

Роль СО

в нормальной регуляции
физиологических функций

Образование CO

1. Метаболизм гема 86%
 2. Перекисное окисление липидов
 3. Метаболизм ксенобиотиков
- 14%
-
- | Pathway | Percentage |
|---------------------------------|------------|
| 1. Метаболизм гема | 86% |
| 2. Перекисное окисление липидов | 14% |
| 3. Метаболизм ксенобиотиков | |

Типы гем оксигеназ (НО):

1. **НО-1** (индуцируемая) - защита клетки от оксидативного стресса

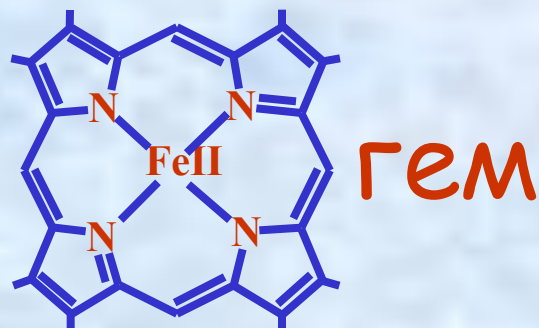
- антиоксидантное действие
- противовоспалительное действие
- подавление апоптоза

2. **НО-2** (конститутивная) - работает постоянно.

Обнаружена в ЦНС и эндотелии сосудов.

3. **НО-3** - активность сильно меньше, чем у НО-2

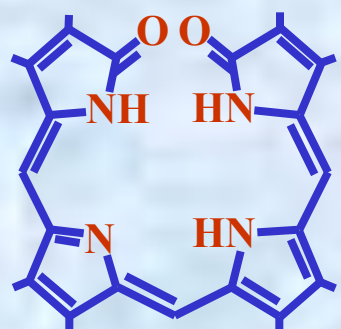
Образование CO из гема



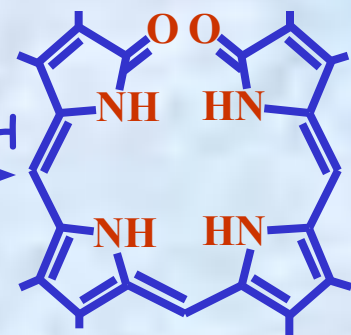
NADPH P450
редуктаза

гем оксигеназа

Fe(II)

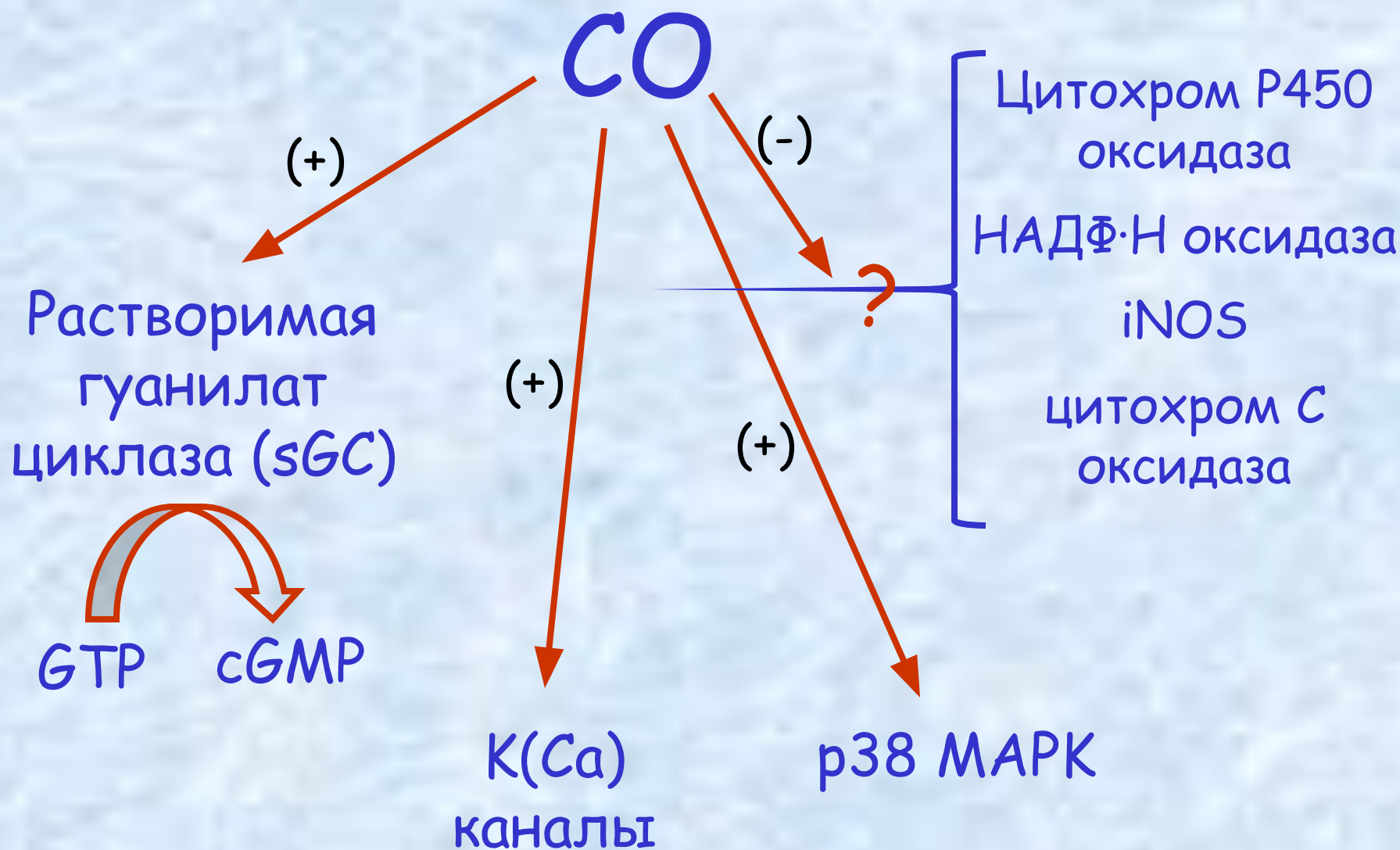


биливердин
редуктаза



CO

Механизмы действия СО



Физиологические функции CO, обеспеченные активацией sGC:

1. Нейротрансмиссия
2. Расширение сосудов
3. Расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов
4. Подавление агрегации тромбоцитов
5. Анти-пролиферативный эффект

cGMP-независимые механизмы расслабления гладких мышц сосуда

1. Активация $K(Ca)$ каналов (приводящая к гиперполяризации)
2. Цитохром P450-зависимый механизм
3. Эндотелин-зависимый механизм



↑ проводимости $K(Ca)$ каналов стимулируется:

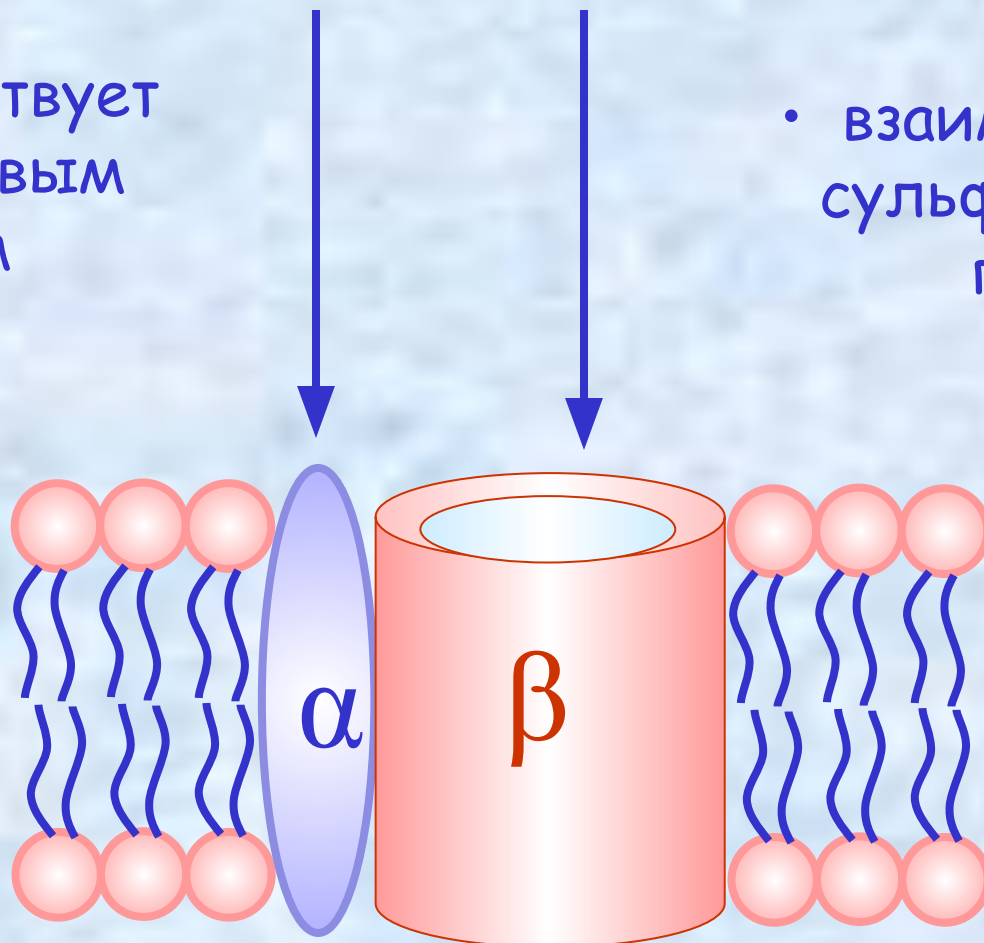
- ↑ концентрации Ca внутри клетки
- мембранной деполяриаций

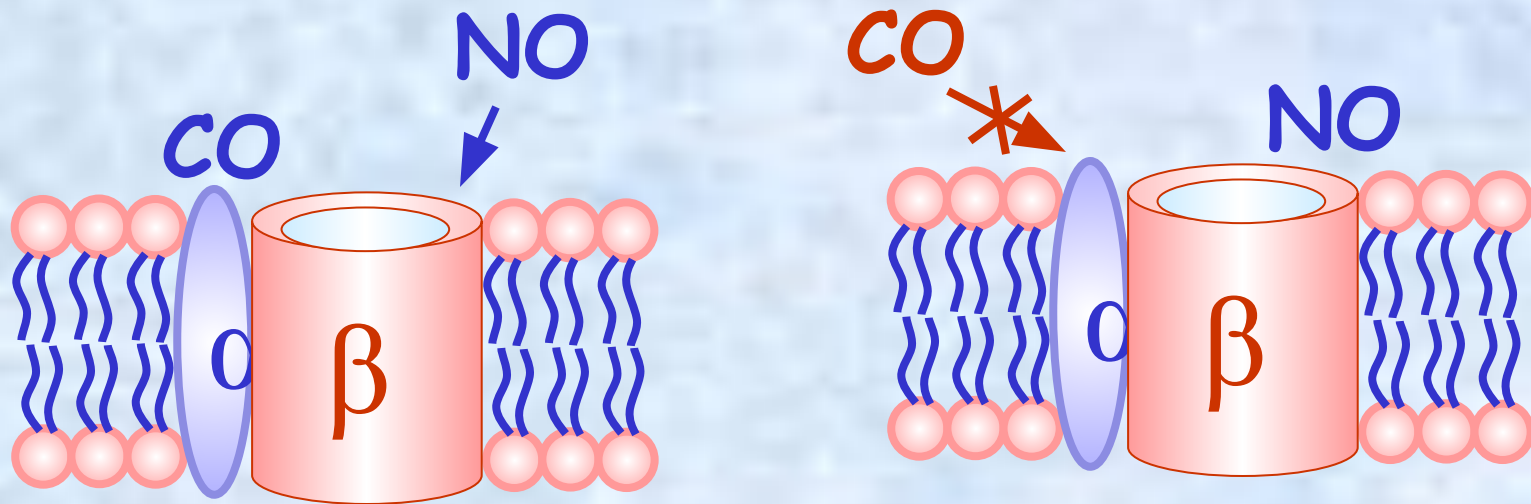
Строение K(Ca) каналов

CO NO

- Взаимодействует с гистидиновым остатком

- взаимодействует с сульфгидрильной группой

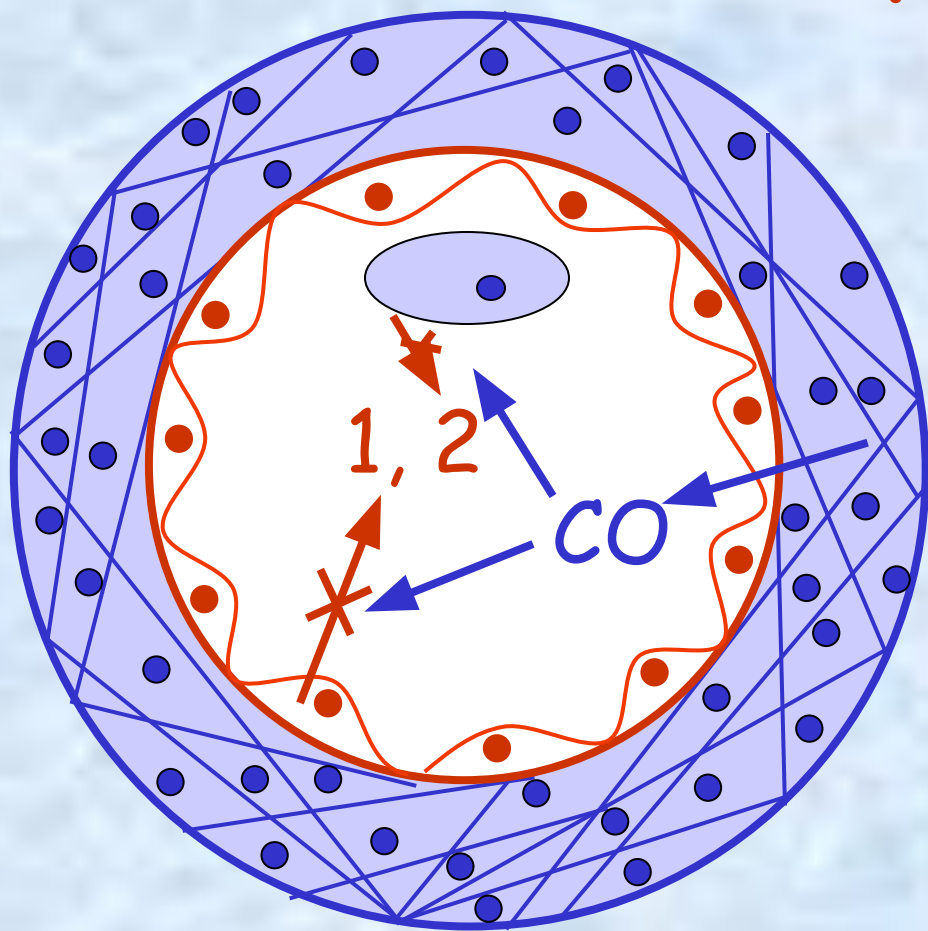




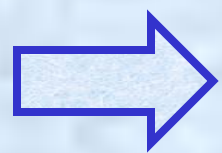
Физиологическое объяснение:

1. CO - тоническое влияние, т.к.:
 - CO - долгоживущая молекула
 - слабый сосудорасширяющий эффект
2. NO - фазическое влияние, т.к.:
 - NO - короткоживущая молекула
 - сильный сосудорасширяющий эффект

Влияние на пролиферацию



1. эндотелин 1
2. Выделяемого тромбоцитом ростового фактора β



CO подавляет рост кровеносных сосудов

Регуляция кровяного давления

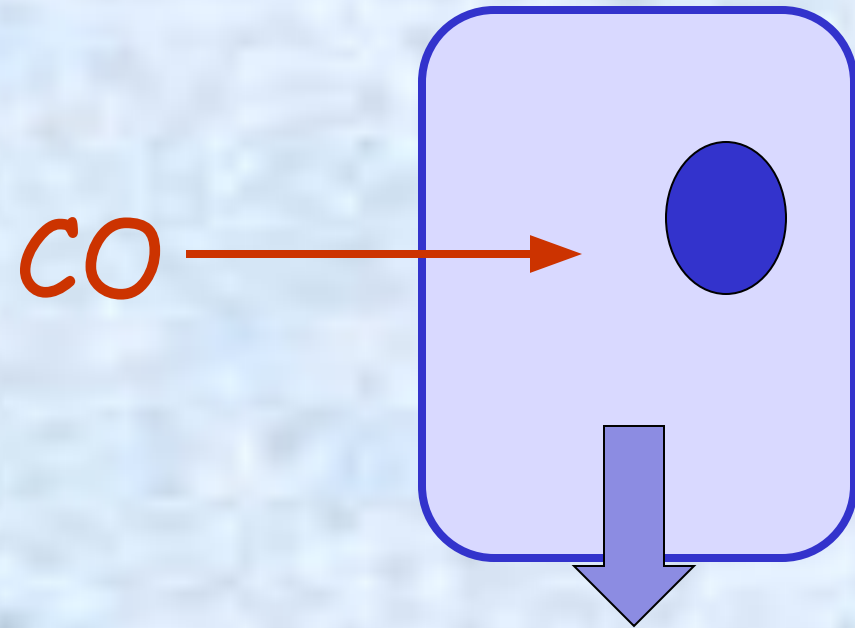
1. Ингибиторы НО (ZnDBPG) ↑ кровяного давления у крыс с гипертензией.

2. Лечение крыс с гипертензией индукторами НО-1 (SnCl₂, гемин) показало

- ↓ кровяного давления
- ↑ активности НО в почках

3. СО выделяемый в структурах ЦНС (NTS), обеспечивает механизм ↓ давления, связанный с подавлением активности барорецепторов.

Противовоспалительное действие



1. Ингибируется выделение:

Интерлейкина 1β
MIP-1β

2. Активируется выделение:

Интерлейкина 10

Резюме:

Функции СО:

ССС

1. Сосудорасширяющая функция
2. Подавление агрегации тромбоцитов
3. Подавление пролиферации
4. Регуляция кровяного давления

НС

5. Нейротрансмиссия
6. Противовоспалительное действие
7. Подавление апоптоза
8. Расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов
9. Участвует в почечной перфузии