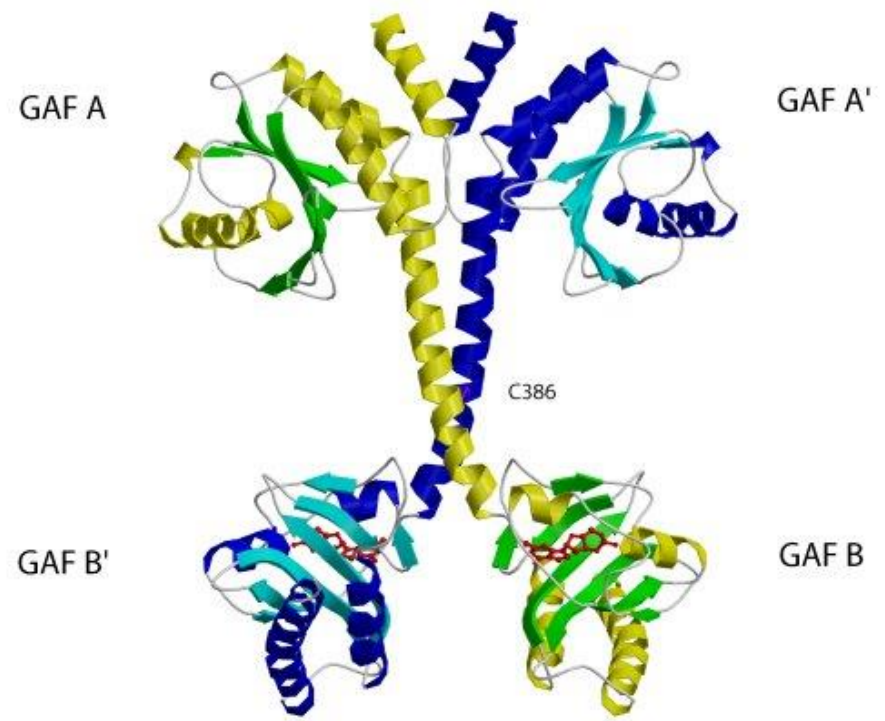
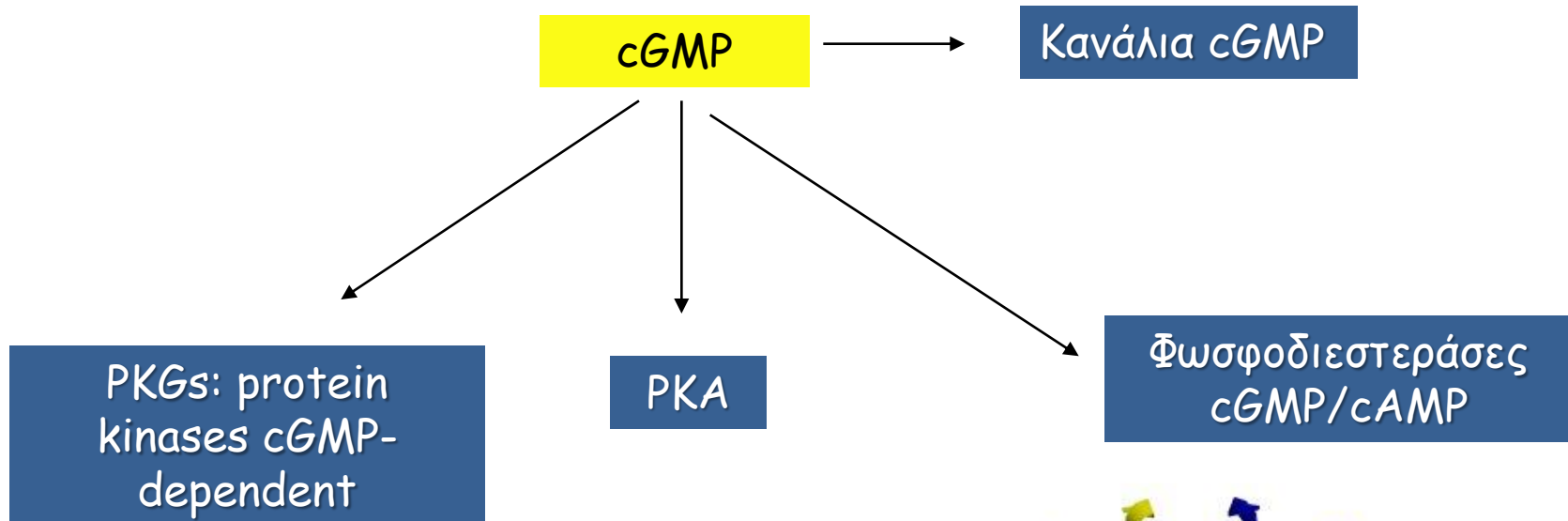
Η πρωτοπορφυρίνη ΙΧ (PPIX) είναι το πρόδρομο μόριο της αίμης και συνδέεται με μεγάλη συγγένεια στην sGC ($K_d = 1,4nM$) μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του δακτυλίου της πορφυρίνης και της sGC, σχηματίζοντας ένα σταθερό σύμπλοκο

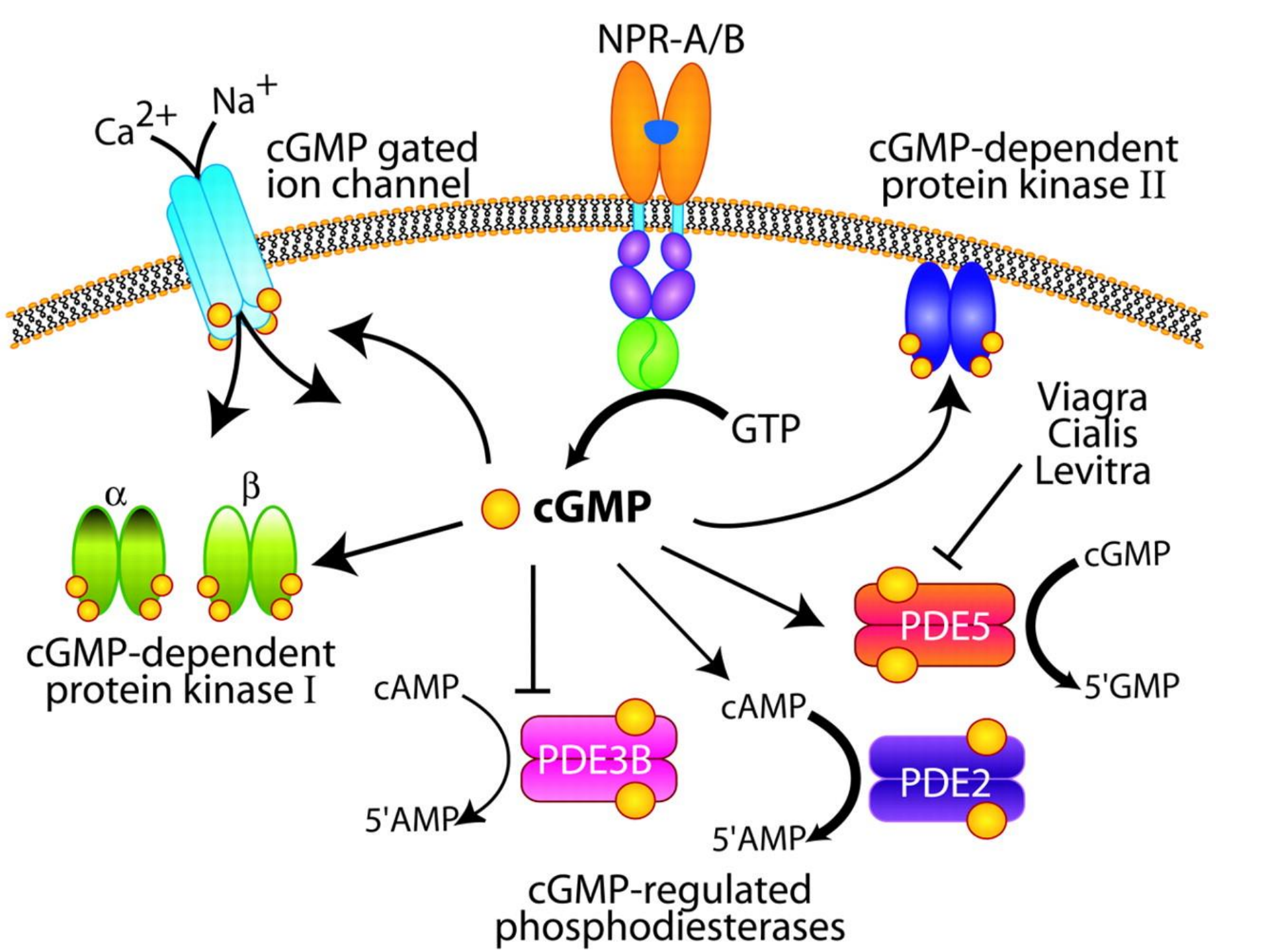


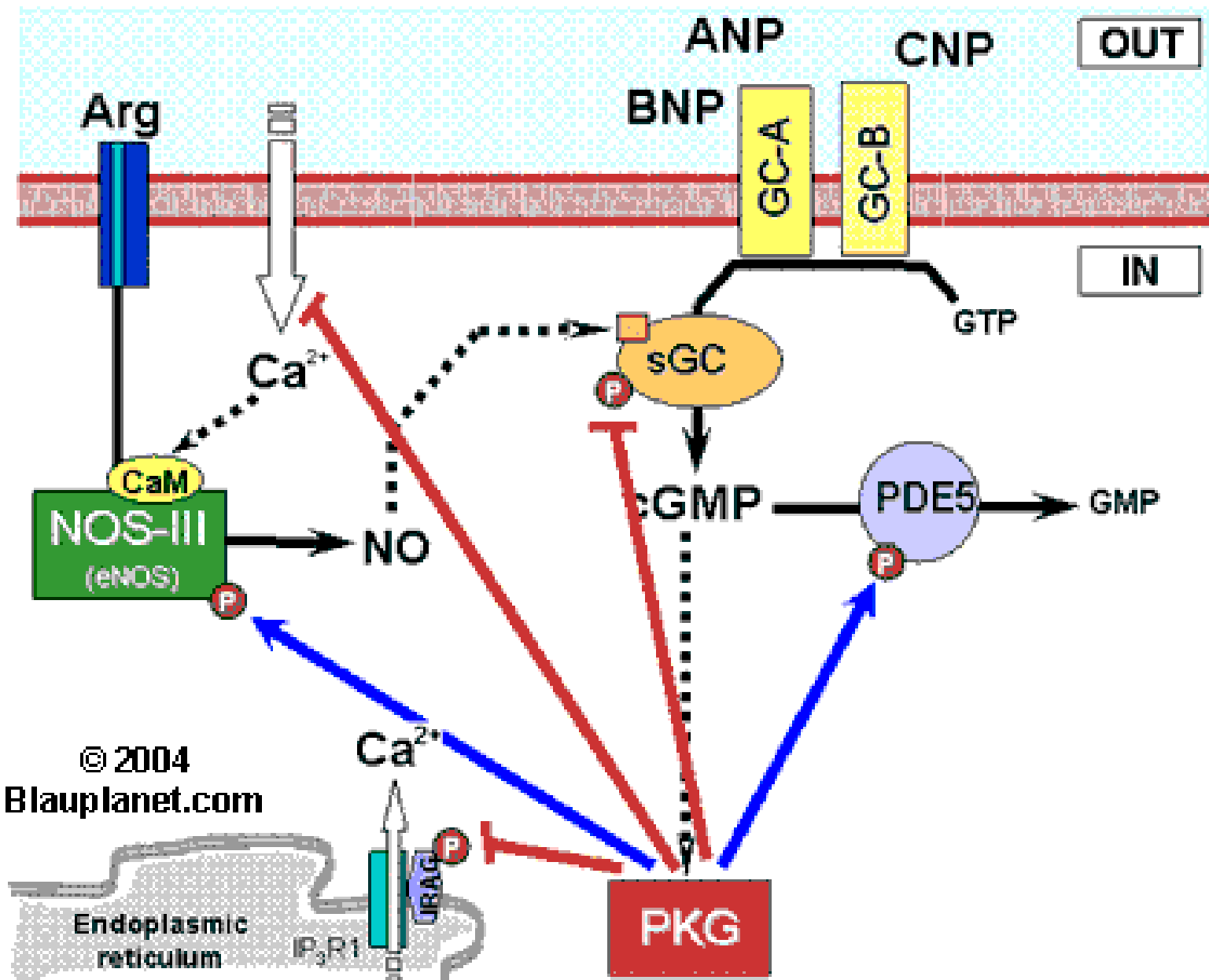


Το NO σπάει το δεσμό ανάμεσα στην αζονική ιστιδίνη και το σίδηρο και σχηματίζει δεσμό με το σίδηρο του δακτυλίου της αίμης, δημιουργώντας ένα σίδηρο-νιτρώδες-αίμη σύμπλοκο. Το CO έχει επίσης την ικανότητα να συνδέεται απευθείας στην αίμη, είναι όμως ασθενέστερος ενεργοποιητής της sGC από ότι το NO.

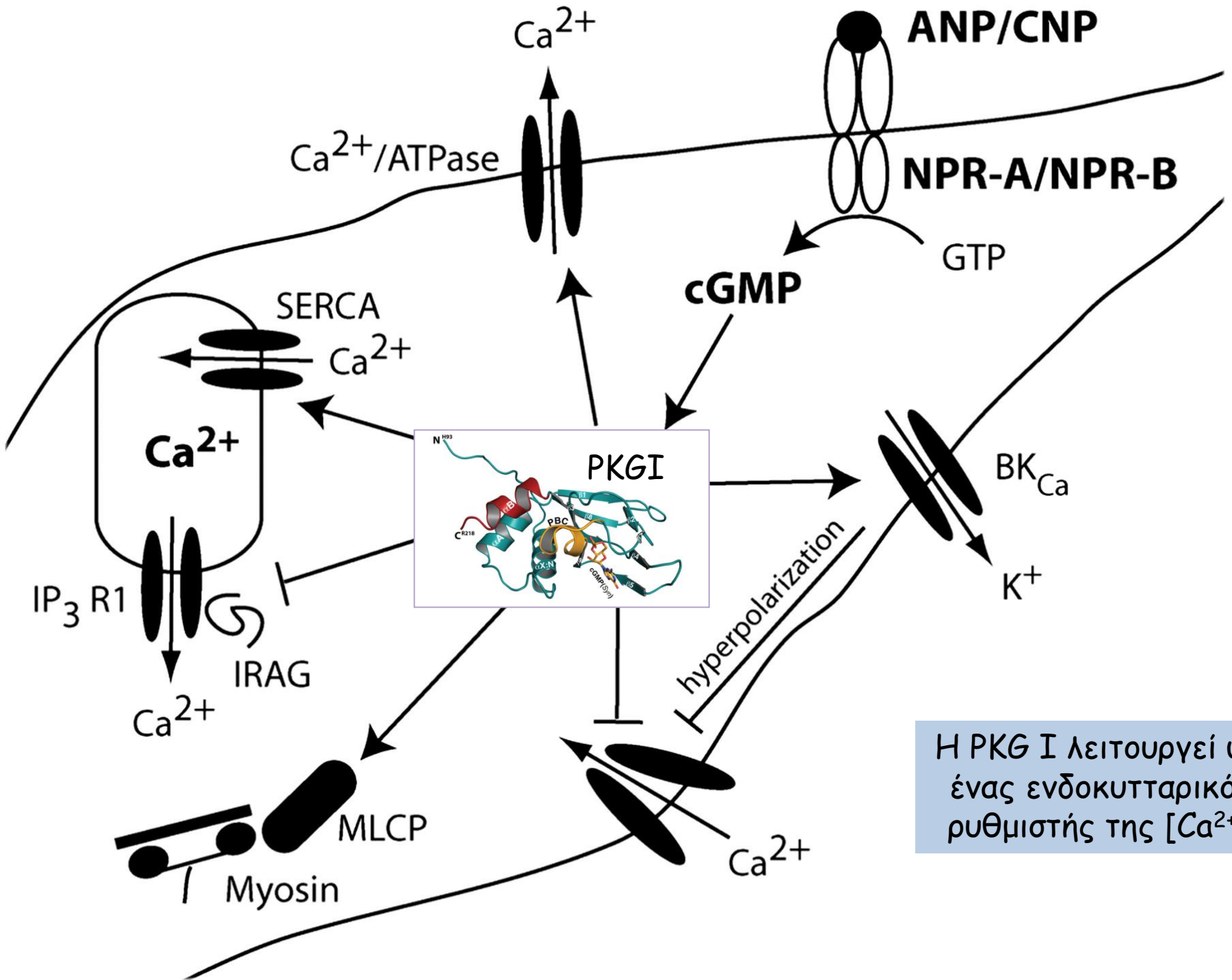






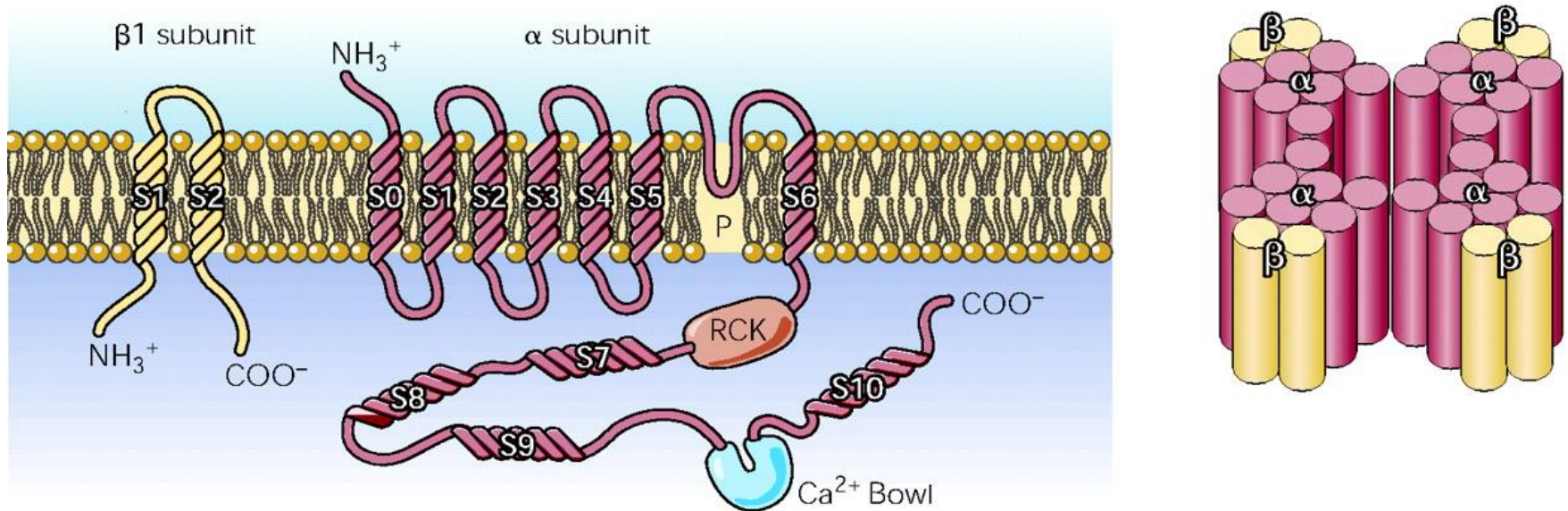


© 2004
Blauplanet.com



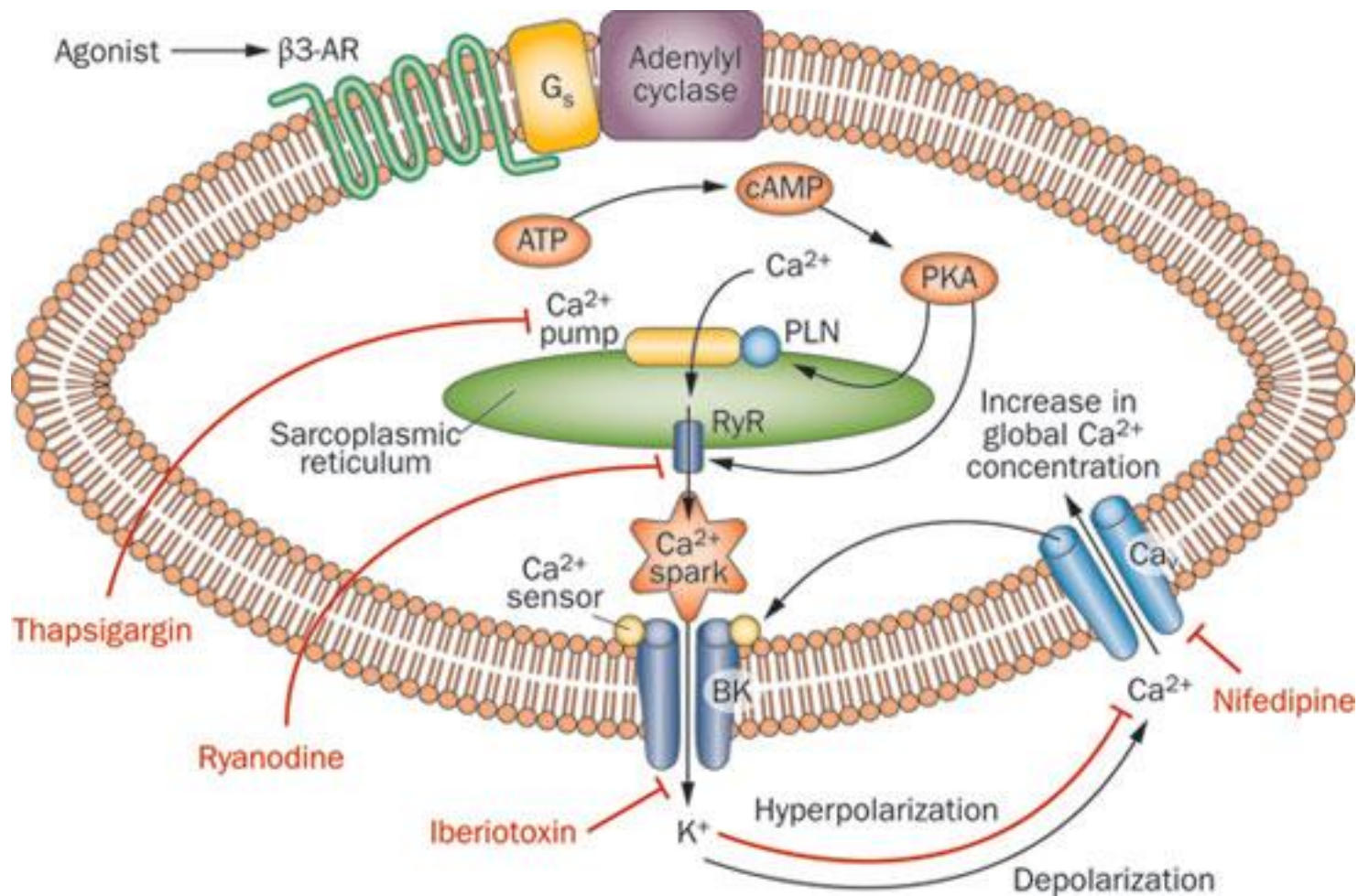
Η PKG I λειτουργεί ως
 ένας ενδοκυτταρικός
 ρυθμιστής της $[Ca^{2+}]_i$

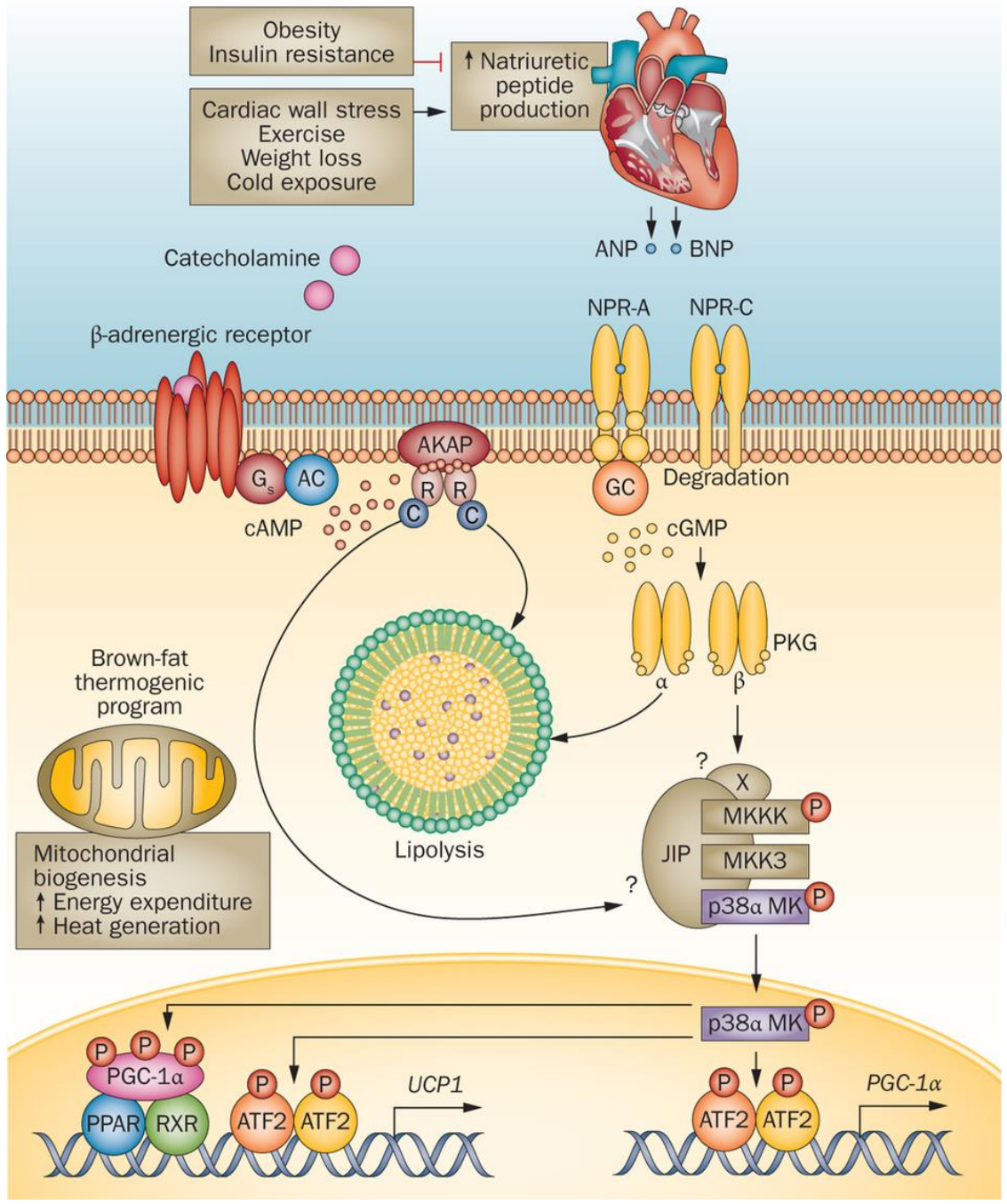
Σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή, η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων, και η ρύθμιση της συχνότητας των ακουστικών τριχοκυττάρων, τασεο-εξαρτώμενα κανάλια K^+ , ευαίσθητα ταυτόχρονα στο Ca^{2+} (voltage-gated, calcium-sensitive) (BK ή $K_{Ca1.1}$) συνδέουν τη διεγερσιμότητα της μεμβράνης με τη σηματοδότηση του Ca^{2+} . Τα κανάλια BK ενεργοποιούνται από το δυναμικό και από συγκεντρώσεις mM του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} . Αν και είναι ικανά να ανοίξουν απουσία Ca^{2+} , η σύνδεση του Ca^{2+} είναι απαραίτητη για το άνοιγμά τους σε φυσιολογικές συνθήκες.

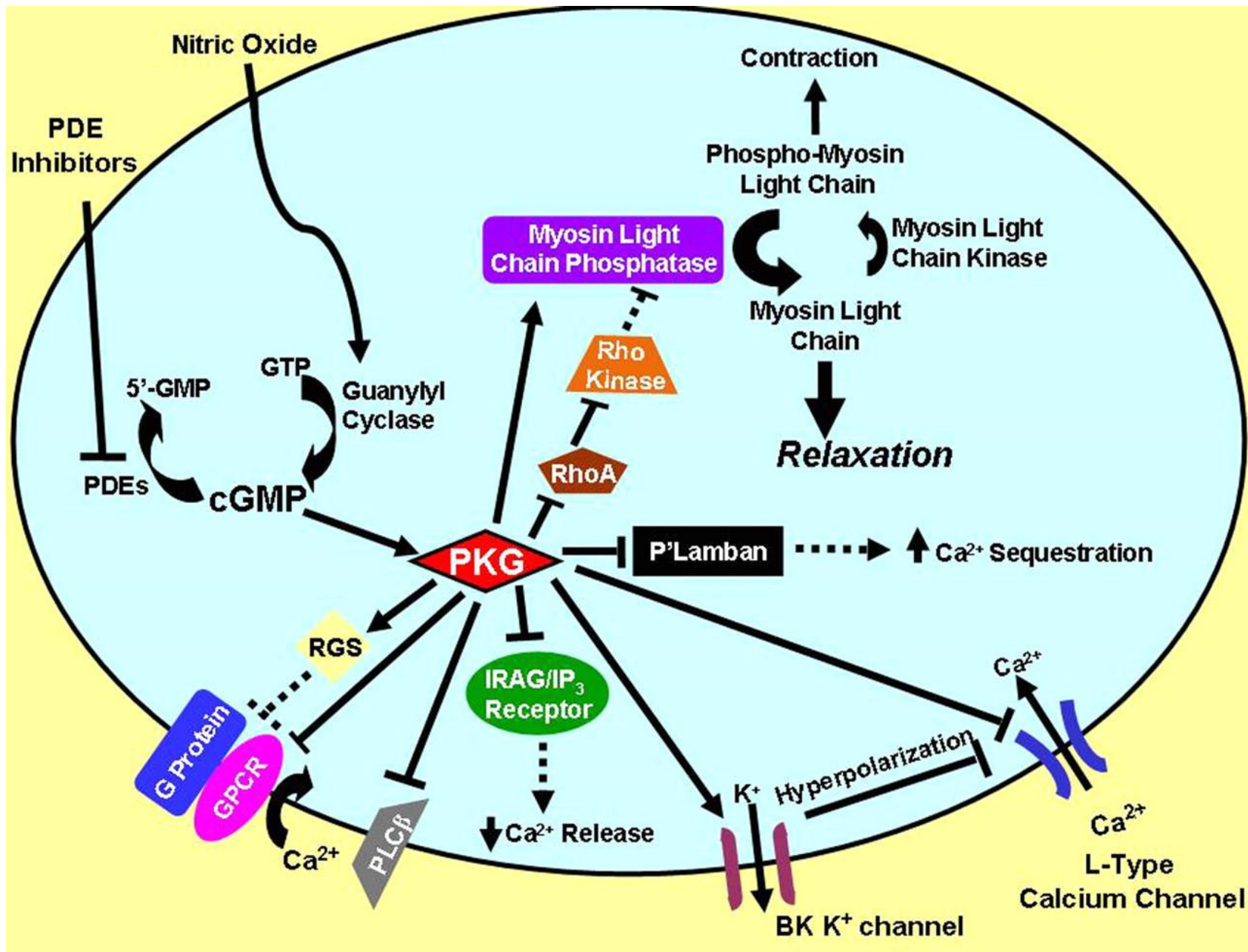


Τα κανάλια BK έχουν μια τετραμερή δομή. Το κάθε μονομερές συγκροτείται από μια α - και μια β -υπομονάδα. Κάθε α -υπομονάδα αποτελείται από α / μια μοναδική διακυτταρική α -έλικα S0, η οποία προηγείται των 6 διαμεμβρανικών α -ελίκων S1-S6, καλά συντηρημένων σε όλα τα τασεο-εξαρτώμενα κανάλια, β / έναν αισθητήρα τάσης (S1-S4), β / έναν P-βρόχο εξειδίκευσης και τέλος δ / μια μεγάλη κυτταροπλασματική COO-τελική περιοχή (CTD, cytoplasmic C-terminal domain) που περιέχει μια θέση υψηλής συγγένειας για τα ιόντα Ca^{2+} , η οποία ονομάζεται "calcium bowl" και βρίσκεται στη 2^η RCK περιοχή. Οι 4 Ca^{2+} -ευαίσθητες θέσεις (μία σε κάθε υπομονάδα) σχηματίζουν το δακτύλιο πύλης "gating ring" του καναλιού BK.

Τα κανάλια BK εκφράζονται σε μεγάλο αριθμό στα λεία μυϊκά κύτταρα. Καθώς είναι υπεύθυνα για την επαναφορά του δυναμικού της μεμβράνης στην κατάσταση ηρεμίας ελαττώνουν τη διέγερση των λείων μυϊκών κυττάρων. Καθώς η αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} στα λεία μυϊκά κύτταρα προκαλεί σύσπαση, το άνοιγμα των καναλιών BK, λόγω εκπόλωσης και αύξησης της συγκέντρωσης του Ca^{2+} , οδηγεί σε υπερπόλωση και κατά συνέπεια κλείσιμο των τασεο-εξαρτώμενων καναλιών Ca^{2+} με αποτέλεσμα τη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων.

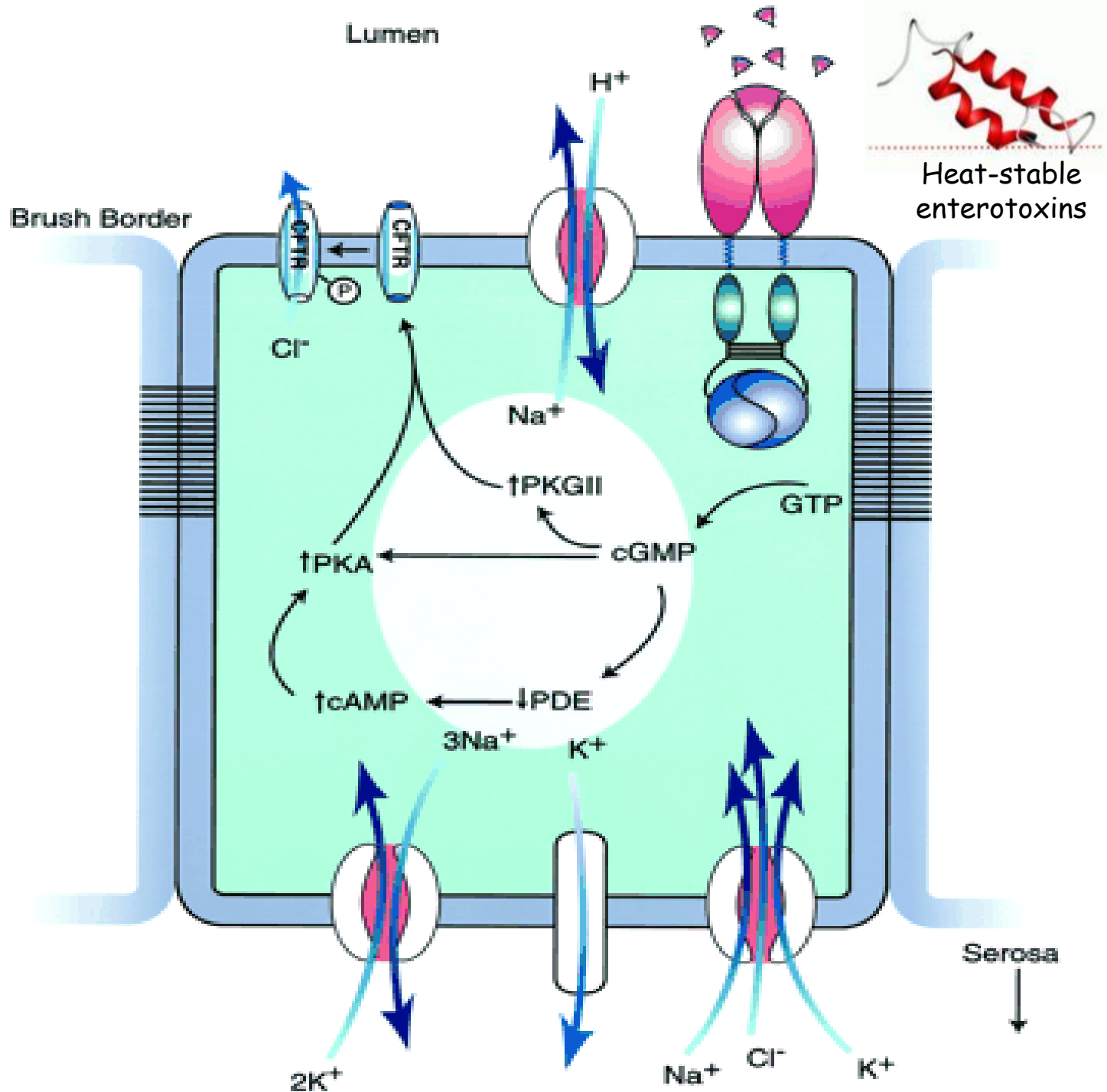




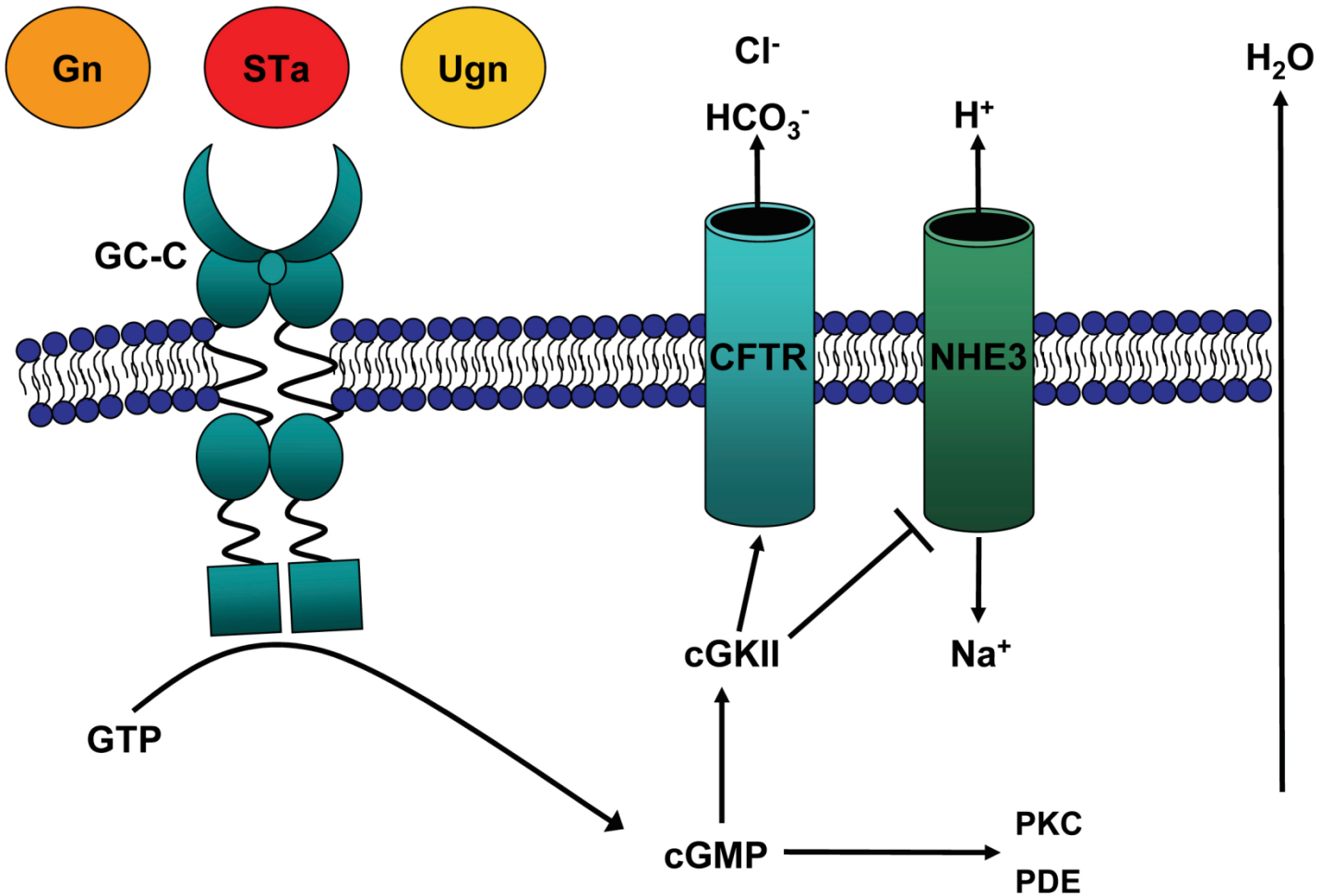


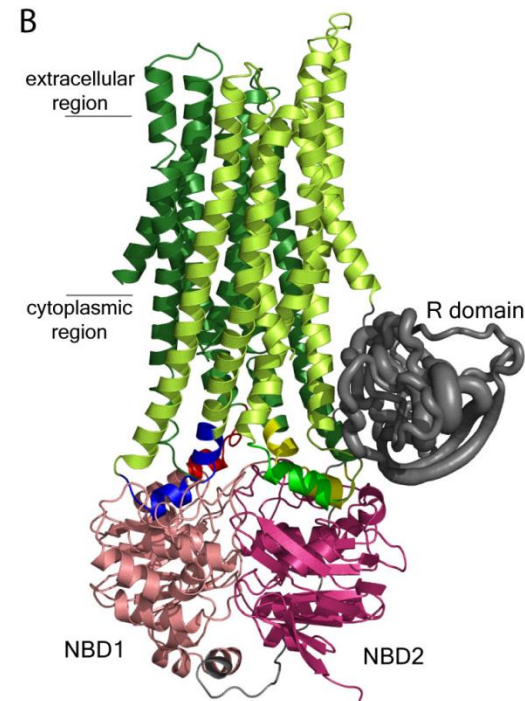
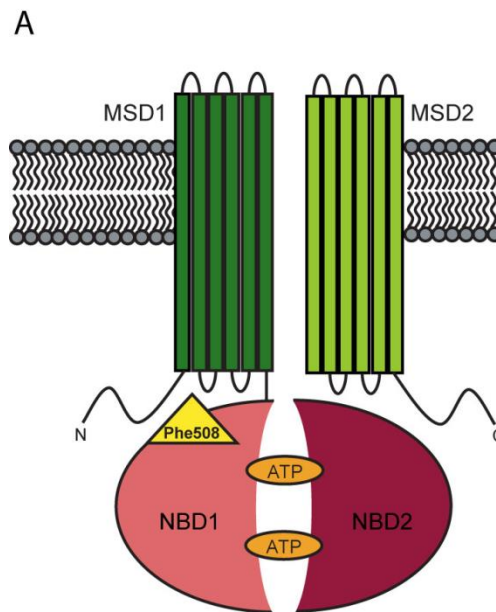
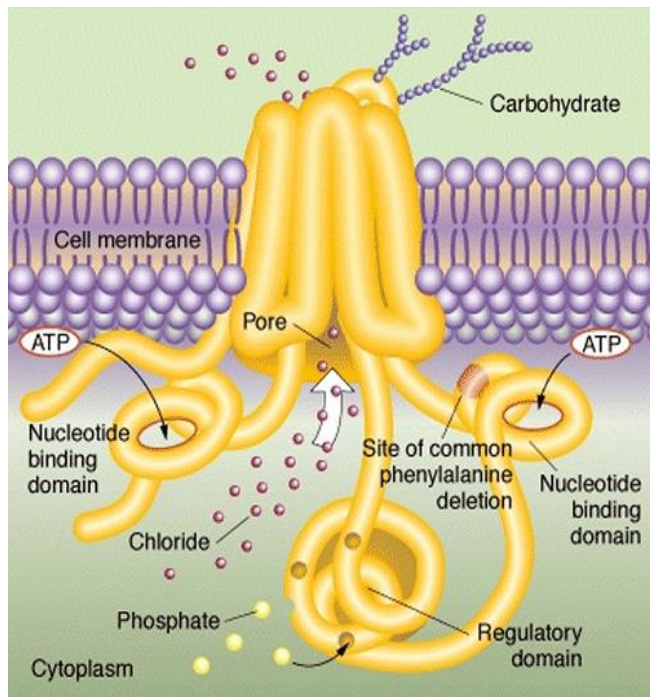
Ρύθμιση της εντερικής έκκρισης από τη σωματοστατίνη και τη γουανυλική κυκλάση C

GC-C null : δεν εμφανίζουν διάρροια μετά από μόλυνση από το βακτήριο της χολέρας



Signaling via Guanylate Cyclase C





Κανάλι ιόντων Cl^- CFTR

Στη δεύτερη οικογένεια ανήκουν τα **κανάλια ανιόντων** που μεταφέρουν κυρίως ιόντα Cl^- . Έχουν μια σχετικά πολύπλοκη δομή, με τουλάχιστον 12 διαμεμβρανικές περιοχές και είναι διμερή με δύο πόρους. Ένα κανάλι Cl^- είναι το κανάλι CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), το οποίο ανήκει στην μεγάλη οικογένεια των μεταφορέων ABC. Αυτό το ATP-εξαρτώμενο κανάλι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη διαεπιθηλιακή μεταφορά ηλεκτρολυτών.

4 τρόποι με τους οποίους το cGMP ελέγχει το Ca^{2+} προκαλώντας χάλαση των μυϊκών κυττάρων

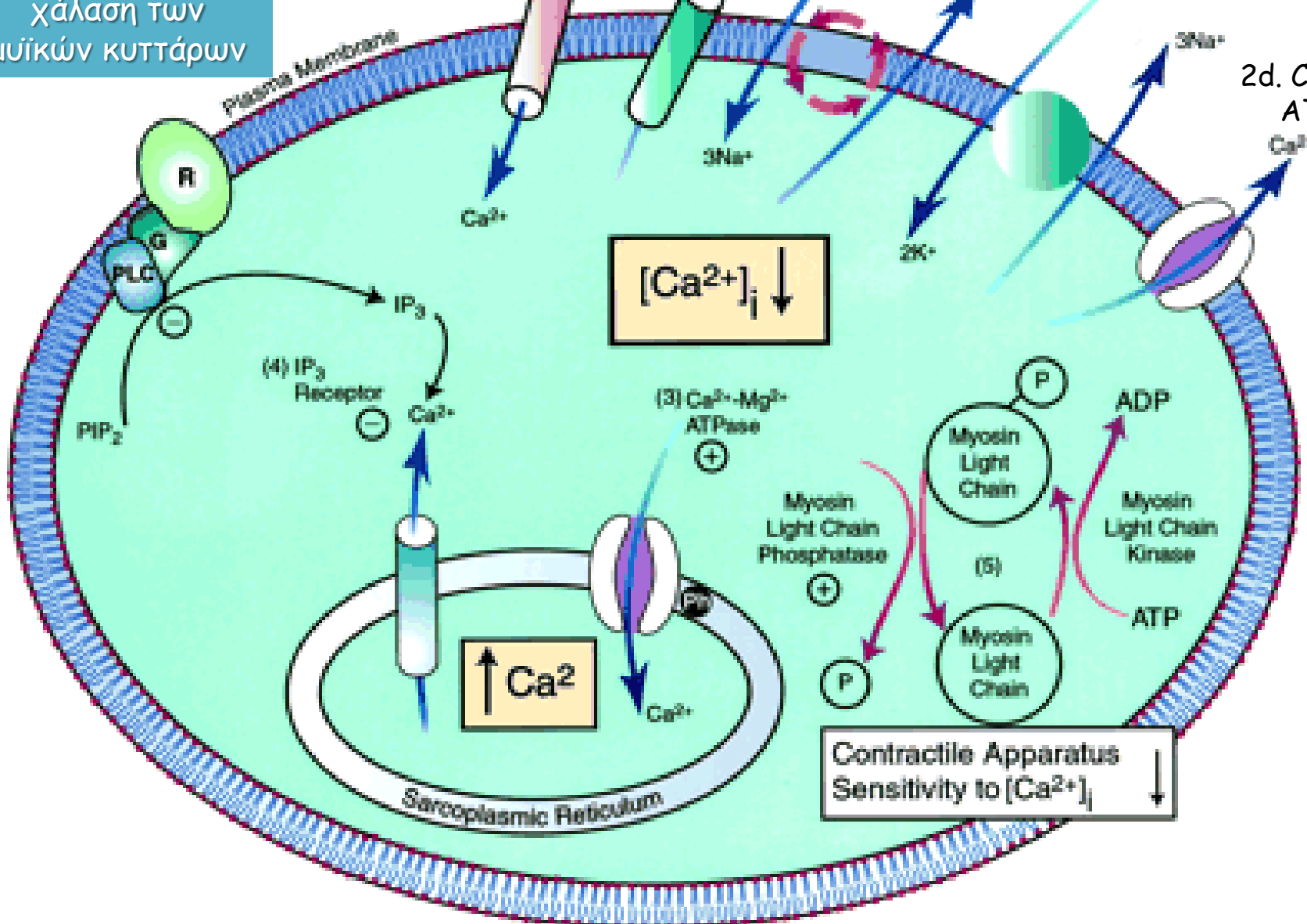
1. L-type Ca^{2+} channel

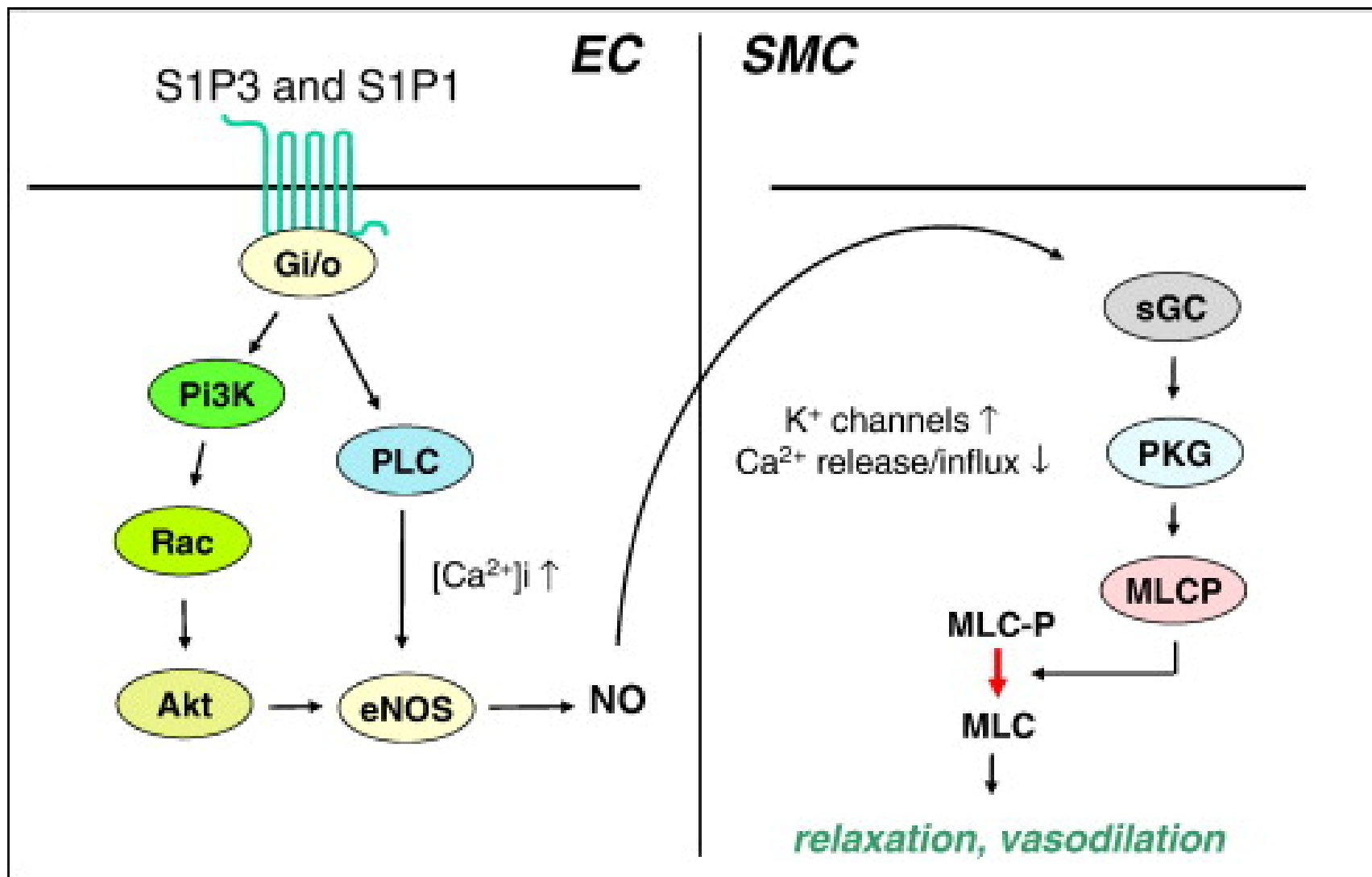
2a. Ca^{2+} -dependent K^+ channel

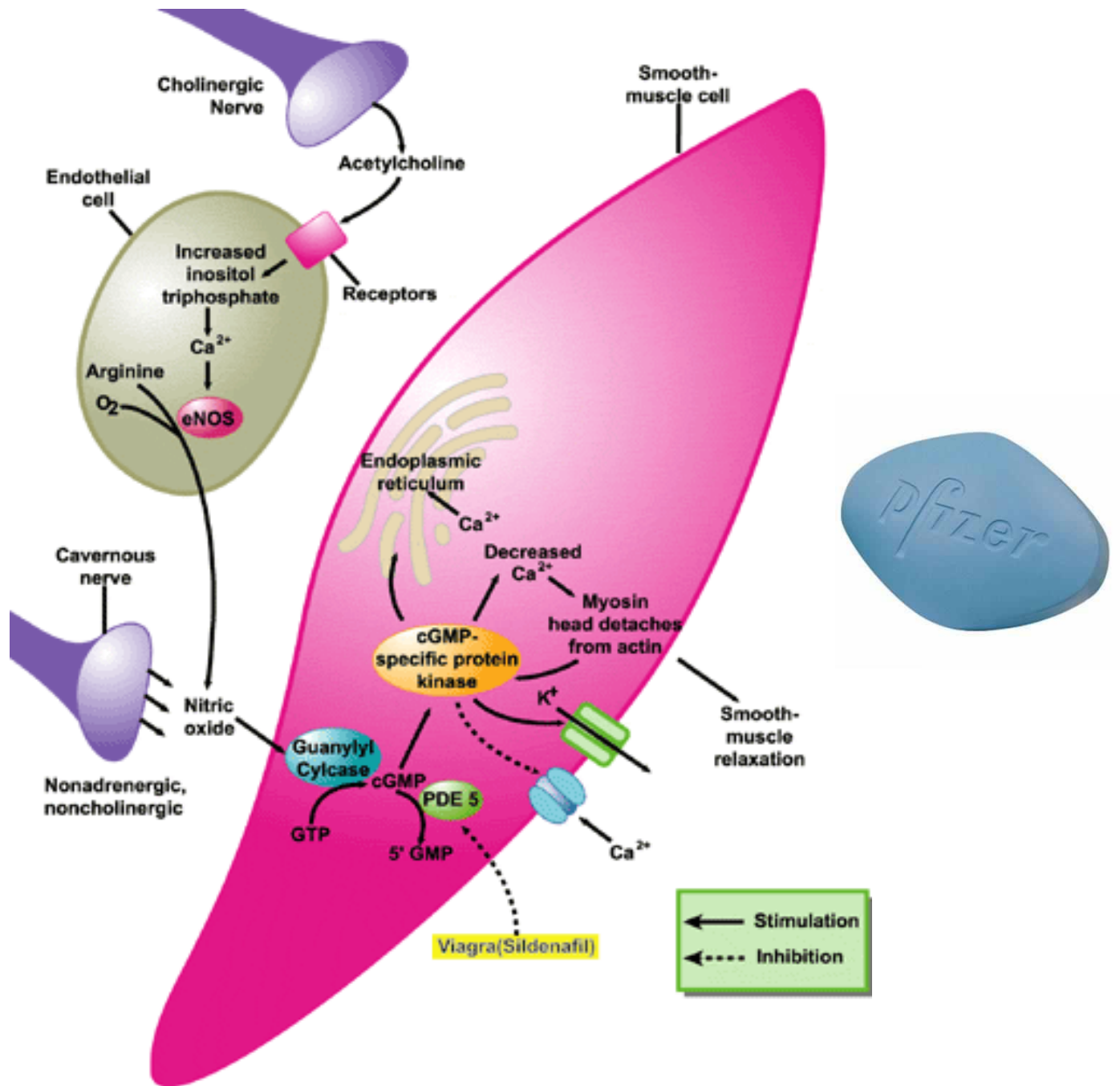
2b. Na^+/Ca^{2+} Echanger

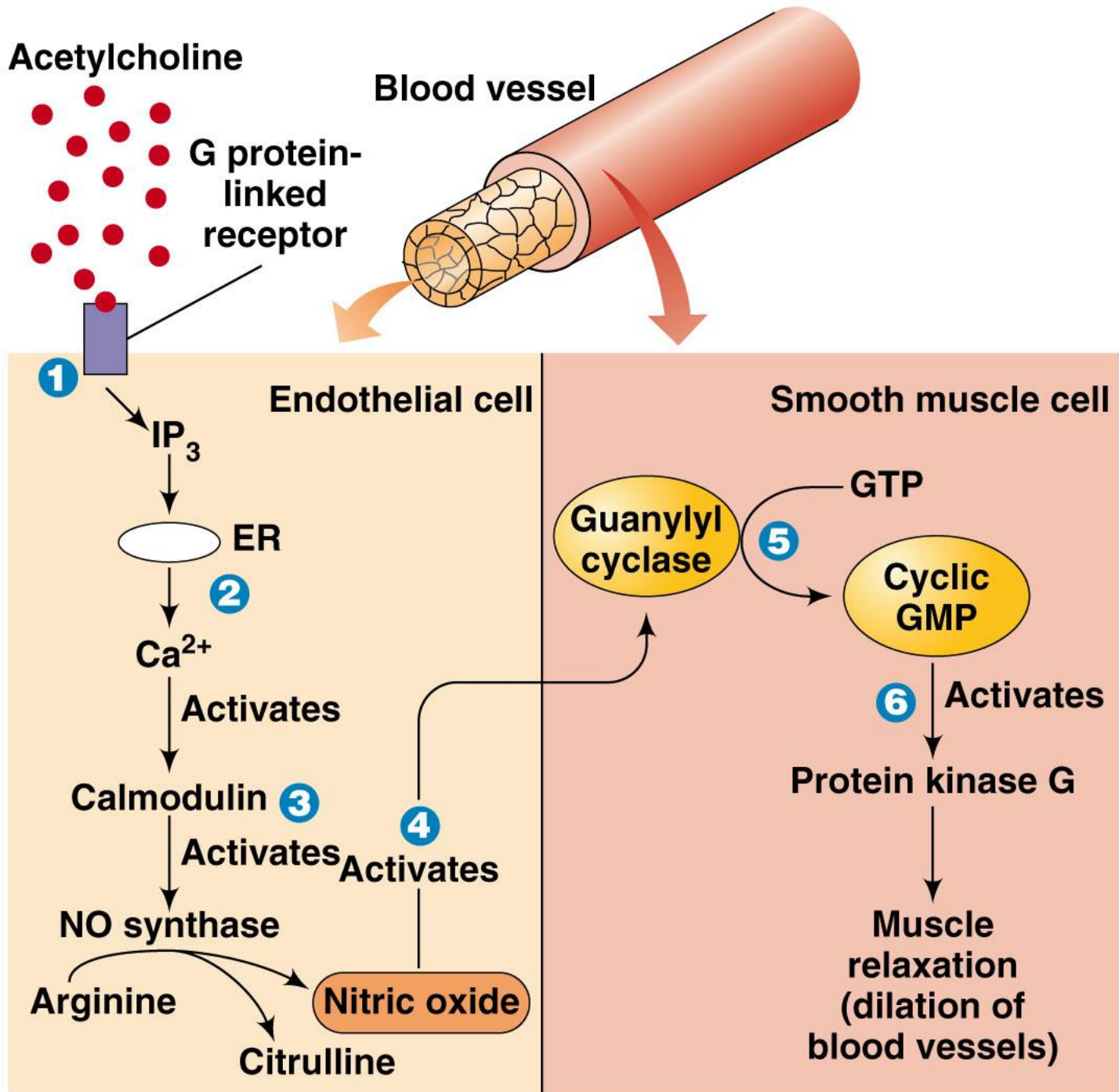
2c. Na^+/K^+ ATPase

2d. Ca^{2+}/Mg^{2+} ATPase

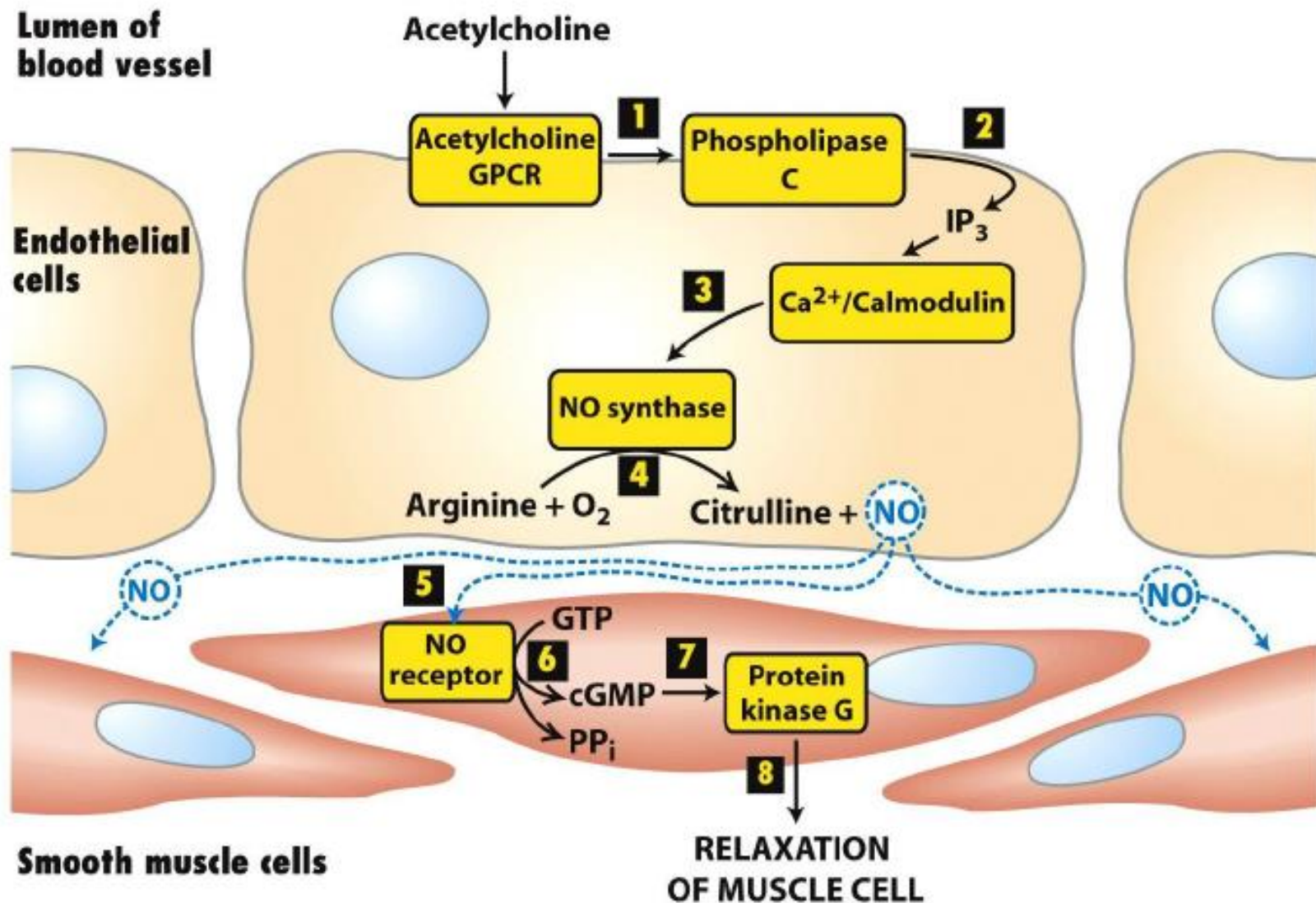




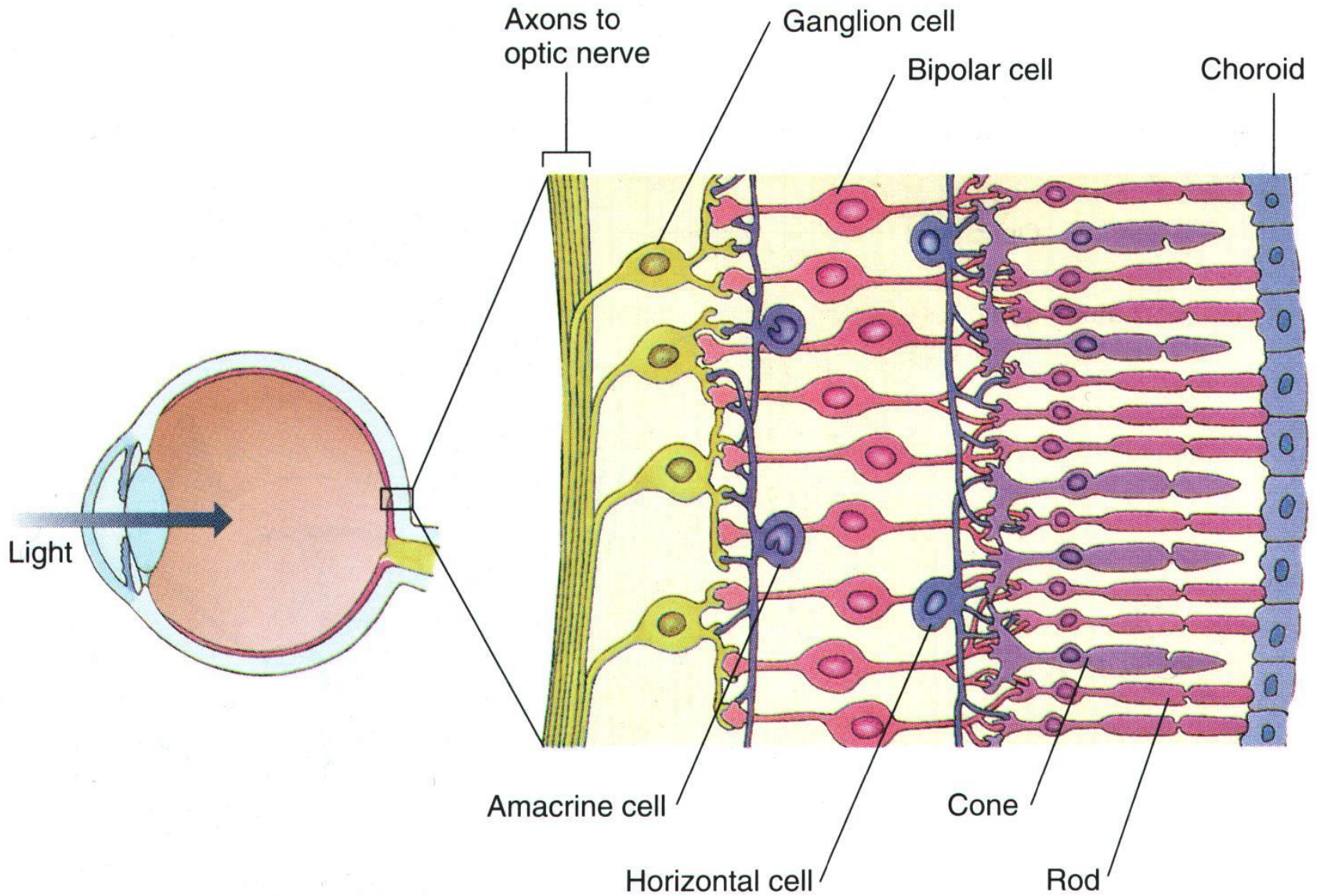




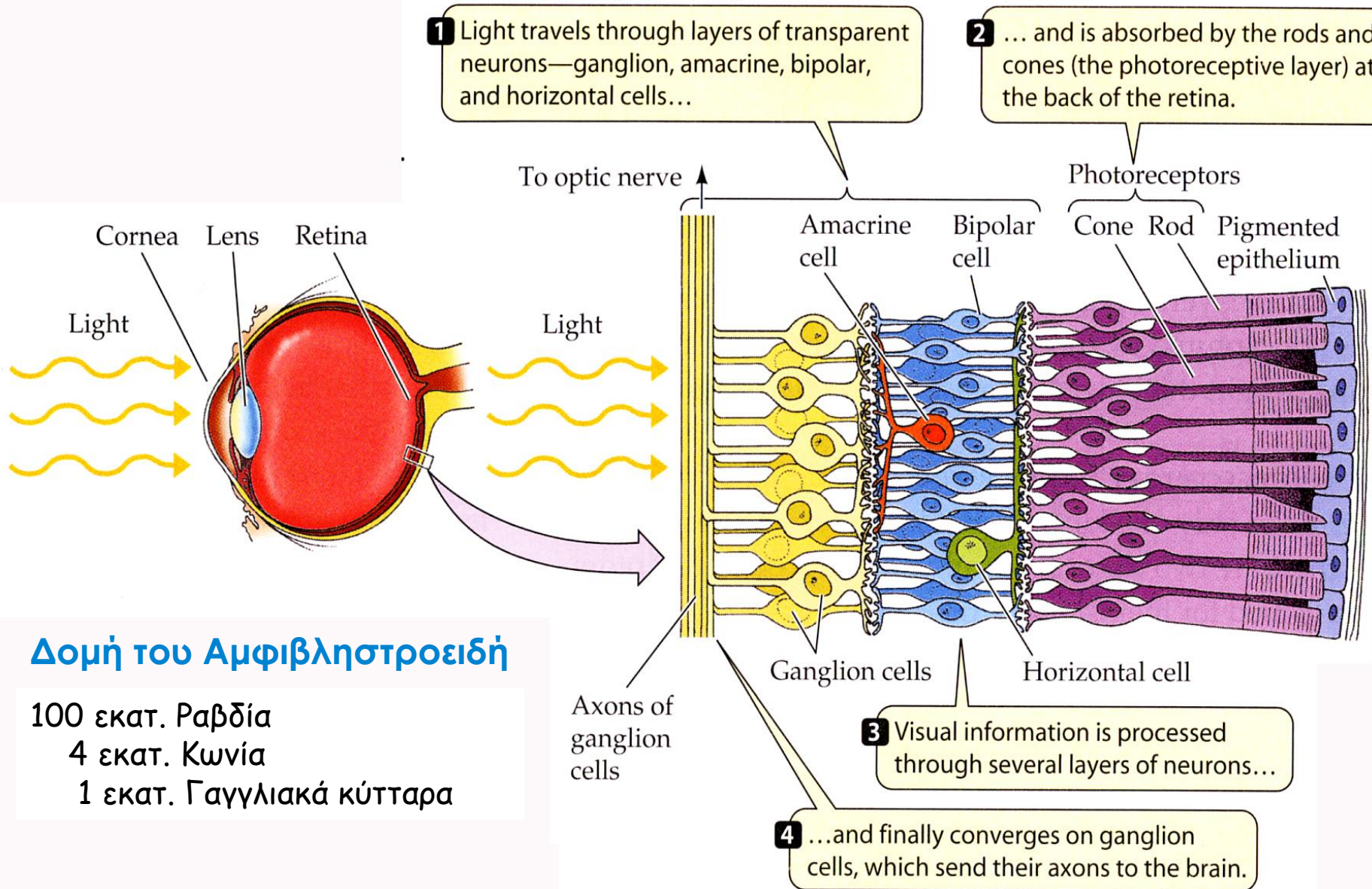
Smooth Muscle Relaxation



Φωτοδιάβιβαση



Μελανίνη: απορροφά το φως που έχει διαπεράσει τους δίσκους των ραβδίων αποτρέποντάς το να διασκορπιστεί (σκεδασμός) στη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων



1 Light travels through layers of transparent neurons—ganglion, amacrine, bipolar, and horizontal cells...

2 ... and is absorbed by the rods and cones (the photoreceptive layer) at the back of the retina.

To optic nerve

Photoreceptors

Cornea Lens Retina

Light

Light

Amacrine cell Bipolar cell Cone Rod Pigmented epithelium

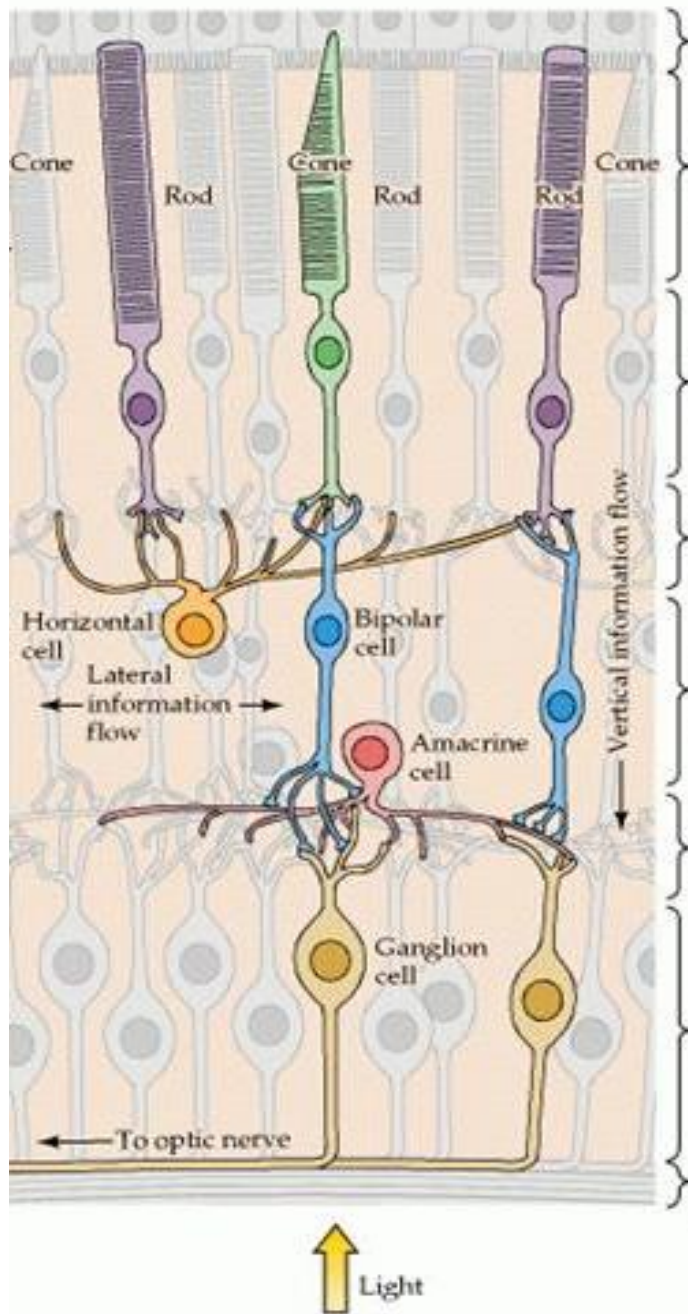
Axons of ganglion cells

3 Visual information is processed through several layers of neurons...

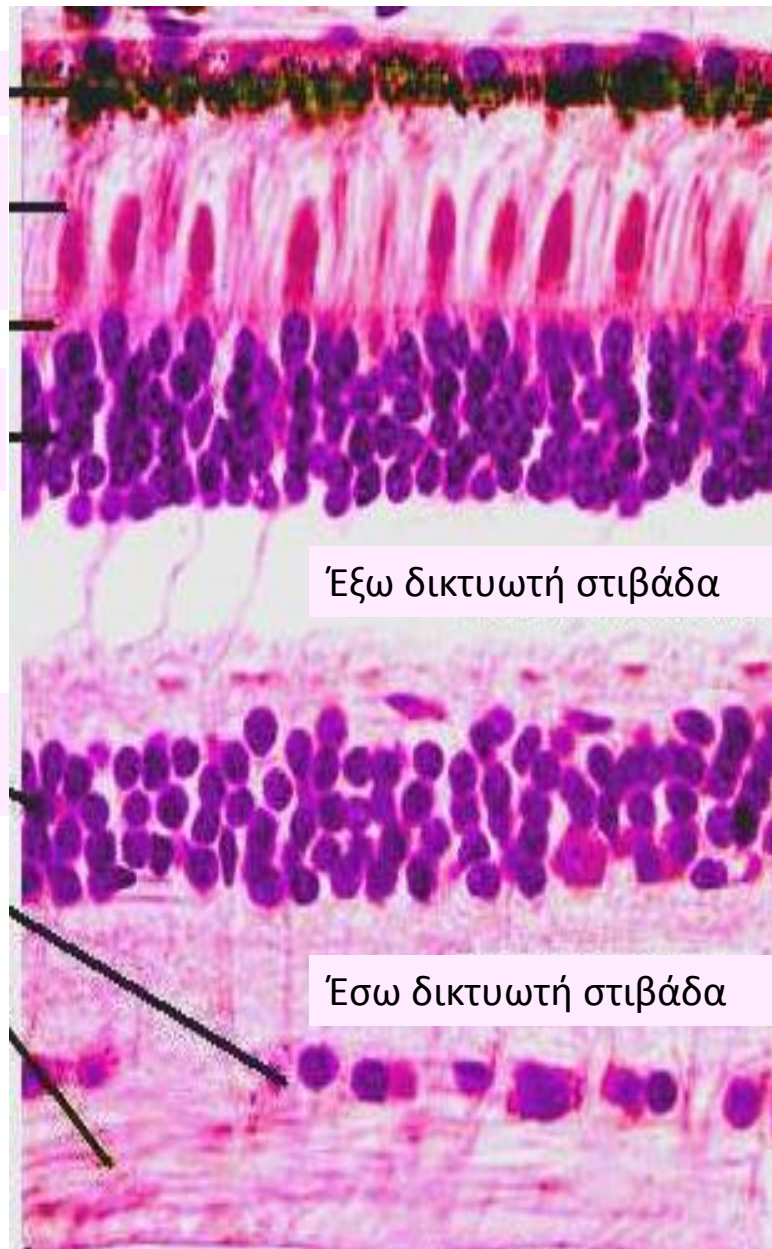
4 ...and finally converges on ganglion cells, which send their axons to the brain.

Δομή του Αμφιβληστροειδή

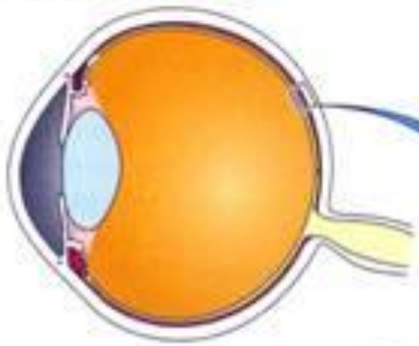
- 100 εκατ. Ραβδία
- 4 εκατ. Κωνία
- 1 εκατ. Γαγγλιακά κύτταρα



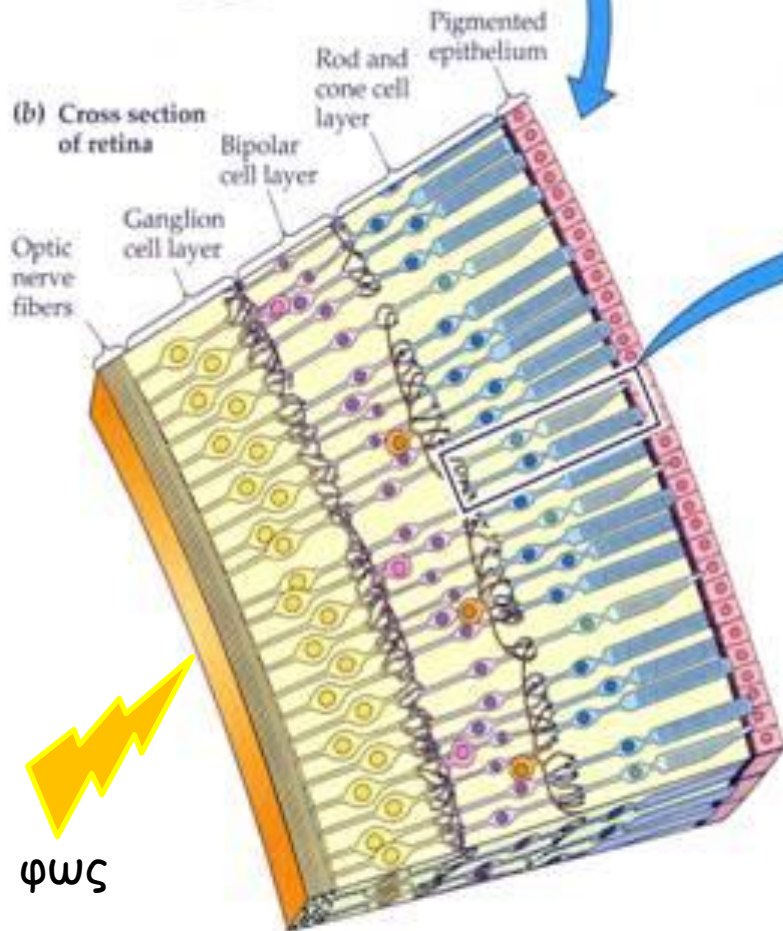
- Χρωστικό επιθήλιο
- Φωτοϋποδοχείς:
Κωνία
Ραβδία
- Έξω πυρηνική
στιβάδα
- Έξω δικτυωτή
στιβάδα
- Έξω πυρηνική
στιβάδα
- Έσω δικτυωτή
στιβάδα
- Στιβάδα
γαγγλιακών
κυττάρων
- Στιβάδα
νευρικών ινών



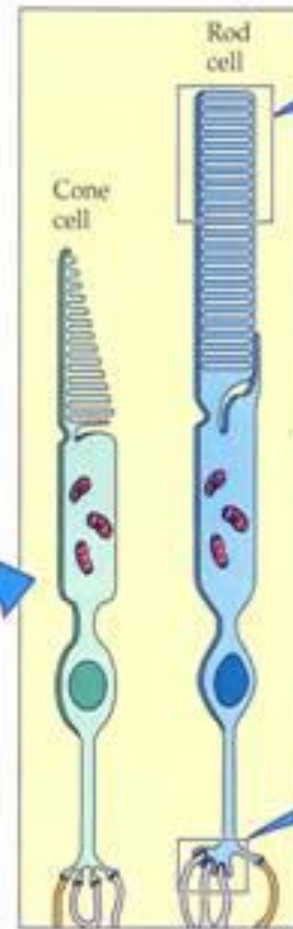
(a) Cross section of eye



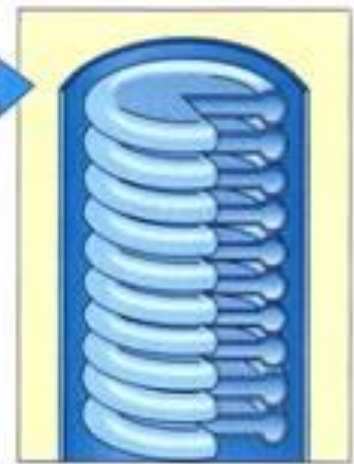
(b) Cross section of retina



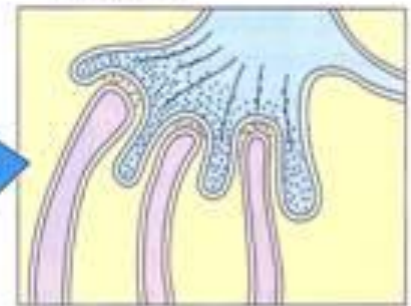
(c) Photoreceptors



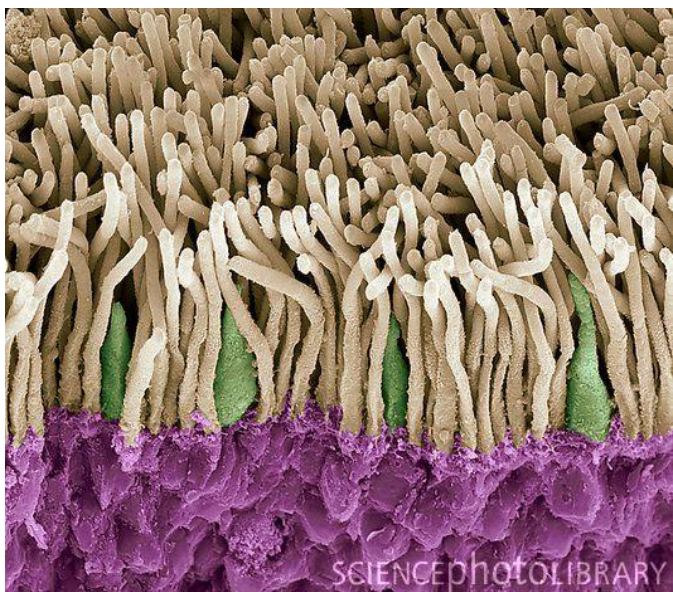
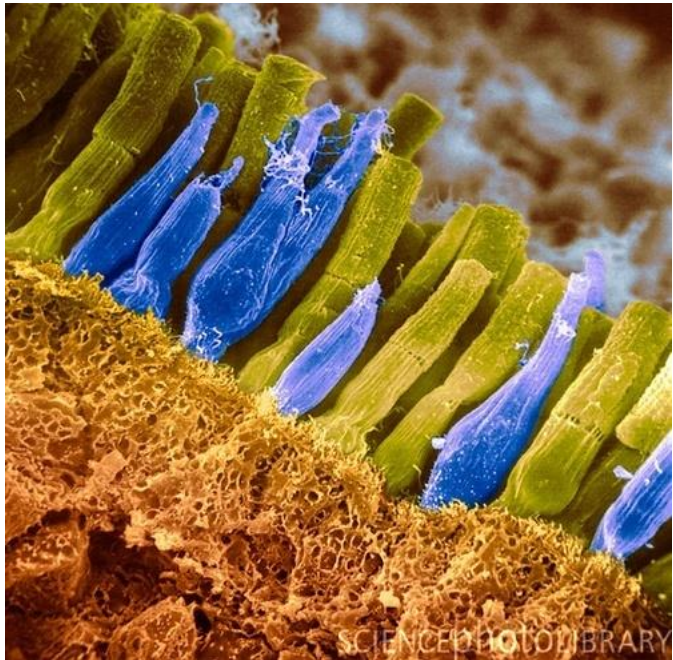
(d) Outer segments of rod



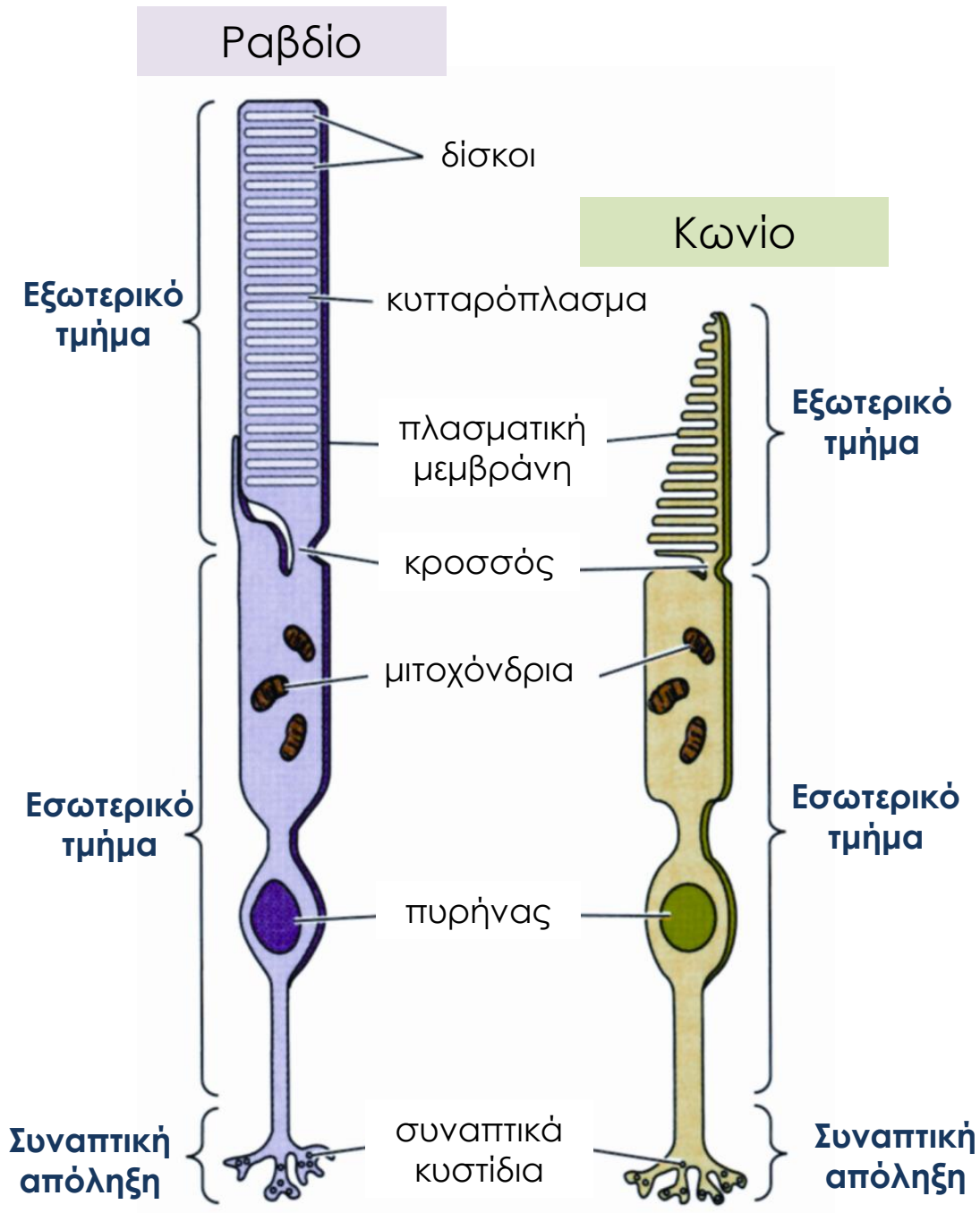
(e) Transmitter release from base of rod



Οι δίσκοι έχουν ζωή μόνο λίγων εβδομάδων, μεταναστεύουν προς τα άκρα, διαχέονται και φαγοκυτταρώνονται από τα χρωστικά επιθηλιακά κύτταρα.



Ηλεκτρονιομικρογραφία κωνίων και ραβδίων



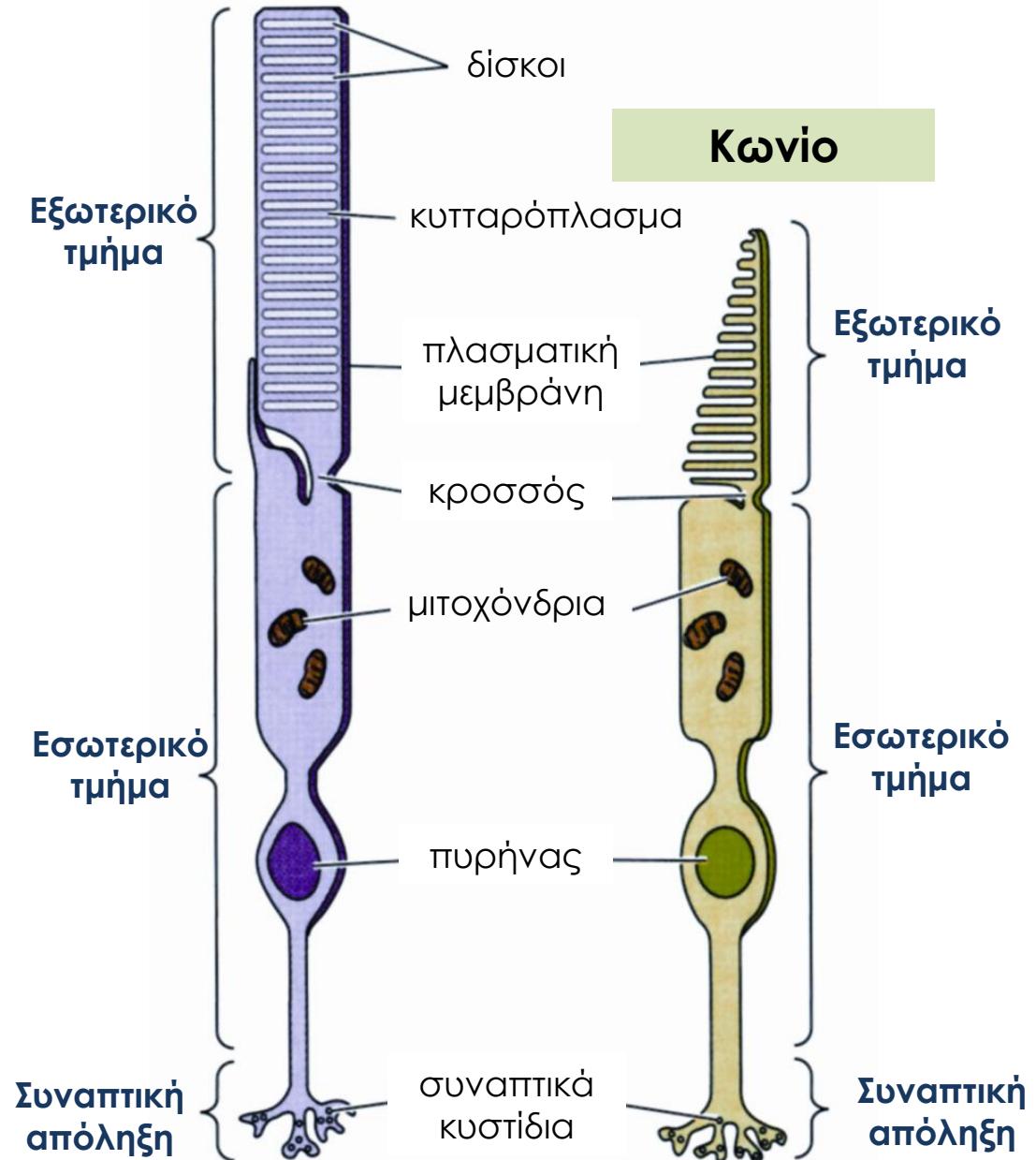
Ραβδιο

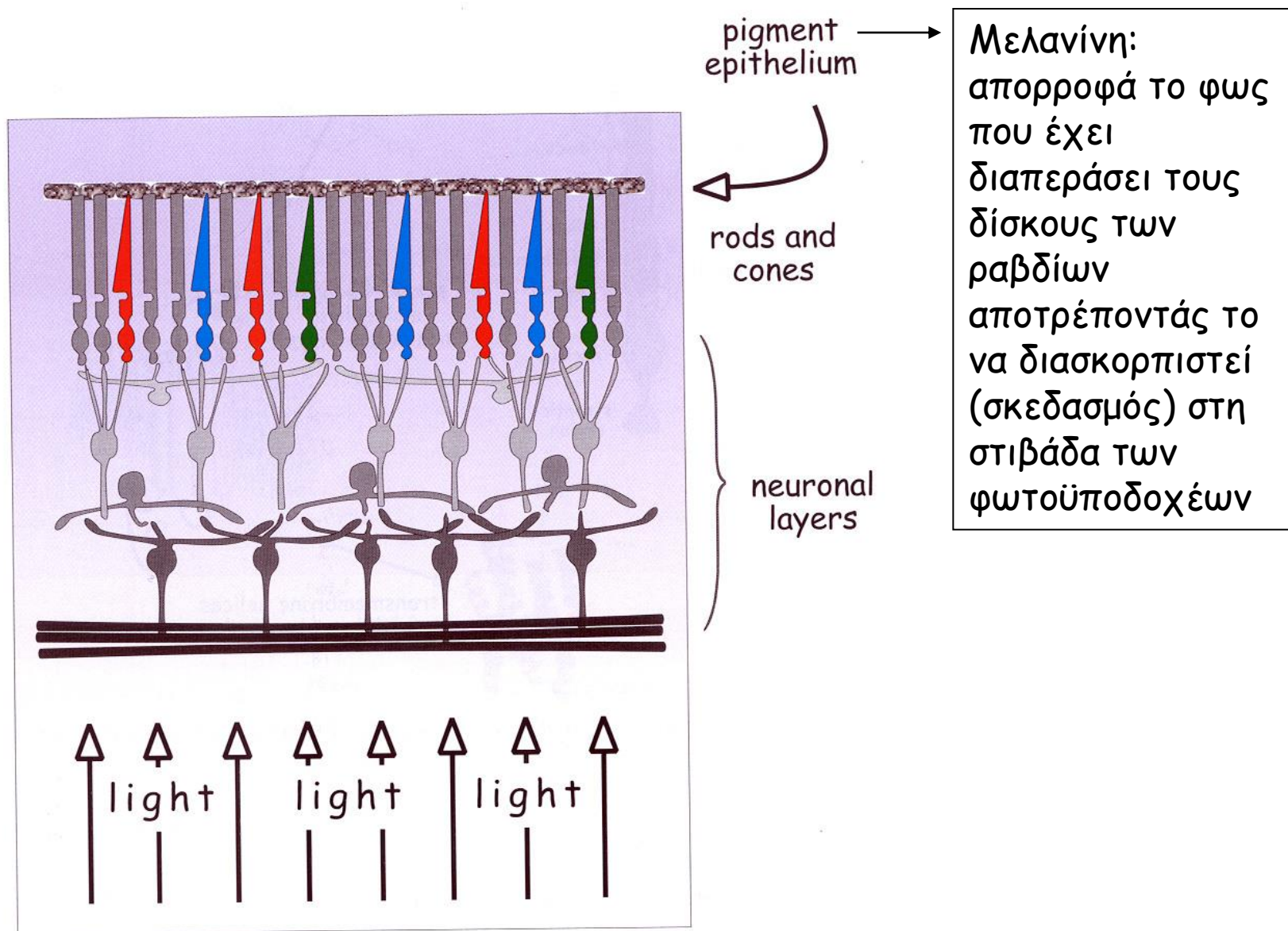
Ραβδία:

- 100 εκατομμύρια
- Μεγάλη ευαισθησία στο φως γιατί έχουν περισσότερους δίσκους (ευαίσθητα σε χαμηλά επίπεδα φωτεινότητας – νυχτερινή όραση)
- Χαμηλή ανάλυση στο χώρο.
- Ανικανότητα διάκρισης χρωμάτων γιατί περιέχουν μία χρωστική.

Κωνία:

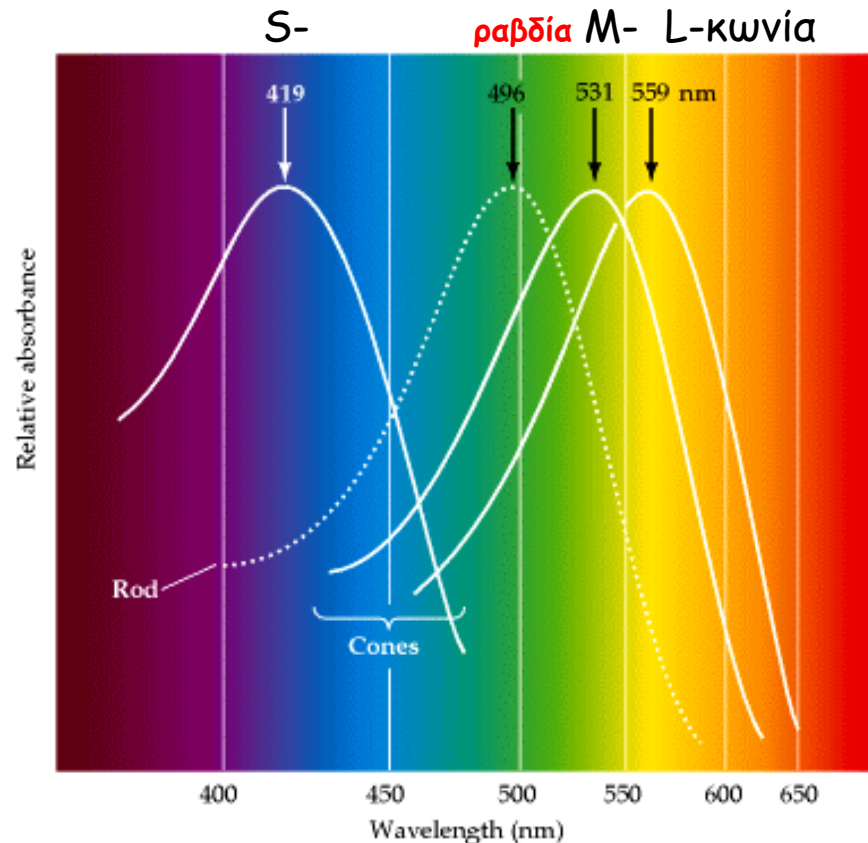
- 4 εκατομμύρια
- Μικρή ευαισθησία στο φως. Αποκρίνονται μόνο στο έντονο φως.
- Υψηλή ανάλυση στο χώρο – Διακρίνουμε λεπτομέρειες.
- Διάκριση χρωμάτων γιατί περιέχουν τρεις φωτοχρωστικές.



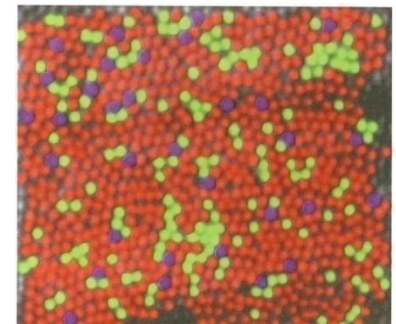


Το όριο ανίχνευσης του ματιού : 54 - 148 φωτόνια

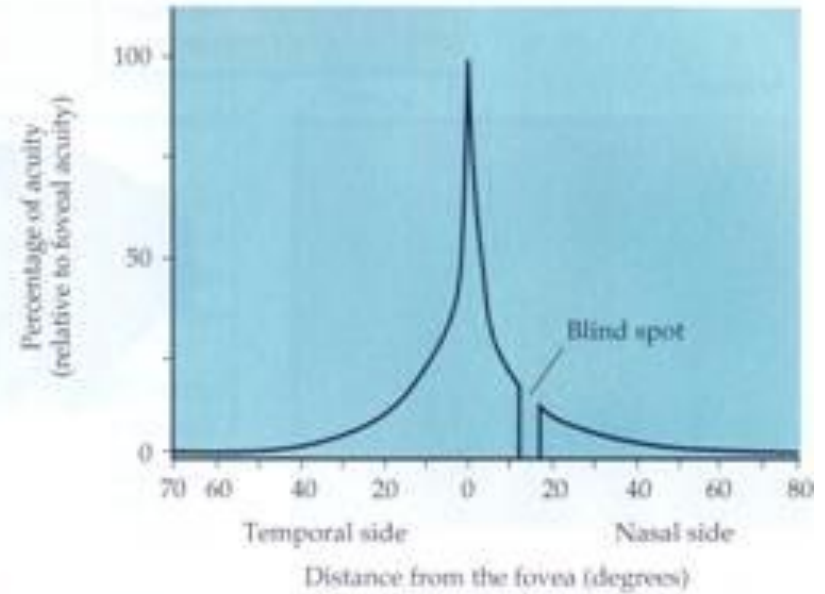
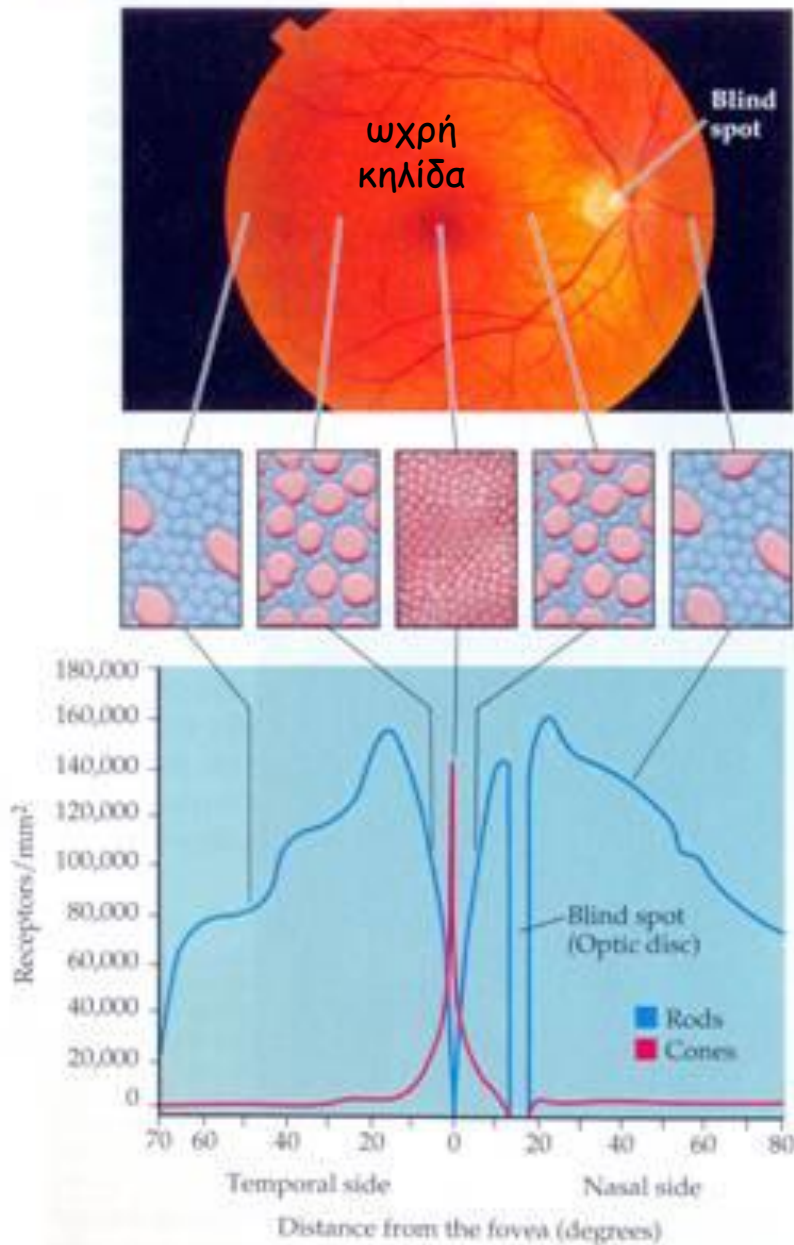
- Φάσματα απορρόφησης των κωνίων: Τα τρία είδη κωνίων περιέχουν διαφορετικά μόρια οψίνης, καθένα από τα οποία απορροφά σε άλλο μήκος κύματος .
- Η ύπαρξη τριών υποδοχέων κωνίων συμβάλλει στην αντίληψη του χρώματος.
- Οι τρεις τύποι κωνίων κατανέμονται τυχαία στον αμφιβληστροειδή, γι' αυτό είμαστε ικανοί να αντιλαμβανόμαστε τα χρώματα συνεχή κατά πλάτος του οπτικού πεδίου.
- Υπάρχουν ίσοι αριθμοί κόκκινων και πράσινων κωνίων, ενώ υπάρχουν λιγότερα μπλε, που σημαίνει είμαστε λιγότερο ευαίσθητοι στο μπλε χρώμα του ορατού φάσματος.



S (short) ή μπλε
M (middle) ή πράσινοι
L (large) ή κόκκινοι



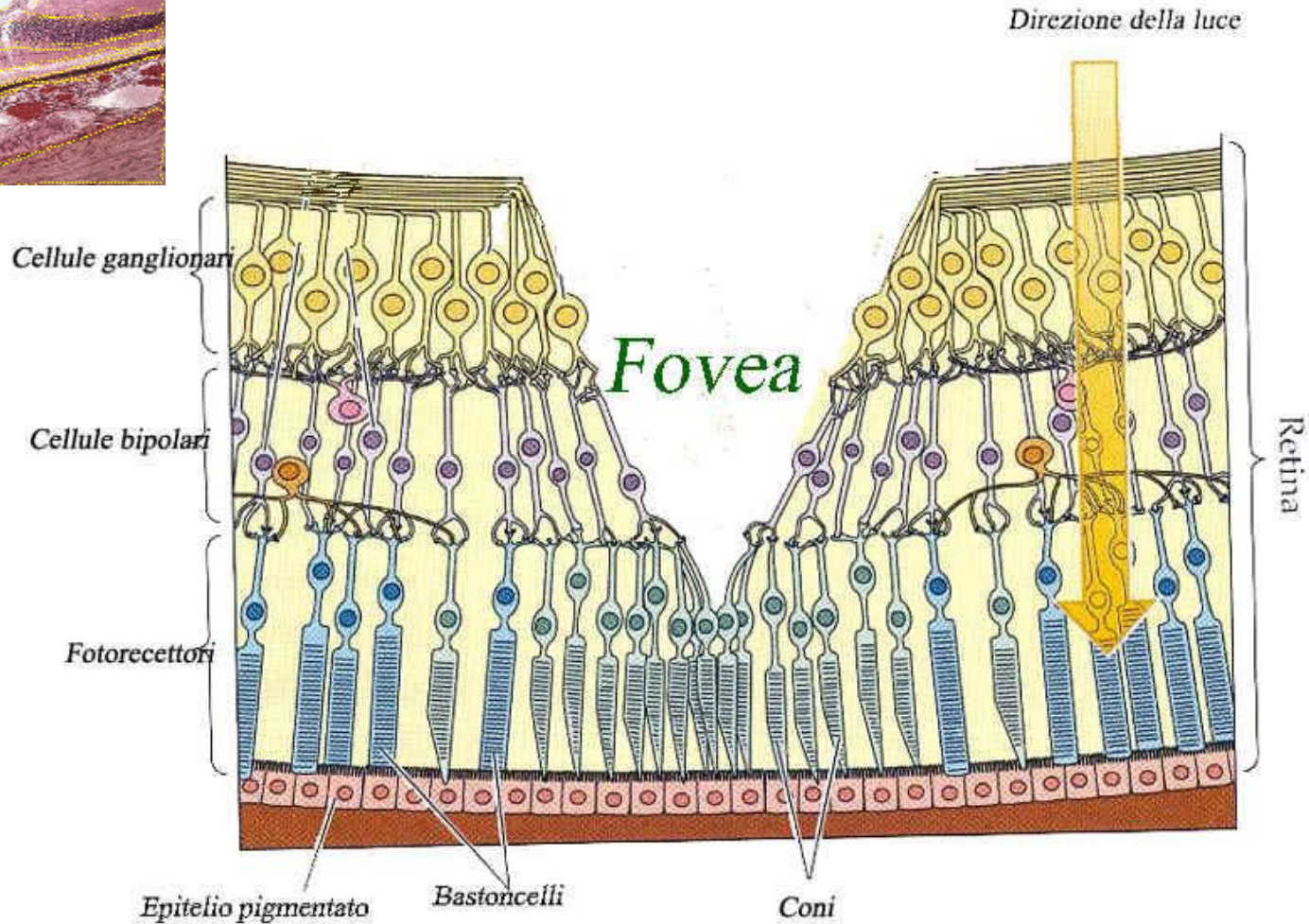
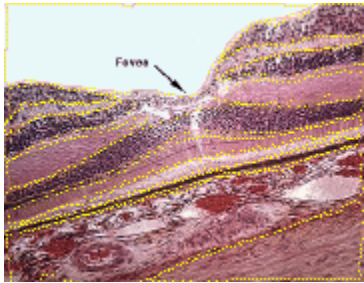
Άνιση Κατανομή Ραβδίων και Κωνίων στον Ανθρώπινο Αμφιβληστροειδή



Το τυφλό σημείο δεν περιέχει φωτούποδοχείς

Τα ραβδία και τα κωνία ποικίλουν σε αριθμό και κατανομή εγκάρσια του αμφιβληστροειδή. Η διαφορά στην οπτική οξύτητα οφείλεται στην κατανομή των κωνίων.

Η ωχρή κηλίδα (fovea) έχει μόνο κωνία και σε αυτή την περιοχή το φως φτάνει στα κωνία χωρίς να πρέπει να περάσει διαμέσου άλλων κυτταρικών στιβάδων και αιμοφόρων αγγείων



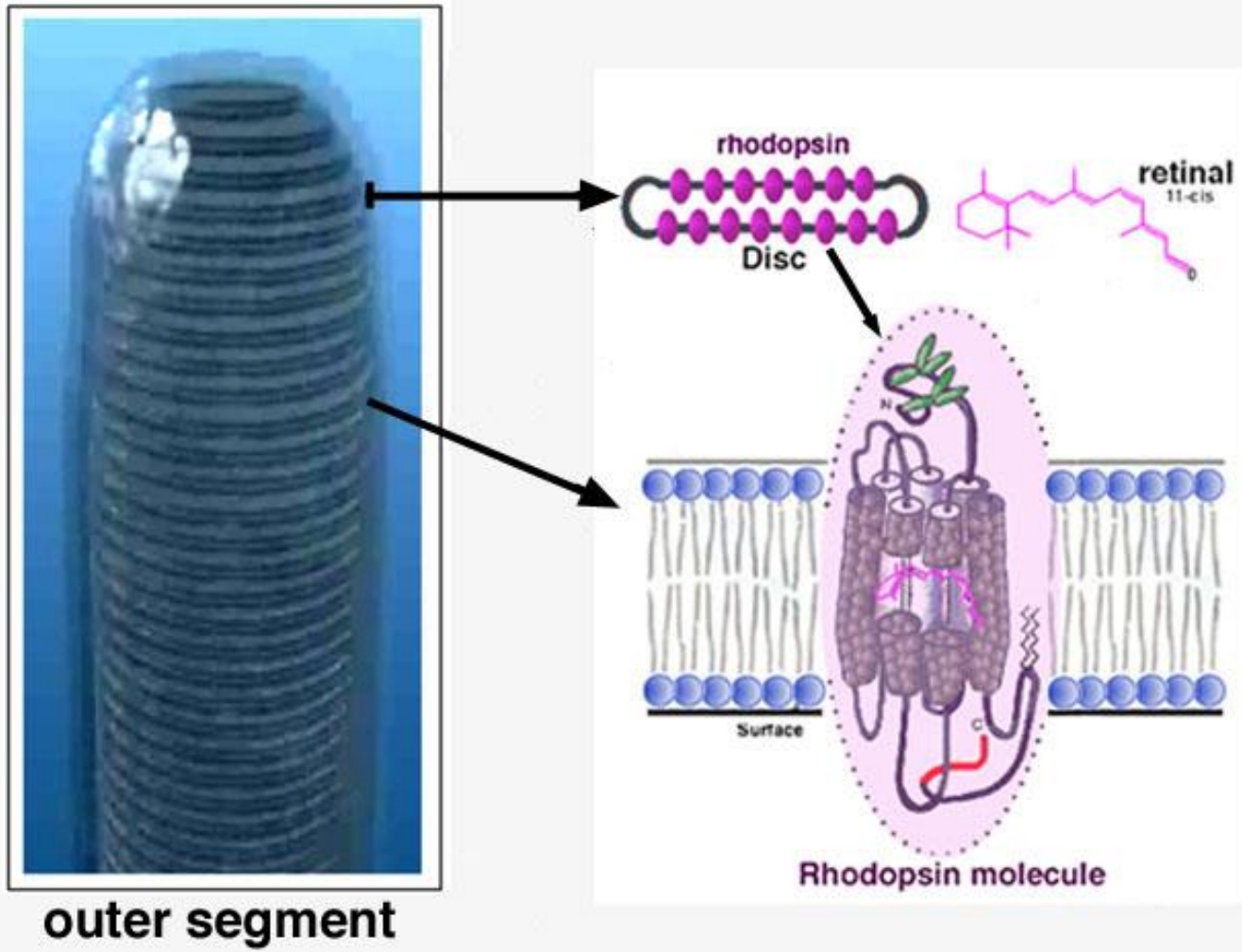
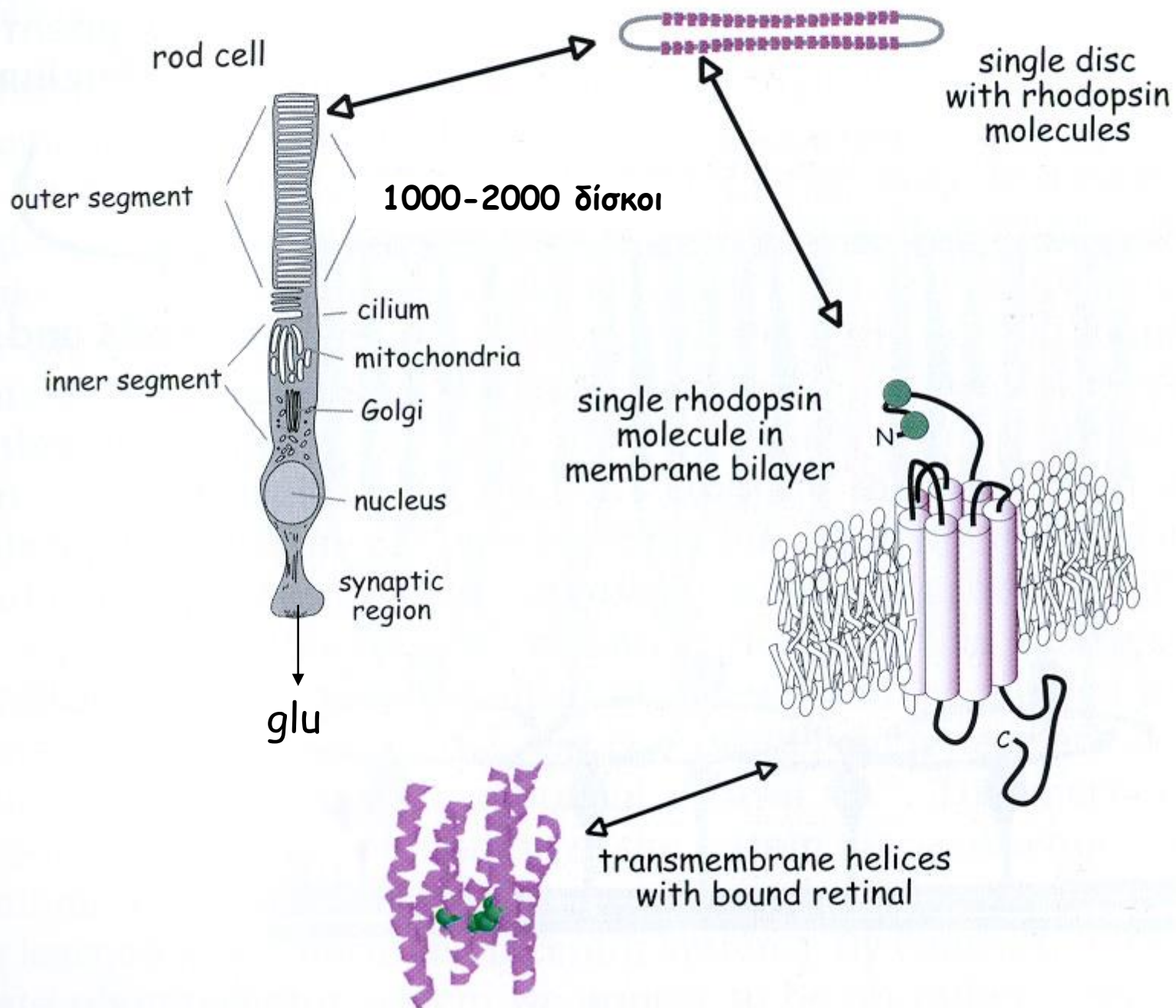
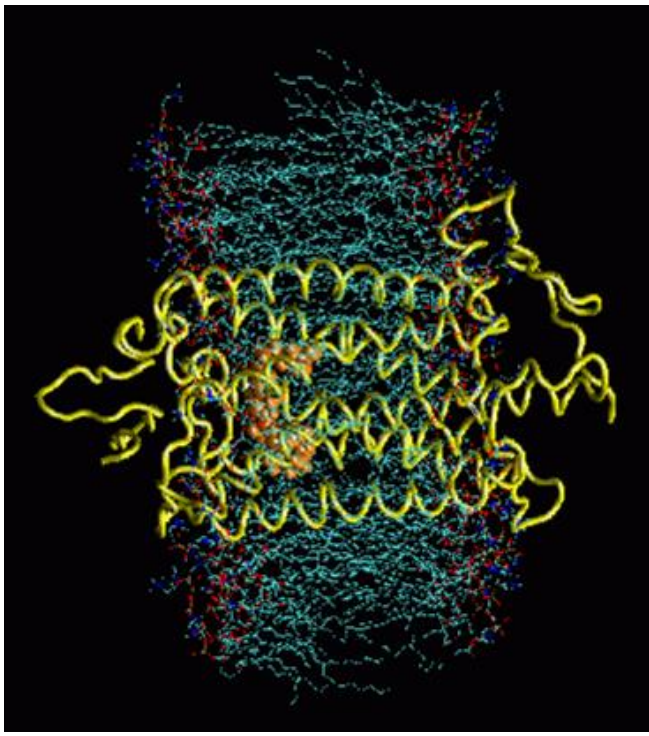
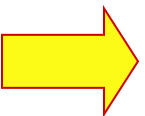
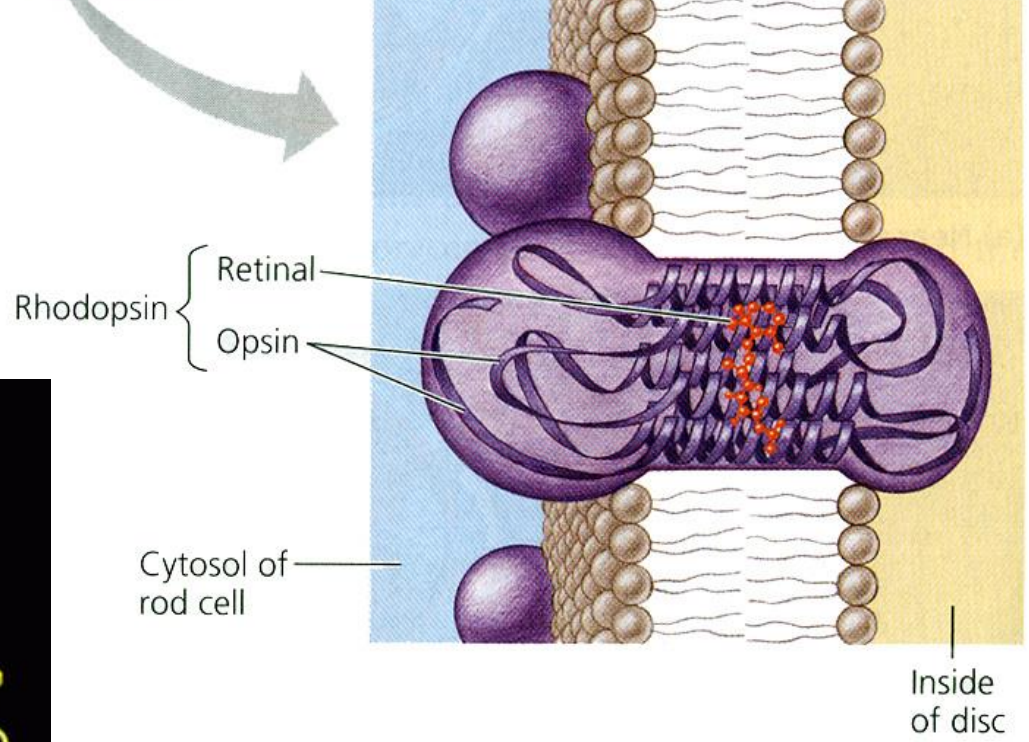
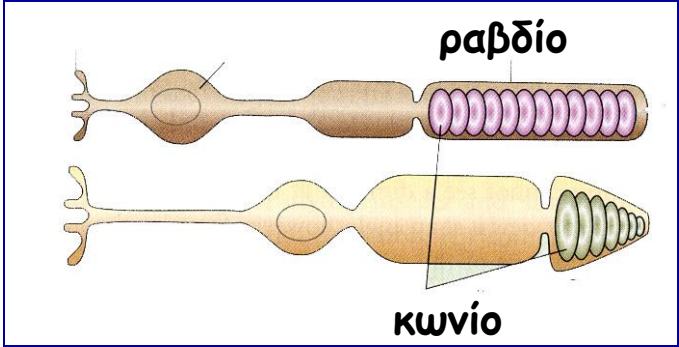
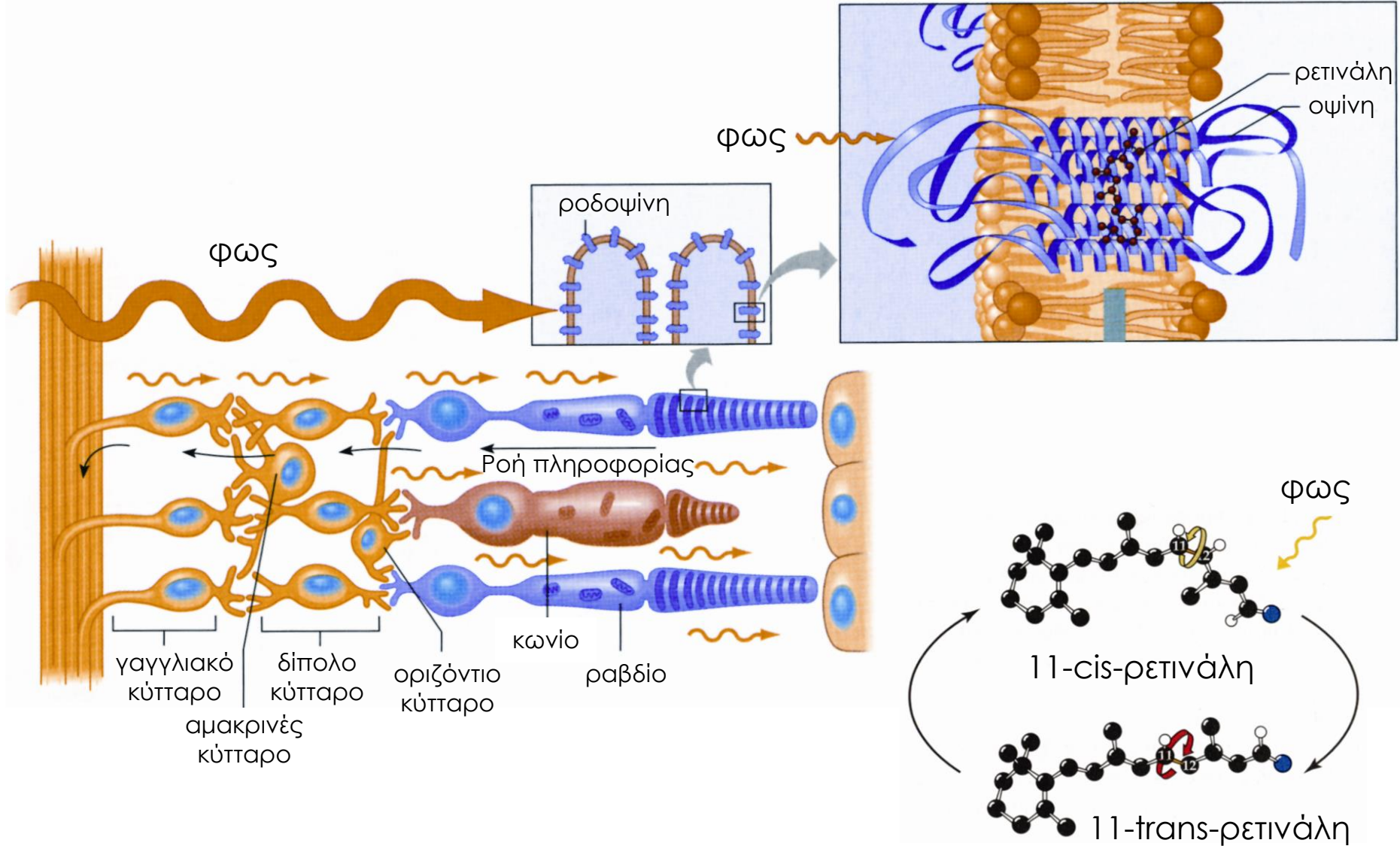


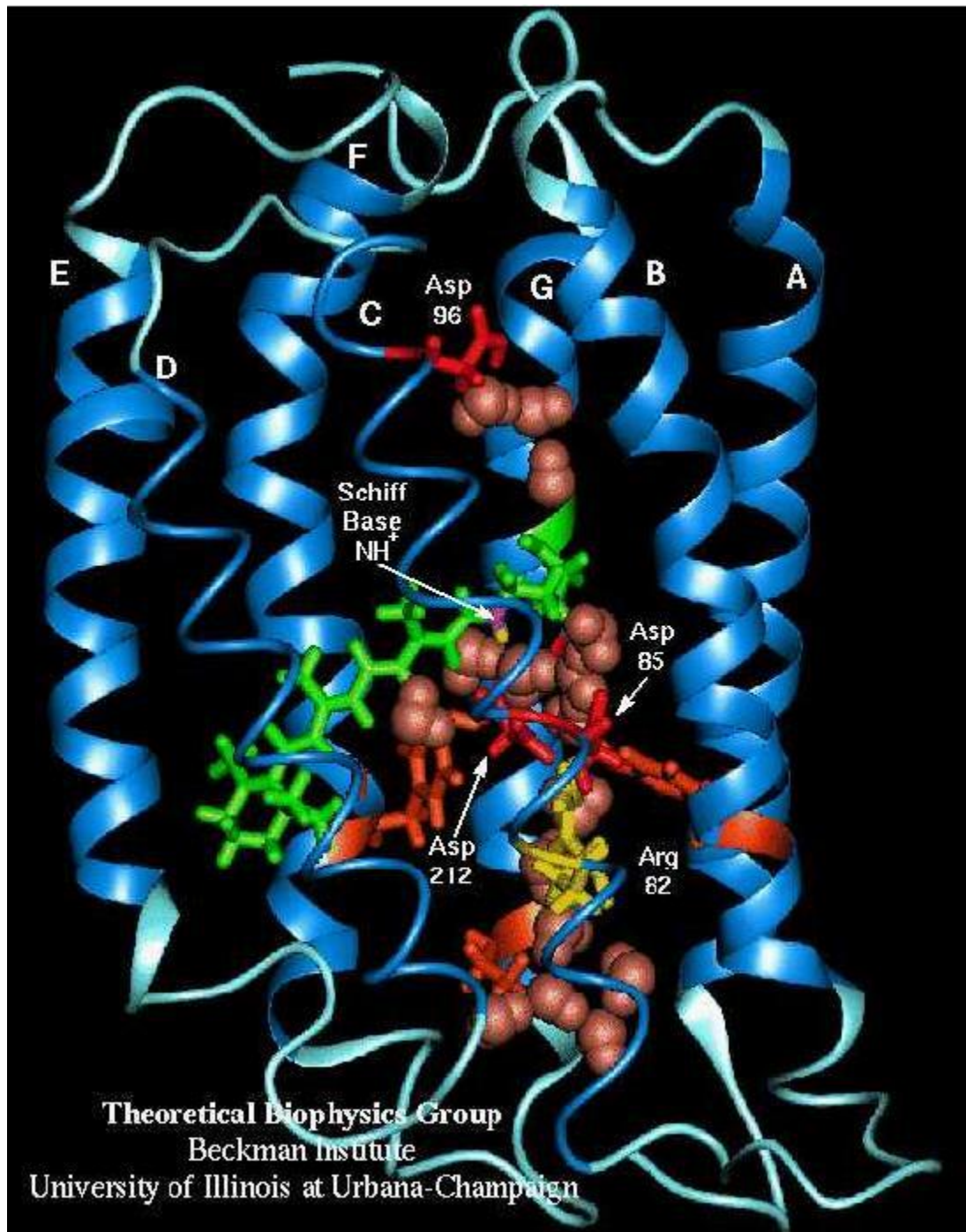
Fig 8. Schematic diagram of Rhodopsin in the outer segment discs.



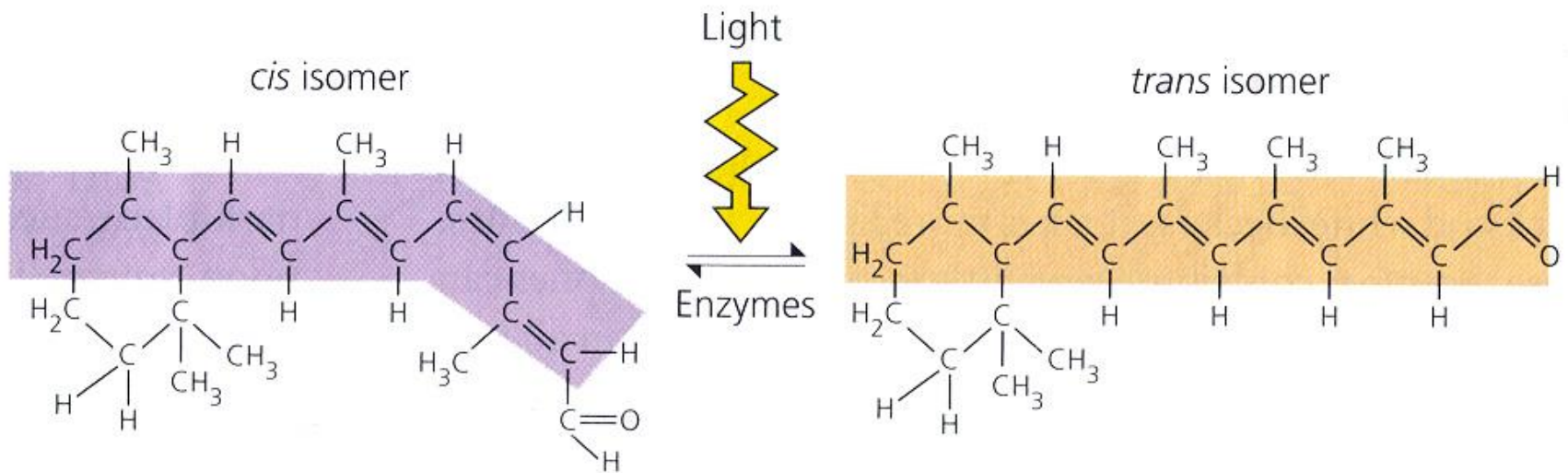


Διάταξη των φωτοευαίσθητων και νευρικών κυττάρων στον αμφιβληστροειδή χιτώνα





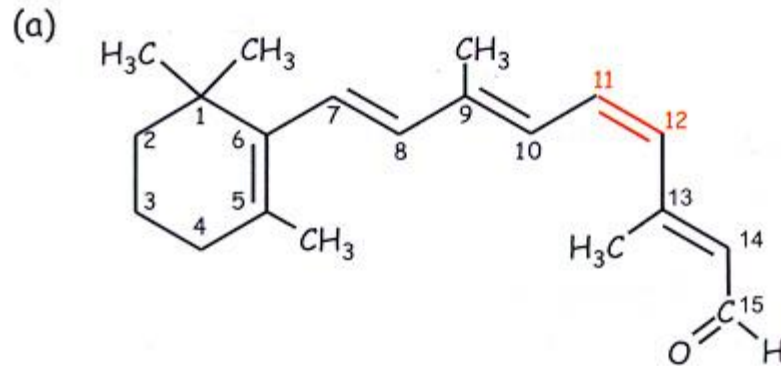
Theoretical Biophysics Group
Beckman Institute
University of Illinois at Urbana-Champaign



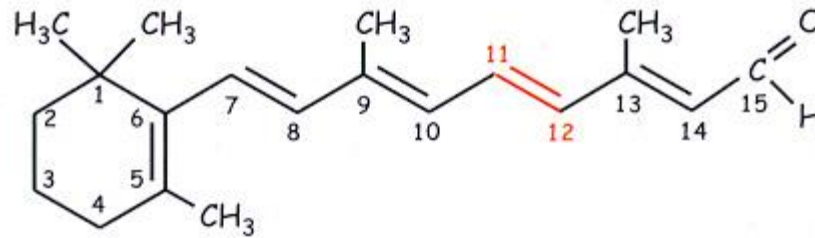
Kinked retinal form bound to opsin
(pigment appears purple)

Straight retinal form detached from opsin
("bleached" pigment appears clear)

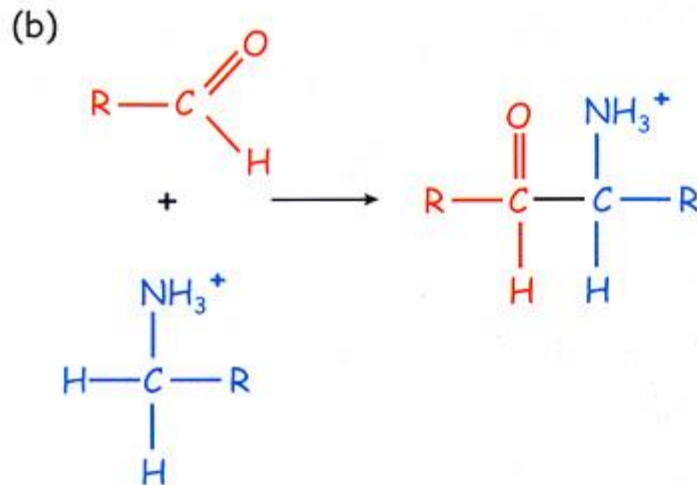
11-*cis*-ρετινάλη



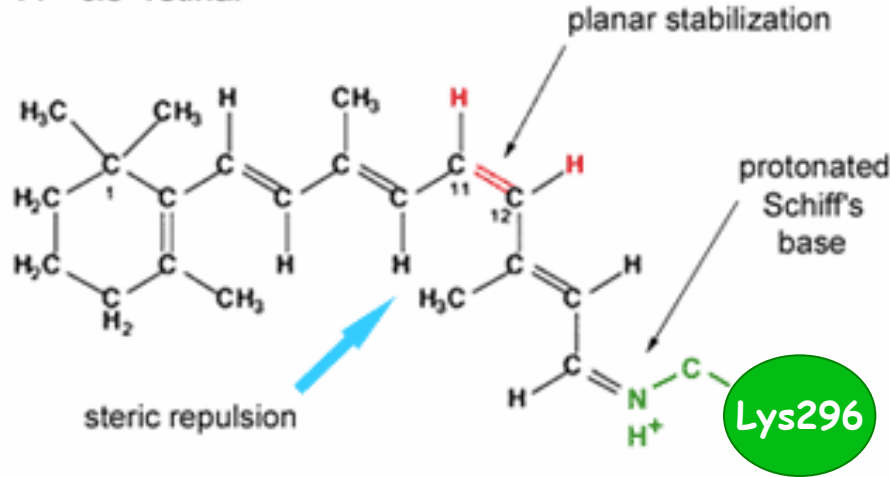
all-*trans*-ρετινάλη



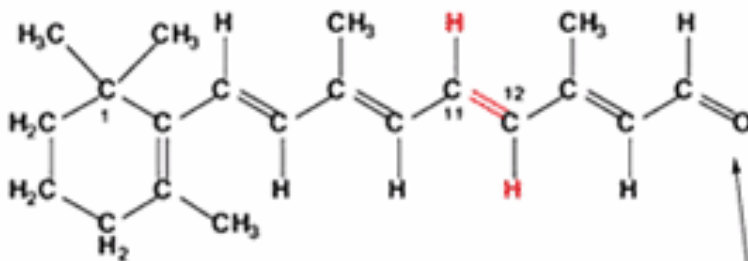
Σχηματισμός μιας πρωτονιομένης βάσης Schiff από μια αλδεύδη και μια αμίνη



11 - *cis* -retinal

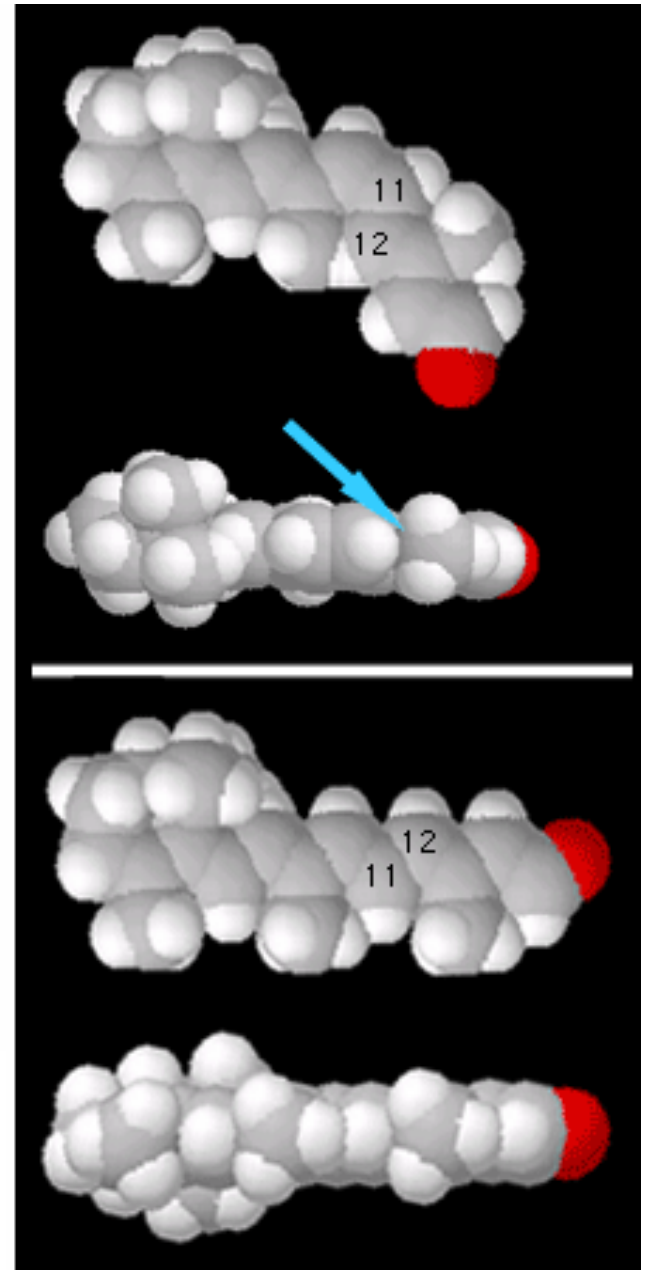


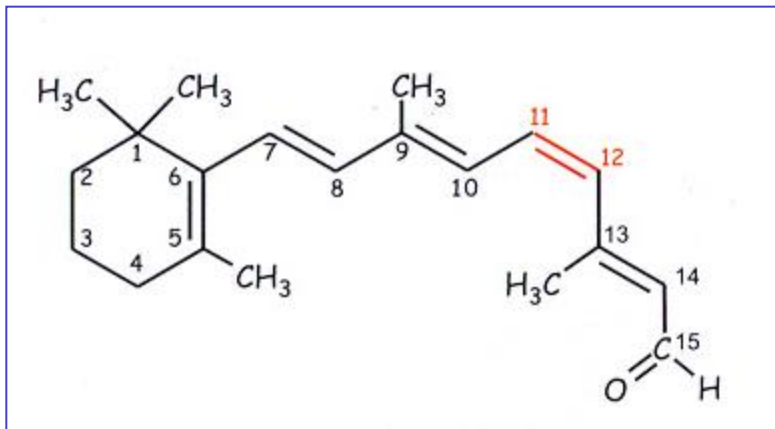
photon



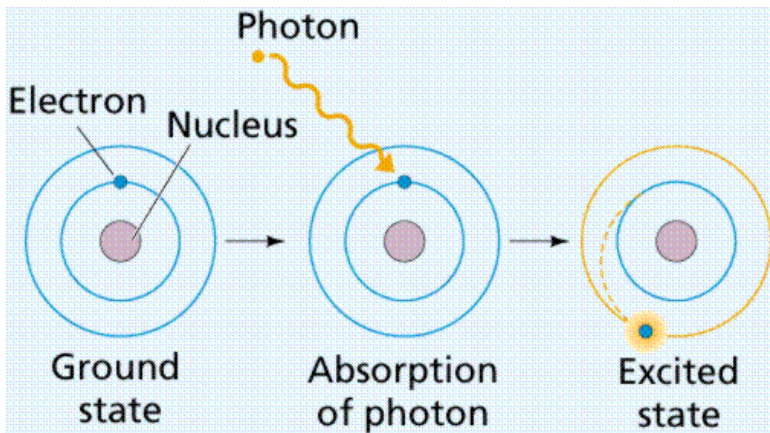
all - *trans* - retinal

Ο ομοιοπολικός δεσμός σπάει μετά την ισομερίωση και η all-trans-ρετινάλη απελευθερώνεται



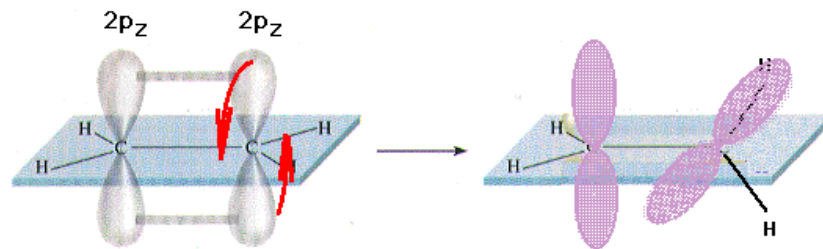
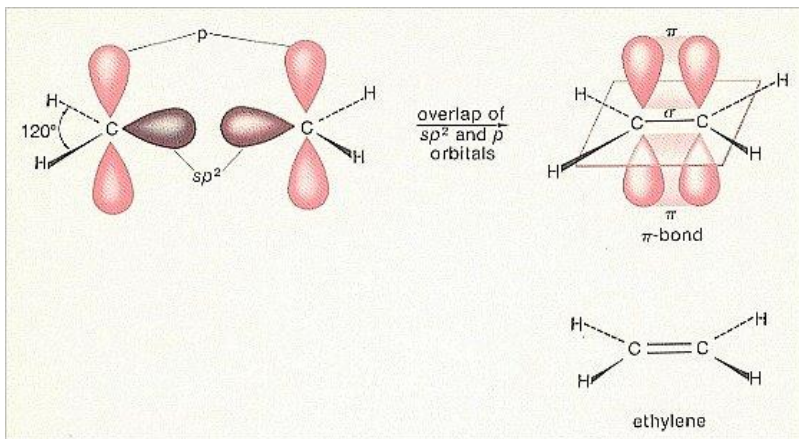


Το χρωμοφόρο 11-*cis*-retinal ισομεριώνεται σε all-*trans*-retinal. Αυτό το γεγονός είναι καλύτερα κατανοητό με όρους μοριακών τροχιακών, ενέργειας των τροχιακών και διέγερση των ηλεκτρονίων.



Απορρόφηση ενός φωτονίου από την 11-*cis*-ρετινάλη προάγει ένα p ηλεκτρόνιο σε μια υψηλότερη ενέργεια τροχιακού (a p-p* excitation).

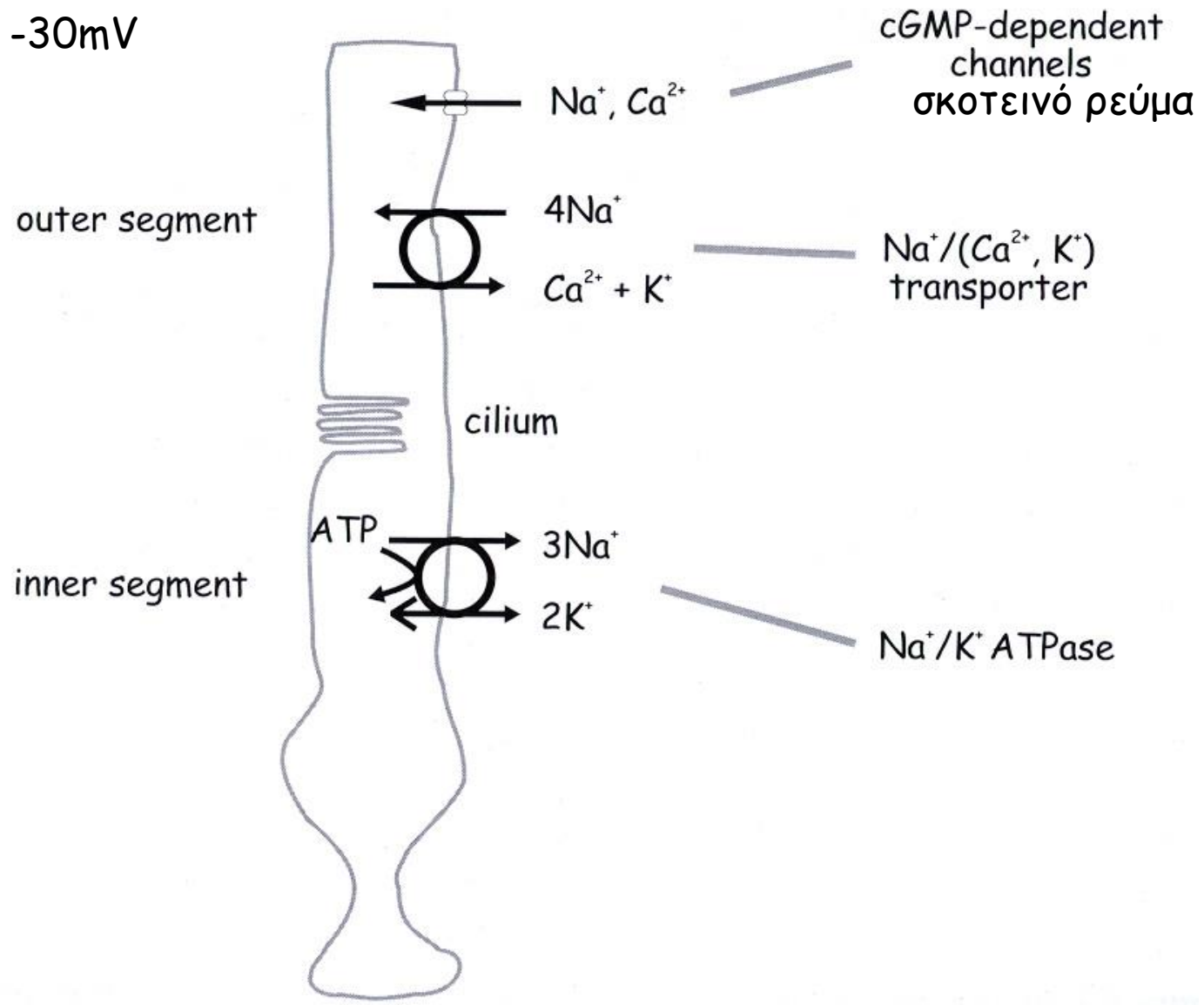
Αυτή η διέγερση «σπάει» το p συστατικό του διπλού δεσμού, οδηγώντας σε μια ελεύθερη στροφή του δεσμού ανάμεσα στο 11 και 12 άτομο άνθρακα.

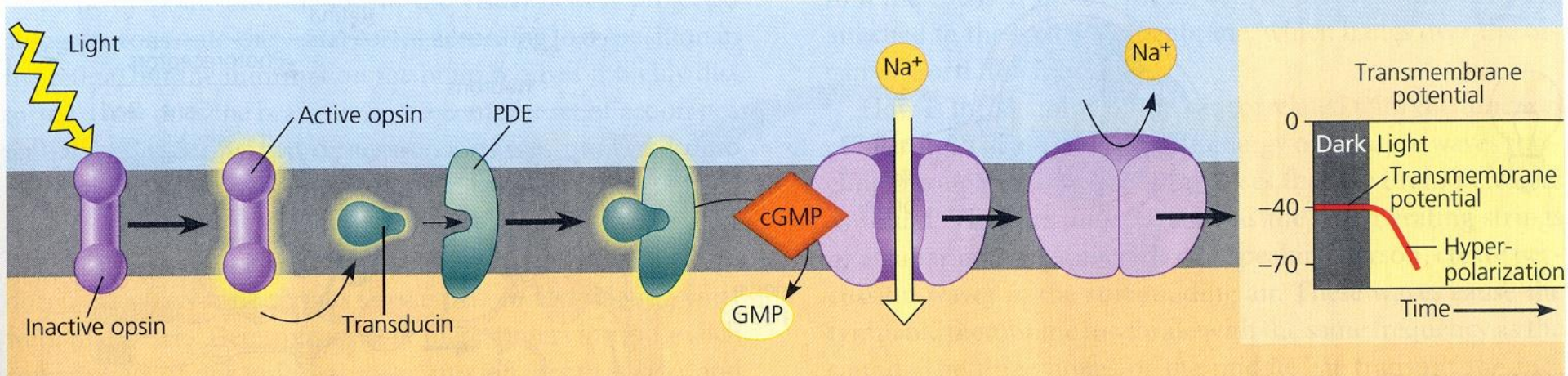


Note that if the molecular geometry were not planar, the overlap between the 2p_z orbitals on the adjacent carbons would be less than the maximum possible. Similarly, rotating one end of the molecule with respect to the other (about the C-C axis) "breaks" the overlap, destroying the pi bond.

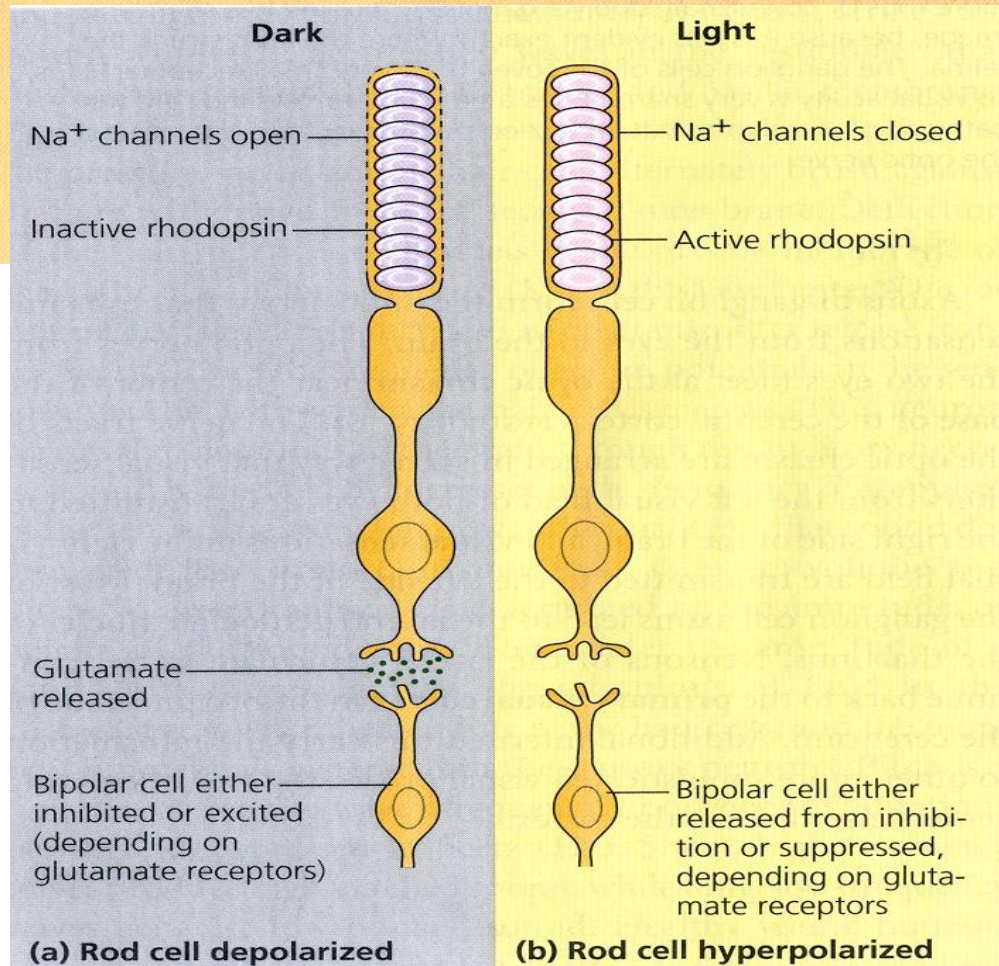
Οι κυριότερες μετακινήσεις κατιόντων διαμέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης ενός ραβδίου, στο σκοτάδι: συνεχής ροή κατιόντων μέσα και έξω από το κύτταρο

Σκοτάδι: -30mV





- 1** Light energy isomerizes retinal, which separates from opsin.
- 2** Freed (active) opsin activates the G-protein transducin.
- 3** Transducin activates the enzyme phosphodiesterase (PDE).

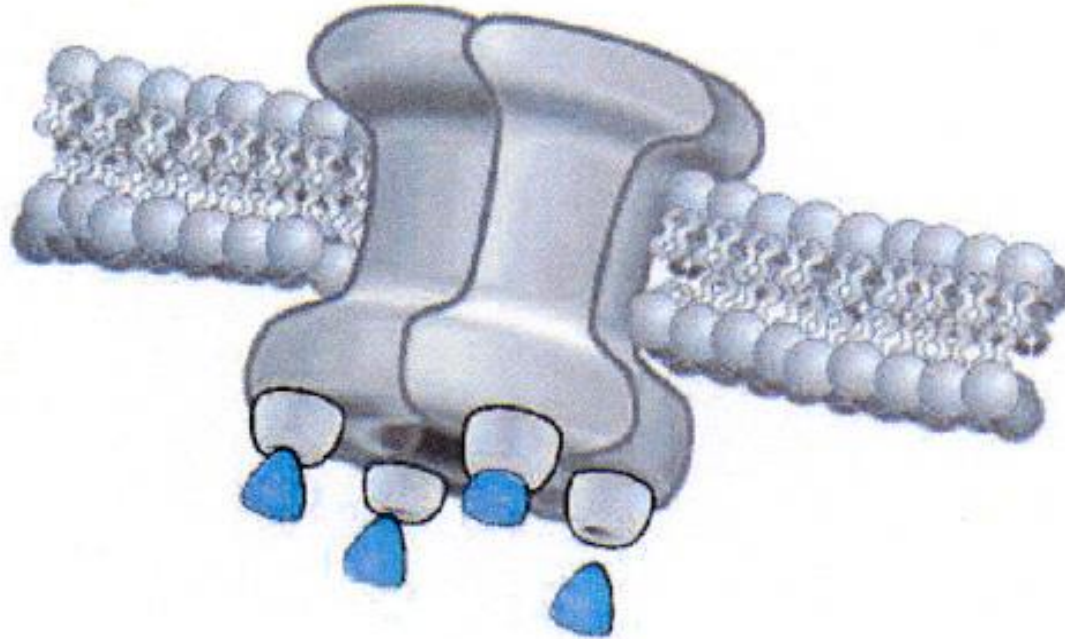


(a) Rod cell depolarized

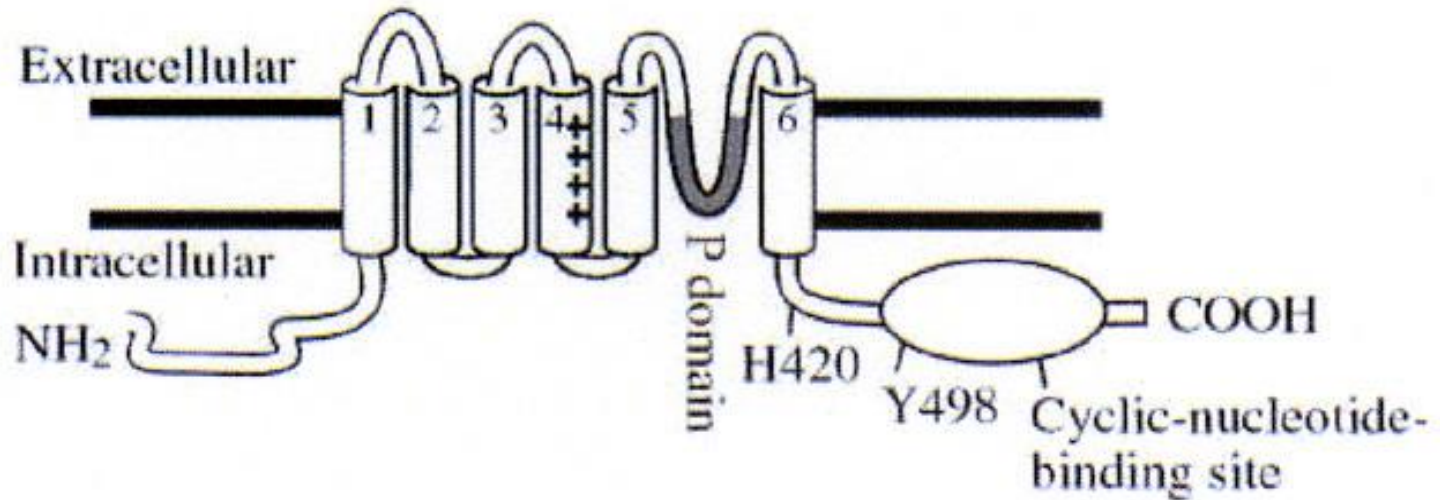
(b) Rod cell hyperpolarized

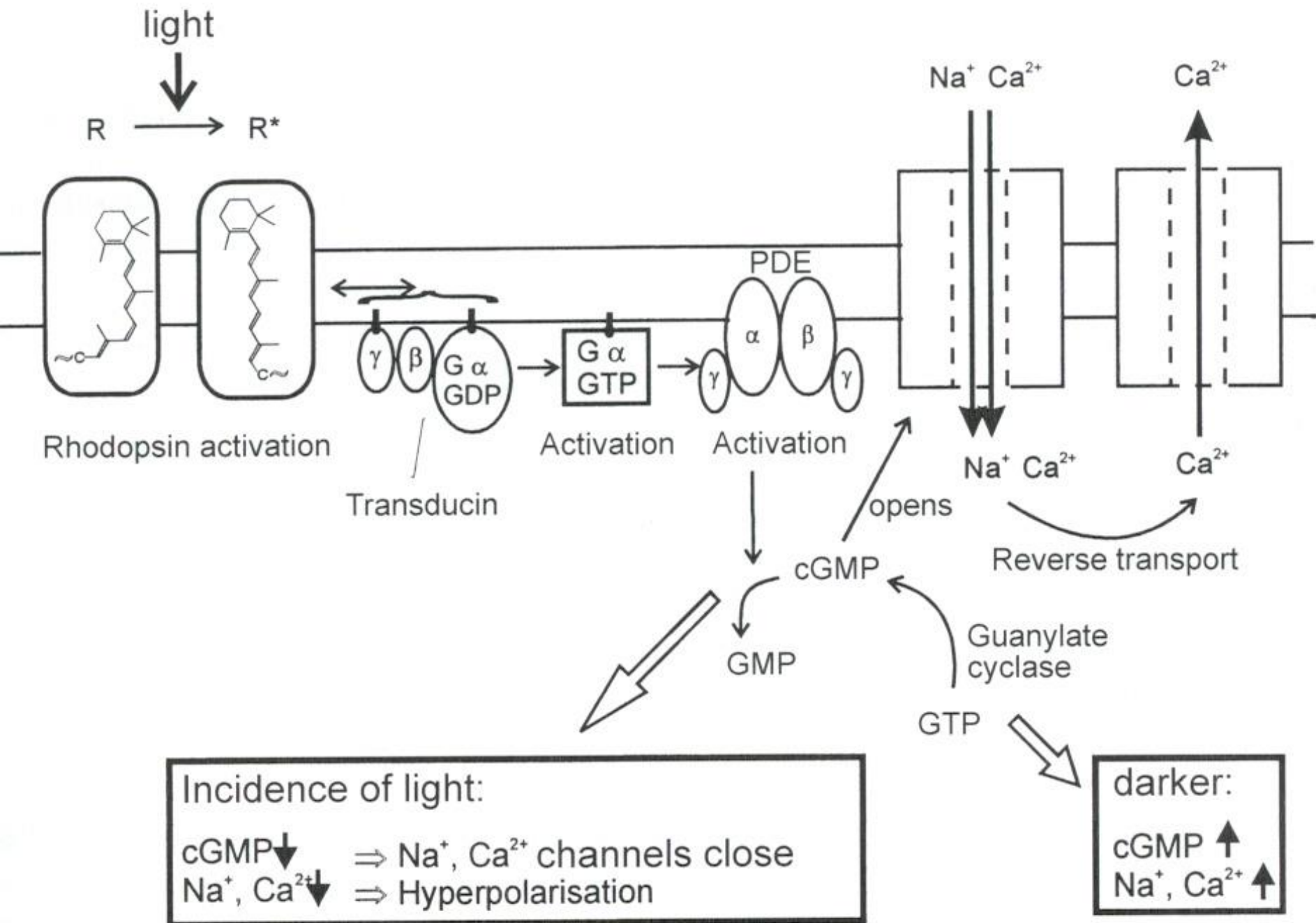
Κανάλι cGMP-εξαρτώμενο

A

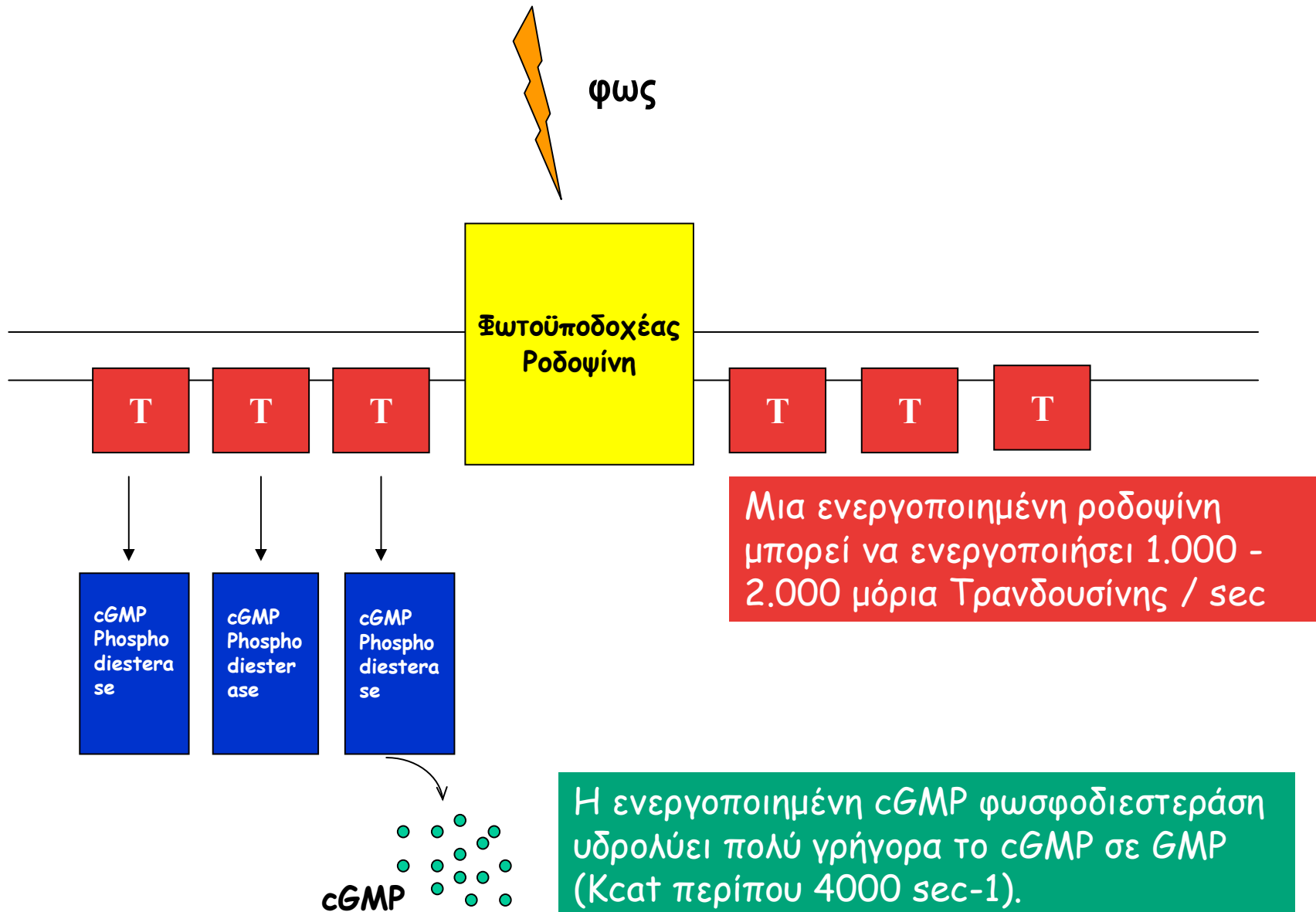


B





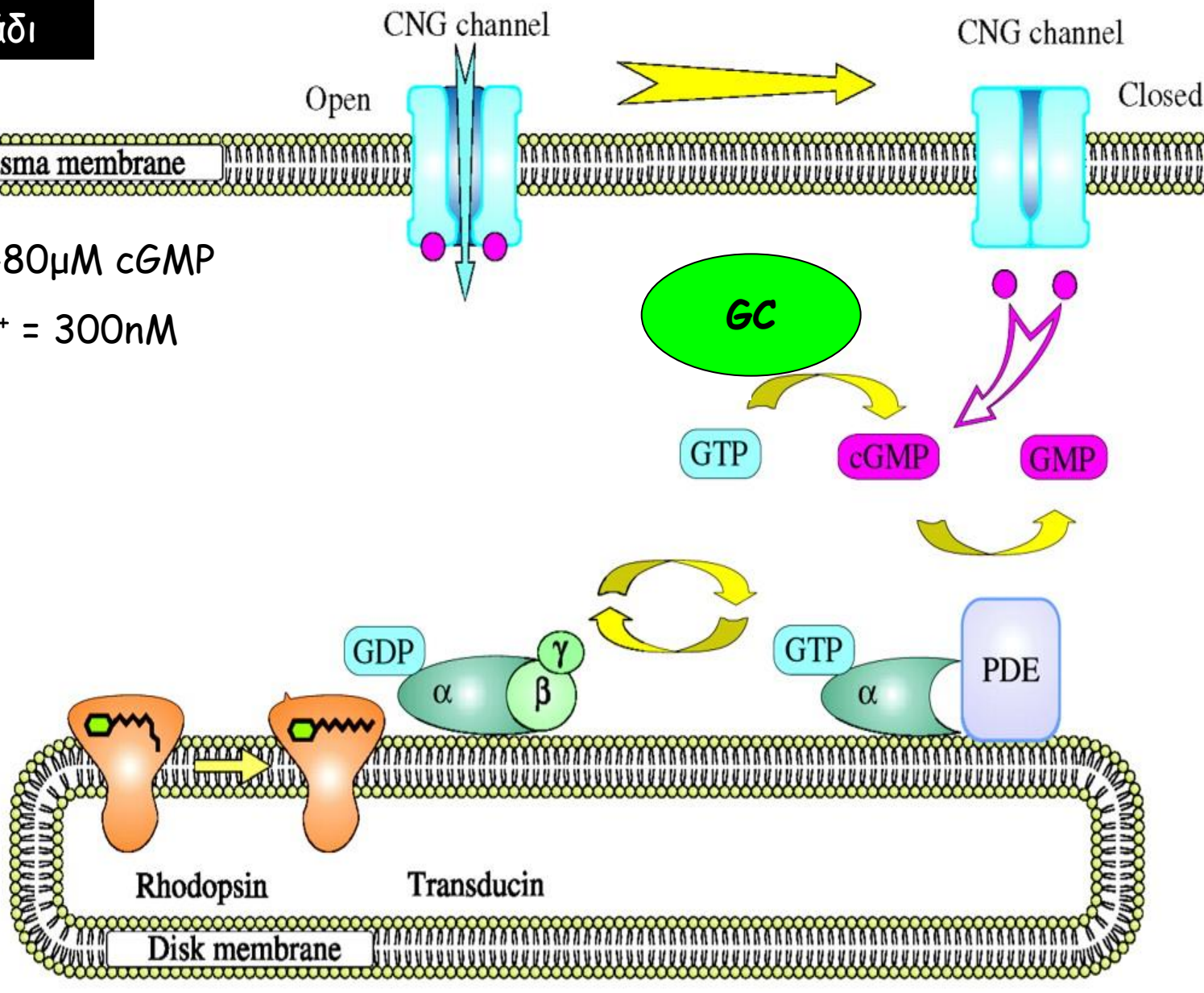
Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα ενίσχυσης του αρχικού σήματος

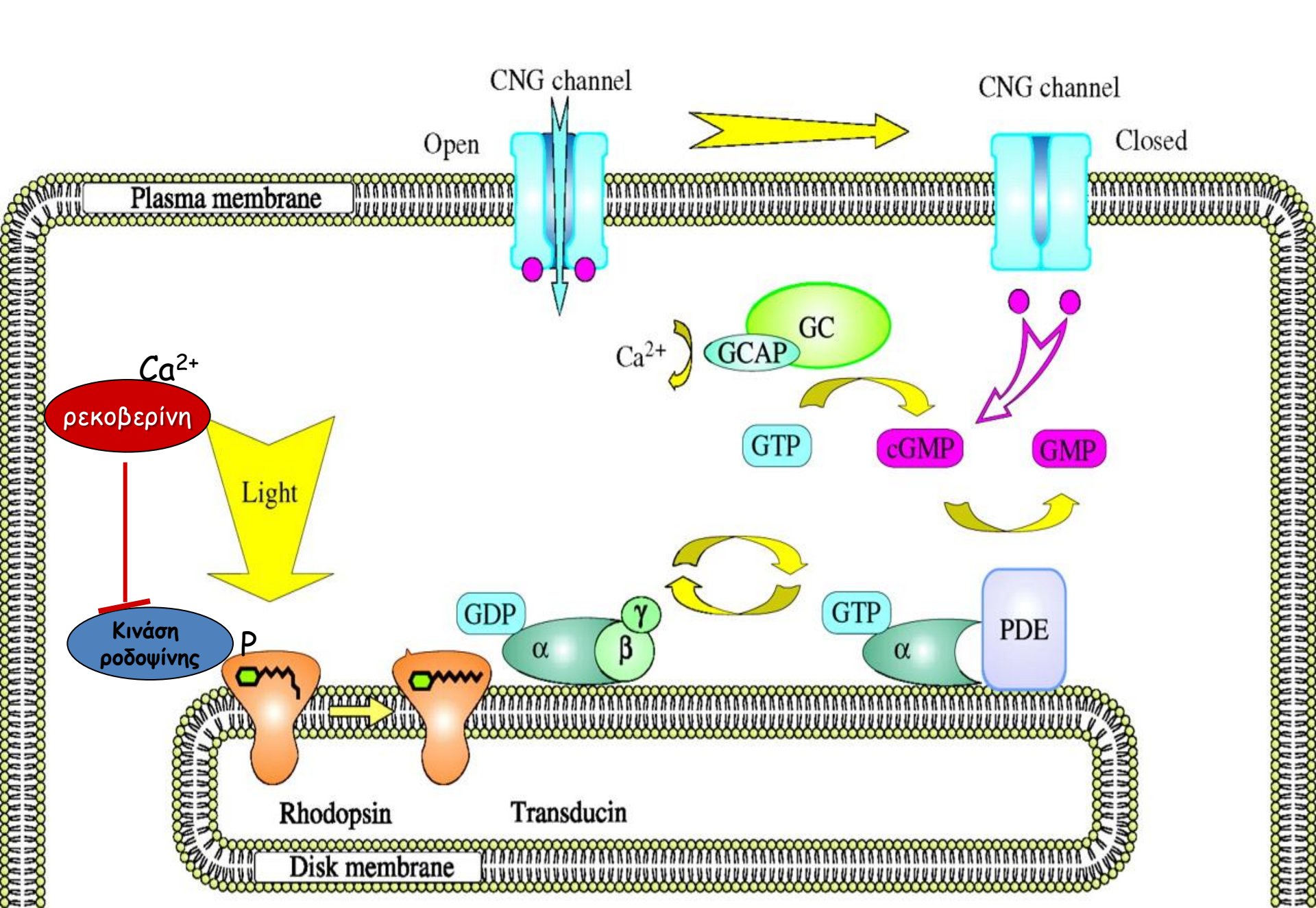


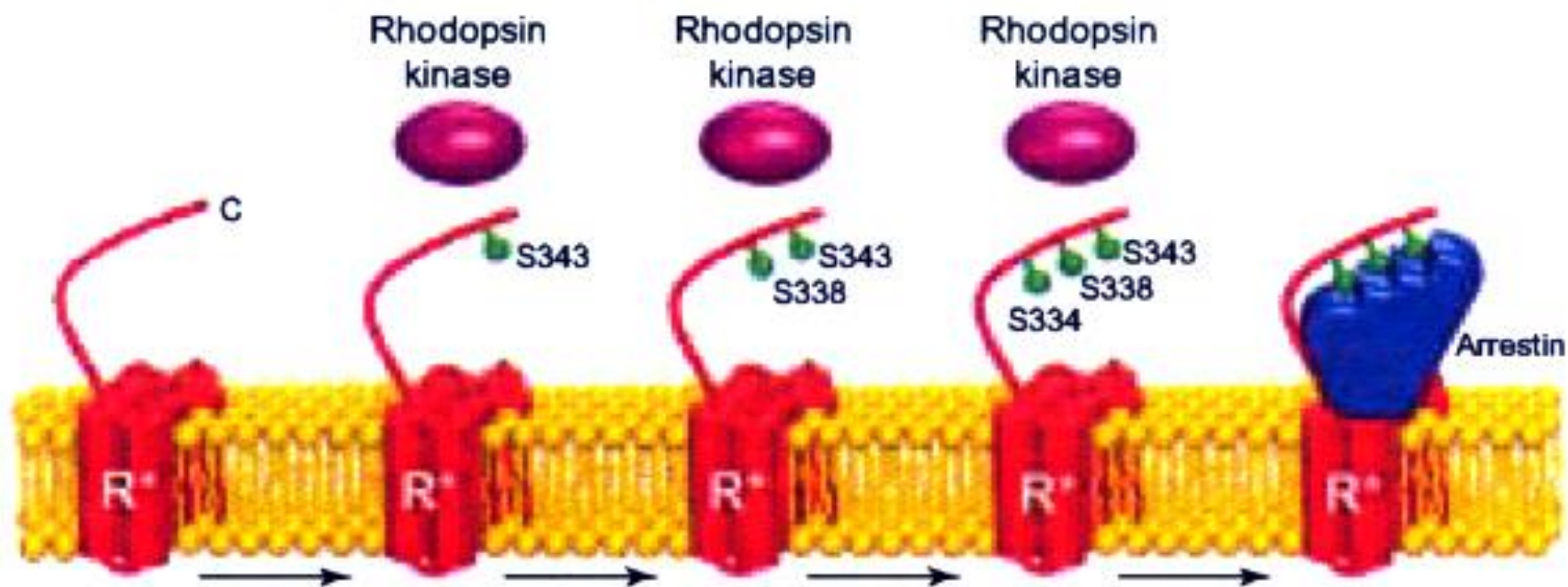
σκοτάδι

40-80 μM cGMP

$\text{Ca}^{2+} = 300\text{nM}$

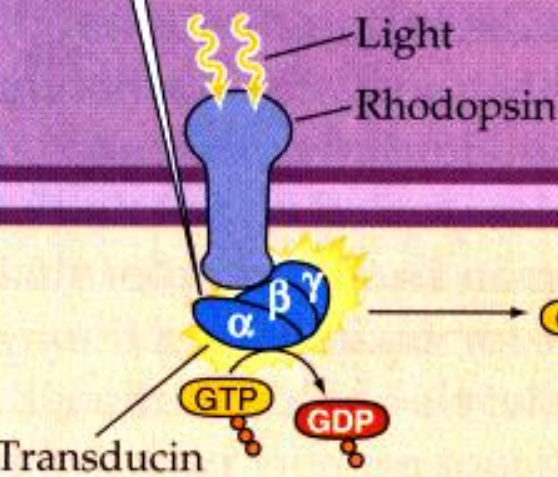






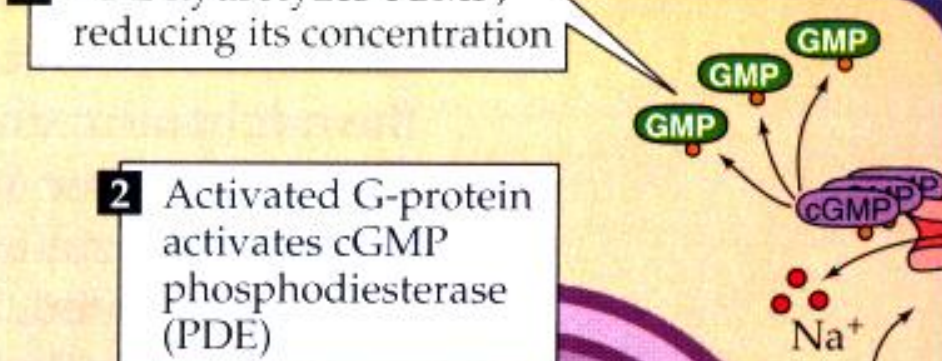
Outer segment membrane

1 Light stimulation of rhodopsin leads to activation of a G-protein, transducin

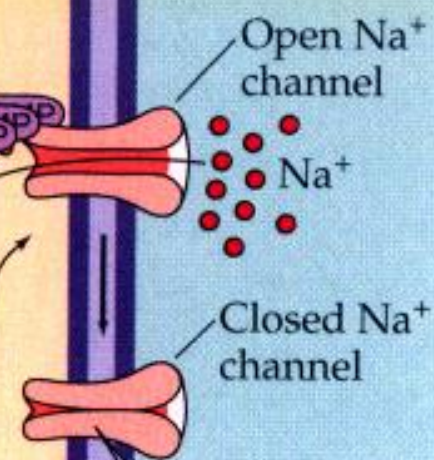


3 PDE hydrolyzes cGMP, reducing its concentration

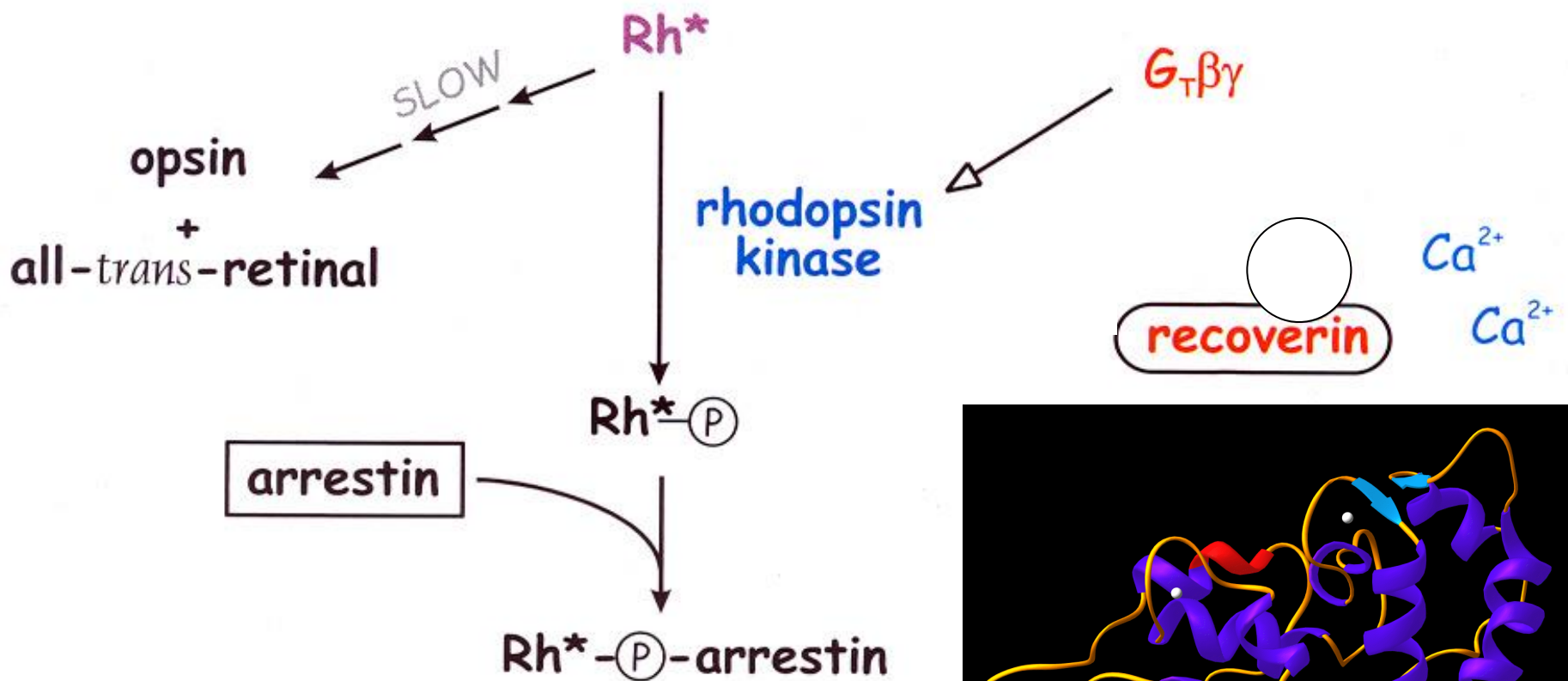
2 Activated G-protein activates cGMP phosphodiesterase (PDE)



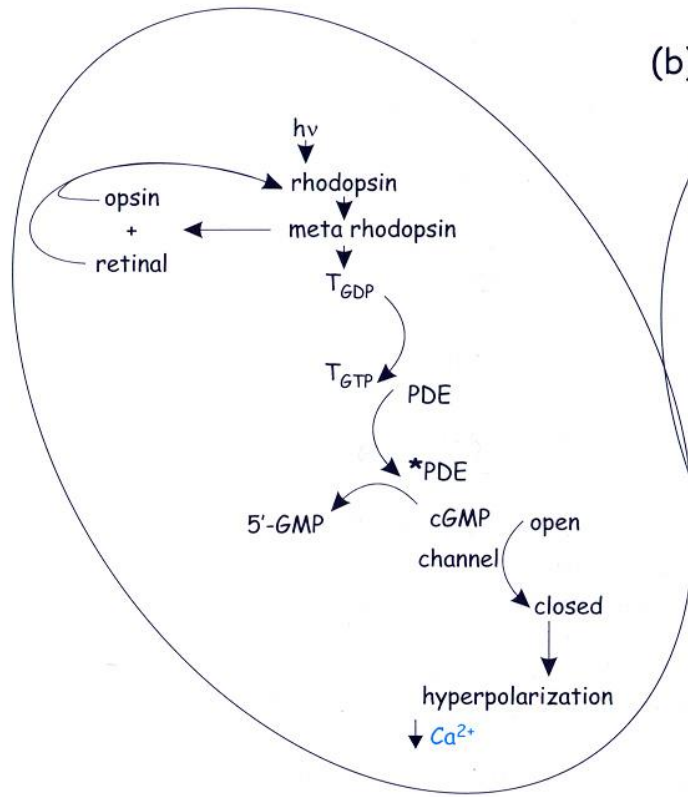
4 This leads to closure of Na+ channels



Inside of cell Outside of cell

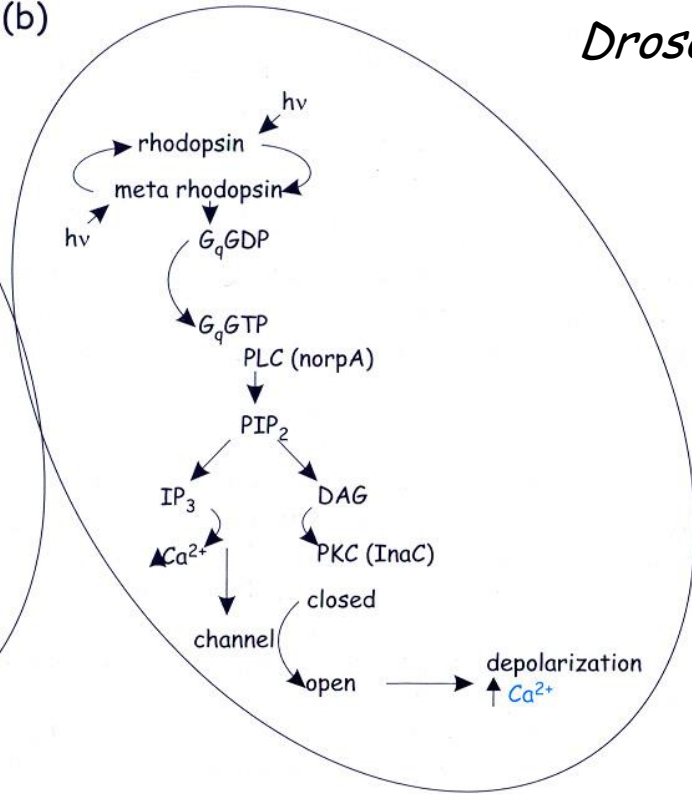


σπονδυλωτά

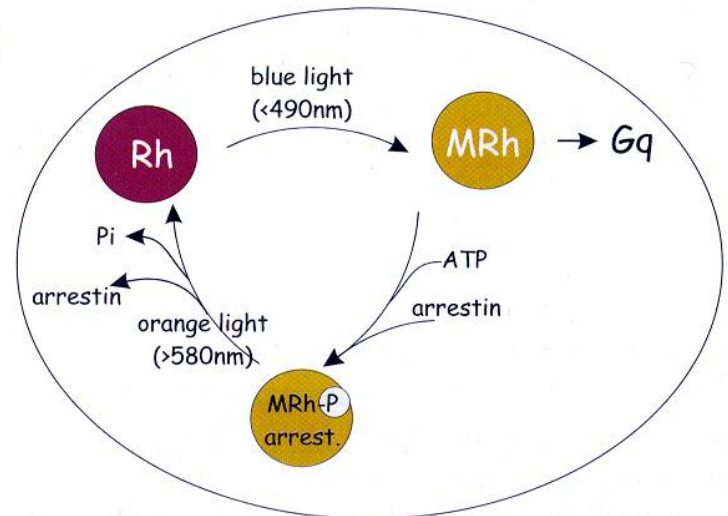


(b)

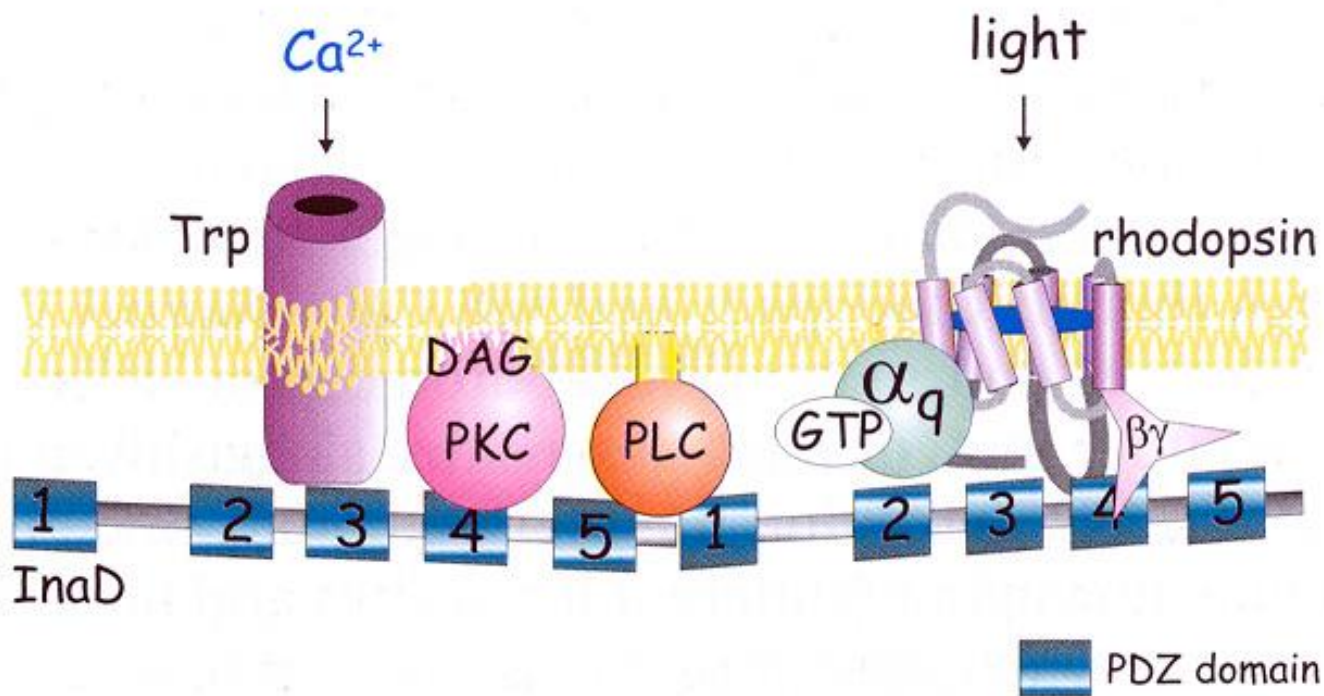
Drosophila



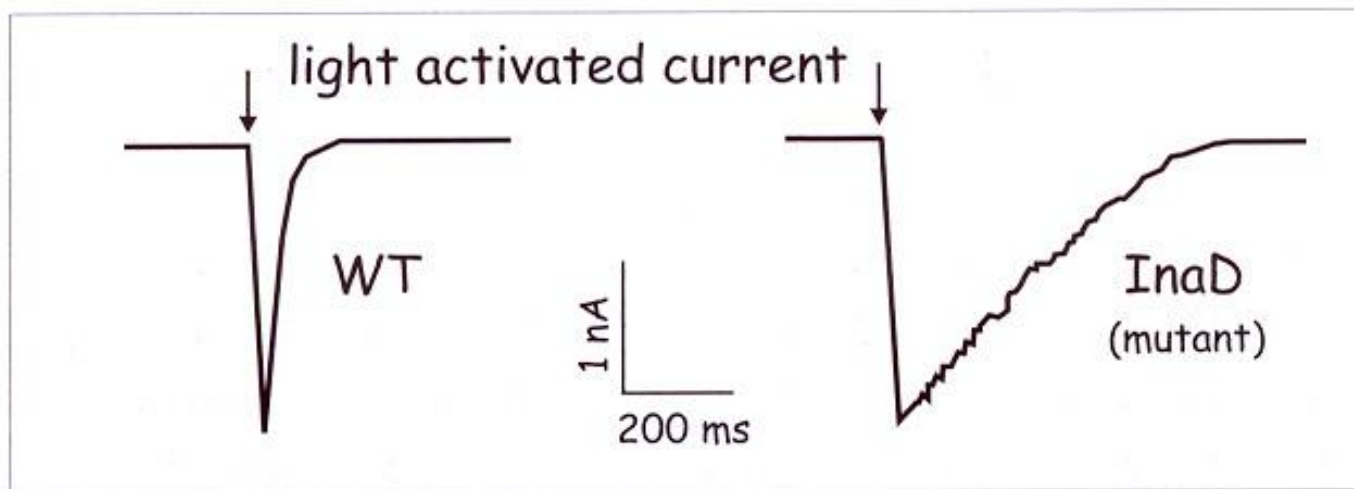
(c)

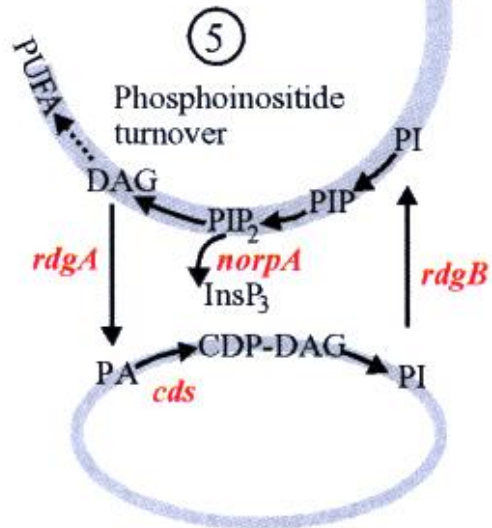
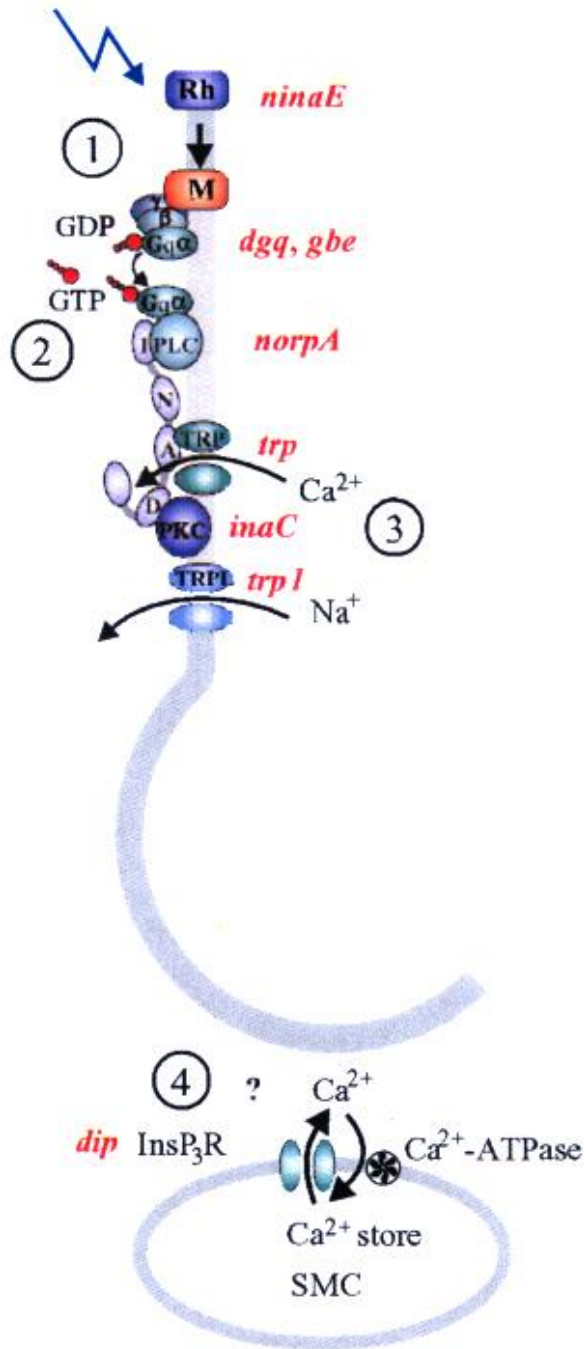
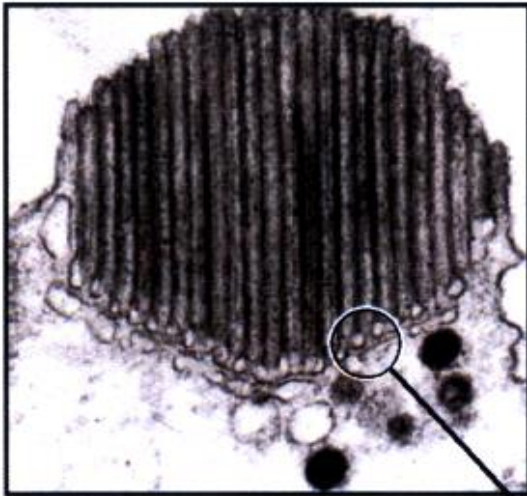


(a)

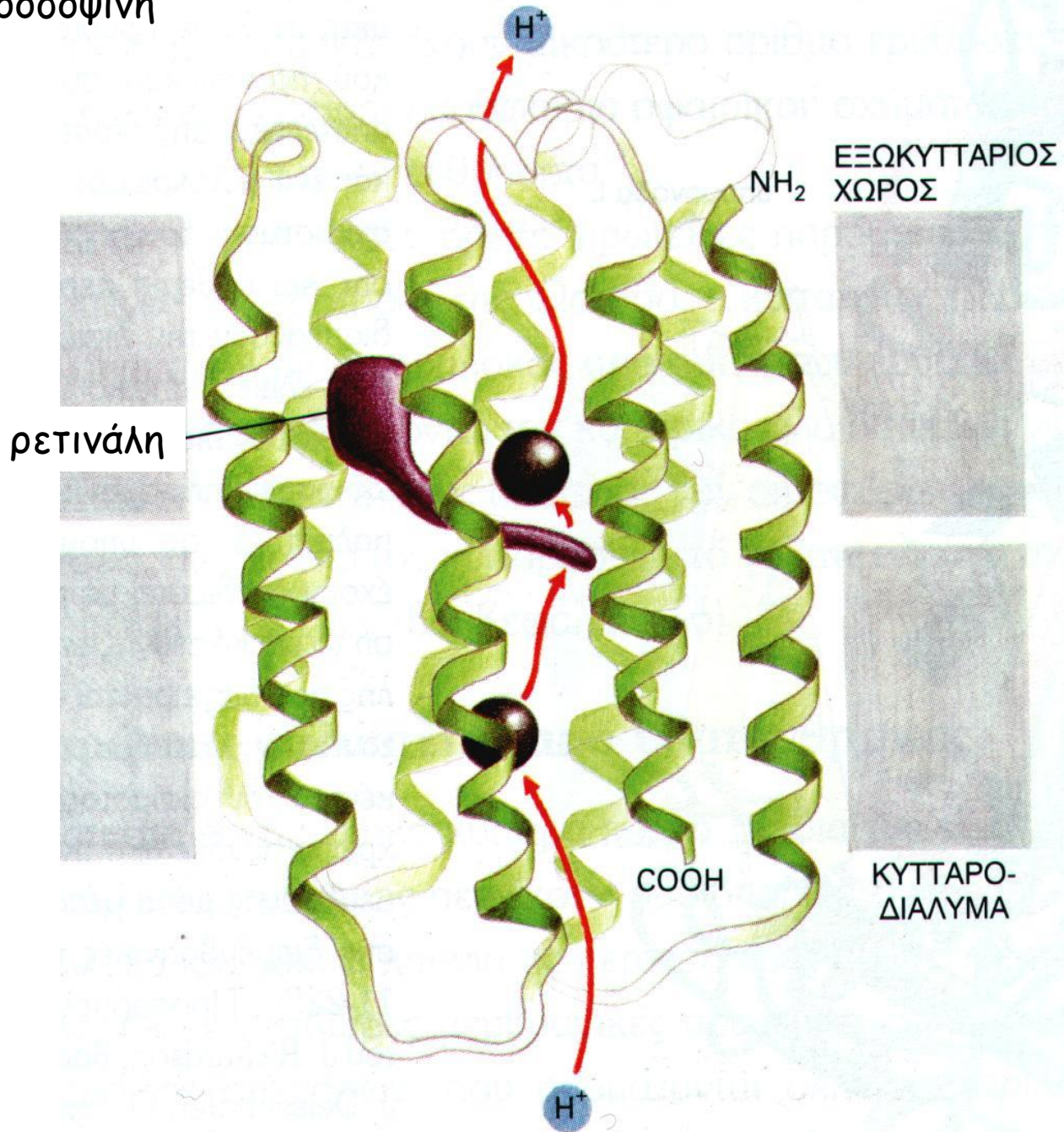


(b)



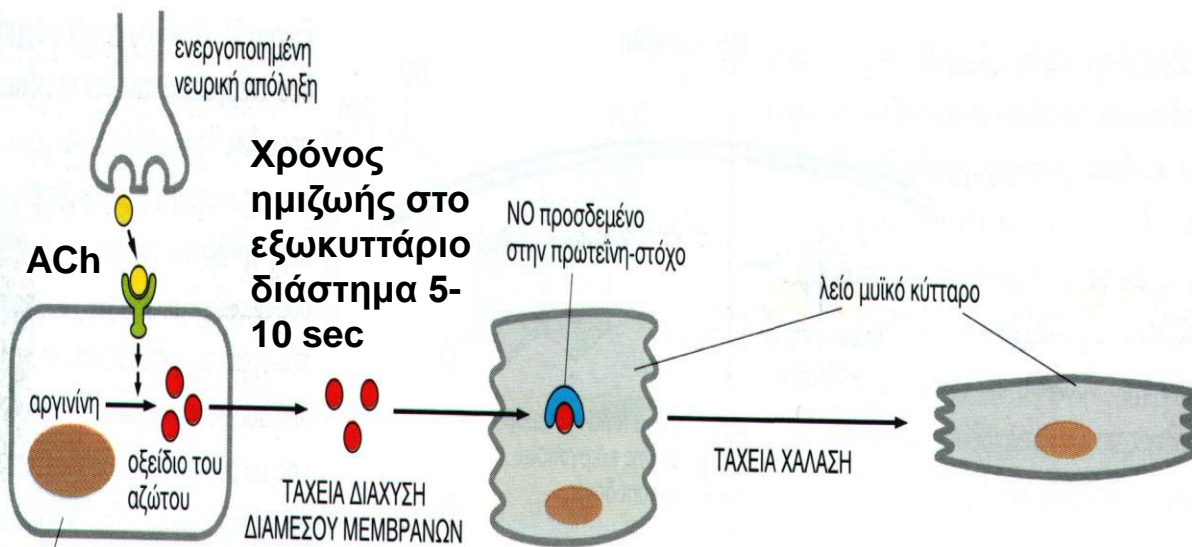


βακτηριοροδοψίνη

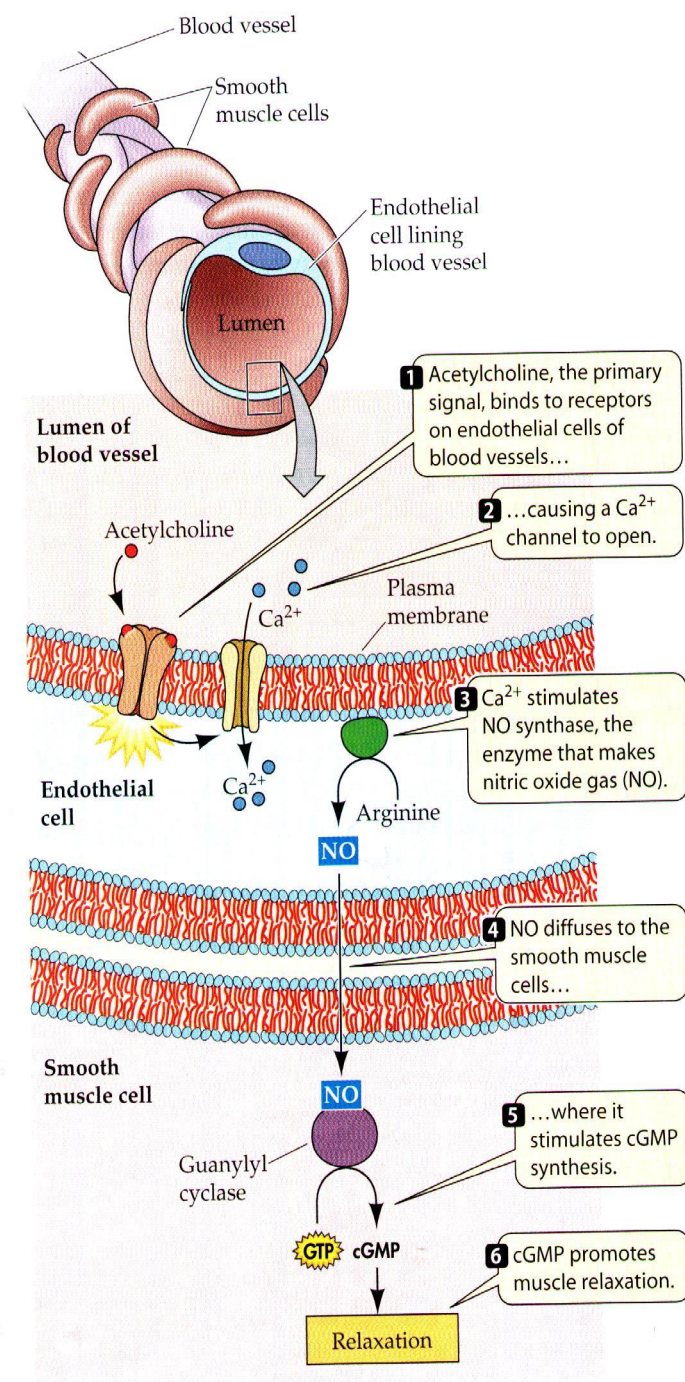


NO: ΤΟΠΙΚΟΣ ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΙΤΗΣ

Διαλυτό αέριο που εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου και ενεργοποιεί άμεσα διάφορα ένζυμα



Ενδοθηλιακό κύτταρο που περιβάλλει τα αιμοφόρα αγγεία



>1μM

< 1μM

ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΣΗ

Νιτροζοθειόλες κυστεΐνης: Cys-NO

GS-FDH

Cys-SH

ΑΠΑΜΙΝΩΣΗ DNA

ΔΕ-ΝΙΤΡΑΣΗ

Tyr

ΝΙΤΡΟΠΟΙΗΣΗ

Νιτροτυροσίνη: Tyr-NO₂

L-ΑΡΓΙΝΙΝΗ

NOS

L-ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΝΗ

NO

**ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

**ΕΝΖΥΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ
ΑΙΜΗ**

sGC

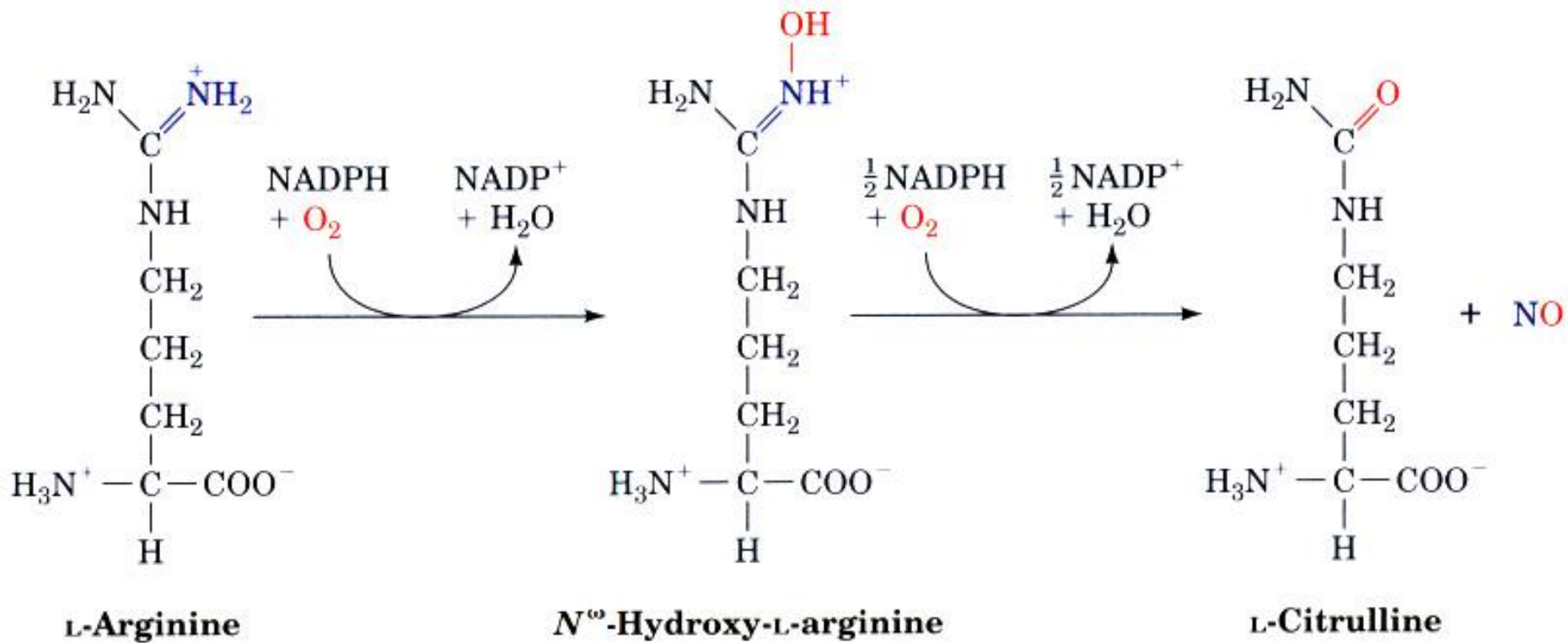
cGMP

PKG

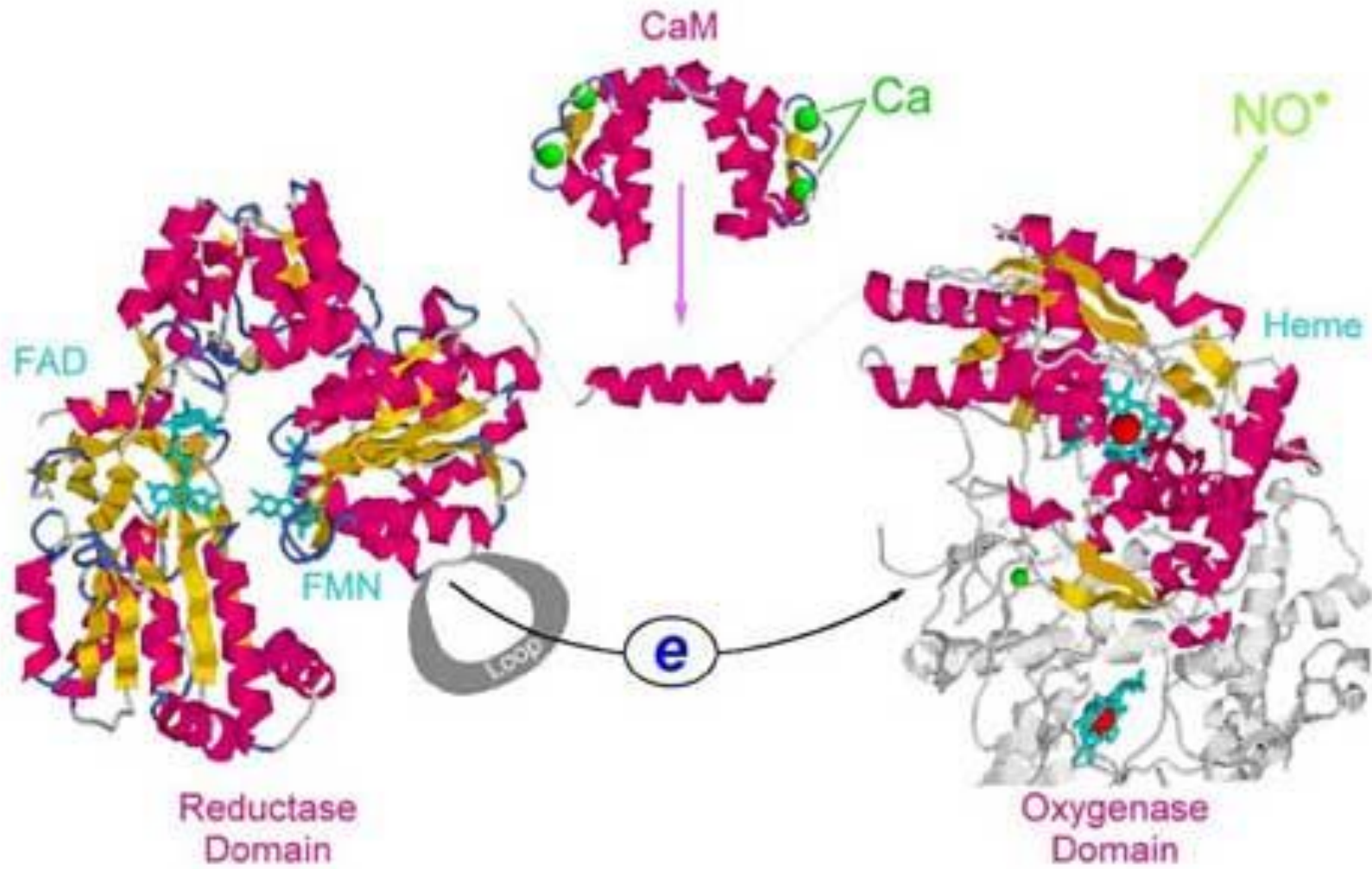
CNG

PKA

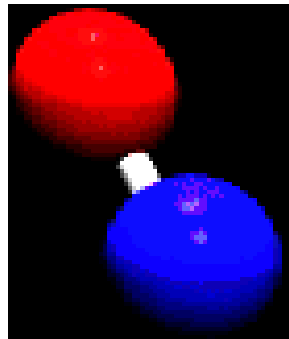
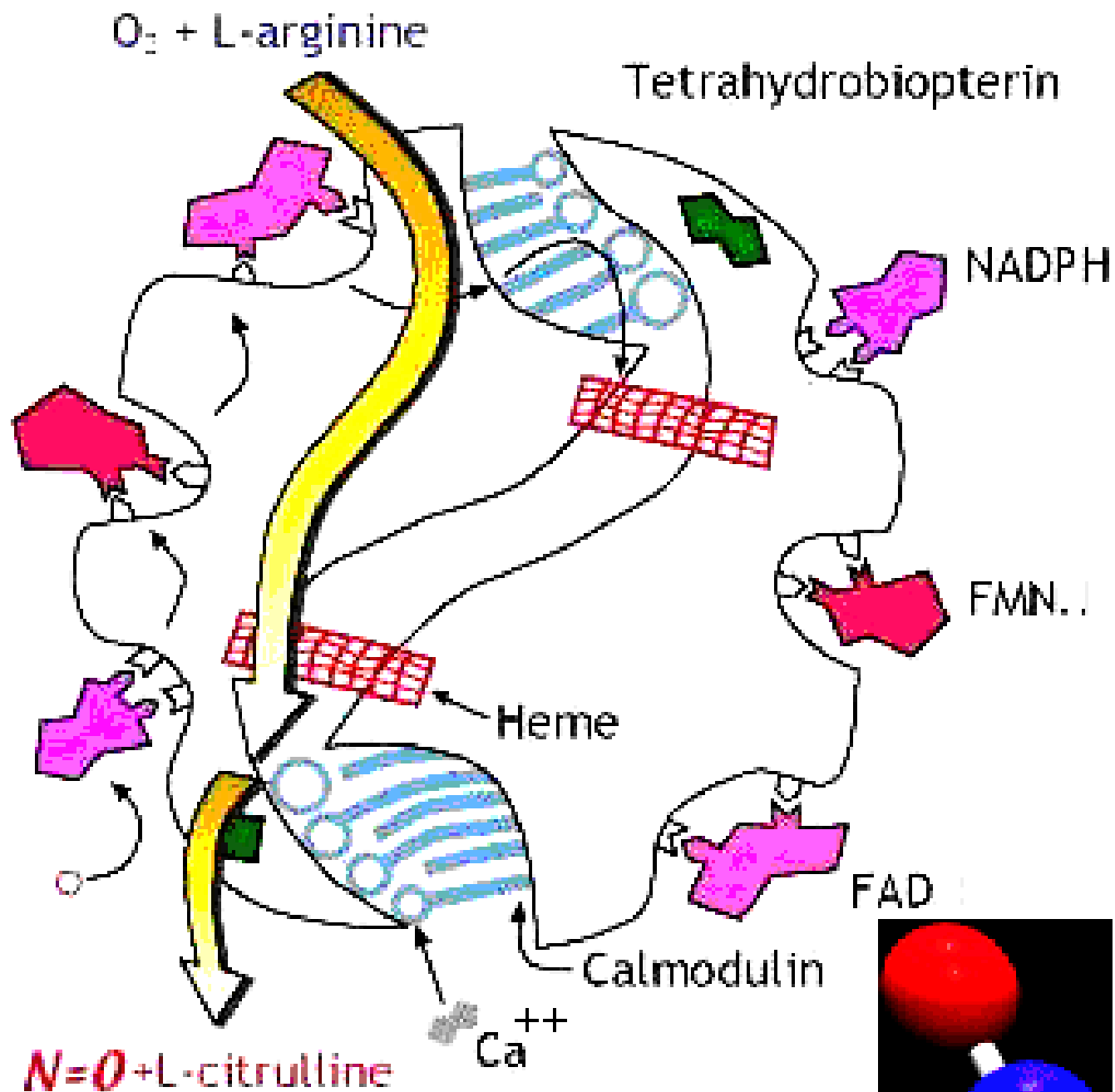
PDE

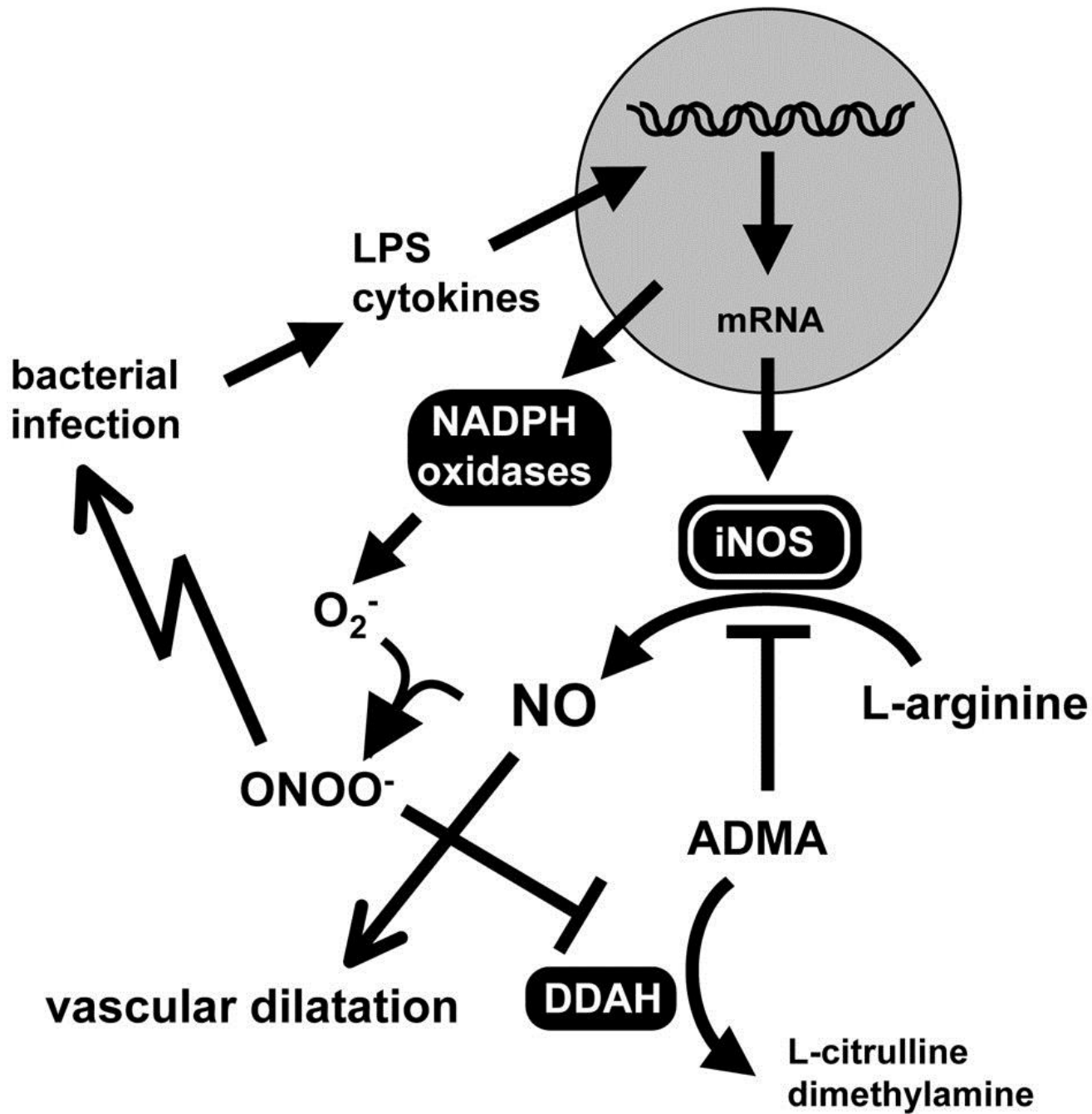


Η συνθάση του NO (NOS)



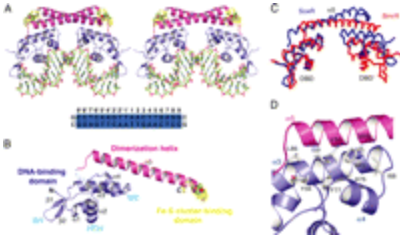
Για την διεξαγωγή της παραπάνω αντίδρασης, συμμετέχουν οξυγόνο και NADPH σαν **συνυποστρώματα**, και FMN, FAD, τετραϋδροβιοπτερίνη, αίμη, σύμπλοκο Ca²⁺/καλμοδουλίνη και πιθανώς Zn²⁺ σαν **συμπαράγοντες**.





1. ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- **SoxR** (αντιοξειδοτικά γονίδια)



- **HIF-1** (VEGR, αγγειογένεση)

• Ακονιτάση:

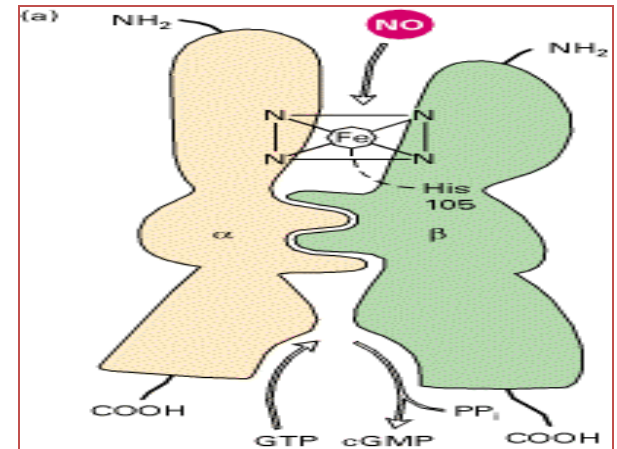
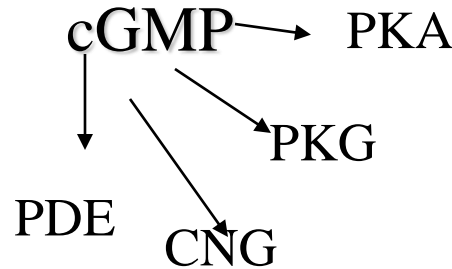
- Ισομεράση (όταν πολύ Fe)
- IRP (Iron Regulatory Protein): Μεταγραφικός παράγοντας αναστέλλει τη φερριτίνη και επάγει την τρανσφερίνη (όταν λίγο Fe)

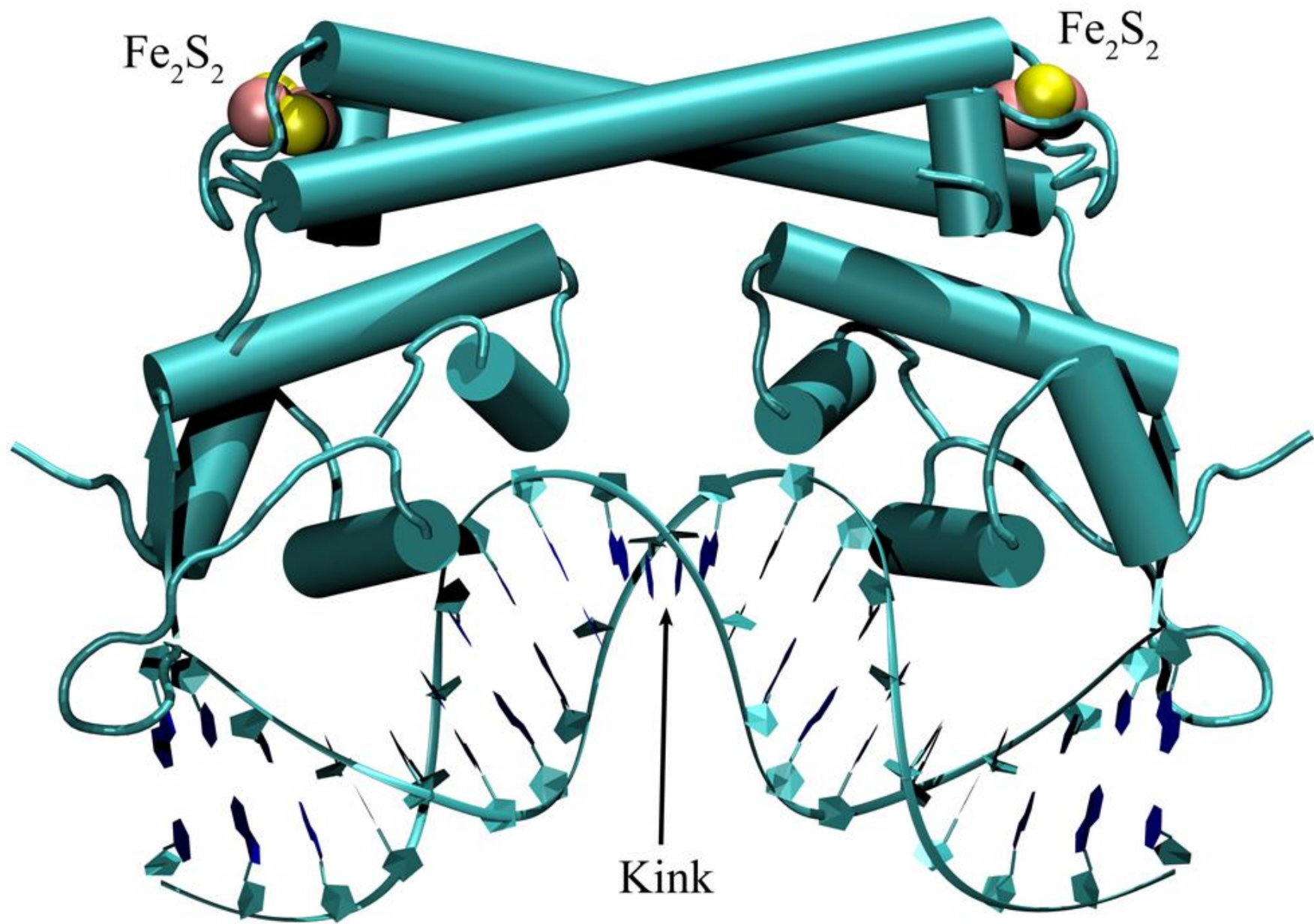
2. ΕΝΖΥΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΑΙΜΗ

- ΟΞΥΓΕΝΑΣΗ1 ΤΗΣ ΑΙΜΗΣ (μεταρέπει την αίμη σε βιλιβερδίνη, CO και Fe)
- ΟΞΕΙΔΑΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΟΧΡΩΜΑΤΟΣ c (-)
- ΚΑΤΑΛΑΣΗ (ανάγει το H₂O₂ σε O₂ και H₂O (-))

NO

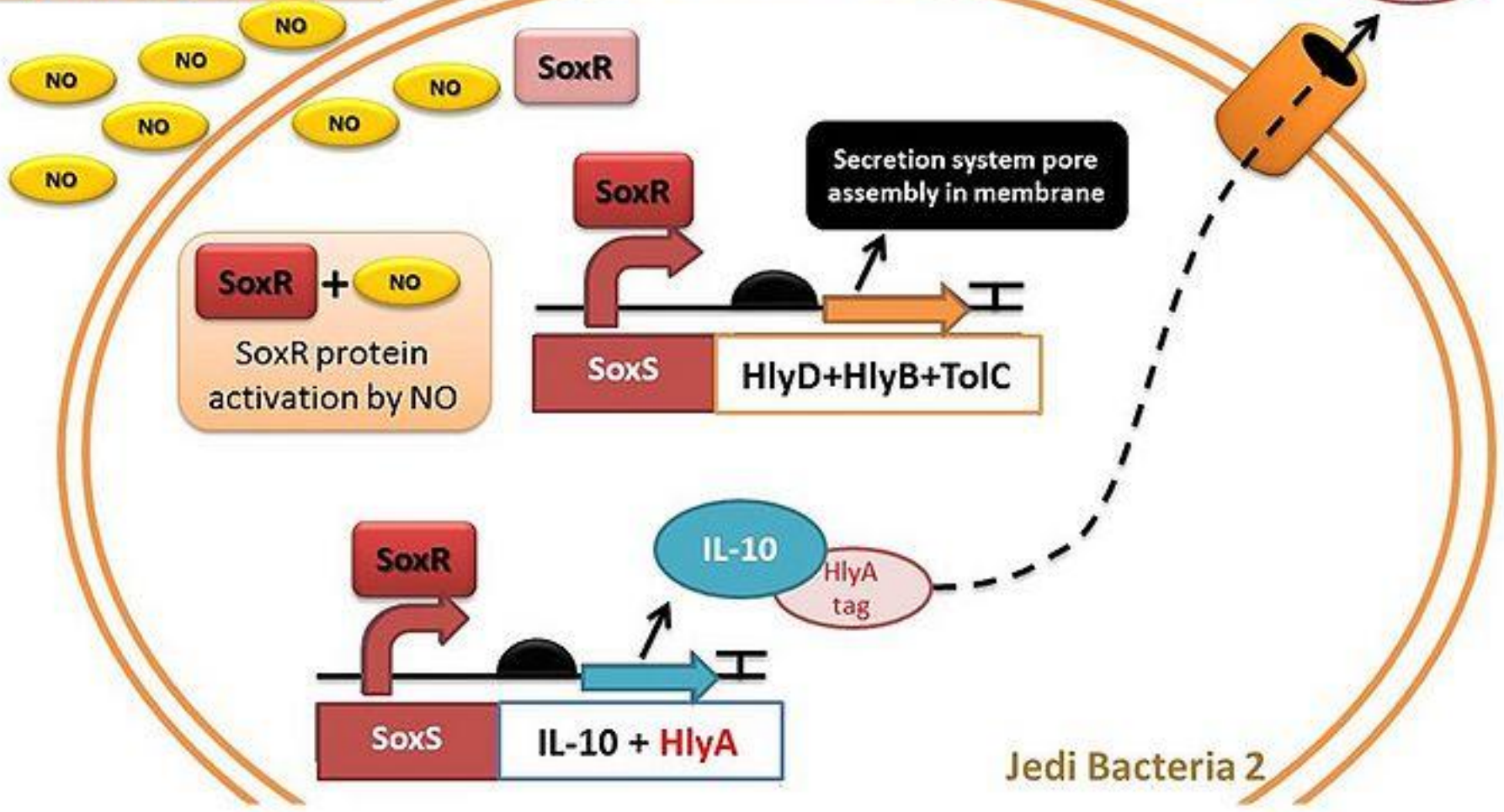
3. sGC





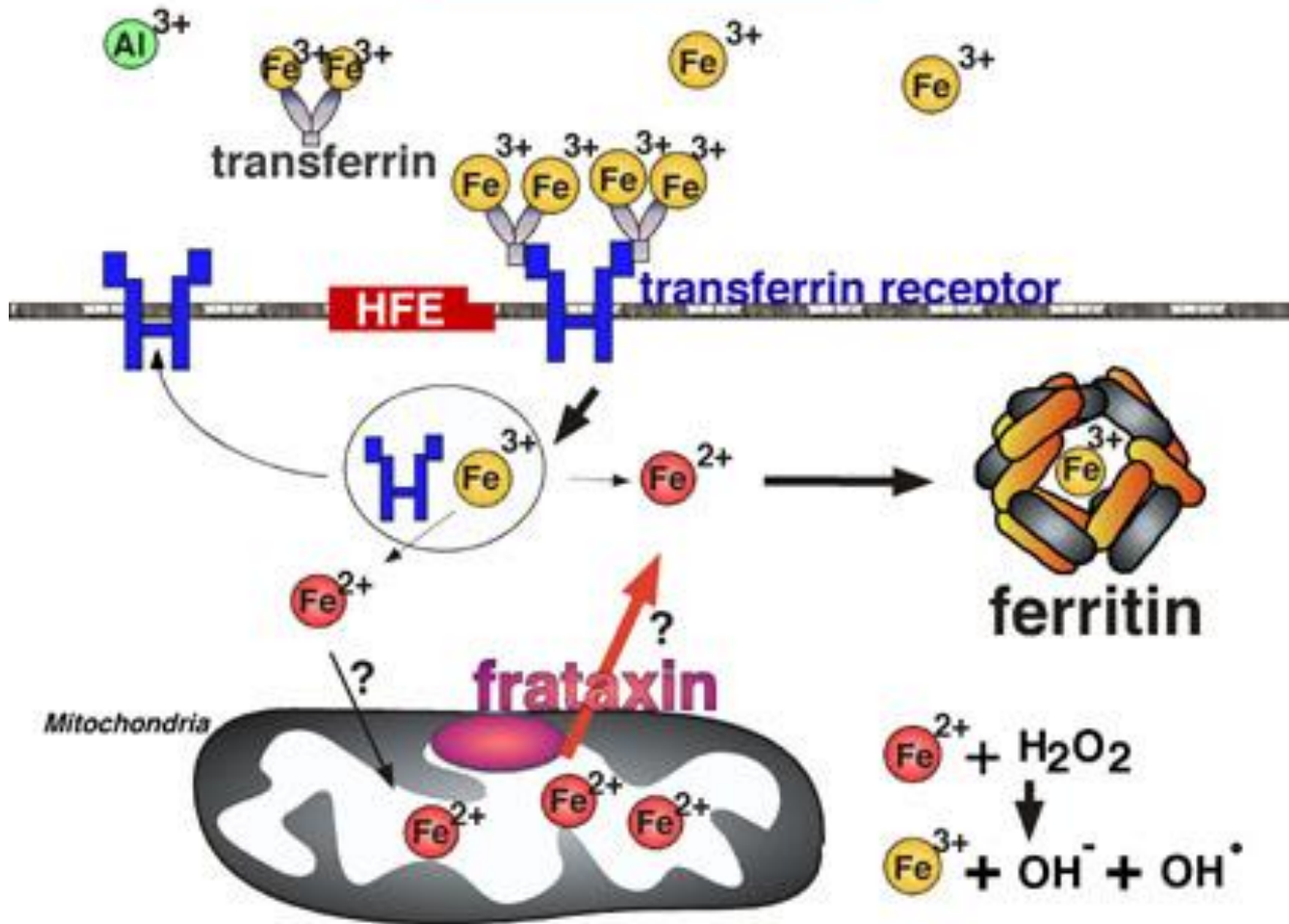
NO production in response to Th1 overactivation (inflammatory response)

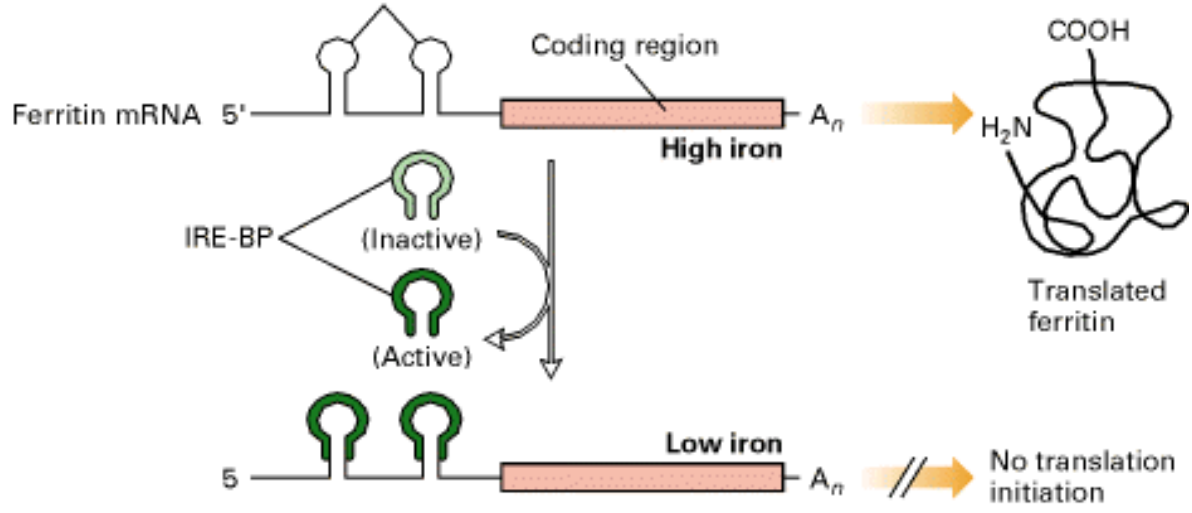
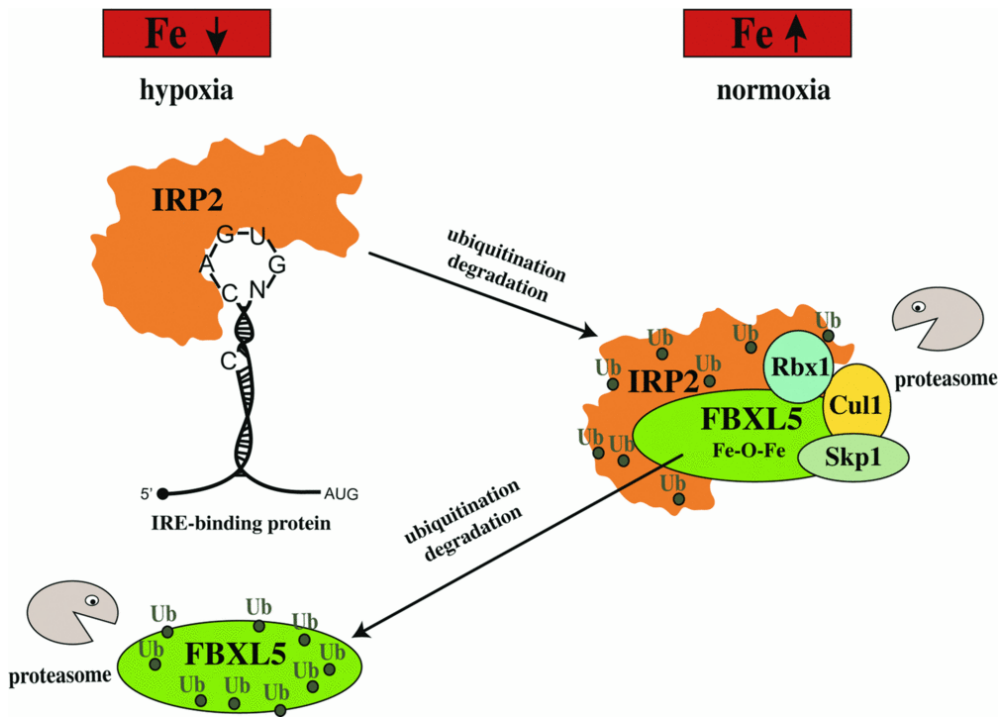
IL-10 induces Th2 lineage



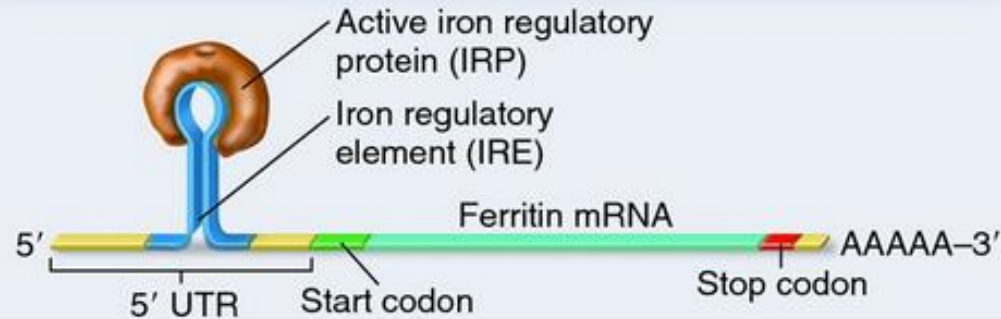
Jedi Bacteria 2

Iron Traffic



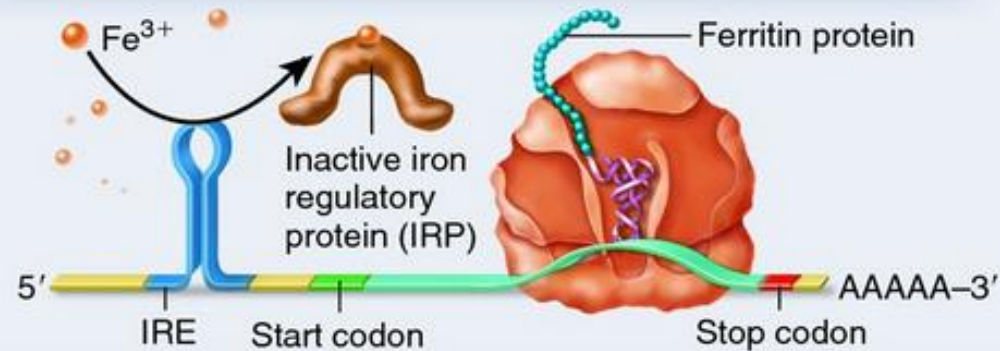


When iron levels are low, the iron regulatory protein binds IRE and inhibits translation.



(a) Low iron levels

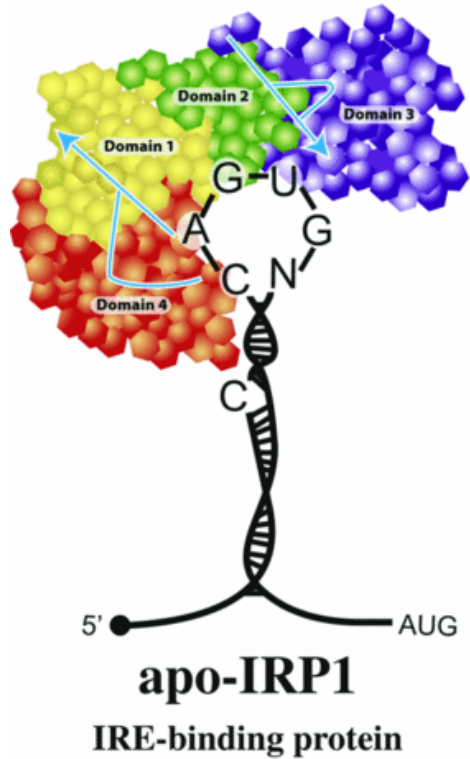
When iron levels are high, iron regulatory protein binds iron, causing a conformational change that releases it from the IRE; translation proceeds.



(b) High iron levels

Fe ↓

Fe ↑



ISC assembly

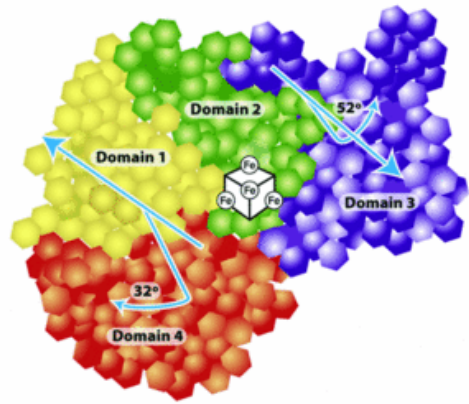
ISC disassembly

NO
H₂O₂

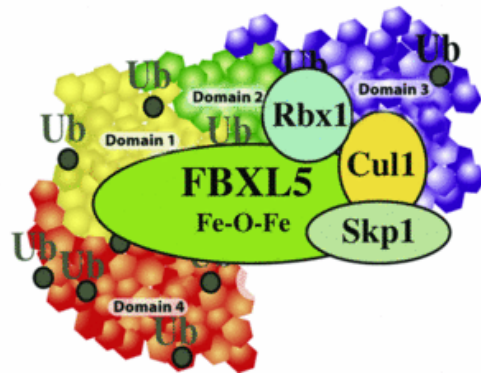
hypoxia

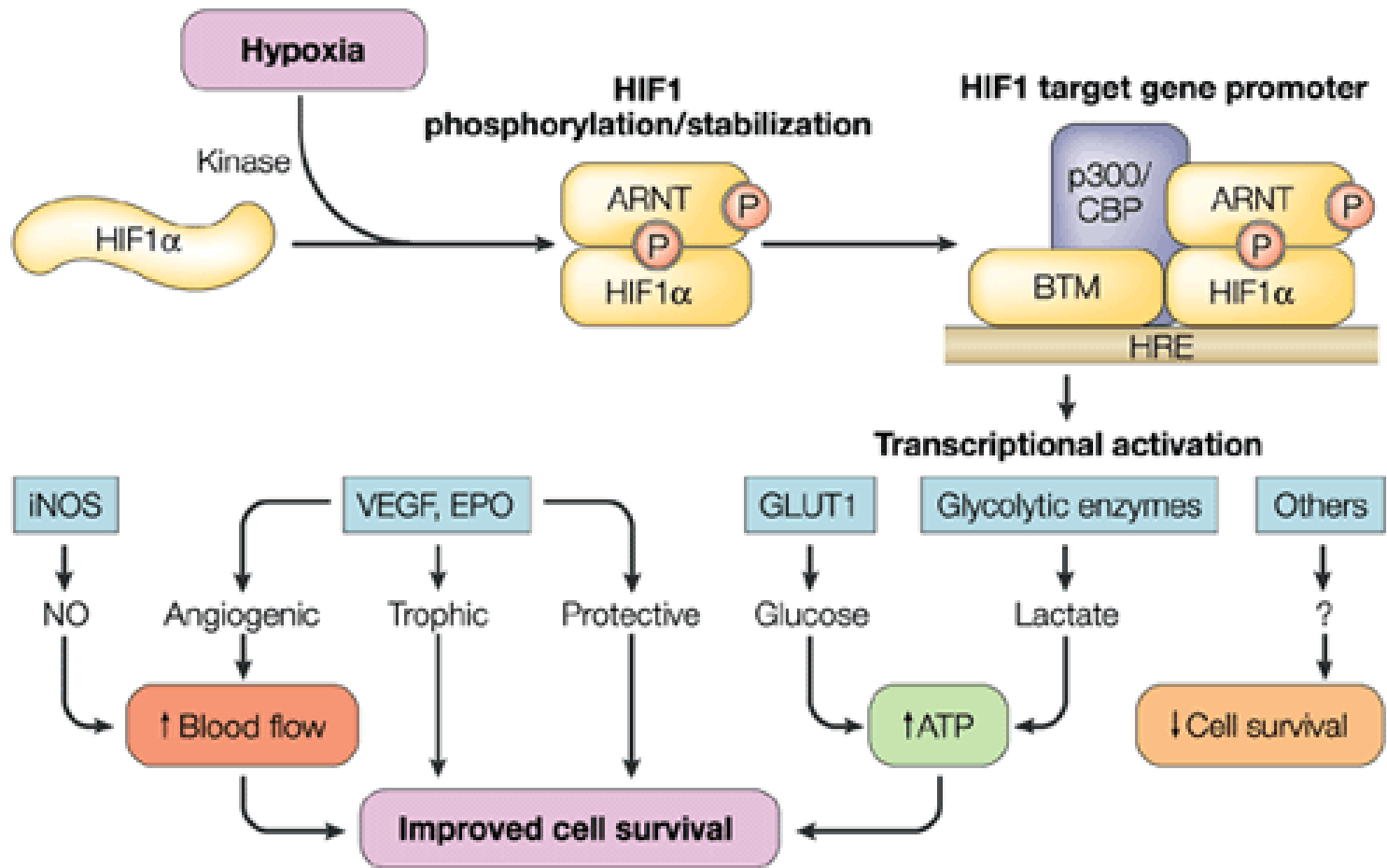
defective
ISC assembly

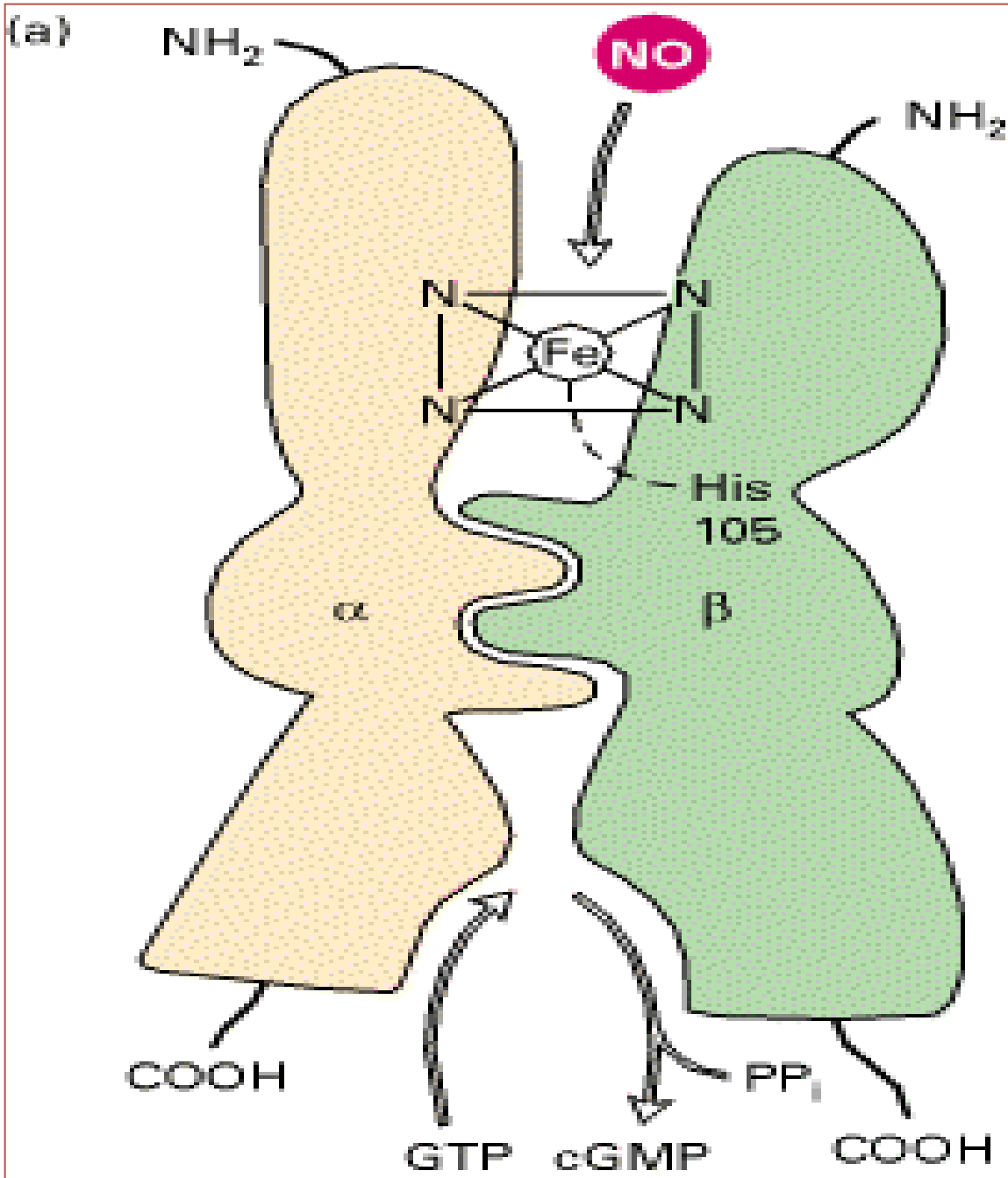
ubiquitination
degradation



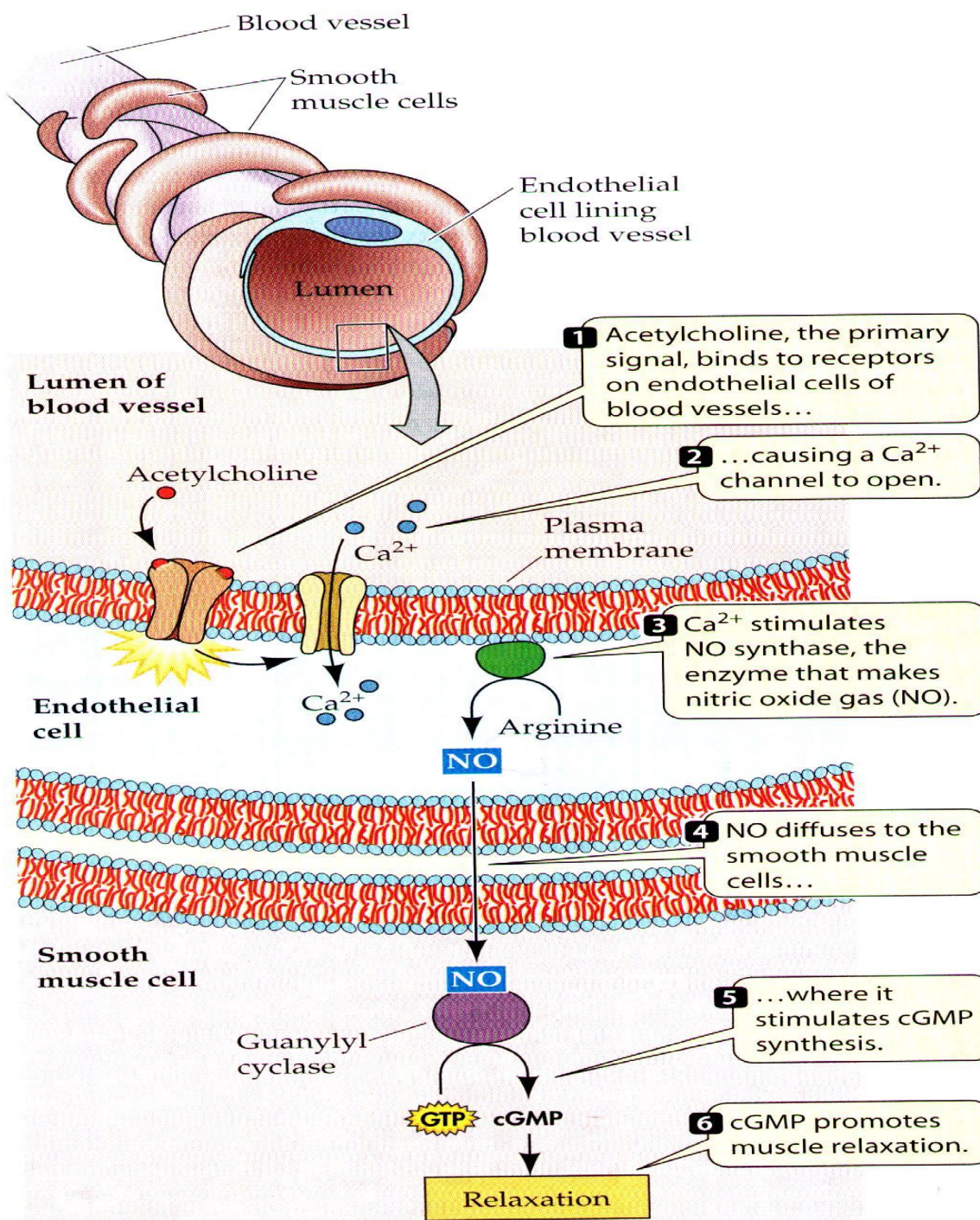
[4Fe-4S]-IRP1
cytosolic aconitase



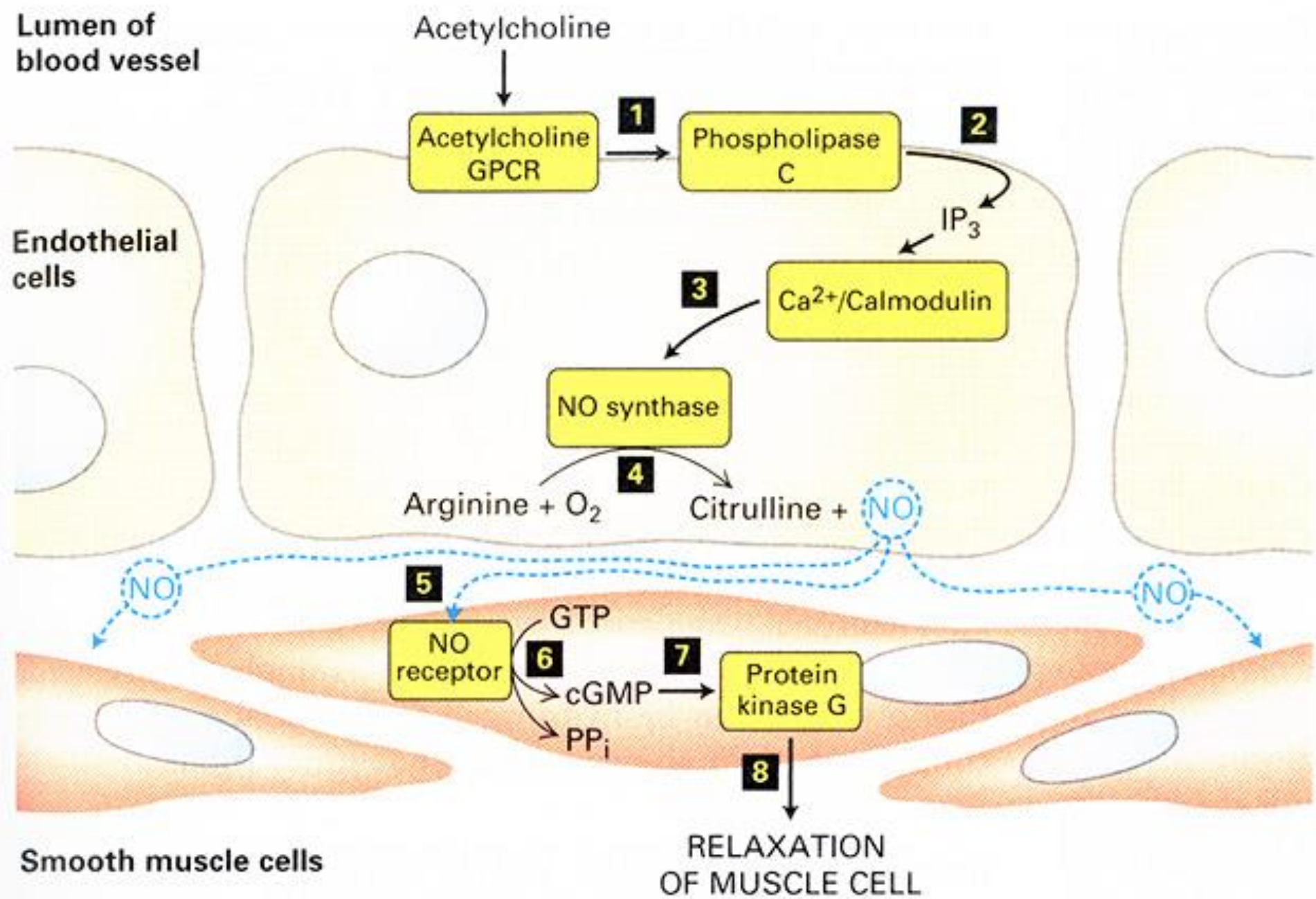




- Όταν το NO συνδεθεί με το Fe²⁺ της αίμης δημιουργείται ένα σύμπλοκο ανάμεσα στο NO-Fe²⁺ και ο Fe²⁺ γίνεται εξασυντονισμένος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξηθεί η καταλυτική δράση της sGC κατά 4 φορές σε σχέση με τα φυσιολογικά της επίπεδα.
- Μετά την σύνδεση του NO με την αίμη, σπάει ο δεσμός ανάμεσα στο Fe²⁺ και στην His 105 της β 1 υπομονάδα, ο Fe²⁺ απομακρύνεται και ο πορφυρινικός δακτύλιος ανοίγει. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνει η δράση του ενζύμου κατά 100 φορές, δηλαδή συνολικά κατά 400 φορές.



- **YC-1**: Η δράση του είναι ανάλογη της δράσης της φοσκολίνης στην αδενυλική κυκλαση. Μειώνει την ταχύτητα αποσύνδεσης του NO από την αίμη, με αποτέλεσμα μεγαλύτερες περιόδους ενεργοποίησης.
- **ODQ**: Αυξάνει την K_m και μειώνει την V_{max} της αντίδρασης. Ανταγωνίζεται και καταστέλλει τη δράση του NO οξειδώνοντας το Fe^{2+} σε Fe^{3+} και με αυτόν τον τρόπο δεν μπορεί να συνδεθεί το NO.
- **BAY 41-2272**: ενεργοποιεί την sGC, χωρίς να επιδρά πάνω στην αίμη.



Lumen of blood vessel

Endothelial cells

Smooth muscle cells

Acetylcholine

Acetylcholine GPCR

Phospholipase C

Ca²⁺/Calmodulin

NO synthase

Arginine + O₂

Citrulline + NO

NO receptor

GTP

cGMP

PP_i

Protein kinase G

RELAXATION OF MUSCLE CELL

1

2

3

4

5

6

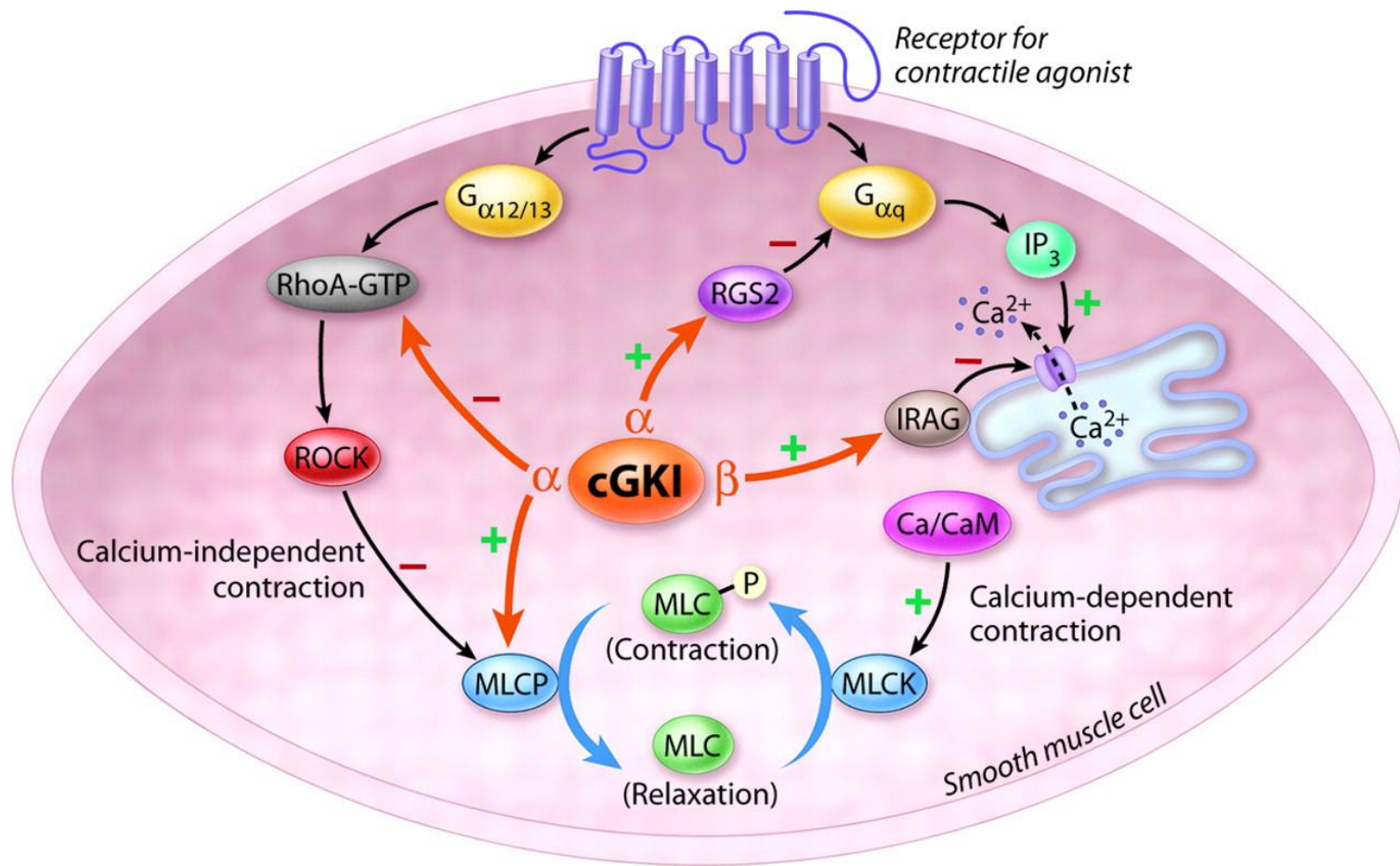
7

8

IP₃

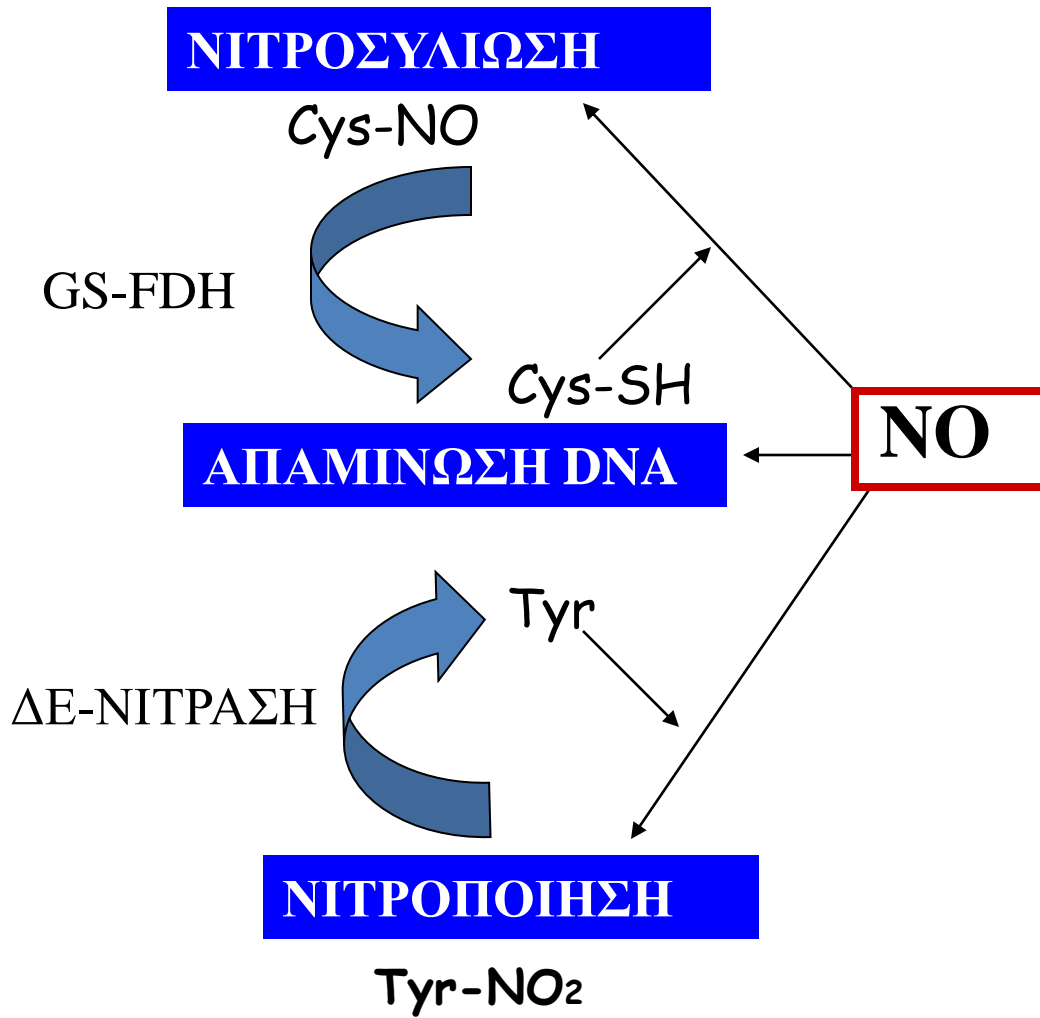
NO

NO



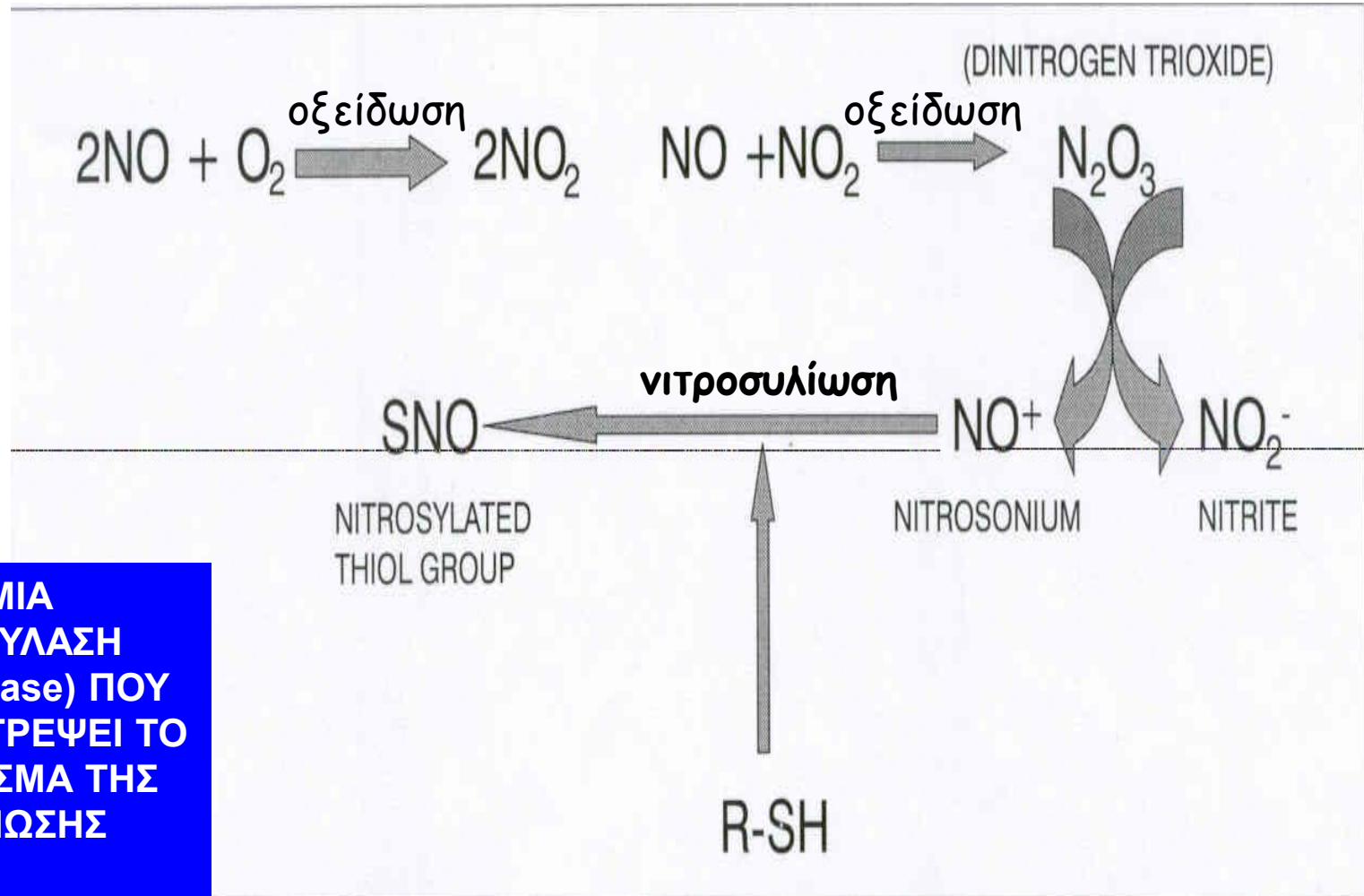
>1 μ M

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΟΥ NO



ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΣΗ

- ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΤΑΙ ΣΕ : GTPάση pP21 (Ras), CASPASE 3, ΙΟΝΟΤΡΟΠΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ
- ΤΡΟΠΟΠΟΙΕΙ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
- ΠΑΙΖΕΙ ΡΟΛΟ ΣΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ



ΥΠΑΡΧΕΙ ΜΙΑ ΔΕΝΙΤΡΟΣΥΛΑΣΗ (denitrosylase) ΠΟΥ ΘΑ ΑΝΤΙΣΤΡΕΨΕΙ ΤΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΣΗΣ

- **GTP_{άση} P21 (Ras)**

- Η ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙ ΤΗ Ras
- ΕΧΕΙ 5 ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ- ΜΟΝΟ Η ΚΥΣΤΕΪΝΗ 118 ΕΙΝΑΙ ΣΤΑΘΕΡΑ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΜΕΝΗ
- ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΗΣ 118 ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ ΤΗ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΣΗ

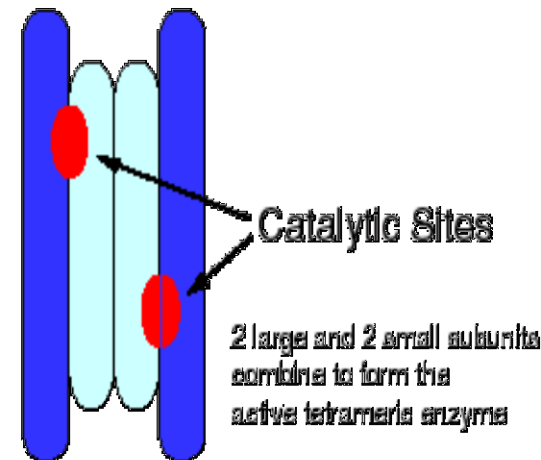
- **CASPASE 3**

- ΠΡΩΤΕΪΝΑΣΗ ΜΕ ΜΙΑ ΚΥΣΤΕΪΝΗ ΣΤΟ ΚΑΤΑΛΥΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ
- ΠΡΟΕΡΧΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΕΝΕΡΓΟ PRO-CASPASE 3
- ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ
- ΕΙΝΑΙ ΕΝΔΟΓΕΝΩΣ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΜΕΝΗ
- ΏΤΑΝ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΜΕΝΗ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Inactive Proenzyme



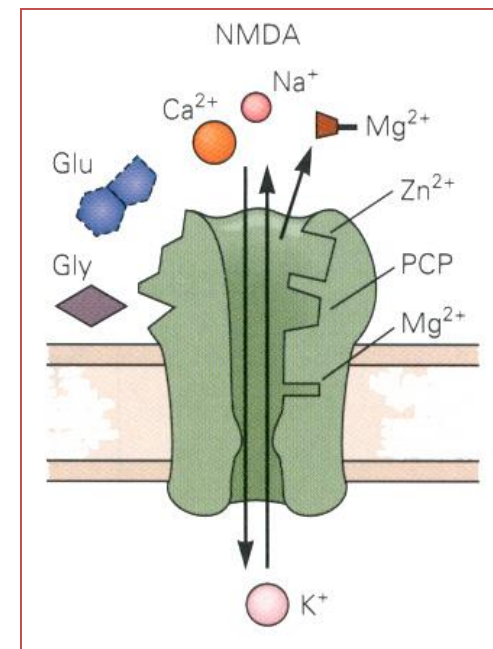
Proenzyme is cleaved at caspase cleavage sequences (Asp-X)



Active Caspase

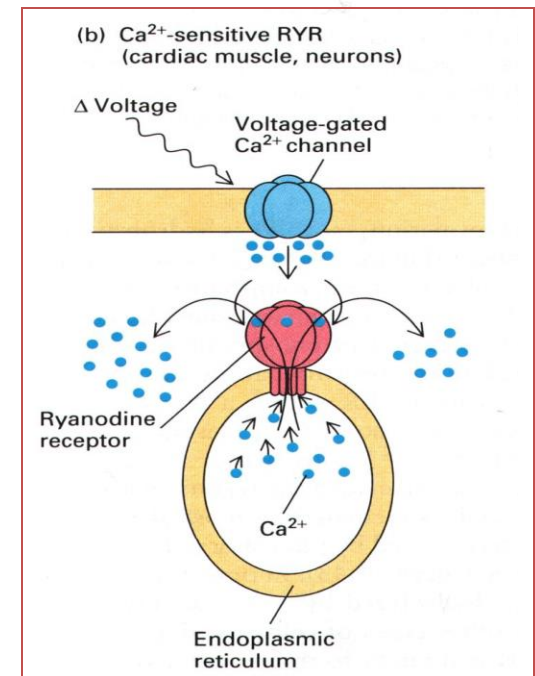
■ ΙΟΝΟΤΡΟΠΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ NMDA

- ΈΧΕΙ 5 ΥΠΟΜΟΝΑΔΕΣ
- ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΕΙ ΜΕΓΑΛΗ ΕΙΣΡΟΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΤΟ ΝΕΥΡΩΝΑ ΠΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙ ΤΗ ΝΟΣ Η ΟΠΟΙΑ ΠΑΡΑΓΕΙ ΝΟ ΚΑΙ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΝΕΤΑΙ Η NR2A ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ (Cys399) ΚΛΕΙΝΕΙ ΤΟ ΚΑΝΑΛΙ, ΓΕΓΟΝΟΣ ΠΟΥ ΒΟΗΘΑ ΣΤΟΝ ΈΛΕΓΧΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ.



■ ΙΟΝΟΤΡΟΠΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΡΥΑΝΟΔΙΝΗΣ

- ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΚΑΝΑΛΙ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΠΟΥ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝΕΙ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΑ ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΑΠΟ ΤΟ Ε.Δ ΚΑΙ Σ.Δ.
- ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΤΟΥ Ε.Δ. ΣΤΑ ΝΕΥΡΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΤΟΥ Σ.Δ. ΣΤΑ ΜΥΪΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ
- ΈΧΕΙ 84 ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ ΚΥΣΤΕΪΝΗΣ, 12 ΑΠΟ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΘΟΥΝ ΟΔΗΓΩΝΤΑΣ ΣΕ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ



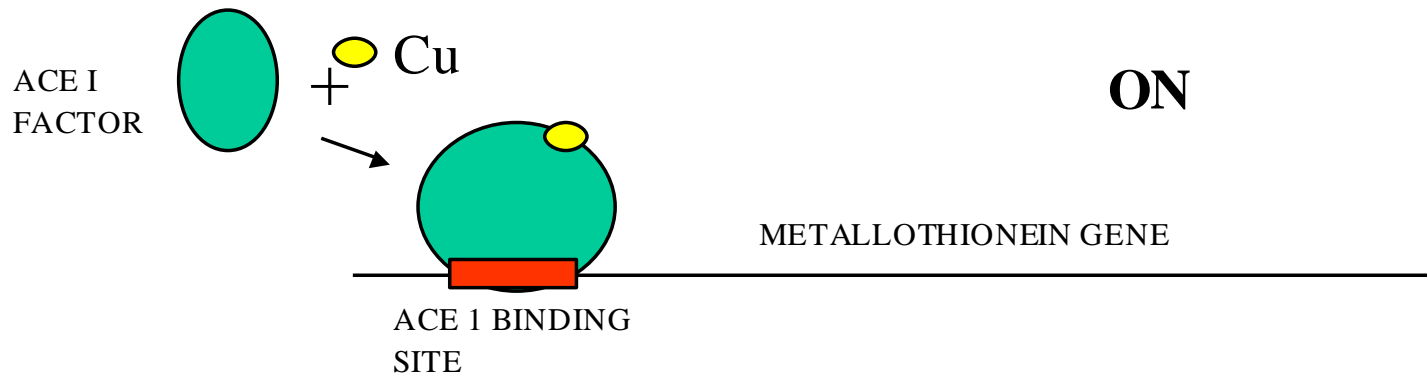
■ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ Ace 1

- ΈΧΕΙ 8 ΚΥΣΤΕΪΝΕΣ ΣΤΟ ΑΜΙΝΟΤΕΛΙΚΟ ΑΚΡΟ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΔΕΣΜΕΥΣΟΥΝ 4 ΙΟΝΤΑ ΧΑΛΚΟΥ
- ΣΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΧΑΛΚΟΥ ΤΟΝ ΔΕΣΜΕΥΕΙ ΚΑΙ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ CUP, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΚΩΔΙΚΟΠΟΙΟΥΝ ΜΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΟΥ ΑΝΑΧΑΙΤΙΖΕΙ ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΧΑΛΚΟΥ
- Η ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΣΗ ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ

INACTIVE - NO COPPER



ACTIVE - COPPER PRESENT

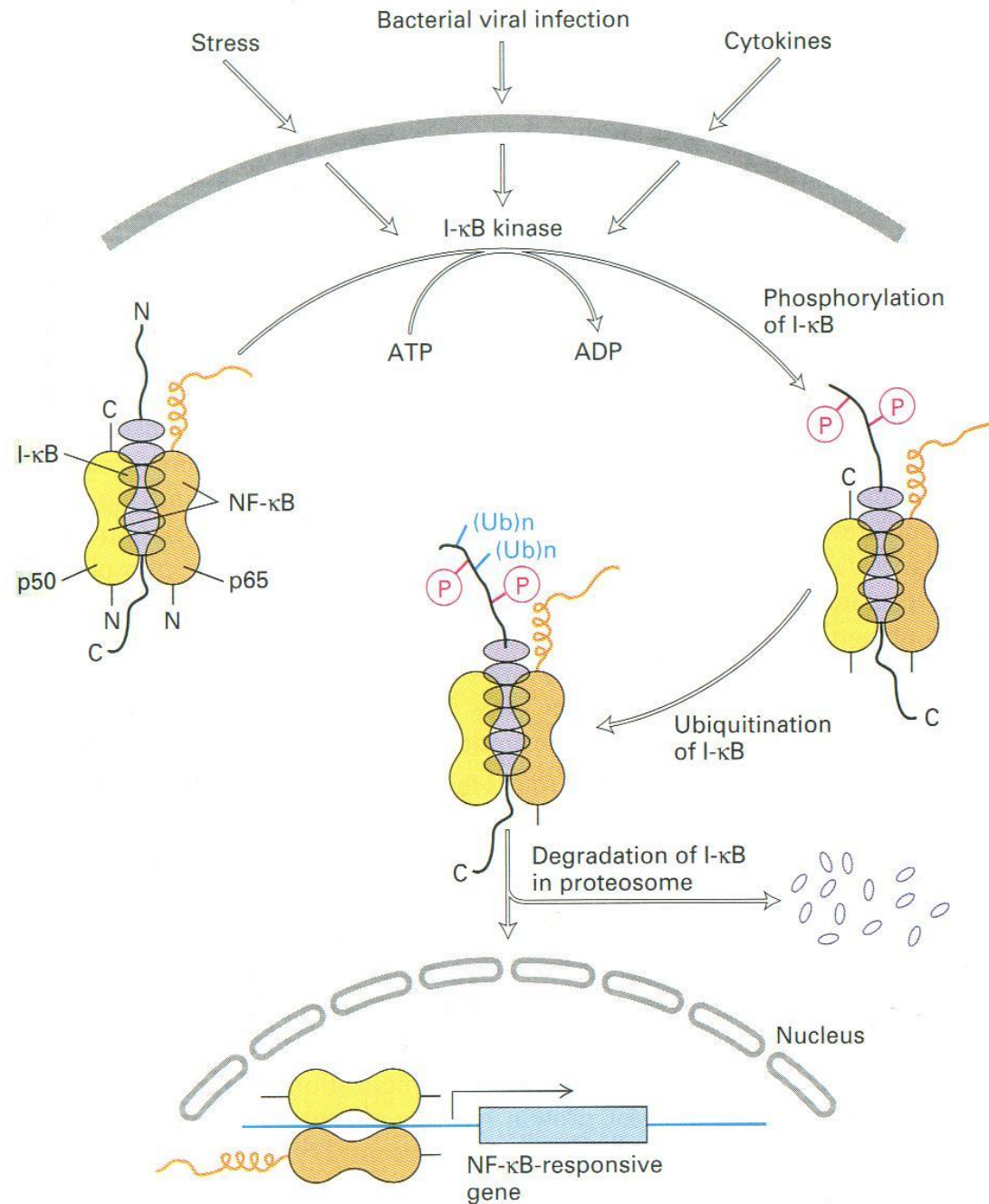


■ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ NF-κΒ

■ ΕΙΝΑΙ ΕΤΕΡΟΔΙΜΕΡΗΣ: ΑΠΟΤΕΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΜΙΑ Ρ50 ΚΑΙ ΜΙΑ Ρ65 ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ

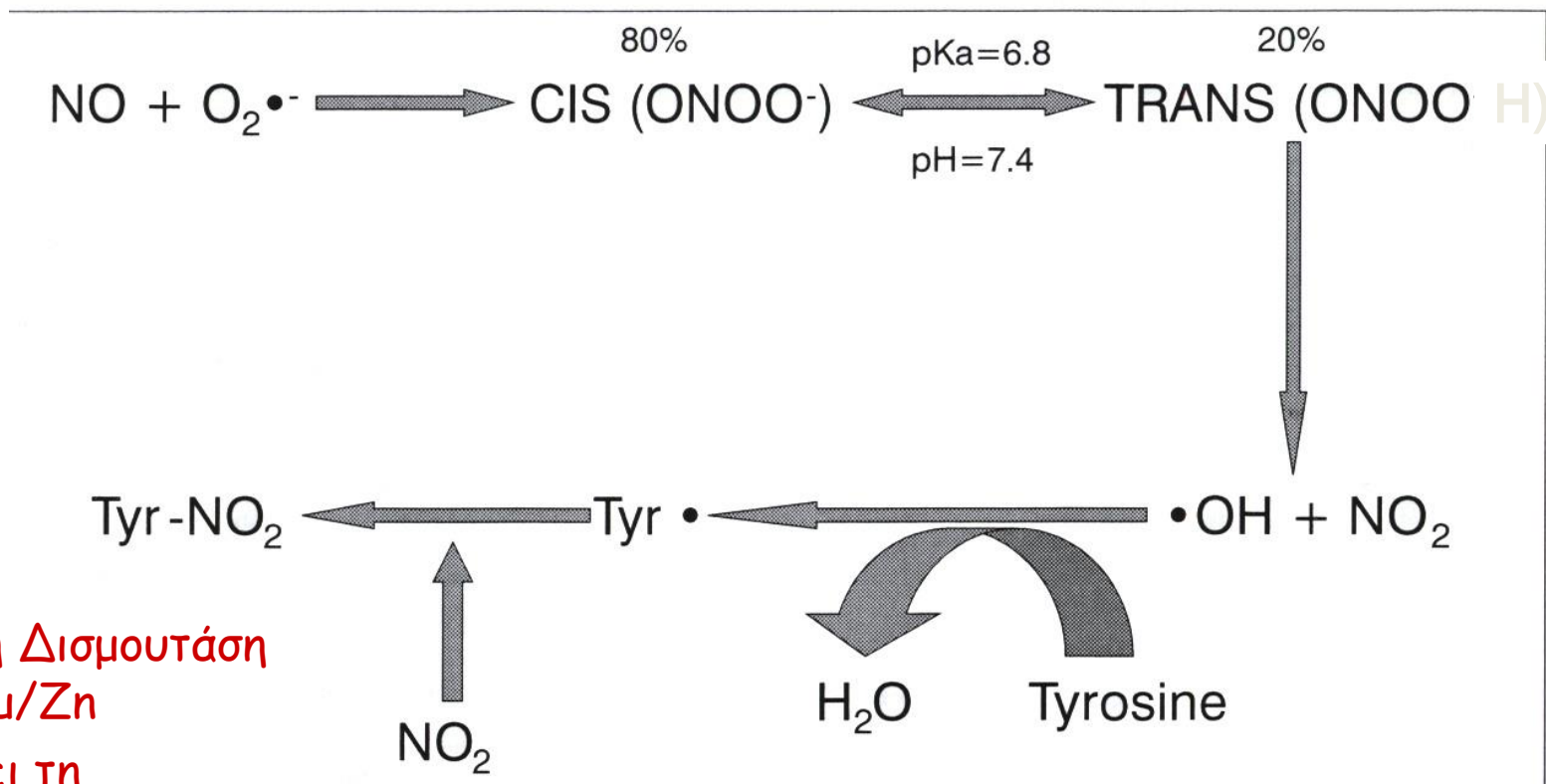
■ ΝΙΤΡΟΣΥΛΙΩΝΕΤΑΙ ΜΟΝΟ Η Ρ50 ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΕΛΑΤΤΩΝΕΤΑΙ Η ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΝΑ ΔΕΣΜΕΥΕΤΑΙ ΣΤΟ DNA

■ ΒΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ ΣΕ ΑΝΕΝΕΡΓΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΝΩΜΕΝΟΣ ΜΕ ΤΟΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ I-κΒ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΣΗΜΑ ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΝΕΤΑΙ, ΟΥΒΙΚΙΤΙΝΩΝΕΤΑΙ, ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΕΙΤΑΙ ΣΕ ΠΡΩΤΕΟΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΑ Ο ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ NF-κΒ ΕΙΣΕΡΧΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΠΥΡΗΝΑ



ΝΙΤΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ

- ΓΙΝΕΤΑΙ ΜΕΣΩ ΕΝΟΣ ΑΝΙΟΝΤΟΣ (ONOO⁻, peroxynitrite)
- ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΌΠΩΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ, ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΝΕΦΡΟΥ, ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER, ΝΟΣΟΣ PARKINSON, ΠΛΑΓΙΑ ΑΜΥΟΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ, ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ALS



Υπεροξειδική Δισμουτάση
Cu/Zn

- Αναστέλλει τη νιτροποίηση περιορίζοντας τη σύνθεση ONOO⁻