

УДК 577.112.386.2

ТРИ ПУТИ РЕМЕТИЛИРОВАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА

Наумов А. В. (av_naumov@mail.ru), Данильчик И. В. (idanilchik@tut.by),
Сарана Ю. В. (saranaj@mail.ru)

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

В статье приводятся данные о ферменте ВНМТ2, а также его генетике. Субстратом фермента является S-метилметионин (производное метионина, которое широко представлено в растительном мире), более известный как витамин U. Проведен анализ данных о взаимосвязи генетических полиморфизмов ВНМТ и ВНМТ2 с различными заболеваниями. Приведенные данные открывают перспективы в поиске новых методов терапии.

Ключевые слова: гомоцистеин, реметилизация, бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза 2, S-метилметионин, генетический полиморфизм

Гомоцистеин (Hcy), или «холестерол XXI века», цито- и нейротоксичная аминокислота, является одним из наиболее широко исследуемых соединений в кардиологии, нейробиологии, эмбриологии последние 20 лет. Показано его важное значение в диагностике атерогенеза, гипертонии, метаболического синдрома, всевозможных патологий развития плода и плаценты [1, 28, 38]. Учитывая его токсичность, особый интерес для медицины представляют процессы эндогенного обезвреживания Hcy, которые представлены в клетках млекопитающих двумя путями – реметилизация (превращение Hcy в метионин) и транссульфурирование (перенос серы Hcy на серин с образованием цистеина) (рис. 1). В процессе реметилизации до последнего времени были известны две реакции: с участием В12- и В9-зависимой метионинсинтазы (MS) [КФ 2.1.1.13] и при участии производного холина (витамин В4), бетаина – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы (ВНМТ) [КФ 2.1.1.5]. Мы считаем, что теперь можно говорить о третьей реакции этого пути, которую контролирует бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза-2 (ВНМТ2) [КФ 2.1.1.10].

Впервые термин «гомоцистеин» ввел в употребление Du Vigneaud более 65 лет назад. Соединение было отнесено к четырёхуглеродным - аминокислотам, содержащим тиол:



Гомоцистеин – продукт реакций трансметиляции, в которых участвует S-аденозилметионин (SAM). В плазме крови ≈80% гомоцистеина находится в связанном с альбумином состоянии, ~1% – в свободной форме. Остальная часть присутствует в виде дисульфидов с цистеином, гомоцистеином (гомоцистин) и другими соединениями. Все гомоцистеин-содержащие производные определяются как «общий гомоцистеин» (tHcy) плазмы крови [2].

Уровень Hcy в крови человека зависит от возраста, пола, качества питания и генетических особенностей. У мужчин он выше, чем у женщин. Во время беременности он снижается в два раза и восстанавливается после родов [2]. Hcy не входит в состав белка и является одной из основных токсичных аминокислот. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных нарушений в зависимости от уровня tHcy в крови соответствует следующим величинам гомоцистеина в крови (низкий уровень – концентрация Hcy ≤7 мкмоль/л; средний – от 8 до 11 мкмоль/л; высокий – от 12 до 16 мкмоль/л; очень высокий – ≥17 мкмоль/л) [2].

Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития целого ряда болезней человека:

1. Сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз [1, 37], инсульт [43], периферическое окклюзион-

ное поражение артерий, артериальная гипертензия и тромбоз вен [28].

2. Пороков развития – дефект нервной трубки [3, 11], орофасциальные расщелины [11].

3. Осложнений при беременности [38].

4. Нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера [4, 25], шизофрении, нарушение когнитивных функций [3, 19].

Поскольку Hcy нейротоксичен, играет ведущую роль в атерогенезе, его называют «холестерол XXI века», очень важно знать пути его метаболических превращений в клетках организма и способы их регуляции.

Метаболизм гомоцистеина в значительной степени зависит от уровня витаминов – кофакторов ферментов этих путей. Так, ферменты транссульфурирования, цистатионин-синтаза (CBS) [КФ 4.2.1.22] и цистатионин гамма-лиаза (CSE) [КФ 4.4.1.1], содержат пиридоксаль-фосфат (витамин В6). Метионин-синтаза содержит кобаламин (витамин В12) как простетическую группу и использует производное фолиевой кислоты (N-5-метилтетрагидрофолиевую кислоту) в качестве донора метильной группы. Поэтому недостаток этих витаминов часто коррелирует с гипергомоцистеинемией [2].

У млекопитающих были известны два фермента, участвующие в процессе реметилизации: кобаламин-зависимая метионинсинтаза (MS) и бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза (ВНМТ). Оба – цитозольные ферменты, характеризующиеся как цинк-зависимые метилтрансферазы, в равной степени участвующие в реметилизации гомоцистеина. MS использует N-5-метилтетрагидрофолат в качестве донора метильных групп [20] и представлена во всех тканях; ВНМТ использует эндогенное производное холина – бетаин, который может быть получен также из пищи (пшеница, шпинат, сахарная свекла, моллюски, ракообразные) [7]. Фермент ВНМТ в основном присутствует в печени и корковом веществе почек, а у макака-резус находится в кристаллической структуре хрусталика глаза [24, 28].

MS – метионинсинтаза; ВНМТ – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза; ВНМТ2 – бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза 2; SMM – S-метилметионин или диметилгомоцистеин, иногда в научной медицинской литературе можно встретить под названием «витамин U»; CBS – цистатионин-синтаза

Однако ВНМТ экспрессируется не только в вышеперечисленных тканях: мРНК ВНМТ в небольшом количестве обнаружена в тканях мозга человека, в скелетной мускулатуре и плаценте. Есть сообщения об активности ВНМТ в поджелудочной железе овец [24]. Остаётся непонятным, почему у разных видов экспрессия ВНМТ в разных органах

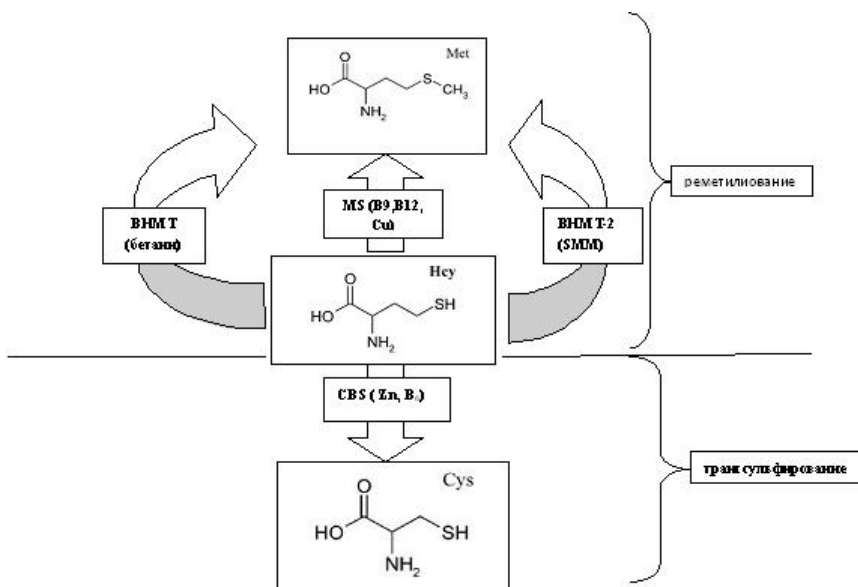


Рисунок 1. – Метаболизм гомоцистеина

различна. Экспрессия ВНМТ в почках может быть связана с реабсорбцией и метилированием гомоцистеина как механизма сохранения незаменимой аминокислоты – метионина и/или как помощь почкам в поддержании осмотического баланса, поскольку бетаин является почечным осмолитом. Тем более что экспрессия ВНМТ в печени и почках, как было показано, имеет осмотическую регуляцию [24, 35].

Поскольку MS выполняет функцию превращения гомоцистеина в метионин, а ВНМТ – это каталитически более медленный фермент, некоторые авторы выдвигают предположение, что фермент ВНМТ может служить секвестратором (депозитаром, изолятором) гомоцистеина в цитоплазме, с целью уменьшения его токсичности [15, 32, 39].

Структура, каталитические свойства и физиологические функции ВНМТ достаточно хорошо изучены. Фармакологические исследования с использованием специфичного ингибитора ВНМТ *in vivo* на мышах [30] и крысах [16, 29] подтвердили его важную роль в поддержании гомеостаза серосодержащих аминокислот в печени. Было продемонстрировано, что удаление гена ВНМТ у мышей влияет на метаболизм холина и фосфолипидов, приводя к ожирению печени и гепатокарциноме [15].

Превращение гомоцистеина в метионин этими метилтрансферазами, с одной стороны, уменьшает количество гомоцистеина, с другой – увеличивает количество доступного метионина. Метионин может быть конвертирован в S-аденозилметионин, который выполняет роль донора метильных групп для ~200 реакций, протекающих в человеческом организме [41].

В то время как очистка и выделение человеческого рекомбинантного ВНМТ не представляла проблем, попытки выделить ВНМТ2 оказались не столь успешными. Как следствие, особенности ферментативной активности ВНМТ2 не были установлены долгое время. Например, Li et al. [26] показали, что ВНМТ2 быстро разрушается в клетках млекопитающих. Прорыв в изучении ВНМТ2 произошёл в 2008 г., когда Szegedi et al. [9] встроили ген человеческой ВНМТ2 в геном *Escherichia coli* и получили достаточно устойчивый фермент, что позволило детализировать его

биохимические и кинетические характеристики. Тогда же была предложена гипотеза [9, 26], что ВНМТ и ВНМТ2 могут коолигомеризироваться, и если это так, то такое взаимодействие может стабилизировать фермент ВНМТ2. Спустя 4 года эта гипотеза успешно была подтверждена. Было установлено, что совместное выделение ВНМТ и ВНМТ2 стабилизирует активность второго фермента [18].

Основное различие между ВНМТ и ВНМТ2 заключается в первичной структуре белков: у ВНМТ2 отсутствует 34 аминокислотных остатка на С-конце. Изучение кристаллической структуры ВНМТ показывает, что именно этот участок выполняет важную роль в олигомеризации, которая включает терминальную α -спираль, необходимую для

димеризации обоих димеров ВНМТ в тетрамер [13]. В результате удаления С-терминальных аминокислот в ВНМТ синтезируется белок такого же размера, что и продукт гена ВНМТ2 и такой же неустойчивый [34]. Поэтому, возможно, отсутствие терминальной α -спирали стимулирует ВНМТ2 к образованию олигомеров с ВНМТ, с целью стабилизации структуры и сохранения ферментативной активности. На основании полученных данных предполагается, что образование гетеродимеров и/или гетеротетрамеров ВНМТ2 с ВНМТ *in vitro* и *in vivo* необходимо для структурной кооперативности [18]. Правда, остаётся много вопросов, например, при одинаковом количестве ВНМТ- и ВНМТ2-трансформированных клеток в культуре, выход белка человеческого ВНМТ оказался значительно выше, чем ВНМТ2 (соотношение в смеси было ~ 30:1 в пользу ВНМТ). Тем не менее, специфическая активность ВНМТ2 была высокая, и он был стабилен в течение минимум 1 месяца при 40С, что дало возможность для его дальнейшего изучения, в частности изучения кинетики ингибирования ВНМТ2 [18]. Таким образом, тот факт, что совместное выделение ВНМТ и ВНМТ2 стабилизирует активность фермента ВНМТ2, стал ключевым для дальнейшего изучения кинетики ВНМТ2.

Большинство ингибиторов ВНМТ2 – это молекулы, напоминающие по структуре два метионина, разделённые различными линкерами (мостиками). Например, конкурентный ингибитор ВНМТ2 (Kiapp~77 нМ), умеренно ингибирующий ВНМТ (IC50 ~ 77 мкМ), – это (2S,8RS,11RS)-5-тио-2,11-диамино-8-метилдодекандиоиновая кислота [18]. Этот ингибитор может быть полезен в будущем для исследований *in vivo* физиологического значения ВНМТ2.

Ещё Szegedi et al. показали, что активность ВНМТ в экстракте из мышечной печени в 20 раз выше, чем активность ВНМТ2, но в почках активность обоих ферментов одинакова [9]. Также данные исследования показали, что ВНМТ2 не способен использовать бетаин в качестве метильного донора.

В дальнейшем было показано, что ВНМТ2 – это цинк-зависимый металлоэнзим. Был найден субстрат для этого фермента, им оказался S-ме-

тил-L-метионин (SMM), или диметил-гомоцистеин, в научно-медицинской литературе SMM также встречается под названием «витамин U» (рис. 2), который выступает в качестве донора метильной группы в процессе реметилирования Hcy до Met [2]. Таким образом, было подтверждено наличие третьей реакции пути реметилирования гомоцистеина.

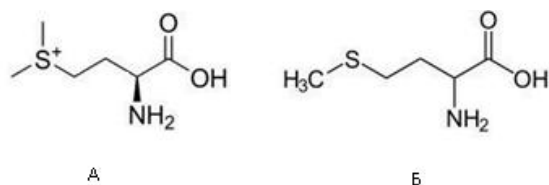


Рисунок 2. – S-метилметионин (А); метионин (Б)

Например, у растений и микроорганизмов показано, что это важнейший путь реметилирования гомоцистеина, так как уровень SMM в растениях значительно превосходит уровень L-метионина (80% метионина в растениях представлено в виде SMM). Правда, до настоящего времени ферментов синтеза самой аминокислоты SMM не найдено ни в организме человека, ни у животных [2]. В пользу наличия экзогенного источника для реметилирования Hcy у млекопитающих говорят и косвенные данные. В энтероцитах кишечника доля реметилированного метионина составляет, например, 18-19% даже при достаточном уровне экзогенного L-метионина. Показано, что в норме у человека около 20-40% Hcy подвергается реметилированию, причём физиологическая скорость реакций реметилирования у человека составляет 1,8 0,4 мкмоль/кг/час (после приёма пищи – 5,7 0,9 мкмоль/кг/час) [2]. Надо полагать, что в этом варианте реметилирования гомоцистеина принимает участие диметил-гомоцистеин, поступающий с пищей.

Основными источниками S-метилметионина являются: капуста белокочанная, брокколи, спаржа, томаты, сельдерей, чеснок, ростки пшеницы, соя, зелёный чай и арахис, а, следовательно, он является универсальным компонентом диеты млекопитающих [17]. Имеются многочисленные данные об его успешном терапевтическом применении при различных патологиях. Так, витамин U эффективен при лечении травм и изъязвлений пищеварительного тракта и кожи (поскольку способствует росту дермальных фибробластов, а также их миграции, ускоряя заживление ран), известен его противовоспалительный, цитопротекторный и гиполипидемический эффект, кроме того, показаны его радиопротекторные свойства [31, 40].

Изучение лактационных характеристик дойных коров показало, что добавление к рациону метионина повышает содержание белка в молоке [33]. Это даёт возможность предположить, что увеличение потребления метионина в форме SMM может способствовать выживанию потомства у млекопитающих. ВНМТ и ВНМТ2 преобразуют гомоцистеин в метионин, используя различные доноры метильных групп (бетаин и SMM, соответственно), которые получают из различных источников пищи [7].

Исследования на ВНМТ2-нокаутных мышах показали, что процессы плацентации и развитие плодов происходили нормально. Но, тем не менее, в дальнейшем у таких мышей наблюдалось 6-кратное возрастание в печени и 8-кратное возрастание в плазме крови концентрации общего Hcy, что впо-

следствии привело к жировому перерождению печени и развитию гепатоклеточной карциномы [5, 15].

В 2000 г. Chadwick et. al. открыли и описали человеческие и мышьиные гены, похожие по нуклеотидной последовательности на ген ВНМТ, которые из-за идентичности получили название ВНМТ2. Оба человеческих гена ВНМТ и ВНМТ2 состоят из 8 экзонов и 7 интронов.

Человеческий ВНМТ локализован на 5-й хромосоме (5q13.1–5q15). Промоторный регион ВНМТ содержит несколько ТАТА- и СААТ-боксов и множество предполагаемых сайтов связывания транскрипционных факторов. Сам ген кодирует белок из 406 аминокислотных остатков с молекулярной массой 45 кДа [11]. На данный момент обнаружено достаточно много несинонимичных полиморфизмов гена ВНМТ [11, 21].

Было показано, что три SNP (полиморфизмы единичного нуклеотида) – rs41272270, rs16876512 и rs6875201 – коррелируют с высокой активностью фермента ВНМТ и высокой концентрацией этого белка в гепатоцитах [10]. Кроме того, некоторые исследования показали, что полиморфизм rs3733890 у матерей положительно коррелирует с развитием дефекта нервной трубки у новорожденных [12], некоторые полиморфные варианты ВНМТ влияют на выживаемость при раке молочной железы [23], снижают риск синдрома Дауна [8].

Оказалось, что ген ВНМТ2 у человека также расположен на 5-й хромосоме (5q13.1–513.2), очень близко к локусу, содержащему ген ВНМТ (~ 22,3 кб). Промоторы ВНМТ2 богаты CpG-островками, что свидетельствует об эпигенетической регуляции экспрессии фермента [21, 22]. Этот ген изучен немного хуже, однако известно, что его продуктом является белок с молекулярным весом 40,3 кДа, состоящий из 363 аминокислотных остатков. Аминокислотная последовательность ВНМТ2 на 73% сходна с таковой у ВНМТ. Основные различия обсуждаемых генов обуславливаются отсутствием 34 аминокислот с С-конца ВНМТ2. Высокая гомология генов и пространственная близость свидетельствуют в пользу того, что ВНМТ2 возник у млекопитающих (у других групп организмов этот ген пока не обнаружен) в результате тандемной дупликации. Дупликация ВНМТ и его последующее преобразование в SMM-зависимую метилтрансферазу ВНМТ2 может давать существенные преимущества, позволяющие млекопитающим получить дополнительный метионин из окружающей среды.

У человеческого ВНМТ2 также обнаружено несколько полиморфных вариантов, наиболее изученные из них: rs626105, rs526264, rs673752, rs625879.

Полиморфизм rs626105, локализованный в интроне 1, не проявил статистически значимой ассоциации с дефектами нервной трубки у плода, однако генотип АА связан с высоким (почти двукратным) риском появления расщелины неба. Полиморфные варианты гена ВНМТ2 rs526264 и rs673752 в двух независимых исследованиях показали негативную ассоциацию с орофасциальными расщелинами у новорожденных [6, 38]. В то же время полиморфизмы rs526264 и rs625879 показали позитивную ассоциацию с такими же врожденными дефектами [38].

На данный момент проводятся исследования взаимосвязи полиморфных вариантов генов, кодирующих элементы системы конвертирования Hcy, с различными заболеваниями и патологическими состояниями (врожденные дефекты плода, сердечно-сосудистые заболевания, риск онкологических заболеваний

и выживаемость при этих и других заболеваниях) При этом полученные результаты зачастую противоречивы, что может быть связано с недостаточным объемом выборки, этническими различиями и неправильным составлением групп случая и групп контроля. Кроме того, такой поиск может быть осложнен еще и тем, что есть основания полагать, что пенетрантность полиморфизмов генов ВНМТ и ВНМТ2 будет зависеть от диеты участников исследования.

Однако даже на данный момент можно утверждать, что полиморфизмы ВНМТ и ВНМТ2, связанные с измененной экспрессией и/или активностью кодируемых ферментов, конвертирующих Нсу, могут выступать в роли предик-

торов различных паталогических состояний, патогенез которых связан с уровнем Нсу. Это делает дальнейшее исследование данного направления перспективным для развития персонализированной медицины.

Заключение

К настоящему моменту значение ВНМТ2 в метаболизме серосодержащих аминокислот и его роль в одноуглеродном метаболизме недостаточно изучена. Необходимо дальнейшее выяснение биохимической роли ВНМТ2 и витамина U в процессах регуляции уровня гомоцистеина как важного направления поиска новых терапевтических подходов и диагностических методов.

Литература

1. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография / В. А. Снежицкий, В. М. Пырочкин, В. В. Спас и др. – ГрГМУ, 2011. – 292 с.
2. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 312с.
3. Наумов, А. В. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении / А. В. Наумов, Ю. Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2009. – 109. - № 8. - С. 91 -98.
4. Наумов, А. В. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе болезни Альцгеймера / А. В. Наумов, Ю. Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2008. -108. -№ 5. - С. 99 -104.
5. An integrative genomic analysis identifies ВНМТ2 as a diet-dependent genetic factor protecting against acetaminophen induced liver toxicity / H. H. Liu, P. Lu, Y. Y. Guo et al. // Genome Res. – 2010. - № 20. – P. 28–35.
6. Associations of folate and choline metabolism gene polymorphisms with orofacial clefts / A. Mostowska, K.K. Hozyasz, P. Wojcicki et al. // J. Med. Genet. – 2010. - № 12 (47). – P.809–15.
7. Betaine and homocysteine concentrations in foods / A. Sakamoto, Y. Nishimura, H. Ono, N. Sakura // Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society. - 2002. - № 4 (44). – P. 409–13.
8. Betaine–homocysteine methyltransferase 742G>A polymorphism and risk of down syndrome offspring in a Brazilian population / M.R. Amorim , C. M. Moura , A. D. Gomes et al. // Mol. Biol. Rep. – 2013. - № 40. – P. 4685–4689.
9. Betaine homocysteine S-methyltransferase-2 is an S-methylmethionine-homocysteine methyltransferase / S. S. Szegedi, C. Castro, M. Koutmos, T. A. Garrow // J. Biol. Chem. – 2008. - № 283. – P. 8939–8945.
10. Betaine-homocysteine methyltransferase: human liver genotype-phenotype correlation / Q. Feng, K. Kalari, B.L. Fridley at al. // Mol. Genet. Metab. – 2011. - № 2 (102). – P. 126–133.
11. Bhaskar, L.V.K.S. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and orofacial clefts / L.V.K.S. Bhaskar , J. Murthy, G.V. Babu // Archives of oral biology. – 2011. - № 56. - P.723 – 737.
12. Chen, C.P. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (IV) / C.P. Chen // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 47, № 2. - P. 141 – 150.
13. Crystal structure of rat liver betaine homocysteine S-methyltransferase reveals new oligomerization features and conformational changes upon substrate binding / B. Gonzalez,; M. A. Pajares, Martinez-Ripoll et al. // J. Mol. Biol. – 2004. - №

Literatura

1. Klinicheskie aspekty gipergomotsisteinemii: monografiya / V. A. Snezhitskiy, V. M. Pyirochkin, V. V. Spas i dr. – GrGMU, 2011. – 292 s.
2. Naumov, A. V. Gomotsistein. Mediko-biologicheskie problemy / A.V. Naumov. – Minsk: Professionalnyie izdaniya, 2013. – 312s.
3. Naumov, A. V. Rol protsessov metilirovaniya v etiologii i patogeneze shizofrenii / A. V. Naumov, Yu. E. Razvodovskiy // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2009. – 109. - № 8. - S. 91 -98.
4. Naumov, A.V. Rol protsessov metilirovaniya v etiologii i patogeneze bolezni Altsgeymera / A. V. Naumov, Yu. E. Razvodovskiy // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S. S. Korsakova. – 2008. -108. -№ 5. - S. 99 -104.
5. An integrative genomic analysis identifies Bhmт2 as a diet-dependent genetic factor protecting against acetaminopheninduced liver toxicity / H.H. Liu, P. Lu, Y. Y. Guo et al. // Genome Res. – 2010. - № 20. – P. 28–35.
6. Associations of folate and cholinemetabolism gene polymorphisms with orofacial clefts / A. Mostowska, K. K. Hozyasz, P. Wojcicki et al. // J. Med. Genet. – 2010. - № 12 (47). – P. 809–15.
7. Betaine and homocysteine concentrations in foods / A. Sakamoto, Y. Nishimura, H. Ono, N. Sakura // Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society. - 2002. - № 4 (44). – P. 409–13.
8. Betaine–homocysteine methyltransferase 742G>A polymorphism and risk of down syndrome offspring in a Brazilian population / M.R. Amorim , C. M. Moura , A. D. Gomes et al. //Mol. Biol. Rep. – 2013. - № 40. – P. 4685–4689.
9. Betaine homocysteine S-methyltransferase-2 is an S-methylmethionine-homocysteine methyltransferase / S.S. Szegedi, C. Castro, M. Koutmos, T.A. Garrow // J. Biol. Chem. – 2008. - № 283. – P. 8939–8945.
10. Betaine-homocysteine methyltransferase: human liver genotype-phenotype correlation / Q. Feng, K. Kalari, B. L. Fridley at al. // Mol. Genet. Metab. – 2011. - № 2 (102). – P. 126–133.
11. Bhaskar, L.V.K.S. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and orofacial clefts / L.V.K.S. Bhaskar , J. Murthy, G.V. Babu // Archives of oral biology. – 2011. - № 56. - P.723 – 737.
12. Chen, C.P. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated withneural tube defects (IV) / C.P. Chen // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 47, № 2. - P. 141 – 150.
13. Crystal structure of rat liver betaine homocysteine Smethyltransferase reveals new oligomerization features and conformational changes upon substrate binding / B. Gonzalez, M.A. Pajares, Martinez-Ripoll et al. // J. Mol. Biol. – 2004. - №

338. – P. 771–782.

14. Deletion of betaine-homocysteine S-methyltransferase in mice perturbs choline and 1-carbon metabolism, resulting in fatty liver and hepatocellular carcinomas / Y. W. Teng, M. G. Mehedint, T. A. Garrow, S. H. Zeisel // *J. Biol. Chem.* – 2011. - № 286. – P. 36258–36267.

15. Deletion of betaine-homocysteine S-methyltransferase in mice perturbs choline and 1-carbon metabolism, resulting in fatty liver and hepatocellular carcinomas / Y.W. Teng, M.G. Mehedint, T.A. Garrow, S.H. Zeisel // *The Journal of biological chemistry.* – 2011. - № 286(42). – P. 36258–67.

16. Dietary intake of S-(alpha-carboxybutyl)-DL-homocysteine induces hyperhomocysteinemia in rats / J. Strakova, K. T. Williams, S. Gupta et al. // *Nutr. Res. (N.Y.)*. – 2010. – № 30. – P. 492–500.

17. Dietary S-methylmethionine, a component of foods, has choline sparing activity in chickens / N. R. Augspurger, C. S. Scherer, T. A. Garrow, D. H. Baker // *J. Nutr.* – 2005. - № 135. - P. 1712–1717.

18. Double-Headed Sulfur-Linked Amino Acids As First Inhibitors for Betaine-Homocysteine-S-Methyltransferase / J. Mládková, V. Vaněk, M. Buděšínský et al. // *J Med Chem.* – 2012.- №15(55). – P. 6822-31

19. Elevated homocysteine level in siblings of patients with schizophrenia / V. Geller, M. Friger, B.A. Sela, J. Levine // *Psychiatry Res.* – 2013. - № 210(3). – P. 769-72.

20. Elmore, C.L. The many flavors of hyperhomocyst(e) inemia: insights from transgenic and inhibitor based mouse models of disrupted one-carbon metabolism / C.L. Elmore, R. G. Matthews // *Antioxidants Redox Signaling.* - 2007. - № 9. – P. 1911–1921.

21. Evolutionary Analyses and Natural Selection of Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase (BHMT) and BHMT2 / R.S. Ganu, Y. Ishida, M. Koutmos et al. // *Genes.* – 2015. - №10.- P. 156-167.

22. Ganu, R.S. Molecular characterization and analysis of the porcine betaine homocysteine methyltransferase and betaine homocysteine methyltransferase-2 genes / R.S. Ganu. // *Gene.* – 2011. - Vol. 473, № 2. - P. 133-138.

23. High intakes of choline and betaine reduce breast cancer mortality in a population-based study / X. Xu, M.D. Gammon, S.H. Zeisel at al. // *The FASEB Journal.* – 2009. - Vol. 23. –P. 4022 – 4028.

24. High sodium chloride intake decreases betaine-homocysteine S-methyltransferase expression in guinea pig liver and kidney / C.V. Delgado-Reyes, T.A. Garrow // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*- 2005. - №288(1). – P.182–7.

25. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging / M.N. Haan, J.W. Miller, A.E. Aiello et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. - №85(2). – P. 511-7.

26. Human betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT) and BHMT2: common gene sequence variation and functional characterization / F. Li, Q. P. Feng, C. Lee et al. // *Mol. Genet. Metab.* – 2008. - № 94. – P. 326–335.

27. Hyperhomocysteinemia – an important factor in the formation of metabolic syndrome and hypertension / A. Naumov, N. Naumova, P. Matveenko, V. Snezhitskiy // *Acta Biochimica Polonica.* – 2013. - Vol. 20, Suppl. 1. – P. 24.

28. Immunohistochemical detection of betaine-homocysteine S-methyltransferase in human, pig, and rat liver and kidney / C. Delgado-Reyes, M. Wallig, T.Garrow // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*- 2001. - №393. – P.184–6.

29. Inhibition of betaine-homocysteine S-methyltransferase in rats causes hyperhomocysteinemia and reduces liver

338. – P. 771–782.

14. Deletion of betaine-homocysteine S-methyltransferase in mice perturbs choline and 1-carbon metabolism, resulting in fatty liver and hepatocellular carcinomas / Y.W. Teng, M.G. Mehedint, T.A. Garrow, S.H. Zeisel // *J. Biol. Chem.* – 2011. - № 286. – P. 36258–36267.

15. Deletion of betaine-homocysteine S-methyltransferase in mice perturbs choline and 1-carbon metabolism, resulting in fatty liver and hepatocellular carcinomas / Y.W. Teng, M.G. Mehedint, T.A. Garrow, S.H. Zeisel // *The Journal of biological chemistry.* – 2011. - № 286(42). – P. 36258–67.

16. Dietary intake of S-(alpha-carboxybutyl)-DL-homocysteine induces hyperhomocysteinemia in rats / J. Strakova, K.T. Williams, S. Gupta et al. // *Nutr. Res. (N.Y.)*. – 2010. – № 30. – P. 492–500.

17. Dietary S-methylmethionine, a component of foods, has cholinesparing activity in chickens / N.R. Augspurger, C.S. Scherer, T.A. Garrow, D.H. Baker // *J. Nutr.* – 2005. - № 135. - P. 1712–1717.

18. Double-Headed Sulfur-Linked Amino Acids As First Inhibitors for Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase / J. Mládková, V. Vaněk, M. Buděšínský et al. // *J Med Chem.* – 2012.- №15(55). – P. 6822-31

19. Elevated homocysteine level in siblings of patients with schizophrenia / V. Geller, M. Friger, B.A. Sela, J. Levine // *Psychiatry Res.* – 2013. - №210(3). – P. 769-72.

20. Elmore, C.L. The many flavors of hyperhomocyst(e) inemia: insights from transgenic and inhibitorbased mouse models of disrupted one-carbon metabolism / C.L. Elmore, R.G. Matthews // *Antioxidants Redox Signaling.* - 2007. - №9. – P. 1911–1921.

21. Evolutionary Analyses and Natural Selection of Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase (BHMT) and BHMT2 / R.S. Ganu , Y. Ishida , M. Koutmos et al. // *Genes.* – 2015. - №10. - P. 156-167.

22. Ganu, R.S. Molecular characterization and analysis of the porcine betaine homocysteine methyltransferase and betaine homocysteine methyltransferase-2 genes / R.S. Garu. // *Gene.* – 2011. - Vol. 473, № 2. - P. 133-138.

23. High intakes of choline and betaine reduce breast cancer mortality in a population-based study / X. Xu, M.D. Gammon, S.H. Zeisel at al. // *The FASEB Journal.* – 2009. - Vol. 23. –P. 4022 – 4028.

24. High sodium chloride intake decreases betaine-homocysteine Smethyltransferase expression in guinea pig liver and kidney / C.V. Delgado-Reyes, T.A. Garrow // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*- 2005. - №288 (1). – P. 182–7.

25. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging / M.N. Haan, J.W. Miller, A.E. Aiello et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. - №85 (2). – P. 511-7.

26. Human betaine-homocysteine methyltransferase (BHMT) and BHMT2: common gene sequence variation and functional characterization / F. Li, Q.P. Feng, C. Lee et al. // *Mol. Genet. Metab.* – 2008. - № 94. – P. 326–335.

27. Hyperhomocysteinemia – an important factor in the formation of metabolic syndrome and hypertension / A. Naumov, N. Naumova, P. Matveenko, V. Snezhitskiy // *Acta Biochimica Polonica.* – 2013. - Vol. 20, Suppl. 1. – P. 24.

28. Immunohistochemical detection of betaine-homocysteine S-methyltransferase in human, pig, and rat liver and kidney / C. Delgado-Reyes, M. Wallig, T. Garrow // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*- 2001. - №393. – P. 184– 6.

29. Inhibition of betaine-homocysteine S-methyltransferase in rats causes hyperhomocysteinemia and reduces liver cystathionine beta-synthase activity and methylation capacity /

- cystathionine beta-synthase activity and methylation capacity / J. Strakova, S. Gupta, W. D. Kruger et al. // *Nutr. Res. (N.Y.)*. - 2011. - № 31. - P. 563–571.
30. Inhibition of betaine-homocysteine S-thyltransferase causes hyperhomocysteinemia in mice / M. Collinsova, J. Strakova, J. Jiracek, T. A. Garrow // *J. Nutr.* – 2006. - № 136. – P. 1493–1497.
31. Inhibitory Effect of Vitamin U (S-Methylmethionine Sulfonium Chloride) on Differentiation in 3T3-L1 Pre-adipocyte Cell Lines / Na Young Lee, Kui Young Park, Hye Jung Min, Kye Yong Song // *Ann. Dermatol.* – 2012. - № 24(1). – P. 39–44.
32. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans / J. Perla-Kajan, T. Twardowski, H. Jakubowski // *Amino acids.* – 2007. - № 32(4). – P. 561–72.
33. Meta-analysis of lactation performance in dairy cows receiving supplemental dietary methionine sources or postprandial infusion of methionine / G.I. Zanton, G.R. Bowman, M. Vazquez-Anon, L.M. Rode // *J Dairy Sci.* – 2014. - №97(11). – P. 7085–99.
34. Oligomerization is required for betaine-homocysteine S-methyltransferase function / S. S. Szegedi, T. A. Garrow // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2004. - №426. - P. 32–42.
35. Osmotic regulation of betaine homocysteine-S-methyltransferase expression in H4IIE rat hepatoma cells / C. Schafer, L. Hoffmann, K. Heldt et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2007. - №292(4). – P. 1089–98.
36. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease / V. Cavalca, G. Cighetti, F. Bamonti et al. // *Clin Chem.* – 2001. - № 47. – P. 887–892.
37. Plotsky, A.R. Maternal and newborn total plasma and red blood cells homocysteine and birth defects / A.R. Plotsky, A.V. Naumov, E.A. Sergey // *Acta Biochemica Polonica.* - 2010. - Vol.57, Suppl.4. – P. 193.
38. Polymorphisms located in the region containing BHMT and BHMT2 genes as maternal protective factors for orofacial clefts / A. Mostowska, K.K. Hozysz, B. Biedziak et al. // *Eur. J. Oral. Sci.* – 2010. - № 4 (118). – P.325–32.
39. Sequestration of toxic oligomers by HspB1 as a cytoprotective mechanism / J. Ojha, G. Masilamoni, D. Dunlap et al. / *Molecular and cellular biology.* – 2011. - № 31(15). – P. 3146–57.
40. The Photoprotective Effect of S-Methylmethionine Sulfonium in Skin / W.S. Kim, H.M. Seo, W.K. Kim et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. - № 28. – P. 17088-99.
41. Uncovering the human methyltransferasome. / T.C. Petrossian, S.G. Clarke // *Molecular & cellular proteomics: MCP.* – 2011. - №10(1). – P. 110.
42. Yoo, J.H. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke / J.H. Yoo, S.C. Lee // *Atherosclerosis.* – 2001. - № 158. – P. 425–430.
- J. Strakova, S. Gupta, W.D. Kruger et al. // *Nutr. Res. (N.Y.)*. - 2011. - № 31. – P. 563–571.
30. Inhibition of betaine-homocysteine S-thyltransferase causes hyperhomocysteinemia in mice / M. Collinsova, J. Strakova, J. Jiracek, T.A. Garrow // *J. Nutr.* – 2006. - № 136. – P. 1493–1497.
31. Inhibitory Effect of Vitamin U (S-Methylmethionine Sulfonium Chloride) on Differentiation in 3T3-L1 Pre-adipocyte Cell Lines / Na Young Lee, Kui Young Park, Hye Jung Min, Kye Yong Song // *Ann. Dermatol.* – 2012. - № 24(1). – P. 39–44.
32. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans / J. Perla-Kajan, T. Twardowski, H. Jakubowski // *Amino acids.* – 2007. - № 32(4). – P. 561–72.
33. Meta-analysis of lactation performance in dairy cows receiving supplemental dietary methionine sources or postprandial infusion of methionine / G. I. Zanton, G. R. Bowman, M. Vazquez-Anon, L.M. Rode // *J Dairy Sci.* – 2014. - №97 (11). – P. 7085–99.
34. Oligomerization is required for betaine-homocysteine S-methyltransferase function / S.S. Szegedi, T. A. Garrow // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2004. - №426. - P. 32–42.
35. Osmotic regulation of betaine homocysteine-S-methyltransferase expression in H4IIE rat hepatoma cells / C. Schafer, L. Hoffmann, K. Heldt et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2007. - №292 (4). – P. 1089–98.
36. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease / V. Cavalca, G. Cighetti, F. Bamonti et al. // *Clin Chem.* – 2001. - № 47. – P. 887–892.
37. Plotsky, A.R. Maternal and newborn total plasma and red blood cells homocysteine and birth defects / A.R. Plotsky, A.V. Naumov, E.A. Sergey // *Acta Biochemica Polonica.* - 2010. - Vol.57, Suppl.4. – P. 193.
38. Polymorphisms located in the region containing BHMT and BHMT2 genes as maternal protective factors for orofacial clefts / A. Mostowska, K.K. Hozysz, B. Biedziak et al. // *Eur. J. Oral. Sci.* – 2010. - № 4 (118). – P.325–32.
39. Sequestration of toxic oligomers by HspB1 as a cytoprotective mechanism / J. Ojha, G. Masilamoni, D. Dunlap et al. / *Molecular and cellular biology.* – 2011. - № 31(15). – P. 3146–57.
40. The Photoprotective Effect of S-Methylmethionine Sulfonium in Skin / W.S. Kim, H.M. Seo, W.K. Kim et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. - № 28. – P. 17088-99.
41. Uncovering the human methyltransferasome. / T. C. Petrossian, S.G. Clarke // *Molecular & cellular proteomics: MCP.* – 2011. - №10 (1). – P. 110.
42. Yoo, J.H. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke / J.H. Yoo, S.C. Lee // *Atherosclerosis.* – 2001. - № 158. – P. 425–430.

THREE WAYS OF HOMOCYSTEINE REMETHYLATION

Naumau A. V., Danilchuk I. V., Sarana Yu. V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The data about enzyme BHMT2 and its genetics is provided. S-methylmethionine, well known as vitamin U, is a substrate of this enzyme. The review includes the data showing association of polymorphisms in genes BHMT and BHMT2 with different disease. These results provide support for finding new methods of treatment.

Keywords: homocysteine, remethylation, betaine-homocysteine-S-methyltransferase 2, S-methylmethionine, genetic polymorphism