KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 67 2018
Numer 3 (320)
Strony 675–687

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

KATARZYNA MICHNIAK, ŁUKASZ GĄSIOR

Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Gronostajowa 9, Kraków 30-387
E-mail: k.michniak@ighz.pl
lukasz.gasior@doctoral.uj.edu.pl

„LEPSZA STRONA" SIARKOWODORU

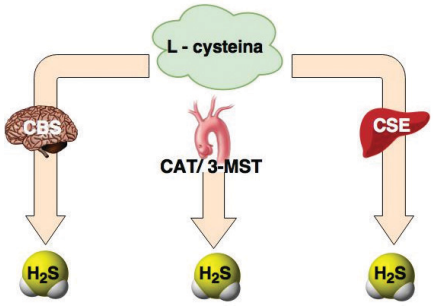
WSTĘP

Zjawisko, w którym substancja toksyczna w wysokich dawkach, zastosowana w niskich stężeniach, stymuluje procesy zachodzące w organizmie lub komórce nazywamy hormezą (CALABRESE i współaut. 2010). Obecnie sugeruje się, że siarkowodór może być jedną z substancji o działaniu hormetycznym (CALABRESE i współaut. 2010). Świadczyć o tym mogą różnice w uzyskiwanych wynikach badań nad możliwością wykorzystania siarkowodoru (H_2S) w leczeniu nowotworów, chorób układu sercowo naczyniowego, chorób neurodenegeracyjnych czy badań nad wpływem tego gazu na proliferację, apoptozę i autofagię komórek (EDRY i MELAMED 2007). Balans pomiędzy działaniem protekcyjnym a toksycznym siarkowodoru zależy od poziomu tego gazu w tkankach. W małych dawkach H_2S jest gazem o właściwościach silnie antyoksydacyjnych i antyapototycznych, utrzymującym proliferację w warunkach stresu wywołanego substancjami toksycznymi, zwiększającym poziom oddychania komórkowego i działającym ochronnie na mitochondria (JIN i współaut. 2015). Z kolei w wysokich stężeniach zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu (RFT), działa proapoptotycznie, hamująco na proliferację i oddychanie komórkowe (EDRY i MELAMED 2007, YANG 2011, PREDMORE i współaut. 2012). Ze względu na obszerność tematu, w artykule skupiono się na wynikach badań świadczących o pozytywnym działaniu tego, skądinąd toksycznego gazu w układach biologicznych, jako suplementu o potencjalnym działaniu protekcyjnym, antyoksydacyjnym i łagodzącym objawy wielu chorób. Omówiono także promowaną w ostatnich latach hipotezę, że gaz ten może być czynnikiem hamującym procesy starzenia się organizmu i działającym protekcyjnie na stan komórki w warunkach stresu (ZHANG i współaut. 2013b, PERRIDON i współaut. 2016).

BIOSYNTEZA I WYDZIELANIE SIARKOWODORU

Siarkowodór do niedawna uważany był wyłącznie za śmiertelnie toksyczny, bezbarwny gaz o charakterystycznym zapachu zgniłych jaj, ale na przełomie dwóch ostatnich dekad stał się przedmiotem wielu badań z zakresu biologii komórki dowodzących, że jest gazowym mediatorem komórkowym występującym endogennie u zwierząt i zdającym się pełnić fizjologiczne funkcje również w ludzkim organizmie (WANG 2002, PERNA i współaut. 2011). Okazuje się, że siarkowodór jest endogennie wytwarzany w organizmach ssaków, a dzięki własnościom antyoksydacyjnym i innym fizjologicznym funkcjom wykazuje szerokie działanie dobroczynne w wielu organach i układach organizmu. Dotychczasowe badania wskazują, że zaburzenia endogennej produkcji H_2S mogą być zaangażowane w rozwój wielu chorób związanych z wiekiem, jak choroby układu sercowo naczyniowego, choroby neurodegeneracyjne, cukrzyca i niektóre typy nowotworów, a podawanie siarkowodoru w postaci donorów może wykazywać działanie terapeutyczne w rozwoju tych chorób. Fizjologiczny poziom H_2S spada wraz z wiekiem w sercu, wątrobie i nerkach w sztucznie zaindu-

Słowa kluczowe: proces starzenia, stres oksydacyjny, siarkowodór, antyoksydant



Ryc. 1. Enzymatyczna endogenna produkcja siarkowodoru w organizmie.

L-cysteina może być konwertowana do H_2S przez liazę γ-cystationionową (CSE), β-syntetazę cystationinową oraz na drodzę wspólnego działania aminotrasferazy cysteinowej (CAT) i transferazy siarkowej 3-merkaptopirogronianu (3-MST).

kowanym procesie przyspieszonego starzenia się myszy. W tym przypadku egzogenny H_2S częściowo przywraca poziom endogennych enzymów produkujących H_2S w organizmie oraz chroni przed uszkodzeniami wymienionych narządów (WU i współaut. 2017). Ponadto, obserwowano ujemną korelację pomiędzy poziomem endogennego siarkowodoru a rozwojem niektórych chorób związanych z wiekiem, jak obturacyjna choroba płuc czy kardiomiopatia cukrzycowa (JIN i espółaut. 2015).

Granica pomiędzy stężeniem toksycznym a fizjologicznym H_2S jest bardzo subtelna, bowiem choć w wysokich stężeniach H_2S jest cytotoksyczny, w tym często śmiertelny, to jego niskie stężenia skutkują efektami korzystnymi. Endogenne stężenie siarkowodoru w surowicy ssaków określa się w przedziale od 10–100 μM, natomiast w ssaczych mózgach osiąga wyższe wartości tj. 50–160 μM. O stężeniu toksycznym mówi się, gdy wartości przekraczają 200 μM (ABE i KIMURA 1996, DELLO RUSSO i współaut. 2000, WANG 2002).

W organizmie siarkowodór jest syntetyzowany na drodze enzymatycznej i nieenzymatycznej. Za jego enzymatyczną generację odpowiedzialne są dwa kluczowe enzymy: β-syntetaza cystationinowa (CBS, WE 4.2.1.22) i γ-liaza cystationinowa (CSE, EC 4.4.1.1), obydwa regulujące metabolizm L--cysteiny. Trzecią potencjalną drogą enzymatycznej produkcji H_2S jest wspólne działanie aminotransferazy cysteinowej (CAT, EC 2.6.1.3) oraz transferazy siarkowej 3-merkaptopirogronianu (3-MST, EC 2.8.1.2), zlokalizowanych w endotelium aorty piersiowej (SHIBUYA i współaut. 2009, KOKOT i HYLA--KLEKOT 2011). Zbadano, iż największa ekspresja CBS ma miejsce w mózgu (MARTIN i współaut. 2010), natomiast CSE w wątrobie (ZHAO i współaut. 2001) (Ryc. 1).

Nieenzymatyczna synteza gazu odbywa się w wyniku m.in. procesu redukcji glutationu w erytrocytarnym szlaku fosfoglukonianowym, a także w wyniku redukcji siarki atomowej w procesie glikolizy. Z kolei metabolizm siarkowodoru zachodzi przez utlenianie w mitochondriach lub przez metylację w cytozolu (SEARCY i LEE 1998, WANG 2002).

PATOFIZJOLOGICZNE POZIOMY SIARKOWODU

Ludzki organizm wytwarza siarkowodór i wykorzystuje go jako cząsteczkę sygnałową do sterowania wieloma procesami fizjologicznymi. W niskich wewnątrzkomórkowych stężeniach (0,01–1μM) H_2S jest zdolny do przenoszenia elektronów na II mitochondrialny kompleks łańcucha oddechowego, stymulując tym samym powstawanie ATP (JIANG i współaut. 2016). Jednak już w dawkach 3–30-krotnie wyższych związek ten wykazuje cytotoksyczność komórkową. Główny mechanizm toksyczności siarkowodoru przypomina aktywność cyjanowodoru (HCN), który jest silnym inhibitorem oksydazy cytochromu c, będącej końcowym enzymem fosforylacji oksydacyjnej (MÓDIS i współaut. 2013, SZABO i współaut. 2014). Wyniki opracowane na modelu hepatocytów szczura wykazują, że H_2S jest około cztery razy bardziej toksyczny niż cyjanowodór (NIKNAHAD i współaut. 1994). Zablokowanie aktywności oksydazy cytochromu c prowadzi do zakłócenia łańcucha transportu elektronów, zaburzenia metabolizmu, zmniejszenia produkcji ATP oraz akumulacji kwasu mlekowego (CHOU 2003). Siarkowodór w dawkach toksycznych indukuje wzrost produkcji reaktywnych form tlenu oraz obniża potencjał błony mitochodnrialnej, co przyczynia się do cytotoksyczności mitochondrialnej objawiającą się zaburzeniami i uszkodzeniami mitochondrium (EGHBAL i współaut. 2004). Ostra inhalacja H_2S może powodować podrażnienie błon śluzowych oczu i dróg oddechowych, a także prowadzić do upośledzenia funkcji układu nerwowego, utraty przytomności lub paraliżu oddechowego (CHOU 2003). W przypadku układu pokarmowego wysokie poziomy H_2S wpływają negatywnie na kurczliwość naczyń, a także hamują ruchliwość jelita cienkiego i grubego u myszy, szczura, a także człowieka (FIORUCCI i współaut. 2005). U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz w przypadku wstrząsu septycznego obserwuje się znacząco podwyższone poziomy H_2S. Co więcej, wzrost syntezy endogennego H_2S wykazuje odpowiedź komórki na ostre i przewlekłe stany

zapalne, uszkodzenia oraz infekcje (MASI i DI ASCENZI 2013). Encefalopatia etylomalonowa (EE) jest najbardziej drastycznym objawem dysfunkcji mitochodnriów związanej z metabolizmem H_2S. Przyczyną tego zjawiska jest autosomalno-recesywna delecja genu *ETHE1* kodującego białko funkcjonujące jako dioksygenaza siarkowa (MASI i DI ASCENZI 2013), co prowadzi do wzmożonej akumulacji siarkowodoru w komórce (TIRANTI i współaut. 2009).

SIARKOWODÓR UCZESTNICZY W HAMOWANIU PROCESÓW STARZENIA

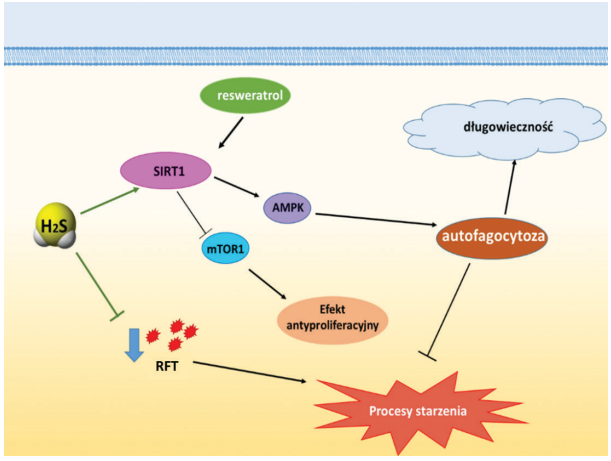
Starzenie się organizmu objawia się postępującym w czasie spadkiem podstawowych fizjologicznych funkcji organizmu, któremu towarzyszy wzrost częstości występowania chorób związanych z wiekiem takich jak cukrzyca, choroba Alzheimera, Parkinsona czy nowotwory (ZHANG i współaut. 2013b).

Obecnie trwa ożywiona dyskusja naukowców na temat roli RFT w procesach starzenia się organizmów. Wiele przeciwstawnych wyników badań wskazuje, że zarówno niedobór, jak i nadmiar RFT działa niekorzystnie na procesy starzenia i metabolizm organizmu. Ponadto, RFT uważane są obecnie za kluczowy element wielu szlaków sygnalizacyjnych w komórce. Ostatnie badania dowodzą, że niskie poziomy reaktywnych form tlenu aktywują odpowiedź komórki na stres i uszkodzenia, co wydaje się korzystne dla organizmu i przyczynia się do wydłużania żywotności. Rola RFT obejmuje także regulację proliferacji i różnicowania się ludzkich komórek somatycznych oraz zarodkowych komórek macierzystych. Dlatego przypuszcza się, że postępujący z wiekiem wzrost poziomu RFT może być konsekwencją, a nie przyczyną procesów starzenia (SENA i CHANDEL 2012, LAGOUGE i LARSSON 2013).

Nadmiar reaktywnych form tlenu w organizmie jest wciąż jednym z czynników prowadzących do uszkodzeń np.: białek, lipidów i DNA, a także wywołującym mutacje DNA (GLADYSHEV 2014). Wraz z wiekiem dochodzi do spadku zdolności organizmu do radzenia sobie z tego typu uszkodzeniami na skutek obniżonego poziomu białek naprawczych. Podobnie też spada poziom enzymów, które w warunkach fizjologicznych utrzymują prawidłowy poziom RFT w komórce (LAGOUGE i LARSSON 2013). Dlatego uważa się, że kluczowe dla kondycji komórki jest utrzymanie homeostazy RFT w celu zapewnienia prawidłowego funkcjonowania organizmu i zabezpieczenia przed ewentualnymi uszkodzeniami elementów komórki (HEKIMI i współaut. 2011). Dotychczasowa wiedza o szkodliwych skutkach środowiska utleniającego podkreśla rolę usprawniania sposobów ochrony komórek przed działaniem RFT, szczególnie tych utrzymywanych lub hodowanych w kulturach *in vitro,* które są bardziej narażone na działanie stresu oksydacyjnego. W tym celu wykonano wiele badań i analiz, które dowiodły, że egzogenne antyoksydanty, takie jak witamina C, E czy resweratrol mogłyby wykazywać działanie hamujące nadmierną generację RFT. Również wpływanie na poziom enzymów i przeciwutleniaczy, naturalnie syntetyzowanych w naszym organizmie jak: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT) i glutation (GSH), a także peroksydaza glutationowa w formie zredukowanej (GR), może przyczyniać się do poprawy zdrowia i wydłużania życia przez osłabianie reakcji wolnorodnikowych (FUSCO i współaut. 2007). Badania na komórkach nerwowych rejonu hipokampa wykazały, że suplementacja jednym z donorów siarkowodoru, wodorosiarczkiem sodu NaHS, w hodowli komórek *in vitro* chroniła neurony przed stresem oksydacyjnym wywołanym przez glutaminian. Siarkowodór uczestniczył w tym przypadku w utrzymywaniu aktywności kluczowego enzymu katalizującego biosyntezę glutationu (syntetaza-γ-glutamylocysteinowa, γ-GCS), oraz prawidłowego transportu cystyny, co w rezultacie prowadziło do zwiększania liczby zredukowanych cząsteczek glutationu (GSH) i wzmacniania działania dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) (KIMURA i KIMURA 2004). Także w komórkach wątroby NaHS znacznie podnosił poziom GSH, a obniżał poziom RFT, peroksydację lipidów i ekspresję cyklooksygenazy (COX) inicjującej proces zapalny (JHA i współaut. 2008, TAN i współaut. 2011). Jednak traktowanie wysokimi stężeniami NaHS (500μM) hepatocytów szczura przyczyniło się do zwiększania generacji RFT, redukcji poziomów GSH, a także obumierania tkanki (TRUONG i współaut. 2006). Potwierdza to teorię, iż siarkowodór w niskich stężeniach chroni przed stresem oksydacyjnym, natomiast w wysokich stężeniach jest szkodliwy.

Jak wykazały badania, regulacja poziomu glutationu na drodze metabolizmu siarkowodoru zachodzi także w komórkach roślinnych (NOCTOR i współaut. 1996, HERSCHBACH i współaut. 2000). Obserwacje procesu kiełkowania nasion pszenicy dostarczyły dowodów, iż H_2S łagodzi uszkodzenia wywołane stresem oksydacyjnym, np. po terapii miedzią (ZHANG i współaut. 2008) lub w stresie osmotycznym (ZHANG i współaut. 2010).

Istnieje wiele argumentów potwierdzających, że, podobnie jak resweratrol, siarkowodór wydaje się być mimetykiem restrykcji kalorycznej CR (ang. caloric restriction), wy-



Ryc. 2. Siarkowodór wykazuje swoje funkcje przeciwstarzeniowe podobnie jak resweratrol poprzez aktywację SIRT1 oraz przyczyniając się do hamowania generacji RFT.

Aktywacja sirtuin hamuje aktywność kompleksu kinazy mTOR, stymulując działanie kinazy AMPK odpowiedzialnej za proces autofagii oraz efekt antyproliferacyjny. Utrzymywanie prawidłowego poziomu autofagii w komórce zapobiega przedwczesnemu starzeniu się, zapadaniu na choroby demencyjne oraz wydłuża żywotność.

kazując funkcje przeciwstarzeniowe związane z aktywacją białek zwanych sirtuinami (SIRT) (BORRA i współaut. 2005, SHANG i współaut. 2012). Sirtuiny (Ryc. 2) tworzą ewolucyjnie konserwatywną rodzinę NAD^+-zależnych deacetylaz białkowych, z pięcioma homologami u drożdży (ySir2 i HST1-4) oraz siedmioma u ludzi (SIRT1-7) (BORRA i współaut. 2005). Białka te są przede wszystkim odpowiedzialne za modyfikację chromatyny, zwiększenie stabilności genomu, regulację metabolizmu komórkowego, a także naprawę DNA (GASSER i COCKELL 2001). Co więcej, badania nad sirtuinami potwierdziły, że Sir są determinatami długości życia u drożdży. Sir2 poprzez regulowanie transkrypcji podległych genów zwiększał liczbę podziałów komórek matczynych *Saccharomyces cerevisiae.* Niektóre badania wskazują, że H_2S może przeciwdziałać procesom starzenia komórkowego, apoptozy i neurotoksyczności również u ssaków przez zwiększanie aktywności SIRT1. Efekt ten jest niwelowany przez hamowanie działania SIRT1 w komórkach poddanych działaniu H_2S (PERRIDON i współaut. 2016). Jak wspomniano wcześniej, istnieje związek pomiędzy wzrostem aktywności sirtuin, w przypadku ograniczenia kaloryczności pożywienia, a efektem długowieczności. Najnowsze prace sugerują, że za efekt wydłużenia życia i obserwowany wzrost atywności sirtuin w tego typu doświadczeniach może odpowiadać właśnie wzrost endogennej produkcji siarkowodoru (JIN i współaut. 2015), który wykazuje potencjalne zastosowanie kliniczne jako mimetyk restrykcji kalorycznych, ograniczający procesy starzenia się organizmu i poprawiający kondycję pacjenta po zabiegach chirurgicznych (PERRIDON i współaut. 2016). Ponadto, dobroczynne efekty może wywoływać podawanie siarkowodoru pacjentom bez konieczności organiczania ilości przyjmowanego pokarmu (PERRIDON i współaut. 2016).

Obniżony poziom H_2S może przyczynić się do początkowych symptomów chorób związanych z wiekiem takich jak miażdżyca (MANI i współaut. 2013). Podawanie donora GYY4137, który w organizmie jest metabolizowany do siarkowodoru, przyczyniało się do zmniejszenia rozmiarów płytki miażdżycowej u myszy (LIU i współaut. 2013). Również u *Ceanorhabditis elegans* odkryto endogennie generowany H_2S, którego stężenia fizjologiczne podnosiły termotolerancję i zwiększały żywotność zwierząt (MILLER i ROTH 2007, QABAZARD i współaut. 2014).

Możliwe, że siarkowodór zapobiega procesowi starzenia się ssaczych komórek rozrodczych. Badania na oocytach świni hodowanych *in vitro* dowiodły, że najwyższy poziom enzymatycznej produkcji siarkowodoru był osiągany w dojrzałych oocytach, natomiast wraz z pojawieniem się pierwszych oznak komórkowego starzenia ulegała znacznemu obniżeniu (KREJCOVA i współaut. 2015).

PROBLEM STRESU OKSYDACYJNGO W TECHNIKACH WSPOMAGANEGO ROZRODU

Na podstawie dotychczasowych obserwacji organizmów modelowych wiadomo, że większość mutacji gromadzi się w komórkach wprost proporcjonalnie do wieku (MOSKALEV i współaut. 2013). Mutacje pojawiające się w komórkach rozrodczych mogą być przekazywane z pokolenia na pokolenie, a schemat ten odnosi się także do organizmu ludzkiego (ACUNA-HIDALGO i współaut. 2016).

Utrzymanie odpowiedniej jakości oocytów przed zapłodnieniem jest kluczowe dla rozwoju zarodka. Podziały mejotyczne oocytu, podobnie jak początkowe podziały mitotyczne rozwijającego się zarodka, w istotny sposób zależą od statusu energetycznego oocytu i stanu samych mitochondriów (SCHATTEN i współaut. 2014). Pomimo kontrowersyjnego wpływu RFT na procesy starzenia się organizmów, działanie reaktywnych form tlenu jako czynnika stresowego jest przedmiotem badań w hodowlach *in vitro* zarówno komórek macierzystych w medycynie regeneracyjnej, jak i w dynamicznie rozwijających technikach wspomaganego rozrodu (ART) (ROSSI i współaut. 2007, JONES i RANDO 2011).

Stwierdzono, że wraz z wiekiem kobiet rośnie poziom stresu oksydacyjnego w oocytach, który skutkuje dysfunkcją mitochondriów. Powoduje to wzrost liczby uszkodzeń i mutacji w mitochondrialnym DNA (AGARWAL i współaut. 2005, JACOBS i współaut. 2007).

Wiele czynników związanych z działaniem reaktywnych form tlenu takich jak: starzenie, zespół policystycznych jajników, oporność na insulinę, czy techniki mrożeniowe poważnie upośledzają funkcjonowanie mitochondriów i podnoszą poziom wolnych rodników w oocycie (OU i współaut. 2012, EICHENLAUB-RITTER i współaut. 2011, LEI i współaut. 2014). Podobne zaburzenia mogą być konsekwencją przetrzymywania oocytów poza organizmem matki, kiedy brak towarzyszących komórek ziarnistych, różnice składu pożywki w stosunku do płynu pęcherzykowego, czy też zmiany warunków środowiska przyczyniają się do zaburzenia homeostazy redoks oocytów i obniżenia ich jakości (COMBELLES i współaut. 2009). Dojrzewanie oocytów *in vitro* (IVM) jest uznawane za niezwykle korzystne z punktu widzenia technik wspomaganego rozrodu. Jako zalety wskazuje się niskie koszty i możliwość uzyskiwania zdolnych do zapłodnienia oocytów bez konieczności niebezpiecznej dla zdrowia hiperstymulacji jajników. Niestety procedury IVM cechują się niską wydajnością, a za jedną z przyczyn uznaje się właśnie uszkodzenia oocytów po narażeniu na stres oksydacyjny (GUPTA i współaut. 2009). Dlatego istotnym problemem w technikach wspomaganego rozrodu (ART) jest utrzymanie jakości gamet i zarodków w hodowlach *in vitro*. Mimo rozwoju tych metod hodowli zdolności do zapłodnienia oocytów dojrzewających *in vitro* spadają o połowę w stosunku do oocytów izolowanych bezpośrednio z jajnika (EPPIG i współaut. 2009). Ponadto uważa się, że wszelkie zaburzenia stanu mitochondriów w oocycie mogą poważnie ograniczać płodność i skutkować chorobami metabolicznymi, neurodegeneracyjnymi czy nowotworzeniem w rozwoju postnatalnym (SCHATTEN i współaut. 2014). Podobne problemy dotyczą hodowli przedimplantacyjnych zarodków, gdzie nawet izolacja metafazowych oocytów i natychmiastowe zapłodnienie jest obarczone niskim odsetkiem uzyskiwanych zapłodnień, małą wydajnością formujących się blastocyst oraz niskim poziomem implantacji. Jednak wzbogacanie pożywek o antyoksydanty może zwiększać efektywność hodowli oocytów i zarodków (GUPTA i współaut. 2009). Badania nad możliwościami ochrony oocytów i zarodków przed ubocznymi i szkodliwymi wpływami hodowli *in vitro* w istotny sposób mogą polepszyć procedury związane ze wspomaganym rozrodem. Myszy z niedoborem H_2S wykazują nieprawidłowości w budowie macicy i bezpłodność (GUZMÁN i współaut. 2006). Regulatorowa funkcja CBS może być kluczowa dla funkcjonowania oocytu i utrzymania żeńskiej płodności. Wykazano, że specyficzny knockout genu kodującego CBS w oocytach mysich skutkuje dramatycznym obniżeniem odsetka dojrzewających mejotyczne oocytów (LIANG i współaut. 2007). KREJCOVA i współaut. (2015) w badaniach z wykorzystaniem modelu świni wykazali, że blokowanie aktywności enzymów CBS, CSE i 3-MST, które podnoszą poziom H_2S w komórce, prowadzi do przyspieszenia procesów poowulacyjnego starzenia się oocytów, co wiąże się z ich fragmentacją oraz ze spadkiem aktywacji kluczowego dla postępu dojrzewania mejotycznego czynnika MPF (ang. maturation promoting factor). Prace prowadzone przez NEVORAL i współaut. (2014) wskazują na rolę H_2S w utrzymaniu aktywacji czynnika MPF w oocytach, co skutkuje przyspieszeniem procesu mejozy i ekspansji komórek wzgórka jajonośnego. Jednocześnie egzogenne podawanie H_2S może zapobiegać starzeniu poowulacyjnemu oocytów świni (KREJCOVA i współaut. 2015). Należy dodać, że zarówno inaktywacja czynnika MPF, jak i obniżenie poziomu aktywności innej kluczowej dla owulowanych oocytów kinazy MAPK może być również konsekwencją działania RFT, co w następstwie prowadzi do utraty kompetencji rozwojowych, a także do starzenia poowulacyjnego oocytów (LORD i AITKEN 2013). Zarówno odpowiedni poziom kinazy MAPK, jak i aktywacja MPF mogą być utrzymane w oocytach przez podawanie egzogennego H_2S (KREJCOVA i współaut. 2015), dlatego siarkowodór mógłby utrzymywać kompetencje rozwojowe oocytów również w warunkach stresu oksydacyjnego. Badania nad siarkowodorem wskazują również na jego rolę w utrzymaniu jakości gamet męskich. Ostatnie prace prowadzone z wykorzystaniem donorów H_2S w leczeniu oligozoospermii wskazują na możliwe wykorzystanie H_2S w leczeniu niepłodności męskiej. Wykazano, że siarkowodór poprawia koncentrację i ruchliwość plemników w sposób bardziej efektywny niż inny znany protektant, resweratrol (MARTINEZ i współaut. 2015). Inne badania jednak wskazują, że duże stężenia H_2S mogą zaburzać kierunkowy ruch plemników (RIOS i współaut. 2015).

WPŁYW H_2S NA PROCES AUOFAGII

Białka o nieprawidłowej strukturze często mają tendencję do tworzenia nierozpuszczalnych, toksycznych produktów, które mogą gromadzić się w komórkach. W celu rozwią-

zywania tego problemu komórka na drodze ewolucji wykształciła mechanizm „samozjadania", inaczej autofagii albo autofagocytozy. Autofagia jest procesem katabolicznym zachodzącym w licznych komórkach eukariotycznych, polegającym na wewnątrzkomórkowej degradacji długo zalegających składników cytplazmatycznych lub nieprawidłowych białek, co ostatecznie prowadzi do trawienia lizosomalnego w dojrzałych cytoplazmatycznych autofagicznych wakuolach. W sytuacji stresu komórkowego, przykładowo w warunkach głodu, autofagocytoza może być silniej indukowana w celu utrzymania prawidłowego bilansu energetycznego (SALMINEN i KAARNIRANTA 2009, ESSICK i SAM 2010). Mechanizm procesu autogafii w komórce jest kontrolowany na drodze kaskady szlaków sygnałowych AMPK-mTOR. Za indukcję autofagii odpowiada wzrost poziomu kinazy AMPK (ang. 5'AMP-activated protein kinase), enzymu odpowiedzialnego za utrzymywanie komórkowej homeostazy energetycznej (HARDIE i współaut. 2003). Natomiast działanie antagonistyczne względem AMPK wykazuje kinaza mTOR (ang. mammalian target of rapamycin kinase), odpowiedzialna między innymi za wzrost i proliferację komórek. Hamowanie aktywności kinazy mTOR chroni przed rozwojem chorób sercowo-naczyniowych, chorób neurologicznych, otyłością indukowaną dietą czy też przeciwdziała nowotworzeniu (GHOSH i współaut. 2010). Proces autofagii indukowany przez aktywność SIRT1 stał się przedmiotem intensywnych badań ze względu na jego rolę w wielu ludzkich stanach chorobowych, takich jak: choroby związane ze starzeniem się, choroby związane z chromosomem X, miopatie, tautopatie, wiele chorób zapalnych, choroby neurodegeneracyjne, a także rozwój nowotworów (SALMINEN i KAARNIRANTA 2009, WU i współaut. 2012). Akumulacja wewnątrzkomórkowych agregatów białkowych w cytoplazmie i jądrze komórkowym jest patologiczną cechą wymienionych chorób (LEVINE i KROEMER 2008). Przykładowo, odkładanie się złogów płytek amyloidowych w chorobie Alzheimera stanowi powszechny objaw chorób neurodegeneracyjnych. Badania wykazały, że wiele zaburzeń w układach fizjologicznych powstaje podczas procesu starzenia się. Sugeruje się, że akumulacja szkodliwych modyfikacji DNA, białek i lipidów pochodzących z komórkowych organelli jest zmianą bezpośrednio związaną z wiekiem (SALMINEN i KAARNIRANTA 2009). Dlatego liczne obserwacje dowodzą, że uszkodzenie procesu autofagocytozy prowadzi do agregacji nieprawidłowych białek, a wzmocnienie autofagicznej degradacji może mieć potencjał terapeutyczny. Zostało to wykorzystane w badaniach nad rapamycyną (inhibitoror kinazy mTOR) i trehalozą (niezależnego od mTOR aktywatora autofagii) w dwóch eksperymentalnych modelach: choroby Parkinsona i choroby Huntingtona (RAVIKUMAR i współaut. 2004, SARKAR i współaut 2007). W modelach chorób neurodegeneracyjnych muszek owocowych i myszy wykazano, że inhibicja mTOR aktywowała autofagię redukując toksyczność wywoływaną agregatami białkowymi (RAVIKUMAR i współaut. 2002). Z kolei farmakologiczne hamowanie aktywności kinazy AMPK przyczyniało się do wzrostu poziomu proliferacji i spadku autofagii w komórkach, a więc do podniesienia poziomu kinazy mTOR (TAYLOR i współaut. 2008). Stąd też upatruje się możliwości wykorzystana siarkowodoru jako kolejnej substancji blokującej działanie mTOR w wymienionych schorzeniach. Istnieją dowody, że H_2S uczestniczy w szlakach sygnalizacyjnych AMPK/mTOR, przyczyniąc się do indukowania procesu autofagii w różnych typach komórek, co jednocześnie miałoby się wiązać ze spadkiem aktywności kinazy białkowej mTOR (WU i współaut. 2012). Badania na komórkach drożdży, robakach i muszkach owocowych dowiodły, że wskutek spadku aktywności kompleksu białkowego mTORC1 wywołanego przez H_2S dochodziło do utrzymywania stanu uśpienia komórki, którego objawem było zatrzymanie cyklu komórkowego. Dodatkowo obserwowano spadek poziomu metabolizmu, hamowanie produkcji białek i zwiększenie żywotności organizmów (ZONCU i SABATINI 2011). Badania WU i współaut. (2012) wskazują, że siarkowodór stosowany doświadczalnie w postaci NaHS w stężeniu 1 mmol może działać antyproliferacyjnie zarówno w normalnych komórkach nabłonka jelita grubego, jak i w komórkach raka okrężnicy, zwiększając proporcję komórek interfazowych. Działanie antymitotyczne siarkowodoru wiąże się w tym przypadku z indukcją autofagii (WU i współaut. 2012). Również w roślinnym organizmie modelowym *Arabidopsis thalina* uwodniono, że siarkowodór wykazuje właściwości hamujące/regulujące proces tworzenia wakuoli autofagicznych (TAMURA i współaut. 2008). Traktowanie NaHS może także zmniejszać liczbę komórek apoptotycznych oraz hamować aktywację kaspazy 3, chroniąc funkcje tętnic komórek śródbłonka przed urazem naczyniowym związanym z powikłanianiem cukrzycowym (RASK-MADSEN i KING 2012). Wiadomo, że głównymi czynnikami pośredniczącymi w apoptozie są białka Bax i Bcl-2 należące do rodziny Bcl (TEIJIDO i DEJEAN 2010). Wykazano, że H_2S jest zdolny do podnoszenia ekspresji Bcl-2 i obniżania ekspresji Bax, co przyczynia się do hamowania apoptozy. NaHS chroni również przed zmianą potencjału błonowego mitochondriów, utrzymuje funkcje mitochondriów i zapobiega apoptozie

mitochondrialnej w komórkach śródbłonka tętnic (LIU i współaut. 2016).

SIARKOWODÓR A STAN HIBERNACJI

H_2S jest specyficznym, silnym i odwracalnym inhibitorem oksydazy cytochromu c, która jest końcowym ogniwem enzymatycznym w łańcuchu transportu elektronowego (BEAUCHAMP i współaut. 1984). Badania organizmów modelowych wskazują, że hamowanie fosforylacji oksydacyjnej może prowadzić do stanu głębokiego hipometabolizmu (PADILLA i ROTH 2001, NYSTUL i ROTH 2004, HURST i współaut. 2010). Z tego powodu sugeruje się, że suplementacja siarkowodorem może przyczyniać się do spadku poziomu metabolizmu (MR) i ogólnej temperatury ciała (CBT) u ssaków. Sekwencyjny spadek MR i CBT, występujący u myszy narażonych na stężenie H_2S na poziomie 80 ppm, jest synonimiczny ze objawami apatii lub znacznego spowolnienia procesów życiowych, które są obserwowane u zwierząt podczas inicjowania stanu hibernacji. Sztuczne indukowanie stanu hibernacji może zapobiec szkodliwym skutkom urazu niedokrwienno-reperfuzyjnego komórek (CAREY i współaut. 2003). Podczas niedokrwienia mięśnia sercowego produkcja RFT jest przyspieszona, a wszystkie przeciwutleniacze komórkowe się wyczerpują. Okazuje się, że hamowanie fosforylacji oksydacyjnej przez H_2S zmniejsza wytwarzanie reaktywnych form tlenu. Ponadto, H_2S w niskich stężeniach zmniejszając produkcję RTF może zachowywać funkcje mitochondriów, zapewniając komórkom cytoprotekcję.

W oparciu o te doniesienia coraz częściej rozważana jest strategia wykorzystywania siarkowodoru w medycynie jako środka indukującego stan hipotermii organizmu w celu redukowania niewydolności narządowej. Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. systemic inflammatory response syndrome, SIRS), wykazujący objawy zbliżone do sepsy, występuję często jako odpowiedź po traumie, operacji sercowo-naczyniowej czy urazie niedokrwienno-reperfuzyjnym. Nieleczony może rozwinąć się do niewydolności wielonarządowej (ang. multi-organ failure, MOF) (BALK 2000). SIRS wywołuje wzrost syntezy ATP, a tym samym tempa metabolizmu, przyczyniając się do zwiększania konsumpcji energetycznej, a zatem do wzrostu poziomu reaktywnych form tlenu i szkodliwych mutacji. Być może, zamiast przeciwdziałać egzogennym źródłom produkcji RFT, stanowiącym główną przyczynę niewydolności narządowych, należałoby rozwiązać problem „od wewnątrz" na drodze wyciszenia mitochondrialnego łańcucha oddechowego, co zredukowałoby endogenną dystrybucję RFT do minimum. Jest możliwym, że regulowana indukcja hipometabolizmu, analogicznego do hibernacji u zwierząt, byłaby korzystnym rozwiązaniem przy utracie stanu równowagi komórkowej między popytem a podażą tlenu, a zarazem chroniłaby tkanki przed niewydolnością bioenergetyczną i krytycznym spadkiem poziomu ATP (ASLAMI i JUFFERMANS 2010).

REGULACJA POZIOMU GLUKOZY W ORGANIZMIE

Mechanizm regulacji poziomu glukozy w organizmie jest zróżnicowany. Siarkowodór dostarczany poprzez donor NaHS znacznie poprawia podstawowy, stymulowany przez insulinę wychwyt glukozy i magazynowanie glikogenu, a także zwiększa glukoneogenezę i glikogenolizę. Gaz ten jest endogennym inhibitorem magazynowania i konsumpcji glukozy w wątrobie (ZHANG i współaut. 2013a). Obniżony poziom H_2S we krwi może przyczyniać się do stanów zapalnych naczyń obserwowanych przy cukrzycy typu 2 (cukrzycy insulinoniezależnej) (JAIN i współaut. 2010).

Istnieje przypuszczenie, że odpowiednia suplementacja H_2S mogłaby zapewnić ochronę przed czynnikami stanu zapalnego, interleukinami-8 (IL-8), oraz białkiem chemotaktycznym dla monocytów 1 (MCP-1), których intensywne wydzielanie zauważono w przypadku monocytów hodowanych w medium z wysoką zawartością glukozy (JAIN i współaut. 2010).

Ochronny wpływ siarkowodoru zaobserwowano także w traktowanych wysokim stężeniem glukozy komórkach śródbłonka, gdzie suplementacja NaHS (50 μmol) chroniła przed toksycznym działaniem glukozy, wywołującym apoptozę komórek.

Z drugiej strony, u myszy z cukrzycą wywołaną sztucznie streptozotocyną zanotowano w wysepkach Langerhansa nadmierną endogenną generację H_2S katalizowaną przez β-syntetazę cystationinową (YUSUF i współaut. 2005, YANG i współaut. 2011). Dowiedziono, że wzmożona endogenna produkcja H_2S może wywoływać apoptozę komórek β w wyniku wzrastania poziomu stresu oksydacyjnego w siateczce śródplazmatycznej (ER) (YANG i współaut. 2007, WU i współaut. 2009). Wyniki te wskazują, że H_2S w wysokich stężeniach może przyczyniać się do patogenezy cukrzycy typu I (insulinozależnej).

Zwiększony poziom H_2S w tkance tłuszczowej hamuje insulinową stymulację metabolizmu glukozy, regulując wrażliwość na insulinę. Sugeruje to, że H_2S może być regulatorem oporności na insulinę (FENG i współaut. 2009). W modelu szczurów ZDF (ang. zucker diabetic fatty), wykazujących hiperglikemię i insulinooporność, nienaturalnie wy-

soka produkcja H_2S stłumiła wydzielanie insuliny w trzustce. Wyniki te wspierają tezę, że wysokie stężenia H_2S w trzustce mogą przyczyniać się do rozwoju cukrzycy typu I. Nowe terapeutyczne środki przeciwko cukrzycy insulinozależnej mogłyby obejmować właśnie wyciszanie syntezy endogennego H_2S w trzustce i na tej drodze redukować poziom wydzielanej insuliny (WU i współaut. 2009).

H_2S JAKO POTENCJALNY LEK PRZECIWNOWOTWOROWY

Liczne badania dowodzą, że H_2S wolno uwalniany przez donor GYY4137 ma zdolność niszczenia komórek nowotworowych wykazaną dla siedmiu różnych linii komórkowych ludzkiego raka (HeLa, HCT-116, Hep G2, HL60, MCF-7, MV4-11 i U2OS). Sugeruje to wykorzystanie H_2S jako potencjalnego środka przeciwnowotworowego (LEE i współaut. 2011).

Ponadto w wielu pracach przedstawiono, iż niesteroidowe leki przeciwzapalne uwalniające H_2S (HS-NLPZ) mogą hamować proliferację komórek nowotworowych, poprzez wywoływanie apoptozy i zablokowania cyklu komórkowego w fazie G0/G1 (CHATTOPADHYAY i współaut. 2012a).

Obiecującym związkiem przeciwnowotworowym jest sulforafan (SFN). Ten naturalnie syntetyzowany w warzywach krzyżowych (o najwyższym stężeniu w brokułach i brukselkach) izotiocyjanian hamuje progresję cyklu komórkowego przez indukowanie apoptotycznej śmierci oraz hamowanie angiogenezy w różnych typach komórek nowotworowych (CLARKE i współaut. 2008). Wykazano, że SFN stosowany w komórkach raka prostaty uwalniał duże ilości H_2S, przyczyniając się do blokowania proliferacji komórek (PEI i współaut. 2011). Natomiast aspiryna i jej pochodne uwalniające H_2S w komórkach nowotworu piersi hamowały ich namnażanie, indukowały apoptozę i obniżały poziom NF-kB (CHATTOPADHYAY i współaut. 2012b). Antynowotworowe działanie pochodnej aspiryny, NOSH-aspiryny, wykazano również dla raka okrężnicy (CHATTOPADHYAY i współaut. 2012c). Bez wątpienia są to kolejne dowody potwierdzające słuszność domniemań, iż H_2S ma silny potencjał przeciwnowotworowy i zasługujący na dalsze badania.

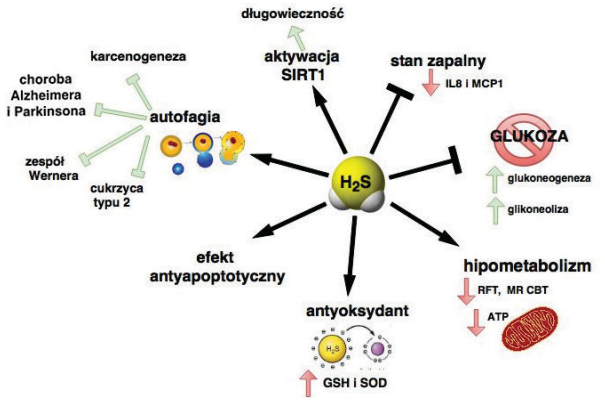
H_2S W CHOROBACH NEURODEGENERACYJNYCH

W szczurzym modelu choroby Parkinsona indukowanym oksydopaminą 6-OHDA (dopaminergiczną neurotoksyną) lub rotenonem (inhibitorem mitochondrialnego kompleksu I) naukowcy dowiedli, że charakterystyczny dla tej choroby, postępujący spadek ilości neuronów dopaminergicznych w substancji czarnej śródmózgowia (SN) wiązał się ze zmniejszonymi fizjologicznymi poziomami H_2S. Co więcej, systematyczna suplementacja donorem NaHS hamowała szkodliwą aktywację oksydazy NADPH oraz konsumpcję tlenu wywołaną przez 6-OHDA. W przypadku indukcji modelu choroby rotenonem podawanie NaHS chroniło przed aktywacją mikrogleju w substancji czarnej oraz akumulacją czynników prozapalnych (takich jak TNF-α czy tlenek azotu) w prążkowiu przez szlak NF-κB (HU i współaut. 2010).

Patogeneza kolejnego powszechnego zaburzenia neurodegeneracyjnego jakim jest choroba Alzheimera (AD) obejmuje postępującą utratę pamięci, otępienie, ostatecznie całkowitą utratę funkcji życiowych. Charakteryzuje się akumulacją blaszek amyloidowych (płytek starczych) zawierających aktywowany mikroglej i białka amyloid β (Abeta). Komórki mikrogleju nie zawsze odgrywają rolę komórek prezentujących antygeny. Przy nadmiernej aktywacji mogą uwalniać cząsteczki prozapalne, promujące cytotoksyczność i neurodegenerację (LOPATEGUI i współaut. 2014). W mózgach pacjentów z AD odnotowano obniżone poziomy H_2S i akumulację homocysteiny (Hcy), co stanowi silny czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimera (SESHADRI i BEISAR 2002, ZHANG i współaut. 2013b). Neurotoksyczność związana ze wzrostem Hcy przyczynia się do hamowania syntezy endogennego H_2S oraz obniżania ekspresji i aktywności enzymu CBS (β-syntetazy cystationinowej), co zostało wykazane w liniach komórkowych wyprowadzonych z guza chromochłonnego nadnercza szczura (PC12) (TANG i współaut. 2011). Prawdopodobnie H_2S wykazuje działanie ochronne przed uszkodzeniem komórek, hamując akumulację szkodliwej formy białka Amyloidu β (FAN i współaut. 2013). Są to obiecujące wyniki wskazujące potrzebę dalszego badania H_2S jako potencjalnego środka w leczeniu choroby Alzheimera.

Dobroczynny efekt siarkowodoru obserwowano także w przypadku demencji naczyniowej, zaburzenia powodującego postępującą śmierć neuronów w mózgu w wyniku wielokrotnych zawałów naczyń mózgowych. W badaniach na szczurach H_2S łagodził objawy tego schorzenia poprzez znaczną poprawę stosunku białek Bcl-2/Bax i związane z tym zahamowanie apoptozy (ASLAMI i JUFFERMANS 2010).

Pochodna naproksenu, ATB, należąca do szerokiej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs), wykazuje zdolność uwalania H_2S. Działanie NSAIDs polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy pro-



Ryc. 3. Zestawienie dobroczynnych efektów działania siarkowodoru.

Uczestnicząc w aktywacji SIRT1 przyczynia się do wydłużania żywotności i odporności na stres organizmu. Hamuje także stan zapalny wywołany zwiększonymi poziomami interleukin 8 (IL8) oraz białka chemotaktycznego dla monocytów 1 (MCP-1). Reguluje poziom glukozy w organizmie stymulując procesy glukoneogenezy i glikoneolizy. Wyższe poziomy H_2S są w stanie wyciszyć wysokoenergetyczny proces fosforylacji oksydacyjnej zachodzacy w mitochondrium redukując produkcję RFT. Suplementacja siarkowodoru w hodowlach *in vitro* chroni komórki przed stresem oksydacyjnym na drodze aktywnego uczestnictwa H_2S w zwiększaniu zredukowanych poziomów endogennych wymiataczy RFT – glutationu (GSH) i dusmutazy ponadtlenkowej (SOD). Siarkowodór utrzymuje w komórce odpowiedni stosunek mitochodnrialnych białek Bcl2/Bax zapobiegając inicjacji procesu apoptozy. Siarkowodór hamując kinazę mTOR przyczynia się jednocześnie do indukowania procesu autofagii w komórkach, która, jeśli zachodzi w sposób prawidłowy, przeciwdziała rozwojowi nowotworów, cykrzycy typu 2, chorób neurodegeneracyjnych oraz wielu chorób związanych ze starzeniem.

staglandynowej (COX) (KAPKA i RZESKI 2009). Okazało się, że ATB poprawia funkcje motoryczne i zmniejsza objętość lezji korowych następujących po urazie mózgu u myszy (CAMPOLO i współaut. 2014).

W modelu zwierzęcym uszkodzenia rdzenia kręgowego (SCI), ATB uwalniająca siarkowodór widocznie wzmacniała oraz przywracała funkcje motoryczne, których spadek wiąże się z wtórnym zapaleniem i uszkodzeniem tkanek, chrakteryzującymi ten model chorobowy (MORGAN i współaut. 2000).

PODSUMOWANIE

Dążenie do zachowania jak najdłuższej młodości i zdrowia jest odwiecznym celem człowieka. W ostatnich latach gwałtowny wzrost zainteresowania dziedziną medycyny estetycznej pozwolił na wyodrębnienie się nowych metod w profilaktyce przeciwstarzeniowej. Wyniki badań przeprowadzane na drożdżach, muchach, nicieniach i myszach wskazują, że naturalnie skutecznym sposobem na długowieczność wydaje się dieta polegająca na radykalnym obniżaniu wartości energentycznej posiłków, a jej efekty w znacznym stopniu wiążą się z działaniem siarkowodoru, który reguluje aktywność sirtuin (Ryc. 3). Po zastosowaniu restrykcji kalorycznej u tych zwierząt zaobserwowano widoczny wzrost syntezy endogennego siarkowodoru, a w nastepstwie wydłużanie długości życia i zwiększanie oporności na stres. W artykule przedstawionych zostało wiele argumentów dowodzących wszechstronnego działania H_2S w organizmie zwierzęcym i ludzkim. Mimo powszechnie znanych toksycznych właściwości siarkowodoru w wysokich stężeniach, zostały już poznane, zależne od dawek, liczne jego działania cytoprotekcyjne w hodowlach komórek *in vitro* narażonych na stres oksydacyjny, a także antyoksydacyjne, przeciwstarzeniowe, przeciwnowotworowe, antyproliferacyjne, regulujące poziom cukru w organizmie, czy indukujące stan podobny do hibernacji u zwierząt wyciszający komórkową konsumpcję energetyczną.

Mechanizmy działania tego ważnego w komórkowych szlakach sygnalizacyjnych związku są dopiero poznawane. W szczególności interesujący wydaje się być aspekt uczestnictwa siarkowodoru w szlakach indukujących powstawanie autofagosomu - pomocniczej organelli funkcjonujacej podczas inicjacji procesu autofagii w odpowiedzi na obecność drobnoustrojów, nieprawidłowych białek i uszkodzonych struktur. Wszelkie zaburzenia, niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania komórki, procesu autofagocytozy mogą skutkować inicjacją kancerogenezy, chorób neurodegeneracyjnych, cukrzycy, a nawet skracaniem długości życia organizmu. Wspomaganie procesu autofagii pozwalałoby zapobiegać powstawaniu wielu poważnych chorób związanych ze starzeniem się. Możliwości zastosowania H_2S rzucają nowe światło na problemy zapobiegania przedwczesnym zachorowaniom na nieuleczalne choroby cywilizacyjne oraz związane z wiekiem, decydujące o długości życia ludzkiego.

Równowaga pomiędzy biologicznym a toksykologicznym działaniem H_2S zależy od jego poziomów w tkankach, a zastosownie niskich dawek przynosi na ogół korzyści. Dlatego siarkowodór wykazuje duży potencjał w zastosowaniach klinicznych. Z drugiej jednak strony, wysokie jego stężenia mogą wykazywać efekt przeciwstawny, działając proapoptotycznie i cytotoksycznie (MASI i DI ASCENZI 2013). Daltego, pomimo potencjalnie dużych możliwości w leczeniu wielu chorób, problem ten może poważnie ograniczać te-

rapeutyczne zastosowanie siarkowodoru w przyszłości.

Streszczenie

U większości organizmów żywych moment osiągnięcia dojrzałości biologicznej wiąże się z zainicjowaniem pierwszych mechanizmów procesu starzenia. Wraz z wiekiem wydolność pracy tkanek i narządów stopniowo spada. W dalszej kolejności dochodzi do zaburzeń podstawowego funkcjonowania organizmu, zwiększenia podatności na choroby a w konsekwencji do śmierci osobnika. Celem tego artykułu jest przybliżenie działania siarkowodoru (H_2S), znanego dotychczas głównie ze swych właściwości toksycznych, stanowiącego jednocześnie jeden z trzech głównych mediatorów gazowych w szlakach sygnalizacyjnych komórek. Przedstawione zostały badania świadczące o jego działaniu antyoksydacyjnym, antyapoptotycznym i antynowotworowym oraz te, które sugerują jego zaangażowanie w mechanizmy hamujące starzenie się organizmu.

LITERATURA

ABE K., KIMURA H., 1996. *The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator.* J. Neurosci. 16, 1066-1071.

ACUNA-HIDALGO R., VELTMAN J. A., HOISCHEN A., 2016. *New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease.* Genome Biol. 17, 1-19.

AGARWAL A., GUPTA S., SHARMA R. K., 2005. *Role of oxidative stress in female reproduction.* Reprod. Biol. Endocrinol. 3, 28.

ASLAMI H., JUFFERMANS N. P., 2010. *Induction of a hypometabolic state during critical illness - a new concept in the ICU?* Neth. J. Med. 68, 190-198.

BALK R. A., 2000. *Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock.* Crit. Care Clin. 16, 337352.

BEAUCHAMP R. O., BUS J. S., POPP J. A., BOREIKO C. J., ANDJELKOVICH D. A., 1984. *A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity.* Crit. Rev. Toxicol. 13, 25-97.

BORRA M. T., SMITH B. C., DENU J. M., 2005. *Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol.* J. Biol. Chem. 280, 17187-17195.

CALABRESE V., CORNELIUS C., DINKOVA-KOSTOVA A. T., CALABRESE E. J., MATTSON M. P., 2010. *Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders.* Antioxid. Redox Signal. 13, 1763-811.

CAMPOLO M., ESPOSITO E., AHMAD A., DI PAOLA R., PATERNITI I., CORDARO M., BRUSCHETTA G., WALLACE J. L., CUZZOCREA S., 2014. *Hydrogen sulfide-releasing cyclooxygenase inhibitor ATB-346 enhances motor function and reduces cortical lesion volume following traumatic brain injury in mice.* J. Neuroinflamm. 11, 196.

CAREY H. V ANDREWS M. T., MARTIN S. L., 2003. *Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature.* Physiol. Rev. 83, 1153-1181.

CHATTOPADHYAY M., KODELA R., NATH N., BARSEGIAN A., BORING D., KASHFI K., 2012. *Hydrogen sulfide-releasing aspirin suppresses NF-κB signaling in estrogen receptor negative breast cancer cells in vitro and in vivo.* Biochem. Pharmacol. 83, 723-732.

CHATTOPADHYAY M., KODELA R., NATH N., DASTAGIRZADA Y. M., VELÁZQUEZ-MARTÍNEZ C. A., BORING D., KASHFI K., 2012. *Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs inhibit the growth of human cancer cells: A general property and evidence of a tissue type-independent effect.* Biochem. Pharmacol. 83, 715-722.

CHATTOPADHYAY M., KODELA R., OLSON K., R., KASHFI K., 2012. *NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide- and hydrogen sulfide-releasing hybrid is a potent inhibitor of colon cancer cell growth in vitro and in a xenograft mouse model.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 419, 523-528.

CHOU C. H. S. J., 2003. *Hydrogen sulfide: human health aspects.* http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad53.pdf.

CLARKE J. D., DASHWOOD R. H., HO E., 2008. *Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane.* Cancer Lett. 269, 291-304.

COMBELLES C. M. H., GUPTA S., AGARWAL A., 2009. *Could oxidative stress influence the in-vitro maturation of oocytes?* Reprod. Biomed. Online 18, 864-880.

DELLO RUSSO C., TRINGALI G., RAGAZZONI E., MAGGIANO N., MENINI E., VAIRANO M., PREZIOSI P., NAVARRA P., 2000. *Evidence that hydrogen sulphide can modulate hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: In vitro and in vivo studies in the rat.* J. Neuroendocrinol. 12, 225-233.

EDRY E., MELAMED D., 2007. *Class switch recombination: A friend and a foe.* Clin. Immunol. 123, 244-251.

EGHBAL M., A. PENNEFATHER P. S., O'BRIEN P. J., 2004. *H2S cytotoxicity mechanism involves reactive oxygen species formation and mitochondrial depolarisation.* Toxicology 203, 69-76.

EICHENLAUB-RITTER U., WIECZOREK M., LÜKE S., SEIDEL T., 2011. *Age related changes in mitochondrial function and new approaches to study redox regulation in mammalian oocytes in response to age or maturation conditions.* Mitochondrion 11, 783-796.

EPPIG J. J., O'BRIEN M. J., WIGGLESWORTH K., NICHOLSON A., ZHANG W., KING B. A., 2009. *Effect of in vitro maturation of mouse oocytes on the health and lifespan of adult offspring.* Hum. Reprod. 24, 922-928.

ESSICK E. E., SAM F., 2010. *Oxidative stress and autophagy in cardiac disease, neurological disorders, aging and cancer.* Oxid. Med. Cell. Longev. 3, 168-177.

FAN H., GUO Y., LIANG X., YUAN Y., QI X., WANG M., MA J., ZHOU H., 2013. *Hydrogen sulfide protects against amyloid beta-peptide induced neuronal injury via attenuating inflammatory responses in a rat model.* J. Biomed. Res. 27, 296-304.

FENG X., CHEN Y., ZHAO J., TANG C., JIANG Z., GENG B., 2009. *Hydrogen sulfide from adipose tissue is a novel insulin resistance regulator.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 380, 153-159.

FIORUCCI S., ANTONELLI E., DISTRUTTI E., RIZZO G., MENCARELLI A., ORLANDI S., ZANARDO R., RENGA B., DI SANTE M., MORELLI A., CIRINO G., WALLACE J. L., 2005. *Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs.* Gastroenterology 129, 1210-1224.

FUSCO D., COLLOCA G., LO MONACO M. R., CESARI M., 2007. *Effects of antioxidant supplementation on the aging process.* Clin. Interv. Aging 2, 377-387.

GASSER S. M., COCKELL M. M., 2001. *The molecular biology of the SIR proteins.* Gene 279, 1-16.

Ghosh H. S., McBurney M., Robbins P. D., 2010. *SIRT1 negatively regulates the mammalian target of rapamycin.* PLoS One 5, 1-8.

Gladyshev V. N., 2014. *The free radical theory of aging is dead . Long live the damage theory !* 20, 727-731.

Gupta S., Neena Malhotra M., Sharma D., Chandra A., 2009. *Oxidative stress and its role in female infertility and assisted reproduction: Clinical implications.* Int. J. Fertil. Steril. 2, 148.

Guzmán M. A., Navarro M. A., Carnicer R., Sarría A. J., Acín S., Arnal C., Muniesa P., Surra J. C., Arbonés-Mainar J. M., Maeda N., Osada J., 2006. *Cystathionine beta-synthase is essential for female reproductive function.* Hum. Mol. Genet. 15, 3168-3176.

Hardie D. G., Scott J. W., Pan D. A., Hudson E. R., 2003. *Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system.* FEBS Lett. 546, 113-120.

Hekimi S., Lapointe J., Wen Y., 2011. *Taking a "good" look at free radicals in the aging process.* Trends Cell Biol. 21, 569-576.

Herschbach C., van Der Zalm E., Schneider A., Jouanin L., De Kok L. J., Rennenberg H., 2000. *Regulation of sulfur nutrition in wild-type and transgenic poplar over-expressing gamma-glutamylcysteine synthetase in the cytosol as affected by atmospheric H2S.* Plant Physiol. 124, 461-473.

Hu L.-F., Lu M., Tiong C. X., Dawe G. S., Hu G., Bian J.-S., 2010. *Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models.* Aging Cell 9, 135-146.

Hurst L. D., Atlan A., Bengtsson B. O., 2010. *Metabolic rate depression and biochemical adaptation in anaerobiosis hibernation and estivation.* Q. Rev. Biol. 71, 317-364.

Jacobs L., Gerards M., Chinnery P., Dumoulin J., de Coo I., Geraedts J., Smeets H., 2007. *mtDNA point mutations are present at various levels of heteroplasmy in human oocytes.* Mol. Hum. Reprod. 13, 149-154.

Jain S. K., Bull R., Rains J. L., Bass P. F., Levine S. N., Reddy S., McVie R., Bocchini J. A., 2010. *Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetes patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation?* Antioxid. Redox Signal. 12, 1333-1337.

Jha S., Calvert J., W., Duranski M., R., Ramachandran A., Lefer D., J., 2008. *Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling.* Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 295, H801-H806.

Jiang J., Chan A., Ali S., Saha A., Haushalter K. J., Lam L. M., Glasheen M., Parker J., Brenner M., Mahon S. B., Patel H. H., Ambasudhan R., Lipton S. A., Pilz R. B., Boss G. R., 2016. *Hydrogen sulfide - mechanisms of toxicity and development of an antidote.* Sci. Rep. 6, 1-10.

Jin Z., Chan H., Ning J., Lu K., Ma D., 2015. *The role of hydrogen sulfide in pathologies of the vital organs and its clinical application.* J. Physiol. Pharmacol. 66, 169-179.

Jones D. L., Rando T. A., 2011. *Emerging models and paradigms for stem cell ageing.* Nat. Cell Biol. 13, 506-512.

Kapka L., Rzeski W., 2009. *Chemoprewencja nowotworów - perspektywy zastosowania w profilaktyce i terapii.* Polish J. Public Heal. 119, 223-227.

Kimura Y., Kimura H., 2004. *Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress.* FASEB J. 18, 1165-1167.

Kokot F., Hyla-Klekot L., 2011. *Siarkowodór - czy jest ważnym , oprócz tlenku azotu i tlenku węgla , transmiterem gazowym u człowieka.* Arter. Hypertens. 16, 120-124.

Krejcova T., Smelcova M., Petr J., Bodart J.-F., Sedmikova M., Nevoral J., Dvorakova M., Vyskocilova A., Weingartova I., Kucerova--Chrpova V., Chmelikova E., Tumova L., Jilek F., 2015. *Hydrogen sulfide donor protects porcine oocytes against aging and improves the developmental potential of aged porcine oocytes.* PLoS One 10, e0116964.

Lagouge M., Larsson N., 2013. *The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing.* J. Intern. Med. 273, 529-543.

Lee Z. W., Zhou J., Chen C. S., Zhao Y., Tan C. H., Li L., Moore P. K., Deng L. W., 2011. *The slow-releasing Hydrogen Sulfide donor, GYY4137, exhibits novel anti-cancer effects in vitro and in vivo.* PLoS One 6, 5-11.

Lei T., Guo N., Tan M., Li Y., 2014. *Effect of mouse oocyte vitrification on mitochondrial membrane potential and distribution.* J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. 34, 99-102.

Levine B., Kroemer G., 2008. *Autophagy in the pathogenesis of disease.* Cell 132, 27-42.

Liang R., Yu W. D., Du J. B., Yang L. J., Yang J. J., Xu J., Shang M. G. J., 2007. *Cystathionine beta synthase participates in murine oocyte maturation mediated by homocysteine.* Reprod. Toxicol. 24, 89-96.

Liu J., Wu J., Sun A., Sun Y., Yu X., Liu N., Dong S., Yang F., Zhang L., 2016. *Hydrogen sulfide decreases high glucose/palmitate-induced autophagy in endothelial cells by the Nrf2-ROS-AMPK signaling pathway.* Cell Biosci. 6, 1-17.

Liu Z., Han Y., Li L., Lu H., Meng G., Li X., Shirhan M., Peh M., T., Xie L., Zhou S., Wang X., Chen Q., Dai W., Tan C. H., Pan S., Moore P. K., Ji Y., 2013. *The hydrogen sulfide donor, GYY4137, exhibits anti-atherosclerotic activity in high fat fed apolipoprotein E-/- mice.* Br. J. Pharmacol. 169, 1795-1809.

Lord T., Aitken R. J., 2013. *Oxidative stress and ageing of the post-ovulatory oocyte.* Reproduction 146, R217-R227.

Lopategui C., 2014. *The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications.* Neurologia 29, 305-309.

Mani S., Li H., Untereiner A., Wu L., Yang G., Austin R. C., Dickhout J. G., Lhoták Š., Meng Q., H., Wang R., 2013. *Decreased endogenous production of hydrogen sulfide accelerates atherosclerosis.* Circulation 127, 2523-2534.

Martin G. R., McKnight G. W., Dicay M. S., Coffin C. S., Ferraz J. G. P., Wallace J. L., 2010. *Hydrogen sulphide synthesis in the rat and mouse gastrointestinal tract.* Dig. Liver Dis. 42, 103-109.

Martinez A., M., Sordia-Hernández L., H., Morales J. A., Merino M., Vidal O., Garza M. R. G., Valdés O., 2015. *A randomized clinical study assessing the effects of the antioxidants, resveratrol or SG1002, a hydrogen sulfide prodrug, on idiopathic oligoasthenozoospermia.* Asian Pacific J. Reprod. 4, 106-111.

Masi A., Di Ascenzi P., 2013. *H2S: A "Double face" molecule in health and disease.* BioFactors 39, 186-196.

MILLER D. L., ROTH M. B., 2007. *Hydrogen sulfide increases thermotolerance and lifespan in Caenorhabditis elegans.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 20618-20622.

MORGAN K., STEVENS E. B., SHAH B., COX P. J., DIXON A. K., LEE K., PINNOCK R. D., HUGHES J., RICHARDSON P. J., MIZUGUCHI K., JACKSON A. P., 2000. *Beta 3: an additional auxiliary subunit of the voltage-sensitive sodium channel that modulates channel gating with distinct kinetics.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 2308-2313.

MOSKALEV A. A. SHAPOSHNIKOV M. V. PLYUSNINA E. N., ZHAVORONKOV A., BUDOVSKY A., YANAI H., FRAIFELD V. E., 2013. *The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria.* Ageing Res. Rev. 12, 661-684.

MÓDIS K., COLETTA C., ERDÉLYI K., PAPAPETROPOULOS A., SZABO C., 2013. *Intramitochondrial hydrogen sulfide production by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase maintains mitochondrial electron flow and supports cellular. bioenergetics.* FASEB J. 27, 601-611.

NEVORAL J., PETR J., GELAUDE A., BODART J. F., KUCEROVA-CHRPOVA V., SEDMIKOVA M., KREJCOVA T., KOLBABOVA T., DVORAKOVA M., VYSKOCILOVA A., WEINGARTOVA I., KRIVOHLAVKOVA L., ZALMANOVA T., JILEK F., 2014. *Dual effects of hydrogen sulfide donor on meiosis and cumulus expansion of porcine cumulus-oocyte complexes.* PLoS One 9, 1-9.

NIKNAHAD H., KHAN S., SOOD C., O'BRIEN P. J., 1994. *Prevention of cyanide-induced cytotoxicity by nutrients in isolated rat hepatocytes.* Toxicol. Appl. Pharmacol. 128, 271-279.

NOCTOR G., STROHM M., JOUANIN L., KUNERT K., J., FOYER C. H., RENNENBERG H., 1996. *Synthesis of glutathione in leaves of transgenic poplar overexpressing [gamma]-glutamylcysteine synthetase.* Plant Physiol. 112, 1071-1078.

NYSTUL T. G., ROTH M. B., 2004. *Carbon monoxide-induced suspended animation protects against hypoxic damage in Caenorhabditis elegans.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 9133-9136.

OU X.-H., LI S., WANG Z.-B., LI M., QUAN S., XING F., GUO L., CHAO S.-B., CHEN Z., LIANG X.-W., HOU Y., SCHATTEN H., SUN Q.-Y., 2012. *Maternal insulin resistance causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mouse oocytes.* Hum. Reprod. 27, 2130-2145.

PADILLA P. A., ROTH M. B., 2001. *Oxygen deprivation causes suspended animation in the zebrafish embryo.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 7331-7335.

PEI Y., WU B., CAO Q., WU L., YANG G., 2011. *Hydrogen sulfide mediates the anti-survival effect of sulforaphane on human prostate cancer cells.* Toxicol. Appl. Pharmacol. 257, 420-428.

PERNA A. F., LANZA D., SEPE I., RAIOLA I., CAPASSO R., DE SANTO N. G., INGROSSO D., 2011. *Hydrogen sulfide, a toxic gas with cardiovascular properties in uremia: How harmful is it?* Blood Purif. 31, 102-106.

PERRIDON B. W., LEUVENINK H. G. D., HILLEBRANDS J. L., GOOR H., VAN BOS E. M., 2016. *The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies.* Aging 8, 264-289.

PREDMORE B. L., LEFER D. J., GOJON G., 2012. *Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine.* Antioxid. Redox Signal. 17, 119-140.

QABAZARD B., LI L., GRUBER J., PEH M. T., NG L. F., KUMAR S. D., ROSE P., TAN C.-H., DYMOCK B. W., WEI F., SWAIN S. C., HALLIWELL B., STÜRZENBAUM S. R., MOORE P. K., 2014. *Hydrogen sulfide is an endogenous regulator of aging in Caenorhabditis elegans.* Antioxid. Redox Signal. 20, 2621-2630.

RASK-MADSEN C., KING G. L., 2012. *Review Vascular complications of diabetes : mechanisms of injury and protective factors.* CMET 17, 20-33.

RAVIKUMAR B., DUDEN R., RUBINSZTEIN D., C., 2002. *Aggregate-prone proteins with polyglutamine and polyalanine expansions are degraded by autophagy.* Hum. Mol Genet 11, 1107-1117.

RAVIKUMAR B., VACHER C., BERGER Z., DAVIES J. E., LUO S., OROZ L. G., SCARAVILLI F., EASTON D. F., DUDEN R., O'KANE C. J., RUBINSZTEIN D. C., 2004. *Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease.* Nat. Genet. 36, 585-595.

RIOS E. C. S., SZCZESNY B., SORIANO F. G., OLAH G., SZABO C., 2015. *Hydrogen sulfide attenuates cytokine production through the modulation of chromatin remodeling.* Int. J. Mol. Med. 35, 1741-1746.

ROSSI D. J., 2007. *Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age.* Nature 447, 725-729.

SALMINEN A., KAARNIRANTA K., 2009. *Regulation of the aging process by autophagy.* Trends Mol. Med. 15, 217-224.

SARKAR S., DAVIES J. E., HUANG Z., TUNNACLIFFE A., RUBINSZTEIN D. C., 2007. *Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and a-synuclein.* J. Biol. Chem. 282, 5641-5652.

SCHATTEN H., SUN Q., Y., PRATHER R., 2014. *The impact of mitochondrial function/dysfunction on IVF and new treatment possibilities for infertility.* Reprod. Biol. Endocrinol. 12, 111.

SEARCY D. G., LEE S. H., 1998. *Sulfur reduction by human erythrocytes.* J. Exp. Zool. 282, 310-322.

SESHADRI S., BEISAR A. S. J., 2002. *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer´s disease.* N. Engl. J. Med. 346, 476-483.

SHANG Z., LU C., CHEN S., HUA L., QIAN R., 2012. *Effect of H2S on the circadian rhythm of mouse hepatocytes.* Lipids Health Dis. 11, 23.

SHIBUYA N., TANAKA M., YOSHIDA M., OGASAWARA Y., TOGAWA T., ISHII K., KIMURA H., 2009. *3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain.* Antioxid. Redox Signal. 11, 703-714.

SZABO C., RANSY C., MÓDIS K., ANDRIAMIHAJA M., MURGHES B., COLETTA C., OLAH G., YANAGI K., 2014. *Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide . Part I . Biochemical and physiological mechanisms.* Br. J. Pharmacol. 171, 2099-2122.

TAMURA H., TAKASAKI A., MIWA I., TANIGUCHI K., MAEKAWA R., ASADA H., TAKETANI T., MATSUOKA A., YAMAGATA Y., SHIMAMURA K., MORIOKA H., ISHIKAWA H., REITER R. J., SUGINO N., 2008. *Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate.* J. Pineal Res. 44, 280-287.

TAN G., PAN S., LI J., DONG X., KANG K., ZHAO M., JIANG X., KANWAR J., R., QIAO H., JIANG H., SUN X., 2011. *Hydrogen sulfide attenuates carbon tetrachloride-induced hepatotoxic-*

ity, liver cirrhosis and portal hypertension in rats. PLoS One 6, 1-10.

Tang X. Q., Shen X. T., Huang Y. E., Chen R. Q., Ren Y. K., Fang H. R., Zhuang Y. Y., Wang C. Y., 2011. *Inhibition of endogenous hydrogen sulfide generation is associated with homocysteine-induced neurotoxicity: Role of ERK1/2 activation.* J. Mol. Neurosci. 45, 60-67.

Taylor P., Díaz-troya S., Pérez-pérez M. E., Florencio F. J., Crespo J. L., 2008. *The role of TOR in autophagy regulation from yeast to plants and mammals.* Autophagy 4, 37-41.

Teijido O., Dejean L., 2010. *Upregulation of Bcl2 inhibits apoptosis-driven BAX insertion but favors BAX relocalization in mitochondria.* FEBS Lett. 584, 3305-3310.

Tiranti V., Viscomi C., Hildebrandt T., Di Meo I., Mineri R., Tiveron C., Levitt M. D., Prelle A., Fagiolari G., Rimoldi M., Zeviani M., 2009. *Loss of ETHE1, a mitochondrial dioxygenase, causes fatal sulfide toxicity in ethylmalonic encephalopathy.* Nat. Med. 15, 200-205.

Truong D. H., Eghbal M. A., Hindmarsh W., Roth S. H., O'Brien P. J., 2006. *Molecular mechanisms of hydrogen sulfide toxicity.* Drug Metab. Rev. 38, 733-744.

Wang R., 2002. *Two's company, three's a crowd: can H2S be the third endogenous gaseous transmitter?* FASEB J. 16, 1792-1798.

Wu L., Yang W., Jia X., Yang G., Duridanova D., Cao K., Wang R., 2009. *Pancreatic islet overproduction of H2S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats.* Lab. Invest. 89, 59-67.

Wu W., Hou C., Mu X., Sun C., Zhu Y., Wang M., Lv Q., 2017. *Research article H2S donor NaHS changes the production of endogenous H2S and NO in D-galactose-induced accelerated ageing.* Oxid. Med. Cell. Long. 2017, doi.org/10.1155/2017/5707830.

Wu Y. C., Wang X. J., Yu L., Chan F. K. L., Cheng A. S. L., Yu J., Sung J. J. Y., Wu W. K. K., Cho C. H., 2012. *Hydrogen sulfide lowers proliferation and induces protective autophagy in colon epithelial cells.* PLoS One 7, e37572.

Yang G., 2011. *Hydrogen sulfide in cell survival: a double-edged sword.* Expert Rev. Clin. Pharmacol. 4, 33-47.

Yang G., Yang W., Wu L., Wang R., 2007. *H2S, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis of insulin-secreting beta cells.* J. Biol. Chem. 282, 16567-16576.

Yang G., Tang G., Zhang L., Wu L., Wang R., 2011. *The pathogenic role of cystathionine ??-lyase/hydrogen sulfide in streptozotocin-induced diabetes in mice.* Am. J. Pathol. 179, 869-879.

Yusuf M., Huat B. T. K., Hsu A., Whiteman M., Bhatia M., Moore P. K., 2005. *Streptozotocin-induced diabetes in the rat is associated with enhanced tissue hydrogen sulfide biosynthesis.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 333, 1146-1152.

Zhang H., Hu L. Y., Hu K., Di He Y. D., Wang S. H., Luo J. P., 2008. *Hydrogen sulfide promotes wheat seed germination and alleviates oxidative damage against copper stress.* J. Integr. Plant Biol. 50, 1518-1529.

Zhang H., Wang M. J., Hu L. Y., Wang S. H., Hu K. D., Bao L. J., Luo J. P., 2010. *Hydrogen sulfide promotes wheat seed germination under osmotic stress.* Russ. J. Plant Physiol. 57, 532-539.

Zhang L., Yang G., Untereiner A., Ju Y., Wu L., Wang R., 2013a. *Hydrogen sulfide impairs glucose utilization and increases gluconeogenesis in hepatocytes.* Endocrinology 154, 114-126.

Zhang Y., Tang Z.-H., Ren Z., Qu S.-L., Liu M.-H., Liu L.-S., Jiang Z.-S., 2013b. *Hydrogen sulfide, the next potent preventive and therapeutic agent in aging and age-associated diseases.* Mol. Cell. Biol. 33, 1104-1113.

Zhao W., Zhang J., Lu Y., Wang R., 2001. *The vasorelaxant effect of H2S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener.* EMBO J. 20, 6008-6016.

Zoncu R., Efeyan A., Sabatini D. M., 2011. *mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing.* Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 12, 21-35.

KOSMOS Vol. 67, 3, 675–687, 2018

Katarzyna Michniak, Łukasz Gąsior

Institute of Zoology and Biomedical Research, Jagiellonian University in Cracow, 9 Gronostajowa Str., Kraków 30-387,
E-mail: katarzyna.michniak@student.uj.edu.pl, lukasz.gasior@doctoral.uj.edu.pl

THE BETTER SIDE OF HYDROGEN SULFIDE

Summary

In most of organisms their ageing is associated with advanced maturity. Along with ageing the functionality of cells and tissues decline. Thus organisms become more vulnerable to adverse environmental conditions and various diseases which may lead even to death. This review focuses on the function of hydrogen sulfide as one of the three gasomediators active in cell signaling pathways. We present studies demonstrating anti-oxidative, anticancer and anti-apoptotic effects of hydrogen sulfide as well as its involvement in the mechanisms preventing ageing.

Key words: ageing, antioxidant, hydrogen peroxide, oxidative stress