

Received: 2013.06.19  
Accepted: 2013.10.24  
Published: 2014.01.15

## γ-Liaza cystationinowa

### Cystathionine γ-lyase

**Halina Jurkowska, Marta Kaczor-Kamińska, Patrycja Bronowicka-Adamska,  
Maria Wróbel**

Katedra Biochemii Lekarskiej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

#### Streszczenie

γ-Cystationaza (CTH, EC: 4.4.1.1), enzym szeroko rozpowszechniony w świecie organizmów prokariotycznych i eukariotycznych, katalizuje powstawanie i przemiany związków zawierających siarkę sulfanową oraz odgrywa zasadniczą rolę w beztlenowym, desulfuracyjnym, metabolizmie L-cysteiny. Ludzka CTH jest tetramerem złożonym z dwóch dimerów, a każdy monomer wiąże fosforan pirydoksalu (PLP). Gen znajdujący się na krótkim ramieniu chromosomu 1 składa się z 13 eksonów i 12 intronów. W wyniku alternatywnego składowania, powstają 3 izoformy ludzkiej CTH. Analiza zmienności genetycznych CTH wykazała dużą liczbę polimorfizmów. Obniżenie ekspresji CTH pociąga za sobą spadek stężenia cysteiny, glutationu (GSH), tauryny i siarkowodoru ( $H_2S$ ) w komórkach, a co więcej prowadzi do wystąpienia cystationinurii.  $H_2S$ , endogennie tworzony przez CTH, ma wpływ na rozszerzanie naczyń i regulację ciśnienia krwi. Myszy pozbawione genu CTH wykazują obniżone stężenie  $H_2S$ , nadciśnienie tętnicze i obniżenie, zależnej od  $H_2S$ , zdolności do relaksacji śródbłonna naczyń. Nadekspresja genu kodującego CTH w komórkach prowadzi do zwiększonego wytwarzania  $H_2S$ .  $H_2S$  odgrywa rolę w ochronie neuronów przed stresem oksydacyjnym wpływając na zwiększenie aktywności syntetazy γ-glutamylcysteinowej, a przez to na wzrost poziomu GSH. Transferazy siarkowe, w tym CTH, mogą lokalnie przeciwdziałać stresowi oksydacyjnemu dzięki odwracalnemu utlenianiu ich grup -SH w obecności zwiększonego poziomu reaktywnych form tlenu oraz redukcji w obecności GSH i/lub zredukowanej tioredoksyny.

#### Słowa kluczowe:

γ-cystationaza • cystationina • cystationinuria • siarkowódór

#### Summary

γ-Cystathionase (CTH, EC: 4.4.1.1), an enzyme widely distributed in the world of prokaryotic and eukaryotic organisms, catalyzes the formation and transformations of sulfane sulfur-containing compounds and plays a pivotal role in the L-cysteine desulfuration pathway. Human, tetrameric CTH is composed of two dimers and each monomer binds pyridoxal phosphate (PLP). The gene, located on the short arm of chromosome 1, consists of 13 exons and 12 introns. As a result of alternative splicing, three isoforms of human CTH arise. Analysis of genetic variations of the CTH encoding gene showed a large number of polymorphisms. A decrease of the expression of CTH entails a drop in the level of cysteine, glutathione (GSH), taurine and hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) in the cells and, more importantly, leads to cystathioninuria.  $H_2S$ , endogenously formed by CTH, affects the vasodilation and regulation of blood pressure. CTH knockout mice have decreased levels of  $H_2S$ , hypertension, and reduced capacity for vascular endothelium relaxation. Overexpression of the gene encoding CTH in the cells leads to increased production of  $H_2S$ .  $H_2S$  plays a role in protection of neurons against oxidative stress, and stimulates an increase in γ-glutamylcysteine synthetase and thereby an increase in the level of GSH. Sulfurtransferases, including CTH, can locally prevent oxidative stress due to reversible oxidation of -SH groups in the presence of increased levels of reactive oxygen species, and reduction in the presence of GSH and/or reduced thioredoxin.

#### Key words:

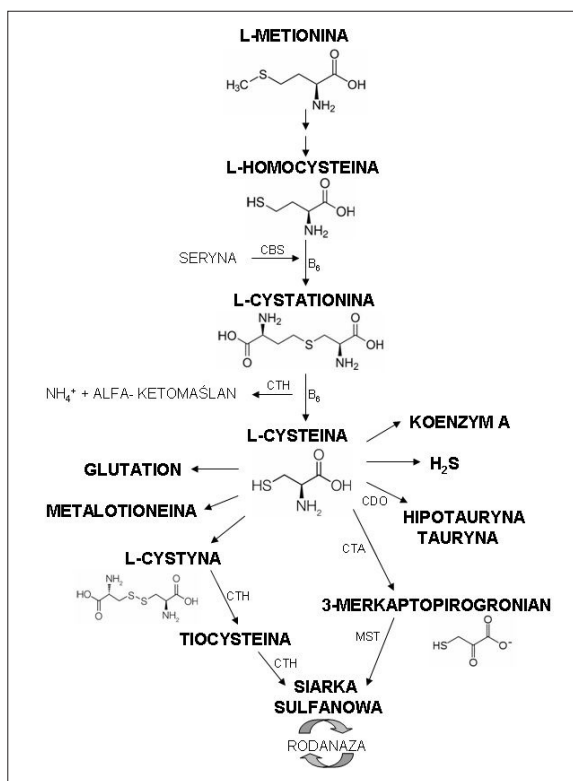
γ-cystathionase • cystathionine • cystathioninuria • hydrogen sulfide

**Wykaz skrótów:** **AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności; **ATP** – adenozynt trifosforan; **CBS** –  $\beta$ -syntaza cystationinowa; **CDO** – dioksygenaza cysteinowa; **CTA** – transaminaza cysteinowa; **CTH** –  $\gamma$ -liaza cystationinowa;  $\gamma$ -**GCS** – syntetaza  $\gamma$ -glutamylcysteinowa; **GSH** – glutation zredukowany; **H<sub>2</sub>S** – siarkowodor; **MST** – transferaza siarkowa 3-merkaptopirogronianu; **NCBI** – Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej (National Center for Biotechnology Information); **NO** – tlenek azotu; **NSAIDs** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **PDB** – Bank Danych Białkowych (Protein Data Bank); **PLP** – fosforan pirydoksalu; **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism); **tHcy** – całkowite stężenie homocysteiny w osoczu; **TST** – rodnaza.

## WPROWADZENIE

Transferazy siarkowe są grupą enzymów szeroko rozpowszechnionych w świecie organizmów prokariotycznych i eukariotycznych [2,47,46,73], katalizują powstawanie i przemiany związków zawierających siarkę sulfanową (zredukowany atom siarki znajdujący się na 0 lub - 1 stopniu utlenienia połączony z innymi atomami siarki) oraz odgrywają zasadniczą rolę w beztlenowym, desulfuracyjnym, metabolizmie L-cysteiny. Należą do nich:  $\gamma$ -cystationaza (CTH, EC: 4.4.1.1), rodanaza (transferaza siarkowa tiosiarczanu, TST, EC: 2.8.1.1) oraz transferaza siarkowa 3-merkaptopirogronianu (MST, EC: 2.8.1.2). W niekorzystnych warunkach fizjologicznych, takich jak m.in. niedobór siarki czy obecność nadtlenczków, zaobserwować można wzrost ekspresji tych transferaz siarkowych [1,32,52,55], co sugeruje, że pełnią one ochronną rolę w komórce [52].

CTH (inne nazwy tego enzymu:  $\gamma$ -liaza cystationinowa, deaminaza homoserynowa, desulfhydraza cysteinowa, dehydrataza homoserynowa, cysteinoproteinowa sulfhydrataza – wg NCBI – Online Mendelian Inheritance in Man, AC genu: \*607657), podobnie jak inne transferazy siarkowe, uczestniczy w wytwarzaniu tiosiarczanu. Początek zainteresowania metabolizmem tiosiarczanu w organizmie zwierzęcym [59,60] związany jest z wykryciem tego związku w moczu psów i kotów przez Schmiedeberga w 1867 r. Tiosiarczan sodu stosowany jest w medycynie, gdyż podany pozajelitowo jest donorem siarki, która może być przenoszona na cyjanek, przekształcając go w mniej toksyczny rodanek [29]. W 1950 r. Binkley udowodnił prawdziwość hipotezy mówiącej, że desulfhydraza cysteinowa i CTH to ten sam enzym [5]. CTH po raz pierwszy wyizolowana została w 1958 r. z wątroby szczura przez Matuso i Greenberga [40]. W 1962 r. Cavallini i wsp. zaobserwowali, że CTH rozkłada cystynę do pirogloguaninu, amoniaku i tiocysteiny [7], a Chatagner i wsp. odnotowali wzrost aktywności CTH w wątrobie szczura po podaniu metioniny [8]. Fernandez i Horvath [17] wykazali, że tyroksyna



**Ryc. 1.** Powstawanie i przemiany L-cysteiny. Metabolizm aminokwasów siarkowych: CBS –  $\beta$ -syntaza cystationinowa; CDO – dioksygenaza cysteinowa, CTA – transaminaza cysteinowa; CTH –  $\gamma$ -liaza cystationinowa, MST – transferaza siarkowa 3-merkaptopirogronianu

jest inhibitorem CTH. Koj i Frendo [30] zwrócili uwagę na powiązanie metaboliczne CTH i rodanazy, a Szczepkowski i Wood [65] wykazali, że tiocysteina – produkt działania CTH, jest doskonałym substratem dla TST [29]. Według Coopera główną fizjologiczną funkcją CTH jest katabolizm cystatio-

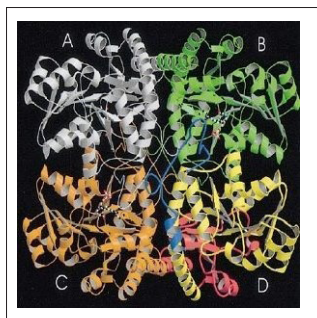
niny zachodzący na szlaku powstawania L-cysteiny z metioniny (ryc.1) [11]. W 1990 r. Erickson i wsp. określili strukturę pierwszorzędną szczurzej CTH [16], a w 1992 r. Lu i wsp. wykazali, że sekwencja ludzkiego cDNA dla CTH wykazuje znaczną homologię aminokwasową z cDNA dla CTH szczura (85%) i drożdży (50%) [36]. Yamagata i wsp. sklonowali gen kodujący CTH z *Saccharomyces cerevisiae* i przeprowadzili jego ekspresję w komórkach *Escherichii coli* [81]. Steegborn i wsp. sklonowali z komórek HepG2 gen kodujący ludzką CTH, który również ulegał ekspresji w komórkach bakterii *E. coli* [61]. W ten sposób po raz pierwszy uzyskano CTH ssaków wytworzoną przez bakterię.

## WYSTĘPOWANIE CTH

W 2000 roku Dobric i wsp. zidentyfikowali gen CTH u bakterii [13]. Aktywność tego enzymu stwierdzono również u grzybów [61], nicieni [24], ssaków [24,56] i człowieka [24,34,61]. Aktywności CTH nie stwierdzono w wątrobie ludzkiego zarodka [22,34], a także w soczewkach starych zwierząt, w związku z czym GSH nie może być syntetyzowany z metioniny [67]. U ssaków aktywność CTH jest największa w wątrobie i nerkach, w pozostałych tkankach poziom CTH jest niższy [19,24,25,48,71]. Mała jest też aktywność CTH w mózgu [19,24,75,77,78,79]. W nerkach szczura aktywność CTH stanowi jedynie 8%, a w sercu 1% aktywności wątrobowej [40]. Występowanie CTH w komórce ograniczone jest do przedziału cytosolowego [49,71].

## Struktura CTH

CTH może występować jako trimer (*Lactococcus fermentum* DT41, 140 kDa) [13] lub tetramer (szczur, *Streptomyces phaeochromogenes* 4 x 40 000 Da, mysz, człowiek) [34,61,64] (ryc. 2). Każdy monomer ludzkiej CTH ma trzy odrębne domeny: N-kończową stanowiącą część składową miejsca aktywnego utworzonego przez sąsiednie monomery wchodzące w skład aktywnego dimeru, domenę wiążącą fosforan pirydoksalu (PLP), domenę C-kończową [34,61].



**Ryc. 2.**  $\gamma$ -Liaza cystationinowa (EC 4.4.1.1) (PDB ID: 3ELP; [61])

W ludzkiej wątrobie występują dwa warianty mRNA dla genu CTH. Dłuższy z nich wykazuje 85% homologię składu aminokwasowego z CTH szczurów. Krótszy, produkt modyfikacji potranskrypcyjnej, jest uboższy o 132 pary nukleotydów zlokalizowane na eksonie 5. Aktywność enzymatyczną CTH wykazuje białkowy produkt translacji dłuższej formy mRNA [34,36].

Dwa monomery znajdujące się w bliskim kontakcie, tworzą aktywny dimer mający miejsce aktywne (ryc. 2) na styku podjednostek A i B, a kolejne miejsce aktywne jest na styku podjednostek C i D [34]. Tetramer składa się zatem z dwóch niemalże samodzielnych dimerów (A, B) i (C, D) wzajemnie powiązanych dwukrotną pseudoosią [31]. Na każdy z czterech monomerów przypada kofaktor – fosforan pirydoksalu (PLP) kowalencyjnie przyłączony do Lys212 znajdującej się w miejscu aktywnym – kofaktor tworzy z aminokwasem wiązanie typu zasady Schiffa [61]. Grupa fosforanowa PLP z danego monomeru tworzy wiązania wodorowe z Ser89, Gly90 i Leu91 tej samej podjednostki. Innym ważnym mechanizmem stabilizującym wiązanie PLP jest równoległe ułożenie Tyr114 do pierścienia aromatycznego pirydoksalu, które blokuje PLP we wnętrzu miejsca aktywnego poprzez wzajemne oddziaływanie  $\pi - \pi$  orbitali tych dwóch pierścieni aromatycznych [31]. W obrębie miejsca aktywnego tworzone są dwie pętle: Thr211 – Met214 i Met110 – Asn118, które na powierzchni każdej podjednostki tworzą głębokie wgłębienia ze zlokalizowanym w nich kofaktorem – to ugrupowanie jest miejscem właściwej reakcji. Reakcja enzymatyczna polega na zerwaniu wiązania kowalencyjnego między Lys212 a PLP, co silnie uzależnione jest od dokładnego położenia i orientacji reszt Thr60-Thr21-Lys212-PLP-Thr114 [31].

Po usunięciu PLP, szczelina wraz z miejscem aktywnym przechodzi duże zmiany konformacyjne prowadzące do destabilizacji samodzielnych dimerów. Odkrycie to wyjaśnia znaczenie złożenia dimerów w bardziej stabilną strukturę tetrameru. Trwałość połączeń międzydomenowych warunkowana jest brakiem występowania między nimi reszt aminokwasowych zaangażowanych w zmiany konformacyjne zachodzące podczas reakcji enzymatycznej [64].

## GEN dla CTH

Początkowo, podczas badania hybryd komórek somatycznych, gen kodujący ludzką CTH przypisywany był do chromosomu 16 [15]. Po latach dokładnie określono jego lokalizację. Gen znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 1 (1p31.1) i składa się z 13 eksonów i 12 intronów (wg NCBI: NG\_008041.1). U człowieka, w wyniku alternatywnego składania, powstają 3 izoformy CTH różniące się liczbą par nukleotydów (izoforma 1, najdłuższa – 2140 pz; izoforma 2 – 2008 pz; izoforma 3 – 2044 pz) (ryc. 3) oraz prowadzące do powstania białka różniącego się ilością aminokwasów (odpowiednio poszczególne izoformy dają produkty o długości: 405, 361 i 373 aminokwasów).



**Ryc. 3.** Warianty transkryptu CTH (wg NCBI)

$$\begin{array}{ccccc} ^-\text{OOCCHNH}_3^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH} + ^-\text{OOCCHNH}_3^+\text{CH}_2\text{SH} \rightarrow ^-\text{OOCCHNH}_3^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{NH}_3^+ + \text{CHCOO}^- + \text{H}_2\text{S} \\ \text{L-homocysteina} & & \text{L-cysteina} & & \text{L-cystationina} \end{array}$$

Cystationinuria dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny, bez charakterystycznych cech patologicznych. Choroba charakteryzuje się nieprawidłowym gromadzeniem cystationiny osoczowej, co prowadzi do zwiększonego jej wy-

dalania z moczem. Ze względu na jej niejednorodność i szeroki zakres powiązanych chorób, cystationuria uważana jest za łagodną nieprawidłowość biochemiczną [44]. Badania przesiewowe próbek moczu noworodków wykazały występowanie cystationurii z częstością 1 na 14 000 żywych urodzeń [74], z nieco mniejszą częstością udokumentowane zostało to również przez Wilckena i wsp. [72] oraz Lemieux i wsp. [33].

Wang i Hegele [69] określili 4 warianty choroby, przeprowadzili sekwencję genu CTH u 4 niespokrewnionych pacjentów z cystationinurią i zidentyfikowali dwie mutacje nonsensowne (ekson 8: c.940-941delCT; ekson 11: c.1220delC) i dwie mutacje zmiany sensu (ekson 2: c.356C>T (T67I); ekson 7: c.874C>G (Q240E)). Wśród pacjentów dotkniętych tym schorzeniem znajdowały się zarówno osoby będące homozygotami, jak również heterozygotami. Wang i Hegele zidentyfikowali również niesynonimiczny polimorfizm w eksonie 12 – tranzycja w sekwencji cDNA c.1364G>T prowadząca do zamiany seryny w pozycji 403 na izoleucynę (S403I), mutacja obecna w 4 grupach etnicznych [69]. Następnie u 496 osób rasy kaukaskiej zbadano powiązanie genotypu S403I genu CTH z całkowitym stężeniem homocysteiny w osoczu (tHcy) [70]. Zaobserwowano związek między homozygotycznością genu CTH (1364T/T), a podwyższonym stężeniem tHcy.

#### WŁAŚCIWOŚCI KATALITYCZNE I ROLA BIOLOGICZNA CTH – METABOLITY SZLAKU TRANSULFURACJI: CYSTATIONINA, CYSTEINA, $H_2S$

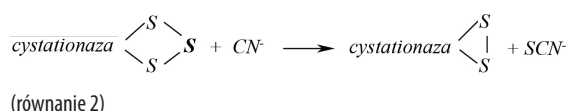
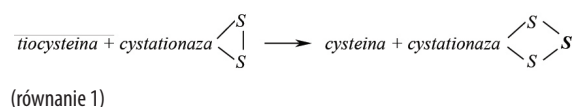
Ssaki nie potrafią syntetyzować L-metioniny, więc musi być ona dostarczana z pożywieniem. W organizmie metionina ulega demetylacji i powstaje L-homocysteina, która jest ważnym ogniwem cyklu aktywnego metylu, ponieważ może ulegać ponownej remetylacji do metioniny pod wpływem zależnej od witaminy  $B_{12}$  syntazy metioniny i donora metylu  $N^5$ -metylotetrahydrofolianu. Może też ulegać kondensacji z L-seryną tworząc L-cystationinę (ryc. 4) [66]. Przemiana L-homocysteiny w L-cysteinę, z powstaniem L-cystationiny – metabolitu przejściowego, katalizowana jest przez  $\beta$ -syntazę cystationinową (CBS) oraz CTH. L-cysteina jest endogenym aminokwasem siarkowym wytwarzanym z metioniny z udziałem ATP w procesie transsulfurylacji atomu siarki z homocysteiny na serynę [18] (ryc. 1).

L-cysteina ze względu na obecność grupy tiolowej (-SH) ma, w wyniku utleniania, zdolność tworzenia mostków disiarczkowych wpływając na strukturę trzeciorzędową białek, w skład których wchodzi. L-cysteina jest ponadto składnikiem wielu innych biologicznie ważnych związków, w tym: koenzymu A, GSH, metalotioneiny (ryc. 1), stanowiąc donor aktywnej grupy tiolowej w reakcjach redox [38]. Wewnątrzkomórkowe zahamowanie aktywności CTH może się stać przyczyną zablokowania szlaku metabolicznego prowadzącego do powstania L-cysteiny (ryc. 1). Steegborn i wsp. wykazali, że aktywność CTH w ludzkich hepatocytach jest znacznie mniejsza w porównaniu z aktywnością tego enzymu w hepatocytach szczurzych [61]. Przypuszcza się więc, że CTH jest czynnikiem ograniczającym syntezę GSH w wątrobie człowieka przez limitowanie dostępności L-cysteiny [12], co ostatecznie może być przyczyną uszkodzeń wątroby pod wpływem al-

koholu [61]. U pacjentów dotkniętych marskością wątroby obserwuje się spadek stężenia GSH, czemu towarzyszy hipermetioninemia [23], a u chorych na AIDS obniżeniu stężenia GSH towarzyszy również mała aktywność CTH [39].

CTH, jak wykazali Chiku i wsp., katalizuje reakcje:  $\alpha$ -,  $\gamma$ -eliminacji lub  $\alpha$ -,  $\beta$ -eliminacji oraz  $\beta$ -podstawienia,  $\gamma$ -podstawienia lub  $\beta$ - i  $\gamma$ -podstawienia (ryc. 4) [10]. CTH jest głównym enzymem w procesach katabolizmu L-cystationiny [34,61], katalizuje również asymetryczne rozszczepienie cystyny do tiocysteiny, przekształcaną następnie w bardziej stabilną tiocystynę – trisiarczkowy analog oraz pirogronian i amoniak [7,62].

CTH może również uczestniczyć w powstawaniu (równanie 1) i przenoszeniu (równanie 2) siarki sulfanowej (S – atomy siarki sulfanowej) na różne akceptory, np. CN – uczestnicząc tym samym w endogennej detoksykacji cyjanku [53,77]. Atomy siarki przenoszone są przez tworzenie trisiarczku w centrum aktywnym enzymu [82]. Co więcej, CTH w obecności L-cysteiny dostarcza *in vitro* siarki do tworzenia klastrów żelazowo-siarkowych (Fe-S) u *Escherichia coli* [57].



CTH katalizuje reakcje, których produktami są związki zawierające siarkę sulfanową i  $H_2S$  (ryc. 4) [68]. Występujące w układach biologicznych związki zawierające atom siarki sulfanowej to siarka elementarna ( $S^0$ ), np.: związana z białkami, tiosiarczan ( $SSO_3^{2-}$ ), tiosulfoniany ( $RS(O)_2S^-$ ), politioniany ( $-O_3S-S_x-SO_3^-$ ), nadsiarczki ( $R-S-S-$ ), np.: tiocysteina, białkowe nadsiarczki, poliasiarczki ( $R-S-S_x-S-R$ ), np.: tiocystyna, białkowe poliasiarczki.

Transferazy siarkowe, ze względu na obecność grup-SH w centrach aktywnych, mogą lokalnie przeciwdziałać stresowi oksydacyjnemu [50,76]. W obecności zwiększonego poziomu reaktywnych form tlenu grupy -SH mogą ulegać odwracalnemu utlenieniu do -SOH, natomiast w obecności GSH i/lub zredukowanej tioredoksyny mogą być odtwarzane [45].

#### SIARKOWODÓR

$H_2S$  jest syntetyzowany endogennie z L-cysteiny, w reakcjach katalizowanych przez dwa enzymy, których kofaktorem jest PLP:  $\beta$ -syntazę cystationinową (CBS, EC 4.2.1.22) i CTH (EC 4.4.1.1) (ryc. 1). W tworzeniu  $H_2S$  ma również udział transferaza siarkowa 3-merkaptopirogronianu (MST, EC 2.8.1.2) [27,42,58,80]. Przy dostatecznym stężeniu cysteiny, każdy z wymienionych enzymów może syn-

tetyzować  $H_2S$ , natomiast przy braku cysteiny konieczny jest udział obydwu enzymów, CBS i CTH, a substratem do wytwarzania  $H_2S$  staje się homocysteina, która powstaje z przekształcania metioniny (ryc. 1). MST syntetyzuje  $H_2S$  z L-cysteiny, poprzez reakcję katalizowaną przez transaminazę cysteinową (CTA) prowadzącą do powstania 3-merkaptopirogronianu (ryc. 1).

Kamoun i Kimura wykazali tworzenie  $H_2S$  w wątrobie, enterocytach, nerkach i mięśniach gładkich – głównie dzięki aktywności CTH oraz jego rolę, wraz z tlenkiem azotu, w regulacji napięcia mięśni gładkich [25,26].  $H_2S$  jest wytwarzany w mięśniach gładkich przewodu pokarmowego przez CTH i CBS [18]. W tkance nerwowej głównym enzymem odpowiedzialnym za syntezę  $H_2S$  jest CBS, podczas gdy CTH odgrywa większą rolę w układzie krążenia [4,14,63,64]. Efektem działania  $H_2S$  *in vitro* jest rozszerzenie naczyń krwionośnych przez aktywację ATP-zależnych kanałów potasowych w komórkach mięśniówki naczyń [63]. Patel i wsp. wykazali, że  $H_2S$  może być również syntetyzowany endogennie w reakcjach katalizowanych przez CTH i CBS w macicy, łożysku, błonach płodowych szczura oraz w łożyskach ludzkich [51]. Endogenne  $H_2S$ , aktywując kanały potasowe zależne od ATP, reguluje miejscowo kurczliwość błony mięśniowej macicy u kobiet w ciąży. Obniżenie ekspresji genu CBS po rozpoczęciu akcji porodowej sprzyja wydajniejszej/lepszej kurczliwości macicy [85]. Fu i wsp. w badaniach przeprowadzonych na mysich i szczurzych sercach wykazali, że głównym enzymem odpowiedzialnym za wytwarzanie  $H_2S$  jest CTH, natomiast nie udało się zidentyfikować białka dla CTH z wykorzystaniem techniki Western-blot [21].

Istnieją doniesienia wskazujące, że zwiększony poziom  $H_2S$  towarzyszy chorobom związanym ze stanem zapalnym, szokiem septycznym, udarem mózgu, a także jest zwiększony u pacjentów z zespołem Downa [37]. Tworzenie  $H_2S$  w komórkach może być hamowane przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs) i aspirynę [18], inhibitory syntazy NO [86] oraz inhibitory CTH [43]. Przewlekłe podawanie inhibitorów CTH, takich jak  $\beta$ -cyanoalanina [61,64] powoduje hamowanie syntezy  $H_2S$  i wzrost ciśnienia tętniczego krwi [4,25]. Badania przeprowadzone przez Flannigan i wsp. wykazały, że w obszarach uszkodzenia błony śluzowej w wyniku wrzodziejącego zapalenia jelita zaobserwowano wyraźny wzrost syntezy  $H_2S$  przez CTH, CBS oraz MST [20]. Zwiększenie stężenia  $H_2S$  znacznie przyspieszało regenerację tkanki objętej procesem zapalnym. Wyniki tych badań dają podstawę do szukania nowych rozwiązań

w terapii przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Crohna. W zwierzęcym modelu uszkodzeń alkoholowych błony śluzowej żołądka stwierdzono wyższą ekspresję CTH w błonie śluzowej żołądka w porównaniu do grupy kontrolnej, która otrzymywała jako placebo sól fizjologiczną [41]. Badania Yanga i wsp. dostarczyły bezpośrednich dowodów, że  $H_2S$  jest endogennie tworzonym związkiem mającym wpływ na rozszerzanie naczyń i regulację ciśnienia krwi [84]. Wykazali, że  $H_2S$  wytwarzany jest przez CTH, a myszy pozbawione genu CTH wykazywały znacznie obniżony poziom  $H_2S$ , nadciśnienie tętnicze i obniżenie, zależne od  $H_2S$ , zdolności do relaksacji śródbłonna naczyń. Nadekspresja genu kodującego CTH w komórkach HEK-293 prowadziła do zwiększonego wytwarzania  $H_2S$ , skorelowanego z zahamowaniem proliferacji, aktywacją zewnątrzkomórkowej regulatorowej kinazy ERK (extracellular regulatory kinase) i białka p21<sup>WAF1/CIP1</sup> (inhibitor kinaz zależnych od cyklin) [83]. Zmiatacz  $H_2S$  – methemoglobina – częściowo, ale znacząco znosiła antyproliferacyjny efekt CTH. Zdolność układu CTH/ $H_2S$  do hamowania wzrostu komórkowego podsuwa możliwość wpływania na ekspresję CTH, jako nowe terapeutyczne podejście w leczeniu niektórych chorób [83].  $H_2S$  może również odgrywać rolę w ochronie antyoksydacyjnej neuronów w stresie oksydacyjnym, ponieważ ma wpływ na wzrost aktywności syntetazy  $\gamma$ -glutamylcysteinowej ( $\gamma$ -GCS), a przez to na wzrost stężenia GSH [28].

## PODSUMOWANIE

CTH jest enzymem bardzo rozpowszechnionym w świecie organizmów żywych. Jest enzymem o dużym znaczeniu biologicznym, pomagającym utrzymać homeostazę L-cysteiny i GSH w komórkach, stabilizuje homeostazę wapnia utrzymując odpowiedni status redox w komórce [3,9]. Oprócz ważnej roli w katabolizmie cystationiny, CTH katalizuje reakcje  $\alpha$  – i  $\beta$ -eliminacji, reakcje  $\alpha$  – i  $\gamma$ -eliminacji, reakcje  $\beta$  – i  $\gamma$ -podstawienia oraz reakcje, w których powstają związki zawierające siarkę sulfanową i  $H_2S$ . CTH jest transferazą siarkową, która w miejscu aktywnym ma reszty cysteinowe odpowiedzialne za stabilizację struktury enzymu i jego funkcję.  $H_2S$ , powstający z jej udziałem, pełni ważną rolę w regulacji procesów fizjologicznych, stanu zapalnego czy proliferacji komórek. Mutacje genu CTH prowadzą do znacznej kumulacji cystationiny w wątrobie, nerkach, mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym, co w konsekwencji prowadzi do cystationinurii, zwiększonego wydalania cystationiny z moczem i wzrostu stężenia L-cysteiny w osoczu.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Adams H., Teertstra W., Koster M., Tommassen J.: PspE (phage-shock protein E) of *Escherichia coli* is a rhodanese. FEBS Lett., 2002; 518: 173-176
- [2] Agboola F.K., Fagbohunka B.S., Adenuga G.A.: Activities of thio-sulphate and 3-mercaptopyrivate-cyanide-sulphurtransferases in polutry birds and fruit bat. J. Biol. Sci., 2006; 6: 833-839
- [3] Bellomo G., Orrenius S.: Altered thiol and calcium homeostasis in oxidative hepatocellular injury. Hepatology, 1985; 5: 876-882
- [4] Beltowski J.: Siarkowodór jako biologicznie aktywny mediator w układzie krążenia. Postępy Hig. Med. Dośw., 2004; 58: 285-291
- [5] Binkley F.: Enzymatic cleavage of thioethers. J. Biol. Chem., 1950; 186: 287-296
- [6] Boyles A.L., Wilcox A.J., Taylor J.A., Shi M., Weinberg C.R., Meyer K., Fredriksen A., Ueland P.M., Johansen A.M., Drevon C.A., Jugessur A., Trung T.N., Gjessing H.K., Vollset S.E., Murray J.C., Christensen K., Lie R.T.: Oral facial clefts and gene polymorphisms in metabolism of

- folate/one-carbon and vitamin A: a pathway-wide association study. *Genet. Epidemiol.*, 2009; 33: 347-255
- [7] Cavallini D., Mondovi B., De Marco C., Scioscia-Santoro A.: The mechanism of desulphydration of cysteine. *Enzymologia*, 1962; 24: 253-260
- [8] Chatagner F., Jolles-Bergeret B., Trautmann O.: Thyroid hormones and desulfuration enzymes of L-cysteine in the rat liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 1962; 59: 744-746
- [9] Chawla R.K., Lewis F.W., Kutner M.H., Bate D.M., Roy R.G., Rudman D.: Plasma cysteine, cystine, and glutathione in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1984; 87: 770-776
- [10] Chiku T., Padovani D., Zhu W., Singh S., Vitvitsky V., Banerjee R.: H<sub>2</sub>S biogenesis by human cystathionine  $\gamma$ -lyase leads to the novel sulfur metabolites lanthionine and homolanthionine and is responsive to the grade of hyperhomocysteinemia. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 11601-11612
- [11] Cooper A.J.: Biochemistry of sulfur-containing amino acids. *Annu. Rev. Biochem.*, 1983; 52: 187-222
- [12] Czubak J., Wróbel M., Jurkowska H.: Cystathionine  $\gamma$ -lyase (EC 4.4.1.1): an enzymatic assay of  $\alpha$ -ketobutyrate using lactate dehydrogenase. *Acta Biol. Cracov.*, 2002; 44: 113-117
- [13] Dobric N., Limsowtin G.K., Hillier A.J., Dudman N.P., Davidson B.E.: Identification and characterization of a cystathionine  $\beta/\gamma$ -lyase from *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris* MG 1363. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2000; 182: 249-254
- [14] Dominy J.E., Stipanuk M.H.: New roles for cysteine and transsulfuration enzymes: production of H<sub>2</sub>S, a neuromodulator and smooth muscle relaxant. *Nutr. Rev.*, 2004; 62: 348-353
- [15] Donald L.J., Wang H.S., Hamerton J.L.: Assignment of the gene for cystathionase (CYS) to human chromosome 16. (Abstract) *Cytogenet. Cell Genet.*, 1982; 32: 268
- [16] Erickson P.F., Maxwell I.H., Su L.J., Baumann M., Glode L.M.: Sequence of cDNA for rat cystathionine gamma-lyase and comparison of deduced amino acid sequence with related *Escherichia coli* enzymes. *Biochem. J.*, 1990; 269: 335-340
- [17] Fernandez J., Horvath A.: The role of thyroid hormones in transsulfuration. I. Inhibition of cystathionase by thyroxine. *Enzymologia*, 1963; 26: 113-124
- [18] Fiorucci S., Antonelli E., Distrutti E., Rizzo G., Mencarelli A., Orlandi S., Zano R., Renga B., Di Sante M., Morelli A., Cirino G., Wallace J.L.: Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury cause by anti-inflammatory non-steroidal drugs. *Gastroenterology*, 2005; 129: 1210-1224
- [19] Fiorucci S., Distrutti E., Cirino G., Wallace J.L.: The emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterology*, 2006; 131: 259-271
- [20] Flannigan K.L., Ferraz J.G., Wang R., Wallace J.L.: Enhanced synthesis and diminished degradation of hydrogen sulfide in experimental colitis: a site-specific, pro-resolution mechanism. *PLOS ONE*, 2013; 8: e71962
- [21] Fu M., Zhang W., Yang G., Wang R.: Is cystathionine gamma-lyase protein expressed in the heart? *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 428: 469-474
- [22] Gaull G., Sturman J.A., Riih  N.C.: Development of mammalian sulfur metabolism: absence of cystathionase in human fetal tissues. *Pediatr. Res.*, 1972; 6: 538-547
- [23] Hortowitz J.H., Rypins E.B., Henderson J.M., Heymsfield S.B., Moffit S.D., Bain R.P., Chawla R.K., Bleier J.C., Rudman D.: Evidence for impairment of transsulfuration pathway in cirrhosis. *Gastroenterology*, 1981; 81: 668-675
- [24] Ischii I., Akahoshi N., Yu X-N., Kobayashi Y., Namekata K., Komaki G.: Murine cystathionine  $\gamma$ -lyase: complete cDNA and genomic sequences, promoter activity, tissue distribution and developmental expression. *Biochem. J.*, 2004; 381: 113-123
- [25] Kamoun P.: H<sub>2</sub>S, a new neuromodulator. *Med. Sci.*, 2004; 20: 697-700
- [26] Kimura H.: Hydrogen sulfide as a biological mediator. *Antioxid. Redox Signal.*, 2005; 7: 778-780
- [27] Kimura H., Shibuya N., Kimura Y.: Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxid. Redox Signal.*, 2012; 17: 45-57
- [28] Kimura Y., Kimura H.: Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J.*, 2004; 18: 1165-1168
- [29] Koj A.: Mechanism of thiosulfate oxidation in animal tissues. *Postępy Biochem.*, 1969; 15: 357-369
- [30] Koj A., Frendo J.: The activity of cysteine desulphhydrase and rhodanase in animal tissues. *Acta Biochim. Pol.*, 1962; 9: 373-379
- [31] Kraus J.P., Hašek J., Ko ich V., Collard R., Venezia S., Jano ikov  B., Wang J., Stabler S.P., Allen R.H., Jakobs C., Finn C.T., Chien Y.H., Hwu W.L., Hegele R., Mudd S.H.: Cystathionine  $\gamma$ -lyase: clinical, metabolic, genetic, and structural studies. *Mol. Genet. Metab.*, 2010; 97: 250-259
- [32] Kreuger K., Koch K., J hling A., Tepel M., Scholze A.: Low expression of thiosulfurtransferase (rhodanase) predicts mortality in hemodialysis patients. *Clin. Biochem.*, 2010; 43: 95-101
- [33] Lemieux B., Auray-Blais C., Giguere R., Shapcott D., Scriver C.R.: Newborn urine screening experience with over one million infants in the Quebec network of genetic medicine. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1988; 11: 45-55
- [34] Levonen A.L., Lapatto R., Saksela M., Raivio K.O.: Human cystathionine  $\gamma$ -lyase: developmental and *in vitro* expression of two isoforms. *Biochem. J.*, 2000; 347: 291-295
- [35] Li Y., Zhao Q., Liu X.L., Wang L.Y., Lu X.F., Li H.F., Chen S.F., Huang J.F., Gu D.F.: Relationship between cystathionine gamma-lyase gene polymorphism and essential hypertension in Northern Chinese Han population. *Chin. Med. J.*, 2008; 121: 716-720
- [36] Lu Y., O'Dowd B.F., Orrego H., Israel Y.: Cloning and nucleotide sequence of human liver cDNA encoding for cystathionine  $\gamma$ -lyase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992; 189: 749-758
- [37] Łowicka E., Bełtowski J.: Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) – the third gas of interest for pharmacologist. *Pharmacol. Rep.*, 2007; 59: 4-24
- [38] Mani S., Yang G., Wang R.: A critical life-supporting role for cystathionine  $\gamma$ -lyase in the absence of dietary cysteine supply. *Free Radic. Biol. Med.*, 2011; 50: 1280-1287
- [39] Martin J.A., Sastre J., De la Asuncion J.G., Pallard  F.V., Vi a J.: Hepatic  $\gamma$ -cystathionase deficiency in patients with AIDS. *JAMA*, 2001; 285: 1444-1445
- [40] Matsuo Y., Greenberg D.M.: A crystalline enzyme that cleaves homoserine and cystathionine. *J. Biol. Chem.*, 1958; 230: 545-560
- [41] Medeiros J.V., Soares P.M., de Castro Brito G.A., de Souza M.H.: Immunohistochemical approach reveals localization of cystathionine- $\gamma$ -lyase and cystathionine- $\beta$ -synthetase in ethanol-induced gastric mucosa damage in mice. *Arq. Gastroenterol.*, 2013; 50: 157-160
- [42] Mikami Y., Shibuya N., Kimura Y., Nagahara N., Ogasawara Y., Kimura, H.: Thioredoxin and dihydrolipoic acid are required for 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase to produce hydrogen sulfide. *Biochem. J.*, 2011; 439: 479-485
- [43] Mok Y.Y., Atan M.S., Yoke Ping C., Zhong Jing W., Bhatia M., Moochhala S.M., Moore P.K.: Role of hydrogen sulfide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis. *Br. J. Pharmacol.*, 2004; 143: 881-889
- [44] Mudd S.H., Levy H.L., Kraus J.P.: Disorders of Transsulfuration. W: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, wyd. 8,

tom 2, red.: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, McGraw-Hill, New York, 2001: 2040-2043

- [45] Nagahara N., Katayama A.: Post-translational regulation of mercaptopyruvate sulfurtransferase via a low redox potential cysteine-sulfenate in the maintenance of redox homeostasis. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280, 34569-34576
- [46] Nagahara N., Nishino T.: Role of amino acid residues in the active site of rat liver mercaptopyruvate sulfurtransferase. CDNA cloning, overexpression, and site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 27395-27401
- [47] Nagahara N., Okazaki T., Nishino T.: Cytosolic mercaptopyruvate sulfurtransferase is evolutionarily related to mitochondrial rhodanese. Striking similarity in active site amino acid sequence and the increase in the mercaptopyruvate sulfurtransferase activity of rhodanese by site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 16230-16235
- [48] Ogasawara Y., Ishii K., Tanabe S.: Enzymatic assay of  $\gamma$ -cystathionase activity using pyruvate oxidase-peroxidase sequential reaction. *J. Biochem. Biophys. Methods*, 2002; 51: 139-150
- [49] Ogasawara Y., Isoda S., Tanabe S.: Tissue and subcellular distribution of bound and acid-labile sulfur, and the enzymic capacity for sulfide production in the rat. *Biol. Pharm. Bull.*, 1994; 17: 1535-1542
- [50] Ogasawara Y., Lacourciere G.M., Ishii K., Stadtman T.C.: Characterization of potential selenium-binding proteins in the selenophosphate synthetase system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 1012-1016
- [51] Patel P., Vatish M., Heptinstall J., Wang R., Carson R.J.: The endogenous production of hydrogen sulphide in intrauterine tissues. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2009; 7: 10
- [52] Pinto J.T., Krasnikov B.F., Cooper A.J.: Redox-sensitive proteins are potential targets of garlic-derived mercaptocysteine derivatives. *J. Nutr.*, 2006; 136, 835S-841S
- [53] Porter D.W., Nealley E.W., Baskin S.I.: *In vivo* detoxication of cyanide by cystathionine  $\gamma$ -lyase. *J. Biochem. Pharmacol.*, 1996; 52: 941-944
- [54] Rao A.M., Drake M.R., Stipanuk M.H.: Role of transsulfuration pathway and of  $\gamma$ -cystathionase activity in the formation of cysteine and sulfate from methionine in rat hepatocytes. *J. Nutr.*, 1990; 120: 837-845
- [55] Sabelli R., Iorio E., De Martino A., Podo F., Ricci A., Viticchie G., Rotilio G., Paci M., Melino S.: Rhodanese-thioredoxin system and allyl sulfur compounds. *J.*, 2008; 275, 3884-3899
- [56] Sastre J., Martin J.A., Gómez-Cabrera M.C., Pereda J., Borrás C., Pallardó F.V., Viña J.: Age-associated oxidative damage leads to absence of  $\gamma$ -cystathionase in over 50% of rat lenses: relevance in cataractogenesis. *Free Radic Biol. Med.*, 2005; 38: 575-582
- [57] Schwartz D.J., Djama O., Imlay J.A., Kiley P.: The cysteine desulfurase, IscS, has a major role in *in vivo* Fe-S cluster formation in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 9009-9014
- [58] Shibuya N., Tanaka M., Yoshida M., Ogasawara Y., Tęgawa T., Ishii K., Kimura H.: 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain. *Antioxid. Redox Signal.*, 2009; 11: 703-714
- [59] Skarżyński B., Szczepkowski T.W., Weber M.: Thiosulphate metabolism in the animal organism. *Nature*, 1959; 184: 994-995
- [60] Skarżyński B., Szczepkowski T.W., Weber M.: The metabolic state of thiosulfate. *Nature*, 1960; 189: 1007-1008
- [61] Steegborn C., Clausen T., Sandermann P., Jacob U., Worbs M., Marnikovic S., Huber R., Wahl M.C.: Kinetics and inhibition of recombinant human cystathionine  $\gamma$ -lyase. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 12675-12684
- [62] Stipanuk M.H.: Sulfur amino acid metabolism: Pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Ann. Rev. Nutr.*, 2004; 24: 539-577
- [63] Stipanuk M.H., Dominy J.E.Jr., Lee J.I., Coloso R.M.: Mammalian cysteine metabolism: new insights into regulation of cysteine metabolism. *J. Nutr.*, 2006; 136: 1652S-1659S
- [64] Sun Q., Collins R., Huang S., Holmberg-Schiavone L., Anand G.S., Tan C.H., van-den-Berg S., Deng L.W., Moore P.K., Karlberg T., Sivarman J.: Structural basis for the inhibition mechanism of human cystathionine gamma-lyase, an enzyme responsible for the production of H<sub>2</sub>S. *J. Biol. Chem.*, 2008; 284: 3076-3085
- [65] Szczepkowski T.W., Wood J.L.: The cystathionase-rhodanese system. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1967; 139: 469-478
- [66] Viña J.R., Giménez A., Corbacho A., Puertes I.R., Borrás E., García C., Barber T.: Blood sulfur-amino acid concentration reflects an impairment of liver transsulfuration pathway in patients with acute abdominal inflammatory processes. *Br. J. Nutr.*, 2001; 85: 173-178
- [67] Vina J., Sastre J., Anton V., Bruseghini L., Esteras A., Asensi M.: Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants. W: *Free Radical and Aging*, red.: I. Emerit, B. Chance, Birkhauser Verlag, Basel, 1992
- [68] Walker J., Barrett J.: Cystathionine beta-synthase and gamma-cystathionase in helminthes. *Parasitol. Res.*, 1991; 77: 709-713
- [69] Wang J., Hegele R.A.: Genomic basis of cystathioninuria (MIM 219500) revealed by multiple mutations in cystathionine gamma-lyase (CSE). *Hum. Genet.*, 2003; 112: 404-408
- [70] Wang J., Huff A., Spence J.D., Hegele R.A.: Single nucleotide polymorphism in CSE associated with variation in plasma homocysteine concentration. *Clin. Genet.*, 2004; 65: 483-486
- [71] Westley J.: Rhodanese and the sulfane pool. W: *Enzymatic basis of detoxification*, tom 2, red.: W.B. Jacoby, Academic Press, New York, 1980, 246-262
- [72] Wilcken B., Smith A., Brown D.A.: Urine screening for amino-acidopathies: is it beneficial? Results of a long-term follow-up of cases detected by screening one million babies. *J. Pediatr.*, 1980; 97: 492-497
- [73] Williams R.A., Kelly S., Mottram J.C., Coombs G.H.: 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase of *Leishmania* contains an unusual C-terminal extension and is involved in thioredoxin and antioxidant metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 1480-1486
- [74] Wong L.T., Hardwick D.F., Applegarth D.A., Davidson A.G.: Review of metabolic screening program of Children's Hospital, Vancouver, British Columbia. *Clin. Biochem.*, 1979, 12: 167-172
- [75] Wróbel M., Czubak J., Jurkowska H.: L-cysteine desulfuration in various human and mouse brain regions. *Amino Acids*, 2003; 25: 161
- [76] Wróbel M., Jurkowska H.: Menadione effect on L-cysteine desulfuration in U373 cells. *Acta Biochim. Pol.*, 2007; 54, 407-411
- [77] Wróbel M., Jurkowska H., Śliwa L., Srebro Z.: Sulfurtransferases and cyanide detoxification in mouse liver, kidney and brain. *Toxicol. Mech. Method*, 2004; 14: 331-337
- [78] Wróbel M., Ubuka T., Yao W.B., Abe T.: Effect of glucose-cysteine adduct on cysteine desulfuration in guinea pig tissues. *Physiol. Chem. Phys. Med.*, 1997; 29: 11-14
- [79] Wróbel M., Włodek L., Srebro Z.: Sulfurtransferases activity and the level of low-molecular-weight thiols and sulfane sulfur compounds in cortex and brain stem of mouse. *Neurobiology*, 1996; 4: 217-222
- [80] Yadav P.K., Yamada K., Chiku T., Koutmos M., Banerjee R.: Structure and kinetic analysis of H<sub>2</sub>S production by human mercaptopyruvate sulfurtransferase. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 20002-20013

- [81] Yamagata S., D'Andrea R.J., Fujisaki S., Isaji M., Nakamura K.: Cloning and bacterial expression of the CYS3 gene encoding cystathionine gamma-lyase of *Saccharomyces cerevisiae* and the physicochemical and enzymatic properties of the protein. *J. Bacteriol.*, 1993; 175: 4800-4808
- [82] Yamanishi T., Tuboi S.: The mechanism of the L-cystine cleavage reaction catalyzed by rat liver gamma-cystathionase. *J. Biochem.*, 1981; 89: 1913-1921
- [83] Yang G., Cao K., Wu L., Wang R.: Cystathionine  $\gamma$ -lyase overexpression inhibits cell proliferation via a  $H_2S$ -dependent modulation of ERK1/2 phosphorylation and p21<sup>Cip/WAF-1</sup>. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 49199-49205
- [84] Yang G., Wu L., Jiang B., Yang W., Qi J., Cao K., Meng Q., Mustafa A.K., Mu W., Zhang S., Snyder S.H., Wang R.:  $H_2S$  as a physiologic vasorelaxant hypertension in mice with deletion of cystathionine  $\gamma$ -lyase. *Science*, 2008; 322: 587-590
- [85] You X.J., Xu C., Lu J.Q., Zhu X.Y., Gao L., Cui X.R., Li Y., Gu H., Ni X.: Expression of cystathionine  $\beta$ -syntase i cystathionine  $\gamma$ -lyase in human pregnant myometrium and their role in the control of uterine contractility. *PLoS One*, 2011; 6: e23788
- [86] Zhong G., Chen F., Cheng Y., Tang C., Du J.: The role of hydrogen sulfide generation in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase. *J. Hypertens.*, 2003; 21: 1879-1885

---

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.