

ROLA TLENKU AZOTU W REGULACJI SKURCZU MIĘŚNI

ANNA KOSTRZEWSKA, BEATA MODZELEWSKA

Akademia Medyczna w Białymstoku, Zakład Biofizyki, ul. Mickiewicza 2a, 15-230 Białystok.

There is increasing evidence that nitric oxide (NO) is an important mediator of muscle relaxation. NO depresses contractile activity by cGMP-mediated and cGMP-independent pathways. The aim of this review is to describe intracellular processes by which NO influences excitation-contraction coupling.

WSTĘP

Tlenek azotu (NO) jest ważnym, fizjologicznym przekaźnikiem wewnątrzkomórkowym regulującym czynność skurczową wielu mięśni. Pomimo szybkiego postępu w rozumieniu dróg działania tlenu azotu na mięśnie, procesy molekularne leżące u podstaw tego działania nie są jeszcze w pełni wyjaśnione.

Stosunkowo najwięcej wiemy o wpływie NO na sprzężenie pobudzenia ze skurczem w mięśniach gładkich, (Furchgott & Zawadzki, 1980; Garcia-Pascual, Costa, Labadia, Jimenez & Triguero, 1999; Jovanovic, Grbovic, & Tulic, 1994; Kuenzli, Bradley & Buxton, 1996; Kurtz, Gotz, Hamann & Sandner, 2000; Mazzuco, Andre & Calixto, 2000; Norman, 1996; Palmer, Ferrige & Moncada, 1987; Pataricza, Toth, Penke, Hohn & Papp, 1995; Petkov, Spassov & Boev, 1998; Riemer, Buscher, Bansal, Black, He & Natuzzi, 1997; Sobey & Faraci, 1999; Waldeck, Persson & Andersson, 1995).

Ostatnio pojawiają się wiele publikacji poświęconych działaniu NO na mięśnie poprzecznie prążkowane (Fujii, Guo & Hussain, 1998; Stamler & Meissner, 2001).

MIĘŚNIE GŁADKIE

Głównym efektem bezpośredniego działania NO na komórki mięśni gładkich jest osłabianie siły skurczu (relaksacja), a w mięśniach obdarzonych spontaniczną, czynnością skurczową również częstości pojawiania się skurczów.

Rozkurczowe działanie NO może wynikać z aktywacji procesów powodujących obniżenie stężenia zjonizowanego wapnia w cytoplazmie lub spadek wrażliwości białek kurczliwych na wapń.

Zmniejszenie stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie

Działanie na przepływ jonów Ca^{2+} przez sarkomę. Stężenie jonów Ca^{2+} w cytoplazmie regulowane jest przez dwa procesy: napływ jonów z przestrzeni zewnątrzkomórkowej lub z siateczki sarkoplazmatycznej i szybkości usuwania ich z cytoplazmy przez wyspecjalizowane układy transportujące.

Zahamowanie napływu jonów Ca^{2+} z przestrzeni zewnątrzkomórkowej wiąże się ze zmniejszeniem liczby aktywnych kanałów wapniowych. W procesie tym podstawową rolę pełnią zależne od napięcia kanały wapniowe typu L, stanowiące ważną drogę przenikania jonów Ca^{2+} do cytoplazmy. Jednym z mechanizmów zmniejszenia prawdopodobieństwa otwarcia tych kanałów jest hiperpolaryzacja błony komórkowej przez aktywację kanałów potasowych.

Wyniki wielu doświadczeń wskazują, że w hiperpolaryzacji mięśni gładkich przez NO pośredniczą różne typy kanałów potasowych. W wielu mięśniach NO aktywuje wrażliwe na Ca^{2+} kanały potasowe o dużym przewodnictwie (BK_{Ca}) (Archer, Huang, Reeve, Hampl, Tolarová, Michelakis & Weir, 1996; Bracamonte, Burnett & Miller, 1999; Carrier, Fuchs, Winecoff, Giulianian & White, 1997; Hampl, Huang, Weir & Archer, 1995; Lu, Mazet, Sarr & Szurszewski, 1998; Robertson, Schubert, Hescheler & Nelson, 1993). W procesie tym pośredniczą zależne od cGMP kinazy białkowe (Huber, Trudrung, Storr, Franck, Schudziarra, Ruth & Allescher, 1998).

W wywołanej przez NO zależnej od stężenia cGMP hiperpolaryzacji mogą pośredniczyć również regulowane przez ATP kanały potasowe blokowane przez glibenklamid (Carrier, *et al.*, 1997; Hernandez, Prieto, Orensanz, Barahona, Jimenez-Cidre, Rivera, Garcia-Sacristan & Simonsen, 1997; Murphy, 1995; von der Weid, 1998) oraz kanały potasowe zależne od napięcia (Sobey & Faraci, 1999). Indukowana przez NO hiperpola-

ryzacja komórek mięśni gładkich może być również efektem zależnego od cGMP osłabiania przepływu jonów chloru przez wrażliwe na Ca^{2+} kanały chlorkowe (Zhang, Vogalis & Goyal, 1998).

Począwszy od pracy Bolotiny i wsp., (Bolotina, Najibi, Palacino, Pagano & Cohen, 1994) wzrasta liczba publikacji wskazujących, że aktywowanie przez NO kanałów potasowych może odbywać się na drogach niezależnych od cGMP. Przykładem działania niezależnego od cGMP może być relaksacja spontanicznej czynności skurczowej macicy ludzkiej spowodowana przez tlenek azotu uwalniany z DEA/NO i SNP (Bradley., Buxton, Barber, McGrow, & Bradley, 1998; Modzelewska, Sipowicz, Saavedra, Keefer, & Kostrzevska, 1998).

W większości zbadanych dotychczas mięśni efekt ten wiązany jest z aktywacją wrażliwych na charybdotoksynę, zależnych od Ca^{2+} kanałów potasowych o dużym przewodnictwie (Bolotina, *et al.*, 1994; Bradley *et al.*, 1998; Hennan & Diamond, 1998; Kuenzli *et al.*, 1996; Mazzuco, *et al.*, 2000; Miyoshi & Nakaya, 1994), lecz szczegółowy mechanizm tego zjawiska nie jest znany.

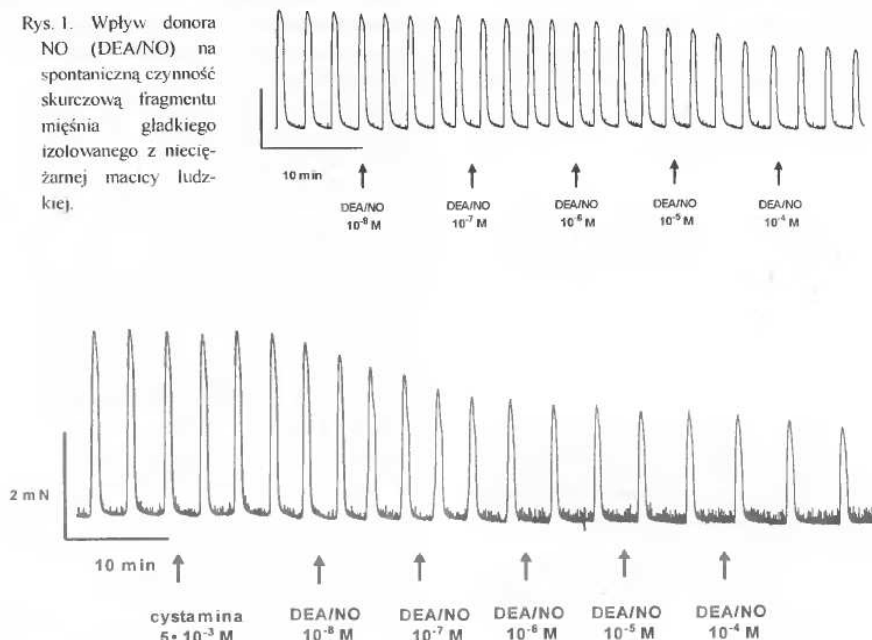
W niektórych mięśniach gładkich NO aktywuje więcej niż jeden typ kanałów potasowych (Bracamonte *et al.*, 1999; Koh, Campbell, Carl &

Sanders, 1995; Zhao, Wang, Rubin & Yuan, 1997). Znane są również przypadki występowania tej samej komórce mięśniowej aktywacji kanałów potasowych przez NO przez procesy zależne i niezależne od cGMP (Stuart-Smith, Warner & Jones, 1998; Trottier, Triggle, O'Neill & Loutzenhiser, 1998; Zhao *et al.*, 1997).

Działanie na układy transportujące wapń. Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia zjonizowanego wapnia może być również wynikiem przyspieszenia usuwania jonów Ca^{2+} z cytoplazmy przez ATPazy transportujące wapń (tzw. pompy wapniowe), znajdujące się w sarkolemie i błonie siateczki sarkoplazmatycznej.

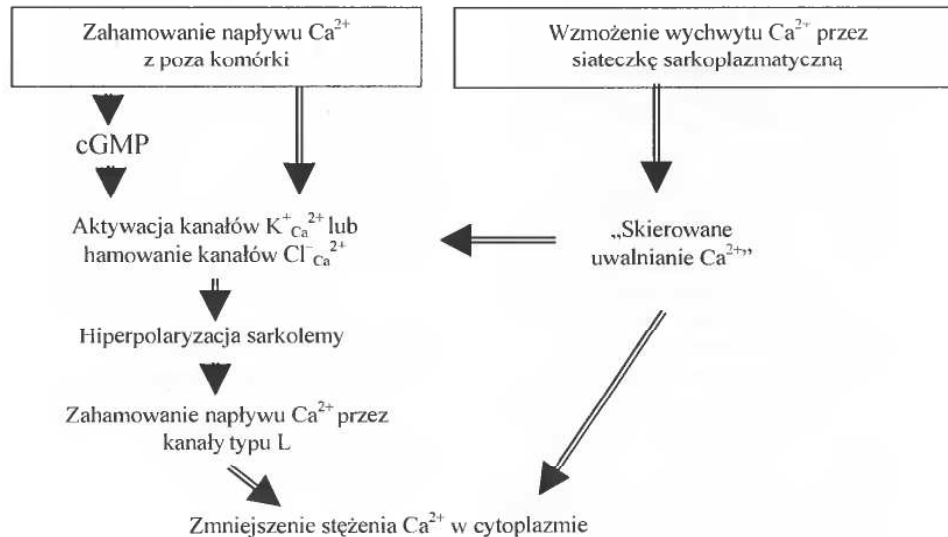
W badaniach przeprowadzonych na tętnicach wieńcowych świni stwierdzono, że NO powoduje statystycznie znamienne wzrost fosforylacji fosfolambanu (Conwell, Pryzwansky, Wyatt & Lincoln, 1991; Karczewski, Hendrichske, Wolf, Morano, Bartel & Schrader, 1998). Ponieważ fosforylacja fosfolambanu prowadzi do aktywacji pompy wapniowej z siateczki sarkoplazmatycznej i przyspieszenia usuwania jonów Ca^{2+} z cytoplazmy, sądzi się, że mechanizm ten może odgrywać ważną rolę w regulacji wewnątrzkomórkowego

Rys. 1. Wpływ donora NO (DEA/NO) na spontaniczną czynność skurczową fragmentu mięśnia gładkiego izolowanego z nieciążarnej macicy ludzkiej.



Rys. 2 Hamowanie czynności skurczowej nieciążarnej macicy ludzkiej przez donora NO (DEA/NO) obserwowane w obecności blokera cyklazy guanylanowej (cystaminy).

Mechanizmy regulujące stężenie Ca^{2+} w cytoplazmie



Schemat 1. Mechanizmy regulujące stężenie Ca^{2+} w cytoplazmie

stężenia jonów wapniowych. Nasilenie w obecności NO wychwyty zwrotnego Ca^{2+} przez siateczkę sarkoplazmatyczną obserwowano np.: w mięśniach gładkich naczyń (Cohen, Weisbrod, Gericke, Yaghoubi, Bierl & Bolotina, 1999; Twort & Van Breemen, 1988) i moczowodów (Iselin, Alm, Schaad, Larsson, Graber & Andersson, 1996).

Wzrost wychwyty Ca^{2+} przez siateczkę sarkoplazmatyczną może pośrednio (przez tzw. „ukierunkowane uwalnianie wapnia” (Daniel, van Breemen, Schilling & Kwan, 1995; van Breemen & Saida, 1989) prowadzić do wzrostu stężenia Ca^{2+} pod sarkolemą powodując aktywację zależnych od Ca^{2+} kanałów potasowych, hiperpolaryzację błony i zmniejszenie napływu Ca^{2+} . Taki mechanizm rozkurczowego działania NO proponowano np.: w odniesieniu do mięśni gładkich aorty szczura i myszy (Cohen, *et al.*, 1999) oraz żołądka świnki morskiej (Duridanova, Gagov, Petkov, Shkodrov & Boev, 1995).

W niektórych mięśniach gładkich indukowana przez NO aktywacja zależnej od cGMP kinazy białkowej G powoduje fosforylację receptora IP_3 , co prowadzi do zaburzenia uwalniania jonów Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej (Komalavilas & Lincoln, 1996).

Oddziaływanie na białka kurczliwe

Do mechanizmów kontrolujących skurcz mięśni gładkich należą procesy wpływające na wrażliwość białek kurczliwych na jony Ca^{2+} (Hofmann, Ammendola & Schlossmann, 2000; Vaandrager & de Jonge, 1996). Reakcja białek kurczliwych na wapń regulowana jest przez kinazy białkowe zależne od cGMP (Jiang & Stephens, 1994; Sauzeau, Le Jeune, Cario-Toumaniantz, Smolenski, Lohmann, Bertoglio, Chardin, Pacaud, & Loirand, 2000). Doświadczalnie wykazano, że w komórkach mięśniowych naczyń krwionośnych tlenek azotu uwalniany z donorów wpływa na aktywność fosfatazy miozynowej. Proces ten przebiega z udziałem zależnych od cGMP kinaz białkowych (Sauzeau, *et al.*, 2000; Surks, Mochizuki, Kasai, Georgescu, Tang, Ito, Lincoln & Mendelsohn, 1999).

MIĘŚNIE SZKIELETOWE

Pomimo że tlenek azotu jest uważany za ważny, wewnątrzkomórkowy przekaźnik, modulujący aktywność skurczową mięśni szkieletowych (Galler, Hilber & Gobesberger, 1997), znajomość mechanizmu działania NO na komórki mięśni szkieletowych jest bardzo ograniczona.

Dotychczasowe badania sugerują, że głównym miejscem działania NO w tych komórkach jest siateczka sarkoplazmatyczna. W mięśniach szkieletowych królika NO hamuje pompę wapniową z siateczki sarkoplazmatycznej osłabiając wychwytywanie wapnia przez siateczkę. Proces ten nie zależy od kinazy białkowej regulowanej przez cGMP (Ishii, Sunami, Saitoh, Nishio, Takeuchi & Hata, 1998).

Ponadto, NO redukuje aktywność kanałów wapniowych wrażliwych, na rianodynę, które w siateczce sarkoplazmatycznej mięśni poprzecznie prążkowanych stanowią jeden z podstawowych elementów układu sprzężenia pobudzenia ze skurczem (Eu, Xu, Stamler & Meissner, 1999; Zahradnikova, Minarovic, Venema & Meszaros, 1997).

Badania przeprowadzone na pozbawionych błony włóknach mięśniowych wykazały, że NO nie tylko zmniejsza zdolność włókien mięśniowych do rozwijania skurczu, lecz również osłabia ich aktywność ATPazową, co wskazuje, że w mięśniach szkieletowych jednym z mechanizmów działania NO jest bezpośrednie hamowanie białek rozwijających siłę (Galler, *et al.*, 1997)

Dane publikowane ostatnio dostarczają dowodów, że NO i cGMP pośredniczą w stymulacji transportu glukozy przez kurczące się mięśnie. W mięśniach szkieletowych szczura donory NO (SNP i dibutyryl cGMP) kilkakrotnie przyspieszają transport glukozy (Etgen, Fryburg & Gibbs, 1997).

MIĘSIEŃ SERCOWY

Tlenek azotu skraca czas skurczu mięśnia sercowego, wpływa na relaksację kardiomiocytów podczas rozkurczu oraz może działać inotropowo ujemnie (Anggard, 1991; Grocott-Mason, Fort, Lewis & Shah, 1994).

W miocytach serca NO może regulować prąd wapniowy płynący przez kanały typu L, a zatem i skurcz mięśnia poprzez aktywację kinazy białkowej zależnej od cGMP i zależnych od cGMP fosfodiesteraz (Balligand & Cannon, 1997; Eu, *et al.*, 1999).

W komórkach mięśnia sercowego podobnie jak w mięśniach szkieletowych, NO wpływa bezpośrednio na kanały uwalniające wapń z siateczki sarkoplazmatycznej. NO zmniejszając prawdopodobieństwo otwarcia kanałów wrażliwych na rianodynę hamuje uwalnianie wapnia przez siateczkę sarkoplazmatyczną (Zahradnikova, *et al.*, 1997). Efekt ten związany jest z modyfikacją grup tiolowych (Eu, *et al.*, 1999).

PODSUMOWANIE

Jednym z podstawowych działań NO na mięśnie jest modulacja sprzężenia pobudzenia ze skurczem. Przegląd dostępnych informacji pokazuje, że NO może ingerować w przebieg skurczu na wielu poziomach, od błony komórkowej po układ białek kurczliwych. Ponadto, w różnych typach komórek, w działaniu na to samo ogniwo sprzężenia „pobudzenie – skurcz” pośredniczą równoległe przebiegające odmienne procesy, a ich względny udział w regulacji skurczu zależy od rodzaju komórki. W mięśniach poprzecznie prążkowanych istotne znaczenie ma również wpływ NO na transport i metabolizm glukozy, oddychanie wewnątrzkomórkowe i przewodzenie sygnałów przez złącza nerwowo-mięśniowe (mięśnie szkieletowe). W chwili obecnej NO uważany jest za jeden z najważniejszych przekazywaczy wewnątrz- i międzykomórkowych.

LITERATURA

- Anggard E.E. (1991). Endogenous nitrates- implications for treatment and prevention. *Eur Heart J* 12, 5-8.
- Archer S.L., Huang J.M., Reeve H.L., Hampl V., Tolarová S., Michelakis E. & Weir E.K. (1996). Differential distribution of electrophysiologically distinct myocytes in conduit and resistance arteries determines their response to nitric oxide and hypoxia. *Circulation Research* 78, 431-442.
- Balligand J.L. & Cannon P.J. (1997). Nitric oxide synthases and cardiac muscle. Autocrine and paracrine influences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17, 1846-1858.
- Bolotina V.M., Najibi S., Palacino J.J., Pagano P.J. & Cohen R.A. (1994). Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 368, 850-853.
- Bracamonte, M., Burnett J. & Miller V. (1999). Activation of soluble guanylate cyclase and potassium channels contribute to relaxation to nitric oxide in smooth muscle derived from canine femoral veins. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 34, 407-413.
- Bradley K.K., Buxton J.L.O., Barber J.E., McGrow T. & Bradley M.E. (1998). Nitric oxide relaxes human myometrium by a cGMP-independent mechanism. *Am J Physiol* 275, C1668-C1673.
- Carrier G.O., Fuchs L.C., Winecoff A.P., Giulianini A.D. & White R.E. (1997). Nitrovasodilators relax mesenteric microvessels by cGMP-induced stimulation of Ca-activated K channels. *Am J Physiol* 273, H76-84.
- Cohen R., Weisbrod R., Gericke M., Yaghoubi M., Bierl C. & Bolotina V. (1999). Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation. Refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase and inhibition of store-operated Ca²⁺ influx. *Circ. Res.* 84, 210-219.

- Conwell T., Pryzwansky K., Wyatt T. & Lincoln T. (1991). Regulation of sarcoplasmic reticulum protein phosphorylation by localized cyclic GMP-dependent protein kinase in vascular smooth muscle cells. *Molecular Pharmacology* **40**, 923-931.
- Daniel E.E., van Breemen C., Schilling W.P. & Kwan, C.Y. (1995). Regulation of vascular tone: cross-talk between sarcoplasmic reticulum and plasmalemma. *Can J Physiol Pharmacol* **73**, 551-557.
- Duridanova D.B., Gagov H.S., Petkov G.V., Shkodrov G.B. & Boev K.K. (1995). Cyclic GMP-induced activation of potassium currents by sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump-dependent mechanism. *Gen Physiol Biophys* **14**, 139-151.
- Etgen G.J., Fryburg D.A. & Gibbs E.M. (1997). Nitric oxide stimulates skeletal muscle glucose transport through a calcium/contraction- and phosphatidylinositol-3-kinase-independent pathway. *Diabetes* **46**, 1915-1919.
- Eu J.P., Xu L., Stamler J.S. & Meissner G. (1999). Regulation of ryanodine receptors by reactive nitrogen species. *Biochem Pharmacol* **57**, 1079-1084.
- Fujii Y., Guo Y. & Hussain S.N. (1998). Regulation of nitric oxide production in response to skeletal muscle activation. *J Appl Physiol* **85**, 2330-2336.
- Furchgott R.F. & Zawadzki J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**, 373-376.
- Galler S., Hilber K. & Gobsberger A. (1997). Effects of nitric oxide on force-generating proteins of skeletal muscle. *Pflugers Arch* **434**, 242-245.
- Garcia-Pascual A., Costa G., Labadia A., Jimenez E. & Triguero D. (1999). Differential mechanisms of urethral smooth muscle relaxation by several NO donors and nitric oxide. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **360**, 80-91.
- Grocott-Mason R., Fort S., Lewis M.J. & Shah A.M. (1994). Myocardial relaxant effect of exogenous nitric oxide in isolated ejecting hearts. *Am J Physiol* **266**, H1699-1705.
- Hampf V., Huang J., Weir E. & Archer S. (1995). Activation of the cGMP-dependent protein kinase mimics the stimulatory effect of nitric oxide and cGMP on calcium-gated potassium channels. *Physiol Res* **44**, 39-44.
- Hennan J.K. & Diamond J. (1998). Evidence that spontaneous contractile activity in the rat myometrium is not inhibited by NO-mediated increases in tissue levels of cyclic GMP. *Br J Pharmacol* **123**, 959-967.
- Hernandez M., Prieto D., Orensanz L.M., Barahona, M.V., Jimenez-Cidre M., Rivera L., Garcia-Sacristan A. & Simonsen U. (1997). Involvement of a glibenclamide-sensitive mechanism in the nitrenergic neurotransmission of the pig intravesical ureter. *Br J Pharmacol* **120**, 609-616.
- Hofmann F., Ammendola A. & Schlossmann J. (2000). Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. *Journal of Cell Science* **113** (Pt 10), 1671-1676.
- Huber A., Trudrung P., Storr M., Franck H., Schusdziaarra V., Ruth P. & Allescher H.D. (1998). Protein kinase G expression in the small intestine and functional importance for smooth muscle relaxation. *Am J Physiol* **275**, G629-637.
- Iselin C.E., Alm P., Schaad N.C., Larsson B., Graber P. & Andersson K.E. (1996). Nitric oxide inhibits contraction of isolated pig ureteral smooth muscle. *J Urol* **155**, 763-767.
- Ishii T., Sunami O., Saitoh N., Nishio H., Takeuchi T. & Hata F. (1998). Inhibition of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase by nitric oxide. *FEBS Lett* **440**, 218-222.
- Jiang H. & Stephens N.L. (1994). Calcium and smooth muscle contraction. *Molecular and Cellular Biochemistry* **135**, 1-9.
- Jovanovic A., Grbovic L. & Tulic I. (1994). L-arginine induces relaxation of human uterine artery with both intact and denuded endothelium. *Eur J Pharmacol* **256**, 103-107.
- Karczewski P., Hendrichke T., Wolf W.P., Morano I., Bartel S. & Schrader J. (1998). Phosphorylation of phospholamban correlates with relaxation of coronary artery induced by nitric oxide, adenosine, and prostacyclin in the pig. *J Cell Biochem* **70**, 49-59.
- Koh S.D., Campbell J.D., Carl A. & Sanders K.M. (1995). 4489 Tw (1995). Tj [6.7] Tctivates multiple potassium channels in canine colonic smooth muscle. **489 (Pt 3)**, 735-743.
- Komalavilas P. & Lincoln T.M. (1996). Phosphorylation of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. Cyclic GMP-dependent protein kinase mediates cAMP and cGMP dependent phosphorylation in the intact rat aorta. *J Biol Chem* **271**, 21933-21938.
- Kuenzli K.A., Bradley M.E. & Buxton I.L. (1996). Cyclic GMP-independent effects of nitric oxide on guinea-pig uterine contractility. *Br J Pharmacol* **119**, 737-743.
- Kurtz A., Gotz K., Hamann M. & Sandner P. (2000). Mode of nitric oxide action on the renal vasculature. *Acta. Physiol. Scand.* **168**, 41-45.
- Lu G., Mazet B., Sarr M.G. & Szurszewski J.H. (1998). Effect of nitric oxide on calcium-activated potassium channels in colonic smooth muscle of rabbits. *American Journal of Physiology* **274**, G848-856.
- Mazzucco T., Andre E. & Calixto J. (2000). Contribution of nitric oxide, prostanoids and Ca^{2+} -activated K^+ channels to the relaxant response of bradykinin in the guinea pig bronchus *in vitro*. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **361**, 383-390.
- Miyoshi H. & Nakaya Y. (1994). Endotoxin-induced nonendothelial nitric oxide activates the Ca^{2+} -activated K^+ channel in cultured vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* **26**, 1487-1495.
- Modzelewska B., Sipowicz M.A., Saavedra J.E., Keefer L.K. & Kostrzewska A. (1998). Involvement of K^+ -ATP channels in nitric oxide-induced inhibition of spontaneous contractile activity of the nonpregnant human myometrium. *Biochem Biophys Res Commun* **253**, 653-657.

- Murphy M. (1995). Nitric Oxide hyperpolarizes rabbit mesenteric arteries via ATP-sensitive potassium channels. *J Physiol* **486**, 47-58.
- Norman J. (1996). Nitric oxide and the myometrium. *Pharmacol Ther* **70**, 91-100.
- Palmer R.M., Ferrige A.G. & Moncada S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327**, 524-526.
- Pataricza J., Toth G.K., Penke B., Hohn J. & Papp J.G. (1995). Effect of selective inhibition of potassium channels on vasorelaxing response to cromakalim, nitroglycerin and nitric oxide of canine coronary arteries. *J Pharm Pharmacol* **47**, 921-925.
- Petkov G.V., Spassov G.D. & Boev K.K. (1998). Role of sarcoplasmic reticulum in the myorelaxant activity of nitric oxide donors in guinea pig gastric fundus. *Eur J Pharmacol* **354**, 59-66.
- Riemer R.K., Buscher C., Bansal R.K., Black S.M., He Y. & Natuzzi E.S. (1997). Increased expression of nitric oxide synthase in the myometrium of the pregnant rat uterus. *Am J Physiol* **272**, E1008-1015.
- Robertson B.E., Schubert R., Hescheler J. & Nelson M.T. (1993). cGMP-dependent protein kinase activates Ca-activated K channels in cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol* **265**, C299-303.
- Sauzeau V., Le Jeune H., Cario-Toumaniantz C., Smolenski A., Lohmann S. M., Bertoglio J., Chardin P., Pacaud P. & Loirand G. (2000). Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca²⁺ sensitization of contraction in vascular smooth muscle. *J Biol Chem* **275**, 21722-21729.
- Sobey C.G. & Faraci F. (1999). Inhibitory effect of 4-aminopyridine on responses of the basilar artery to nitric oxide. *Br J Pharmacol* **126**, 1437-1443.
- Stamler J.S. & Meissner G. (2001). Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev* **81**, 209-237.
- Stuart-Smith K., Warner D.O. & Jones K.A. (1998). The role of cGMP in the relaxation to nitric oxide donors in airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol* **341**, 225-233.
- Surks H.K., Mochizuki N., Kasai Y., Georgescu S.P., Tang K.M., Ito M., Lincoln T.M. & Mendelsohn M.E. (1999). Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase I α . *Science* **286**, 1583-1587.
- Trottier G., Triggle C., O'Neill S. & Loutzenhiser R. (1998). Cyclic GMP-dependent and cyclic GMP-independent actions of nitric oxide on the renal afferent arteriole. *Br. J. Pharmacol.* **125**, 563-569.
- Twort C.H.C. & Van Breemen C. (1988). Cyclic guanosine monophosphate-enhanced sequestration of Ca²⁺ by sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle. *Circ Res* **62**, 961-964.
- Vaandrager A.B. & de Jonge H.R. (1996). Signalling by cGMP-dependent protein kinases. *Molecular and Cellular Biochemistry* **157**, 23-30.
- van Breemen C. & Saida K. (1989). Cellular mechanisms regulating [Ca²⁺]_i smooth muscle. *Annu. Rev. Physiol.* **51**, 315-329.
- von der Weid P.Y. (1998). ATP-sensitive K⁺ channels in smooth muscle cells of guinea-pig mesenteric lymphatics: role in nitric oxide and beta-adrenoceptor agonist-induced hyperpolarizations. *Br J Pharmacol* **125**, 17-22.
- Waldeck K., Persson K. & Andersson K.E. (1995). Effects of KRN2391, a novel vasodilator acting as a nitrate and a K⁺ channel opener, on the rabbit lower urinary tract. *General Pharmacology* **26**, 1559-1564.
- Zahradnikova A., Minarovic I., Venema R.C. & Meszaros L.G. (1997). Inactivation of the cardiac ryanodine receptor calcium release channel by nitric oxide. *Cell Calcium* **22**, 447-454.
- Zhang Y., Vogalis F. & Goyal R. (1998). Nitric oxide suppresses a Ca²⁺ stimulated Cl⁻ current in smooth muscle cells of opossum esophagus. *Am J Physiol* **274**, G886-G890.
- Zhao Y. J., Wang J., Rubin L.J. & Yuan X.J. (1997). Inhibition of K(V) and K(Ca) channels antagonizes NO-induced relaxation in pulmonary artery. *Am J Physiol* **272**, H904-912.