

УДК 616/618-02-092:547.466:577.164

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ПРОЦЕССОВ МЕТИЛИРОВАНИЯ И ОБМЕНА МЕТИОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

А.В. Наумов, к.м.н., ведущий научный сотрудник

ЦНИЛ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Процессы метилирования играют важнейшую роль в жизни всего живого – от вирусов до человека. Они не только участвуют в синтезе важных соединений, например, пуринов, полиаминов, фосфолипидов, креатина, мелатонина, но и служат широко распространённым регуляторным механизмом, определяющим функции белков, фосфолипидов и ДНК. Метилирование ДНК формирует эпигеном и определяет его реализацию без изменения генетического кода. В патогенезе заболеваний человека участвуют как промежуточные метаболиты процесса метилирования (гомоцистеин), так и нарушения метилирования белков и эпигенетического кода. Эти процессы очень чувствительны к действию разнообразных внешних факторов и в последние годы им уделяется самое пристальное внимание.

Ключевые слова: метионин, гомоцистеин, S-аденозилметионин, эпигенез, шизофрения, болезнь Альцгеймера, системная эритематозная волчанка.

Methylation plays a very significant role in the life of every living thing from a virus to a human being. This process not only produces such important substrates as purines, polyamines, phospholipides, creatine, melatonin, but also serves as a main regulatory mechanism determining the function of various proteins, phospholipides and DNA. Methylation of DNA forms an epigenomic code in cells and determines its realization without changes of genetic code. Not only intermediates metabolite of methionine turnover – homocysteine, but also disturbances in the process of protein and DNA methylation play their significant role in the pathogenesis of human pathology. This process is very sensitive to environmental conditions and it has been given consideration during the last few years.

Key words: methionine, homocysteine, S-adenosylmethionine, epigenesis, schizophrenia, Alzheimer's disease, systemic lupus erythematosus.

Стремительный рост биохимических исследований обмена одноуглеродных (метильных) производных у больных и в экспериментальных моделях на животных позволяют отнести эти процессы к важнейшим в развитии многих заболеваний и патологических процессов. Начало этих исследований положила работа Carson N.A. [8], в которой автор продемонстрировал связь гипергомоцистеинемии/гипергомоцистеинурии с нарушением функций головного мозга и развитием выраженных явлений атеросклероза. В последующие годы было показано, что, кроме атеросклероза, тромбэмболической болезни [5, 27] и сердечно-сосудистых заболеваний [32, 44] повышенное количество гомоцистеина было найдено у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [20], аутоиммунными заболеваниями, ревматоидным артритом [17, 19], васкулитом (болезнь Behcet), болезнью Рейно, остеопорозом, раком, гипотиреозом и т.д. [1, 52].

Сейчас хорошо изучены практически все метаболические реакции обмена серосодержащей аминокислоты – метионина (Met), основного донора метильных групп в организме человека и животных – S-аденозилметионина (S-AM) и его катаболита – гомоцистеина (Hcy) (рис. 1.). Во всех этих процессах ключевую роль играют незаменимые факторы питания – витамины (фолаты, кобаламин, пиридоксин, рибофлавин, токоферолы, ретиноиды) и микроэлементы. И, если в первоначальных исследованиях делался акцент на изучение патобиохимической роли цитотоксической аминокислоты – гомоцистеина, то в последнее время на передний план вышли проблемы метилирования белков и метилирование/деметилирование ДНК.

Гомоцистеин (Hcy) – промежуточный продукт трансметилирования. В норме его концентрация

невелика (в крови человека – менее 10-12 мкМ). В клетке он либо реметилируется в метионин, либо необратимо метаболизируется в цистатионин и далее в цистеин, глутатион либо таурин (рис. 1).

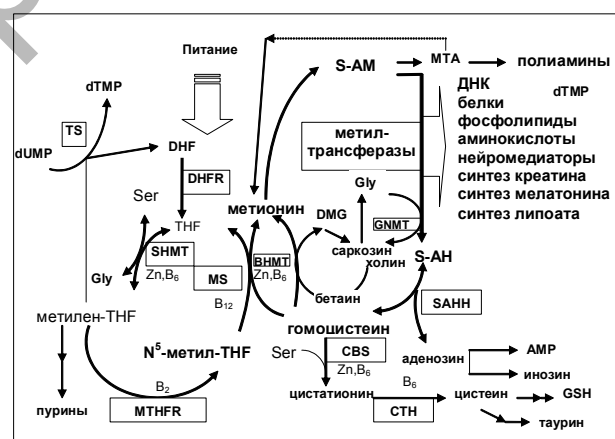


Рис. 1. Роль метионина в одноуглеродном обмене.

AMP – аденозинмонофосфат; BHMT – бетаин-гомоцистеин метилтрансфераза; CBS – цистатин-β-синтаза; CTH – цистатионин γ-лиаза; DHF – дигидрофолат; DHFR – дигидрофолат редуктаза; dUMP – дезоксиуридинмонофосфат; dTMP – дезокситимидинмонофосфат; GNMT – глицин N-метилтрансфераза; Gly – глицин; GSH – глутатион; DMG – диметилглицин; MTHFR – метилен-тетрагидрофолат редуктаза; MTA – метилтиоаденозин; MS – метионин синтаза; S-AM – S-аденозилметионин; S-AH – S-аденозилгомоцистеин; SAHL – S-аденозилгомоцистеин гидроксилаза; Ser – серин; SHMT – серин гидрокси метилтрансфераза; TS – тимидин синтаза; THF – тетрагидрофолат; B₂ – витамин B₂ (рибофлавин); B₆ – пиридоксальфосфат

Ведущими токсическими факторами при повышении уровня гомоцистеина (Нсу) являются:

- окислительный стресс. Гомоцистеин подавляет транскрипцию, трансляцию и ферментативную активность основных ферментов антиоксидантов – супероксид дисмутаза (SOD) и глутатион пероксидаза (GPx) [18, 47], значительно снижает экспрессию и секрецию *внеклеточной супероксид дисмутаза* – основной SOD сосудистой стенки [36];

- стресс эндоплазматической сети (СЭС). Процесс связан с нарушением созревания и накоплением в эндоплазматической сети вновь синтезированных белков. Это вызывает активацию специфических генов и приводит либо к разрешению СЭС, либо, в случае длительного, хронического воздействия гипергомоцистеинемии – к апоптозу/некрозу клетки и активации воспалительного ответа [21, 38, 55]. Последние исследования показали, что вероятной причиной ER стресса, вызванного гомоцистеином, является накопление в клетке S-АН (рис. 1) и ингибирование очень специфической метилтрансферазы – *изопренилцистеин карбоксиметилтрансферазы* (ICMT), которая регулирует встраивание и структурирование мембранных белков эндоплазматической сети [26, 33];

- нарушения эпигенетической «партитуры» генома клеток. Установлено, что Нсу влияет на регуляцию активности более ста генов, среди которых есть выполняющие провоспалительные и проапоптотные функции [41].

Важной особенностью его обмена, играющей зачастую ключевую роль в развитии болезней, является особенность реакции *S-аденозилгомоцистеин гидроксилазы* (SAHH) (рис. 1), равновесие которой смещено в сторону образования S-аденозилгомоцистеина (S-АН), который служит мощным ингибитором практически всех метилтрансфераз в клетке (исключение составляет лишь *глицин N-метилтрансфераза* (GNMT)). Кроме того, метилтиоаденозин (МТА), который образуется при синтезе полиаминов (на его долю приходится от 10 до 30% S-AM), является ингибитором SAHH [39], что также необходимо учитывать при анализе механизмов патогенеза.

Дело в том, что основным донором метильных групп в клетках эукариотов является S-аденозилметионин (S-AM) (рис. 1), который служит субстратом около полусотни ферментов – метилтрансфераз [6] и состояние процессов метилирования / деметилирования белков и особенно – ДНК играют значительную роль в патогенезе заболеваний человека.

Основным потребителем S-AM в организме человека является *гуанидиноацетат N-метилтрансфераза* (GAMT), катализирующая последний этап превращения гуанидиноацетата в креатин [7]. Эта реакция в организме человека поставляет примерно 75% общего количества гомоцистеина. Редкая врожденная патология, связанная с дефектом фермента, проявляется тремя формами заболевания:

- *тяжелая форма* включает трудноизлечимую эпилепсию, экстрапирамидальные двигательные расстройства и общее нарушение развития;

- *промежуточная форма* характеризуется различным уровнем задержки развития, нарушением речи, аутизмом и эпилептическими припадками с минимальными изменениями на ЭЭГ;

- при *легкой форме* встречаются нарушения умственного развития, аутистическое поведение и нарушения речи [34, 45, 48];

Хорошо известно, что нервная система весьма чувствительна к изменениям процессов метилирования. Например, пищевая недостаточность фолата (витамина B₉) и кобаламина (B₁₂), приводящие к истощению уровня S-AM, служат причиной демиелинизации [23], а при рассеянном склерозе (РС) нарушение процессов метилирования занимает ведущее место в патогенезе болезни [23].

Основной белок миелина (MPB, myelin basic protein), составляющий примерно 35% от общей массы белков миелина, содержит 19 остатков аргинина и 12 лизина (Lys и Arg – основные объекты метилирования белка). Наиболее важным является Arg 107, который метилируется с образованием *симметричного диметиларгинина* (sDMA). Известно, что гипометилирование белка снижает его гидрофобность и делает структуру миелина менее стабильной [24]. Кроме того, необратимое деминирование остатков метилированного аргинина приводит к превращению его в цитрулин. У взрослого здорового человека в составе MPB содержится около 20% цитрулина, при хроническом течении РС его уровень возрастает до 45%, при обострении – до 90%, а при молниеносной форме болезни (болезнь Марбурга) – 100% остатков аргинина представлены цитрулином [4, 53]. Богатый цитрулином белок изменяется конформационно и активирует ответ Т-лимфоцитов, индуцирует везикулярную фрагментацию, подавляет способность MPB полимеризоваться и укладывать *актин* и присоединять его к отрицательно заряженной мембране [3, 4]. При отсутствии, либо ингибировании процессов метилирования скорость деминирования аргинина MPB *пептидил аргинин демининазой* многократно возрастает, что позволяет объяснить наличие симптомов РС при недостаточности фермента *метионин синтазы* (рис. 1) и связанного с этим ограничения уровня S-AM [23, 24].

При болезни Альцгеймера (БА) у больных значительно подавлена активность метилтрансфераз мозга, что находит отражение в снижении утилизации меченой S-AM тканями мозга [14]. Эффект может быть связан как с увеличением концентрации S-аденозилгомоцистеина (S-АН), так и с низкой активностью некоторых метилтрансфераз *per se*. Например, в гомогенатах фронтальной коры пациентов найдено снижение активности *фосфатидилэтанолламин N-метилтрансферазы* (PEMT) [16]. Активность *фосфатидилэтанолламин N-метилтрансферазы* (PNMT) и *катехол O-метилтрансферазы* (COMT) у больных снижены примерно на 30% по сравнению с контрольной группой, а концентрация S-АН в префронтальной коре была выше (>26%), чем у здоровых [22]. Интересно, что активность PNMT и COMT положительно достоверно коррелирует с когнитивной функцией и длительностью болезни и отрицательно коррелирует с уровнем внутринейрональных клубочков при болезни Альцгеймера [22].

Недавно было установлено, что БА относится также к *тауопатиям* и характеризуются гиперфосфорилированием структурного белка нейронов – *tau*. В различных клетках эукариотов существует *серин/треонин фосфотатаза белка 2A* (PP2A) – гетеротример, обслуживающий многие сигнальные пути в клетке, а также необходимый для эффек-

тивного регулирования формирования микротубулярного цитоскелета путём дефосфорилирования *tau* [25, 28, 43]. В свою очередь, её активность регулируется за счёт ковалентных модификаций определённых участков белковой цепи, путём их метилирования [12, 13]. Карбоксильное метилирование С-концевого лейцина каталитической субъединицы фермента PP2A – важнейший этап активации фермента, осуществляется за счёт специфической PP2A метилтрансферазы (PPMT) [13, 28, 43]. Проведенный иммунологический анализ показал, что экспрессия белка PPMT и уровень метилирования PP2A(C) значительно снижены в повреждённых отделах мозга при БА, хотя в норме фермент имеет значительное представительство в нейронах коры головного мозга. Интересно, что у больных наблюдаются локальные потери иммунореактивности PPMT, что находится в прямой зависимости с уровнем нарушений структурирования белка *tau* в этих же отделах мозга [43]. Авторы считают, что именно нарушение регуляции цикла метилирование/деметилирование PP2A принимает участие в патогенезе БА.

Метилирование/деметилирование ДНК совместно с метилированием гистонов служит ведущим механизмом, регулирующим активность генов и является основной детерминантой эпигенетической наследственности, которая лежит в основе моноаллельной экспрессии генов, полученных от родителей (импринтинг), инактивации X хромосомы и ненужных ретротранспозонов в дифференцирующейся клетке, а также определяет набор «спящих» и активных генов клетки [10, 11, 29, 51]. Собственно – эпигенез – это «партитура» генома, в котором процессы метилирования определяют его реализацию, не изменяя генетического кода.

Центральную роль в эпигенезе играют ДНК метилтрансферазы [10]. Они метилируют остаток цитидина пары оснований цитидин/гуанозин (CpG). Метилирование такого «островка» в промоторе гена подавляет его активность, а деметилирование – активирует ген.

В шестидесятых годах прошлого века психиатры пытались применять нагрузку метионином для лечения шизофрении. Но оказалось, что длительный приём аминокислоты лишь усугублял течение болезни. Позже было признано, что ключевую роль в формировании нейрональной сети коры головного мозга играет белок *релин* (*reelin*). Его уровень значительно снижен у больных шизофренией (исследования *post mortem*). Целевое исследование показало, что промотор гена *Reelin* в нейронах у больных шизофренией гиперметилирован, что служит причиной подавления его экспрессии [15, 35]. Эта находка не только объясняла неудачи при применении метионина, но и позволяла понять механизм терапевтического эффекта препарата вальпроата при применении его в комплексной терапии больных.

В эксперименте было показано, что введение вальпроата (300 мг/кг в течение 15 дней) так же, как и известного ингибитора ДНК метилтрансфераз – 5-азациитидина (5'-аза-2'-дезоксцитидина), активировало экспрессию белка *релина* в нейронах гиппокампа крыс. А содержание мышей на диете с нагрузкой метионином приводило к метилированию промотора гена *Reelin* и снижению в тканях мозга животных уровня этого белка [31, 46,

54], что подтвердило ведущую роль нарушений эпигенеза в развитии шизофрении, и с другой стороны, показало опасность дисбаланса аминокислот.

Клиницистам известно, что применение некоторых сердечных и гипотензивных препаратов (прокаиамид, гидралазин) иногда вызывает у пациентов симптомы системной эритематозной волчанки (СЭВ), а в эксперименте на животных – «волчанкоподобные» заболевания. При выяснении патобиохимических механизмов оказалось, что в их основе лежит нарушение процесса метилирования ДНК в Т-лимфоцитах. Было установлено, что прокаиамид – конкурентный ингибитор ДНК метилтрансфераз, а гидралазин ингибирует ERK сигнальную систему клетки (ERK-регулируемая внеклеточным сигналом киназа) и, благодаря этому, подавляет экспрессию гена *Dnmt* [2, 30].

Для больных системной эритематозной волчанкой характерно общее гипометилирование ДНК и изменение экспрессии генов, напоминающее применение ингибиторов метилирования ДНК [37]. Интересно, что внесение в культуральную среду CD4 Т-лимфоцитов таких ингибиторов, как 5-азациитидина, прокаиамида и гидралазина провоцирует их аутоактивацию. Если такие клетки ввести сингенным (имеющим одинаковый генотип) реципиентам – это приводит к возникновению у них заболевания, напоминающего СЭВ [56]. Эти данные свидетельствуют об основополагающей роли изменения эпигенеза и в развитии данного заболевания.

Формирование эпигенетической программы во многом зависит и от действия экзогенных факторов. Например, кратковременное воздействие пестицидов (инсектицидов и фунгицидов) на беременных самок крыс приводило к снижению сперматогенеза и увеличению случаев бесплодия у потомства. Оказалось, это было связано с изменениями метилирования некоторых генов. В продолжении эксперимента было установлено, что в четырёх последующих поколениях в 90% случаев наблюдалась подобная патология, возникавшая без дополнительного контакта с пестицидами (!) [42].

Благодаря работам Waterland и Cooney получила экспериментальное подтверждение гипотеза о влиянии раннего, внутриутробного питания на эпигенез и всю последующую жизнь потомства. Авторы доказали, что все последующие заболевания особи (например, гипертония, канцерогенез) как бы закладываются эпигенетически при недостатке в питании матери компонентов, влияющих на протекание одноуглеродного обмена и метилирования ДНК [9, 49].

Интересно, что не только определённые вещества являются причиной эпигенетических изменений. Способы облизывания, вычёсывания и кормления, которыми пользуется крыса-самка по отношению к своим детёнышам, отражается на их последующем поведении. Оказалось, что эти процедуры оказывают влияние на особенности метилирования ДНК (!) и ацетилирование гистонов промотора генов рецепторов глюкокортикоидов гиппокампа крыс. Следует подчеркнуть, что эффект «стирается» с помощью фармпрепаратов (Trichostatin A), либо при дополнительном скармливании подрастающим детёнышам L-метионина [50].

Литература

1. Aksu K., et al. Hyperhomocysteinemia in Behcet's disease. // *Rheumatology (Oxford)*. - 2001. - Vol. 40, № 6. - P. 687-690.
2. Ballestar E., et al. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. // *J. Immunol.* - 2006. - Vol. 176, № 12. - P. 7143-7147.
3. Boggs J.M., et al. Effect of arginine loss in myelin basic protein, as occurs in its deiminated charge isoform, on mediation of actin polymerization and actin binding to a lipid membrane in vitro. // *Biochemistry*. - 2005. - Vol. 44, № 9. - P. 3524-3534.
4. Boggs J.M., et al. Effect of phosphorylation of myelin basic protein by MAPK on its interactions with actin and actin binding to a lipid membrane in vitro. // *Biochemistry*. - 2006. - Vol. 45, № 2. - P. 391-401.
5. Brattstrom L., Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2000. - Vol. 72, № 2. - P. 315-323.
6. Brosnan JT., da Silva R., Brosnan ME. Amino acids and the regulation of methyl balance in humans. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. - 2007. - Vol. 10, № 1. - P. 52-57.
7. Carducci C., et al. Guanidinoacetate and creatine plus creatinine assessment in physiologic fluids: an effective diagnostic tool for the biochemical diagnosis of arginine:glycine amidinotransferase and guanidinoacetate methyltransferase deficiencies. // *Clin. Chem.* - 2002. - Vol. 48, № 10. - P. 1772-1778.
8. Carson N.A., Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. // *Arch. Dis. Child.* - 1962. - № 37. - P. 505-513.
9. Cooney CA., Dave AA., Wolff GL. Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. // *J. Nutr.* - 2002. - Vol. 132, № 8 (Suppl). - P. 2393S-2400S.
10. Davis C.D., Uthus E.O. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. - 2004. - Vol. 229, № 10. - P. 988-995.
11. Esteve P.O., Chin H.G., Pradhan S. Human maintenance DNA (cytosine-5)-methyltransferase and p53 modulate expression of p53-repressed promoters. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. - 2005. - Vol. 102, № 4. - P. 1000-1005.
12. Gentry M.S., et al. A novel assay for protein phosphatase 2A (PP2A) complexes in vivo reveals differential effects of covalent modifications on different *Saccharomyces cerevisiae* PP2A heterotrimers. // *Eukaryot. Cell.* - 2005. - Vol. 4, № 6. - P. 1029-1040.
13. George RR., et al. Chaperonin assisted overexpression, purification, and characterisation of human PP2A methyltransferase. // *Protein Expr. Purif.* - 2002. Vol. 26, № 2. - P. 266-274.
14. Goggins M., Scott J.M., Weir D.G. Methylation of cortical brain proteins from patients with HIV infection. // *Acta Neurol. Scand.* - 1999. - Vol. 100, № 5. - P. 326-331.
15. Grayson D.R., et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. - 2005. - Vol. 102, № 26. - P. 9341-9346.
16. Guan Z.Z., et al. Activity of phosphatidylethanolamine-N-methyltransferase in brain affected by Alzheimer's disease. // *Neurochem. Int.* - 1999. - Vol. 34, № 1. - P. 41-47.
17. Haagsma C.J., et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. // *Ann. Rheum. Dis.* - 1999. - Vol. 58, № 2. - P. 79-84.
18. Handy D.E., Zhang Y., Loscalzo J. Homocysteine downregulates cellular glutathione peroxidase (GPx1) by decreasing translation. // *J. Biol. Chem.* - 2005. - Vol. 280, № 16. - P. 15518-15525.
19. Hoekstra M., et al. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. // *Ann. Rheum. Dis.* - 2005. Vol. 64, № 1. - P. 141-143.
20. Janosikova B., et al. Genetic variants of homocysteine metabolizing enzymes and the risk of coronary artery disease. // *Mol. Genet. Metab.* - 2003. - Vol. 79, № 3. - P. 167-175.
21. Kaufman R.J. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. // *J. Clin. Invest.* - 2002. - Vol. 110, № 10. - P. 1389-1398.
22. Kennedy B.P., et al. Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive function. // *J. Neural. Transm.* - 2004. - Vol. 111, № 4. - P. 547-567.
23. Kim J.K., et al. Multiple sclerosis: an important role for post-translational modifications of myelin basic protein in pathogenesis. // *Mol. Cell. Proteomics*. - 2003. - Vol. 2, № 7. - P. 453-462.
24. Kim S., et al. Biological methylation of myelin basic protein: enzymology and biological significance. // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* - 1997. - Vol. 29, № 5. - P. 743-751.
25. Kloeker S., et al. Parallel purification of three catalytic subunits of the protein serine/threonine phosphatase 2A family (PP2A(C), PP4(C), and PP6(C)) and analysis of the interaction of PP2A(C) with alpha4 protein. // *Protein Expr. Purif.* - 2003. - Vol. 31, № 1. - P. 19-33.
26. Kramer K., et al. Isoprenylcysteine Carboxyl Methyltransferase Activity Modulates Endothelial Cell Apoptosis. // *Mol. Biol. Cell.* - 2003. Vol. 14, № 3. - P. 848-857.
27. Lawrence de Koning A.B., et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. // *Clin. Biochem.* - 2003. - Vol. 36, № 6. - P. 431-441.
28. Leulliot N., et al. Crystal structure of yeast allantoicase reveals a repeated jelly roll motif. // *J. Biol. Chem.* - 2004. - Vol. 279, № 22. - P. 23447-23452.
29. Lopes S., et al. Epigenetic modifications in an imprinting cluster are controlled by a hierarchy of DMRs suggesting long-range chromatin interactions. // *Hum. Mol. Genet.* - 2003. - Vol. 12, № 3. - P. 295-305.
30. Lu Q., Wu A., Richardson B.C. Demethylation of the same promoter sequence increases CD70 expression in lupus T cells and T cells treated with lupus-inducing drugs. // *J. Immunol.* - 2005. - Vol. 174, № 10. - P. 6212-6219.
31. Manev H., Uz T. DNA hypomethylating agents 5-aza-2'-deoxycytidine and valproate increase neuronal 5-lipoxygenase mRNA. // *Eur. J. Pharmacol.* - 2002. - Vol. 445, № 1-2. - P. 149-150.
32. Mangoni A.A., Jackson S.H. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. // *Am. J. Med.* - 2002. - Vol. 112, № 7. - P. 556-565.
33. Maurer-Stroh S., Washietl S., Eisenhaber F. Protein prenyltransferases. // *Genome Biology*. - 2003. - Vol. 4, № 4. - P. 212-220.
34. Mercimek-Mahmutoglu S., et al. // GAMT deficiency: features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis. // *Neurology*. - 2006. - Vol. 67, № 3. - P. 480-484.
35. Mitchell C.P., et al. Histone deacetylase inhibitors decrease reelin promoter methylation in vitro. // *J. Neurochem.* - 2005. - Vol. 93, № 2. - P. 483-492.
36. Nonaka H., et al. Taurine prevents the decrease in expression and secretion of extracellular superoxide dismutase induced by homocysteine: amelioration of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress by taurine. // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104, № 10. - P. 1165-1170.
37. Oelke K., et al. Overexpression of CD70 and overstimulation of IgG synthesis by lupus T cells and T cells treated with DNA methylation inhibitors. // *Arthritis Rheum.* - 2004. - Vol. 50, № 6. - P. 1850-1860.
38. Outinen P.A., et al. Homocysteine-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Growth Arrest Leads to Specific Changes in Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells. // *Blood*. - 1999. - Vol. 94, № 3. - P. 959-967.
39. Pegg A.E., et al. S-adenosylmethionine decarboxylase: structure, function and regulation by polyamines. // *Biochem. Soc. Trans.* - 1998. - Vol. 26, № 4. - P. 580-586.
40. Qudus J., et al. Treating activated CD4+ T cells with either of two distinct DNA methyltransferase inhibitors, 5-azacytidine or procainamide, is sufficient to cause a lupus-like disease in syngeneic mice. // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol. 92, № 1. - P. 38-53.
41. Sharma P., et al. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. // *Lipids in Health and Disease*. - 2006. № 5. - P. 1-19.
42. Skinner M.K., Anway M.D. Seminiferous cord formation and germ-cell programming: epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2005. № 1061. - P. 18-32.
43. Sontag E., et al. Downregulation of protein phosphatase 2A carboxyl methylation and methyltransferase may contribute to Alzheimer disease pathogenesis. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 2004. - Vol. 63, № 10. - P. 1080-1091.
44. Steenge G.R., Verhoef P., Katan M.B. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. // *J. Nutr.* - 2003. - Vol. 133, № 5. - P. 1291-1295.
45. Stromberger C., Bodamer O.A., Stockler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. // *J. Inher. Metab. Dis.* - 2003. - Vol. 26, № 2-3. - P. 299-308.
46. Tremolizzo L., et al. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. - 2002. - Vol. 99, № 26. - P. 17095-17100.
47. Upchurch G.R. Jr., et al. Homocyst(e)ine Decreases Bioavailable Nitric Oxide by a Mechanism Involving Glutathione Peroxidase. // *J. Biol. Chem.* - 1997. - Vol. 272, № 27. - P. 17012-17017.
48. Verhoeven N.M., et al. Enzyme assay for diagnosis of guanidinoacetate methyltransferase deficiency. // *Clin. Chem.* - 2004. - Vol. 50, № 2. - P. 441-443.
49. Waterland R.A., Jirtle R.L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. // *Mol. Cell Biol.* - 2003. - Vol. 23, № 15. - P. 5293-5300.
50. Weaver I.C., et al. Epigenetic programming by maternal behavior. // *Nat. Neurosci.* - 2004. - Vol. 7, № 8. - P. 847-854.
51. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. // *Environ. Health Perspect.* - 2006. - Vol. 114, № 3. - P. A160-A167.
52. Widner B., et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in Parkinson's disease. // *J. Neural. Transm.* - 2002. - Vol. 109, № 12. - P. 1445-1452.
53. Wood D.D., et al. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. // *Ann. Neurol.* - 1996. - Vol. 40, № 1. - P. 18-24.
54. Yildirim E., et al. Valproate administration to mice increases histone acetylation and 5-lipoxygenase content in the hippocampus. // *Neurosci. Lett.* - 2003. - Vol. 345, № 2. - P. 141-143.
55. Yoneda T., et al. Activation of Caspase-12, an Endoplasmic Reticulum (ER) Resident Caspase, through Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 2-dependent Mechanism in Response to the ER Stress. // *J. Biol. Chem.* - 2001. - Vol. 276, № 16. - P. 13935-13940.
56. Yung R., et al. Mechanisms of drug-induced lupus. IV. Comparison of procainamide and hydralazine with analogs in vitro and in vivo. // *Arthritis Rheum.* - 1997. - Vol. 40, № 8. - P. 1436-1443.

Послупила 31.01.07