

Sinir Sistemindeki Gaz Yapıda Aracı Moleküller: Nitrik Oksit, Hidrojen Sülfür ve Karbonmonoksit

Gas Mediators in the Nervous System: Nitric Oxide, Hydrogen Sulfide and Carbon Monoxide

Tuğçe NOMENOĞLU,^a
Emine DEMİREL YILMAZ^a

^aTıbbi Farmakoloji AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 10.11.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tuğçe NOMENOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
tkilinc@ankara.edu.tr

ÖZET Nitrik oksit (NO), hidrojen sülfür (H₂S) ve karbonmonoksit (CO) vücutta hücreler arası iletişimde rol alan ve yaygın olarak bulunan, gaz yapıda aracı moleküllerdir. Kısa yarı ömürleri nedeni ile otakoid (yerel hormon) olarak iş görmelerinin yanında, sinir hücrelerinden sentezlenip salverilmeleri dolayısıyla nörotransmitter/nöromodülatör olarak da rol oynamaktadırlar. Ortak özellikleri; vazodilatasyon yapmaları, trombosit agregasyonunu önlemeleri, inflamasyonda rol almaları ve sinir sisteminde düzenleyici olarak görev yapmalarıdır. Genel olarak, bu otakoidler santral sinir sisteminde (SSS) nöromodülatör olarak yer alırken; periferik sinir sisteminde (PSS) otonom nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) sistemde nörotransmitter görevi yapmaktadırlar. NO, beynin çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Belleğin oluşmasında önemli görevleri mevcuttur. Ancak fazla miktarda salgılandığında nöroinflamasyona yol açabilmektedir. H₂S sinir sisteminde nöronların uyarılmasını ya da inhibisyonunu ayarlamaktadır ve nörodejeneratif hastalıklarda genelde seviyesi azalmış bulunmaktadır. CO, hipotalamustan hormonların salınımını düzenlemektedir ve Alzheimer hastalığında biyobelirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Çoğu biyolojik sistemde olduğu gibi gaz otakoidlerin de organizmada optimal düzeyde bulunmaları gerekmektedir. Bu aracı moleküllerin optimal düzeylerinden sapmaların; Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz ve serebrovasküler hastalıkların etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Gaz mediyatörlerin fizyolojik ve patolojik durumlardaki işlevleri iyi bilinirse, sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde farmakolojik hedef olarak kullanılma potansiyelleri olabilmektedir. Bu çalışmada, endojen NO, H₂S ve CO gazlarının SSS ve PSS'deki fizyolojik etkilerinin ve patolojik durumlardaki rollerinin ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sinir sistemi; nitrik oksit; hidrojen sülfür ve karbonmonoksit

ABSTRACT Nitric oxide (NO), hydrogen sulfide (H₂S), and carbon monoxide (CO) are mediators in the gas structure that play a role in intercellular communication in the body. Due to their short half-lives, they act as autacoids (local hormones), and they also act as neurotransmitters/neuro-modulators, because they are synthesized and released from nerve cells. Vasodilation, inhibition of platelet aggregation, neuromodulation and contributing to inflammation are their common functions. Generally, these autacoids function as neuromodulators in the central nervous system (CNS); whereas in the peripheral nervous system (PSS) they are neurotransmitters in the nonadrenergic noncholinergic (NANC) autonomous system. NO has been found in different brain areas. It performs important functions in the formation of memory. When over released, it can cause neuroinflammation. H₂S regulates neurons' excitation or inhibition in the central nervous system, and in neurodegenerative diseases H₂S levels have usually been found to have decreased. CO regulates the release of hypothalamus hormones and is thought to be used as a biomarker in Alzheimer's disease. As in most biological systems, gaseous autacoids should be at an optimal level in the organism. Deviations at optimal levels of these mediators are thought to play a role in the etiopathogenesis of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis and cerebrovascular diseases. If the functions of gas mediators in physiological and pathological conditions are well known, there may be potential for them to be used as pharmacological targets in the treatment of nervous system diseases. The physiological effects of NO, H₂S and CO in CNS and PSS and their roles in pathological conditions are discussed in this review.

Keywords: Nervous system; nitric oxide; hydrogen sulfide; and carbon monoxide

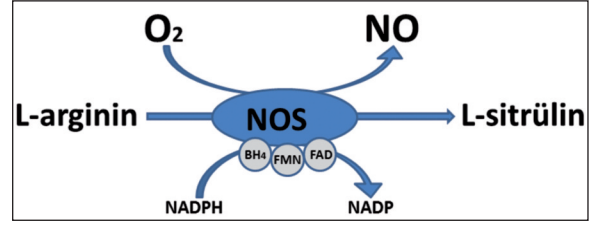
Çok eskiden beri; nitrik oksit (NO), hidrojen sülfür (H₂S) ve karbonmonoksit (CO)'in doğada bulunan toksik gazlar olduğu bilinmektedir. Bu üç gazın canlılarda da bulunduğu ve organizmalar tarafından sentezlenip salgılanarak, hücreler arası iletişimi sağlayan, gaz yapıda moleküller olduğu yakın zamanda anlaşılmıştır.

Bu gazların sinir sisteminde çok önemli görevleri bulunmaktadır. Belleğin oluşması, sirkadyen ritim, hipotalamustan hormon salgılanması, uyku-uyanıklık döngüsü gibi santral sinir sistemi (SSS)'nin kontrol ettiği görevlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Periferik sinir sistemi (PSS)'nde otonom nonadrejenik nonkolinerjik [nonadrenergic noncholinergics (NANC)] sisteminin nörotransmitterleri olarak görev yapmakta ve gastrointestinal, genitouriner ve solunum sisteminde işlevleri bulunmaktadır.

NİTRİK OKSİT

NO, 1600'lü yıllardan beri varlığı bilinen ve hava kirliliğiyle ilişkilendirilen bir gaz molekülüdür. Son 30 yılda NO'nun vücutta çeşitli biyolojik işlevleri olduğu keşfedilmiştir. 1992 yılında "Molecule of the Year" seçilmiş ve 1998 yılında bu molekülün biyolojik işlevlerini ortaya koyan Robert Furchgott, Louis Ignarro ve Ferid Murad Nobel ödülü kazanmışlardır.¹ NO ile ilgili ilk bulgular asetilkolinin (ACh) damarlar üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. İzole damarlarda ACh'nin her zaman gevşetici etki yapmaması nedeni ile, ACh'nin in vivo ve in vitro birbiriyle çelişen etkileri açıklanamamıştır.² Bu tersliğin damar endotelinden kaynaklandığı 1980 yılında fark edilmiştir.³ Endoteli sağlam damarlardan ACh uyarısıyla endotel kaynaklı bir gevşetici salıverildiği gösterilmiştir. Bu maddeye "endotel kaynaklı gevşetici faktör" adı verilmiştir.⁴ Sonradan yapılan çalışmalarda bu faktörün NO olduğu anlaşılmıştır.^{5,6}

Vücudumuzda NO sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-argininin L-sitrüline dönüşümü sırasında NO sentezlenmektedir. Bu tepkime NOS'nin ko-faktörleri olan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat [nicotinamid adenin dinucleotid phosphate (NADPH)], moleküler oksijen, tetrahidrobiopite-



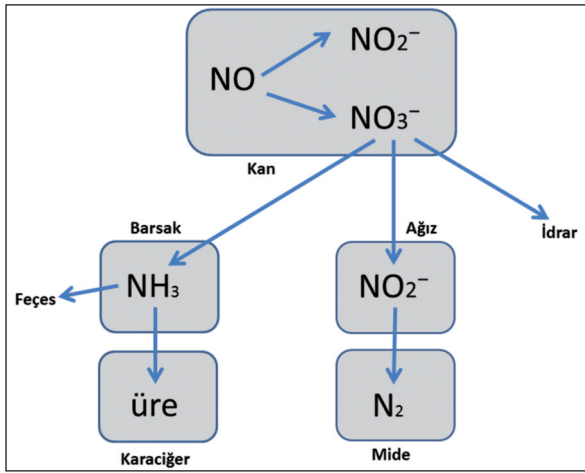
ŞEKİL 1: Nitrik oksit sentezi.

NOS: Nitrik oksit sentaz; NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; BH₄: Tetrahidrobiopiterin; FMN: Flavin mononükleotid; FAD: Flavin adenin dinükleotid; O₂: Oksijen gazı.

rin, hem, flavin mononükleotid ve flavin adenin dinükleotid varlığında gerçekleşmektedir (Şekil 1).⁷

NOS'nin üç izoformu bulunmaktadır. Bunlar; nöronal NOS (nNOS: NOS-1), indüklenen NOS (iNOS: NOS-2) ve endotelial NOS (eNOS: NOS3) dir.⁷ Ayrıca, nNOS'nin izoformu olan ve mitokondri iç zarında bulunan mitokondriyal NOS (mtNOS) de bulunmaktadır.⁸ nNOS ve eNOS hücre içi serbest kalsiyum iyonu artışı ile aktive olmaktadır.⁹ Ancak eNOS'nin bazı uyarılarla, örneğin; estradiol artması, uzamış yüksek glukoz maruziyeti, ateroskleroz ile transkripsiyonu artabilmektedir. nNOS transkripsiyonunu ise fokal iskemi sonrası ilk dönemlerde; uzamış hipokside, estradiol, anjiyotensin II, Gama amino bütirik asit (GABA) etkisiyle indüklenebilmektedir.¹⁰ iNOS aktivasyonu için, dinlenme durumdaki hücre içi serbest kalsiyum iyonu düzeyi yeterlidir. iNOS, immünolojik veya inflamatuvar uyarılar sonucu makrofaj, astrosit ve mikroglialarda sentezi artmaktadır.¹¹ Lipopolisakkarit (LPS), oksidatif stres; interlökin-1 (IL-1), interferon-γ (IFNγ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) gibi sitokinler iNOS'yi indükleyen uyarınlardır.¹⁰

Organizmada NO'nun ortadan kaldırılmasında hem grupları "scavenger" olarak rol almakta ve başlıca bu yolla yok olmaktadır.¹² NO, hücre zarlarından kolayca geçerek damara girip önce hemogloblin ile reaksiyona girmekte, daha sonra okside olarak nitrit (NO₂) ve nitrat (NO₃) oluşmaktadır (Şekil 2). Nitratın büyük bölümü idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bir kısım nitrat ağızdaki flora ile nitrite dönüştürülmektedir. Bu nitrit midede nitrojen gazına dönüşmekte ve elimine olmaktadır. Bir kısım nitrat ise barsakta amonyağa dönüşmekte ve belli bir bölümü feçesle atılır iken, belli bir bölümü de karaciğerde üreye dönüştürülerek böbreklerden atılmaktadır.¹³



ŞEKİL 2: Nitrik oksit'in yıkımı ve atılımı.

N₂: Nitrojen gazı; NO₂: Nitrit; NO₃: Nitrat; NH₃: Amonyak.

Fizyolojik şartlarda NO, hücresel düzeyde etkisini soluble guanilat siklaz (sGC) aktivasyonu ile siklik guanozin monofosfat [cyclic guanosine monophosphate (cGMP)] miktarını artırarak oluşturmaktadır.¹⁴ cGMP artışı protein kinaz G'yi aktive etmektedir.¹⁵ Ancak NO'nun, cGMP'den bağımsız olarak da etki oluşturduğu gösterilmiştir. Düz kas, nöron ve endotel hücrelerinde adenozin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanalları (K_{ATP})'nı ve kalsiyum bağımlı potasyum kanalları (K_{Ca})'nı cGMP'den bağımsız olarak aktive edebilmektedir.¹⁶ Bu farklı etkiler incelendiğinde, NO'nun etkilerini kimyasal olarak üç temel tepkimeyle gerçekleştirdiği açığa çıkmıştır; nitrozilasyon, nitrozasyon ve nitrasyon. NO nitrozilasyon tepkimesi, hedef proteinin prostetik grubundaki metallerle reaksiyona girerek proteinin aktivitesini değiştirmektedir.¹⁷ sGS aktivasyonu, proteinin hem çekirdeğindeki demir ile NO etkileşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Nitrozasyon tepkimesi, proteinlerin sistein rezidülerindeki tiyol gruplarıyla NO'nun etkileşimi sonucu olmaktadır.¹⁸ Bu mekanizmaya "S-nitrozilasyon" da denmektedir. Nükleer faktör kappa B (NF-κB), hipoksiyle indüklenen faktör (HIF), matris metalloproteinazların aktivitesi bu mekanizma ile düzenlenmektedir.¹⁷ Sinir sisteminde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivitesi bu mekanizma ile değişebilmektedir. NO, NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu S-nitrozilasyonla önlemektedir.¹⁹ NO, proteinleri nitrasyona uğratarak işlevlerini artırıp azaltabilen post translasyonel

modifikasyonlar yapabilmektedir.²⁰ Örneğin; nitrotilozinasyonla aktin, glutamin sentaz, hem oksijenazda işlev kaybı oluşturur iken, sitokrom C, glutatyon S-transferazın aktivasyonuna neden olmaktadır.²¹⁻²⁵ Bu üç NO tepkimesi temel olarak, NO ve süperoksit radikalın derişimlerine bağlı görünmektedir. NO fizyolojik şartlarda düşük derişimlerde etkisini nitrozilasyon tepkimesi üzerinden oluşturmaktadır. NO'nun aşırı üretimi söz konusu olduğunda, ortamın redoks dengesine (oksidatif strese) bağlı olarak nitrozasyon ve nitrasyon reaksiyonları ortaya çıkabilmekte ve bazı patolojilere yol açabilmektedir.²⁶

NO, vazodilatördür ve damar tonusunu düzenlemektedir. Ateroskleroz gelişiminde rolü olan vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engellemektedir. Trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir.²⁷ Solunum yollarında bronkodilatasyon oluşturmaktadır.²⁸ Ayrıca, submukozal glandların aktivitesini stimüle etmekte ve mukusu arttırmaktadır. Sitokinlerle artan siliyer motiliteyi NOS inhibitörleri süprese etmiş, NO vericileri ise aktive etmiştir.²⁹ Ayrıca, damarlara lökosit adezyonunda NO düzenleyicidir.³⁰ Sindirim sisteminde NO mukozal kanlanmayı düzenlemekte, lökosit aderensini azaltmakta, mast hücrelerinin aktivasyonunu önleyip gastrik mukus sekresyonunu artırmaktadır.³¹ iNOS ile oluşan fazla miktarda ve uzun süreli salgılanan NO, nitrozatif strese neden olarak; antimikrobiyal, antitümör ve sitotoksik etkiler oluşturmaktadır.¹⁶

NİTRİK OKSİTİN SANTRAL SINİR SİSTEMİNDEKİ FİZYOLOJİK ROLÜ

NO'nun SSS'de etkisi olduğunu ilk kez 1988 yılında Garthwaite ve ark. göstermiştir. Serebellar hücrelerdeki NMDA reseptörleri aktive olduğunda, kalsiyuma bağımlı bir şekilde glutamatın NO salınımına yol açtığı gözlenmiştir.³²

Her üç NOS enziminin SSS'de varlığı ortaya konmuştur. nNOS ve eNOS hem nöronlarda hem de astrositlerde bulunur iken; iNOS glial hücrelerde yer almaktadır.¹⁰ Beyinde çok çeşitli bölgelerde nNOS ifade edilmektedir. Sıçanlarda serebral korteksin tüm alanlarında, olfaktor bulbus, hipokampus, amigdala, talamus, hipotalamus, mezense-

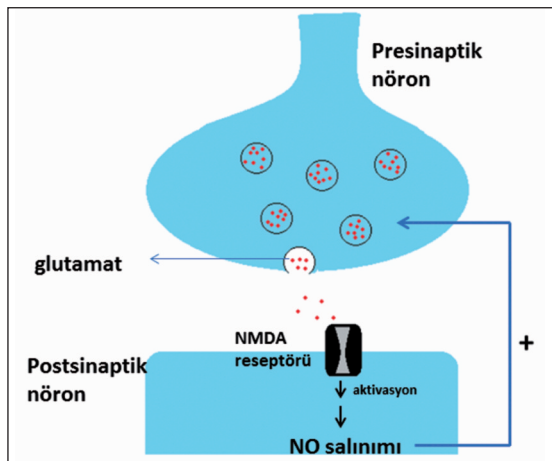
falon, pons ve medulla oblongatanın da çeşitli alanlarında, serebellumda ise stalet ve basket hücrelerinde nNOS bulunmaktadır.³³

NMDA reseptörlerinin uyarılması nNOS'yi artırırken, NO'da glutamati artırmaktadır.^{34,35} Bu "retrograde" mekanizma bellekte önemlidir; çünkü bilgi depolarken ana mekanizma "long term potansiyasyon (LTP)"dur ve devamlı bir sinaptik aktivasyon gerektirmektedir. Bu durum presinaptik bölge ile "retrograde" iletişim sağlamaktadır.¹⁰ NO'nun cGMP'ye bağımlı bir şekilde bu "retrograde" iletişimi sağlayan molekül olduğu gösterilmiştir (Şekil 3).³⁶

NO'nun GABA'ya etkisi düşük derişimlerde salınımını azaltıcı iken, yüksek derişimlerde GABA salınımını artırmaktadır.³⁷ Hatta bu yüksek derişimlerdeki etkisine oksidatif stres katkıda bulunmaktadır.³⁸

NO'nun serotoninle ilişkisi de iki yönlüdür; sıçan hipotalamusunda düşük derişimde verilen NO vericileri cGMP'ye bağımlı olarak serotonin salınımını azaltır iken, yüksek derişimde serotonin salınımını artırmaktadır.³⁹ NOS inhibitörlerinin anksiyolitik ve antidepresan benzeri etkileri olduğu ve bu etkilerini serotonin aracılığıyla gerçekleştirdikleri gösterilmiştir.⁴⁰⁻⁴²

Sıçan hipokampus kesitlerinde NO vericileri ACh ve noradrenalin salınımını artırmaktadır.⁴³ Noradrenalin salınımının artışının L-sistein varlığında stimüle olduğu in vivo olarak gösterilmiştir.



ŞEKİL 3: Long term potansiyasyon ve nitrik oksit ilişkisi.
NMDA: N-metil-D-aspartat.

Ayrıca, in vitro olarak bu etkinin cGMP'den bağımsız olduğu ve Ca bağımlı olduğu gözlenmiştir.⁴⁴ Öte yandan, NO vericileri ve noradrenalin birlikte inkübe edildiklerinde NO, noradrenalin miktarını azaltmaktadır.⁴⁵ Nükleus akumbensde ise NO'nun ACh salınımını artırması, glutamerjik nöronlar aracılığıyla olmaktadır.³⁵

Sıçandan alınan hipotalamus dokusu NO vericileri ile muamele edildiğinde bazal kortikotropin salgılatıcı hormon [corticotropin-releasing hormone (CRH)] salınımına etkisi bulunmaz iken, potasyum klorürle indüklenmiş CRH salınımını inhibe etmektedir.⁴⁶ Aynı şekilde, potasyum klorürle indüklenmiş vazopressin salınımını da NO azaltmıştır.⁴⁷ Öte yandan, NO'nun sıçanların mediobazal hipotalamusunda CRH salınımını uyardığı da gösterilmiştir.⁴⁸ Ayrıca NO hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon salınımını da artırmaktadır.⁴⁹ Hipotalamustaki paraventriküler çekirdekteki oksitosinerjik nöronları NO uyarmaktadır.⁵⁰

Çeşitli çalışmalarda NO'nun uyku-uyanıklık siklusunun düzenlenmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. NO vericileri uykuyu artırır iken, NOS inhibitörleri uykuyu azaltmaktadır.⁵¹ Hatta nNOS'ye spesifik inhibitör olan 3-bromo-7-nitroindazol verilerek elde edilen sonuçlarda özellikle nNOS alt tipinin uykuda önemli olduğu gösterilmiştir.⁵²

Sıçan dorsal root ganglia hücre kültüründe nöral growth faktör (NGF)'ün nNOS ifadesini etkilediği gösterilmiştir. NGF ortamda bulunmadığında nNOS ifadesi artmaktadır.⁵³ Sonrasında NOS inhibe edildiğinde nöronların öldüğü ve NO'nun cGMP aracılı olarak nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ Serebellar granül hücrelerinde NO'nun nöroprotektif etkisi, survival yolaklarından olan Akt (ya da protein kinaz B) ve siklik adenosin monofosfat [cyclic adenosine monophosphate (cAMP)] "response element binding" üzerinden ve cGMP aracılı olarak gerçekleşmektedir.¹

Mikroglial hücre kültüründe NO'nun, siklo-oksijenaz-II [cyclooxygenase-II (COX-II)]'yi "down regüle" edip proinflamatuvar uyarıyı düzenlediği gösterilmiştir.⁵⁵ Diğer yandan iskemi ya da nöroinflamasyon durumlarında mikroglialarda aşırı iNOS ekspresyonu edilmektedir.⁵⁶

NİTRİK OKSİTİN PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

PSS'de NO, otonom NANC nöronlarının aracı maddesidir. Gastrointestinal, ürogenital ve solunum sisteminde bulunmaktadır. Bulunduğu sistemlerde düz kas gevşemesine neden olmaktadır.

NO, gastrointestinal sistemde; mideyi, barsakları, özefagusun alt ucunu, internal anal sfinkteri inerve eden miyenterik pleksusta bulunmaktadır. Çoğunlukla sGC aktivasyonu ile sfinkterlerin tonusunu azaltmakta ve gastrointestinal motiliteyi inhibe etmektedir. Ayrıca, midenin adaptif dilatasyonu ile mukus sekresyonunu uyarısını sağlamaktadır.

NANC sisteminin NO aracılı bir diğer önemli işlevi ise penil ereksiyonun düzenlemesidir.¹⁶ NO, kavernoöz düz kası gevşeten ve dolayısıyla ereksiyona sebep olan ana mediyatördür. Uyarım ile hem penisi inerve eden NANC sinirlerden hem de kavernoöz sinüzoidler ve damarlardaki endotellerden salınmaktadır.⁵⁷

NİTRİK OKSİTİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PATOLOJİLERİNDEKİ ROLÜ

Bazı patolojilerde NO'nun aşırı miktarda sentezlenip salıverilmesinin, patolojinin oluşumuna da gelişimine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NO'nun fazla üretimi ya endotoksin ve sitokinlerle indüklenen iNOS'ye; ya da eksitator reseptörlerin sürekli uyarılmasıyla aktive olan nNOS'ye bağlı olduğu gözlenmiştir.⁵⁸

Nöroinflamasyon sırasında aşırı üretilen NO ve süperoksit nedeni ile gelişen nitrozatif stresin oluşturduğu proteinlerin tirozin nitrasyonu, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarı nörodejenaratif hastalıklardaki yıkımdan sorumlu tutulmaktadır.¹⁰ Ayrıca, NO'nun inflamatuvar koşullar altında beyin hücrelerinde düzeyi artan COX enzimini de aktive edebildiği gösterilmiştir.⁵⁹ Tirozin nitrasyonu, tirozin fosforilasyonunu inhibe etmekte ve bu sebeple büyüme faktörlerinin uyarı iletim yollarını etkilenmektedir.⁶⁰ Dahası nitrotirozinasyonunun varlığı, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz ve MS gibi çeşitli nörodejenaratif hastalıklarda oksidatif stresle bağlantılı bulunmaktadır.⁶¹⁻⁶⁴ Proteinlerdeki kritik sistein re-

zidülerinin S-nitrozilasyona ve oksidasyona uğramasının yanlış protein katlanmasına neden olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Çeşitli çalışmalarda, nörodejenaratif hastalıkların gelişmesinde önemli olan nöron kaybı, nöron hasarı ve yanlış protein katlanmasının, aşırı NO üretimine bağlı olduğu öne sürülmektedir.

Öte yandan, NO üretiminin azalmasına bağlı patolojik durumlar da söz konusudur. Vücutta asimmetrik dimetil arginin ve N-metil-L-arginin (L-NMMA) diye adlandırılan endojen kompetitif NOS inhibitörlerinin aşırı yapımının olduğu patolojiler de bulunmaktadır. Bu metil argininler, NO ön maddesi olan L-arginin ile yarışarak NO inhibisyonu yapmaktadır. Endojen NOS inhibitörlerinin yıkımı enzimatik yolla olmaktadır ya da bu inhibitörler böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Dolayısıyla protein katabolizmasının artması ve böbrek işlevlerinin bozulmasıyla, metil argininlerin düzeyleri arttığında, NO üretimini azaltabilmektedir. Akut veya kronik karaciğer bozukluğunda oluşan hepatik ensefalopati tablosunda fazlasıyla glutamin üretimi olmaktadır. Glutamin L-arginininle aynı taşıyıcıyı kullandığından, argininin nöronlara ve astrositlere transportunu engellemektedir. Böylelikle L-arginin azala rak, NO üretimi baskılanmaktadır.⁶⁵

İskemik Serebrovasküler Olay

Serebrovasküler olaylar (SVO) da iskemiye bağlı hücre içi kalsiyum iyonu artışı ile NO üretimi tetiklenmektedir. Ek olarak, tüm NOS alt tiplerinin ekspresyonu artmaktadır.¹⁰

Selektif olmayan NOS inhibitörleri SVO'ya yarar sağlamamaktadır. Büyük ihtimalle eNOS'yi inhibe etmelerine bağlı olarak gelişen vazokonstriksiyon nedeni ile, iskemiye kötüleştirilmektedir.⁶⁶ Ancak, 7-nitroindazol gibi nNOS'ye spesifik ajanların fokal iskemide verilmesi yarar sağlamıştır.⁶⁷ Dahası, nNOS "knock-out" farelerde iskemi modeli yapıldığında infarkt alanı belirgin daha küçük gözlenmiştir ve iskemiye dirençli çıkmışlardır.⁶⁸ Ek olarak, iNOS "knock-out" farelerde iskemi modelinde işlevsel durum ve klinik daha iyi seyretmiştir.⁶⁹

Alzheimer Hastalığı

Histopatolojik olarak beyinde β -amiloid ($A\beta$) kümelerinin oluşturduğu plaklar ve hücre içlerinde Tau proteinlerinin aşırı fosforlanması ile oluşan nörofibriler yumakların oluştuğu; klinikte bunama, bilişsel işlevlerde bozulma ile seyreden hastalığa Alzheimer hastalığı denmektedir.⁷⁰ Alzheimer olan hastaların beyinde nitrate formda Tau proteinleri bulunduğu gösterilmiştir. Hatta Tau nitrasyonu hastalığın progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.⁷¹ Ayrıca $A^{2'}$ de nitrasyona uğrayabilmekte ve bu durum $A^{2'}$ lerin kümelenmesini hızlandırmaktadır.⁷²

Nitrotirozinasyonun çeşitli nörodejeneratif hastalıkla bağlantısı olduğundan söz etmiştik. Alzheimer hastalığında yüksek protein nitrotirozinasyonu olduğu gözlenmiştir. Özellikle hipokampus ve serebral kortekste nitrotirozinasyon daha yoğun bulunmuştur.⁷³ Artmış oksidatif stres durumunda γ -sekretaz enziminin katalitik alt ünitesi olan presenilin proteini de nitrotirozinasyona uğrayabilmekte ve sonuç olarak $A\beta$ artmasına sebep olabilmektedir.⁶² Bu hastalıkta etkilenen diğer bir proteinin de sinaptofizin olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında gözlenen ACh salınımı bozukluğunun, sinaptofizinin nitrotirozinasyonu sonucu oluşan $A\beta$ ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür.⁷⁴

Hastalıkta en çok etkilenen beyin bölgesinden olan hipokampal formasyonda, NO sentezleyen nöronların korunmakta olduğu gösterilmiştir.⁷⁵ Bu bulguyu destekleyen bir başka çalışmada ise hipokampusteki bir kısım nNOS pozitif piramidal nöronların korunmuş olduğu gösterilmiştir.⁷⁶ Ayrıca, hastaların amiloid plaklarının yakınında nNOS pozitif reaktif astrositlerin bulunduğu ve Alzheimerin patogenezinde bu reaktif astrositlerin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.⁷⁶ Öte yandan, başka bir çalışmada, hastaların entorinal korteks ve hipokampus kesitlerinde nNOS ifade eden nöronlarda ciddi kayıplar gözlenmiştir. Diğer çalışma ile uyumlu olarak nörofibriler yumak ve plaklar etrafında lokalize nNOS ifade eden nöronlar bulunmuştur.⁷⁷

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, histopatolojik olarak substantia nigra dopaminerjik nöron kaybı ve nöronla-

rın içinde "Lewy body" denilen anormal protein kümeleriyle; klinik olarak flüktan konfüzyon, görüsel halüsinasyon, ekstrapiramidal bulgularla karakterize bir hastalıktır.⁷⁸

Nitrotirozinasyonun Parkinson hastalığının etiopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Dopamin sentezinde başlangıç ve hız kısıtlayıcı basamak olan tirozin hidroksilaz enzimi, nitrotirozinasyonla inhibe olmaktadır.⁷⁹

Dopaminerjik nöronların hayatta kalmasında önemli olan "Parkin" adındaki proteinde mutasyon olduğu zaman, otozomal resesif juvenil parkinsonizm gelişebilmektedir. S-nitrolizasyon ile Parkin proteini de inhibe olmaktadır.^{80,81}

Metil fenil tetrahidropiridin, nigrostriatal dopaminerjik yolakta hasar oluşturarak deneysel parkinsonizm modeli yaratmak için kullanılmaktadır. nNOS, "knock-out" farelerde yapılan deneylerde bu madde ile oluşturulan dopaminerjik nörotoksositeye karşı dirençli oldukları gösterilmiştir. NOS inhibitörü ise bu hasara karşı koruyucu etki göstermiştir.⁸²

Amiyotrofik Lateral Skleroz

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), üst ve alt motor nöronları etkileyen, klinik olarak hâlsizlik, atrofi, paralizi ve sonunda ölüm gerçekleşen, nörodejeneratif bir hastalıktır.⁸³

ALS hastalarından alınan serebrospinal sıvıda NO metabolitleri belirgin artmış ve süperoksit dismutaz aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur.⁸⁴ Başka bir çalışmada ise kontrol grubuyla ALS hastalarının serebrospinal sıvısındaki NO metabolitleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁸⁵

NGF'nin peroksinitritle okside olduğunda, apoptotik bir ajana dönüştüğü ve motor nöronlara etki edebildiği gösterilmiştir.⁸⁶ ALS hastalarının spinal kord motor nöronlarında nitrotirozinasyon artmış bulunmuştur.⁸⁷ Ayrıca, spinal kord ön boyunda daha çok olmak üzere astroglizis gözlenmiştir ve astrositlerin ALS gelişimine katkıda bulunan başlıca NO kaynağı olabileceği öne sürülmüştür.¹⁰

Multipl Skleroz

Multipl skleroz (MS), histopatolojik olarak SSS'de demiyelinizasyon ile giden; klinik olarak kol ve bacaklarda hâlsizlik, duyu kayıpları, optik nörit, ataksi, vertigo gibi semptomlarla karakterize bir hastalıktır.⁸⁸

MS hastalarının çeşitli vücut sıvılarında NO metabolitleri araştırılmıştır. Serumda nitrat ve nitrit seviyeleri yüksek bulunmuştur.⁸⁹ Hastalığın erken döneminde, atak ve iyileşmelerle giden MS formunda idrarda NO metabolitlerinin artmış olduğu gösterilmiştir.⁹⁰ Serabrospinal sıvıdaki NO metabolitleri ise hastalığın alevlenmesinde belirgin bir şekilde artar iken, remisyonunda ve kortikosteroid kullanımında azalmıştır.⁹¹

MS hastalarının postmortem dokularında hem iNOS hem nitrotirozinasyon immünohistokimyasal olarak yoğun bulunmuştur. Astrosit kaynaklı NO'nun MS'deki inflamasyonda çok önemli olduğu ama başka hücrelerde de iNOS'yi indükleyebileceği gösterilmiştir.⁹²

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PATOLOJİLERİNDE NİTRİK OKSİT İLE İLİŞKİLİ FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda NOS inhibitörlerinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Parkinson modeli oluşturulmuş farelerde, nNOS inhibitörü olan 7-nitroindazol verilmesi nörotoksititeyi azaltmıştır. Başka bir çalışmada, babunlarda oluşturulan Parkinson modelinde 7-nitroindazol verilmesi hem histopatolojik düzelme hem motor ve kognitif işlevlerde gelişme sağlamıştır. Sadece Parkinson hastalığında değil, Huntington ve Alzheimer hastalığında da NOS inhibitörleri terapötik yarar sağlayabilir gibi gözükmektedir. Ancak, eNOS'yi de inhibe eden seçici olmayan L-NAME gibi NOS inhibitörleri, vazokonstrüksiyona neden olduğundan yarar sağlamamaktadır.

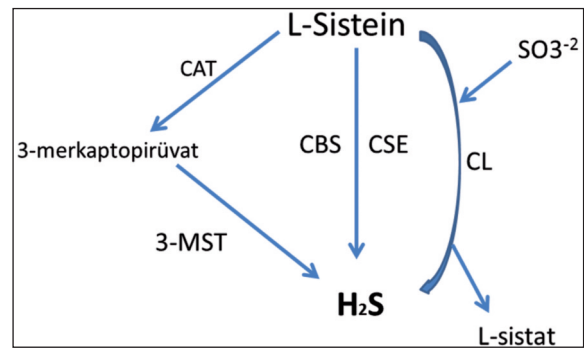
Nörodejeneratif hastalıklar dışında, migrende serotonin aracılığıyla NO salınımı artabilmektedir. NO vazodilatasyona, duyu sinirlerin aktivasyonuna veya sensitizasyonuna neden olarak migrene sebep olabilmektedir. Dolayısıyla NOS inhibitörlerinin migrende terapötik yarar sağlayabileceği düşünülmektedir.⁶⁶

HİDROJEN SÜLFÜR

H₂S çürük yumurta gibi kokan, renksiz, toksik bir gaz olarak eskiden beri bilinmektedir. Yakın zamanda organizmada sentezlendiği ve çeşitli işlevlerden sorumlu olduğu anlaşılmıştır.⁹³ L-sisteinden dört yolla sentezlenebilmektedir (Şekil 4). Sistasyon β sentaz [cystathionine beta-lyase (CBS)] ve sistasyon γ liyaz [cystathionine gamma (CSE)] enzimleriyle doğrudan oluşabilmektedir. Sistein aminotransferaz [cysteine aminotransferase (CAT)] ile önce 3-merkaptopirüvatta dönüşüp, 3-merkaptopirüvat sülfür transferaz enzimiyle meydana gelebilmektedir. Son olarak L-sistein yanında sülfitin de reaksiyona girmesiyle sistein liyaz (CL) enzimi aracılığıyla L-sistat ve H₂S oluşabilmektedir. CBS, CSE, CAT ve CL enzimleri için pridoksal 5'fosfat kofaktördür.⁹⁴

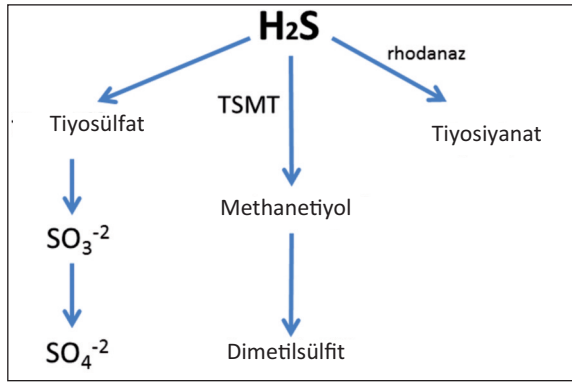
CBS; karaciğer, böbrek, beyin, ileum, uterus, plasenta ve pankreasta eksprese olmaktadır. Beyinde esasen serebellar Bergmann glia ve astrositlerinde bulunmaktadır.⁹⁵ CSE ise karaciğer, böbrek, torasik aorta, ileum, portal ven, uterus, plasenta, pankreas ve beyinde eksprese olmaktadır.⁹⁶

H₂S yıkımı ise çeşitli yollarla olabilmektedir (Şekil 5). H₂S methemoglobinle reaksiyona girip sülfhemoglobilin oluşmaktadır. Mitokondride okside olarak tiyosülfata, sonrasında sülfite, son olarak sülfata dönüşmektedir. Tiyol-S-metiltransferaz enzimiyle methanetiol ve dimetil sülfid meydana gelmektedir. Kolonda rodanaz enzimiyle tiyosiyana çevrilmektedir.⁹⁷ Ayrıca, H₂S güçlü redüktan ajandır. Dolayısıyla endojen oksidanlar-



ŞEKİL 4: Hidrojen sülfür sentezi.

CBS: Sistasyon β-sentaz; CSE: Sistasyon γ-liyaz; CAT: Sistein aminotransferaz; 3-MST: 3-merkaptopirüvat sülfür transferaz; CL: Sistein liyaz; SO₃²⁻: Sülfid.



ŞEKİL 5: Hidrojen sülfür yıkımı.

SO₃⁻²: Sülfite; SO₄⁻²: Sülfate; TSMT: Tiyo-S-metiltransferaz.

dan olan peroksinitrit, süperoksit ve hidrojen peroksitle tepkimeye girerek ortadan kalkabilmektedir.^{98,99}

H₂S proteinlerin sistein rezidüleriyle sülfite bağı kurarak, konformasyonlarını değiştirip aktivitelerini etkileyebilmektedir. Buna "sülfidasyon" denmektedir.^{100,101} Fizyolojik koşullarda, gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz, aktin, tubulin gibi proteinleri sülfidrileyebilmektedir.¹⁰¹

Hücre düzeyinde işlevsel etkileri ise, K_{ATP} kanallarını açabilmekte, BK_{Ca} kanallarını bloke edebilmektedir.^{102,103} L tipi kalsiyum kanallarını bloke ettiği de gösterilmiştir.¹⁰⁴ Kobay solunum yolu düz kasında ve sıçan mesanesinde Vaniloid tipi "geçici reseptör potansiyel" kanallarını aktive etmektedir.^{105,106} Transkripsiyon faktörlerine etkisi değişken bulunmuştur. Örneğin; hücre kültürlerinde yapılan çalışmada, H₂S vericilerinin LPS ile indüklenen NF-κB aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁰⁷ Ancak başka bir çalışmada, H₂S vericilerinin proinflatuar olduğu ve NF-κB'yi aktive ettiği gösterilmiştir.¹⁰⁸ Aynı durum mitojenle ilişkili protein kinaz (MAPK) uyarısında da gerçekleşmiştir. Sıçan aortik damar düz kas hücrelerinde MAPK aktivasyonunu H₂S vericileri inhibe ederken, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde MAPK aktivitesini upregüle etmiştir.^{109,110} Bunların dışında H₂S endotel hücrelerinde, kolon kanseri hücrelerinde Akt'yi aktive etmektedir.^{111,112} H₂S vericileri kardiyak Akt ve protein kinaz C aktivasyonunu stimüle etmektedir.¹¹³ H₂S vericisi olan GYY4137, LPS verilmiş sıçanlardaki sinyal ileticisi transkripsiyon 3 (STAT-3) aktivasyonunu azaltmaktadır.¹¹⁴

H₂S'nin kan basıncını düşürücü etkisi mevcuttur.¹⁰² Vasküler düz kasta NO ile sinerjistik çalışarak gevşeme yapmaktadır.¹¹⁵ CSE "knock-out" yapılmış farelerdeki çalışmalarda, kardiyoprotektif ve anjiyogenezi artırıcı olduğu gösterilmiştir.^{110,116} Spontan hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü ve "remodelling"i azalttığı ortaya konmuştur.¹¹⁷ Ayrıca, antiaterosklerotik etkisi bulunmaktadır.¹¹⁸ Yüksek derişimlerde trombosit agregasyonunu önlemektedir.¹¹⁹ CBS ve CSE'nin penil dokuda eksprese edildiği gösterilmiş ve bu enzimlerin inhibitörleri verildiğinde penil ereksiyon engellenmiştir. Dolayısıyla ereksiyonda da etkisi olduğu düşünülmektedir.¹²⁰ Farelerde H₂S, T tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla viseral ağrı mekanizmasında etkili bulunmuştur.¹²¹

HİDROJEN SÜLFÜRÜN SANTRAL SINİR SİSTEMİNDEKİ FİZYOLOJİK ROLÜ

H₂S, SSS'de NO gibi nöromodülatördür. H₂S fizyolojik seviyelerde LTP'yi NMDA reseptörlerini stimüle ederek kolaylaştırmaktadır.¹²² Bu etkiyi cAMP'yi artırarak gerçekleştirmektedir. Bunun sonucu protein kinaz A aktivasyonu, NMDA reseptörlerinin fosforilasyonu ve uyarılması gerçekleşmektedir.¹²³

H₂S GABA-B reseptörlerini (GABA-BR) upregüle etmektedir.¹²⁴ GABA-BR presinaptik bölgede bulunuyor ise GABA'nın salınımını regüle ederken, postsinaptik bulunuyor ise inhibitör post sinaptik potansiyeller oluşturmaktadır. Dolayısıyla sinir sisteminde nöronların eksitasyonunu ya da inhibisyonunu ayarlamaktadır.¹²⁵

H₂S'nin nöronlarının oksidatif stresten koruyucu etkileri bulunmaktadır. Örneğin; nöronlarda azalmış glutasyonu artırmaktadır. Hem glutasyon sentezinde önemli olan γ-glutamil sistein sentezin aktivitesini artırmakta hem de glutasyon sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan sistein transportunu "up-regüle" etmektedir.¹²⁶ Hücre içi reaktif oksijen üretimini azaltmaktadır. Bunu da mitokondriyal üretimi azaltarak ve NADPH oksidaz aktivasyonunu engelleyerek sağlamaktadır.^{127,128} Ayrıca, H₂S peroksinitritle oluşan protein nitrasyonu ve sitotoksitesini inhibe ettiği ve hipoklorik asit aracılı oksidatif hasarı azalttığı da gösterilmiştir.^{98,129}

Primer astrosit kültürlerinde H₂S'nin hücre içi serbest kalsiyumu artırdığı ve kalsiyum dalgalarını indüklediği gösterilmiştir.¹³⁰ Bu durum, astrositlerin birbirleriyle iletişim kurmalarında önemlidir.¹³¹ H₂S glial hücrelerden NO ve TNF-α salınımını azaltarak, LPS ile oluşan inflamasyona karşı koruyucu etkili olduğu gösterilmiştir.¹³²

Farelerde H₂S verilmesinin metabolik hızı ve vücut merkezi sıcaklığını azalttığı, yani "suspended" animasyon benzeri durum yaratabildiği gösterilmiştir. Üstelik H₂S verilmesi kesildiğinde hayvanın davranışsal ya da fiziksel bir değişiklik geçirmedeği gözlenmiştir.¹³³

HİDROJEN SÜLFÜRÜN PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

Fare barsak miyenterik pleksusunda CSE immün-reaktivitesinin yoğun bulunması H₂S'nin NANC'de nörotransmitter olabileceğini düşündürmüştür.¹³⁴ Ayrıca, domuz intravezikal ureterinde yapılan çalışmalarda, NO'dan bağımsız bir mekanizma ile H₂S'nin düz kas gevşemesi yapması bunu kanıtlar gibi gözükmemektedir.¹³⁵

HİDROJEN SÜLFÜRÜN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PATOLOJİLERİNDEKİ ROLÜ

Alzheimer Hastalığı

H₂S'nin oksidatif stresten koruyucu özellikleri olduğundan bahsetmiştik. Dolayısıyla Alzheimer hastalığından koruyucu özellikleri olduğu düşünülmektedir. Alzheimer ile bağlantılı olduğu düşünülen çeşitli oksidatif stres faktörlerine karşı, antioksidan olarak görev aldığı ortaya konmuştur.¹⁰⁰ Örneğin; hidroksi klorür ile oluşan sitotoksikite, hücre içi protein oksidasyonu gibi stres durumlarını H₂S engellemektedir.¹²⁹ Başka bir çalışmada, Aβ'nin mikroglial hücrelerin canlılığını azaltıcı etkisini H₂S vericilerinin doz bağımlı olarak geri çevirdiği gösterilmiştir.¹³⁶ H₂S, Aβ'nin yaptığı etkileri önlemenin yanında, Aβ oluşumunu da önlemektedir. Adenozin A2A reseptör agonistleri ile oluşturulan Aβ üretimini H₂S vericileri azaltmaktadır.¹³⁷ Postmortem incelenen Alzheimer hastalarında, CBS enziminin aktivitesi artıran S-adenozilmetiyonin, serebrospinal sıvıda ve beyin çeşitli bölgelerinde azalmış bulunmuştur.¹³⁸ Başka bir ça-

lışmada ise Alzheimer hastalarında plazma H₂S seviyeleri sağlıklı kontrollere göre düşük gözlenmiştir. Hatta hastalığın şiddeti ile H₂S seviyeleri negatif ilişkili bulunmuştur.¹³⁹

Hipokampuse Aβ enjeksiyonu yapılarak oluşturulan sıçana Alzheimer modelinde H₂S donörü verilmesi, öğrenmeyi ve bellek bozukluğunu iyileştirmiştir. Ayrıca hipokampusteki sitokin üretimini, astrogliyozis ve mikroglialyozisi yani nöroinflamasyonu azaltmıştır. Bunu MAPK ve NF-κB yolağını inhibe ederek sağladığı düşünülmektedir.¹⁴⁰

Parkinson Hastalığı

Sıçanlarda 6-hidroksi dopaminle oluşturulan Parkinson modelinde, substantia nigra endojen H₂S seviyesi azalmaktadır. H₂S vericileri verilerek motor fonksiyon bozukluğunun, Substantia Nigra'daki tirozin hidroksilaz pozitif nöronların kaybının ve striatumdaki oksidatif stresi gösteren malondialdehit artışının geri çevrildiği gösterilmiştir.¹²⁸ Farelerde oluşturulan Parkinson modelinde, H₂S solutulması tirozin hidroksilaz içeren nöron kaybını azaltmış ve kliniği düzeltmiş olduğu ortaya konmuştur.¹⁴¹

H₂S'nin bu iyileştirici özellikleri göz önüne alınarak, ACS84 adında H₂S salan L-dopa derivativesi olan bir bileşik geliştirilmiştir.¹⁴² Bu bileşik 6-hidroksi dopaminle oluşacak hücre hasarı ve oksidatif strese karşı SH-SY5Y hücrelerini korumuştur. Sıçanlardaki Parkinson modelinde artmış malondialdehit seviyesini azaltır iken, azalmış glutatyon seviyesini de artırmıştır.¹⁴³ Parkinson hastalığında nöroprotektif olan Parkin enziminin katalitik aktivitesinin, enzimin sülfhidrasyona uğraması ile arttığı gösterilmiştir.¹⁴⁴

İskemik Serebrovasküler Olay

Plazma sisteini yüksek olan SVO yaşamış hastaların prognozunun kötü olduğu gösterilmiştir. Sıçan inme modellerinde sistein verilmesi infarkt alanını büyütülmüştür. Üstelik sisteinden H₂S oluşmasını sağlayan CBS inhibe edildiğinde, sisteinin bu etkisi ortadan kaybolmuştur. Dolayısıyla H₂S'nin artmasının kötü prognozla ilişkisi olabileceği düşünülmüştür.¹⁴⁵ Başka bir çalışmada, serebral iskemik hasar-

dan H₂S sorumlu tutulmuştur.¹⁴⁶ Öte yandan başka bir çalışmada ise H₂S'nin hipoksik hasara karşı nöronları koruduğu gösterilmiştir.¹⁴⁷ Son yapılan çalışmalarda ise H₂S'nin dual etkisi olduğu yönünde bulgular ortaya çıkmıştır. H₂S vericilerinin düşük dozda iskemik hasarı azalttığı, yüksek dozda hasarı artırdığı gözlenmiştir.¹⁴⁸

Down Sendromu

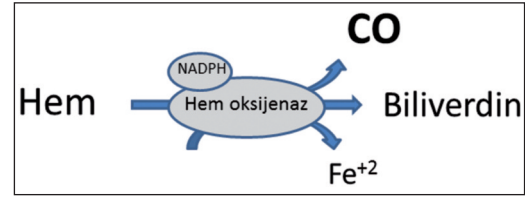
CBS enzimi geni 21. kromozomda lokalizedir. Trizomi 21 yani Down sendromlu hastalarda aşırı endojen H₂S üretildiği; hem üriner tiyosülfat atılmasıyla, hem de kanda sülfhemoglobin miktarının artmasıyla gösterilmiştir.¹⁴⁹ Ayrıca Down sendromunda görülen hipotoni ve mental retardasyonun aşırı H₂S üretimine bağlı, toksisite nedeni ile olabileceği öne sürülmüştür.¹⁵⁰

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PATOLOJİLERİNDE HİDROJEN SÜLFÜR İLE İLİŞKİLİ FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Çeşitli hayvan çalışmalarında, normalde kış uykusuna yatmayan canlılara H₂S verilmesinin vücut sıcaklığını azaltıp metabolizmayı yavaşlatarak "suspended animasyon" benzeri bir duruma soktuğu gösterilmiştir. Bu etkinin hipoksi, iskemi ve hatta transplante edilecek organların korunmasında yararlı olabileceği düşünülmüştür.⁹³

KARBONMONOKSİT

CO akut veya kronik zehirlenmelere yol açabilen kokusuz, renksiz bir gaz olarak bilinmektedir. Yakın zamanda CO'nun vücutta endojen olarak bulunduğu ve çeşitli görevleri olduğu anlaşılmıştır.¹⁵¹ Hemoglobinin yapısında bulunan hem, Hem oksijenaz (HO) enzimiyle biliverdine yıkılır iken, CO ve ferröz demir iyonu (Fe²⁺) ortaya çıkmaktadır (Şekil 6). HO, NADPH'yi kofaktör olarak kullanmaktadır.¹⁵¹ HO'nun üç izoformu bulunmaktadır. HO-1 indüklenebilen; HO-2 ve HO-3 ise yapısal olarak eksprese olan izoformudur.¹⁵²⁻¹⁵⁴ HO-1'in gen ekspresyonunun oksidatif stress, düşük glutasyon düzeyi, hem seviyesinin yüksek olması, hipoksi, vücut sıcaklığı yükselmesi, ağır metaller ve ultra viyole radyasyonunun indüklediği bilinmektedir. HO-2 aktivitesi en çok beyinde saptanmıştır.



ŞEKİL 6: Karbon monoksit sentezi.

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat; Fe²⁺: Ferröz demir iyonu.

Nöronların depolarizasyonu HO-2 aktivitesini artırmıştır.^{151,155} HO-3 aktivitesi düşüktür ve hem bağlayan protein gibi işlev görmektedir.¹⁵⁴

Sistemik olarak üretilen CO'nun büyük bölümü akciğerlerde alveola-kapiller membrandan hızla difüze olarak ekspirasyonla atılmaktadır. CO geri dönüşümlü olarak ve üstelik O₂ gazına göre 210-250 kat daha güçlü bir şekilde hemoglobine bağlanmaktadır.¹⁵¹ Ancak, asıl toksisitesinin nedeni hücre içi aşırı artan CO derişiminin mitokondriyal işlevleri bozmasıdır. Bunu, sitokrom oksidaza bağlanıp bu enzimi inhibe ederek yapmakta ve böylelikle hücre solunumu aksatmaktadır.¹⁵⁶

CO, hedef hücrede sGC bağlanarak onu aktive etmekte ve cGMP'yi artırmaktadır.¹⁵⁷ Bu mekanizmayı kullanarak CO hem nörotransmisyon hem de vazodilatasyon etkisi gerçekleşmektedir.¹⁵¹ Ayrıca, K_{Ca} kanallarını aktive etmektedir.¹⁵⁸ Katalaz, sitokrom C, hemoglobin, nöroglobin, miyogloblin, sitogloblin, peroksidaz, NOS gibi çeşitli hem proteinlerine bağlanarak onların aktivasyonunu değiştirebilmektedir.¹⁵¹ Örneğin; düşük doz CO, NO salınımını artırmakta iken, yüksek dozlarda NOS'yi inhibe etmektedir.¹⁵⁹

Damar gevşetici etkisi bulunmaktadır.¹⁶⁰ Trombosit agregasyonunu cGMP aracılığı ile önlemektedir.¹⁶¹ HO-1 enzim eksikliği olan bir grup hastada, erken gelişen aterosklerotik lezyonlar bulunmuştur, yani aterosklerotik süreci önleyici etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.¹⁵⁵ Antiinflamatuvar etkileri vardır. LPS bağımlı proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir. Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ekspresyonunu artırmaktadır. Bu etkileri MAPK yolağı üzerinden gerçekleştirmektedir.¹⁶² Fas/Fas ligand ifadesini; Kaspaz 3, 8, 9 miktarını; mitokondriden sitokrom C salınımını ve

Bcl-2 proteinini değiştirerek anti-apoptotik etkide bulunmaktadır.¹⁶³ Hem ereksiyonun kontrolü hem de regülasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁴

CO, anjiyogenezi arttırmaktadır. Bunu HIF-1 α ' yı aktive ederek yapmaktadır. HIF-1 α aktivasyonu da astrositlerden vasküler endotelial Büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırmaktadır.¹⁶⁵

KARBONMONOKSİTİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDEKİ FİZYOLOJİK ROLÜ

LTP'nin indüksiyonunu HO inhibitörleri önlemektedir.¹⁶⁶ Hipokampus kesitlerine doğrudan CO uygulandığında, uyarılmış sinaptik potansiyalleri arttırmaktadır.¹⁶⁷ Sıçan hipotalamus hücre kültüründe %100 CO gazı ya da hem analogu (hematin) verildiğinde bazal CRF salınımı artmış bulunur iken; CO oluşumu engellenince CRF salınımı azalmaktadır.¹⁶⁸ Öte yandan, sıçandan alınan hipotalamus dokularını CO prekürsörü olan hemin ile muamele edince, bazal CRH'ye etki etmezken, KCl uyarılmış CRH salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.¹⁶⁹ Başka bir çalışmada, NOS ve HO inhibitörleri kullanılarak sıçanlarda elektroşokla oluşturulan stres modelinde, adrenokortikotropin hormon salınımı azalttığı ortaya konmuştur. Dolayısıyla hem CO hem de NO'nun hipotalamo-pituiter-adrenal yanıtı stimüle ettiği çıkarımı yapılmıştır.¹⁷⁰ CO, sıçandan alınan hipotalamus dokularında KCl ile uyarılmış vazopressin salınımını azaltmaktadır.¹⁷¹ CO, sıçan hipotalamus dokusunda bazal oksitosine etki etmezken, KCl ile uyarılmış oksitosin salınımını da engellediği gösterilmiştir.¹⁷²

Beyin sapı ve ön beyin bazalinden suprakiazmatik çekirdeğe gelen kolinerjik projeksiyonlar sirkadyen ritmi ayarlamaktadır. Heminin, sirkadyen ritimde önemli olan kolinerjik etkileri taklit ettiği gösterilmiştir.¹⁷³

Bazı duyuvarın düzenlenmesinde CO'nun etkisi bulunmaktadır. Olfaktör nöron kültürlerinde HO inhibitörü verilmesi cGMP'yi azaltmıştır.¹⁷⁴ Başka çalışmalarda da CO'nun kokuya adaptasyonda önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁵ İnsanlarda orta kulak mukozasında HO-1, HO-2 ve eNOS immünohistokimyasal olarak varlığı ortaya konmuştur.¹⁷⁶ Gözde ise sıçanlarda amakrin hücre-

ler, ganglion ve iç retinada HO benzer immün reaktivite olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁷

Endojen CO'nun santral pirojenik mediyatör olduğu, prostaglandinler ve kısmen sGS aktivasyonu aracılığıyla ateş oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁷⁸

KARBONMONOKSİTİN PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNDEKİ ROLÜ

CO'da otonom NANC sisteminin bir mediyatörüdür. NO gibi CO da cGMP'ye bağımlı düz kas gevşemesi yapmaktadır. HO-2 geni silinmiş farelerde yapılmış çalışmalarda, barsaklarda NANC nörotransmisyonunda cGMP seviyeleri azalmıştır. Dışarıdan CO verilerek bu azalma düzeltilebilmiştir. Ayrıca ürogenital sistemde de görevleri bulunmaktadır. Ereksiyon ve ejakülasyon regülasyonunda önemlidir.¹⁵¹

KARBONMONOKSİTİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PATOLOJİLERİNDEKİ ROLÜ

Alzheimer Hastalığı

Nöropatolojik olarak kanıtlanmış Alzheimer hastalığı olan deneklerin, serebral korteks ve hipokampusteki nöron ve astrositlerinde HO-1 immün reaktivitesinin çok arttığı gösterilmiştir. Üstelik nörofibriler yumaklarla benzer yerleşimde görülmüşlerdir.¹⁷⁹ Başka bir çalışmada, Alzheimer hastalarının postmortem alınan dokularında hipokampusta HO-1 protein seviyesi artmış iken, HO-2'nin azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, serebellumda HO-1 oksidatif strese maruz kaldığında serin rezidülerinin fosforillenmesi artmaktadır.¹⁸⁰

CO sentezinden sorumlu HO-1 enzimi "overekspres" edilen transjenik farelerde, fazlasıyla demir üretimi olmakta ve bu durum Tau agregasyonuna sebep olmaktadır.¹⁸¹ Sıçan astroglialarına insan HO-1 "overekspres" edildiğinde oksidatif mitokondriyal hasara sebep olduğu gösterilmiştir.¹⁸²

Tüm bu nedenlerden dolayı, HO-1'in Alzheimer hastalığında biyobelirteç olarak kullanılabilceği fikri ortaya atılmıştır; çünkü hem erken dönem hem de kliniğin daha iyi olduğu hastalarda serum CO düzeyi artmış olarak bulunmuştur.¹⁸³

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalarının postmortem substantia nigra dokularında astrosit ve nöronal "Lewy body"lerinde

HO-1'in immünohistokimyasal olarak boyanması artmıştır.¹⁷⁹ Başka bir çalışmada da dopaminerjik nöronlarda HO-1'in arttığı ve "Lewy body"lerde yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir.¹⁸⁴ Nigral dopamin hücre serilerinde oksidatif stresle regüle olan çeşitli genlerin ekspresyonuna mikroarray analizi ile bakılmıştır. HO-1'in belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Ayrıca HO-1'in "Lewy body"lerin sitoplazmasına lokalize olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁵

Otozomal resesif geçen Parkinson hastalığında "fosfataz ve tensin homolog"la indüklenen putatif kinaz 1'de mutasyon bulunmaktadır. Bunun sonucunda, oksidatif stresle HO-1 üretiminde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Böylelikle dopaminerjik nörodejenerasyonun daha çabuk gerçekleştiği düşünülmektedir.¹⁸⁶

Multiple Skleroz

MS hastalarının periferik kanlarında mononükleer hücrelerin HO-1 ifadesi azalmaktadır. Üstelik hastaların alevlenme dönemiyle, HO-1 ifadesinin azalması ilişkili bulunmuştur.¹⁸⁷ MS hastalığının hayvan modelinde yapılan bir çalışmada, hemin verildiğinde hastalık modelinde iyileşme sağlanmıştır.¹⁸⁸ Başka bir çalışmada yine aynı modelde, HO-1 ve CO'nun otoimmün nöroinflamasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.¹⁸⁹ Diğer yandan MS plaklarındaki demir birikimini, HO-1'in aşırı ekspresyonu ile ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁹⁰

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PATOLOJİLERİNDE KARBONMONOKSİT İLE İLİŞKİLİ FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

CO'nun gaz olup belirli bir dokuya spesifik olmaması ve inhalasyon yoluyla verildiğinde oksijen takibi yapma zorunluluğu olduğundan dolayı, CO salıveren moleküller [CO-releasing molecule (CORM)] geliştirilmiştir. SSS ile ilişkili durumlarda kullanılan moleküller ise CORM-A1, CORM-2 ve CORM-3'tür.

Hücre düzeyinde mikroglial hücrelerde CORM-3'ün inflamasyonu engelleyici etki oluşturduğu gösterilmiştir. Serebral mikrovasküler endotel hücrelerine (CORM-A1) verilmesi ile kan-beyin bariyerinin bozulmasının engellenebileceği gözlenmiştir. Bunu, glutamatin aşırı salınarak eksitotoksositeye neden olmasını, yani

apoptozu ve oksidatif stresini artırmasını engelleyerek yapmaktadır.

Hayvan deneylerinde ise CORM-3 ve CORM-A1 kafa içi kanama, yenidoğanda epilepsi nöbetlerinden dolayı kafa içi kanama gibi serebrovasküler hastalıklarda nöroprotektif bulunmuştur. Ancak, CORM-3'ün verilmiş zamanı önemlidir; çünkü başka bir çalışmada tam tersi etki gözlenmiştir. Farelerdeki MS modelinde CORM-A1 ile kronik profilaksi yapılarak histopatolojik iyileşme sağlanmıştır. Hatta MS görülme insidansını azaltmıştır. CORM-2 ve CORM-3'ün farelere verilmesinin nöropatik ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.¹⁹¹

TARTIŞMA

NO, H₂S ve CO; SSS'de yaygın bulunan nöromodülatör işlevi gören gaz moleküllerdir. Belleğin oluşmasında üçü de görev almaktadır. NO'nun GABA, serotonin ve noradrenalin ile ilişkileri doza bağımlı olarak değişmekle beraber, bu nörotransmitterlerin salınımını düzenlemektedir. Hipotalamustan hormon salınımı ve uyku-uyanıklık siklusunda etkilidir. Ayrıca, nöroprotektif etkileri de tanımlanmıştır. H₂S, nöronların uyarılma ya da inhibisyonunu ayarlamaktadır. Nöronları oksidatif stresten korumaktadır. Astrofitlerin birbirleriyle iletişimde görevi bulunmaktadır. Ayrıca "suspended-animasyon" yaratabilmektedir. CO, hipotalamustan hormon salınımını düzenlemektedir. Sirkadyen ritm düzenlenmesinde görevleri bulunmaktadır. Koku, işitme ve görme duyarlarında etkileri mevcuttur. Bu küçük gaz molekülleri PSS'de nörotransmitter olarak otonom NANC sinirlerinde uyarıcı iletimden sorumludurlar.

Fizyolojik görevleri böyle iken, sinir sistemi patolojilerinde optimal düzeylerinden sapmalar söz konusudur. Patolojik durumlarda gaz otokoidlerde gözlenen değişikliklerin; patolojinin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Ancak, gaz otokoidlerin düzeylerinin farmakolojik ajanlar kullanarak değiştirilmesinin sinir sistemi hastalıklarında yararlı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle nörodejeneratif hastalıklarla yakın ilişkili görülen bu otokoidlerin terapötik yarar sağlayabileceği tahmin edilmektedir. Öte yandan gaz yapısında olup fazla miktarları toksik olduğundan kontrollü verilmeleri

için yeni yollar aranmaktadır. Ayrıca, hastaların uyumu açısından hastane dışında da verilebilir preparatlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Sinir sisteminde gaz otakoidlerin fizyolojik ve patolojik durumlardaki işlevlerinin daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konması terapötik yarar sağlayabilecek farmakolojik ajanların geliştirilebilmesine ışık tutacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları: Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(10):766-75.
- Jelliffe RW. Dilator and constrictor effects of acetylcholine on isolated rabbit aortic chains. *J Pharmacol Exp Ther* 1962;135(3):349-53.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-6.
- Furchgott RF, Cherry PD, Zawadzki JV, Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6 Suppl 2:S336-43.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327(6122):524-6.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84(24):9265-9.
- Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357(Pt 3):593-615.
- Elfering SL, Sarkela TM, Giulivi C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2002;277(41):38079-86.
- Mungrue IN, Bredt DS, Stewart DJ, Husain M. From molecules to mammals: what's NOS got to do with it? *Acta Physiol Scand* 2003;179(2):123-35.
- Guix FX, Uribealago I, Coma M, Muñoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol* 2005;76(2):126-52.
- Iadecola C, Xu X, Zhang F, el-Fakahany EE, Ross ME. Marked induction of calcium-independent nitric oxide synthase activity after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15(1):52-9.
- Seregélyes C, Igamberdiev AU, Maassen A, Hennig J, Dudits D, Hill RD. NO-degradation by alfalfa class 1 hemoglobin (Mhb1): a possible link to PR-1a gene expression in Mhb1-overproducing tobacco plants. *FEBS Lett* 2004;571(1-3):61-6.
- Yoshida K, Kasama K. Biotransformation of nitric oxide. *Environ Health Perspect* 1987;73:201-5.
- Ignarro LJ. Signal transduction mechanisms involving nitric oxide. *Biochem Pharmacol* 1991;41(4):485-90.
- Butt E, Geiger J, Jarchau T, Lohmann SM, Walter U. The cGMP-dependent protein kinase-gene, protein, and function. *Neurochem Res* 1993;18(1):27-42.
- Antosova M, Plevkova J, Strapkova A, Buday T. Nitric oxide-important messenger in human body. *Open J Mol Integr Physiol* 2012;2(3):98-106.
- Martínez-Ruiz A, Lamas S. S-nitrosylation: a potential new paradigm in signal transduction. *Cardiovasc Res* 2004;62(1):43-52.
- Murphy E, Kohr M, Menazza S, Nguyen T, Evangelista A, Sun J, et al. Signaling by S-nitrosylation in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 2014;73:18-25.
- Nakamura T, Lipton SA. S-nitrosylation of critical protein thiols mediates protein misfolding and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(8):1479-92.
- Ischiropoulos H. Biological selectivity and functional aspects of protein tyrosine nitration. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305(3):776-83.
- Aslan M, Ryan TM, Townes TM, Coward L, Kirl MC, Barnes S, et al. Nitric oxide-dependent generation of reactive species in sickle cell disease. Actin tyrosine induces defective cytoskeletal polymerization. *J Biol Chem* 2003;278(6):4194-204.
- Berlett BS, Friguet B, Yim MB, Chock PB, Stadtman ER. Peroxynitrite-mediated nitration of tyrosine residues in Escherichia coli glutamine synthetase mimics adenylation: relevance to signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(5):1776-80.
- Kinobe R, Ji Y, Nakatsu K. Peroxynitrite-mediated inactivation of heme oxygenases. *BMC Pharmacol* 2004;4:26.
- Cassina AM, Hodara R, Souza JM, Thomson L, Castro L, Ischiropoulos H, et al. Cytochrome c nitration by peroxynitrite. *J Biol Chem* 2000;275(28):21409-15.
- Ji Y, Bennett BM. Activation of microsomal glutathione s-transferase by peroxynitrite. *Mol Pharmacol* 2003;63(1):136-46.
- Anggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343(8907):1199-206.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43(2):109-42.
- Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol* 1992;210(2):221-2.
- Adler KB, Fischer BM, Li H, Choe NH, Wright DT. Hypersecretion of mucin in response to inflammatory mediators by guinea pig tracheal epithelial cells in vitro is blocked by inhibition of nitric oxide synthase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13(5):526-30.

30. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(11):4651-5.
31. Stark ME, Szurszewski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology* 1992;103(6):1928-49.
32. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988;336(6197):385-8.
33. Rodrigo J, Springall DR, Utenthal O, Bentura ML, Abadia-Molina F, Riveros-Moreno V, et al. Localization of nitric oxide synthase in the adult rat brain. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 1994;345(1312):175-221.
34. Do KQ, Grima G, Benz B, Salt TE. Glial-neuronal transfer of arginine and S-nitrosothiols in nitric oxide transmission. *Ann N Y Acad Sci* 2002;962(1):81-92.
35. Prast H, Tran MH, Fischer H, Philippu A. Nitric oxide-induced release of acetylcholine in the nucleus accumbens: role of cyclic GMP, glutamate, and GABA. *J Neurochem* 1998;71(1):266-73.
36. Nowicky AV, Bindman LJ. The nitric oxide synthase inhibitor, N-monomethyl-L-arginine blocks induction of a long-term potentiation-like phenomenon in rat medial frontal cortical neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1993;70(3):1255-9.
37. Getting SJ, Segieth J, Ahmad S, Biggs CS, Whittom PS. Biphasic modulation of GABA release by nitric oxide in the hippocampus of freely moving rats in vivo. *Brain Res* 1996;717(1-2):196-9.
38. Kuriyama K, Ohkuma S. Role of nitric oxide in central synaptic transmission: effects on neurotransmitter release. *Jpn J Pharmacol* 1995;69(1):1-8.
39. Kaehler ST, Singewald N, Sinner C, Philippu A. Nitric oxide modulates the release of serotonin in the rat hypothalamus. *Brain Res* 1999;835(2):346-9.
40. Yildiz F, Erden BF, Ulak G, Utkan T, Gacar N. Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;149(1):41-4.
41. Yildiz F, Ulak G, Erden BF, Gacar N. Anxiolytic-like effects of 7-nitroindazole in the plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65(2):199-202.
42. Harkin A, Connor TJ, Walsh M, St John N, Kelly JP. Serotonergic mediation of the antidepressant-like effects of nitric oxide synthase inhibitors. *Neuropharmacology* 2003;44(5):616-23.
43. Lonart G, Wang J, Johnson KM. Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1992;220(2-3):271-2.
44. Satoh S, Murayama T, Nomura Y. Sodium nitroprusside stimulates noradrenaline release from rat hippocampal slices in the presence of dithiothreitol. *Brain Res* 1996;733(2):167-74.
45. Kolo LL, Westfall TC, Macarthur H. Nitric oxide decreases the biological activity of norepinephrine resulting in altered vascular tone in the rat mesenteric arterial bed. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(1):H296-303.
46. Costa A, Trainer P, Besser M, Grossman A. Nitric oxide modulates the release of corticotropin-releasing hormone from the rat hypothalamus in vitro. *Brain Res* 1993;605(2):187-92.
47. Yasin S, Costa A, Trainer P, Windle R, Forsling ML, Grossman A. Nitric oxide modulates the release of vasopressin from rat hypothalamic explants. *Endocrinology* 1993;133(3):1466-9.
48. Karanth S, Lyson K, McCann SM. Role of nitric oxide in interleukin 2-induced corticotropin-releasing factor release from incubated hypothalamic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(8):3383-7.
49. Brann DW, Bhat GK, Lamar CA, Mahesh VB. Gaseous transmitters and neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 1997;65(6):385-95.
50. Argiolas A, Melis MR. Central control of penile erection: role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 2005;76(1):1-21.
51. Hars B. Endogenous nitric oxide in the rat pons promotes sleep. *Brain Res* 1999;816(1):209-19.
52. Cavas M, Navarro JF. Effects of selective neuronal nitric oxide synthase inhibition on sleep and wakefulness in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(1):56-67.
53. Thippeswamy T, Morris R. Nerve growth factor inhibits the expression of nitric oxide synthase in neurones in dissociated cultures of rat dorsal root ganglia. *Neurosci Lett* 1997;230(1):9-12.
54. Thippeswamy T, Morris R. Cyclic guanosine 3',5'-monophosphate-mediated neuroprotection by nitric oxide in dissociated cultures of rat dorsal root ganglion neurones. *Brain Res* 1997;774(1-2):116-22.
55. Minghetti L, Polazzi E, Nicolini A, Créminon C, Levi G. Interferon-gamma and nitric oxide down-regulate lipopolysaccharide-induced prostanoid production in cultured rat microglial cells by inhibiting cyclooxygenase-2 expression. *J Neurochem* 1996;66(5):1963-70.
56. Contestabile A, Monti B, Polazzi E. Neuronal-glia interactions define the role of nitric oxide in neural functional processes. *Curr Neuropharmacol* 2012;10(4):303-10.
57. Cartledge J, Minhas S, Eardley I. The role of nitric oxide in penile erection. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(1):95-107.
58. Chabrier PE, Demerlé-Pallardy C, Auguet M. Nitric oxide synthases: targets for therapeutic strategies in neurological diseases. *Cell Mol Life Sci* 1999;55(8-9):1029-35.
59. Mollace V, Muscoli C, Masini E, Cuzzocrea S, Salvemini D. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors. *Pharmacol Rev* 2005;57(2):217-52.
60. Jonnala RR, Buccafusco JJ. Inhibition of nerve growth factor signaling by peroxynitrite. *J Neurosci Res* 2001;63(1):27-34.
61. Guix FX, Wahle T, Vennekens K, Snellinx A, Chávez-Gutiérrez L, Ill-Raga G, et al. Modification of γ -secretase by nitrosative stress links neuronal ageing to sporadic Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2012;4(7):660-73.
62. Good PF, Hsu A, Werner P, Perl DP, Olanow CW. Protein nitration in Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(4):338-42.
63. Cookson MR, Shaw PJ. Oxidative stress and motor neurone disease. *Brain Pathol* 1999;9(1):165-86.
64. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2002;1(4):232-41.
65. Luiking YC, Ten Have GA, Wolfe RR, Deutz NE. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303(10):E1177-89.
66. Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:191-220.
67. Yoshida T, Limmroth V, Irikura K, Moskowitz MA. The NOS inhibitor, 7-nitroindazole, decreases focal infarct volume but not the response to topical acetylcholine in pial vessels. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14(6):924-9.
68. Hara H, Huang PL, Panahian N, Fishman MC, Moskowitz MA. Reduced brain edema and infarction volume in mice lacking the neuronal isoform of nitric oxide synthase after transient MCA occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16(4):605-11.
69. Iadecola C, Zhang F, Casey R, Nagayama M, Ross ME. Delayed reduction of ischemic brain injury and neurological deficits in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene. *J Neurosci* 1997;17(23):9157-64.
70. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81(2):741-66.
71. Reynolds MR, Reyes JF, Fu Y, Bigio EH, Guilozet-Bongaarts AL, Berry RW, et al. Tau nitration occurs at tyrosine 29 in the fibrillar lesions of Alzheimer's disease and other tauopathies. *J Neurosci* 2006;26(42):10636-45.

72. Kummer MP, Hermes M, Delekarte A, Hamerschmidt T, Kumar S, Terwel D, et al. Nitration of tyrosine 10 critically enhances amyloid β aggregation and plaque formation. *Neuron* 2011;71(5):833-44.
73. Hensley K, Maidt ML, Yu Z, Sang H, Markesbery WR, Floyd RA. Electrochemical analysis of protein nitrotyrosine and dityrosine in the Alzheimer brain indicates region-specific accumulation. *J Neurosci* 1998;18(20):8126-32.
74. Tran MH, Yamada K, Nakajima A, Mizuno M, He J, Kamei H, et al. Tyrosine nitration of a synaptic protein synaptophysin contributes to amyloid beta-peptide-induced cholinergic dysfunction. *Mol Psychiatry* 2003;8(4):407-12.
75. Hyman BT, Marzloff K, Wenniger JJ, Dawson TM, Bredt DS, Snyder SH. Relative sparing of nitric oxide synthase-containing neurons in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992;32(6):818-20.
76. Simic G, Lucassen PJ, Krsnik Z, Kruslin B, Kostovic I, Winblad B, et al. nNOS expression in reactive astrocytes correlates with increased cell death related dna damage in the hippocampus and entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2000;165(1):12-26.
77. Thorns V, Hansen L, Masliah E. nNOS expressing neurons in the entorhinal cortex and hippocampus are affected in patients with Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1998;150(1):14-20.
78. Macphee GJ, Stewart DA. Parkinson's disease. *Rev Clin Gerontol* 2001;11(1):33-49.
79. Kuhn DM, Geddes TJ. Reduced nicotinamide nucleotides prevent nitration of tyrosine hydroxylase by peroxynitrite. *Brain Res* 2002;933(1):85-9.
80. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392(6676):605-8.
81. Chung KK, Thomas B, Li X, Pietnikova O, Troncoso JC, Marsh L, et al. S-nitrosylation of parkin regulates ubiquitination and compromises parkin's protective function. *Science* 2004;304(5675):1328-31.
82. Przedborski S, Jackson-Lewis V, Yokoyama R, Shibata T, Dawson VL, Dawson TM. Role of neuronal nitric oxide in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced dopaminergic neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(10):4565-71.
83. Salameh JS, Brown RH Jr, Berry JD. Amyotrophic lateral sclerosis: review. *Semin Neurol* 2015;35(4):469-76.
84. Boll MC, Alcaraz-Zubeldia M, Montes S, Murillo-Bonilla L, Rios C. Raised nitrate concentration and low SOD activity in the CSF of sporadic ALS patients. *Neurochem Res* 2003;28(5):699-703.
85. Pirttilä T, Vanhatalo S, Turpeinen U, Riikonen R. Cerebrospinal fluid insulin-like growth factor-1, insulin growth factor binding protein-2 or nitric oxide are not increased in MS or ALS. *Acta Neurol Scand* 2004;109(5):337-41.
86. Pehar M, Vargas MR, Robinson KM, Cassina P, England P, Beckman JS, et al. Peroxynitrite transforms nerve growth factor into an apoptotic factor for motor neurons. *Free Radic Biol Med* 2006;41(11):1632-44.
87. Abe K, Pan LH, Watanabe M, Konno H, Kato T, Itoyama Y. Upregulation of protein-tyrosine nitration in the anterior horn cells of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* 1997;19(2):124-8.
88. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T* 2012;37(3):175-84.
89. Giovannoni G, Heales SJ, Silver NC, O'Riordan J, Miller RF, Land JM, et al. Raised serum nitrate and nitrite levels in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;145(1):77-81.
90. Giovannoni G, Silver NC, O'Riordan J, Miller RF, Heales SJ, Land JM, et al. Increased urinary nitric oxide metabolites in patients with multiple sclerosis correlates with early and relapsing disease. *Mult Scler* 1999;5(5):335-41.
91. Yamashita T, Ando Y, Obayashi K, Uchino M, Ando M. Changes in nitrite and nitrate (NO₂/NO₃-) levels in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;153(1):32-4.
92. Liu JS, Zhao ML, Brosnan CF, Lee SC. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in multiple sclerosis lesions. *Am J Pathol* 2001;158(6):2057-66.
93. Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(11):917-35.
94. Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH, Wang R. Carbon monoxide and hydrogen sulfide: gaseous messengers in cerebrovascular circulation. *J Appl Physiol* (1985) 2005;100(3):1065-76.
95. Enokido Y, Suzuki E, Iwasawa K, Namekata K, Okazawa H, Kimura H. Cystathionine beta-synthase, a key enzyme for homocysteine metabolism, is preferentially expressed in the radial glia/astrocyte lineage of developing mouse CNS. *FASEB J* 2005;19(13):1854-6.
96. Kimura H. Hydrogen sulfide: its production, release and functions. *Amino Acids* 2011;41(1):113-21.
97. Li L, Rose P, Moore PK. Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011;51:169-87.
98. Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, Jia-Ling S, Wong BS, Cheung NS, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? *J Neurochem* 2004;90(3):765-8.
99. Chang L, Geng B, Yu F, Zhao J, Jiang H, Du J, et al. Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats. *Amino Acids* 2008;34(4):573-85.
100. Zhang X, Bian JS. Hydrogen sulfide: a neuromodulator and neuroprotectant in the central nervous system. *ACS Chem Neurosci* 2014;5(10):876-83.
101. Mustafa AK, Gadalla MM, Sen N, Kim S, Mu W, Gazi SK, et al. H₂S signals through protein S-sulfhydration. *Sci Signal* 2009;2(96):ra72.
102. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 2001;20(21):6008-16.
103. Telezhkin V, Brazier SP, Cayzac S, Müller CT, Riccardi D, Kemp PJ. Hydrogen sulfide inhibits human BK(Ca) channels. *Adv Exp Med Biol* 2009;648:65-72.
104. Sun YG, Cao YX, Wang WW, Ma SF, Yao T, Zhu YC. Hydrogen sulphide is an inhibitor of L-type calcium channels and mechanical contraction in rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2008;79(4):632-41.
105. Streng T, Axelsson HE, Hedlund P, Andersson DA, Jordt SE, Bevan S, et al. Distribution and function of the hydrogen sulfide-sensitive TRPA1 ion channel in rat urinary bladder. *Eur Urol* 2008;53(2):391-9.
106. Trevisani M, Patacchini R, Nicoletti P, Gatti R, Gazzieri D, Lissi N, et al. Hydrogen sulfide causes vanilloid receptor 1-mediated neurogenic inflammation in the airways. *Br J Pharmacol* 2005;145(8):1123-31.
107. Oh GS, Pae HO, Lee BS, Kim BN, Kim JM, Kim HR, et al. Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor-kappaB via heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Free Radic Biol Med* 2006;41(1):106-19.
108. Zhi L, Ang AD, Zhang H, Moore PK, Bhatia M. Hydrogen sulfide induces the synthesis of proinflammatory cytokines in human monocyte cell line U937 via the ERK-NF-kappaB pathway. *J Leukoc Biol* 2007;81(5):1322-32.
109. Du J, Hui Y, Cheung Y, Bin G, Jiang H, Chen X, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells. *Heart Vessels* 2004;19(2):75-80.
110. Papapetropoulos A, Pyriochou A, Altaany Z, Yang G, Marazioti A, Zhou Z, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(51):21972-7.
111. Cai WJ, Wang MJ, Moore PK, Jin HM, Yao T, Zhu YC. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation. *Cardiovasc Res* 2007;76(1):29-40.

112. Cai WJ, Wang MJ, Ju LH, Wang C, Zhu YC. Hydrogen sulfide induces human colon cancer cell proliferation: role of Akt, ERK and p21. *Cell Biol Int* 2010;34(6):565-72.
113. Yong QC, Lee SW, Foo CS, Neo KL, Chen X, Bian JS. Endogenous hydrogen sulphide mediates the cardioprotection induced by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(3):H1330-40.
114. Li L, Salto-Tellez M, Tan CH, Whiteman M, Moore PK. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, protects against endotoxic shock in the rat. *Free Radic Biol Med* 2009;47(1):103-13.
115. Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237(3):527-31.
116. Salloum FN, Chau VQ, Hoke NN, Abbate A, Varma A, Ockaili RA, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor, tadalafil, protects against myocardial ischemia/reperfusion through protein-kinase g-dependent generation of hydrogen sulfide. *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S31-6.
117. Shi YX, Chen Y, Zhu YZ, Huang GY, Moore PK, Huang SH, et al. Chronic sodium hydrosulfide treatment decreases medial thickening of intramyocardial coronary arterioles, interstitial fibrosis, and ROS production in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(4):H2093-100.
118. Wang Y, Zhao X, Jin H, Wei H, Li W, Bu D, et al. Role of hydrogen sulfide in the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(2):173-9.
119. Zagli G, Patacchini R, Trevisani M, Abbate R, Cinotti S, Gensini GF, et al. Hydrogen sulfide inhibits human platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2007;559(1):65-8.
120. d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, et al. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(11):4513-8.
121. Matsunami M, Tarui T, Mitani K, Nagasawa K, Fukushima O, Okubo K, et al. Luminal hydrogen sulfide plays a pronociceptive role in mouse colon. *Gut* 2009;58(6):751-61.
122. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* 1996;16(3):1066-71.
123. Kimura H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267(1):129-33.
124. Han Y, Qin J, Chang X, Yang Z, Bu D, Du J. Modulating effect of hydrogen sulfide on gamma-aminobutyric acid B receptor in re-current febrile seizures in rats. *Neurosci Res* 2005;53(2):216-9.
125. Qu K, Lee SW, Bian JS, Low CM, Wong PT. Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology. *Neurochem Int* 2008;52(1-2):155-65.
126. Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J* 2004;18(10):1165-7.
127. Xie ZZ, Shi MM, Xie L, Wu ZY, Li G, Hua F, et al. Sulfhydration of p66Shc at cysteine59 mediates the antioxidant effect of hydrogen sulfide. *Antioxid Redox Signal* 2014;21(18):2531-42.
128. Hu LF, Lu M, Tiong CX, Dawe GS, Hu G, Bian JS. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell* 2010;9(2):135-46.
129. Whiteman M, Cheung NS, Zhu YZ, Chu SH, Siau JL, Wong BS, et al. Hydrogen sulphide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? *Biochem Biophys Res Commun* 2005;326(4):794-8.
130. Nagai Y, Tsugane M, Oka J, Kimura H. Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes. *FASEB J* 2004;18(3):557-9.
131. Braet K, Cabooter L, Paemeleire K, Leybaert L. Calcium signal communication in the central nervous system. *Biol Cell* 2004;96(1):79-91.
132. Hu LF, Wong PT, Moore PK, Bian JS. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia. *J Neurochem* 2007;100(4):1121-8.
133. Blackstone E, Morrison M, Roth MB. H2S induces a suspended animation-like state in mice. *Science* 2005;308(5721):518.
134. Linden DR, Sha L, Mazzone A, Stoltz GJ, Bernard CE, Furne JK, et al. Production of the gaseous signal molecule hydrogen sulfide in mouse tissues. *J Neurochem* 2008;106(4):1577-85.
135. Fernandes VS, Ribeiro AS, Martínez P, López-Oliva ME, Barahona MV, Orensanz LM, et al. Hydrogen sulfide plays a key role in the inhibitory neurotransmission to the pig intravesical ureter. *PLoS One* 2014;9(11):e113580.
136. Liu YY, Bian JS. Hydrogen sulfide protects amyloid-β induced cell toxicity in microglia. *J Alzheimers Dis* 2011;22(4):1189-200.
137. Nagpure BV, Bian JS. Hydrogen sulfide inhibits A2A adenosine receptor agonist induced β-amyloid production in SH-SY5Y neuroblastoma cells via a cAMP dependent pathway. *PLoS One* 2014;9(2):e88508.
138. Morrison LD, Smith DD, Kish SJ. Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996;67(3):1328-31.
139. Liu X, Liu XQ, Jiang P, Huang H, Yan Y. [Plasma levels of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia and the significance thereof]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(32):2246-9.
140. Xuan A, Long D, Li J, Ji W, Zhang M, Hong L, et al. Hydrogen sulfide attenuates spatial memory impairment and hippocampal neuroinflammation in β-amyloid rat model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2012;9(202):687.
141. Kida K, Yamada M, Tokuda K, Marutani E, Kakihana M, Kaneki M, et al. Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(2):343-52.
142. Lee M, Tazzari V, Giustarini D, Rossi R, Sparatore A, Del Soldato P, et al. Effects of hydrogen sulfide-releasing L-DOPA derivatives on glial activation: potential for treating Parkinson disease. *J Biol Chem* 2010;285(23):17318-28.
143. Xie L, Hu LF, Teo XQ, Tiong CX, Tazzari V, Sparatore A, et al. Therapeutic effect of hydrogen sulfide-releasing L-Dopa derivative ACS84 on 6-OHDA-induced Parkinson's disease rat model. *PLoS One* 2013;8(4):e60200.
144. Vandiver MS, Paul BD, Xu R, Karuppagounder S, Rao F, Snowman AM, et al. Sulfhydration mediates neuroprotective actions of parkin. *Nat Commun* 2013;4:1626.
145. Wong PT, Qu K, Chimon GN, Seah AB, Chang HM, Wong MC, et al. High plasma cyst(e)ine level may indicate poor clinical outcome in patients with acute stroke: possible involvement of hydrogen sulfide. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(2):109-15.
146. Qu K, Chen CP, Halliwell B, Moore PK, Wong PT. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. *Stroke* 2006;37(3):889-93.
147. Tay AS, Hu LF, Lu M, Wong PT, Bian JS. Hydrogen sulfide protects neurons against hypoxic injury via stimulation of ATP-sensitive potassium channel/protein kinase C/extracellular signal-regulated kinase/heat shock protein90 pathway. *Neuroscience* 2010;167(2):277-86.
148. Li GF, Luo HK, Li LF, Zhang QZ, Xie LJ, Jiang H, et al. Dual effects of hydrogen sulphide on focal cerebral ischaemic injury via modulation of oxidative stress-induced apoptosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(9):765-71.
149. Kamoun P, Belardinelli MC, Chabli A, Lallouchi K, Chadefaux-Vekemans B. Endogenous hydrogen sulfide overproduction in Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2003;116A(3):310-11.
150. Kamoun P. Mental retardation in Down syndrome: a hydrogen sulfide hypothesis. *Med Hypotheses* 2001;57(3):389-92.

151. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev* 2005;57(4):585-630.
152. Maines MD, Kappas A. Cobalt induction of hepatic heme oxygenase; with evidence that cytochrome P-450 is not essential for this enzyme activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974;71(11):4293-7.
153. Maines MD, Trakshel GM, Kutty RK. Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase. Only one molecular species of the enzyme is inducible. *J Biol Chem* 1986;261(1):411-9.
154. McCoubrey WK Jr, Huang TJ, Maines MD. Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. *Eur J Biochem* 1997;247(2):725-32.
155. Olas B. Carbon monoxide is not always a poison gas for human organism: physiological and pharmacological features of CO. *Chem Biol Interact* 2014;222:37-43.
156. Schatzschneider U. Novel lead structures and activation mechanisms for CO-releasing molecules (CORMs). *Br J Pharmacol* 2015;172(6):1638-50.
157. Brüne B, Schmidt KU, Ullrich V. Activation of soluble guanylate cyclase by carbon monoxide and inhibition by superoxide anion. *Eur J Biochem* 1990;192(3):683-8.
158. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76(1):1-15.
159. Thorup C, Jones CL, Gross SS, Moore LC, Goligorsky MS. Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 2):F882-9.
160. McGrath JJ, Smith DL. Response of rat coronary circulation to carbon monoxide and nitrogen hypoxia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984;177(1):132-6.
161. Brüne B, Ullrich V. Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide is mediated by activation of guanylate cyclase. *Mol Pharmacol* 1987;32(4):497-504.
162. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 2000;6(4):422-8.
163. Zhang X, Shan P, Alam J, Davis RJ, Flavell RA, Lee PJ. Carbon monoxide modulates Fas/Fas ligand, caspases, and Bcl-2 family proteins via the p38alpha mitogen-activated protein kinase pathway during ischemia-reperfusion lung injury. *J Biol Chem* 2003;278(24):22061-70.
164. Burnett AL, Johns DG, Kriegsfeld LJ, Klein SL, Calvin DC, Demas GE, et al. Ejaculatory abnormalities in mice with targeted disruption of the gene for heme oxygenase-2. *Nat Med* 1998;4(1):84-7.
165. Choi YK, Kim CK, Lee H, Jeoung D, Ha KS, Kwon YG, et al. Carbon monoxide promotes VEGF expression by increasing HIF-1alpha protein level via two distinct mechanisms, translational activation and stabilization of HIF-1alpha protein. *J Biol Chem* 2010;285(42):32116-25.
166. Stevens CF, Wang Y. Reversal of long-term potentiation by inhibitors of haem oxygenase. *Nature* 1993;364(6433):147-9.
167. Zhuo M, Small SA, Kandel ER, Hawkins RD. Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus. *Science* 1993;260(5116):1946-50.
168. Parkes D, Kasckow J, Vale W. Carbon monoxide modulates secretion of corticotropin-releasing factor from rat hypothalamic cell cultures. *Brain Res* 1994;646(2):315-8.
169. Pozzoli G, Mancuso C, Mirtella A, Preziosi P, Grossman AB, Navarra P. Carbon monoxide as a novel neuroendocrine modulator: inhibition of stimulated corticotropin-releasing hormone release from acute rat hypothalamic explants. *Endocrinology* 1994;135(6):2314-7.
170. Kim CK, Rivier CL. Nitric oxide and carbon monoxide have a stimulatory role in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to physico-emotional stressors in rats. *Endocrinology* 2000;141(6):2244-53.
171. Mancuso C, Kostoglou-Athanassiou I, Forsling ML, Grossman AB, Preziosi P, Navarra P, et al. Activation of heme oxygenase and consequent carbon monoxide formation inhibits the release of arginine vasopressin from rat hypothalamic explants. Molecular linkage between heme catabolism and neuroendocrine function. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;50(1-2):267-76.
172. Kostoglou-Athanassiou I, Forsling ML, Navarra P, Grossman AB. Oxytocin release is inhibited by the generation of carbon monoxide from the rat hypothalamus--further evidence for carbon monoxide as a neuromodulator. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;42(2):301-6.
173. Artinian LR, Ding JM, Gillette MU. Carbon monoxide and nitric oxide: interacting messengers in muscarinic signaling to the brain's circadian clock. *Exp Neurol* 2001;171(2):293-300.
174. Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1993;259(5093):381-4.
175. Zufall F, Leinders-Zufall T. Identification of a long-lasting form of odor adaptation that depends on the carbon Monoxide/cGMP second-messenger system. *J Neurosci* 1997;17(8):2703-12.
176. Andersson JA, Uddman R, Tajti J, Cardell LO. Heme oxygenase and nitric oxide synthase in human middle ear epithelium indicates local carbon monoxide and nitric oxide production. *Acta Otolaryngol* 2002;122(6):634-7.
177. Cao L, Blute TA, Eldred WD. Localization of heme oxygenase-2 and modulation of cGMP levels by carbon monoxide and/or nitric oxide in the retina. *Vis Neurosci* 2000;17(3):319-29.
178. Jang CG, Lee SJ, Yang SI, Kim JH, Sohn UD, Lee SY. Carbon monoxide as a novel central pyrogenic mediator. *Arch Pharm Res* 2002;25(3):343-8.
179. Schipper HM. Heme oxygenase-1: role in brain aging and neurodegeneration. *Exp Gerontol* 2000;35(6-7):821-30.
180. Barone E, Di Domenico F, Sultana R, Coccia R, Mancuso C, Perluigi M, et al. Heme oxygenase-1 posttranslational modifications in the brain of subjects with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med* 2012;52(11-12):2292-301.
181. Hui Y, Wang D, Li W, Zhang L, Jin J, Ma N, et al. Long-term overexpression of heme oxygenase 1 promotes tau aggregation in mouse brain by inducing tau phosphorylation. *J Alzheimers Dis* 2011;26(2):299-313.
182. Song W, Su H, Song S, Paudel HK, Schipper HM. Over-expression of heme oxygenase-1 promotes oxidative mitochondrial damage in rat astroglia. *J Cell Physiol* 2006;206(3):655-63.
183. Mueller C, Zhou W, Vanmeter A, Heiby M, Magaki S, Ross MM, et al. The heme degradation pathway is a promising serum biomarker source for the early detection of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19(3):1081-91.
184. Schipper HM, Liberman A, Stopa EG. Neural heme oxygenase-1 expression in idiopathic Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1998;150(1):60-8.
185. Yoo MS, Chun HS, Son JJ, DeGiorgio LA, Kim DJ, Peng C, et al. Oxidative stress regulated genes in nigral dopaminergic neuronal cells: correlation with the known pathology in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;110(1):76-84.
186. Chien WL, Lee TR, Hung SY, Kang KH, Lee MJ, Fu WM. Impairment of oxidative stress-induced heme oxygenase-1 expression by the defect of Parkinson-related gene of PINK1. *J Neurochem* 2011;117(4):643-53.

187. Fagone P, Patti F, Mangano K, Mamma S, Coco M, Touil-Boukoffa C, et al. Heme oxygenase-1 expression in peripheral blood mononuclear cells correlates with disease activity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2013;261(1-2):82-6.
188. Liu Y, Zhu B, Luo L, Li P, Paty DW, Cynader MS. Heme oxygenase-1 plays an important protective role in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroreport* 2001;12(9):1841-5.
189. Chora AA, Fontoura P, Cunha A, Pais TF, Cardoso S, Ho PP, et al. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide suppress autoimmune neuroinflammation. *J Clin Invest* 2007;117(2):438-47.
190. Mehindate K, Sahlas DJ, Frankel D, Mawal Y, Liberman A, Corcos J, et al. Proinflammatory cytokines promote glial heme oxygenase-1 expression and mitochondrial iron deposition: implications for multiple sclerosis. *J Neurochem* 2001;77(5):1386-95.
191. Queiroga CS, Vercelli A, Vieira HL. Carbon monoxide and the CNS: challenges and achievements. *Br J Pharmacol* 2015;172(6):1533-45.