

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-41-53>

Роль нарушения цикла метионина в инициации и прогрессии злокачественных опухолей

Т.Г. Рукша¹, М.Н. Курбат², Н.В. Палкина¹, В.А. Куценко¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²УО «Гродненский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, 230009 Гродно, ул. Горького, 80

Контакты: Татьяна Геннадьевна Рукша tatyana_ruksha@mail.ru

Метиониновый цикл отвечает за обмен веществ, связанных с метионином – одним из незаменимых аминокислотных компонентов белков. При нарушении регуляции этого процесса происходит накопление непротеиногенной аминокислоты гомоцистеина, что может негативно влиять на организм человека. Существует множество исследований, посвященных изучению воздействия данных нарушений на развитие болезней системы кровообращения, однако их роль в развитии злокачественных новообразований остается малоизученной. Цель обзора – проанализировать научные работы, в которых рассматривается влияние сбоя регуляции метионинового катаболизма на возникновение и прогрессирование опухолевого роста. Понимание метаболических изменений, связанных с канцерогенезом, имеет большое значение для разработки новых классов терапевтических препаратов, а также стратегий комбинированного противоопухолевого лечения, в том числе направленных на преодоление метаболических особенностей опухолевых клеток.

Ключевые слова: метионин, гомоцистеин, канцерогенез, опухолевая прогрессия, химиотерапия

Для цитирования: Рукша Т.Г., Курбат М.Н., Палкина Н.В., Куценко В.А. Роль нарушения цикла метионина в инициации и прогрессии злокачественных опухолей. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(4):41–53.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-41-53>

The role of methionine cycle disruption in the initiation and progression of malignant tumors

T.G. Ruksha¹, M.N. Kurbat², N.V. Palkina¹, V.A. Kutsenko¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Grodno State Medical University; 80 Gorkogo St., Grodno 230009, Republic of Belarus

Contacts: Tatiana Gennadievna Ruksha tatyana_ruksha@mail.ru

The methionine cycle is responsible for the metabolism of substances associated with methionine, one of the essential amino acids for protein synthesis. The methionine cycle dysregulation leads to non-proteinogenic amino acid homocysteine accumulation that can have a negative impact on a health. Numerous studies describe homocysteine effect on cardiovascular pathology development but its role in carcinogenesis remains poorly understood. Therefore, the purpose of this review is to analyze scientific data regarding the role of methionine catabolism dysregulation in a cell neoplastic transformation and tumor growth. Understanding cellular alterations of methionine metabolism is important for novel anti-cancer drugs development as well as establishing approaches for combinatorial treatment strategies aiming to overcome metabolic plasticity of cancer cells and their drug resistance.

Keywords: methionine, homocysteine, carcinogenesis, tumor progression, chemotherapy

For citation: Ruksha T.G., Kurbat M.N., Palkina N.V., Kutsenko V.A. The role of methionine cycle disruption in the initiation and progression of malignant tumors. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2024;11(4):41–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-4-41-53>

ВВЕДЕНИЕ

Детализированное понимание процессов метаболизма нормальных и опухолевых клеток предоставляет огромные возможности для разработки новых классов лекарственных средств, нацеленных на ключевые характеристики клеток опухоли. Формирование представлений о молекулярных механизмах внутриклеточных процессов позволяет открыть новые горизонты в борьбе с онкологическими заболеваниями и дает шанс создать уникальные терапевтические препараты. Множество исследований подтверждают факт метаболического атипизма опухолевых клеток. Одним из метаболических процессов, который происходит как в нормальных, так и в злокачественных клетках, является цикл метионина.

Метионин – незаменимая аминокислота, которая поступает в организм с пищей и может быть получена из продуктов животного происхождения, таких как мясо, рыба, яйца и молочные продукты, а также из некоторых растительных продуктов, например из бобовых и орехов [1]. Организм использует метионин для синтеза белков и других биологически активных веществ, в частности, креатина и карнитина. Кроме того, метионин участвует в метаболизме холина и фосфатидилхолина [2]. Гомоцистеин – непротеиногенная аминокислота, которая, в свою очередь, образуется в результате метаболизма метионина в метиониновом цикле. Обмен метионина и связанные с ним метаболические процессы представлены на рис. 1. Метионин, являющийся незаменимой аминокислотой, занимает

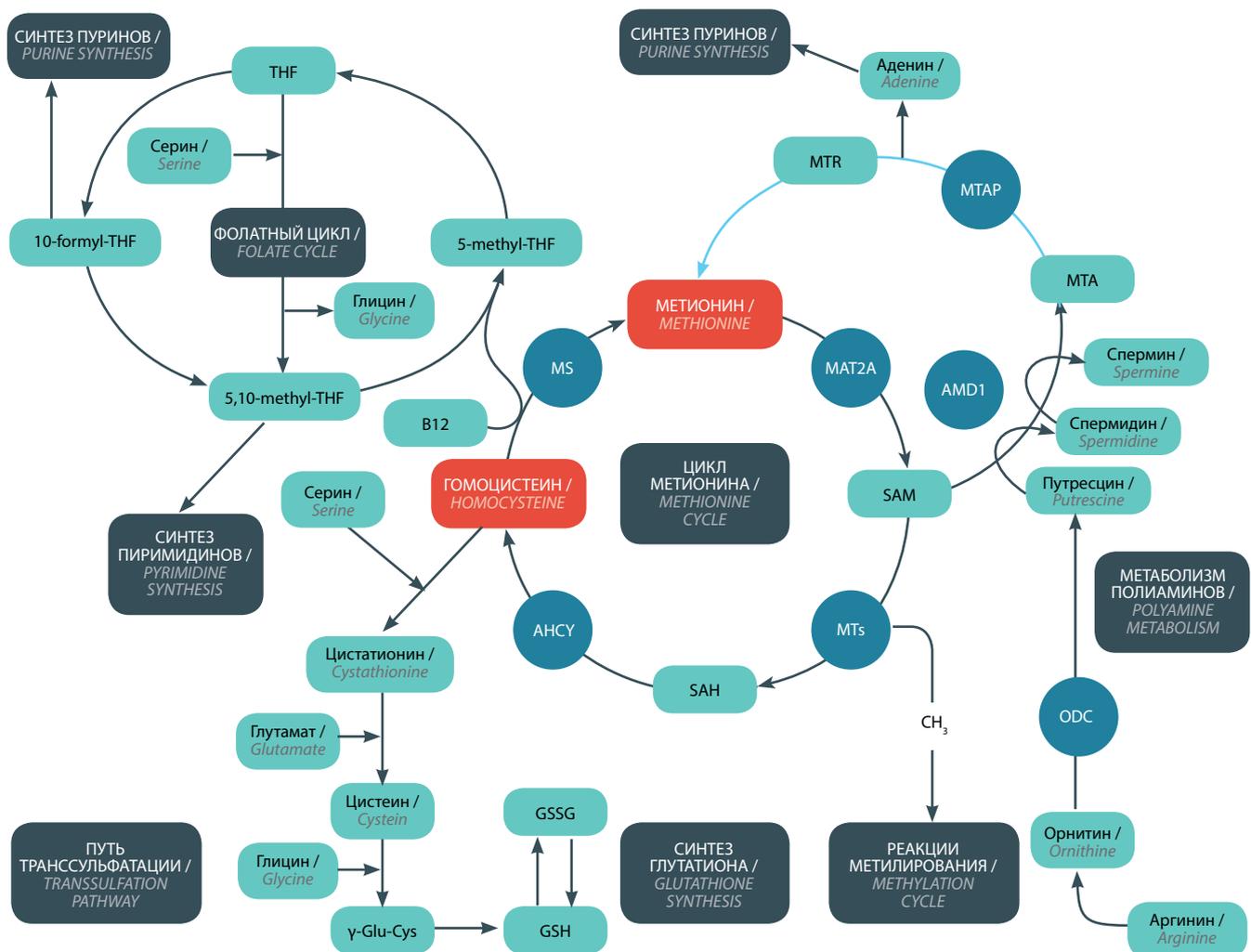


Рис. 1. Метаболизм метионина и связанные с ним метаболические процессы (адаптировано из [3]). MAT2A – метионинаденозилтрансфераза; SAM – S-аденозилметионин; SAH – S-аденозилгомоцистеин; АНСУ – аденозилгомоцистеиназа; MS – метионинсинтаза; МТА – метилтиоаденозин; ODC – орнитиндекарбоксилаза; AMD1 – аденозилметиониндекарбоксилаза; B12 – витамин B12; γ -Glu-Cys – γ -глутамил-цистеин; GSH – восстановленный глутатион; GSSG – окисленный глутатион; МТАР – метилтиоаденозинфосфорилаза; МТR – метилтиорибоза; ТТФ – тетрагидрофолат

Fig. 1. Metabolism of methionine and associated metabolic processes (adapted from [3]). MAT2A – methionine adenosyltransferase; SAM – S-adenosylmethionine; SAH – S-adenosylhomocysteine, АНСУ – adenosylhomocysteinase; MS – methionine synthase; MTA – methylthioadenosine; ODC – ornithine decarboxylase; AMD1 – adenosylmethionine decarboxylase; B12 – vitamin B12; γ -Glu-Cys – γ -glutamyl-l-cysteine; GSH – reduced glutathione; GSSG – oxidized glutathione; МТАР – methylthioadenosine phosphorylase; МТR – methylthioribose; ТТФ – tetrahydrofolate

важное место в одноуглеродной метаболической сети, способствует реализации множества метаболических процессов, включая синтез полиаминов и нуклеотидов (пуринов и пиримидинов), а также генерацию глутатиона. Метионин катаболизируется ферментом метионинаденозилтрансферазой (MAT2A, EC 2.5.1.6), образуя универсальный донор метила под названием S-аденозилметионин (SAM). Метилтрансферазы используют SAM в качестве источника метильных групп, образуя S-аденозилгомоцистеин (SAH), который действует как негативный регулятор процессов, зависящих от SAM. SAH затем превращается в гомоцистеин при участии фермента аденозилгомоцистеиназы (AHCSY, EC 3.13.2.1).

Гомоцистеин далее может участвовать в пути транссульфурации, который заканчивается превращением гомоцистеина в цистеин. Этот процесс происходит в печени и кишечнике. Для успешного превращения гомоцистеина в цистеин необходим витамин B6 [4]. Также во всех клетках организма гомоцистеин способен обратно превращаться в метионин с помощью фермента метионинсинтазы (MS, EC 2.1.1.13), завершая тем самым цикл метионина. Для успешного реметилирования гомоцистеина необходимы фолиевая кислота, витамин B12 и витамин B6. Они играют большую роль в превращении и преобразовании гомоцистеина, обеспечивая его стабильность и необходимые реакции [5]. Однако в клетках печени и почек гомоцистеин может быть альтернативно реметилирован с использованием бетаина, который образуется из холина при участии фермента бетаингомоцистеин-S-метилтрансферазы (BHMT, EC 2.1.1.5), экспрессирующейся преимущественно в ткани указанных органов, и это биохимическое преобразование не зависит от присутствия фолатов [6].

Помимо реметилирования гомоцистеина, метионин может быть образован из побочного продукта биосинтеза полиаминов — метилтиоаденозина (MTA) — при утилизации метионина в так называемом биохимическом пути восстановления метионина. Кроме перечисленных функций метионин также является источником SAM для биосинтеза полиаминов. Полиамин путресцин образуется из орнитина (производного аргинина) при участии фермента орнитиндекарбоксилазы (ODC, EC 4.1.1.17). Затем с помощью спермидинсинтазы путресцин может превратиться в спермидин. Этот процесс также требует наличия декарбоксилированного SAM, который служит донором аминопропильной группы, а его образование, в свою очередь, катализирует фермент аденозилметиониндекарбоксилаза 1 (AMD1, EC 4.1.1.50). Далее спермидин может быть превращен в конечный полиамин спермин в процессе, также зависящем от SAM [7].

НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕТИОНИНОВОГО ЦИКЛА

Из-за нарушения процессов метилирования или транссульфурации метаболизма гомоцистеина

возникает гипергомоцистеинемия. В метилировании большую роль играет фолатный цикл (см. рис. 1), поскольку фолаты (формы витамина B9) являются кофакторами ферментов, участвующих в передаче метильной группы на различные молекулы, включающие ДНК, РНК, белки и многочисленные метаболиты.

В ходе фолатного цикла ферменты и их кофакторы обеспечивают превращение фолатов в активную форму, которая образуется путем присоединения к ним донора метильных групп, такого как SAM. Далее активные формы фолатов уже могут передавать свои метильные группы на целевые молекулы, стимулируя тем самым ход реакций метилирования [8]. Известно, что реакции метилирования, контролируемые фолатным циклом, важны для нормального функционирования организма и могут быть связаны с различными биологическими процессами, включая рост и развитие, репликацию ДНК, регуляцию экспрессии генов и поддержание стабильности генома, что особо актуально в контексте противоопухолевой резистентности [9].

Нарушение фолатного цикла может привести к снижению уровня активной формы фолата — 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF), необходимого для поддержания цикла метионина. Наиболее частыми причинами снижения образования 5-MTHF являются гено- и аллель-ассоциированные полиморфизмы фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR EC 1.5.1.20), которые могут привести к изменению ее активности [10]. MTHFR — это фермент, катализирующий конверсию 5,10-метилтетрагидрофолата в 5-MTHF.

Основными генетическими причинами гипергомоцистеинемии являются однонуклеотидные полиморфизмы в гене *MTHFR*. В нем обнаружены около 14 различных вариаций, влияющих на функцию кодируемого фермента [11]. Наиболее изученный вариант — замена цитозина на тимин в позиции 677. Такой полиморфизм гена *MTHFR* обозначается как C677T. Еще одним вариантом полиморфизма является замена аденина на цитозин в позиции 1298 (обозначается как A1298C), которая приводит к изменению структуры фермента — глутаминовая кислота в позиции 429 заменяется на аланин. Носительство каждого из полиморфных вариантов гена в гомо- и гетерозиготном видах в той или иной степени снижает активность MTHFR, а комбинация указанных генотипов сопровождается не только выраженным уменьшением активности фермента, но и увеличением концентрации гомоцистеина в плазме крови [12].

Наиболее распространенным негенетическим фактором, приводящим к нарушению регуляции метионинового цикла, является недостаток фолиевой кислоты и витамина B12. Оба этих витамина играют большую роль в обмене гомоцистеина, функционируя в качестве кофакторов фермента MS, который превращает гомоцистеин в метионин путем реметилирования с использованием 5-метилтетрагидрофолата в качестве донора метила. Избыток циркулирующего

гомоцистеина может быть утилизирован и иным альтернативным путем — транссульфурацией до цистеина, который может использоваться для синтеза универсального клеточного антиоксиданта глутатиона при участии пиридоксина (витамина В6). В связи с этим недостаточное потребление с пищей фолиевой кислоты, витаминов В12 и В6 или проблемы, обусловленные нарушением всасывания данных веществ и трансмембранного переноса, являются основными факторами, влияющими на уровень гомоцистеина; при высоком потреблении метионина эти проблемы усугубляются [13, 14].

Установлено, что накопление гомоцистеина в крови повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, деменции и способствует развитию злокачественных новообразований (ЗНО) [15]. В научных публикациях содержится значительное количество данных о влиянии нарушений метионинового цикла на появление сердечно-сосудистой патологии [16, 17], тем не менее роль таких нарушений в возникновении ЗНО недостаточно исследована. Поэтому цель данного обзора — обобщить и представить данные современных исследований о роли нарушения регуляции метионинового катаболизма в процессе канцерогенеза.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА МЕТИОНИНА В ИНИЦИАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Нарушения цикла «метионин — гомоцистеин» в организме человека все чаще соотносят с возникновением опухолевой трансформации клеток. Вышеуказанный биохимический процесс связан с контролем окислительно-восстановительных реакций, включая те, которые происходят в генетическом аппарате клетки. Метионин, обратимо окисляясь и восстанавливаясь, играет большую роль в функционировании антиоксидантной системы [18]. При окислении метионина образуется сульфоксид метионина, который затем восстанавливается обратно до метионина при участии ферментов метионинсульфоксид-редуктаз [19]. Восстановление редуктазами позволяет метионину многократно реагировать с окислителями, образуя систему с каталитической эффективностью для удаления реакционноспособных веществ. Таким образом, один остаток метионина может быть многократно окислен и восстановлен, что делает эту аминокислоту эффективным антиоксидантом. При нарушении реметилирования гомоцистеина происходит снижение уровня метионина, что приводит к интенсификации окислительных процессов в ядре клетки, включая окисление гуанина до мутагенного 8-оксигуанина [20]. Исследования показали, что производные некоторых аминокислот, включая метионин, эффективно восстанавливают гуанильные радикалы, образующиеся при воздействии γ -излучения на плазмидную ДНК [21].

В результате нарушения реметилирования происходит не только истощение метионина, но и повышение

уровня гомоцистеина в организме, что приводит к развитию гипергомоцистеинемии. Считается, что именно гомоцистеин является связующим звеном между нарушением метаболизма метионина и развитием ЗНО. Повышенный уровень гомоцистеина связан с риском возникновения различных видов ЗНО, включая рак молочной железы, предстательной железы, желудка и др. [17]. Гомоцистеин, в отличие от метионина, усиливает выраженность окислительного стресса в клетке. Он может оказывать влияние на формирование активных форм кислорода через несколько механизмов. Один из них связан с эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS, EC 1.14.13.39) и реализуется в клетках эндотелия сосудов, в результате чего возникает эндотелиальная дисфункция. В этом процессе повышенный уровень гомоцистеина способствует увеличению активности eNOS и усиленной выработке оксида азота, который взаимодействует с супероксид-ионом и формирует пероксинитрит [4]. В свою очередь, пероксинитрит, являясь реактивной формой кислорода, может играть большую роль в инициации канцерогенеза — вызывать повреждения ДНК, белков и липидов в клетках, приводя к воспалению и нарушению баланса антиоксидантной системы в организме.

Высокая скорость окисления аминотиолов в плазме также способствует увеличению образования активных форм кислорода. Гомоцистеин, находящийся как в плазме крови, так и внутриклеточно, способен окислять аминотиолы с антиоксидантными свойствами — глутатион и меркаптальбумин, приводя к образованию дисульфидных связей, что способствует синтезу активных форм кислорода. Кроме того, гомоцистеин может также ингибировать активность ферментов, которые восстанавливают окисленные аминотиолы обратно в их активную форму [16].

Гомоцистеин способен непосредственно оказывать негативное воздействие на активность двух ключевых антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (SOD, EC 1.15.1.1) и глутатионпероксидазы (GPx, EC 1.11.1.9). Это, в свою очередь, приводит к накоплению активных форм кислорода и окислительному стрессу в организме. Гомоцистеин не только взаимодействует напрямую с SOD и ингибирует ее активность, но и способен конкурировать с ионами металлов, необходимыми для активации SOD, и занимать их место в активном центре фермента, что приводит к снижению активности последнего [22]. Кроме того, гомоцистеин может конкурировать с глутатионом за доступ к GPx и снижать ее активность [23]. Помимо этого, гипергомоцистеинемия сопровождается усилением выраженности окислительного стресса в эндотелиоцитах и приводит к активации в них провоспалительных сигнальных механизмов, в частности транскрипционного ядерного фактора κ B (NF- κ B) [22]. Кроме того, избыточный уровень гомоцистеина обладает способностью активировать сигнальные каскады PKC (протеинкиназа C), CaM (кальмодулин),

МАРК (митоген-активируемые протеинкиназы) и NF-κB [24]. Перечисленные внутриклеточные механизмы участвуют в регуляции пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, а их гиперактивация сопряжена с опухолевой инициацией и прогрессией [25, 26].

Дефицит метионина и избыток гомоцистеина могут вносить вклад в развитие ЗНО и через эпигенетические механизмы. Метаболические пути метионина играют критическую роль в регулировании уровня метилирования ДНК, при этом нарушение регуляции может возникнуть на разных этапах метаболизма метионина. В первую очередь это может произойти из-за дефицита метионина, который, как уже неоднократно упоминалось, является фактором, необходимым для синтеза SAM. SAM, в свою очередь, напрямую способен влиять на метилирование ДНК посредством взаимодействия с ДНК-метилтрансферазами, которые переносят метильные группы на цитозиновые остатки в ДНК, образуя 5-метилцитозин [27]. Образование 5-метилцитозина в промоторных областях гена может препятствовать связыванию транскрипционных факторов и таким образом подавлять экспрессию разнообразных генов [28, 29]. При канцерогенезе глобальное гипометилирование, возникающее при дефиците метионина, особенно опасно в промоторных областях генов, которые отвечают за контроль роста клеток и репарацию ДНК, и может быть связано с повышенным риском развития ряда ЗНО из-за активации экспрессии онкогенов [3]. Например, сообщается, что SAM способствует ингибированию пролиферации клеток рака желудка и толстой кишки, изменяя статус гипометилирования широко известных научной обществу онкогенов *c-myc* и *H-ras* [30].

Кроме того, глобальное гипометилирование ДНК может приводить к геномной нестабильности, так как оно способствует активации транспозонов и эндогенных ретровирусных элементов человека (HERV). Такие события, в свою очередь, могут вызвать мутации и хромосомные перестройки [31]. В частности, описана устойчивая сверхэкспрессия множества HERV в клеточных линиях глиобластомы, включая ретровирусный транскрипт *HML-6*, локализованный в длинном плече 19-й хромосомы (19q13.43b). При этом экспрессия человеческих эндогенных ретровирусов обратно коррелирует с локуспецифичным метилированием ДНК [32].

Однако во многих типах опухолей частота геномных перестроек не коррелирует со степенью гипометилирования ДНК. Это позволяет предположить, что данное эпигенетическое изменение способствует инициации опухоли другими способами. Таким образом, преобладающей гипотезой о роли гипометилирования ДНК в инициации и прогрессировании опухолей остается транскрипционная активация онкогенов [33].

Еще одним нарушением метаболизма метионина, существенно влияющим на метилирование, является нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин с накоплением последнего. В свою очередь,

гомоцистеин представляет собой мощный ингибитор метилтрансфераз [34]; он усугубляет гипометилирование, эффекты которого были обозначены ранее. Указанные этапы нарушения метаболизма метионина обычно имеют сочетанный характер и изменяют соотношение метионина и гомоцистеина.

Согласно данным литературы нет однозначных убедительных фактов о прямом влиянии избытка метионина на локальное гиперметилирование генов, которое часто ассоциируется с генетическим «молчанием» и происходит в промоторных областях генов-супрессоров опухолей или других критически важных генов, что может привести к их отключению и способствовать канцерогенезу. Вероятно, это связано со сложной регуляцией взаимопревращения метионина в гомоцистеин. Тем не менее гиперметилирование, вызванное иными факторами, может способствовать опухолевой трансформации, если оно происходит в отношении ферментов, связанных с метиониновым циклом. В частности, с использованием двух независимых методов обнаружено повышенное метилирование ДНК 5'-регуляторных областей ключевых генов метаболизма метильных групп *ODC*, *AHCY* и *MTHFR* при уротелиальной карциноме ранней стадии, вследствие которого перечисленные гены оказались эпигенетически подавлены, что привело к снижению их транскрипционной активности. Поразительно, что данные события гиперметилирования связаны с тотальным гипометилированием ДНК во всем геноме опухолевых клеток. Это предопределяет новую гипотезу в отношении развития уротелиальной карциномы [35].

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА «МЕТИОНИН – ГОМОЦИСТЕИН» В МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Метаболическая гибкость является важной характеристикой опухолевых клеток, что позволяет им быстро реагировать и адаптироваться к меняющимся условиям микроокружения. Такие особенности метаболизма способствуют прогрессированию опухолей и развитию метастазирования [36].

Метионин является незаменимой аминокислотой, необходимой для обмена в нормальных клетках. Однако при ускоренном росте и делении клеток, что характерно для опухолей, потребность клеток в метионине значительно возрастает. Установлено, что уровень метионина в плазме крови у онкологических больных ниже, чем у здоровых доноров, а опухолевые клетки, обладая измененным метаболизмом, потребляют большее количество аминокислот, включая триптофан и метионин, тем самым ограничивая поступление последнего в нормальные клетки (например, Т-лимфоциты), ухудшая функцию последних и приводя к снижению противоопухолевого иммунного ответа. В частности, на модели колоректального рака мышей установлено, что опухолевые клетки за счет

повышенной экспрессии транспортера метионина SLC43A2 снижают уровни метионина и S-доноров метильных групп, таких как SAM, в окружающей метаболической среде. Сложившийся дефицит данных факторов неблагоприятно сказывается на функционировании CD8⁺-Т-клеток из-за потери метилирования H3K79 на лизине в гистоне H3 (H3K79me2) в этих клетках. Генетическое и биохимическое ингибирование SLC43A2, а также добавление метионина к рациону животных восстанавливает метилирование гистонов в Т-клетках, тем самым повышая спонтанный и индуцированный противоопухолевый иммунитет у мышей-носителей опухоли. Подобные эффекты наблюдались и у пациентов с раком толстого кишечника. В связи с этим поглощение метионина опухолью может быть недооцененным механизмом опухолевой прогрессии посредством уклонения клеток от системы иммунобиологического надзора [37]. Эффект влияния экзогенного метионина на клетки может иметь специфическую природу, которая характерна лишь для определенных видов неопластических клеток. Интересно, что, в отличие от нормальных клеток, которые продолжают расти и оставаться жизнеспособными даже при продолжительном дефиците метионина, опухолевые клетки подвержены селективному подавлению роста при таких условиях. Этот феномен был назван эффектом Хоффмана и впервые описан в экспериментах при культивировании клеток остеогенной саркомы человека и нормальных фибробластов в отсутствие метионина [38].

Замена метионина на гомоцистеин в культуральной среде опухолевых клеток приводила к остановке роста клеток в S- и G2-фазах клеточного цикла. В то же время все клеточные линии нормальных фибробластов продолжали свой рост в такой среде. Таким образом, депривация метионина позволила усилить метаболические различия между нормальными и опухолевыми клетками, что при дальнейшем добавлении противоопухолевых препаратов — доксорубинина и винкристина — привело к полной гибели 1 клеточной линии остеогенной саркомы человека и 3 линий опухолевых клеток человека: клеток рака предстательной железы, легкого и молочной железы. Эти результаты позволили сделать вывод о возможной метиониновой зависимости опухолевых клеток, которая объясняется тем, что ускоренные темпы пролиферации требуют большого количества белков и нуклеиновых кислот, ключевую роль в синтезе которых играет SAM. В целом такие метаболические особенности опухолевых клеток демонстрируют потенциал для повышения эффективности химиотерапии [38].

Подобная метиониновая зависимость выявлена в клетках как исследованных клеточных линий рака предстательной железы, молочной железы, мочевого пузыря, толстого кишечника, почечно-клеточного рака, глиомы, меланомы, некоторых гемобластозов, так и первичных клеточных культур упомянутых ЗНО, полученных от пациентов [39].

Специфические метаболические изменения, возникающие в обмене метионина в опухолевых клетках, связывают с рядом генетических и эпигенетических изменений. Метаболомный анализ опухоль-иницирующих клеток выявил повышенную активность метионинового цикла и транسمетилирования, регулируемых MAT2A [40]. Этот фермент участвует в превращении метионина в SAM, который затем используется как донор метильных групп, необходимых для регуляции экспрессии генов и модификации белков [41]. Высокая активность данного цикла в опухолевых клетках приводит к неудовлетворенной потребности в метионине, превышающей его уровень в организме, и обуславливает зависимость опухолевых клеток от внешнего поступления метионина. Именно на основе этого утверждения разработаны противоопухолевые стратегии, в основе которых лежит ограничение поступления метионина с пищей, что позволило уменьшить степень прогрессирования некоторых типов опухолей. Так, в эксперименте ограничение приема метионина повышало терапевтический ответ на двух моделях резистентного к химиотерапии рака толстого кишечника, полученных от пациентов, и на мышинной модели саркомы мягких тканей с мутацией G12D в KRAS и нокаутом P53 (KRASG12D/+; TRP53-/-), устойчивой к лучевой терапии [42]. Кроме того, обнаружено, что снижение содержания метионина в пище увеличивает продолжительность жизни животных разных видов: крыс, мышей и плодовых мушек [43]. На метаболической уязвимости, лежащей в основе эффекта Хоффмана, разработана еще более действенная противоопухолевая стратегия, которая наряду с диетическим ограничением, отдельно или в сочетании с химиотерапевтическим лечением, включает применение метиониназы (METase, EC 4.4.1.11), катализирующей реакцию элиминации метионина в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали эффективность применения METase, в том числе при пероральном приеме, у пациентов с гормоннезависимым раком предстательной, поджелудочной желез, яичников, прямой кишки и инвазивным дольковым раком молочной железы [6, 44].

Однако, несмотря на многочисленные исследования, механизмы регулирования продолжительности жизни с помощью ограничения поступления с пищей источников метионина, которыми являются мясо, рыба, птица, яйца, молоко, сыры и орехи, остаются не до конца понятными. Предполагается, что эффективность стратегии сокращения метионина в рационе питания с целью увеличения продолжительности жизни основана на снижении активации mTOR-сигналинга (mTOR — мишень рапамицина млекопитающих), являющегося ключевым в системе контроля роста клеток, в том числе при инициации канцерогенеза. Исследования на модельных организмах, таких как дрозофилы, показывают, что подавление активности mTOR-сигналинга может способствовать увеличению продолжительности жизни.

Ограничение поступления метионина с пищей приводило к повышению экспрессии ингибиторов mTOR — белков туберина и гамартина, что увеличивало продолжительность жизни дрозофил [45].

Кроме того, сообщается, что увеличение продолжительности жизни и замедление старения при ограничении поступления метионина с пищей также может быть связано со снижением активации сигнального пути инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) — эволюционно сохранившегося механизма, регулирующего продолжительность жизни [46]. Показано, что фармакологическое ингибирование цикла метионина приводит к нарушению способности клеток инициировать опухоль, что установлено на ксенографтах двух линий немелкоклеточного рака легкого с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток. Даже кратковременное — на 48-часовой период — лишение клеток метионина в эксперименте приводило к снижению опухоль-иницирующей способности, что связано с формированием стойких эпигенетических изменений, характеризующихся снижением уровня метилирования гистонов семейства H3 (H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, H3K36me2, H3K36me3 и H3K79me3) [40].

Тем не менее стратегия ограничения поступления метионина уже при наличии в организме ЗНО может оказаться малоэффективной. Несмотря на то, что он является незаменимой аминокислотой и организм должен получать его из пищи а также описан феномен метиониновой зависимости ряда опухолевых клеток, другие злокачественные клетки вполне способны преодолевать это ограничение. Почему некоторые опухолевые клетки остаются или становятся независимыми от метионина, до конца не изучено. Есть предположение, что это связано с развитием альтернативных путей его синтеза, активирующихся во время опухолевой прогрессии. Например, клетки опухоли могут использовать другие аминокислоты, такие как серин и глицин, для синтеза метионина через цикл метионин — серин — глицин, катализируемый ферментом цистатионин-β-синтазой (CBS, EC 4.2.1.22). Кроме того, некоторые опухолевые клетки экспрессируют CBS в повышенных количествах, что позволяет им синтезировать метионин даже при его низком уровне в рационе, и это условие помогает злокачественной опухоли эффективно пролиферировать [47].

Примечательно, что при длительном культивировании метионинзависимых опухолевых клеток в среде, где метионин заменен на гомоцистеин, могут быть отобраны единичные клеточные клоны, которые вернулись к независимости от метионина. Большинство из этих метиониннезависимых клонов утрачивают свойства, связанные с онкогенным состоянием, и этот факт указывает на тесную взаимосвязь метиониновой зависимости и онкогенности [48, 49].

С учетом возможности опухоли преодолевать метиониновую зависимость в ходе исследования F. Li и соавт. выполнялась не только полная депривация

метионина, но и блокирование его метаболизма с помощью ингибирования MAT2A в клетках злокачественной карциномы печени. Установлено, что только в комбинации эти манипуляции приводили к остановке клеточного цикла в опухолевых клетках с дальнейшим приобретением последних признаков клеточного старения [50]. Вместе с тем о роли метаболизма метионина в регуляции переключения фенотипов опухолевых клеток из активно пролиферирующих в дремлющие (медленно пролиферирующие) и наоборот имеется очень мало информации, и конкретные механизмы этого не установлены. Есть сообщения о влиянии уровня внутриклеточного SAM на процессы репрограммирования эмбриональных клеток мышей. Выявлено, что старение клеток приводит к снижению уровня SAM из-за его ускоренной конверсии в SAH и увеличения экспрессии и активности никотинамид-N-метилтрансферазы (NNMT, EC 2.1.1.1), потребляющей SAM. В экспериментах на мышинных эмбрионах, где блокировалось образование SAM с помощью ингибирования фермента MAT2A, обнаружено, что эти события приводят к уменьшению выраженности перехода клеток в тотипотентное состояние [51].

Известно, что уровень экспрессии MAT2A значительно повышен в клетках некоторых видов ЗНО, что связано с более агрессивным течением заболевания. Например, данные, полученные в ходе мультиомного (протеомного и метаболомного) исследования клеток рака мочевого пузыря, устойчивых к цисплатину, показали их зависимость от MAT2A-опосредованного метаболизма метионина у цисплатин-резистентных опухолевых клеток. Биоинформатический анализ результатов метаболомного исследования выявил изменение разнообразных метаболических путей, включающих метаболизм метионина, глюкогона, глицина, серина, гистидина, глутамина и цикла трикарбоновых кислот. Однако при согласовании метаболомного профиля с протеомным наиболее высокоэкспрессируемыми оказались ферменты метаболизма именно метионина, в частности MAT2A [52].

Дальнейшие эксперименты, проведенные на животных, подтвердили эффективность подавления метаболизма метионина в преодолении резистентности к цисплатину [52, 53]. Выявлено, что устойчивость клеток рака мочевого пузыря к этому препарату зависит от нескольких факторов, включая повышенную экспрессию гена *MAT2A* и низкий уровень экспрессии гена *circARHGAP10*, функция которого состоит в усилении деградации MAT2A через убиквитин-протеасомный путь. В эксперименте на мышинной иммунодефицитной модели рака мочевого пузыря исследователям удалось преодолеть устойчивость к цисплатину *in vivo* путем повышения экспрессии гена *circARHGAP10* [52].

Кроме того, в ходе исследования на мышах с гепатоцеллюлярной карциномой, индуцированной низким содержанием жиров в рационе, продемонстрирована

связь между развитием злокачественной опухоли и повышением экспрессии *MAT2A* [53]. В данном эксперименте активность *MAT2A* регулировали с помощью добавления в пищевой рацион фолатов. Диета с их высоким содержанием приводила к увеличению уровня экспрессии *MAT2A* и способствовала развитию индуцированного рака печени. И наоборот, исключение из рациона продуктов с содержанием фолиевой кислоты вызывало снижение экспрессии гена *MAT2A* и препятствовало канцерогенезу. Интересно, что метаболизм метионина динамически перепрограммируется посредством валозинсодержащего белка, который комплексно взаимодействует с белком p97/p47 (VCIP135) и функционирует как деубиквитирующий фермент для связывания и стабилизации *MAT2A* в ответ на сигнал фолиевой кислоты [53].

Считается, что *MAT2A*-опосредованная опухолевая прогрессия вызывается нарушениями в клетке, происходящими на различных уровнях регуляции. Например, факторы транскрипции, такие как Sp1, c-Myc, NF-κB и AP-1, способны усиливать транскрипцию *MAT2A* в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. В отличие от нормальных гепатоцитов в клетках рака печени в промоторной области гена *MAT2A* идентифицирован участок, устойчивый к деградации ДНКазой I, непосредственно взаимодействующий с указанными выше транскрипционными факторами [54, 55].

Кроме того, посттрансляционные модификации, такие как нарушения в ацетилировании и убиквитилировании, тоже связаны с канцерогенезом и обнаружены в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [41]. Стоит отметить, что уровень экспрессии *MAT2A* повышается при низком уровне экзогенного метионина в клетке, что демонстрирует регуляцию биосинтеза SAM в отдельных клетках для поддержания его оптимальных уровней с целью обеспечения процесса метилирования, а также других биохимических реакций [56].

Метионин, помимо своих основных функций, оказывает влияние на различные метаболические процессы, включая метаболизм липидов. Установлено, что некоторые опухолевые клетки используют метионин в качестве источника для синтеза спермидина — полиамина, способствующего пролиферации и выживаемости клеток [3]. Помимо этого, окисление метионина аллостерически регулирует активность пируваткиназы M2 (PKM2, EC 2.7.1.40), что, в свою очередь, влияет на митохондриальное дыхание, миграцию опухолевых клеток и метастазирование. Это выявлено в ходе исследования прогрессирования аденокарциномы поджелудочной железы [57]. Результаты иммуногистохимического анализа тканей нормальной поджелудочной железы, первичной опухоли и вторичных метастазов протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в печень показали, что экспрессия метионинсульфоредуктазы A (MSRA, EC 1.8.4.11),

снижающей количество окисленных остатков метионина, которые далее избирательно окисляются в PKM2, снижена в первичных опухолевых клетках по сравнению с соседними нормальными тканями и практически не обнаруживается при метастазах в печень. Более того, при таком MSRA-опосредованном окислении остатков метионина PKM2 поддерживается в активном тетрамерном состоянии, обеспечивая активность клеточных энергетических процессов и благодаря этому способствует миграции и метастазированию, что далее было установлено *in vivo* при фармакологической активации PKM2. Получается, что остатки метионина могут действовать как обратимые окислительно-восстановительные переключатели и служат регуляторной связью между редокс-статусом и метаболизмом опухолевой клетки в аспекте контроля метастазирования [57].

Гипергомоцистеинемия имеет отрицательное значение как фактор инициации опухолевого процесса, а также связана с прогрессированием уже существующей опухоли. Высокий уровень гомоцистеина может вызывать рост опухоли путем влияния на неоангиогенез из-за способности принимать участие в активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Данный факт зарегистрирован в неопухолевых клетках (линия клеток пигментного эпителия сетчатки), в которых гомоцистеин индуцировал экспрессию матричной РНК VEGF-зависимым от времени и дозы образом [58]. Тем не менее в исследовании, в которое вошли 56 пациентов с раком желудка и 53 пациента с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка, установлены более высокие уровни гомоцистеина и 3 изоформ VEGF (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) в сыворотке крови у больных с данными патологиями по сравнению с участниками контрольной группы. При этом высокие уровни экспрессии перечисленных маркеров имели положительные корреляционные взаимосвязи со стадией метастазирования (по классификации Tumor, Nodus and Metastasis), гистологическим типом опухоли по классификации Lauren (1965) и глубиной опухолевой инвазии [59].

Сводные данные о влиянии основных нарушений метионинового цикла на появление и прогрессирование злокачественных опухолей представлены в табл. 1.

Также хочется затронуть еще одну важную проблему — нарушение цикла метионина при химиотерапевтическом лечении ЗНО. В ходе химиотерапии могут проявиться факторы, влияющие на цикл метионина. Во-первых, противоопухолевые препараты в ряде случаев оказывают непосредственное воздействие на метаболизм метионина, вызывая гипергомоцистеинемия. Известно, что фолиевая кислота играет большую роль в синтезе пуринов, которые являются компонентами ДНК и РНК. Активно делящиеся опухолевые клетки потребляют большое количество пуринов

Таблица 1. Влияние ключевых нарушений метионинового цикла на возникновение и развитие злокачественных опухолей
 Table 1. The influence of key disorders of the methionine cycle on the occurrence and development of malignant tumors

Характеристика нарушений Characteristics of the disorder	Влияние на инициацию опухоли Effect on tumor initiation	Влияние на прогрессию опухоли Effect on tumor progression	Источник Source
<p>Дефицит метионина из-за нарушения его поступления в организм, повышения захвата и использования клетками, а также нарушения реметилирования гомоцистеина Methionine deficit due to its abnormal intake into the body, increased uptake and utilization by the cells, as well as abnormal homocysteine re-methylation</p>	<p>Интенсификация окислительных процессов в ядре клетки: накопление мутагенного 8-оксигуанина. Дефицит метионина как мощного антиоксиданта, приводящий к снижению восстановления гуанильных радикалов. Intensification of oxidative processes in the cell nucleus: accumulation of mutagenic 8-oxoguanine. Deficit of methionine as a powerful antioxidant leading to decreased reduction of guanyl radicals.</p> <p>Эпигенетические нарушения вследствие снижения образования S-аденозилметионина (SAM): — глобальное гипометилирование из-за снижения образования 5-метилцитозина, следствием которого является активация экспрессии онкогенов; — геномная нестабильность вследствие гипометилирования ДНК (активация транспозонов и эндогенных ретровирусных элементов человека (HERV)) Epigenetic abnormalities due to decreased production of S-adenosyl methionine (SAM): — global hypomethylation due to decreased production of 5-methylcytosine leading to activation of oncogene expression; — genomic instability due to DNA hypomethylation (transposons and human endogenous retroviral (HERV) elements)</p>	<p>Пролiferация и выживаемость: — метиониновая зависимость опухоли, обусловленная высокой экспрессией <i>MAT2A</i>. Это необходимо клеткам опухоли для превращения метионина в SAM как донора метильных групп для обеспечения потребности опухоли в росте, репликации ДНК и регуляции экспрессии онкобелков. Факторы транскрипции Sp1, c-Myc, AP-1 и транскрипционный ядерный фактор κB (NF-κB) усиливают транскрипцию <i>MAT2A</i> в опухоли; — метионин приводит к образованию полиамина спермидина, способствующего пролиферации и выживаемости клеток. Proliferation and survival: — methionine dependence of the tumor caused by high <i>MAT2A</i> expression. This is necessary for tumor cells for converting methionine into SAM as a donor of methyl groups supplying the tumor with resources for increased DNA replication and oncogene protein regulation. Transcription factors Sp1, c-Myc, AP-1 and transcription nuclear factor κB (NF-κB) increase tumor <i>MAT2A</i> transcription; — methionine leads to formation of polyamine spermidine which promotes cell proliferation and survival.</p> <p>Метастазирование: остатки метионина в опухолевых клетках действуют как окислительно-восстановительные переносчики в аспекте контроля метастиазирования и регулируют активность РКМ2, которая приводит к активации миграции и метастазирования опухолевых клеток. Metastasis: in tumor cells, methionine residues serve as redox switches in metastasis control and regulate РКМ2 activity which activates migration and metastasis of tumor cells.</p> <p>Снижение противоопухолевого иммунного ответа в результате «обкрадывания» метионином опухолевыми клетками иммунных клеток. Decreased antitumor immune response due to tumor cells “snatching” methionine from immune cells.</p> <p>Резистентность к противоопухолевым препаратам — описана для цисплатина, связана с повышенной экспрессией <i>MAT2A</i> и низким уровнем экспрессии гена <i>cisARNHGAP10</i>, функция которого состоит в усилении деградации <i>MAT2A</i> через убиквитин-протеасомный путь Resistance to antitumor drugs: was described for cisplatin, is associated with increased <i>MAT2A</i> expression and low expression of the <i>cisARNHGAP10</i> gene whose function is to increase <i>MAT2A</i> degradation through the ubiquitin- proteasome pathway</p>	<p>13, 4, 20, 30–33, 37–39, 42, 52–55, 571</p>

Характеристика нарушений Characteristics of the disorder	Влияние на инициацию опухоли Effect on tumor initiation	Влияние на прогрессию опухоли Effect on tumor progression	Источник Source
<p>Гипергомоцистеинемия в результате нарушений реметилирования, трансульфатации, возникающих в том числе из-за дефицита витаминов В6, В9 и В12 вследствие нарушения их поступления, всасывания, а также образования активных форм данных ВИТАМИНОВ</p> <p>Hyperhomocysteinemia caused by abnormal remethylation, transsulfation developing due to, among other factors, B6, B9 and B12 vitamin deficiency as a result of their abnormal intake, absorption, and formation of their active forms</p>	<p>Окислительный стресс, вызванный повышенным уровнем гомоцистеина, поскольку гомоцистеин способен:</p> <ul style="list-style-type: none"> — влиять на эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), усиливая выработку оксида азота, который взаимодействует с супероксид-ионом, формируя свободный радикал пероксинитрит; окислять аминокислоты с антиоксидантными свойствами (глутатион и меркапталбумин); ингибировать активность ферментов, которые восстанавливают окисленные аминокислоты обратно в их активную форму; — снижать активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы или полностью их ингибировать; — активировать провоспалительные сигнальные каскады. <p>Oxidative stress caused by increased homocysteine level because homocysteine can:</p> <ul style="list-style-type: none"> — affect endothelial nitrogen oxide synthase (eNOS) increasing production of nitrogen oxide which interacts with superoxide ion forming free radical peroxynitrite; — oxidate aminothiols with antioxidant properties (glutathione and mercaptalbumin); — inhibit activity of enzymes which reduce oxidized aminothiols back to their active form; — decrease superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity or completely inhibit them; — activate proinflammatory signaling cascades. <p>Эпигенетические нарушения: ГОМОЦИСТЕИН ингибирует метилтрансферазы, вызывая глобальное гипометилирование, что увеличивает вероятность активации экспрессии онкогенов</p> <p>Epigenetic abnormalities: homocysteine inhibits methyltransferases causing global hypomethylation which increases the likelihood of oncogene expression</p>	<p>Неоангиогенез: гомоцистеин способствует росту опухоли путем влияния на неоангиогенез посредством активации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)</p> <p>Neovascularization: homocysteine promotes tumor growth through activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its subsequent effect on neovascularization</p>	<p>[5, 16, 22, 24–26, 34, 58, 59]</p>
	<p>Активация сигнальных каскадов, участвующих в канцерогенезе: гомоцистеин активирует сигнальные каскады РКС, СаМ, МАРК и NF-κВ</p> <p>Activation of signaling cascades participating in carcinogenesis: homocysteine activates the PKC, CaM, MAPK and NF-κB signaling cascades</p>		

для синтеза нуклеиновых кислот и активно используют фолиевую кислоту, содержащуюся в крови, что приводит к снижению ее уровня у онкологических пациентов. Кроме того, некоторые химиотерапевтические препараты, такие как алкилирующие агенты, антиметаболиты, метотрексат, проявляют активность этой фолиевой кислоты, что усиливает выраженность гипергомоцистеинемии [16]. Во-вторых, химиотерапия может оказывать гепатотоксическое действие, а печень играет большую роль в обеспечении биохимических реакций, направленных на поддержание цикла метионина [4]. Совокупность названных факторов может усиливать побочные эффекты и снижать эффективность противоопухолевого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение метаболизма метионина, сопровождающееся развитием гипергомоцистеинемии, бесспорно, является фактором риска инициации канцерогенеза, а также поддерживает возникновение опухолевого роста через спектр разнообразных механизмов, включающих преимущественно окислительно-восстановительный дисбаланс, нарушение метаболических процессов, а также эпигенетическую регуляцию экспрессии онкогенов/онкосупрессоров (см. табл. 1). Контроль уровня этих аминокислот может быть потенциальной стратегией профилактики возникновения ЗНО, а также лежать в основе новых подходов противоопухолевого лекарственного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kim S., Fenech M.F., Kim P.J. Nutritionally recommended food for semi- to strict vegetarian diets based on large-scale nutrient composition data. *Sci Rep* 2018;8(1):4344. DOI: 10.1038/s41598-018-22691-1
- Jubenville É., Milad N., Maranda-Robitaille M. et al. Critical importance of dietary methionine and choline in the maintenance of lung homeostasis during normal and cigarette smoke exposure conditions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021;319(2):L391–402. DOI: 10.1152/ajplung.00353.2019
- Sanderson S.M., Gao X., Dai Z., Locasale J.W. Methionine metabolism in health and cancer: a nexus of diet and precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(11):625–37. DOI: 10.1038/s41568-019-0187-8
- Li Z., Wang F., Liang B. et al. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):280. DOI: 10.1038/s41392-020-00349-7
- Austin R.C., Lentz S.R., Wörstuck G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004;11(1):S56–64. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401451
- Покровский В.С., Або Кура Л., Демидова Е.А. и др. Метиониновая зависимость раковых клеток — мишень метиониназы. *Биохимия* 2023;88(7):1162–72. DOI: 10.31857/S0320972523070072 Pokrovsky V.S., Abo Kura L., Demidova E.A. et al. Methionine dependence of cancer cells is a target of methioninase. *Biokhimiya = Biochemistry* 2023;88(7):1162–72. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972523070072
- Muñoz-Esparza N.C., Latorre-Moratalla M.L., Comas-Bastó O. et al. Polyamines in food. *Front Nutr* 2019;6:108. DOI: 10.3389/fnut.2019.00108
- Mendoza J., Purchal M., Yamada K., Koutmos M. Structure of full-length cobalamin-dependent methionine synthase and cofactor loading captured in crystallo. *Nat Commun* 2023;14(1):6365. DOI: 10.1038/s41467-023-42037-4
- Blake G.E.T., Zhao X., Yung H.W. et al. Defective folate metabolism causes germline epigenetic instability and distinguishes Hira as a phenotype inheritance biomarker. *Nat Commun* 2021;12(1):3714. DOI: 10.1038/s41467-021-24036-5
- Suthandiram S., Gan G.G., Zain S.M. et al. Polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene and risk of non-Hodgkin lymphoma in a multi-ethnic population. *J Hum Genet* 2014;59(5):280–7. DOI: 10.1038/jhg.2014.19
- Wan L., Li Y., Zhang Z. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry* 2018;8(1):242. DOI: 10.1038/s41398-018-0276-6
- Reeves S.G., Meldrum C., Groombridge C. et al. MTHFR 677 C>T and 1298 A>C polymorphisms and the age of onset of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2009;17(5):629–35. DOI: 10.1038/ejhg.2008.239
- Poursalehi D., Lotfi K., Mirzaei S. et al. Association between methyl donor nutrients and metabolic health status in overweight and obese adolescents. *Sci Rep* 2022;12(1):17045. DOI: 10.1038/s41598-022-21602-9
- Цеймах И.Я., Костюченко Г.И., Богачев Д.Е. и др. Эффекты фолиевой кислоты у больных с поражением легких, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2. *Сибирское медицинское обозрение* 2021;(6):60–9. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-60-69
- Tseimakh I.Ya., Kostyuchenko G.I., Bogachev D.E. Effect of folic acid in patients with lung damage caused by coronavirus SARS-CoV-2. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2021;(6):60–9. (In Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2021-6-60-69
- Xue Y., Lu F., Chang Z. et al. Intermittent dietary methionine deprivation facilitates tumoral ferroptosis and synergizes with checkpoint blockade. *Nat Commun* 2023;14(1):4758. DOI: 10.1038/s41467-023-40518-0
- Durand P., Prost M., Loreau N. et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001;81(5):645–72. DOI: 10.1038/labinvest.3780275
- Hasan T., Arora R., Bansal A.K. et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Exp Mol Med* 2019;51(2):1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0216-4
- Lim J.M., Kim G., Levine R.L. Methionine in Proteins: It's Not Just for Protein Initiation Anymore. *Neurochem Res* 2019;44(1):247–57. DOI: 10.1007/s11064-017-2460-0
- Weissbach H., Resnick L., Brot N. Methionine sulfoxide reductases: history and cellular role in protecting against oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 2005;1703(2):203–12. DOI: 10.1016/j.bbapap.2004.10.004
- Ohno M., Takano N., Hidaka K. et al. Oxidative stress accelerates intestinal tumorigenesis by enhancing 8-oxoguanine-mediated mutagenesis in MUTYH-deficient mice. *Genome Res* 2024;34(1):47–56. DOI: 10.1101/gr.278326.123
- Milligan J.R., Aguilera J.A., Ly A. et al. Repair of oxidative DNA damage by amino acids. *Nucleic Acids Res* 2003;31(21):6258–63. DOI: 10.1093/nar/gkg816
- Zhang L., Xu R., Ma X. et al. Mechanism of arterial injury exacerbated by hyperhomocysteinemia in spontaneously

- hypertensive rats. *Sci Rep* 2023;13(1):2482. DOI: 10.1038/s41598-023-28731-9
24. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Homocysteine and glutathione peroxidase-1. *Antioxid Redox Signal* 2007;9(11):1923–40. DOI: 10.1089/ars.2007.1771
 25. Zeng X.K., Guan Y.F., Remick D.G., Wang X. Signal pathways underlying homocysteine-induced production of MCP-1 and IL-8 in cultured human whole blood. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26(1):85–91. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2005.00005.x
 26. Villalobo A., Berchtold M.W. The Role of Calmodulin in Tumor Cell Migration, Invasiveness, and Metastasis. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):765. PMID: 31991573. DOI: 10.3390/ijms21030765
 27. You M., Xie Z., Zhang N. et al. Signaling pathways in cancer metabolism: mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):196. DOI: 10.1038/s41392-023-01442-3
 28. Kadam M.S., Burra V.L.S.P. S-adenosyl-L-methionine interaction signatures in methyltransferases. *J Biomol Struct Dyn* 2024;42(6):3166–76. DOI: 10.1080/07391102.2023.2217679
 29. Wu Y.L., Lin Z.J., Li C.C. et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):98. DOI: 10.1038/s41392-023-01333-7
 30. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 2013;38(1):23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112
 31. Luo J., Li Y.N., Wang F. et al. S-adenosylmethionine inhibits the growth of cancer cells by reversing the hypomethylation status of c-myc and H-ras in human gastric cancer and colon cancer. *Int J Biol Sci* 2010;6(7):784–95. DOI: 10.7150/ijbs.6.784
 32. Kong Y., Rose C.M., Cass A.A. et al. Transposable element expression in tumors is associated with immune infiltration and increased antigenicity. *Nat Commun* 2019;10(1):5228. DOI: 10.1038/s41467-019-13035-2
 33. Shah A.H., Govindarajan V., Doucet-O'Hare T.T. et al. Differential expression of an endogenous retroviral element [HERV-K(HML-6)] is associated with reduced survival in glioblastoma patients. *Sci Rep* 2022;12(1):6902. DOI: 10.1038/s41598-022-10914-5
 34. Van Tongelen A., Lorient A., De Smet C. Oncogenic roles of DNA hypomethylation through the activation of cancer-germline genes. *Cancer Lett* 2017;396:130–7. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.03.029
 35. Li G., Li D., Wu C. et al. Homocysteine-targeting compounds as a new treatment strategy for diabetic wounds via inhibition of the histone methyltransferase SET7/9. *Exp Mol Med* 2022;54(7):988–98. DOI: 10.1038/s12276-022-00804-1
 36. Erichsen L., Ghanjati F., Beermann A. et al. Aberrant methylated key genes of methyl group metabolism within the molecular etiology of urothelial carcinogenesis. *Sci Rep* 2018;8(1):6051. DOI: 10.1038/s41598-018-23158-z
 37. Soltani M., Zhao Y., Xia Z. et al. The importance of cellular metabolic pathways in pathogenesis and selective treatments of hematological malignancies. *Front Oncol* 2021;11:767026. DOI: 10.3389/fonc.2021.767026
 38. Bian Y., Li W., Kremer D.M. et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation. *Nature* 2020;585(7824):277–82. DOI: 10.1038/s41586-020-2682-1
 39. Stern P.H., Hoffman R.M. Enhanced *in vitro* selective toxicity of chemotherapeutic agents for human cancer cells based on a metabolic defect. *J Natl Cancer Inst* 1986;76(4):629–39. DOI: 10.1093/jnci/76.4.629
 40. Sedillo J.C., Cryns V.L. Targeting the methionine addiction of cancer. *Am J Cancer Res* 2022;12(5):2249–76.
 41. Wang Z., Yip L.Y., Lee J.H.J. et al. Methionine is a metabolic dependency of tumor-initiating cells. *Nat Med* 2019;25(5):825–37. PMID: 31061538. DOI: 10.1038/s41591-019-0423-5
 42. Yang H.B., Xu Y.Y., Zhao X.N. et al. Acetylation of MAT II α represses tumour cell growth and is decreased in human hepatocellular cancer. *Nat Commun* 2015;6:6973. DOI: 10.1038/ncomms7973
 43. Gao X., Sanderson S.M., Dai Z. et al. Dietary methionine influences therapy in mouse cancer models and alters human metabolism. *Nature* 2019;572(7769):397–401. DOI: 10.1038/s41586-019-1437-3
 44. Lee B.C., Kaya A., Gladyshev V.N. Methionine restriction and life-span control. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1363:116–24. DOI: 10.1111/nyas.12973
 45. Abo Qoura L., Balakin K.V., Hoffman R.M., Pokrovsky V.S. The potential of methioninase for cancer treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2024;1879(4):189122. DOI: 10.1016/j.bbcan.2024.189122
 46. Lee B.C., Kaya A., Ma S. et al. Methionine restriction extends lifespan of *Drosophila melanogaster* under conditions of low amino-acid status. *Nat Commun* 2014;5:3592. DOI: 10.1038/ncomms4592
 47. Fontana L., Weiss E.P., Villareal D.T. et al. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell* 2008;7(5):681–7. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00417.x
 48. Wang L., Cai H., Hu Y. et al. A pharmacological probe identifies cystathionine β -synthase as a new negative regulator for ferroptosis. *Cell Death Dis* 2018;9(10):1005. DOI: 10.1038/s41419-018-1063-2
 49. Booher K., Lin D.W., Borrego S.L., Kaiser P. Downregulation of Cdc6 and pre-replication complexes in response to methionine stress in breast cancer cells. *Cell Cycle* 2012;11(23):4414–23. DOI: 10.4161/cc.22767
 50. Borrego S.L., Lin D.W., Kaiser P. Isolation and characterization of methionine-independent clones from methionine-dependent cancer cells. *Methods Mol Biol* 2019;1866:37–48. DOI: 10.1007/978-1-4939-8796-2_4
 51. Li F., Liu P., Mi W. et al. Blocking methionine catabolism induces senescence and confers vulnerability to GSK3 inhibition in liver cancer. *Nat Cancer* 2024;5(1):131–46. DOI: 10.1038/s43018-023-00671-3
 52. Grigorash B.B., van Essen D., Liang G. et al. p16High senescence restricts cellular plasticity during somatic cell reprogramming. *Nat Cell Biol* 2023;25(9):1265–78. DOI: 10.1038/s41556-023-01214-9
 53. Yang C., Ou Y., Zhou Q. et al. Methionine orchestrates the metabolism vulnerability in cisplatin resistant bladder cancer microenvironment. *Cell Death Dis* 2023;14(8):525. DOI: 10.1038/s41419-023-06050-1
 54. Li J.T., Yang H., Lei M.Z. et al. Dietary folate drives methionine metabolism to promote cancer development by stabilizing MAT IIA. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):192. DOI: 10.1038/s41392-022-01017-8
 55. Yang H., Huang Z.Z., Wang J., Lu S.C. The role of c-Myb and Sp1 in the up-regulation of methionine adenosyltransferase 2A gene expression in human hepatocellular carcinoma. *FASEB J* 2001;15(9):1507–16. DOI: 10.1096/fj.01-0040com
 56. Yang H., Sadda M.R., Yu V. et al. Induction of human methionine adenosyltransferase 2A expression by tumor necrosis factor alpha. Role of NF-kappa B and AP-1. *J Biol Chem* 2003;278(51):50887–96. DOI: 10.1074/jbc.M307600200
 57. Strelakova E., Malin D., Weisenhorn E.M.M. et al. S-adenosylmethionine biosynthesis is a targetable metabolic vulnerability of cancer stem cells. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175(1):39–50. DOI: 10.1007/s10549-019-05146-7
 58. He D., Feng H., Sundberg B. et al. Methionine oxidation activates pyruvate kinase M2 to promote pancreatic cancer metastasis. *Mol Cell* 2022;82(16):3045–60.e11. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.06.005
 59. Roybal C.N., Yang S., Sun C.W. et al. Homocysteine increases the expression of vascular endothelial growth factor by a mechanism involving endoplasmic reticulum stress and transcription factor ATF4. *J Biol Chem* 2004;279(15):14844–52. DOI: 10.1074/jbc.M312948200
 60. Zhao W.X., Liu Z.F., Li X.L., Li Z. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(10):4192–8. DOI: 10.26355/eurrev_201905_17922

Вклад авторов

Т.Г. Рукша, М.Н. Курбат: сбор, анализ и интерпретация данных литературы, написание текста статьи, научное редактирование;

Н.В. Палкина: сбор, анализ и интерпретация данных литературы, написание текста статьи;

В.А. Куценко: сбор, анализ и интерпретация данных литературы.

Authors' contributions

T.G. Ruksha, M.N. Kurbat: collection, analysis and interpretation of literature data, article writing, scientific editing;

N.V. Palkina: collection, analysis and interpretation of literature data, article writing;

V.A. Kutsenko: collection, analysis and interpretation of literature data.

ORCID авторов / ORCID authors

Т.Г. Рукша / T.G. Ruksha: <https://orcid.org/0000-0001-8142-4283>

М.Н. Курбат / M.N. Kurbat: <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>

Н.В. Палкина / N.V. Palkina: <https://orcid.org/0000-0002-6801-3452>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was completed without external funding.

Статья поступила: 18.06.2024. **Принята к публикации:** 03.09.2024. **Опубликована онлайн:** 11.12.2024.

Article submitted: 18.06.2024. **Accepted for publication:** 03.09.2024. **Published online:** 11.12.2024.