

Le rôle du sulfure d'hydrogène dans le vieillissement et les pathologies liées à l'âge

Bernard W. Perridon,¹ Henri G.D. Leuvenink,² Jan-Luuk Hillebrands,¹ Harry van Goor,¹ et Elke M. Bos^{1,3}

Article d'information de l'auteur note copyright and License information Avertissement

Cet article a été cité par [d'autres](#) articles de PMC.

Abstrait

Quand les humains vieillissent, ils éprouvent la perte inévitable et progressive de la fonction physiologique, menant finalement à la mort. La recherche sur le vieillissement se concentre en grande partie sur l'identification des mécanismes impliqués dans le processus de vieillissement. Plusieurs théories de vieillissement proposées ont été récemment combinées comme « caractéristiques du vieillissement ». Ces caractéristiques décrivent (patho-) processus physiologiques qui, une fois perturbés, déterminent le phénotype vieillissant. Des données probantes probantes montrent un rôle potentiel pour le sulfure d'hydrogène (H_2S) dans la régulation du vieillissement.

Aujourd'hui, H_2S est reconnu comme une molécule de signalisation produite endogènement avec divers effets physiologiques (patho-). H_2S est impliqué dans plusieurs maladies, y compris les pathologies liées au vieillissement. Dans cette revue, les effets connus, supposés et hypothétiques du sulfure d'hydrogène sur le processus de vieillissement seront discutés en passant en revue ses actions sur les caractéristiques du vieillissement et sur plusieurs pathologies liées à l'âge.

Introduction

Au cours des dernières décennies, l'espérance de vie humaine mondiale a considérablement augmenté [1]. Ceci, combiné à plusieurs autres facteurs, a conduit à une augmentation spectaculaire et continue de la proportion de la population humaine mondiale âgée de plus de 60 ans [2]. Par conséquent, le nombre de personnes qui connaissent une détérioration de la santé liée à l'âge augmente, ce qui causera un lourd fardeau au système de soins de santé [2]. La détérioration de l'intégrité physiologique entraîne une incidence accrue de pathologies humaines majeures et augmente la probabilité de décès [1, 3]. L'âge demeure le principal facteur de risque de développement de pathologies débilitantes et potentiellement mortelles liées à l'âge telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète sucré de type 2 et les troubles neurodégénératifs, y compris la démence [1–4]. Il est donc essentiel de comprendre ce qui cause le vieillissement et la façon dont le vieillissement et les maladies liées à l'âge sont interdépendants. Cela a conduit à un intérêt accru pour la recherche sur le vieillissement et a fait du vieillissement en santé un sujet d'actualité dans la recherche.

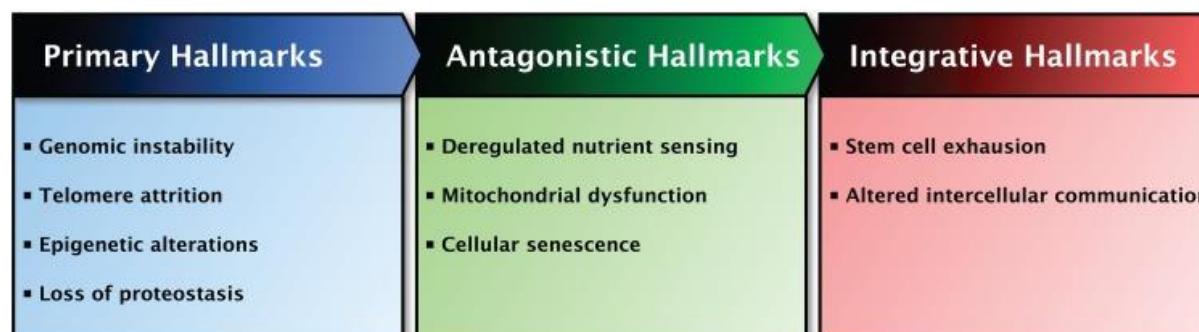
La recherche sur le processus de vieillissement d'organismes modèles parfois éloignés – y compris la levure, les nématodes, les mouches, les souris et les humains – a mené à l'idée que la régulation de la durée de vie et le vieillissement sont modulés par des mécanismes communs et conservés chez de nombreuses espèces, sinon toutes [3, 5]. La découverte que le sulfure d'hydrogène exogène (H_2S) prolonge la durée de vie du nématode *Caenorhabditis elegans* [6] a conduit à de nouvelles idées dans son rôle dans la santé et la maladie, suggérant une relation entre H_2S et le vieillissement [7]. Cette molécule gazeux n'a été considérée comme physiologiquement pertinente que dans les années 1990. Depuis lors, de plus en plus de preuves ont montré ses effets bénéfiques dans plusieurs modèles de maladies, y compris les pathologies liées à l'âge [8]. La baisse dépendante de l'âge du plasma H_2S Les niveaux de S trouvés chez les sujets humains âgés de 50 à 80 ans soutiennent le lien entre H_2S et le vieillissement [9]. Toutefois, la relation précise entre H_2S et le vieillissement est encore largement inconnu que le rôle de H_2S dans le processus de vieillissement ainsi que les effets du vieillissement sur le métabolisme de H_2S ne sont pas encore pleinement compris [8, 10]. Cet examen décrit les connaissances actuelles sur la relation entre le sulfure d'hydrogène et le vieillissement afin de déterminer les effets bénéfiques potentiels du sulfure d'hydrogène dans le vieillissement et les pathologies liées à l'âge.

LE PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est la perte progressive de la fonction physiologique qui émerge lorsque les organismes vieillissent, avec la mort de l'organisme comme conséquence ultime et inévitable [1, 3, 11]. Les symptômes classiques du vieillissement humain incluent le grisonnement et la perte de cheveux, la perte d'audition et de vue, la fertilité réduite, l'échec de système immunitaire et la perte de cognition [2]. Ces symptômes classiques diminuent la qualité de vie de la plupart des personnes âgées, mais sont généralement acceptés comme des conséquences inévitables du vieillissement. On croit que ces symptômes résultent d'accumulations de lésions cellulaires dépendantes du temps, ce qui entraîne une perte graduelle de la fonction au niveau moléculaire, cellulaire, tissulaire et de l'organisme [12, 13]. On pense qu'une variété d'altérations moléculaires, biochimiques et métaboliques se produisant au niveau cellulaire causent ces pertes fonctionnelles [2]. Pendant de nombreuses années, la recherche sur le vieillissement s'est largement concentrée sur l'identification des mécanismes cellulaires sous-jacents afin de trouver de nouvelles cibles médicamenteuses pour moduler le processus de vieillissement et atteindre un vieillissement en bonne santé en retardant l'apparition de pathologies liées à l'âge [3]. Cette approche a mené à des allégations non fondées et opposées pour des remèdes potentiels par opposition à la recherche axée sur la maladie [14]. Il s'est avéré que les processus de vieillissement sont très complexes avec de nombreux mécanismes et voies impliqués. Plusieurs théories et mécanismes expliquant la biologie du vieillissement ont été proposés [2]. Ces théories ne s'excluent pas mutuellement et les tentatives de les unir en une seule théorie n'ont pas encore abouti. Par conséquent, les voies moléculaires et cellulaires généralement considérées comme contribuer au processus de vieillissement ont été classées et proposées comme les « caractéristiques du vieillissement » [15].

Caractéristiques du vieillissement

Au total, neuf caractéristiques du vieillissement ont été proposées qui, ensemble, sont pensés pour déterminer le phénotype vieillissant (Figure [\(Figure1\)1](#)) [15]. Les critères pour les caractéristiques sont que chaque marque doit se manifester pendant le vieillissement normal et que son intervention expérimentale devrait à la fois accélérer ou retarder le processus normal de vieillissement, selon l'intervention [15]. Cependant, toutes les caractéristiques ne répondent pas actuellement à tous les critères car l'amélioration du processus de vieillissement n'est pas toujours couronnée de succès [15]. Les caractéristiques sont interconnectées, ce qui rend difficile de déterminer la contribution relative de chaque marque au vieillissement. Il y a un certain degré de hiérarchie entre les caractéristiques du vieillissement et, par conséquent, elles sont divisées en trois catégories : les caractéristiques primaires, antagonistes et intégratives [15]. Les principales caractéristiques, *y compris l'instabilité génomique, l'attrition des télosomes, les altérations épigénétiques et la perte de protostasie*, sont considérées comme la principale cause de dommages au niveau cellulaire qui s'accumule progressivement avec le temps. En réponse, les caractéristiques antagonistes qui sont principalement bénéfiques et atténuer les dommages peuvent devenir délétère eux-mêmes, contribuant progressivement au vieillissement. *La détection nutritive déréglementée, le dysfonctionnement mitochondrial et la sénescence cellulaire* appartiennent à cette catégorie. Enfin, les caractéristiques intégratives apparaissent lorsque les mécanismes homéostatiques tissulaires ne peuvent pas compenser les dommages causés par les deux catégories précédentes. Les marques de hall intégrative, *l'épuisement des cellules souches et la communication intercellulaire altérée*, sont en fin de compte responsables des déclins fonctionnels liés à l'âge [15]. Les neuf caractéristiques du vieillissement et les effets de H₂S sur chaque marque de fabrique sera discuté de manière exhaustive dans cet examen.



[Figure 1](#)

Aperçu des caractéristiques du vieillissement et de leurs interactions fonctionnelles

Les neuf caractéristiques proposées du vieillissement sont classées en fonction des caractéristiques communes et de leur contribution au vieillissement. Panneau gauche : Les principales caractéristiques du vieillissement sont les caractéristiques considérées comme la principale cause de dommages cellulaires. Panneau intermédiaire : Les caractéristiques antagonistes du vieillissement sont les caractéristiques considérées comme faisant partie des réponses compensatoires ou antagonistes aux dommages. Ces caractéristiques atténuent d'abord les dommages, mais peuvent éventuellement devenir délétère elles-mêmes. Panneau droit : Les caractéristiques intégratives du vieillissement sont le résultat final des deux catégories précédemment décrites et sont en fin de compte responsables du déclin fonctionnel associé au vieillissement. Les interactions entre les catégories sont indiquées en haut des panneaux.

GASOTRANSMETTEURS

Comme la recherche sur le vieillissement est aussi ancienne que les collines, elle a été témoin de l'émergence de plusieurs nouveaux domaines de recherche. Parmi eux, l'enquête sur les gasotransmetteurs : de petits émetteurs gazeux labiles et générés de façon endogène qui médient la physiologie et la maladie. L'oxyde nitrique (NO) et le monoxyde de carbone (CO) ont été les deux premiers gasotransmetteurs identifiés et, sur la base de leur biologie, plusieurs critères de classification des gasotransmetteurs ont été proposés [16]. Les gasotransmetteurs diffusent librement à travers les membranes et ont des fonctions bien définies dans la transduction du signal, agissant sur des cibles cellulaires et moléculaires spécifiques à des concentrations physiologiquement pertinentes. Leur production endogène est régulée par des substrats et des enzymes spécifiques dans les cellules mammifères et leur fonction peut être imitée par des homologues appliqués exogènement ou obtenues à partir de l'alimentation [16].

Aujourd'hui, le sulfure d'hydrogène (H_2S) est reconnu comme le troisième gasotransmetteur [8, 16]. L'importance biologique et médicale des gasotransmetteurs NO, CO et H_2S est maintenant largement reconnu. Alors que les concentrations endogènes de chaque gasotransmetteur dans la circulation ou dans les tissus sont relativement faibles, ces concentrations sont suffisantes pour exécuter leurs actions physiologiques spécifiques [17-19]. Récemment, d'autres petites molécules gazeuses ont été évaluées pour leurs candidatures en tant que gasotransmetteur et en ammoniac (NH_3) répondait à tous les critères pour les gasotransmetteurs, il devrait être classé comme le quatrième gasotransmetteur [17]. Au cours de la dernière décennie, des preuves démontrant l'importance des gasotransmetteurs pour le corps humain ont monté comme leurs capacités réglementaires dans le contrôle des fonctions physiologiques importantes, comme le tonus vasculaire, la défense contre les agents pathogènes, la neuromodulation, l'apoptose et le métabolisme énergétique, ont été montrés [20].

Malgré le fait que tous les gasotransmetteurs ont leurs propres fonctions et cibles spécifiques, il est plausible que des interactions aient lieu entre leurs rôles de signalisation [21]. En effet, les gasotransmetteurs partagent plusieurs cibles et fonctions les uns avec les autres [16, 20]. Les activités de ces objectifs communs sont toutefois modulées par différents mécanismes [8, 22, 23]. Une autre possibilité est que le résultat final des actions des gasotransmetteurs soit le même malgré le fait que différentes cibles et mécanismes ont été impliqués [17]. Des études ont également révélé des croisements entre gaso-émetteurs [22-24] de telle sorte que « chaque gaz puisse contrarier, réguler réciproquement ou potentialiser les effets cellulaires les uns des autres par leur production, leurs cibles moléculaires en aval et leurs interactions chimiques directes » [21]. Leur interconnexion complique la recherche des effets spécifiques de chaque gasotransmetteur individuel, car les effets bénéfiques observés après la modulation d'un gasotransmetteur pourraient être le résultat de sa tige croisée avec d'autres gasotransmetteurs.

SULFURE D'HYDROGÈNE

Historiquement, le sulfure d'hydrogène était connu comme un gaz toxique caractérisé par la forte odeur des œufs pourris. Jusque dans les années 1990, la recherche sur H_2S était principalement axé sur sa toxicité. Les accidents en milieu industriel ont montré le danger du gaz, car l'exposition à des concentrations élevées de H_2S a causé l'effondrement, l'inconscience et la paralysie respiratoire, et a finalement mené à la mort [25]. Depuis lors, les nouvelles connaissances ont transformé positivement la façon dont H_2S est perçu, comme des études ont découvert les fonctions physiologiques de H_2S dans les systèmes biologiques [26, 27] et a montré la production endogène de H_2S dans de nombreuses parties du corps des mammifères [8, 28]. Comme H_2S est soluble dans l'eau et les lipides, il pénètre facilement les membranes biologiques sans facilitation des canaux membranaires [29]. Le terme « H_2S » dans cette revue se réfère à H_2S et ses anions, car plus de 80% de cet acide faible se dissocie à l'anion

d'hydrosulfide (HS^-) et proton (H) au pH physiologique (pH=7,4) dans la circulation et les cellules [30]. La contribution de l'autre anion sulfuré (S^{+2-}) est négligeable dans des conditions physiologiques, car la dissociation du SH^- à S^{2-} se produit presque exclusivement à pH élevé [29, 30]. Il n'est pas possible de séparer les effets de H_2S et HS^- sur les fonctions physiologiques et les processus de signalisation puisque ces espèces coexistent à des conditions physiologiques dans les cellules et en circulation [29, 31, 32].

Sources endogènes et exogènes de H_2S

Production endogène

Le sulfure d'hydrogène est produit endogènement par la plupart des cellules mammifères par des voies enzymatiques et non enzymatiques [8, 28]. Toutefois, la contribution de la voie non enzymatique, dans laquelle le soufre élémentaire ou les polysulfides organiques sont réduits à H_2S , est petit [16, 33, 34]. Les conditions stressantes, comme l'augmentation du stress oxydatif et de l'hyperglycémie, favorisent la production à partir de cette voie [8].

La production enzymatique de H_2S dépend de trois enzymes, à savoir cystathionine γ -lyase (CST), cystathionine β -synthase (CBS) et 3-mercaptopro-pyruvate sulfurtransferase (3MST) (Figure (Figure2)2) [35, 36]. La vitamine B₆-enzymes dépendantes CBS et CSE sont normalement localisées dans le cytoplasme et se translocalisent en mitochondries dans des conditions stressantes pour promouvoir la production mitochondriale de H_2S et adénosine triphosphate (ATP) [37-39]. L'autre H₂L'enzyme productrice de S 3MST est principalement localisée dans les mitochondries et se trouve dans le cytoplasme dans une mesure mineure [40, 41].

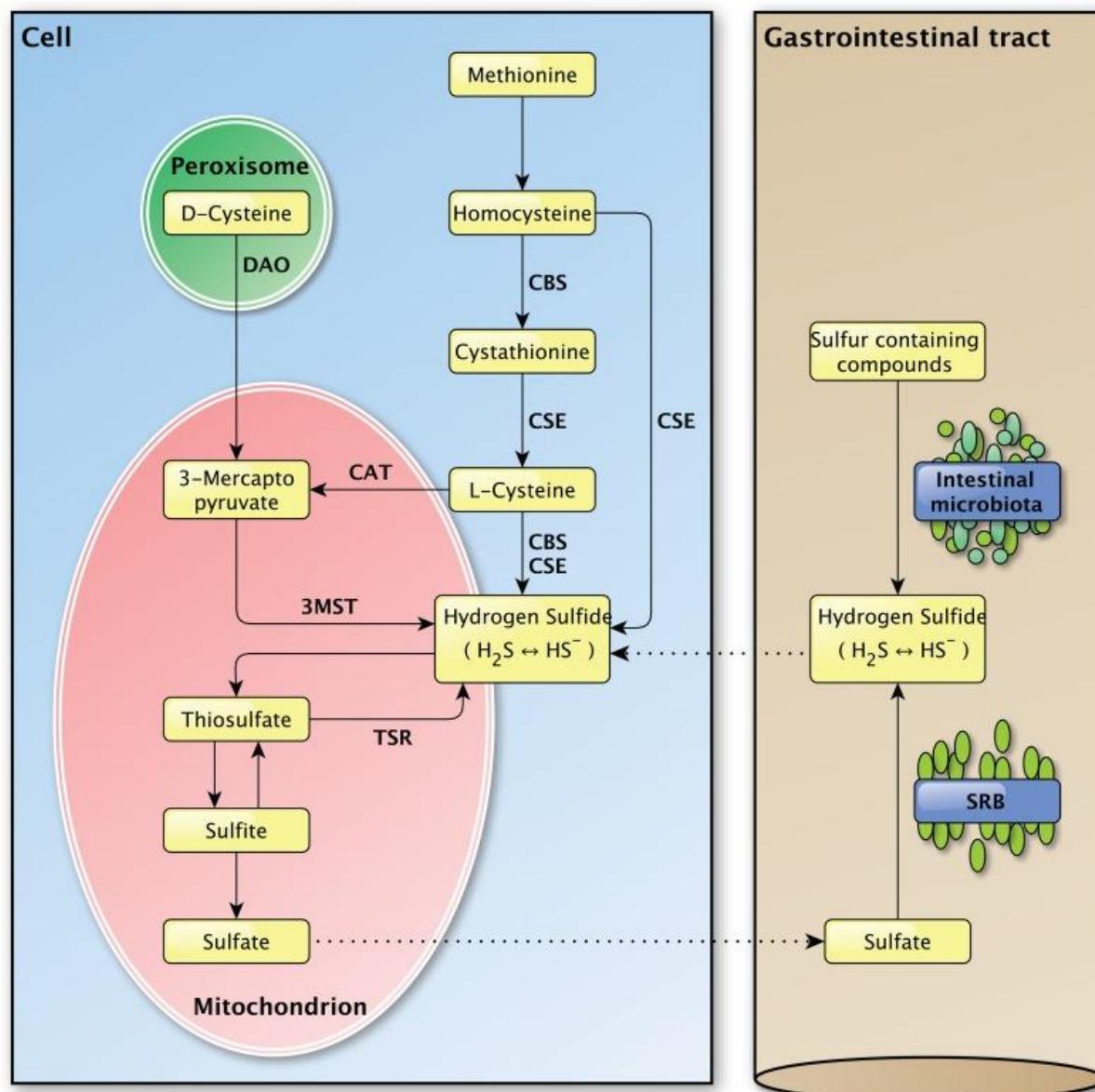


Figure 2

Vue d'ensemble du H endogène et exogène₂S production dans le corps des mammifères

Panneau gauche : La production endogène de H₂S dans les cellules mammifères. Plusieurs enzymes importantes sont mentionnées le long des flèches. Panneau droit : La production exogène de H₂S dans le tractus gastro-intestinal par le microbiote intestinal et les bactéries réducteuses de sulfate, pour lesquelles la H₂La production de S est endogène. Les lignes pointillées entre le panneau gauche et le panneau droit indiquent le transport des molécules entre les compartiments.

Les acides aminés contenant du soufre, comme la méthionine et la cystéine, sont les principaux précurseurs de la génération enzymatique de H₂S. CBS et CSE représentent la majorité des H produits endogènes₂S dans les tissus mammifères [16]. Leur expression est spécifique aux tissus et a été identifiée dans les cellules hépatiques, rénales et cérébrales, les fibroblastes cutanés et les lymphocytes [sanguins, entre autres](#) [16].

Après la conversion de la méthionine en homocystéine, CBS est tenu de former la cystathionine de l'homocystéine sur quoi le CSE convertit la cystathionine en L-cystéine, ce dernier étant le substrat clé dans la génération de H₂S. Le sulfure d'hydrogène peut également être généré directement à partir de l'homocystéine par le CSE, mais pas par CBS [42]. La L-cystéine est utilisée par CBS et le CSE pour former H₂S et par cystéine aminotransferase (CAT) pour produire 3-mercaptopyravate, le substrat principal pour H₂S production par 3MST. En présence d'oxidase d'acide aminé D (DAO), 3-mercaptopyravate peut également être produit à partir de D-cystéine dans les peroxisomes [43]. La présence d'un dithiol est requise pour 3MST afin de libérer H₂S [44]. *In vivo*, H₂S est métabolisé par méthylation dans le cytosol [16] ou par oxydation dans les mitochondries, sur quoi il est sécrète comme sulfite, thiosulfate et sulfate [36]. *In vivo*, le sulfure d'hydrogène peut être re-formé à partir de sulfite et de thiosulfate, mais pas de sulfate [39, 45].

Production exogène

Mis à part h endogène₂S production, H₂S peut être produit par des bactéries dans la bouche et le tractus gastro-intestinal (Figure [\(Figure2\).2](#)). Du point de vue de l'organisme hôte, ce H₂La production de S est exogène car elle est produite par des bactéries dans le milieu externe de l'hôte et non par cet organisme lui-même. Les bactéries réducteuses de soufre, par exemple, font partie du microbiote intestinal normal chez les personnes en bonne santé et ont été identifiées dans les excréments humains [46]. Le sulfure d'hydrogène est synthétisé par ces bactéries de alimentary en raison de leur activité métabolique dans laquelle elles utilisent le sulfate comme accepteur d'électrons terminaux [8, 47]. La principale source de ce sulfate inorganique est l'aliment, mais la sécrétion de sulfate par le tractus gastro-intestinal hôte peut également être une source importante [48]. Comme l'intestin est hautement perméable à H₂S [49], la production de fortes concentrations de H₂S par ces bactéries devrait causer des dommages graves aux tissus [50]. La production exogène de H₂S a également été suggérée de jouer un rôle dans plusieurs pathologies du tractus intestinal, comme les maladies inflammatoires de l'intestin et le cancer colorectal, mais des liens directs n'ont pas encore été établis [51-53]. On pense que la muqueuse intestinale protège le tractus gastro-intestinal contre les fortes concentrations de H₂S par un système de désintoxication spécialisé qui métabolise rapidement et efficacement H₂S au thiosulfate et au sulfate [8, 50], sur quoi le sulfate peut être sécrète [48]. Il est possible que les défauts de cette voie de désintoxication jouent un rôle dans les pathologies intestinales [49, 50]. L'importance d'un H approprié₂Le catabolisme de S est démontré dans les patients présentant l'encéphalopathie éthyl-malonique, une maladie dans laquelle le dysfonctionnement de la dioxygénase de persulfide ETHE1 a comme conséquence la pathologie multi-organe dans le cerveau, le tractus gastro-intestinal et les vaisseaux périphériques par exemple [54]. En raison de mutations dans *le gène ETHE1* [55], le catabolisme inorganique de soufre est altéré qui mène à l'accumulation de H₂S et divers H₂Effets toxiques liés à S dans différents tissus [54, 56, 57]. Diminution du H exogène₂S, en raison d'un traitement par le métronidazole antibiotique, et de l'amélioration₂S tampon, par l'administration du précurseur de glutathion N-acetylcystéine, a causé des améliorations cliniques marquées dans les patients présentant l'encéphalopathie éthylmalonique [58]. Le rôle exact de H produit exogènement₂S dans la physiologie (patho-) doit encore être déterminée et séparée des effets de H produit endogènement₂S [53].

Administration exogène

Dans des contextes expérimentaux, les niveaux de H₂S peuvent être manipulés par l'administration de H exogène₂S ou H₂S libérant des composés. Sels sulfurés-sodium, exposition au H gazeux₂S, H à libération lente₂S donneurs,

hybrides de H₂S-donneurs et substances connues, thiosulfate, analogues cystéine et modulation de l'expression ou de l'activité de H₂S Les enzymes productrices de S sont plusieurs options pour modifier H₂S Niveaux de S dans des environnements expérimentaux.

SULFURE D'HYDROGÈNE ET PHYSIOLOGIE (PATHO-)

Aujourd'hui, H₂S est reconnu comme une molécule de signalisation importante avec divers effets physiologiques (patho-)et s'est montré impliqué dans les maladies du système cardiovasculaire, le cancer et les maladies neurodégénératives [8, 10]. Les fonctions les plus étudiées de H₂S se rapportent à ses effets vasodilatoires [23, 59, 60] et sa capacité à réduire et moduler le stress oxydatif. En outre, plusieurs autres fonctions physiologiques de H₂S signalisation ont été proposés [10]. Ces études ont démontré que H₂S a le potentiel de fournir des effets bénéfiques sur la santé dans de nombreux processus (patho-)physio-logiques et pathologies liées à l'âge. Toutefois, les effets de H₂S sur le vieillissement ne sont pas si couramment étudiés. Néanmoins, les voies de la plupart – sinon de la toute – caractéristiques du vieillissement sont influencées par H₂S. Études qui ont identifié les effets de la H₂S sur ces voies sont donc pertinentes à la lumière du vieillissement et sont décrites ensuite.

SULFURE D'HYDROGÈNE ET VIEILLISSEMENT

Rôle de H₂S dans les principales caractéristiques du vieillissement

Instabilité génomique

Les gâteries exogènes et endogènes défient continuellement l'intégrité et la stabilité du génome [61]. Les organismes ont développé un réseau complexe de mécanismes de réparation, de tolérance aux dommages et de points de contrôle pour contrer la plupart des dommages causés au génome nucléaire [15, 61, 62]. Les renforcements artificiels dans ces mécanismes ont prolongé la durée de vie saine chez les souris [63] et ont été suggérés pour retarder le vieillissement [15]. Contrairement au génome nucléaire, la protection de l'ADN mitochondrial n'est pas si efficace [64] et dépend fortement des mécanismes de réparation de l'ADN nucléaire [65]. En outre, l'ADN mitochondrial est plus vulnérable aux mutations dues au microenvironnement oxydant des mitochondries et au manque d'histones protectrices sur l'ADN mitochondrial [64]. Par conséquent, les mutations et les suppressions liées au vieillissement dans le génome mitochondrial peuvent également contribuer au processus de vieillissement [66].

Outre les effets déstabilisateurs des altérations du génome nucléaire et mitochondrial, la stabilité du génome peut également être détériorée par des défauts dans l'architecture nucléaire [67]. Des altérations de la lamina nucléaire ont été détectées dans la maladie et pendant le vieillissement normal [68, 69], causant des changements dans plusieurs voies de stress [70, 71] et l'attrition des cellules souches adultes [72, 73]. La durée de vie des souris progeroid a été prolongée après que ces voies aient été restaurées [71, 74], indiquant leur importance dans le processus vieillissant.

Effet de H₂S sur la stabilité du génome

La stabilité génomique peut être affectée par H₂S, mais les données sont contradictoires. Chez les ovaires chinois de hamster, les cellules épithéliales du côlon humain et les fibroblastes pulmonaires humains, H₂S peut exercer des actions génotoxiques [75, 76]. Les fibroblastes humains traités avec NaHS ont montré une augmentation concentration-dépendante de la formation des micronucléï, indiquant des dommages d'ADN, et ont été propulsés vers l'arrestation de cycle cellulaire et la mort apoptotique par des réponses de dommages d'ADN impliquant p53, p21 et les régulateurs d'apoptose, Bax et cytochrome c [76]. H₂S était génotoxique à des concentrations de 0,25 mmol/L, ce qui est similaire à la concentration physiologique observée dans le côlon de souris (0,2-1 mmol/L [77]) et les excréments humains (0,2-3,4 mmol/L H₂S [78]) [75]. Cependant, la concentration génotoxique est beaucoup plus élevée que la concentration plasmatique humaine de H₂S (10-100 µmol/L) [79, 80]. Haut, génotoxique H₂S dans l'intestin, peut-être due à la production par des bactéries proportionnelles réducteurs de sulfate, peut jouer un rôle dans l'instabilité génomique et l'acquisition de mutations observées dans le cancer colorectal [75]. Toutefois, il faut noter que la mesure fiable de H₂S est toujours un sujet de discussion, il n'est donc pas connu si ces concentrations de plasma mentionnées sont exactes ou comparables entre les études [32, 81-85].

D'autres soulignent les effets positifs de H₂S sur la stabilité du génome. Le sulfure d'hydrogène atténue les dommages causés par l'ADN dans les cellules endothéliales humaines et les fibroblastes en augmentant la sulfhydratation MEK1 S, l'activité ERK1/2 et PARP-1 conduisant à l'activation des mécanismes de réparation des dommages à l'ADN et à la protection contre la sénescence cellulaire [86]. Le CSE/H₂La voie S est importante dans la stabilité du génome et la prolifération cellulaire, car son inhibition dans les cellules hépatométiques a diminué leur prolifération, augmenté la production ros et la perturbation mitochondrique, des dommages prononcés à l'ADN et une augmentation de l'apoptose [87]. La prolifération a diminué en raison de la baisse de l'activité ERK1/2 [87]. L'apoptose accrue après H₂L'inhibition du signal S a été associée à l'activation de p53, p21, Bax et d'autres facteurs pro-apoptotiques [87]. Ainsi, à la fois élevé [76] ainsi que faible H₂Les niveaux de S [87] peuvent induire l'apoptose. Deux autres études ont montré des effets protecteurs de la₂S contenant de l'eau [88] et un H ciblé par mitochondrique₂S donneur (AP39) [89] contre le stress oxydatif et les dommages oxydatifs d'ADN dans les cellules mononucléaires périphériques de sang des patients d'Alzheimer et une ligne microvasculaire microvasculaire de cellules de cerveau murine, respectivement, montrant encore les effets positifs de h intracellulaire accrue₂S sur la stabilité du génome nucléaire et mitochondrial. Ces études et d'autres ont également décrit l'amélioration de la viabilité cellulaire [88, 90] et affecté l'activité mitochondrique [89] après H₂S administration.

Attrition des télomères

Les systèmes de stabilité génomique comprennent également des mécanismes spécifiques pour maintenir la longueur et la fonctionnalité appropriées des télomères [91]. L'entretien des télomères est toutefois considéré comme une caractéristique distincte du vieillissement. La structure unique d'ADN-protéine des télomères est essentielle pour maintenir l'intégrité génomique, car elles plafonnent les extrémités terminales des chromosomes linéaires afin d'éviter d'apparaître pendant que l'ADN se brise à double brin dans le besoin de réparation et pour protéger ces extrémités de la dégradation [92]. Le vieillissement normal chez les mammifères s'accompagne de la perte progressive et cumulative de la longueur et de la fonction des télomères à la suite d'une réPLICATION normale, due à des dommages oxydatifs ou à la suite d'erreurs de réPLICATION [15, 92, 93]. La télomérase, une polymérase d'ADN spécialisée, est nécessaire pour allonger les télomères car la polymérase réPLICATIVE de l'ADN n'a pas cette capacité. Cependant, la plupart des cellules somatiques mammifères n'expriment pas la télomérase, ce qui rend les télomères particulièrement sensibles aux détériorations liées à l'âge [91]. Lorsque les télomères deviennent trop courts ou lorsque trop de dommages se sont produits, ils deviennent dysfonctionnels. Les télomères dysfonctionnels sont très efficaces pour induire l'apoptose et/ou la sénescence cellulaire et accélérer le vieillissement chez la souris et l'homme [15, 94, 95]. Il a été démontré que la stimulation expérimentale de la télomérase retardait, voire renversait le vieillissement [15, 96].

Effet de H₂S sur l'entretien des télomères

Aucune étude n'a décrit spécifiquement l'effet de la₂S sur l'entretien des télomères, mais les effets protecteurs décrits des niveaux physiologiques de H₂S sur la stabilité du génome pourraient également préserver les télomères et prévenir l'attrition et le dysfonctionnement des télomères.

Altérations épigénétiques

Avec les composantes génétiques du vieillissement, un rôle pour les facteurs non génétiques dans le processus de vieillissement est impliqué [97]. Les altérations épigénétiques telles que la modification posttranslationalle des histones, les altérations des modèles de méthylation de l'ADN et le remodelage de la chromatine [15, 97–99], peuvent réguler l'accessibilité de l'ADN et sous-tendre la transcription génétique différentielle observée entre les types cellulaires, les stades de développement et les états de la maladie [100–102]. Plusieurs modifications de l'histone sont associées au vieillissement [103, 104], comme l'activité de deacetylase des sirtuines. La manipulation d'un seul gène de sirtuine dans plusieurs modèles animaux a eu comme conséquence des effets notables sur la longévité en ralentissant le vieillissement d'organisme [105]. Au moins trois membres de la famille des sirtuine, à savoir SIRT1, SIRT3 et SIRT6, participent à la régulation de la longévité et/ou du vieillissement en bonne santé chez les mammifères [15]. Les mécanismes sous-jacents par lesquels ils affectent ces processus diffèrent entre les sirtuines [15].

Outre la modification de l'histone, la méthylation de l'ADN modifie également la structure de la chromatine et régule l'expression des gènes [106]. Les altérations de la méthylation de l'ADN sont considérées comme un mécanisme central dans le développement normal, certaines maladies et dans le processus de vieillissement [107] et s'accumulent au cours de la vie, comme l'a montré une étude sur les centenaires et les nouveau-nés [108]. Cependant, la relation entre la méthylation de l'ADN et le vieillissement est complexe, car une diminution globale de la méthylation de l'ADN, ainsi que l'hyperméthylation spécifique liée à l'âge à certains gènes régulés sur le plan du développement, y compris divers gènes suppresseurs de tumeurs et gènes cibles Polycomb, ont été décrites dans différents tissus humains pendant le vieillissement [15, 98, 108, 109]. Parmi les régions différemment méthylées, certaines étaient liées à l'âge ou étaient associées à des phénotypes liés à l'âge [110]. Néanmoins, des preuves expérimentales directes montrant que la durée de vie de l'organisme peut être prolongée par des modèles altérés de méthylation de l'ADN n'ont pas été trouvées jusqu'ici.

Plusieurs autres facteurs clés de remodelage des protéines chromosomiques et de la chromatine sont diminués dans les cellules âgées normales et pathologiques [111, 112]. Les altérations de leur expression ont modifié la durée de vie des mouches [113], démontrant leur rôle dans le processus de vieillissement.

Effet de H₂S sur l'épigénétique

Plusieurs études montrent la modulation épigénétique de chromatine par H₂S [114, 115]. H₂S libéré par les donneurs de S inhibe la croissance tumorale *in vitro* et *in vivo* par une combinaison d'arrêt de cycle cellulaire et de promotion d'apoptose, qui était liée à l'hyperacetylation d'histone [116-118]. La transcription des cytokines pro-inflammatoires, comme IL-6 et TNF-α, a été modifiée en raison des modifications d'histone et des changements d'accompagnement dans la structure de chromatine [114]. L'expression et l'activité de SIRT1 sont modulées par H₂S [10, 119, 120]. Les effets protecteurs de H₂S contre la sénescence [119, 121], l'apoptose [90] et la neurotoxicité du formaldéhyde [120] se sont révélés être modulés par l'activité SIRT1 et ont été atténués par inhibition SIRT1 [90, 120]. Anti-apoptose directe et effets antioxydants de H₂S par la voie SIRT1 ont été démontrés dans les cellules sous stress oxydatif [90, 122].

H₂S est également associé à la méthylation altérée d'ADN. Des niveaux élevés de plasma d'homocystéine inhibent le CSE/H₂S signalisation et déclenchement de la toxicité mitochondrique, du dysfonctionnement endothérial et de l'inflammation en augmentant la méthylation de l'ADN et les altérations transcriptionnelles, comme l'élévation des niveaux de plasma TNF-α et IL-1β et l'inhibition de l'expression du CSE [123, 124]. Fourniture de H₂S libérés par S ont sauvé ces cellules des effets nocifs des niveaux élevés d'homocystéine circulatoire [123, 124]. Le sulfure d'hydrogène modifie l'épigénétique du génome mitochondrial, contribuant à la réPLICATION de l'ADN mitochondrial, du métabolisme énergétique cellulaire et des bioénergétiques mitochondriques [125]. Exogène H₂S a réprimé l'expression de la méthyltransferase d'ADN dans les cellules musculaires lisses et les tissus aortiques cultivés des souris, ayant pour résultat la déméthylation de certaines régions du génome mitochondrial, tandis que les insuffisances de CSE ont montré des effets opposés [125]. Ces études démontrent que l'épigénétique peut être modifiée par des altérations de la voie de transsulfuration.

Perte de protéostasie

De nombreuses études ont démontré l'importance d'une homéostasie protéique appropriée ou « protéostasie » dans la santé et la maladie. Les altérations permanentes ou temporelles de la protéostasie, à la suite de changements dans la physiologie ou l'exposition aux contraintes environnementales, sont une caractéristique commune du développement et du vieillissement cellulaire et organisme [126, 127]. Plusieurs pathologies liées à l'âge, comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, se caractérisent par l'apparition de protéines mal dépliées ou agrégées ayant des effets protéotoxiques pathogènes [128, 129]. Afin de préserver l'intégrité, la stabilité et la fonctionnalité du protéome, toutes les cellules profitent d'un réseau de voies de contrôle de la qualité qui coordonnent la synthèse, le pliage, la désagrégation et la dégradation des protéines et leurs modifications posttranslationalles [15, 127]. Ce réseau de protéostasie comprend les machines translationnelles, les chaperons moléculaires, le système ubiquitine-protéasome et les machines autophagiques lysosomales [129]. Il a été démontré que plusieurs voies de signalisation aident et modifient le réseau de protéostasie, mais ne sont pas considérées comme des composantes directes de ce réseau [127]. Les chaperons moléculaires, comme les protéines de la famille des chocs thermiques, médient le pliage et la stabilisation des protéines correctement pliées [126, 130]. Des études ont montré l'importance des chaperons dans la régulation de la durée de vie dans plusieurs organismes.

modèles [131-133]. Cependant, l'efficacité du contrôle de la qualité des protéines par ces chaperons diminue avec le vieillissement [134]. Les protéines affectées sont normalement ciblées sur la destruction par l'ubiquitine-protéasome ou les voies autophagiques lysosomales [126, 135]. Cependant, les activités de ces systèmes protéolytiques diminuent également avec le vieillissement [136, 137]. De nombreuses études ont montré que l'induction de ces voies a prolongé la longévité dans plusieurs modèles animaux [136, 138-141]. Ensemble, ces études appuient l'idée que l'effondrement de la protéostasie contribue au processus de vieillissement.

Effet de H₂S sur protéostasie

Le sulfure d'hydrogène affecte le maintien de l'homéostasie cellulaire des protéines. Le traitement de NaHS supprime la synthèse et l'agrégation accrues de protéine dans les tranches de cerveau cultivés des rats diabétiques de Zucker, normalisant la protéostasie et contrecarrant le stress oxydant [142]. NaHS a inhibé la formation des produits finaux avancés de glycation, qui perturbent la protéostasie, dans les cellules humaines de SH-SY5Y de neuroblastoma exposées à D-galactose [143]. Exposition à H₂S protégeait les animaux contre les perturbations induites par l'hypoxie de la protéostasie, comme l'agrégation des protéines et la cytotoxicité, et inversait les effets néfastes de l'hypoxie sur l'homéostasie protéique [144]. Des effets cardioprotecteurs de protéine-90 de choc thermique ont été observés dans les dommages hypoxie-induits chimiques aux cardiomycoblastes de rat H9c2 après exposition de NaHS, inhibant l'effort oxydant et préservant la fonction mitochondriale [145]. Ces effets pourraient être le résultat de l'amélioration de la protéostasie cellulaire. H (h)₂S peut également affecter les protéines par sulfhydratation S, qui est une forme de modification posttranslational, conduisant à des changements dans la signalisation intracellulaire [146].

Dans le désordre prématûr de vieillissement Werner syndrome, les fibroblastes sont fortement soulignés avec la production et l'agrégation étendues de protéine dans le cytosol accompagné de dysmorphie nucléaire [147]. Le traitement par NaHS ou rapamycine a normalisé le phénotype morphologique et a rétabli la protéostasie en bloquant l'activité mTOR et en annulant les agrégations protéiques [147]. Ces études démontrent que H₂S peut influencer le maintien de l'homéostasie cellulaire des protéines.

Rôle de H₂S dans les caractéristiques antagonistes du vieillissement

Détection déréglementée des nutriments

Plusieurs voies de signalisation nutritive ont été liées au vieillissement. Limiter l'apport calorique alimentaire est l'intervention la plus efficace connue pour ralentir le vieillissement et prolonger la durée de vie de nombreuses espèces [14, 148]. La voie de signalisation insuline/IGF1 est la détection de glucose la plus conservée et la voie de contrôle du vieillissement la mieux caractérisée [15]. Des atténuations à différents niveaux dans cette voie ont été associées à l'allongement de la durée de vie chez les animaux [149-152] et les humains [153, 154]. Parmi les modulateurs en aval du réseau insuline/IGF-1, les facteurs de transcription FOXO sont les plus pertinents [149], car ils modulent l'expression des gènes pro-longévité dans le noyau [155-157]. Leur translocation vers le cytosol, due à la phosphorylation, inactive ces cibles transcriptionnelles [150]. Paradoxalement, des baisses du réseau insuline/IGF-1 ont été montrées pendant le vieillissement normal et prématûr [158].

La voie mTOR est une autre voie majeure de détection des nutriments avec des effets sur le vieillissement [159]. Des études animales ont montré que la downregulation génétique du mTOR ou le traitement par la rapamycine inhibiteur du mTOR prolongeait la longévité chez la levure, les vers, les mouches et les souris [160, 161]. La rapamycine s'est également améliorée et protégée contre les pathologies liées à l'âge dans les modèles murins de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et de la cardiomyopathie [162, 163]. Avec ces effets bénéfiques, plusieurs effets secondaires nocifs de l'inhibition de mTOR, comme la guérison altérée de blessure, la résistance à l'insuline et la cataracte, ont été montrés chez les souris [161, 164].

La kinase activée par AMP (AMPK) est un capteur d'éléments nutritifs et de faible consommation d'énergie hautement conservé [15, 165, 166]. Outre ses fonctions dans le maintien du métabolisme énergétique, il a été suggéré que l'AMPK coordonne un vaste réseau de signalisation de facteurs de transcription [165, 167], y compris les voies impliquées dans le vieillissement [166]. Plusieurs études sur des organismes modèles ont démontré le rôle crucial de l'AMPK dans la régulation de la longévité chez les vers, les mouches et les souris [166]. La réactivité à la signalisation AMPK diminue avec l'âge [168], contribuant à de nombreuses maladies liées à l'âge [169].

Les sirtuines précédemment discutées font partie de la voie de signalisation nutritive, car ces déacétylases protéine NAD-dépendantes répondent aux états cellulaires de basse énergie, causent des changements épigénétiques et contribuent au processus de vieillissement [15, 170].

Effet de H₂S sur la détection des nutriments

Contributions de H₂S signalisation à plusieurs voies de détection des nutriments sont décrits. H (h)₂S altère la voie de signalisation insuline/IGF-1 car elle inhibe la sécrétion d'insuline par les bêta-cellules pancréatiques et les lignées cellulaires sécrétant l'insuline en stimulant les canaux de potassium sensibles à l'ATP [171–173]. L'administration de NaHS aux cardiomycocytes a augmenté l'absorption de glucose par ces cellules [174, 175], a augmenté la phosphorylation de plusieurs composants de la voie de signal d'insuline/IGF-1, comme le récepteur d'insuline, PI3K et Akt [175], et le métabolisme amélioré de glucose [174, 176]. H (h)₂S a réglé la vaso-relaxation chez les rats spontanément hypertensifs par l'inhibition de foxo1 et de phosphorylation foxo3, qui a eu comme conséquence leur translocation nucléaire et leur liaison aux promoteurs de gène cible [177]. H (h)₂S a également été montré pour fonctionner comme régulateur endogène de PTEN, l'antagoniste principal de l'axe PI3K-Akt dans la voie de signal d'insuline/IGF-1, en modifiant l'activité de PTEN par S-sulfhydrylation [178, 179]. Après incubation avec H₂S, les cellules souches orales de kératinocyte ont augmenté leur expression de PTEN [180]. Ces études indiquent un rôle de réglementation pour H₂S dans le réseau de signalisation insuline/IGF-1.

Administration de L-cystéine ou Na₂S aux monocytes U937 humains exposés au glucose élevé, comme modèle pour le diabète, PIP3 cellulaire accru, phosphorylation d'AMPK et expression de PPARy [181]. L'inhibition de CSE a empêché l'augmentation L-cystéine-induite de PIP3 [181]. Divers H₂S composés libérés par S ont activé la signalisation AMPK, ce qui a eu des effets protecteurs sur les cellules, les tissus et les organismes entiers cultivés [182–186]. Fait intéressant, la metformine activateur AMPK bien établie, un sensibilisant à l'insuline largement prescrit et un médicament antidiabétique de première ligne, a augmenté la concentration de S dans divers tissus [187], ce qui indique que H₂S pourrait médiatiser des effets de la metformine. H (h)₂S a été montré pour favoriser la signalisation d'AMPK et inhiber l'activité complexe de mTOR 1 dans les cellules épithéliales rénales [188]. Le traitement de NaHS a bloqué l'activité de mTOR dans les fibroblastes de syndrome de Werner [147] et la ligne humaine de cellules d'adénocarcinome de deux points HR-29 [189]. Au contraire, le traitement de NaHS a augmenté la phosphorylation de mTOR dans les coeurs reperfusés et l'hépatite A-induite de concanavalin [190, 191].

H (h)₂S régule également l'activité des sirtuines de détection à basse énergie. Le traitement avec NaHS a augmenté l'activité de déacetylase de SIRT1 dans les cellules endothéliales ombilicales humaines de veine [119, 121]. En outre, des augmentations de l'expression de SIRT1 [119, 120], SIRT3 [180, 192] et SIRT6 [180, 193] ont été montrées après traitement avec H₂S. S.

Dysfonctionnement mitochondrial

On pense que le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif jouent un rôle important dans le vieillissement en affectant la signalisation intracellulaire et la tige transversale interorganellar [194–196]. Plusieurs pathologies liées à l'âge, comme les maladies neurodégénératives, le diabète, le cancer, la sénescence cellulaire et l'homéostasie altérée des cellules souches, ont été liées au ROS et aux mitochondries dysfonctionnelles [197, 198]. Les toxines mitochondrielles douces, comme la metformine et le resvératrol, ont retardé le vieillissement en induisant un état de basse énergie avec des niveaux accrus d'AMP et l'activation d'AMPK [199] et en médiatisant le régulateur antioxydant principal Nrf2 [200]. Ces études indiquent que les contraintes mito-chondriales douces pourraient être préventives contre des pathologies âge-associées.

Les mitochondries sont les principaux producteurs de ROS, car sa synthèse est un sous-produit inévitable de la phosphorylation oxydative. La fonction mitochondriale diminue avec l'âge, conduisant à une augmentation des fuites d'électrons et de la production de ROS et à une réduction de la production d'ATP [196], ce qui peut, à son tour, causer des dommages supplémentaires au génome mitochondrial et diminuer davantage la fonction mitochondriale. Ce cercle vicieux, connu sous le nom de théorie mitochondriale des radicaux libres du vieillissement [201], peut conduire à l'épuisement de l'énergie cellulaire et, en fin de compte, à la mort cellulaire [202, 203]. Depuis sa proposition, de nombreuses études ont été réalisées pour tester la théorie, générant des résultats incohérents et contradictoires [204]. Cela a conduit à un réexamen du rôle du ROS dans le vieillissement

[205]. Contrairement à ce qui a été vu dans le stress mitochondrial grave, de faibles niveaux physiologiques de ROS intracellulaire, maintenus dans une gamme étroite [206], ont des fonctions de signalisation dans de nombreux processus physiologiques cellulaires et systémiques [198, 207], induisant des changements métaboliques et biochimiques bénéfiques à long terme qui peuvent effectivement améliorer la condition physique cellulaire [15, 197, 208, 209]. Le phénomène dans lequel l'exposition à de faibles niveaux d'un stresseur induit des processus biologiques compensatoires, tandis que des niveaux plus élevés perturbent l'homéostasie, est connu sous le nom d'hormésis [209, 210]. Ainsi, dépendant de son niveau intracellulaire, ROS peut avoir à la fois pathogène, le vieillissement accélérant ainsi que la durée de vie augmentant des actions [208, 211, 212].

Effet de H₂S sur mitochondries

Les effets de H₂S sur les mitochondries sont bien décrits et sa capacité à réduire et moduler le stress oxydatif est considéré comme l'une des principales caractéristiques de H₂S en physiologie. Plusieurs études ont montré des effets protecteurs de la H₂S sur la fonction mitochondriale, car il a augmenté les niveaux d'antioxydants [213, 214], réduit la production de superoxydes mitochondriaux [215] et activé ROS-charognards [216] et le facteur de transcription anti-oxydatif Nrf2 [217, 218]. Le traitement de NaHS stimule les activités de la dismutase de superoxyde et du peroxydase de glutathion et a augmenté l'expression d'autres antioxydants dans la ligne humaine de cellules de neuroblastome SH-SY5Y [143]. H (h)₂S améliore la production d'ATP mitochondrial dans les cellules musculaires lisses avec la production altérée d'ATP, particulièrement suivant l'hypoxie [38]. Dans des conditions de stress, les cellules peuvent utiliser H₂S comme substrat énergétique inorganique pour la chaîne respiratoire mitochondriale pour soutenir la production d'ATP [219-221]. Il a été proposé que des concentrations élevées de H₂S inhiber l'activité mitochondriale et les organes protégés contre les lésions ischémiques/reperfusion par liaison réversible à l'oxidase cytochrome c, conduisant à l'hypométabolisme, l'hypothermie et la préservation des tissus [79, 222-224].

Comme nous l'avons vu précédemment, H₂S protège le génome mitochondrial des dommages et préserve ainsi l'intégrité mitochondrique et l'énergie cellulaire [38, 89, 125, 222]. Ensemble, ces actions induites par H₂S protéger l'intégrité des mitochondries et prévenir le dysfonctionnement mitochondrial.

Sénescence cellulaire

Le cycle cellulaire des cellules endommagées peut être arrêté et les cellules deviennent sénescentes afin d'empêcher la croissance sans restriction [225, 226]. Les cellules sénescentes subissent des altérations phénotypiques caractéristiques, y compris l'activation des suppresseurs de tumeurs, des changements épigénétiques et des changements à leur sécréteur [15, 226, 227]. La sénescence cellulaire a été suggérée pour être une réponse compensatoire salutaire pour éliminer les cellules endommagées et potentiellement oncogènes des tissus afin de les remplacer pour rétablir les nombres cellulaires [15]. Des études expérimentales soutiennent ce principe où une légère amélioration des voies de sénescence a prolongé la longévité chez la souris [228, 229] et l'élimination des voies impliquées a été bénéfique pour les souris atteintes de maladies prématuroires du vieillissement [70, 230, 231].

L'attrition des télomères [232], les lésions de l'ADN [233], le stress oxydatif [234] et les oncogènes activés [235, 236] sont des exemples de facteurs de stress montrés pour induire la sénescence par l'activation de la réponse aux dommages à l'ADN, qui arrête le cycle cellulaire par stabilisation de p53 et activation transcriptionnelle de p21 [226]. D'autres voies, comme le p16^{Ink4a}/Rb et le p19^{Arf}/p53 voies, peut également induire la sénescence, indépendamment de la réponse de dommages d'ADN [226, 237]. Ces voies étaient génétiquement liées au plus grand nombre de maladies liées à l'âge [238] et corrélées avec l'âge chronologique de pratiquement tous les tissus analysés chez les souris et les humains [239, 240]. D'autres études ont souligné la relation étroite entre les changements métaboliques et la sénescence [235, 241-243].

Le sécrétome modifié des cellules sénescentes, avec des quantités accrues de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines, stimule normalement le système immunitaire inné pour éliminer les cellules sénescentes, mais peut également contribuer ou même accélérer le processus de vieillissement lorsque le système de rotation devient inefficace [15, 226, 227, 244]. L'accumulation de cellules sénescentes a été démontrée dans certains tissus, mais pas tous, avec l'âge démontrant que ce processus est devenu inefficace [15, 245]. Pendant l'arrestation du cycle

cellulaire, la sénescence peut également être évitée par un processus appelé cycle assisté, dans lequel les incapacités cellulaires sont réparer [226, 246].

Effet de H₂S sur la sénescence cellulaire

Plusieurs éléments de preuve indiquent la participation de H₂S dans la sénescence cellulaire et organismal. NaHS protège les cellules endothéliales ombilicales humaines contre la sénescence cellulaire, potentiellement par la modulation de l'activité SIRT1, et améliore la fonction des cellules sénescentes [119, 121]. Le vieillissement cellulaire peut être retardé en diminuant le stress oxydatif. H (h)₂S protège contre la sénescence cellulaire induite par le stress en initiant les réponses antioxydantes, par exemple par sulfhydratation de Keap1 conduisant à l'activation de Nrf2 [218] et par inhibition de la production mitochondrique de ROS, par sulfhydratation de p66Shc qui empêche sa phosphorylation et activation [247]. D'autres ont démontré que H₂S induit la sulfhydratation S de MEK1, conduisant à l'activation parp-1 et la réparation des dommages à l'ADN, la protection des cellules contre la sénescence [86]. La restriction calorique, rapportée pour ralentir le processus biologique de vieillissement, a maintenu le H normal₂S niveaux, réduction de la sénescence cellulaire induite par le stress oxydatif et promotion des systèmes cellulaires de cyto-protection [248]. En outre, l'insuffisance du CST dans les fibroblastes embryonnaires de souris a mené au développement tôt de la sénescence cellulaire [218], sous-marquant le rôle régulateur de H₂S signalisation en sénescence.

Rôle de H₂S dans les caractéristiques intégratives du vieillissement

Épuisement des cellules souches

Les cellules souches remplacent régulièrement les cellules endommagées ou manquantes dans les tissus afin de maintenir l'homéostasie tissulaire [249]. La plupart des cellules souches restent dans leur état de quiescent et entrent rarement dans le cycle cellulaire afin d'empêcher l'accumulation de dommages pendant la respiration métabolique normale et la division cellulaire [250]. Cependant, tous les dommages ne peuvent pas être évités, ce qui entraîne une diminution de la fonction des cellules souches avec l'âge. Par conséquent, leur potentiel régénérateur peut être affecté négativement, ce qui entraîne une défaillance des organes et des maladies du vieillissement [250]. Les caractéristiques précédemment discutées sont impliquées dans le déclin de la fonction des cellules souches avec l'âge, comme par exemple l'accumulation de dommages à l'ADN [251] et le raccourcissement des télomères [252, 253] ont été montrés pour attribuer à l'épuisement des cellules souches. En outre, les cellules souches sont extrêmement sensibles à la perte de télomérase, qu'elles expriment normalement afin de maintenir leur intégrité génomique [254, 255]. On pense que l'attrition des cellules souches n'est pas une conséquence directe des dommages causés par l'ADN lui-même, mais qu'elle est le produit des réponses cellulaires aux dommages, comme l'activation de p53 qui initient des mécanismes de réparation de l'ADN et des programmes de mort cellulaire [256, 257]. Des études ont également montré que la fonction des cellules souches pouvait être améliorée après restriction calorique [258, 259] ou inhibition mTOR [259-261] dans plusieurs tissus, ce qui a entraîné une protéostasie améliorée et affectant les réseaux de détection d'énergie. Une étude sur les cellules souches hématopoïétiques a montré que la dysrégulation épigénétique pendant le vieillissement a diminué le potentiel régénérateur et la fonction des cellules souches [262].

Outre la nécessité de prévenir le déclin fonctionnel des cellules souches, les organismes doivent prévenir la prolifération excessive des cellules souches, ce qui pourrait entraîner l'épuisement du compartiment des cellules souches et accélérer le vieillissement [15]. On pense que plusieurs altérations physiologiques observées pendant le vieillissement reflètent une tentative de l'organisme de préserver la quiescence des cellules souches [15].

Effet de H₂S sur l'entretien des cellules souches

Plusieurs populations de cellules souches sont touchées par la H₂S. Endogène H₂La signalisation S maintient plusieurs fonctions biologiques des cellules souches ligamentaires parodontales humaines et des cellules souches neurales, comme la capacité de proliférer et de différencier [263-265]. Exogène H₂S peut se protéger contre le déclin neuronal normalement observé après hypoxie [265]. En outre, le NaHS a augmenté et l'inhibition de CSE a diminué la prolifération des cellules souches dérivées de tissu adipeux humain [266]. Les cellules souches mésenchymales de moelle osseuse produisent H₂S afin de réguler leur capacité d'auto-renouvellement et de différenciation [267]. Lacunes dans H₂S signalant une altération de la fonction des cellules souches et de

l'homéostasie osseuse, qui pourrait être restaurée par H₂S application [267]. Les cellules souches mésenchymiques exposées à des conditions hypoxiques ont considérablement diminué leur H₂S production et a subi une apoptose, tandis que la surexpression du CSE protégé contre l'apoptose [268]. Modulation de H₂La signalisation S a été suggérée pour être une approche thérapeutique potentielle par laquelle la viabilité des cellules souches transplantées et l'efficacité de la thérapie cellulaire pourraient être favorisées [266, 268, 269].

Fait intéressant, la dédifferentiation de plusieurs cellules cancéreuses, un processus dans lequel les cellules cancéreuses retrouvent les caractéristiques des cellules souches indifférenciées, a été caractérisée par l'accumulation de H₂S et la réglementation de H₂S produisant des enzymes [270]. Réduire le H₂La production de S dans ces cellules a inversé leur capacité à dédifferencer, tandis que l'accumulation de H₂S induit leur dédifferentiation [270]. Au total, ces études montrent que l'entretien des cellules souches et H₂S signalisation sont connectés.

Modification de la communication intercellulaire

Alors que les caractéristiques précédemment discutées du vieillissement se concentraient principalement sur les altérations intracellulaires associées à l'âge, l'interaction entre les cellules change également avec l'âge. En raison du vieillissement, l'environnement extracellulaire des cellules peut changer, modifiant leur communication intercellulaire [15]. Le sécrétome modifié des cellules sénescentes est un exemple d'une telle altération de l'interaction paracrine entre les cellules [15, 226, 227, 244]. Des cellules sénescentes ont été également décrites pour induire la sénescence dans les cellules voisines par la signalisation de juxtacrine et les processus impliquant ROS [271]. Des altérations à plusieurs autres niveaux de communication intercellulaire, comme la signalisation endocrinienne, neuroendocrine ou neuronale [150, 272–274], pendant le vieillissement ont été décrites [15]. Les altérations associées à l'âge dans le réseau insuline/IGF-1 sont des exemples de la façon dont la communication neuroendocrine peut être modifiée avec l'âge. Un autre exemple important de la communication intercellulaire altérée est « inflammaging », dans lequel le vieillissement de mammifère est accompagné d'un phénotype pro-inflammatoire [275]. Certaines pathologies liées à l'âge, comme l'obésité, le diabète de type 2 [152] et l'athérosclérose [276], ont été associées à l'inflammation. De nombreuses altérations liées à l'âge, telles que le sécrétome pro-inflammatoire des cellules sénescentes, l'activation de la signalisation NF-vB et une réponse autophagique défaillante pendant le vieillissement, contribuent à enflammer [196, 275]. La fonction du système immunitaire adaptatif diminue avec l'âge en raison de l'immunosénescence conduisant à une altération du dégagement des agents infectieux et des cellules infectées, endommagées ou sénescentes, ce qui peut, à son tour, agraver le phénotype vieillissant [15, 277]. Les sirtuines peuvent également contribuer à ce phénotype en changeant l'expression des gènes inflammatoires [278].

Les changements liés à l'âge dans la communication intercellulaire expliquent également la coordination interorgane du vieillissement, dans laquelle des manipulations de durée de vie-prolongeant dans un tissu ont été décrites pour retarder le processus vieillissant dans d'autres tissus [279–282]. La manipulation du microbiome intestinal a également été suggérée pour retarder le vieillissement car il peut affecter l'efficacité et la fonction du système immunitaire d'hôte et exercer des effets métaboliques systémiques [15, 283, 284].

Effet de H₂S sur la communication intercellulaire

Plusieurs études ont montré que H₂Le traitement S modifie la communication intercellulaire. Le sulfure d'hydrogène a été proposé pour jouer un rôle de médiateur dans l'inflammation, mais des actions pro et anti-inflammatoires sont décrites [8]. À faibles concentrations physiologiques, H₂S est principalement anti-inflammatoire, tandis que les H₂S concentrations de S peuvent favoriser l'inflammation [28, 285]. Les cytokines pro-inflammatoires augmentent le H₂La production de S dans les chondrocytes et les cellules progénitrices mésenchymales [286], tandis que l'administration de L-cystéine ou de NaHS a diminué la phosphorylation de NF-vB et a réduit la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires dans les monocyles humains d'U937 traités avec le haut-glucose [181]. Exogène H₂S protège les cellules cardiaques H9c2 contre l'inflammation et les blessures causées par le glucose élevé en inhibant la voie NF-vB/IL-1 β [287]. Uniformément, NaHS a diminué la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires chez les souris avec l'ischémie hépatique grave et les dommages de reperfusion, par l'intermédiaire des mécanismes impliquant Nrf2 [288]. La neuroinflammation et l'inflammation vasculaire ont été modulées par H₂S, en partie grâce à l'activation de l'AMPK et à la réduction du stress oxydatif par H₂S [181, 183]. Outre les effets de H₂S sur l'inflammation, H₂S déprime la communication

intercellulaire de jonction d'écart, qui a empêché l'agrégation humaine de *plaquette in vitro* [289]. Diffusion de H₂S à partir d'un H₂La cellule productrice de S dans les cellules voisines affecte la gestion des ion et les processus intracellulaires [8, 146, 290]. H (h)₂S régule divers canaux irionaux et transporteurs en sulfhydrat des résidus spécifiques de cystéine de sous-unités de ces complexes protéiques [8, 146, 290].

Plusieurs canaux de calcium et de potassium associés à des processus biologiques, tels que la contraction cardiaque, la transduction sensorielle, l'inflammation et la neuroprotection, se sont révélés manipulés par H₂S [8, 146, 290]. Ces effets de H₂S ont également été observés dans la microcirculation cérébrale en réponse à l'hypoxie, où H₂S produit dans les astrocytes provoque la vasodilatation par diffusion dans les péricytes contractiles qui entourent les artéioles [291]. Facultés affaiblies H₂La production de S pourrait donc entraîner un dysfonctionnement vasculaire et d'autres pathophysiologies [8, 146]. Pris ensemble, ces études démontrent que H₂S peut avoir des propriétés anti-vieillissement en modifiant la communication intercellulaire.

Perspectives

La relation précise entre H₂S et le vieillissement reste encore inconnu. Toutefois, les constatations examinées dans le cours de cet examen appuient fortement l'idée que H₂S joue un rôle dans le processus de vieillissement et dans les pathologies liées à l'âge, car les effets directs sur les voies liées au vieillissement ont été montrés dans toutes les caractéristiques sauf une du vieillissement (Figure (Figure3).3). Il est possible que tous les effets décrits ici ne soient pas importants à la lumière du vieillissement, mais ensemble, ils indiquent que la contribution de H₂S signalisation à la physiologie normale et à la pathophysiologie ne doit pas être négligée.

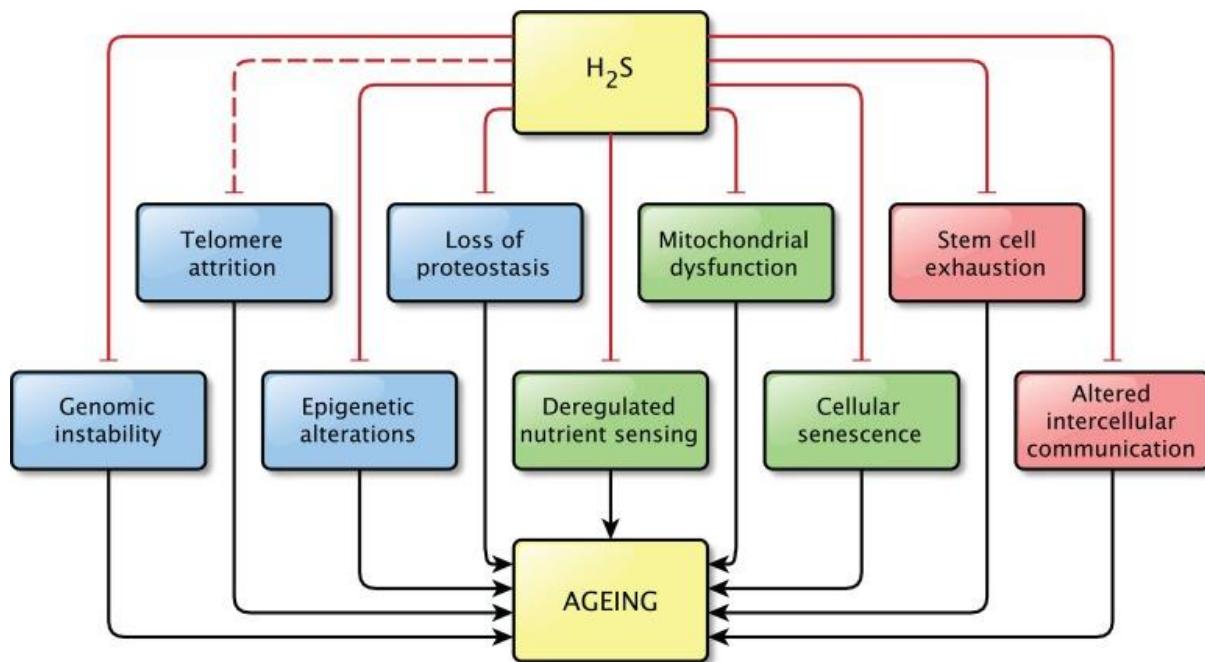


Figure 3

Vue d'ensemble des effets des niveaux physiologiques de H₂S sur les caractéristiques du vieillissement

Le sulfure d'hydrogène affecte au moins une voie impliquée dans presque toutes les caractéristiques du vieillissement. Un effet direct de H₂S sur les voies impliquées dans l'attrition des télomères n'a pas été montré, mais les effets de H₂S sur la stabilité du génome pourrait également être bénéfique pour le maintien des télomères, en protégeant l'intégrité du génome. Ceci est indiqué par la ligne interrompue entre H₂S et l'attrition des télomères. Niveaux physiologiques de H₂S ont été montrés pour empêcher la dysrégulation des voies liées au vieillissement.

Traitements par H₂S ou influencer les voies de transsulfuration peuvent devenir une intervention pour prévenir, retarder ou inverser le vieillissement et accompagner les symptômes et les pathologies. Toutefois, tant les effets bénéfiques que préjudiciables de la L'application S a été montrée dans plusieurs caractéristiques, indiquant que l'administration de H₂S dicte une grande prudence. Les voies sous-jacentes du processus de vieillissement et des processus physiologiques (patho-) de H₂La signalisation S doit être étudiée plus en profondeur. La combinaison

de ces études peut jeter de nouvelles lumières sur le rôle de H₂S dans le vieillissement est nécessaire afin de déterminer le potentiel préventif et thérapeutique possible de H₂S sur le processus de vieillissement.

Notes

Financement

Aucun financement pertinent n'a été reçu pour la création de ce document.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Références

1. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, Levitz CE, Lopez AD, Murray CJ. Mortalité par âge et spécifique au sexe dans 187 pays, 1970-2010 : une analyse systématique de l'Étude mondiale sur la charge de morbidité 2010. Lancet. 2012; 380:2071-94. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61719-X. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Newgard CB, Sharpless NE. Coming of age: molecular drivers of aging and therapeutic opportunities. J Clin Investir. 2013; 123:946-50. doi: 10.1172/JCI68833. [\[PMC article gratuit\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Qabazard B, Stürzenbaum SR. H₂S : Une nouvelle approche de l'amélioration de la durée de vie et du vieillissement en bonne santé? Handb Exp Pharmacol. 2015; 230:269-87. doi: 10.1007/978-3-319-18144-8_14. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Niccoli T, Perdrix L. Vieillissement comme facteur de risque de maladie. Curr Biol. 2012; 22:R741-52. doi: 10.1016/j.cub.2012.07.024. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Dröge W. Changements liés au vieillissement dans l'état de redox de thiol/disulfide : implications pour l'utilisation des antioxydants de thiol. Exp Gerontol. 2002; 37:1333-45. doi: 10.1016/S0531-5565(02)00175-4. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Miller DL, Roth MB. Le sulfure d'hydrogène augmente la thermotolerance et la durée de vie à *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci États-Unis. 2007; 104:20618-22. doi: 10.1073/pnas.0710191104. [\[PMC article gratuit\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Qabazard B, Li L, Gruber J, Peh MT, Ng LF, Kumar SD, Rose P, Tan CH, Dymock BW, Wei F, Swain SC, Halliwell B, Stürzenbaum SR, Moore PK. Le sulfure d'hydrogène est un régulateur endogène du vieillissement à *Caenorhabditis elegans*. Signal Redox antioxyde. 2014; 20:2621-30. doi: 10.1089/ars.2013.5448. [\[PMC article gratuit\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Wang R. Implications physiologiques du sulfure d'hydrogène : une bouffée d'exploration qui a fleuri. Physiol Rev. 2012; 92:791-896. doi: 10.1152/physrev.00017.2011. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
9. Chen YH, Yao WZ, Geng B, Ding YL, Lu M, Zhao MW, Tang CS. Sulfure d'hydrogène endogène chez les patients atteints de MPOC. La poitrine. 2005; 128:3205-11. doi: 10.1378/chest.128.5.3205. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Zhang Y, Tang ZH, Ren Z, Qu SL, Liu MH, Liu LS, Jiang ZS. Le sulfure d'hydrogène, le prochain agent préventif et thérapeutique puissant dans le vieillissement et les maladies liées à l'âge. Mol Cell Biol. 2013; 33:1104-13. doi: 10.1128/MCB.01215-12. [\[PMC article gratuit\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Golden TR, Melov S. Gene changements d'expression associés au vieillissement chez *C. elegans*. WormBook. 2007:1-12. [\[PMC article gratuit\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Gems D, Partridge L. Génétique de la longévité dans les organismes modèles : débats et changements de paradigme. Annu Rev Physiol. 2013; 75:621-44. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183712. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Kirkwood TB. Comprendre la science étrange du vieillissement. La cellule. 2005; 120:437-47. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.027. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Vijg J, Campisi J. Puzzles, promesses et un remède pour le vieillissement. La nature. 2008; 454:1065-71. doi: 10.1038/nature07216. [\[PMC article gratuit\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

15. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Les caractéristiques du vieillissement. La cellule. 2013; 153:1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Wang R. L'entreprise de Two, trois est une foule: H₂S peut-il être le troisième émetteur gazeux endogène? J. FASEB 2002; 16:1792-98. doi: 10.1096/fj.02-0211hyp. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Wang R. Gasotransmitters: douleurs et joies croissantes. Tendances Biochem Sci. 2014; 39:227-32. tél.: 10.1016/j.tibs.2014.03.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Heinemann SH, Hoshi T, Westerhausen M, Schiller A. Carbon monoxide--physiology, detection and controlled release. Chem Commun (Camb) 2014;50:3644–60. doi: 10.1039/c3cc49196j. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. Biochim Biophys Acta. 1999;1411:273–89. doi: 10.1016/S0005-2728(99)00020-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Kajimura M, Fukuda R, Bateman RM, Yamamoto T, Suematsu M. Interactions of multiple gas-transducing systems: hallmarks and uncertainties of CO, NO, and H₂S gas biology. Antioxid Redox Signal. 2010;13:157–92. doi: 10.1089/ars.2009.2657. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Snijder PM, van den Berg E, Whiteman M, Bakker SJ, Leuvenink HG, van Goor H. Emerging role of gasotransmitters in renal transplantation. Am J Transplant. 2013;13:3067–75. doi: 10.1111/ajt.12483. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Filipovic MR, Eberhardt M, Prokopovic V, Mijuskovic A, Orescanin-Dusic Z, Reeh P, Ivanovic-Burmazovic I. Beyond H₂S and NO interplay: hydrogen sulfide and nitroprusside react directly to give nitroxyl (HNO). A new pharmacological source of HNO. J Med Chem. 2013;56:1499–508. doi: 10.1021/jm3012036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. EMBO J. 2001;20:6008–16. doi: 10.1093/emboj/20.21.6008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Altaany Z, Yang G, Wang R. Crosstalk between hydrogen sulfide and nitric oxide in endothelial cells. J Cell Mol Med. 2013;17:879–88. doi: 10.1111/jcmm.12077. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Beauchamp RO, Jr, Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Andjelkovich DA, Leber P. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity. Crit Rev Toxicol. 1984;13:25–97. doi: 10.3109/10408448409029321. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. J Neurosci. 1996;16:1066–71. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. Biochem Biophys Res Commun. 1997;237:527–31. doi: 10.1006/bbrc.1997.6878. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:917–35. doi: 10.1038/nrd2425. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Li Q, Lancaster JR., Jr Chemical foundations of hydrogen sulfide biology. Nitric Oxide. 2013;35:21–34. doi: 10.1016/j.niox.2013.07.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Belłowski J. Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine--An update. Pharmacol Rep. 2015;67:647–58. doi: 10.1016/j.pharep.2015.01.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Li L, Hsu A, Moore PK. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation--a tale of three gases! Pharmacol Ther. 2009;123:386–400. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Whitfield NL, Kreimier EL, Verdial FC, Skovgaard N, Olson KR. Reappraisal of H₂S/sulfide concentration in vertebrate blood and its potential significance in ischemic preconditioning and vascular signaling. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;294:R1930–37. doi: 10.1152/ajpregu.00025.2008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Searcy DG, Lee SH. Sulfur reduction by human erythrocytes. J Exp Zool. 1998;282:310–22. doi: 10.1002/(SICI)1097-010X(19981015)282:3<310::AID-JEZ4>3.0.CO;2-P. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-Usmar VM, Doeller JE, Kraus DW. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:17977–82. doi: 10.1073/pnas.0705710104. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals. Amino Acids. 2004;26:243–54. doi: 10.1007/s00726-004-0072-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

36. Kabil O, Banerjee R. Enzymology of H₂S biogenesis, decay and signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20:770–82. doi: 10.1089/ars.2013.5339. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Teng H, Wu B, Zhao K, Yang G, Wu L, Wang R. Oxygen-sensitive mitochondrial accumulation of cystathionine β -synthase mediated by Lon protease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:12679–84. doi: 10.1073/pnas.1308487110. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Fu M, Zhang W, Wu L, Yang G, Li H, Wang R. Hydrogen sulfide (H₂S) metabolism in mitochondria and its regulatory role in energy production. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109:2943–48. doi: 10.1073/pnas.1115634109. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Koning AM, Frenay AR, Leuvenink HG, van Goor H. Hydrogen sulfide in renal physiology, disease and transplantation—the smell of renal protection. *Nitric Oxide.* 2015;46:37–49. doi: 10.1016/j.niox.2015.01.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Nagahara N, Ito T, Kitamura H, Nishino T. Tissue and subcellular distribution of mercaptopyruvate sulfurtransferase in the rat: confocal laser fluorescence and immunoelectron microscopic studies combined with biochemical analysis. *Histochem Cell Biol.* 1998;110:243–50. doi: 10.1007/s004180050286. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Kimura H. The physiological role of hydrogen sulfide and beyond. *Nitric Oxide.* 2014;41:4–10. doi: 10.1016/j.niox.2014.01.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Singh S, Padovani D, Leslie RA, Chiku T, Banerjee R. Relative contributions of cystathionine beta-synthase and gamma-cystathionase to H₂S biogenesis via alternative trans-sulfuration reactions. *J Biol Chem.* 2009;284:22457–66. doi: 10.1074/jbc.M109.010868. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Shibuya N, Koike S, Tanaka M, Ishigami-Yuasa M, Kimura Y, Ogasawara Y, Fukui K, Nagahara N, Kimura H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nat Commun.* 2013;4:1366. doi: 10.1038/ncomms2371. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. 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;439:479–85. doi: 10.1042/BJ20110841. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Koj A, Frendo J, Janik Z. [35S]thiosulphate oxidation by rat liver mitochondria in the presence of glutathione. *Biochem J.* 1967;103:791–95. doi: 10.1042/bj1030791. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Beerens H, Romond C. Sulfate-reducing anaerobic bacteria in human feces. *Am J Clin Nutr.* 1977;30:1770–76. [PubMed] [Google Scholar]
47. Pitcher MC, Beatty ER, Harris RM, Waring RH, Cummings JH. Sulfur metabolism in ulcerative colitis: investigation of detoxification enzymes in peripheral blood. *Dig Dis Sci.* 1998;43:2080–85. doi: 10.1023/A:1018867516575. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Florin T, Neale G, Gibson GR, Christl SU, Cummings JH. Metabolism of dietary sulphate: absorption and excretion in humans. *Gut.* 1991;32:766–73. doi: 10.1136/gut.32.7.766. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Suarez F, Furne J, Springfield J, Levitt M. Production and elimination of sulfur-containing gases in the rat colon. *Am J Physiol.* 1998;274:G727–33. [PubMed] [Google Scholar]
50. Furne J, Springfield J, Koenig T, DeMaster E, Levitt MD. Oxidation of hydrogen sulfide and methanethiol to thiosulfate by rat tissues: a specialized function of the colonic mucosa. *Biochem Pharmacol.* 2001;62:255–59. doi: 10.1016/S0006-2952(01)00657-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Macfarlane S, Steed H, Macfarlane GT. Intestinal bacteria and inflammatory bowel disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46:25–54. doi: 10.1080/10408360802485792. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Rowan FE, Docherty NG, Coffey JC, O'Connell PR. Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis. *Br J Surg.* 2009;96:151–58. doi: 10.1002/bjs.6454. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Medani M, Collins D, Docherty NG, Baird AW, O'Connell PR, Winter DC. Emerging role of hydrogen sulfide in colonic physiology and pathophysiology. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1620–25. doi: 10.1002/ibd.21528. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Kabil O, Banerjee R. Characterization of patient mutations in human persulfide dioxygenase (ETHE1) involved in H₂S catabolism. *J Biol Chem.* 2012;287:44561–67. doi: 10.1074/jbc.M112.407411. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Tiranti V, D'Adamo P, Briem E, Ferrari G, Minerri R, Lamantea E, Mandel H, Balestri P, Garcia-Silva MT, Vollmer B, Rinaldo P, Hahn SH, Leonard J, et al. Ethylmalonic encephalopathy is caused by mutations in ETHE1,

- a gene encoding a mitochondrial matrix protein. *Am J Hum Genet.* 2004;74:239–52. doi: 10.1086/381653. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Tiranti V, Viscomi C, Hildebrandt T, Di Meo I, Miner I, Tiveron C, Levitt MD, Prelle A, Fagioli G, Rimoldi M, Zeviani M. Loss of ETHE1, a mitochondrial dioxygenase, causes fatal sulfide toxicity in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med.* 2009;15:200–05. doi: 10.1038/nm.1907. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Di Meo I, Fagioli G, Prelle A, Viscomi C, Zeviani M, Tiranti V. Chronic exposure to sulfide causes accelerated degradation of cytochrome c oxidase in ethylmalonic encephalopathy. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15:353–62. doi: 10.1089/ars.2010.3520. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Viscomi C, Burlina AB, Dweikat I, Savoardo M, Lamperti C, Hildebrandt T, Tiranti V, Zeviani M. Combined treatment with oral metronidazole and N-acetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med.* 2010;16:869–71. doi: 10.1038/nm.2188. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Mustafa AK, Sikka G, Gazi SK, Steppan J, Jung SM, Bhunia AK, Barodka VM, Gazi FK, Barrow RK, Wang R, Amzel LM, Berkowitz DE, Snyder SH. Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels. *Circ Res.* 2011;109:1259–68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.240242. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Yang G, Wu L, Jiang B, Yang W, Qi J, Cao K, Meng Q, Mustafa AK, Mu W, Zhang S, Snyder SH, Wang R. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science.* 2008;322:587–90. doi: 10.1126/science.1162667. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:1475–85. doi: 10.1056/NEJMra0804615. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature.* 2012;481:287–94. doi: 10.1038/nature10760. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Baker DJ, Dawlaty MM, Wijshake T, Jegannathan KB, Malureanu L, van Ree JH, Crespo-Diaz R, Reyes S, Seaburg L, Shapiro V, Behfar A, Terzic A, van de Sluis B, van Deursen JM. Increased expression of BubR1 protects against aneuploidy and cancer and extends healthy lifespan. *Nat Cell Biol.* 2013;15:96–102. doi: 10.1038/ncb2643. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Linnane AW, Marzuki S, Ozawa T, Tanaka M. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet.* 1989;1:642–45. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92145-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Kazak L, Reyes A, Holt IJ. Minimizing the damage: repair pathways keep mitochondrial DNA intact. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:659–71. doi: 10.1038/nrm3439. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Park CB, Larsson NG. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *J Cell Biol.* 2011;193:809–18. doi: 10.1083/jcb.201010024. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Dechat T, Pfleghaar K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, Goldman RD. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev.* 2008;22:832–53. doi: 10.1101/gad.1652708. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Ragnauth CD, Warren DT, Liu Y, McNair R, Tajsic T, Figg N, Shroff R, Skepper J, Shanahan CM. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation.* 2010;121:2200–10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902056. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science.* 2006;312:1059–63. doi: 10.1126/science.1127168. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Varela I, Cadiñanos J, Pendás AM, Gutiérrez-Fernández A, Folgueras AR, Sánchez LM, Zhou Z, Rodríguez FJ, Stewart CL, Vega JA, Tryggvason K, Freije JM, López-Otín C. Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation. *Nature.* 2005;437:564–68. doi: 10.1038/nature04019. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Mariño G, Ugalde AP, Fernández AF, Osorio FG, Fueyo A, Freije JM, López-Otín C. Insulin-like growth factor 1 treatment extends longevity in a mouse model of human premature aging by restoring somatotroph axis function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:16268–73. doi: 10.1073/pnas.1002696107. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Espada J, Varela I, Flores I, Ugalde AP, Cadiñanos J, Pendás AM, Stewart CL, Tryggvason K, Blasco MA, Freije JM, López-Otín C. Nuclear envelope defects cause stem cell dysfunction in premature-aging mice. *J Cell Biol.* 2008;181:27–35. doi: 10.1083/jcb.200801096. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

73. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent misregulation of adult stem cells associated with accelerated ageing. *Nat Cell Biol.* 2008;10:452–59. doi: 10.1038/ncb1708. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Osorio FG, Bárcena C, Soria-Valles C, Ramsay AJ, de Carlos F, Cobo J, Fueyo A, Freije JM, López-Otín C. Nuclear lamina defects cause ATM-dependent NF-κB activation and link accelerated aging to a systemic inflammatory response. *Genes Dev.* 2012;26:2311–24. doi: 10.1101/gad.197954.112. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res.* 2006;4:9–14. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0126. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Baskar R, Li L, Moore PK. Hydrogen sulfide-induces DNA damage and changes in apoptotic gene expression in human lung fibroblast cells. *FASEB J.* 2007;21:247–55. doi: 10.1096/fj.06-6255com. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Deplancke B, Finster K, Graham WV, Collier CT, Thurmond JE, Gaskins HR. Gastrointestinal and microbial responses to sulfate-supplemented drinking water in mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003;228:424–33. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Magee EA, Richardson CJ, Hughes R, Cummings JH. Contribution of dietary protein to sulfide production in the large intestine: an in vitro and a controlled feeding study in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1488–94. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Jha S, Calvert JW, Duranski MR, Ramachandran A, Lefer DJ. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H801–06. doi: 10.1152/ajpheart.00377.2008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;295:C849–68. doi: 10.1152/ajpcell.00283.2008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Furne J, Saeed A, Levitt MD. Whole tissue hydrogen sulfide concentrations are orders of magnitude lower than presently accepted values. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295:R1479–85. doi: 10.1152/ajpregu.90566.2008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Wedmann R, Bertlein S, Macinkovic I, Böltz S, Miljkovic JL, Muñoz LE, Herrmann M, Filipovic MR. Working with “H₂S”: facts and apparent artifacts. *Nitric Oxide.* 2014;41:85–96. doi: 10.1016/j.niox.2014.06.003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Nagy P, Palinkas Z, Nagy A, Budai B, Toth I, Vasas A. Chemical aspects of hydrogen sulfide measurements in physiological samples. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840:876–91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Vitvitsky V, Kabil O, Banerjee R. High turnover rates for hydrogen sulfide allow for rapid regulation of its tissue concentrations. *Antioxid Redox Signal.* 2012;17:22–31. doi: 10.1089/ars.2011.4310. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. DeLeon ER, Stoy GF, Olson KR. Passive loss of hydrogen sulfide in biological experiments. *Anal Biochem.* 2012;421:203–07. doi: 10.1016/j.ab.2011.10.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Zhao K, Ju Y, Li S, Altaany Z, Wang R, Yang G. S-sulphydrylation of MEK1 leads to PARP-1 activation and DNA damage repair. *EMBO Rep.* 2014;15:792–800. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Pan Y, Ye S, Yuan D, Zhang J, Bai Y, Shao C. Hydrogen sulfide (H₂S)/cystathionine γ -lyase (CSE) pathway contributes to the proliferation of hepatoma cells. *Mutat Res.* 2014;763–764:10–18. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.03.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Guzmán R, Campos C, Yuguero R, Masegù C, Gil P, Moragón AC. Protective effect of sulfurous water in peripheral blood mononuclear cells of Alzheimer's disease patients. *Life Sci.* 2015;132:61–67. doi: 10.1016/j.lfs.2015.04.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Szczesny B, Módis K, Yanagi K, Coletta C, Le Trionnaire S, Perry A, Wood ME, Whiteman M, Szabo C. AP39, a novel mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor, stimulates cellular bioenergetics, exerts cytoprotective effects and protects against the loss of mitochondrial DNA integrity in oxidatively stressed endothelial cells in vitro. *Nitric Oxide.* 2014;41:120–30. doi: 10.1016/j.niox.2014.04.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Wu D, Hu Q, Liu X, Pan L, Xiong Q, Zhu YZ. Hydrogen sulfide protects against apoptosis under oxidative stress through SIRT1 pathway in H9c2 cardiomyocytes. *Nitric Oxide.* 2015;46:204–12. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

91. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med*. 2006;12:1133–38. doi: 10.1038/nm1006-1133. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev*. 2008;88:557–79. doi: 10.1152/physrev.00026.2007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol*. 2007;3:640–49. doi: 10.1038/nchembio.2007.38. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, Barozzi S, Cittaro D, Kaplunov JM, Bucci G, Dobreva M, Matti V, Beausejour CM, Herbig U, Longhese MP, d'Adda di Fagagna F. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol*. 2012;14:355–65. doi: 10.1038/ncb2466. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Hewitt G, Jurk D, Marques FD, Correia-Melo C, Hardy T, Gackowska A, Anderson R, Taschuk M, Mann J, Passos JF. Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun*. 2012;3:708. doi: 10.1038/ncomms1708. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH, Thomas E, Jiang S, Adams AC, Sahin E, Kost-Alimova M, Protopopov A, Cadiñanos J, Horner JW, Maratos-Flier E, Depinho RA. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*. 2011;469:102–06. doi: 10.1038/nature09603. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Benayoun BA, Pollina EA, Brunet A. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16:593–610. doi: 10.1038/nrm4048. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Ben-Avraham D. Epigenetics of aging. *Adv Exp Med Biol*. 2015;847:179–91. doi: 10.1007/978-1-4939-2404-2_9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Weber CM, Henikoff S. Histone variants: dynamic punctuation in transcription. *Genes Dev*. 2014;28:672–82. doi: 10.1101/gad.238873.114. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*. 2007;128:669–81. doi: 10.1016/j.cell.2007.01.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
101. Margueron R, Trojer P, Reinberg D. The key to development: interpreting the histone code? *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:163–76. doi: 10.1016/j.gde.2005.01.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16:6–21. doi: 10.1101/gad.947102. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Fraga MF, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet*. 2007;23:413–18. doi: 10.1016/j.tig.2007.05.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Han S, Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol*. 2012;22:42–49. doi: 10.1016/j.tcb.2011.11.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Guarente L. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2011;76:81–90. doi: 10.1101/sqb.2011.76.010629. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31:27–36. doi: 10.1093/carcin/bgp220. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Hernandez DG, Nalls MA, Gibbs JR, Arepalli S, van der Brug M, Chong S, Moore M, Longo DL, Cookson MR, Traynor BJ, Singleton AB. Distinct DNA methylation changes highly correlated with chronological age in the human brain. *Hum Mol Genet*. 2011;20:1164–72. doi: 10.1093/hmg/ddq561. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Heyn H, Li N, Ferreira HJ, Moran S, Pisano DG, Gomez A, Diez J, Sanchez-Mut JV, Setien F, Carmona FJ, Puca AA, Sayols S, Pujana MA, et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:10522–27. doi: 10.1073/pnas.1120658109. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Maegawa S, Hinkal G, Kim HS, Shen L, Zhang L, Zhang J, Zhang N, Liang S, Donehower LA, Issa JP. Widespread and tissue specific age-related DNA methylation changes in mice. *Genome Res*. 2010;20:332–40. doi: 10.1101/gr.096826.109. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Bell JT, Tsai PC, Yang TP, Pidsley R, Nisbet J, Glass D, Mangino M, Zhai G, Zhang F, Valdes A, Shin SY, Dempster EL, Murray RM, et al. MuTHER Consortium Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002629. doi: 10.1371/journal.pgen.1002629. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Pegoraro G, Kubben N, Wickert U, Göhler H, Hoffmann K, Misteli T. Ageing-related chromatin defects through loss of the NURD complex. *Nat Cell Biol*. 2009;11:1261–67. doi: 10.1038/ncb1971. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Pollina EA, Brunet A. Epigenetic regulation of aging stem cells. *Oncogene*. 2011;30:3105–26. doi: 10.1038/onc.2011.45. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Larson K, Yan SJ, Tsurumi A, Liu J, Zhou J, Gaur K, Guo D, Eickbush TH, Li WX. Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002473. doi: 10.1371/journal.pgen.1002473. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Rios EC, Szczesny B, Soriano FG, Olah G, Szabo C. Hydrogen sulfide attenuates cytokine production through the modulation of chromatin remodeling. *Int J Mol Med*. 2015;35:1741–46. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Li L, Liu D, Bu D, Chen S, Wu J, Tang C, Du J, Jin H. Brg1-dependent epigenetic control of vascular smooth muscle cell proliferation by hydrogen sulfide. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833:1347–55. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Druesne N, Pagniez A, Mayeur C, Thomas M, Cherbuy C, Duée PH, Martel P, Chaumontet C. Diallyl disulfide (DADS) increases histone acetylation and p21(waf1/cip1) expression in human colon tumor cell lines. *Carcinogenesis*. 2004;25:1227–36. doi: 10.1093/carcin/bgh123. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Arunkumar A, Vijayababu MR, Gunadharini N, Krishnamoorthy G, Arunakaran J. Induction of apoptosis and histone hyperacetylation by diallyl disulfide in prostate cancer cell line PC-3. *Cancer Lett*. 2007;251:59–67. doi: 10.1016/j.canlet.2006.11.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Bhuiyan AI, Papajani VT, Paci M, Melino S. Glutathione-garlic sulfur conjugates: slow hydrogen sulfide releasing agents for therapeutic applications. *Molecules*. 2015;20:1731–50. doi: 10.3390/molecules20011731. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Zheng M, Qiao W, Cui J, Liu L, Liu H, Wang Z, Yan C. Hydrogen sulfide delays nicotinamide-induced premature senescence via upregulation of SIRT1 in human umbilical vein endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2014;393:59–67. doi: 10.1007/s11010-014-2046-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Li X, Zhang KY, Zhang P, Chen LX, Wang L, Xie M, Wang CY, Tang XQ. Hydrogen sulfide inhibits formaldehyde-induced endoplasmic reticulum stress in PC12 cells by upregulation of SIRT-1. *PLoS One*. 2014;9:e89856. doi: 10.1371/journal.pone.0089856. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Suo R, Zhao ZZ, Tang ZH, Ren Z, Liu X, Liu LS, Wang Z, Tang CK, Wei DH, Jiang ZS. Hydrogen sulfide prevents H₂O₂-induced senescence in human umbilical vein endothelial cells through SIRT1 activation. *Mol Med Rep*. 2013;7:1865–70. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Tanno M, Kuno A, Yano T, Miura T, Hisahara S, Ishikawa S, Shimamoto K, Horio Y. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J Biol Chem*. 2010;285:8375–82. doi: 10.1074/jbc.M109.090266. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Li JJ, Li Q, Du HP, Wang YL, You SJ, Wang F, Xu XS, Cheng J, Cao YJ, Liu CF, Hu LF. Homocysteine triggers inflammatory responses in macrophages through inhibiting CSE-H2S signaling via DNA hypermethylation of CSE promoter. *Int J Mol Sci*. 2015;16:12560–77. doi: 10.3390/ijms160612560. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Kamat PK, Kalani A, Tyagi SC, Tyagi N. Hydrogen sulfide epigenetically attenuates homocysteine-induced mitochondrial toxicity mediated through NMDA receptor in mouse brain endothelial (bEnd3) cells. *J Cell Physiol*. 2015;230:378–94. doi: 10.1002/jcp.24722. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Li S, Yang G. Hydrogen sulfide maintains mitochondrial DNA replication via demethylation of TFAM. *Antioxid Redox Signal*. 2015;23:630–42. doi: 10.1089/ars.2014.6186. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Koga H, Kaushik S, Cuervo AM. Protein homeostasis and aging: the importance of exquisite quality control. *Ageing Res Rev*. 2011;10:205–15. doi: 10.1016/j.arr.2010.02.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:959–91. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.114844. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
128. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:333–66. doi: 10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

129. Labbadia J, Morimoto RI. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:435–64. doi: 10.1146/annurev-biochem-060614-033955. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
130. Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature*. 2011;475:324–32. doi: 10.1038/nature10317. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Morrow G, Samson M, Michaud S, Tanguay RM. Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends Drosophila life span and increases resistance to oxidative stress. *FASEB J*. 2004;18:598–99. [PubMed] [Google Scholar]
132. Walker GA, Lithgow GJ. Lifespan extension in *C. elegans* by a molecular chaperone dependent upon insulin-like signals. *Aging Cell*. 2003;2:131–39. doi: 10.1046/j.1474-9728.2003.00045.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
133. Min JN, Whaley RA, Sharpless NE, Lockyer P, Portbury AL, Patterson C. CHIP deficiency decreases longevity, with accelerated aging phenotypes accompanied by altered protein quality control. *Mol Cell Biol*. 2008;28:4018–25. doi: 10.1128/MCB.00296-08. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
134. Calderwood SK, Murshid A, Prince T. The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging--a mini-review. *Gerontology*. 2009;55:550–58. doi: 10.1159/000225957. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
135. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*. 2008;451:1069–75. doi: 10.1038/nature06639. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011;146:682–95. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
137. Tomaru U, Takahashi S, Ishizu A, Miyatake Y, Gohda A, Suzuki S, Ono A, Ohara J, Baba T, Murata S, Tanaka K, Kasahara M. Decreased proteasomal activity causes age-related phenotypes and promotes the development of metabolic abnormalities. *Am J Pathol*. 2012;180:963–72. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.11.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
138. Bjedov I, Toivonen JM, Kerr F, Slack C, Jacobson J, Foley A, Partridge L. Mechanisms of life span extension by rapamycin in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Cell Metab*. 2010;11:35–46. doi: 10.1016/j.cmet.2009.11.010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
139. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Büttner S, Ruckenstein C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, Fussi H, Deszczyk L, Hartl R, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol*. 2009;11:1305–14. doi: 10.1038/ncb1975. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
140. Liu G, Rogers J, Murphy CT, Rongo C. EGF signalling activates the ubiquitin proteasome system to modulate *C. elegans* lifespan. *EMBO J*. 2011;30:2990–3003. doi: 10.1038/emboj.2011.195. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
141. Kruegel U, Robison B, Dange T, Kahlert G, Delaney JR, Kotireddy S, Tsuchiya M, Tsuchiyama S, Murakami CJ, Schleit J, Sutphin G, Carr D, Tar K, et al. Elevated proteasome capacity extends replicative lifespan in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS Genet*. 2011;7:e1002253. doi: 10.1371/journal.pgen.1002253. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
142. Talaei F, Van Praag VM, Shishavan MH, Landheer SW, Buikema H, Henning RH. Increased protein aggregation in Zucker diabetic fatty rat brain: identification of key mechanistic targets and the therapeutic application of hydrogen sulfide. *BMC Cell Biol*. 2014;15:1. doi: 10.1186/1471-2121-15-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
143. Liu YY, Nagpure BV, Wong PT, Bian JS. Hydrogen sulfide protects SH-SY5Y neuronal cells against d-galactose induced cell injury by suppression of advanced glycation end products formation and oxidative stress. *Neurochem Int*. 2013;62:603–09. doi: 10.1016/j.neuint.2012.12.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
144. Fawcett EM, Hoyt JM, Johnson JK, Miller DL. Hypoxia disrupts proteostasis in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*. 2015;14:92–101. doi: 10.1111/acel.12301. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
145. Yang Z, Yang C, Xiao L, Liao X, Lan A, Wang X, Guo R, Chen P, Hu C, Feng J. Novel insights into the role of HSP90 in cytoprotection of H2S against chemical hypoxia-induced injury in H9c2 cardiac myocytes. *Int J Mol Med*. 2011;28:397–403. [PubMed] [Google Scholar]
146. Paul BD, Snyder SH. H2S signalling through protein sulfhydration and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:499–507. doi: 10.1038/nrm3391. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

147. Talaei F, van Praag VM, Henning RH. Hydrogen sulfide restores a normal morphological phenotype in Werner syndrome fibroblasts, attenuates oxidative damage and modulates mTOR pathway. *Pharmacol Res.* 2013;74:34–44. doi: 10.1016/j.phrs.2013.04.011. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
148. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, Allison DB, Cruzen C, Simmons HA, Kemnitz JW, Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009;325:201–04. doi: 10.1126/science.1173635. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
149. Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature.* 2010;464:504–12. doi: 10.1038/nature08980. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
150. Russell SJ, Kahn CR. Endocrine regulation of ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:681–91. doi: 10.1038/nrm2234. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
151. Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science.* 2010;328:321–26. doi: 10.1126/science.1172539. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
152. Barzilai N, Huffman DM, Muzumdar RH, Bartke A. The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes.* 2012;61:1315–22. doi: 10.2337/db11-1300. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
153. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, Hwang D, Liu B, Leahy DJ, Barzilai N, Cohen P. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:3438–42. doi: 10.1073/pnas.0705467105. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
154. Kojima T, Kamei H, Aizu T, Arai Y, Takayama M, Nakazawa S, Ebihara Y, Inagaki H, Masui Y, Gondo Y, Sakaki Y, Hirose N. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol.* 2004;39:1595–98. doi: 10.1016/j.exger.2004.05.007. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
155. Lee SS, Kennedy S, Tolonen AC, Ruvkun G. DAF-16 target genes that control *C. elegans* life-span and metabolism. *Science.* 2003;300:644–47. doi: 10.1126/science.1083614. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
156. Oh SW, Mukhopadhyay A, Dixit BL, Raha T, Green MR, Tissenbaum HA. Identification of direct DAF-16 targets controlling longevity, metabolism and diapause by chromatin immunoprecipitation. *Nat Genet.* 2006;38:251–57. doi: 10.1038/ng1723. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
157. Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, Fraser A, Kamath RS, Ahringer J, Li H, Kenyon C. Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature.* 2003;424:277–83. doi: 10.1038/nature01789. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
158. Schumacher B, van der Pluijm I, Moorhouse MJ, Kosteas T, Robinson AR, Suh Y, Breit TM, van Steeg H, Niedernhofer LJ, van Ijcken W, Bartke A, Spindler SR, Hoeijmakers JH, et al. Delayed and accelerated aging share common longevity assurance mechanisms. *PLoS Genet.* 2008;4:e1000161. doi: 10.1371/journal.pgen.1000161. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
159. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell.* 2010;40:310–22. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.026. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
160. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature.* 2013;493:338–45. doi: 10.1038/nature11861. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
161. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, Davis JG, Salmon AB, Richardson A, Ahima RS, Guertin DA, Sabatini DM, Baur JA. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science.* 2012;335:1638–43. doi: 10.1126/science.1215135. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
162. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009;460:392–95. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
163. Johnson SC, Martin GM, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. Preserving youth: does rapamycin deliver? *Sci Transl Med.* 2013;5:211fs40. doi: 10.1126/scitranslmed.3007316. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
164. Wilkinson JE, Burmeister L, Brooks SV, Chan CC, Friedline S, Harrison DE, Heitmancik JF, Nadon N, Strong R, Wood LK, Woodward MA, Miller RA. Rapamycin slows aging in mice. *Aging Cell.* 2012;11:675–82. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00832.x. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

165. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol*. 2011;13:1016–23. doi: 10.1038/ncb2329. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
166. Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Res Rev*. 2012;11:230–41. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
167. Cantó C, Auwerx J. AMP-activated protein kinase and its downstream transcriptional pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67:3407–23. doi: 10.1007/s00018-010-0454-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
168. Reznick RM, Zong H, Li J, Morino K, Moore IK, Yu HJ, Liu ZX, Dong J, Mustard KJ, Hawley SA, Befroy D, Pypaert M, Hardie DG, et al. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*. 2007;5:151–56. doi: 10.1016/j.cmet.2007.01.008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
169. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease. *Physiol Rev*. 2009;89:1025–78. doi: 10.1152/physrev.00011.2008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
170. Houtkooper RH, Cantó C, Wanders RJ, Auwerx J. The secret life of NAD+: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways. *Endocr Rev*. 2010;31:194–223. doi: 10.1210/er.2009-0026. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
171. Patel M, Shah G. Possible role of hydrogen sulfide in insulin secretion and in development of insulin resistance. *J Young Pharm*. 2010;2:148–51. doi: 10.4103/0975-1483.63156. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
172. Yang W, Yang G, Jia X, Wu L, Wang R. Activation of KATP channels by H₂S in rat insulin-secreting cells and the underlying mechanisms. *J Physiol*. 2005;569:519–31. doi: 10.1113/jphysiol.2005.097642. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
173. Łowicka E, Belłowski J. Hydrogen sulfide (H₂S) - the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep*. 2007;59:4–24. [PubMed] [Google Scholar]
174. Liang M, Jin S, Wu DD, Wang MJ, Zhu YC. Hydrogen sulfide improves glucose metabolism and prevents hypertrophy in cardiomyocytes. *Nitric Oxide*. 2015;46:114–22. doi: 10.1016/j.niox.2014.12.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
175. Xue R, Hao DD, Sun JP, Li WW, Zhao MM, Li XH, Chen Y, Zhu JH, Ding YJ, Liu J, Zhu YC. Hydrogen sulfide treatment promotes glucose uptake by increasing insulin receptor sensitivity and ameliorates kidney lesions in type 2 diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19:5–23. doi: 10.1089/ars.2012.5024. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
176. Ju Y, Untereiner A, Wu L, Yang G. H₂S-induced S-sulphydrylation of pyruvate carboxylase contributes to gluconeogenesis in liver cells. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1850:2293–2303. [PubMed] [Google Scholar]
177. Sun Y, Huang Y, Zhang R, Chen Q, Chen J, Zong Y, Liu J, Feng S, Liu AD, Holmberg L, Liu D, Tang C, Du J, Jin H. Hydrogen sulfide upregulates KATP channel expression in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93:439–55. doi: 10.1007/s00109-014-1227-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
178. Ohno K, Okuda K, Uehara T. Endogenous S-sulphydrylation of PTEN helps protect against modification by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;456:245–49. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.11.066. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
179. Greiner R, Pálinskás Z, Bäsell K, Becher D, Antelmann H, Nagy P, Dick TP. Polysulfides link H₂S to protein thiol oxidation. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19:1749–65. doi: 10.1089/ars.2012.5041. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
180. Calenic B, Yaegaki K, Ishkitiev N, Kumazawa Y, Imai T, Tanaka T. p53-Pathway activity and apoptosis in hydrogen sulfide-exposed stem cells separated from human gingival epithelium. *J Periodontal Res*. 2013;48:322–30. doi: 10.1111/jre.12011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
181. Manna P, Jain SK. L-cysteine and hydrogen sulfide increase PIP3 and AMPK/PPAR γ expression and decrease ROS and vascular inflammation markers in high glucose treated human U937 monocytes. *J Cell Biochem*. 2013;114:2334–45. doi: 10.1002/jcb.24578. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
182. Wei WB, Hu X, Zhuang XD, Liao LZ, Li WD. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, likely protects against high glucose-induced cytotoxicity by activation of the AMPK/mTOR signal pathway in H9c2 cells. *Mol Cell Biochem*. 2014;389:249–56. doi: 10.1007/s11010-013-1946-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

183. Zhou X, Cao Y, Ao G, Hu L, Liu H, Wu J, Wang X, Jin M, Zheng S, Zhen X, Alkayed NJ, Jia J, Cheng J. CaMKK β -dependent activation of AMP-activated protein kinase is critical to suppressive effects of hydrogen sulfide on neuroinflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21:1741–58. doi: 10.1089/ars.2013.5587. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
184. Kundu S, Pushpakumar S, Khundmiri SJ, Sen U. Hydrogen sulfide mitigates hyperglycemic remodeling via liver kinase B1-adenosine mono-phosphate-activated protein kinase signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843:2816–26. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
185. Yang M, Huang Y, Chen J, Chen YL, Ma JJ, Shi PH. Activation of AMPK participates hydrogen sulfide-induced cyto-protective effect against dexamethasone in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;454:42–47. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
186. Xie H, Xu Q, Jia J, Ao G, Sun Y, Hu L, Alkayed NJ, Wang C, Cheng J. Hydrogen sulfide protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by activating AMP-activated protein kinase to restore autophagic flux. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;458:632–38. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
187. Wiliński B, Wiliński J, Somogyi E, Piotrowska J, Opoka W. Metformin raises hydrogen sulfide tissue concentrations in various mouse organs. *Pharmacol Rep.* 2013;65:737–42. doi: 10.1016/S1734-1140(13)71053-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
188. Lee HJ, Mariappan MM, Feliers D, Cavaglieri RC, Sataranatarajan K, Abboud HE, Choudhury GG, Kasinath BS. Hydrogen sulfide inhibits high glucose-induced matrix protein synthesis by activating AMP-activated protein kinase in renal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2012;287:4451–61. doi: 10.1074/jbc.M111.278325. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
189. Wu YC, Wang XJ, Yu L, Chan FK, Cheng AS, Yu J, Sung JJ, Wu WK, Cho CH. Hydrogen sulfide lowers proliferation and induces protective autophagy in colon epithelial cells. *PLoS One*. 2012;7:e37572. doi: 10.1371/journal.pone.0037572. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
190. Zhou Y, Wang D, Gao X, Lew K, Richards AM, Wang P. mTORC2 phosphorylation of Akt1: a possible mechanism for hydrogen sulfide-induced cardioprotection. *PLoS One*. 2014;9:e99665. doi: 10.1371/journal.pone.0099665. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
191. Cheng P, Chen K, Xia Y, Dai W, Wang F, Shen M, Wang C, Yang J, Zhu R, Zhang H, Li J, Zheng Y, Wang J, et al. Hydrogen sulfide, a potential novel drug, attenuates concanavalin A-induced hepatitis. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1277–86. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
192. Xie L, Feng H, Li S, Meng G, Liu S, Tang X, Ma Y, Han Y, Xiao Y, Gu Y, Shao Y, Park CM, Xian M, et al. SIRT3 mediates the anti-oxidant effect of hydrogen sulfide in endothelial cells. *Antioxid Redox Signal*. 2015 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
193. Hu Y, Li R, Yang H, Luo H, Chen Z. Sirtuin 6 is essential for sodium sulfide-mediated cytoprotective effect in ischemia/reperfusion-stimulated brain endothelial cells. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:601–09. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
194. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev*. 2007;87:99–163. doi: 10.1152/physrev.00013.2006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
195. Raffaello A, Rizzuto R. Mitochondrial longevity pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:260–68. [PubMed] [Google Scholar]
196. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science*. 2011;333:1109–12. doi: 10.1126/science.1201940. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
197. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*. 2012;646354. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
198. Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell*. 2012;48:158–67. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
199. Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C, Green KA, Evans A, Fogarty S, Towler MC, Brown LJ, Ogunbayo OA, Evans AM, Hardie DG. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell Metab*. 2010;11:554–65. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
200. Onken B, Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS One*. 2010;5:e8758. doi: 10.1371/journal.pone.0008758. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
201. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc*. 1972;20:145–47. doi: 10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

202. Chomyn A, Attardi G. MtDNA mutations in aging and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;304:519–29. doi: 10.1016/S0006-291X(03)00625-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
203. Hiona A, Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol.* 2008;43:24–33. doi: 10.1016/j.exger.2007.10.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
204. Perez VI, Bokov A, Van Remmen H, Mele J, Ran Q, Ikeno Y, Richardson A. Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1005–14. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
205. Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2011;51:327–36. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
206. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem.* 1993;215:213–19. doi: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb18025.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
207. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
208. Haigis MC, Yankner BA. The aging stress response. *Mol Cell.* 2010;40:333–44. doi: 10.1016/j.molcel.2010.10.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
209. Yun J, Finkel T. Mitohormesis. *Cell Metab.* 2014;19:757–66. doi: 10.1016/j.cmet.2014.01.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
210. Calabrese EJ, Baldwin LA. Defining hormesis. *Hum Exp Toxicol.* 2002;21:91–97. doi: 10.1191/0960327102ht217oa. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
211. Calabrese V, Cornelius C, Cuzzocrea S, Iavicoli I, Rizzarelli E, Calabrese EJ. Hormesis, cellular stress response and vitagenes as critical determinants in aging and longevity. *Mol Aspects Med.* 2011;32:279–304. doi: 10.1016/j.mam.2011.10.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
212. Hekimi S, Lapointe J, Wen Y. Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.* 2011;21:569–76. doi: 10.1016/j.tcb.2011.06.008. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
213. Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria. *Antioxid Redox Signal.* 2010;12:1–13. doi: 10.1089/ars.2008.2282. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
214. Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J.* 2004;18:1165–67. [PubMed] [Google Scholar]
215. Bos EM, Wang R, Snijder PM, Boersema M, Damman J, Fu M, Moser J, Hillebrands JL, Ploeg RJ, Yang G, Leuvenink HG, van Goor H. Cystathionine γ -lyase protects against renal ischemia/reperfusion by modulating oxidative stress. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:759–70. doi: 10.1681/ASN.2012030268. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
216. Sun WH, Liu F, Chen Y, Zhu YC. Hydrogen sulfide decreases the levels of ROS by inhibiting mitochondrial complex IV and increasing SOD activities in cardiomyocytes under ischemia/reperfusion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;421:164–69. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.121. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
217. Calvert JW, Jha S, Gundewar S, Elrod JW, Ramachandran A, Patillo CB, Kevil CG, Lefer DJ. Hydrogen sulfide mediates cardioprotection through Nrf2 signaling. *Circ Res.* 2009;105:365–74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.199919. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
218. Yang G, Zhao K, Ju Y, Mani S, Cao Q, Puukila S, Khaper N, Wu L, Wang R. Hydrogen sulfide protects against cellular senescence via S-sulfhydration of Keap1 and activation of Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:1906–19. doi: 10.1089/ars.2012.4645. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
219. Goubern M, Andriamihaja M, Nübel T, Blachier F, Bouillaud F. Sulfide, the first inorganic substrate for human cells. *FASEB J.* 2007;21:1699–706. doi: 10.1096/fj.06-7407com. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
220. Hildebrandt TM, Grieshaber MK. Trois activités enzymatiques catalysent l’oxydation du sulfure au thiosulfate chez les mitochondries mammifères et invertébrées. *FEBS J.* 2008; 275:3352–61. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06482.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
221. Lagoutte E, Mimoun S, Andriamihaja M, Chaumontet C, Blachier F, Bouillaud F. L’oxydation du sulfure d’hydrogène reste une priorité dans les cellules mammifères et provoque un transfert inverse d’électrons dans les colonocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1797:1500–11. [PubMed] [Google Scholar]
222. Guo W, Kan JT, Cheng ZY, Chen JF, Shen YQ, Xu J, Wu D, Zhu YZ. Sulfure d’hydrogène comme modulateur endogène dans les mitochondries et le dysfonctionnement des mitochondries. *Oxyd Med Cell Longev.* 2012;878052. [PMC article gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
223. Bos EM, Leuvenink HG, Snijder PM, Kloosterhuis NJ, Hillebrands JL, Leemans JC, Florquin S, van Goor H. L’hypométabolisme induit par le sulfure d’hydrogène prévient les lésions rénales d’ischémie/reperfusion. *J Am*

Soc Nephrol. 2009; 20:1901-05. doi: 10.1681/ASN.2008121269. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

224. Bos EM, Snijder PM, Jekel H, Weij M, Leemans JC, van Dijk MC, Hillebrands JL, Lisman T, van Goor H, Leuvenink HG. Effets bénéfiques du sulfure d'hydrogène gazeux dans les lésions de l'ischémie/reperfusion hépatique. Transpl Int. 2012; 25:897-908. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01514.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

225. Hayflick L, Moorhead PS. La culture en série de souches de cellules diploïdes humaines. Exp Cell Res. 1961; 25:585-621. doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

226. van Deursen JM. Le rôle des cellules sénescentes dans le vieillissement. La nature. 2014; 509:439-46. doi: 10.1038/nature13193. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

227. Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. L'essence de la sénescence. Gènes Dev. 2010; 24:2463-79. doi: 10.1101/gad.1971610. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

228. Matheu A, Maraver A, Klatt P, Flores I, Garcia-Cao I, Borras C, Flores JM, Viña J, Blasco MA, Serrano M. Vieillissement retardé par la protection contre les dommages par la voie Arf/p53. La nature. 2007; 448:375-79. doi: 10.1038/nature05949. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

229. Matheu A, Maraver A, Collado M, Garcia-Cao I, Cañamero M, Borras C, Flores JM, Klatt P, Viña J, Serrano M. Activité anti-âge du locus Ink4/Arf. Cellule vieillissante. 2009; 8:152-61. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00458.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

230. Cao L, Li W, Kim S, Brodie SG, Deng CX. Sénescence, vieillissement, et transformation maligne médiée par p53 chez les souris n'ayant pas l'isoforme pleine longueur brca1. Gènes Dev. 2003; 17:201-13. doi: 10.1101/gad.1050003. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

231. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. Le dégagement des cellules sénescentes p16Ink4a-positives retarde les désordres vieillissement-associés. La nature. 2011; 479:232-36. doi: 10.1038/nature10600. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

232. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE. Prolongation de la durée de vie utile par introduction de la télomérase dans les cellules humaines normales. La science. 1998; 279:349-52. doi: 10.1126/science.279.5349.349. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

233. Sedelnikova OA, Horikawa I, Zimonjic DB, Popescu NC, Bonner WM, Barrett JC. Les cellules humaines senescing et les souris vieillissantes accumulent des lésions d'ADN avec des ruptures de double brin impréparables. Nat Cell Biol. 2004; 6:168-70. doi: 10.1038/ncb1095. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

234. von Zglinicki T. Oxidative stress raccourcit les télomères. Tendances Biochem Sci. 2002; 27:339-44. doi: 10.1016/S0968-0004(02)02110-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

235. Aird KM, Zhang G, Li H, Tu Z, Bitler BG, Garipov A, Wu H, Wei Z, Wagner SN, Herlyn M, Zhang R. La suppression du métabolisme des nucléotides sous-tend l'établissement et le maintien de la sénescence induite par l'oncogène. Rapports cellulaires. 2013; 03:1252-65. doi: 10.1016/j.celrep.2013.03.004. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

236. Di Micco R, Fumagalli M, Cicalese A, Piccinin S, Gasparini P, Luise C, Schurra C, Garre' M, Nuciforo PG, Bensimon A, Maestro R, Pelicci PG, d'Adda di Fagagna F. Oncogene-induite sénescence est une réponse de dommages à l'ADN déclenchée par l'hyperréplication de l'ADN. La nature. 2006; 444:638-42. doi: 10.1038/nature05327. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

237. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras provoque une sénescence cellulaire prématuée associée à l'accumulation de p53 et p16INK4a. La cellule. 1997; 88:593-602. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81902-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

238. Jeck WR, Siebold AP, Sharpless NE. Review: a meta-analysis of GWAS and age-associated diseases. Aging Cell. 2012;11:727–31. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00871.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

239. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su L, Sharpless NE. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. J Clin Invest. 2004;114:1299–307. doi: 10.1172/JCI22475. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

240. Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, Bartek J, Scharffetter-Kochanek K, Jansen-Dürr P, Wlaschek M. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. Aging Cell. 2006;5:379–89. doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00231.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

241. Kaplon J, Zheng L, Meissl K, Chaneton B, Selivanov VA, Mackay G, van der Burg SH, Verdegaal EM, Cascante M, Shlomi T, Gottlieb E, Peeper DS. A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydro-genase

- in oncogene-induced senescence. *Nature*. 2013;498:109–12. doi: 10.1038/nature12154. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
242. Kondoh H, Lleonart ME, Gil J, Wang J, Degan P, Peters G, Martinez D, Carnero A, Beach D. Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. *Cancer Res*. 2005;65:177–85. [PubMed] [Google Scholar]
243. Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JH, Liseck J, Lenze D, Gerhardt A, Schleicher K, Kratzat S, Purfürst B, Walenta S, et al. Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. *Nature*. 2013;501:421–25. doi: 10.1038/nature12437. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
244. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol*. 2011;192:547–56. doi: 10.1083/jcb.201009094. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
245. Wang C, Jurk D, Maddick M, Nelson G, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. Réponse de dommages d'ADN et sénescence cellulaire dans les tissus des souris vieillissantes. *Cellule vieillissante*. 2009; 8:311-23. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00481.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
246. Baker DJ, Perez-Terzic C, Jin F, Pitel KS, Niederländer NJ, Jeganathan K, Yamada S, Reyes S, Rowe L, Hiddinga HJ, Eberhardt NL, Terzic A, van Deursen JM. Rôles opposés pour p16Ink4a et p19Arf dans la sénescence et le vieillissement causés par l'insuffisance BubR1. *Nat Cell Biol*. 2008; 10:825-36. doi: 10.1038/ncb1744. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
247. Xie ZZ, Shi MM, Xie L, Wu ZY, Li G, Hua F, Bian JS. La sulfhydratation du p66Shc à cystéine59 médie l'effet antioxydant du sulfure d'hydrogène. *Signal Redox antioxyde*. 2014; 21:2531-42. doi: 10.1089/ars.2013.5604. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
248. Predmore BL, Alendy MJ, Ahmed KI, Leeuwenburgh C, Julian D. Le système de signalisation du sulfure d'hydrogène : changements pendant le vieillissement et avantages de la restriction calorique. *Âge (Dordr)* 2010; 32:467-81. doi: 10.1007/s11357-010-9150-z. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
249. Liang R, Cellules souches Ghaffari S., signalisation redox et vieillissement des cellules souches. *Signal Redox antioxyde*. 2014; 20:1902-16. doi: 10.1089/ars.2013.5300. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
250. He S, Nakada D, Morrison SJ. Mécanismes d'autodé renouvellement des cellules souches. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 23:377-406. doi: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113248. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
251. Rossi DJ, Bryder D, Seita J, Nussenzweig A, Hoeijmakers J, Weissman IL. Les lacunes dans la réparation des dommages à l'ADN limitent la fonction des cellules souches hématopoïétiques avec l'âge. *La nature*. 2007; 447:725-29. doi: 10.1038/nature05862. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
252. Flores I, Cayuela ML, Blasco MA. Effets de la longueur de télomérase et de télomères sur le comportement épidermique des cellules souches. *La science*. 2005; 309:1253-56. doi: 10.1126/science.1115025. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
253. Sharpless NE, DePinho RA. Comment les cellules souches vieillissent et pourquoi cela nous fait vieillir. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8:703-13. doi: 10.1038/nrm2241. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
254. Flores I, Benetti R, Blasco MA. Régulation de la télomérase et comportement des cellules souches. *Curr Opin Cell Biol*. 2006; 18:254-60. doi: 10.1016/j.ceb.2006.03.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
255. Hiyama E, Hiyama K. Telomere et télomérase dans les cellules souches. *Frère J Cancer*. 2007; 96:1020-24. doi: 10.1038/sj.bjc.6603671. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
256. Kastan MB, Bartek J. Postes de contrôle du cycle cellulaire et cancer. *La nature*. 2004; 432:316-23. doi: 10.1038/nature03097. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
257. Ruzankina Y, Brown EJ. Relations entre l'épuisement des cellules souches, la suppression des tumeurs et le vieillissement. *Frère J Cancer*. 2007; 97:1189-93. doi: 10.1038/sj.bjc.6604029. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
258. Cerletti M, Jang YC, Finley LW, Haigis MC, Wagers AJ. La restriction calorique à court terme améliore la fonction des cellules souches musculaires squelettiques. *Cellules souches cellulaires*. 2012; 10:515-19. doi: 10.1016/j.stem.2012.04.002. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
259. Yilmaz OH, Katajisto P, Lamming DW, Gültekin Y, Bauer-Rowe KE, Sengupta S, Birsoy K, Dursun A, Yilmaz VO, Selig M, Nielsen GP, Mino-Kenudson M, Zukerberg LR, et autres mTORC1 dans les couples de niche de cellules paneth fonction intestinale de cellules souches à l'apport calorique. *La nature*. 2012; 486:490-95. [PMC article gratuit] [PubMed] [Google Scholar]
260. Castilho RM, Squarize CH, Chodosh LA, Williams BO, Gutkind JS. mTOR médie l'épuisement et le vieillissement des cellules souches épidermiques induites par Wnt. *Cellules souches cellulaires*. 2009; 05:279-89. doi: 10.1016/j.stem.2009.06.017. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

261. Chen C, Liu Y, Liu Y, Zheng P. mTOR régulation et rajeunissement thérapeutique des cellules souches hématopoïétiques vieillissantes. *Signal sci.* 2009; 2:ra75. doi: 10.1126/scisignal.2000559. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
262. Chambers SM, Shaw CA, Gatzka C, Fisk CJ, Donehower LA, Goodell MA. Les cellules souches hématopoïétiques vieillissantes diminuent dans la fonction et présentent la dysrégulation épigénétique. *Biol PLoS.* 2007; 05:e201. doi: 10.1371/journal.pbio.0050201. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
263. Su Y, Liu D, Liu Y, Zhang C, Wang J, Wang S. Physiological level of endogenous hydrogen sulfide maintains the proliferation and differentiation capacity of periodontal ligament stem cells. *J Periodontol.* 2015;86:1276–86. doi: 10.1902/jop.2015.150240. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
264. Wang Z, Liu DX, Wang FW, Zhang Q, Du ZX, Zhan JM, Yuan QH, Ling EA, Hao AJ. L-Cysteine promotes the proliferation and differentiation of neural stem cells via the CBS/H2S pathway. *Neuroscience.* 2013;237:106–17. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.057. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
265. Liu D, Wang Z, Zhan J, Zhang Q, Wang J, Zhang Q, Xian X, Luan Q, Hao A. Hydrogen sulfide promotes proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells and protects hypoxia-induced decrease in hippocampal neurogenesis. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;116:55–63. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
266. Dongó E, Benkő Z, Csizmazia Á, Marosi G, Grottke A, Jücker M, Schumacher U, Kiss L. H2S preconditioning of human adipose tissue-derived stem cells increases their efficacy in an in vitro model of cell therapy for simulated ischemia. *Life Sci.* 2014;113:14–21. doi: 10.1016/j.lfs.2014.07.023. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
267. Liu Y, Yang R, Liu X, Zhou Y, Qu C, Kikuchi T, Wang S, Zandi E, Du J, Ambudkar IS, Shi S. Le sulfure d'hydrogène maintient la fonction mésenchymale de cellules souches et l'homéostasie osseuse par l'intermédiaire de la régulation de la sulfhydratation du canal Ca(2+). *Cellules souches cellulaires.* 2014; 15:66–78. doi: 10.1016/j.stem.2014.03.005. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
268. Li C, Guo Z, Guo B, Xie Y, Yang J, Wang A. L'inhibition du système endogène CSE/H2S contribue à l'hypoxie et à l'apoptose induite par la privation sérique dans les cellules souches mésenchymales. *Mol Med Rép.* 2014; 9:2467–72. [PubMed] [Google Scholar]
269. Guo Z, Li CS, Wang CM, Xie YJ, Wang AL. Système CSE/H2S protège les cellules souches mésenchymales contre l'hypoxie et la privation de serum induit l'apoptose par des lésions mitochondrielles, le stress réticulum endoplasmique et pi3K / Akt voies d'activation. *Mol Med Rép.* 2015; 12:2128–34. [PubMed] [Google Scholar]
270. Ostrakhovitch EA, Akakura S, Sanokawa-Akakura R, Goodwin S, Tabibzadeh S. Dedifferentiation des cellules cancéreuses après le rétablissement d'un dommage potentiellement mortel est 20 par H2S-Nampt. *Exp Cell Res.* 2015; 330:135–50. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.09.027. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
271. Nelson G, Wordsworth J, Wang C, Jurk D, Lawless C, Martin-Ruiz C, von Zglinicki T. Un effet de spectateur de cellules sénescentes : sénescence sénescence-induite. *Cellule vieillissante.* 2012; 11:345–49. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
272. Zhang G, Li J, Purkayastha S, Tang Y, Zhang H, Yin Y, Li B, Liu G, Cai D. Hypothalamic programmation du vieillissement systémique impliquant IKK-β, NF-ΐB et GnRH. *Nature.* 2013; 497:211–16. doi: 10.1038/nature12143. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
273. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signalant dans le contrôle de croissance et la maladie. *La cellule.* 2012; 149:274–93. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
274. Rando TA, Chang HY. Vieillissement, rajeunissement et reprogrammation épigénétique : réinitialisation de l'horloge vieillissante. *La cellule.* 2012; 148:46–57. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.003. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
275. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: interaction perturbée entre l'autophagie et les inflammasomes. *Vieillissement (Albany NY)* 2012; 4:166–75. doi: 10.18632/vieillissement.100444. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
276. Tabas I. Mort de macrophage et résolution défective d'inflammation dans l'athérosclérose. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10:36–46. doi: 10.1038/nri2675. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
277. Deeks SG. Infection par le VIH, inflammation, immunosénescence et vieillissement. *Annu Rev Med.* 2011; 62:141–55. doi: 10.1146/annurev-med-042909-093756. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
278. Xie J, Zhang X, Zhang L. Régulation négative de l'inflammation par SIRT1. *Pharmacol Se souvient.* 2013; 67:60–67. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

279. Durieux J, Wolff S, Dillin A. La nature cellule-non-autonome de la longévité chaîne-201me de transport d'électrons. *La cellule*. 2011; 144:79-91. doi: 10.1016/j.cell.2010.12.016. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
280. Lavasani M, Robinson AR, Lu A, Song M, Feduska JM, Ahani B, Tilstra JS, Feldman CH, Robbins, Niedernhofer LJ, Huard J. Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. *Nat Commun*. 2012; 03h608. doi: 10.1038/ncomms1611. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
281. Tomás-Loba A, Flores I, Fernández-Marcos PJ, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, Borrás C, Matheu A, Klatt P, Flores JM, Viña J, Serrano M, Blasco MA. La transcriptase inverse de télomérase retarde le vieillissement chez les souris cancéreuses. *La cellule*. 2008; 135:609-22. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.034. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
282. Freije JM, López-Otín C. Reprogrammation du vieillissement et de la progeria. *Curr Opin Cell Biol*. 2012; 24:757-64. doi: 10.1016/j.ceb.2012.08.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
283. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, et al. La nature. 2012; 488:178-84. [PubMed] [Google Scholar]
284. Ottaviani E, Ventura N, Mandrioli M, Candela M, Franchini A, Franceschi C. Gut microbiote en tant que candidat à l'extension de la durée de vie: une perspective écologique/evolutionnary ciblée sur les organismes vivants sous forme de méta-organismes. *Biogérontologie*. 2011; 12:599-609. doi: 10.1007/s10522-011-9352-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
285. Yang G. Sulfure d'hydrogène dans la survie cellulaire : une épée à double tranchant. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4:33-47. doi: 10.1586/ecp.10.131. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
286. Fox B, Schantz JT, Haigh R, Wood ME, Moore PK, Viner N, Spencer JP, Winyard PG, Whiteman M. Synthèse inducible de sulfure d'hydrogène dans les chondrocytes et les cellules progénitrices mésenchymales : H₂S est-il un nouveau médiateur cytoprotecteur dans l'articulation enflammée ? *J Cellule Mol Med*. 2012; 16:896-910. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01357.x. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
287. Xu W, Chen J, Lin J, Liu D, Mo L, Pan W, Feng J, Wu W, Zheng D. Exogenous H₂S protège les cellules cardiaques H9c2 contre les lésions et l'inflammation causées par le glucose élevé en inhibant l'activation des voies NF- κ B et IL-1 β . *Int J Mol Med*. 2015; 35:177-86. [PubMed] [Google Scholar]
288. Shimada S, Fukai M, Wakayama K, Ishikawa T, Kobayashi N, Kimura T, Yamashita K, Kamiyama T, Shimamura T, Taketomi A, Todo S. Le sulfure d'hydrogène augmente les signaux de survie dans l'ischémie chaude et la reperfusion du foie de souris. *Surg Aujourd'hui*. 2015; 45:892-903. doi: 10.1007/s00595-014-1064-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
289. Gao L, Cheng C, Sparatore A, Zhang H, Wang C. Le sulfure d'hydrogène inhibe l'agrégation des plaquettes humaines in vitro en partie en interférant les canaux de jonction des écarts : effets de l'ACS14, une aspirine à libération de sulfure d'hydrogène. *Heart Lung Circ*. 2015; 24:77-85. doi: 10.1016/j.hlc.2014.05.019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
290. Munaron L, Avanzato D, Moccia F, Mancardi D. Sulfure d'hydrogène en tant que régulateur des canaux calcique. *Calcium cellulaire*. 2013; 53:77-84. doi: 10.1016/j.ceca.2012.07.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
291. Morikawa T, Kajimura M, Nakamura T, Hishiki T, Nakanishi T, Yukutake Y, Nagahata Y, Ishikawa M, Hattori K, Takenouchi T, Takahashi T, Ishii I, Matsubara K, et autres régulation hypoxique de la microcirculation cérébrale sont 20 mentées par une voie de sulfure d'hydrogène sensible au monoxyde de carbone. *Proc Natl Acad Sci États-Unis*. 2012; 109:1293-98. doi: 10.1073/pnas.1119658109. [PMC article gratuit] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]