

РОЛЬ МЕТИЛАМИНОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ОСМОТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У ХРЯЩЕВЫХ И ЦЕЛАКАНТООБРАЗНЫХ РЫБ

А. Э. Филиппова

*Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина Российской академии наук,
152742 пос. Борок, Ярославская обл., Некоузский р-н, e-mail: antury@yandex.ru*

Поступила в редакцию 24.04.2025

В обзоре проанализированы литературные данные по участию метиламинов в поддержании осмотического гомеостаза у хрящевых и целакантообразных рыб, кроме того, кратко рассмотрены иные роли метиламинов, а также пути их синтеза и метаболизма. Описаны работы, исследующие адаптации рыб к изменениям солености среды. В основном, метиламины используются рыбами, накапливающими мочевины — это морские элазмобранхии и химеры, а также латимерии. Пресноводные хрящевые рыбы не накапливают в тканях ни мочевины, ни метиламины. Эвригалинные хрящевые рыбы накапливают мочевины и метиламины при обитании в морской воде, но не в пресной. Среди метиламинов важнейшую роль у всех изученных таксонов играет триметиламиноксид (ТМАО). Бетаин выступает дополнительным осмолитом у элазмобранхий и химер. Глицерофосфохолин играет минорную роль у ряда элазмобранхий, а роль саркозина как осмолита заметна у ряда скатов.

Ключевые слова: осмотический гомеостаз, рыбы, осмолиты, метиламины, ТМАО, бетаин, глицерофосфохолин, саркозин.

DOI: 10.47021/0320-3557-2025-101-123

ВВЕДЕНИЕ

Написание этого обзора обусловлено тем обстоятельством, что лаборатория экологической биохимии и ЦКП “Молекулярные технологии” ИБВВ РАН на протяжении нескольких десятилетий занимаются организацией протеомов плазмы крови рыб из разных таксономических групп, включая хрящевых рыб (Chondrichthyes). Выявленные особенности организации низкомолекулярных белковых фракций плазмы Elasmobranchii, а именно, доминирование среди них белков-мономеров (из одной полипептидной цепи), несомненно, связаны с наличием в жидкой среде организма этих рыб мочевины и метиламинов [Andreeva, 2012]. В данном обзоре будут рассмотрены осмотические свойства метиламинов и их влияние на белки плазмы крови, в основном, морских хрящевых рыб и целакантообразных (Coelacanthiformes), ввиду особой значимости этого класса осмолитов для данных групп рыб.

В эволюции рыб от рыбообразных круглоротых (миксины, миноги) к хрящевым и далее к костистым рыбам меняются стратегии адаптации к солености среды (от осмоконформеров к осморегуляторам), а также конкретные способы реализации данных стратегий. Рыбы применяют различные способы осморегуляции в морской и пресной воде: как морфологические, так и биохимические. Подробнее о различных стратегиях осмотических адаптаций можно прочесть в предыдущем обзоре [Филиппова, 2023 (Filipova, 2023)].

Одним из значимых компонентов осморегуляции, который применяется у самых

разных организмов, является использование совместимых органических осмолитов. В противовес неорганическим ионам, которые в высоких концентрациях оказывают разрушительное действие на биологические макромолекулы (инактивируют ферменты, денатурируют белки, нарушают структуру нуклеиновых кислот), эти малые органические соединения в тех же высоких концентрациях не оказывают губительного действия на биомолекулы, и даже защищают их от действия многих денатурирующих факторов (таких как высокая ионная сила, высокая концентрация мочевины, гидростатическое давление, высокая и низкая температура), а также могут способствовать правильному фолдингу белков [Kumar et al., 2007; Kumar, 2009]. Подробно механизм защитного действия совместимых осмолитов изложен в предыдущем обзоре [Филиппова, 2023 (Filipova, 2023)], а также в работах других авторов [Yancey, Somero, 1979; Yancey et al., 1982; Arakawa, Timasheff, 1985; Somero, 1986; Lin, Timasheff, 1994; Bolen, 2001; Yancey, 2001; Zou et al., 2002; Felitsky et al., 2004; Yancey, 2004; Athawale et al., 2005; Samuelsson et al., 2005; Yancey, 2005; Street et al., 2006; Kumar, 2009; Kumar, Kishore, 2014; Yancey et al., 2014].

Среди совместимых осмолитов выделяют следующие основные группы по химическому строению:

- 1) Аминокислоты: например, глицин, таурин, бета-аланин, пролин.
- 2) Полиолы: мио-инозитол, сорбитол.

3) Метиламины: триметиламиноксид (ТМАО), саркозин, бетаин, глицерофосфохолин.

Роль свободных аминокислот и дипептидов у рыб была описана ранее [Филиппова, 2023 (Filippova, 2023)]. Что касается осмолитов группы метиламинов, то все они связаны друг с другом метаболическими путями и могут

преобразовываться друг в друга в организме (см. рисунок).

В данном обзоре рассмотрена роль метиламинов в осмотических адаптациях у морских хрящевых рыб и целакантообразных ввиду того, что именно у них она является наиболее значимой.

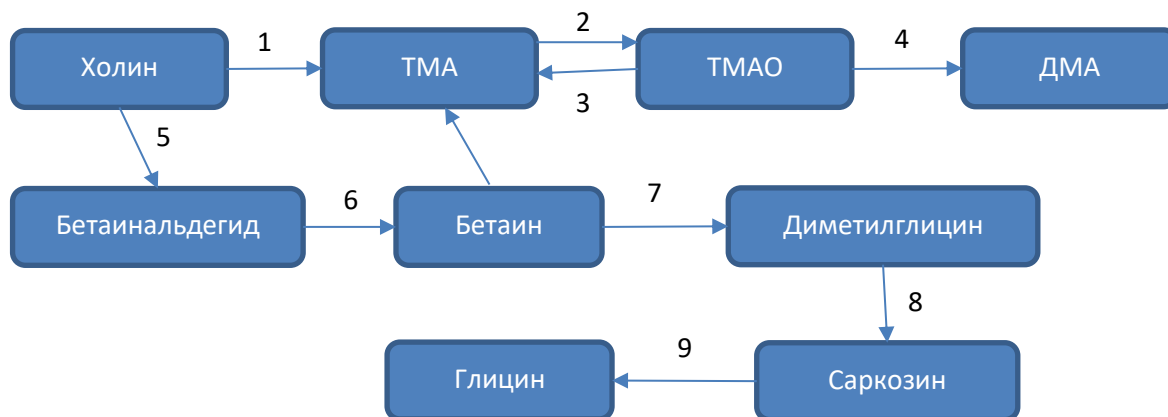


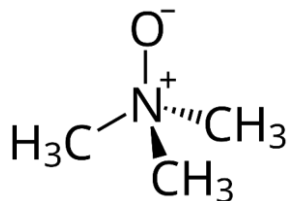
Рисунок. Схема метаболических путей метиламинов. По [Ballantyne, 1997; Yancey, 2001]. 1 — кишечные бактерии; 2 — ТМА-оксидаза; 3 — ТМАО-редуктаза; 4 — ТМАОаза; 5 — холиндегидрогеназа; 6 — бетаинальдегиддегидрогеназа; 7 — бетаингомоцистеин-трансметилаза; 8 — диметилглицинооксидаза (диметилглициндегидрогеназа); 9 — саркозиноксидаза (саркозиндегидрогеназа). ТМА — триметиламин; ТМАО — триметиламиноксид; ДМА — диметиламин.

Figure. Scheme of methylamines metabolic pathways. According to [Ballantyne, 1997; Yancey, 2001]. 1 — intestinal bacteria; 2 — TMA oxidase; 3 — TMAO reductase; 4 — TMAOase; 5 — choline dehydrogenase; 6 — betaine aldehyde dehydrogenase; 7 — betaine homocysteine transmethylation; 8 — dimethylglycine oxidase (dimethylglycine dehydrogenase); 9 — sarcosine oxidase (sarcosine dehydrogenase). TMA — trimethylamine; TMAO — trimethylamine oxide; DMA — dimethylamine.

1. ХРЯЩЕВЫЕ РЫБЫ

1.1. Триметиламиноксид (ТМАО).

ТМАО предположительно появился в эволюции как продукт детоксификации некоторых веществ класса метиламинов, присутствующих в пище или образующихся в ходе метаболизма холина. Но впоследствии стал выполнять целый ряд других функций, включая осморегуляторную. В качестве осмолитов обычно используются соединения, не расходующиеся активно для метаболических целей (в отличие от, например, альфа-аминокислот) [Yancey, 2001].



1.1.1. Влияние ТМАО на стабильность и функции ферментов, белков и других биомолекул. ТМАО является известным стабилизатором белков. Показано его стабилизирующее и способствующее правильному фолдингу белков

действие [Kumar et al., 2007; Bolen, Rose, 2008]. При этом стабилизирующий эффект ТМАО распространяется не на все белки: например, он способствует в растворе сохранению активности трипсина, но не химотрипсина [Kumar et al., 2005]; активирует аргининосукцинатлиазу, алкогольдегидрогеназу дрожжей, лактатдегидрогеназу [Yancey, Somero, 1980; Mashino, Fridovich, 1987; Yancey, Siebenaller, 1999], глутаматдегидрогеназу [Yancey, Somero, 1980], пируваткиназу [Yancey, Somero, 1980; Yancey, 1985; Yancey et al., 2001], креатинкиназу [Yancey, Somero, 1980] и рибонуклеазу А [Lin, Timasheff, 1994; Burg, Peters, 1998; Palmer et al., 2000; Samuelsson, 2005], но ингибирует ксантиноксидазу и каталазу [Mashino, Fridovich, 1987]. Эта разница во влиянии на ферменты, вероятно, объясняется тем, что ТМАО стабилизирует более компактную конформацию белка, но не всегда такая конформация фермента активна [Mashino, Fridovich, 1987]. Еще в 1980-е годы высказывалось мнение, что ТМАО в чрезмерно высоких концентрациях может делать

свернутую конформацию белка “слишком стабильной”, что будет препятствовать правильной работе фермента [Yancey et al., 1982]. Singh с соавторами в своей обзорной статье отмечают, что осмолиты, такие как ТМАО, могут оказывать стабилизирующее действие на белки в одних условиях и дестабилизирующее — в других, причем зачастую это касается одного и того же осмолита и белка. Например, ТМАО дестабилизирует белки при низких pH, где он находится не в цвиттер-ионной, а в положительно заряженной форме [Singh et al., 2011].

Исследования показывают, что ТМАО угнетает митохондриальное дыхание, но при этом практически не проникает через мембрану митохондрий. При снижении внутриклеточной концентрации ТМАО, например, при гипоосмотическом стрессе у морских рыб, наблюдается повышенное окисление аминокислот в митохондриях [Ballantyne, Moon, 1986a; Ballantyne et al., 1986]. Кроме того, процесс окисления ацилкарнитинов в митохондриях печени ежового ската, *Raja erinacea*, угнетается в присутствии ТМАО (но только при нефизиологической, аномально высокой ионной силе) и улучшается в присутствии мочевины [Ballantyne, Moon, 1986b].

На сей день механизм стабилизации белков ТМАО все еще не полностью ясен. Например, было показано, что его стабилизирующее действие на эластиноподобный полипептид заключается не в традиционном исключении данного осмолита с поверхности белка [Yancey et al., 2005; Филиппова, 2023 (Filipova, 2023)], а напротив, в прямом связывании с некоторыми его участками, которое, как предполагают некоторые авторы, сильнее для свернутой конформации белка. [Liao et al., 2017] Есть современные данные, свидетельствующие о том, что ТМАО усиливает взаимодействия заряженных групп на поверхности белка между собой, а значит, может стабилизировать не только нативные конформации белка, имеющие заряженные группы на поверхности, но и развернутые конформации, в которых неполярные группы повернуты к растворителю [Su, Dias, 2019].

Некоторые авторы также исследовали воздействие ТМАО на липидные мембраны и сделали предположение, что стабилизирующее воздействие оказывается в этом случае на встроенные в мембрану белки, а не на сами липиды [Barton et al., 1999; Ballantyne, 2016; Shakhman et al., 2023].

1.1.2. ТМАО и мочевина. Накопление ТМАО в тканях в основном характерно для морских животных (до 7% по массе в тканях морских рыб, [An et al., 2023]), у пресноводных

его содержание гораздо меньше. Кроме роли “совместимого” органического осмолита, участвующего в регуляции объема клеток, ТМАО предохраняет биологические макромолекулы от денатурирующего действия мочевины, высокое содержание которой характерно для морских хрящевых рыб, являющихся уреотелическими, то есть, накапливающими мочевины [Yancey, Somero, 1980; Yancey et al., 1982; Zou et al., 2002; Yancey, 2005; Evans, 2011; Kultz et al., 2016; Nasralla et al., 2024]. Такое же действие ТМАО существует и в отношении токсичности аммиака [Yancey, Somero, 1979]. Интересно отметить, что хотя элазобранхии используют ТМАО в сочетании с мочевиной, более низшие существа, такие как беспозвоночные, не были уреотелическими, но уже накапливали метиламины, включая ТМАО. То есть накопление метиламинов является более древней стратегией, чем накопление мочевины [Ballantyne, Moon, 1986a].

1.1.3. ТМАО и глубина обитания гидробионтов. ТМАО помогает глубоководным животным адаптироваться к повышенному гидростатическому давлению, причем это свойство у ТМАО выражено сильнее, чем у других внутриклеточных осмолитов: бетаина, глицина, таурина и мио-инозитола [Yancey et al., 2004; Laxson et al., 2011; Yancey et al., 2014; Bockus, 2016; Bockus, Seibel, 2016; Fedotova et al., 2017]. Хорошо известно, что глубоководные животные содержат в своих тканях больше ТМАО, чем мелководные, независимо от их филогенетического родства [Gillett et al., 1997; Kelly, Yancey, 1999; Treberg, Driedzic, 2002; Yancey et al., 2002; Samerotte et al., 2007; Bockus, 2016; Bockus, Seibel, 2016; Yancey et al., 2017]. Эта тенденция характерна как для хрящевых, так и для костистых рыб, а кроме того, для анемонов и ракообразных. [Bokus, 2016] Соотношение концентраций мочевины:ТМАО при повышении глубины обитания снижается, так что у глубоководных рыб содержание ТМАО может даже превышать содержание мочевины [Laxson et al., 2011]. При этом, некоторые мелководные организмы также могут отличаться высоким содержанием ТМАО, так как адаптация к гидростатическому давлению — не единственная его роль.

Содержание ТМАО у некоторых видов положительно коррелирует с содержанием липидов в теле, так как он образуется при накоплении липидов (фосфатидилхолин → триацилглицерин/диацилглицерин + холин; холин → ТМАО). Содержание липидов, в свою очередь, повышается с увеличением глубины обитания у некоторых видов рыб. [Siebel, Walsh, 2002;

Bockus, Seibel, 2016; Bockus, 2016] Также предшественник ТМАО может образовываться при разрушении клеточных мембран, которое возможно в числе прочего при осмотическом стрессе. [Seibel, Walsh, 2002] Авторы работы [Samerotte et al., 2007] не обнаружили корреляции содержания ТМАО с содержанием липидов в теле рыб, но предположили, что содержание ТМАО должно зависеть не от содержания липидов, а скорее от скорости их образования.

Несмотря на все позитивные эффекты, на содержание ТМАО в клетках накладывается определенное ограничение, так как показано, что избыточное содержание ТМАО может приводить к избыточной “стабилизации” белков, выражающейся в их чрезмерной ригидности, понижающей их активность. Полагают, что именно это ограничение мешает рыбам неограниченно заселять глубины океана [Yancey et al., 2014].

1.1.4. ТМАО и температурный стресс.

Есть данные о повышении ТМАО при

адаптации элазмобранхий к повышенным температурам: например, в эритроцитах катрана, *Squalus acanthias* [Kolhatkar et al., 2014], и в мышцах американской куньей акулы, *Mustelus canis* [Bockus, 2016]. Следовательно, ТМАО может защищать биомолекулы и от температурного стресса.

1.1.5. Роль ТМАО как осмолита. Перейдем к рассмотрению содержания и роли ТМАО как осмолита в различных тканях конкретных таксонов рыб.

Наиболее характерно использование ТМАО в качестве осмолита для морских хрящевых рыб: элазмобранхий *Elasmobranchii* и хиMER *Chimaeriformes* (табл. 1). Осмолярность крови этих рыб чуть выше осмолярности морской воды (условные осмоконформеры). Причина использования ими ТМАО состоит в том, что он предохраняет биомолекулы от денатурирующего действия мочевины, которую они накапливают в ходе своего метаболизма [Somero, 1986; Bockus, 2016].

Таблица 1. Содержание осмолитов класса метиламинов в тканях различных видов хрящевых и целакантообразных рыб (при солёности природной среды обитания)

Table 1. Contents of methylamine type osmolytes in tissues from various cartilaginous and coelacanth fish species (under natural habitat salinity)

Осмолит Osmolyte	Вид Species	Ткань Tissue	Содержание Content	Литературный источник Reference
Элазмобранхии (<i>Elasmobranchii</i>)				
ТМАО	<i>Amblyraja badia</i>	мышцы	250 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>A. hyperborea</i>	мышцы	~170–200 ммоль/кг	[Yancey et al., 2017]
	<i>Apristurus brunneus</i>	мышцы	203 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>A. profundorum</i>	мышцы	275 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Bathyraja abyssicola</i>	мышцы	220 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>B. kincaidii</i>	мышцы	168–169 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>B. microtrachys</i>	мышцы	290 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>B. trachura</i>	мышцы	210 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Carcharhinus leucas</i>	ликвор	BW — 16 mM	[Thorson et al., 1973]
		плазма	FW — 19 mM; BW — 9.6 mM	[Pillans et al., 2005; 2006]
		сыворотка	SW — 47 mM; BW — 13 mM	[Thorson et al., 1973]
		эритроциты	FW — ~1 mM	[Pillans et al., 2006]
	<i>Centroscyllium fabricii</i>	мозг	130 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		мышцы: белые	250 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		красные	200 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		печень	80 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		плазма	220 mM	[Treberg, Driedzic, 2002]
		почки	160 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		ректальная железа	150 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		сердце	180 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
	<i>Chiloscyllium griseum</i>	мышцы	82 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>Dasyatis americana</i>	мышцы	♂260, ♀255 mM	[Forster, Goldstein, 1976]
		плазма	♂44, ♀51 mM	[Forster, Goldstein, 1976]
		эритроциты	♂21, ♀18 mM	[Forster, Goldstein, 1976]
	<i>D. sabina</i>	плазма	5.7 mM	[Treberg et al., 2006]
	<i>Heterodontus portusjacksoni</i>	плазма	55–80 mM	[Cooper, Morris, 1998]
		эритроциты	80–90 mM	[Cooper, Morris, 1998]
	<i>Himantura signifer</i>	мышцы	—	[Tam et al., 2003]
			0.7 мкмоль/г	[Treberg et al., 2006]

Осмолит Osmolyte	Вид Species	Ткань Tissue	Содержание Content	Литературный источник Reference
		печень	–	[Tam et al., 2003]
	<i>Lamna nasus</i>	мышцы	200 мг азота/100 г сырой массы	[Dyer, 1952]
	<i>Leucoraja ocellata</i>	мозг	49 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		темные мышцы	99 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		белые мышцы	80 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		печень	23 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		плазма	31 ммоль/л воды	[Sulikowski, Treberg, 2003]
		почки	37.8 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		селезенка	69 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		сердце	57 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		эритроциты	36 ммоль/л воды	[Sulikowski, Treberg, 2003]
	<i>Mustelus canis</i>	плазма	832 мг/100 мл; 97 ммоль/кг воды	[Doolittle et al., 1960]
	<i>M. manazo</i>	все тело	275 мг азота/100 г	[Groninger, 1959]
		мозг	100 ммоль/кг воды	[Yancey, 2001]
		мышцы	>200 ммоль/кг воды	[Yancey, 2001]
		печень	150 ммоль/кг воды	[Yancey, 2001]
		сердце	200 ммоль/кг воды	[Yancey, 2001]
	<i>Myliobatis maculata</i>	мышцы	28 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>Negaprion brevirostris</i>	плазма	76 mM	[Goldstein et al., 1968]
	<i>Parmaturus xaniurus</i>	мышцы	220 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Potamotrygon</i> spp.	сыворотка	–	[Thorson et al., 1967]
	<i>P. motoro</i>	сыворотка	следы	[Thorson, 1970]
		мышцы	0.4 мкмоль/г	[Treberg et al., 2006]
	<i>P. circularis</i>	сыворотка	следы	[Thorson, 1970]
	<i>Raja batis</i>	все тело	206 мг азота/100 г сырой массы	[Groninger, 1959]
	<i>R. erinacea</i>	мышцы	86 мг азота/100 г	[Dyer, 1952]
			60 mM	[Forster, Goldstein, 1976]
			49 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
		печень	40 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
		плазма	48 mM	[Goldstein, Forster, 1971]
			39 mM	[Forster, Goldstein, 1976]
		эмбрионы: 4 мес.	104 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
		8 мес.	94 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
		эритроциты	36 mM	[Forster, Goldstein, 1976]
	<i>R. hollandi</i>	все тело	254 мг азота/100 г сырой массы	[Groninger, 1959]
	<i>R. laevis</i>	мышцы	234 мг азота/100 г сырой массы	[Dyer, 1952]
	<i>R. rhina</i>	мышцы	85–140 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>R. seabrata</i>	мышцы	73 мг азота/100 г	[Dyer, 1952]
		все тело	51 мг азота/100 г	[Groninger, 1959]
	<i>R. senta</i>	мышцы	99 мг азота/100 г	[Dyer, 1952]
	<i>R. stellulata</i>	мышцы	168 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Rhynchobatus djeddensis</i>	мышцы	87 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>Scoliodon</i> sp.	мышцы	72 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>Scyliorhinus canicula</i>	мышцы	180 ммоль/кг воды	[Robertson, 1989]
		плазма	53 ммоль/кг воды	[Robertson, 1989]
	<i>Somniosus pacificus</i>	мышцы	207 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Sphyrna malleus</i>	мышцы	107 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>S. tiburo</i>	сыворотка	70 mM	[Mandrup-Poulsen, 1981]
	<i>Squalus acanthias</i>	жабры	78 ммоль/кг	[MacLellan et al., 2015]
		мозг	50–100 ммоль/кг	[Bedford et al., 1998b]
			58 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		мышцы	150 ммоль/кг воды	[Bedford, 1983]
			190 мг азота/100 г	[Dyer, 1952]
		мышцы: белые	170 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		красные	130 ммоль/кг	
			111 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
			144 ммоль/кг	[MacLellan et al., 2015]
			180 ммоль/кг воды	[Robertson, 1975]
		печень	40 ммоль/кг	[Bedford et al., 1998b]
			21 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]

Осмолит Osmolyte	Вид Species	Ткань Tissue	Содержание Content	Литературный источник Reference
Бетаин Betaine	<i>Squalus suckleyi</i>	плазма	60–80 мкмоль/мл	[Cohen et al., 1958]
			90 мМ	[Bedford, 1983]
			80 мМ	[Anderson et al., 2012]
			80 мМ	[Treberg, Driedzic, 2002]
			71 мМ	[Kleinzeller, 1985]
			81 мМ	[MacLellan et al., 2015]
			70 ммоль/кг воды	[Robertson, 1975]
		почки	63 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		ректальная железа	56 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
			50 ммоль/кг	[Kleinzeller, 1985]
		сердце	115 ммоль/кг	[Bedford et al., 1998b]
			79 ммоль/кг	[Treberg, Driedzic, 2002]
		эритроциты	95 ммоль/кг воды	[Bedford, 1983]
			70 мМ	[MacLellan et al., 2015]
		мышцы	190 мг азота/100 г	[Dyer, 1952]
			135, 88 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
		сыворотка	64 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
		плазма	90 мМ	[Deck et al., 2016]
		печень	8, 18 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
		почки	42 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
		поджелудочная железа	73 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
		селезенка	62 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
		желудок	86 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
	<i>Taeniura lymma</i>	мышцы	31 мкмоль/г	[Tam et al., 2003]
		печень	1.5 мкмоль/г	[Tam et al., 2003]
	<i>Tetranarce occidentalis</i>	мышцы	116 мг азота/100 г сырой массы	[Dyer, 1952]
	<i>Torpedo californica</i>	мышцы	79 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Trygon imbricata</i>	мышцы	46 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>T. microps</i>	мышцы	49 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>T. urnak</i>	мышцы	103 мг азота/100 г	[Velankar, Govindan, 1958]
	<i>Trygonoptera testacea</i>	плазма	35–55 мМ	[Cooper, Morris, 1998]
	<i>Amblyraja badia</i>	мышцы	5–17 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Apristurus brunneus</i>	мышцы	41 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>A. profundorum</i>	мышцы	31 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Bathyraja abyssicola</i>	мышцы	1.4 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>B. kincaidii</i>	мышцы	1.5–9 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>B. microtrachys</i>	мышцы	9 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>B. trachura</i>	мышцы	5 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Dasyatis sabina</i>	плазма	4 мМ	[Treberg et al., 2006]
	<i>Himantura signifer</i>	мышцы	50% SW — 15 мкмоль/г FW — 7 мкмоль/г	[Treberg et al., 2006]
	<i>Leucoraja ocellata</i>	плазма	—	[Treberg et al., 2006]
		мозг	9.7 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		темные мышцы	3.1 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		белые мышцы	13 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		печень	1,5 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		почки	7.3 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		селезенка	2.0 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		сердце	27 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		мышцы	74 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
		мышцы	40 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
	<i>Parmaturus xaniurus</i> <i>Raja erinacea</i>	печень	4 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
		эмбрионы: 4 мес.	2 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
		8 мес.	7 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
		мышцы	20–67 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>R. rhina</i>	мышцы	0.1 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>R. stellulata</i>	мышцы	47 ммоль/кг воды	[Robertson, 1989]
	<i>Scyliorhinus canicula</i>	плазма	2 ммоль/кг воды	[Robertson, 1989]
	<i>Somniosus pacificus</i>	мышцы	13 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
	<i>Squalus acanthias</i>	мозг	50 ммоль/кг	[Bedford et al., 1998b]

Осмолит Osmolyte	Вид Species	Ткань Tissue	Содержание Content	Литературный источник Reference
GPC	<i>Torpedo californica</i> <i>Raja erinacea</i>	мышцы	5 ммоль/кг воды 70 ммоль/кг 100 ммоль/кг воды	[Yancey, 2001] [Laxson et al., 2011] [Robertson, 1975]
		печень	10 ммоль/кг	[Bedford et al., 1998b]
		плазма	9 ммоль/кг воды	[Robertson, 1975]
		ректальная железа	5 ммоль/кг воды	[Yancey, 2001]
		сердце	10 ммоль/кг воды 35 ммоль/кг	[Yancey, 2001] [Bedford et al., 1998b]
		мышцы	25 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
		мышцы	0.9 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
		печень	7 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
		эмбрионы: 4 мес.	1.1 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
		8 мес.	1.8 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
		мозг	10 ммоль/кг воды	[Yancey, 2001]
		мышцы	≤1 мкмоль/г	[Treberg et al., 2006]
Саркозин Sarcosine	<i>Squalus acanthias</i> <i>Himantura signifer</i> <i>Leucoraja ocellata</i>	мозг	10,6 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		темные мышцы	0.7 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		белые мышцы	16 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		печень	—	[Treberg, Driedzic, 2007]
		почки	0.7 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		селезенка	2.1 мкмоль/г	[Treberg, Driedzic, 2007]
		сердце	—	[Treberg, Driedzic, 2007]
		мышцы	≤1 мкмоль/г	[Treberg et al., 2006]
		мышцы	32 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
		печень	0.37 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2005]
		эмбрионы: 4 мес.	0.3 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
		8 мес.	3.8 ммоль/кг воды	[Steele et al., 2004]
ТМАО	<i>Callorhyncus millii</i> <i>Chimaera monstrosa</i> <i>Hydrolagus colliei</i>	Химеры / Chimaeriformes		
		мышцы	60 ммоль/кг воды 18 ммоль/кг	[Bedford, 1983] [Bedford et al., 1998a]
		печень	следы	[Bedford et al., 1998a]
		плазма	50 мМ	[Bedford, 1983]
		сердце	18 ммоль/кг	[Bedford et al., 1998a]
		эритроциты	40 ммоль/кг воды	[Bedford, 1983]
		плазма	—	[Robertson, 1976]
		мышцы	190 ммоль/кг воды	[Robertson, 1976]
		мышцы	180 мг азота/100 г 121, 134 мкмоль/г 130–161 ммоль/кг	[Dyer, 1952] [Norris, Benoit, 1945] [Laxson et al., 2011]
		сыворотка	7 мкмоль/г	[Norris, Benoit, 1945]
		плазма	4 мМ	[Anderson et al., 2012]
		мышцы	61 (ВЭЖХ), 70 (ЯРМ) ммоль/кг	[Bedford et al., 1998a]
Бетаин Betaine	<i>Callorhyncus millii</i> <i>Hydrolagus colliei</i>	сердце	59 (ВЭЖХ), 66 (ЯРМ) ммоль/кг	[Bedford et al., 1998a]
		печень	49(ВЭЖХ), 60(ЯРМ) ммоль/кг	[Bedford et al., 1998a]
		мозг	71 (ВЭЖХ) ммоль/кг	[Bedford et al., 1998a]
		почки	47 (ВЭЖХ) ммоль/кг	[Bedford et al., 1998a]
		мышцы	60–81 ммоль/кг	[Laxson et al., 2011]
		Целакантообразные (Coelacanthiformes)		
		мышцы	290 ммоль/кг воды	[Lutz, Robertson, 1971]
		сыворотка	109 мМ	[Lutz, Robertson, 1971]
			122 мМ	[Griffith et al., 1974]
ТМАО	<i>Latimeria chalumnae</i>	мышцы	290 ммоль/кг воды	[Lutz, Robertson, 1971]
		сыворотка	109 мМ	[Lutz, Robertson, 1971]

Примечание. “—” — нет данных.

Note. “—” — not date.

1.1.5.1. Содержание ТМАО в тканях морских хрящевых рыб. Содержание ТМАО в тканях морских элазмобранхий приблизительно связано с содержанием мочевины через

соотношение 1:2, хотя от этого значения встречаются отклонения связанные, например, с глубиной обитания [Yancey, Somero, 1979; Yancey et al., 1982; Yancey, 1985; Treberg et al., 2006;

Bockus, 2016]. В отличие от мочевины, ТМАО мало проникает через клеточные мембраны элазмобиранхий, а значит, оказывает существенное осмотическое давление на них [Kleinzeller, 1985; Goldstein, Kleinzeller, 1987].

Больше всего ТМАО содержится в мышцах, содержание ТМАО в других тканях (сердце, мозг, печень, ректальная железа) несколько снижается, за счет использования других осмолитов, главным образом таурина [Yancey, 2001]. Однако в мышцах ежового ската содержание ТМАО не столь велико (табл. 1), и существенную роль в осморегуляции играют аминокислоты, в том числе саркозин [Forster, Goldstein, 1976] (см. раздел “1.4. Саркозин”).

Интересно отметить, что среди химерообразных есть исключение. У рыбы *Callorhincus millii* обнаружены лишь небольшие (а в мозге — вообще следовые) количества ТМАО в тканях, и главную роль в поддержании внутриклеточной осмоларности играют другие осмолиты, а именно бетаин и таурин [Bedford et al., 1998a]. Содержание ТМАО в плазме у химер варьирует в зависимости от вида: у одних видов оно так же велико, как в среднем у элазмобиранхий, а у других — мало (табл. 1).

Литературные данные по влиянию ТМАО и мочевины на активность ферментов и функции белков у элазмобиранхий хорошо описаны в обзоре от Ballantyne [Ballantyne, 1997]. Хотя общая тенденция говорит об ингибировании ферментов мочевиной и противодействии ТМАО этому процессу, в обзоре описаны также ферментативные системы, иначе реагирующие на данные осмолиты.

1.1.5.2. Ферменты, синтезирующие ТМАО, у хрящевых рыб. Каковы источники ТМАО в организме хрящевых рыб? Все элазмобиранхии в той или иной степени получают ТМАО из пищи, охотясь на жертв, богатых ТМАО. В раннее время исследователи полагали, что все они также способны синтезировать данный осмолит. В поддержку данной гипотезы приводилось, например, обнаружение стабильно высоких уровней ТМАО в эмбрионах большого калифорнийского ската *Raja binoculata* [Read, 1968]. Сейчас известно, что несмотря на высокое содержание ТМАО в тканях элазмобиранхий, часть видов способны синтезировать ТМАО, а другая часть — лишь получают его из пищи. Поддержанию нужного уровня ТМАО способствует активная его реабсорбция в почках [Cohen et al., 1958; Yancey, 2001].

Элазмобиранхии, способные синтезировать ТМАО, получают его из триметиламина (ТМА) под действием флавин-содержащей

монооксигеназы (ФМО) — триметиламинооксидазы [Ballantyne, 1997; Schlenk, 1998]. При этом существует два пути предварительного синтеза ТМА: напрямую из холина (зачастую под действием кишечной микробиоты), либо через бетаин как интермедиат, в митохондриях клеток [Ballantyne, Fraser, 2012] (см. рисунок).

Bockus провел интересное исследование зависимости уровня ТМАО у разных элазмобиранхий от содержания ТМАО в рационе. Оно показало, что американская кунья акула, которая способна синтезировать ТМАО, поддерживает его уровень в плазме неизменным при питании кормом со сниженным содержанием ТМАО. Однако при этом происходит снижение содержания ТМАО в мышцах. Ежовый скат, неспособный к синтезу ТМАО, также показал неизменный уровень данного осмолита в плазме. Это обусловлено меньшим содержанием ТМАО в крови ежового ската, который полагается не только на данный осмолит для осморегуляции, но также на другие, например, бетаин и таурин. У катрана, который также не способен синтезировать ТМАО [Treberg, Driedzic, 2002; Bockus, 2016], его содержание в плазме снижалось. Вероятно, виды, неспособные синтезировать ТМАО, обладают компенсаторными механизмами для удержания его уровня в тканях при сниженном содержании в пище, такими как реабсорбция в почках и жабрах или перемещение между тканевными пулами. [Bockus, 2016]

Некоторые виды, такие как усатая акуланьяка *Ginglymostoma cirratum*, могут синтезировать ТМАО из холина без участия кишечной микробиоты, о чем свидетельствует успешное превращение в ТМАО холина, внутривенно введенного рыбе, а также в срезах ее печени [Goldstein, Funkhouser, 1972].

Некоторые виды элазмобиранхий, способные и неспособные синтезировать ТМАО, приведены в таблице 2. Одни авторы объясняют такое случайное распределение способности к синтезу ТМАО среди элазмобиранхий случайной делецией требуемых для этого генов у некоторых видов, которая закрепилась в их эволюции благодаря богатому ТМАО рациону [Goldstein, Palatt, 1974]. Другие склоняются к филогенетической трактовке, полагая, что способность к синтезу ТМАО характерна для более современных отрядов хрящевых рыб, таких как *Carcharhiniformes* и *Orectolobiformes*. А более древние группы, такие как *Chimaeriformes*, *Rajiformes* и *Squaliformes*, лишены этой способности [Treberg et al., 2006].

Некоторые исследователи предпринимали попытки изучать активность ТМА-

оксидазы на альтернативных субстратах, как диметиланилин и метимазол. Диметиланилин — альтернативный субстрат ФМО, то есть ферментов того же класса, в который входит ТМА-оксидаза. Его применение исторически связано с исследованиями гомологичного фермента млекопитающих, детоксифицирующего чужеродные амины [Goldstein, Dewitt-Harley, 1973; Schlenk, Li-Schlenk, 1994]. Окисление диметиланилина ФМО конкурентно ингибируется в присутствии ТМА [Schlenk, Li-Schlenk, 1994]. Однако регистрация диметиланилин-оксидазной и метимазол-оксидазной [Treberg, Driedzic, 2006] активности не всегда коррелирует с ТМА-оксидазной активностью. Например, хотя во многих работах катран упоминается как вид, неспособный к синтезу ТМАО (табл. 2), в печени катрана регистрируется

ферментативное окисление диметиланилина [Schlenk, Li-Schlenk, 1994]. В другой работе было обнаружено окисление микросомами печени зимнего ската *Leucoraja ocellata* метимазола, но при этом никаких свидетельств синтеза ТМАО из ТМА. Вероятно, не все элазмобранхии обладают именно той изоформой ФМО, которая окисляет ТМА до ТМАО [Treberg, Driedzic, 2006].

Отмечено, что при недостаточном поступлении ТМАО с пищей организм может временно переключиться на другой осмолит, например, бетаин [Bockus, Seibel, 2018]. Подробнее о механизмах биосинтеза ТМАО у элазмобранхий можно узнать в обзоре от Ballantyne, Frazer, посвященном данному таксону рыб [Ballantyne, Fraser, 2012].

Таблица 2. Некоторые виды элазмобранхий, способные и неспособные к синтезу ТМАО из ТМА

Table 2. Some elasmobranch species, capable and incapable of synthesizing TMAO from TMA

Виды, синтезирующие ТМАО Species synthesizing TMAO	Виды, неспособные синтезировать ТМАО Species incapable of synthesizing TMAO
Калифорнийская кунья акула, <i>Mustelus californicus</i> [Baker et al., 1963]	Катран, <i>Squalus acanthias</i> [Baker et al., 1963; Goldstein et al., 1967; Goldstein, Dewitt-Harley, 1973; Treberg, Driedzic, 2002; Bockus, 2016; Bockus, Seibel, 2018]
Американская кунья акула, <i>Mustelus canis</i> [Bockus, 2016; Bockus, Seibel, 2018]	Большой калифорнийский скат, <i>Raja binoculata</i> [Baker et al., 1963]
Усатая акула-нянька, <i>Ginglymostoma cirratum</i> [Goldstein, Funkhouser, 1972; Goldstein, Dewitt-Harley, 1973]	Калифорнийский гнюс, <i>Torpedo californica</i> [Baker et al., 1963]
Лимонная акула, <i>Negaprion brevirostris</i> [Goldstein, Dewitt-Harley, 1973]	Ежовый скат, <i>Raja erinacea</i> [Goldstein and Dewitt-Harley, 1973; Bockus, 2016; Bockus and Seibel, 2018]
Коричневополосая кошачья акула, <i>Chiloscyllium punctatum</i> [Treberg et al., 2006]	Пятнистая колючая акула, <i>Squalus suckleyi</i> [Deck et al., 2016]
	Большой зимний скат, <i>Leucoraja ocellata</i> [Treberg et al., 2006; Treberg, Driedzic, 2006]
	Черная собачья акула Фабрициуса, <i>Centroscyllium fabricii</i> [Treberg, Driedzic, 2002]
	Хвосток, <i>Dasyatis sabina</i> [Treberg et al., 2006]
	Американский хвосток, <i>Dasyatis americana</i> [Goldstein, Dewitt-Harley, 1973]
	Хвосток-гимантура, <i>Himantura signifier</i> [Treberg et al., 2006]
	Глазчатый хвосток, <i>Potamotrygon motoro</i> [Treberg et al., 2006]

1.1.5.3. Транспорт ТМАО между средами организма у морских хрящевых рыб. Как именно происходит перенос ТМАО в клетки и из них? Изучение механизма транспорта ТМАО в эритроцитах катрана показало, что при гипоосмотическом стрессе (приводящем к отеканию клеток) данный осмолит выходит из клеток через тот же канал-переносчик, что и таурин [Koomoa et al., 2001]. Другие авторы, проводя исследование на эритроцитах катрана *in vitro*, пришли к выводу, что существует два типа транспорта ТМАО через

клеточную мембрану: Na^+ -зависимый и Na^+ -независимый, причем при гипотоническом стрессе активируется именно последний. Таким образом отток ТМАО из эритроцитов при гипоосмотическом стрессе запускается при повышении объема клеток, а не концентрации ионов натрия [Wilson et al., 1999].

1.1.5.4. Изменение концентрации ТМАО при адаптациях морских хрящевых рыб к различной солености среды. Есть ряд работ, регистрирующих снижение концентрации ТМАО в различных тканях морских

элазмобранхий при адаптации к разбавленной морской воде (гипоосмотический стресс): у ежового ската в мышцах, плазме и эритроцитах, 50% SW [Goldstein, Forster, 1971; Forster, Goldstein, 1976], в мышцах, но не в печени, 75% SW [Steele et al., 2005]; в эмбрионах ежового ската, 75% SW [Steele et al., 2004]; у зимнего ската в плазме и эритроцитах, 50% SW [Sulikowski, Treberg, 2003]; у катрана в плазме и жабрах существенно, а в мышцах и эритроцитах в малой степени, 70% SW [MacLellan et al., 2015]; у лимонной акулы *Negaprion brevirostris* в плазме, 50% SW [Goldstein et al., 1968]; у акулы-лопаты *Sphyrna tiburo* в сыворотке, 20‰ [Mandrup-Poulsen, 1981]. У ежового ската при этом преобладает концентрация свободных аминокислот, что говорит об их, наряду с мочевиной, основной роли в качестве внутриклеточных осмолитов [Forster, Goldstein, 1976]. Кстати, интересно отметить, что в эмбрионах ежового ската концентрация ТМАО существенно выше, чем в мышцах и в плазме взрослого ската, что говорит о большей роли данного осмолита на эмбриональных стадиях развития [Steele et al., 2004]. Все это свидетельствует в пользу роли ТМАО как совместимого осмолита для поддержания высокой осмолярности без вреда для внутриклеточных макромолекул.

По изменению уровня ТМАО, наряду с морфологическими и другими биохимическими данными, можно судить о приспособленности рыбы к изменению солености. Так, по данным Cooper, Morris, у австралийской бычьей акулы, *Heterodontus portusjacksoni*, ТМАО в плазме снижался при длительной адаптации к солоноватой воде, в отличие от обыкновенного тригоноптера, *Trygonoptera testacea*, у которого значения не отличались от контрольных. У *Heterodontus portusjacksoni* авторы наблюдали также снижение уровня ТМАО и в эритроцитах. Следовательно, акула хуже адаптируется к сниженной солености, чем скат (наблюдается гемодилюция). Это приводит к тому, что *H. portusjacksoni* не заходит так далеко в устья рек, как это может делать *Trygonoptera testacea*. Заметно более низкий уровень ТМАО в плазме ската, чем у акулы, свидетельствует о вероятности преимущественного использовании других осмолитов, например, аминокислот. [Cooper, Morris, 1998]

В ряде работ также было зарегистрировано повышение ТМАО при адаптации к гиперосмотическим условиям: в сыворотке крови акулы-лопаты, 40‰ [Mandrup-Poulsen, 1981]; в мышцах зимнего ската, 130% SW [Treberg, Driedzic, 2007].

Deck с соавторами не обнаружили существенных изменений содержания ТМАО в плазме пятнистой колючей акулы, *Squalus suckleyi*, при 24-часовой адаптации к 130% морской воде. Вероятно, причиной этого стал тот факт, что рыбы голодали в течение эксперимента и, будучи неспособными к синтезу ТМАО, не смогли повысить его уровень без внешнего источника. В данном исследовании содержание ТМАО в плазме также не менялось при адаптации к воде со сниженной соленостью (70% SW) [Deck et al., 2016].

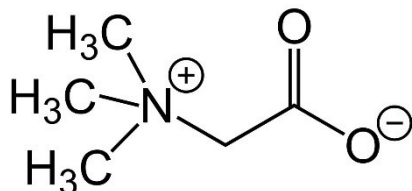
1.1.5.5. ТМАО у эвригалинных и пресноводных хрящевых рыб. Эвригалинные и пресноводные элазмобранхии, такие как тупорылая акула *Carcharhinus leucas* и хвостокол *Dasyatis sabina*, в пресной воде являются аммиотелическими, как костистые рыбы, и концентрации мочевины и ТМАО в их плазме низки. Но при переносе в морскую воду они начинают накапливать мочевины и ТМАО. [Hammerschlag, 2006; Edwards, Marshall, 2012] Например, была зафиксирована положительная корреляция уровня ТМАО с соленостью среды у следующих эвригалинных элазмобранхий: у молодых тупорылых акул *Carcharhinus leucas*, в плазме и эритроцитах, акклиматизация к 75% и 100% SW [Pillans et al., 2005; Pillans et al., 2006]; у взрослых *C. leucas*, выловленных в морской воде и в эстуариях, в сыворотке [Thorson et al., 1973]; у американского хвостокола *Dasyatis americana* в мышцах, в плазме и эритроцитах, акклиматизация к 50% SW [Forster, Goldstein, 1976]. При этом содержание ТМАО в эритроцитах *Carcharhinus leucas* очень мало, ~1 мМ (табл. 2), что позволяет предположить большую роль аминокислот в поддержании осмолярности данных клеток [Pillans et al., 2006].

Другой эвригалинный вид *Himantura signifer*, преимущественно обитающий в пресной воде, сохраняет существенный уровень мочевины, что может быть связано с необходимостью мочевины для нормальной функции некоторых специфических для элазмобранхий белков [Ballantyne, Fraser, 2012]. При этом уровень мочевины все равно снижен по сравнению с таковым при адаптации к более соленой воде, и ни в пресной, ни в морской воде в мышцах и печени *H. signifer* не было обнаружено ТМАО [Tam et al., 2003].

Единственными известными элазмобранхиями, обитающими постоянно в пресной воде и неспособными адаптироваться к морской воде, является род *Potamotrygon* [Evans, 2011]. Они также отличаются низким уровнем мочевины [Thorson et al., 1967; Griffith et al., 1973] и

практически полным отсутствием ТМАО [Thorson et al., 1967; Thorson, 1970]. Эвригалинные и пресноводные элазмобранхии больше используют аминокислоты, чем метиламины, при адаптации к повышенной солености [Ballantyne, Fraser, 2012].

1.2. Бетаин (глицинбетаин). Хотя бетаин (триметилглицин, глицинбетаин) не может образовывать пептидной связи, это соединение по своей структуре можно считать и метиламином, и аминокислотой:



Помимо роли в осморегуляции, бетаин выполняет в организмах животных целый ряд ролей, участвуя в метаболизме липидов, углеводов, аминокислот и белков. Он выступает регулятором транскрипции генов через влияние на метилирование ДНК [Figuerola-soto, Valenzuela-Soto, 2018].

1.2.1. Принцип воздействия бетаина на биологические макромолекулы. Совместимые осмолиты, такие как аминокислоты, не взаимодействуют непосредственно с макромолекулами, например, с белками, но напротив, способствуют преимущественной гидратации белков. Arakawa и Timasheff связывают это свойство совместимых осмолитов с повышением поверхностного натяжения воды, которое в свою очередь термодинамически благоприятствует более свернутой (а значит, нативной, а не денатурированной) конформации белка, имеющей меньшую площадь контакта с водой [Arakawa, Timasheff, 1985]. Однако они же отмечают, что бетаин, в отличие от других аминокислот — совместимых осмолитов, не повышает поверхностное натяжение воды, но также способствует преимущественной гидратации макромолекулы, приводя к стабилизации ее нативной конформации. Авторы связывают это свойство с гидрофобностью бетаина [Arakawa, Timasheff, 1983].

На сей день, однако, известно, что глицинбетаин в растворе находится в сильно гидратированном состоянии, а также связывает присутствующие в растворе ионы солей. Современные авторы объясняют его стабилизирующее действие на белки именно этим [Fedotova, Kruchinin, 2017; Fedotova, 2019]. Кроме того, другие современные авторы отмечают, что бетаин все же повышает поверхностное натяжение воды. [Liao et al., 2017] На фоне этих разногласий в последние годы появился целый ряд

публикаций, посвященных воздействию бетаина на структуру воды и гидратные оболочки различных молекул [Fedotova, Kruchinin, 2017; Fedotova, 2019; Stasiulewicz et al., 2020].

1.2.2. Влияние бетаина на стабильность и функции ферментов, белков и других макромолекул. Действие бетаина на конкретные ферменты, как и в случае ТМАО, бывает различным. Отмечена температурная стабилизация фермента РНКазы-А [Burg, Peters, 1998; Samuelsson, 2005], а также активация ферментов пируваткиназы [Yancey, Somero, 1980; Yancey, 1985; Burg et al., 1996], креатинкиназы [Yancey, Somero, 1980], глутаматдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы [Yancey, Somero, 1980] в присутствии мочевины под действием бетаина. Бетаин не только обладает способностью защищать белки от денатурирующего действия мочевины, снижая ее гидрофобное связывание с белками, но его стабилизирующий белки эффект усиливается в присутствии мочевины [Kumar, Kishore, 2014]. Singh с соавторами в своей обзорной статье отмечают, что стабилизирующее действие бетаина на белки селективно, и некоторые из них, напротив, дестабилизируются в его присутствии [Singh et al., 2011]. Бетаин также улучшает работу ферментов галофитных растений при действии высокой ионной силы, но не оказывает аналогичного действия на ферменты млекопитающих [Pollard, Wyn Jones, 1979].

Бетаин имеет свойство стабилизировать не только белки, но и липидные мембраны [Rudolph et al., 1986]. Но при этом в высоких концентрациях бетаин дестабилизирует небислойные липосомы [Singh et al., 2011].

1.2.3. Роли бетаина в организме и его биосинтез. Как и для других метиламинов, известна роль бетаина в адаптации глубоководных животных к гидростатическому давлению. Однако, в этом отношении более сильным протектором является ТМАО [Yancey et al., 2002; Yancey et al., 2004; Yancey et al., 2017], и содержание бетаина в мышцах хрящевых рыб не коррелирует с глубиной обитания [Laxson et al., 2011]. Некоторые данные даже прослеживают обратную зависимость уровня бетаина в мышцах хрящевых рыб от глубины их обитания [Yancey et al., 2017]. По-видимому, с повышением глубины минорные осмолиты хрящевых рыб, такие как бетаин и саркозин, заменяются на ТМАО.

Биосинтез бетаина у животных происходит из холина под действием двух ферментов: холиндегидрогеназы, а затем бетаинальдегиддегидрогеназы (см. рисунок) [Treberg, Driedzic, 2007]. Бетаин синтезируется в цитоплазме и

митохондриях клеток [Figueroa-Soto, Valenzuela-Soto, 2018]. По имеющимся на сей день данным можно предположить, что все элазобранхии способны синтезировать бетаин [Treberg et al., 2006]. Это ключевое соединение в метаболизме холина. У хрящевых рыб основным местом синтеза бетаина являются митохондрии клеток печени и почек [Treberg, Driedzic, 2007].

1.2.4. Роль бетаина как осмолита. В качестве совместимого осмолита бетаин широко используется бактериями, беспозвоночными, растениями и в почках млекопитающих [Felitsky et al., 2004; Fedotova, 2019].

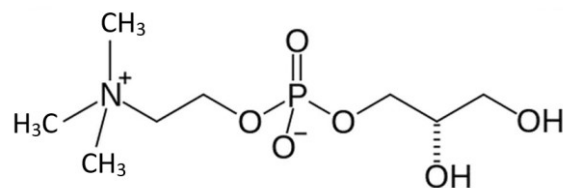
Хрящевые рыбы используют бетаин в дополнение к их основному осмолиту — ТМАО. Например, ощутимые количества бетаина обнаруживаются в тканях катрана. У большого зимнего ската бетаин преимущественно находится в белых мышцах, а также сердце, почках и мозге [Treberg, Driedzic, 2007]. Бетаин преобладает среди осмолитов в мышцах у эвригалинного хвостокола *Dasyatis sabina*, а также составляет существенную долю осмолитов в мышцах морского хвостокола *Taeniura lymna* и ежового ската [Treberg et al., 2006]. Отмечено преобладание бетаина среди всех метиламинов в тканях рыбы отряда химерообразных, *Callorhincus millii* (табл. 1).

В эмбрионах ежового ската отмечено некоторое снижение уровня бетаина при адаптации к 75% SW [Steele et al., 2004]. В то же время у большого зимнего ската содержание бетаина в мышцах не повышалось при адаптации к повышенной солености (120 и 130% SW), а значит, у данной рыбы бетаин не играет значимой роли в осморегуляции [Treberg, Driedzic, 2007]. У эвригалинного хвостокола *Himantura signifer* содержание бетаина в мышцах повышается при переносе из пресной в 50% SW. Однако активность синтезирующих бетаин ферментов в печени при этом не повышалась. Либо активность ферментов и так достаточна, и ее повышения не требуется, либо в синтезе участвуют какие-либо другие ткани [Treberg et al., 2006].

1.3. Глицерофосфохолин (GPC). Глицерофосфохолин известен как один из предшественников нейромедиатора ацетилхолина, и потому используется в терапии заболеваний нервной системы. В организме он образуется при катаболизме фосфолипидов. Однако кроме роли в нервной деятельности, GPC также является основным осмолитом в почках млекопитающих [Somero, 1986].

Как и другие совместимые осмолиты, GPC оказывает стабилизирующее действие на некото-

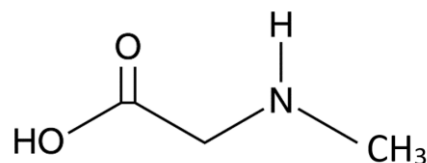
рые ферменты, например: пируваткиназу [Burg et al., 1996] и ПНКазу-A [Burg, Peters, 1998].



У рыб осмотическая роль GPC, по-видимому, не столь велика, как в почках млекопитающих. Небольшое содержание GPC обнаруживается в мозге катрана, хотя оно существенно уступает основному осмолиту хрящевых рыб — ТМАО, и таурину [Yancey, 2001]. У ежового ската содержание GPC выше в печени, чем в мышцах [Steele et al., 2005]. Зафиксировано снижение концентрации GPC в печени ежового ската при адаптации к разбавленной SW [Steele et al., 2005], а также в эмбрионах ежового ската при адаптации к 75% SW [Steele et al., 2004].

Фермент, разрушающий глицерофосфохолин — GPC:холинфосфодиэстераза, ингибируется в гиперосмотических условиях, таким образом повышая содержание GPC в клетках.

1.4. Саркозин. Саркозин — это метилглицин, вещество, участвующее в метаболизме глицина. Данное соединение по химическому строению можно отнести одновременно к двум группам: аминокислот и метиламинов.



Как и другие осмолиты класса метиламинов, саркозин является стабилизатором белков. Показано его свойство способствовать правильному фолдингу белков и их устойчивости к протеолизу [Kumar et al., 2007]. Например, саркозин может сохранять активность ферментов РНКазы А и лизоцима при термическом воздействии [Santoro et al., 1992], а также пируваткиназы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и глутаматдегидрогеназы в присутствии мочевины [Yancey, Somero, 1980].

Саркозин часто используется в качестве осмолита морскими хрящевыми рыбами. У ежового ската саркозин участвует в осморегуляции вместе с другими аминокислотами: бета-аланином и таурином [Boyd et al., 1977; Treberg et al., 2006]. У большого зимнего ската саркозин преимущественно находится в белых мышцах и мозге [Treberg, Driedzic, 2007] (табл. 1).

При помещении ежового ската в разбавленную морскую воду (50% SW) концентрация

саркозина в мышцах крыла существенно снижается, что свидетельствует о его осмотической роли в данной ткани. В других тканях, таких как сердце и эритроциты, саркозина существенно меньше, и на первый план выходят другие свободные аминокислоты. При этом ТМАО играет меньшую роль. [Boyd et al., 1977] Саркозин также снижается в эмбрионах ежового ската при адаптации к 75% SW [Steele et al., 2004].

При гипоосмотическом стрессе саркозин высвобождается из тканей и метаболизируется в печени [Leech, Goldstein, 1983]. Показано, что при гипоосмотическом стрессе митохондрии печени ежового ската окисляют саркозин

с большей скоростью, а при больших осмолярностях — с меньшей, что позволяет накапливать данный осмолит с осморегуляторной целью [Ballantyne et al., 1986].

При гиперосмотическом стрессе (130% SW) у большого зимнего ската не отмечалось тенденции к повышению содержания саркозина в мышцах [Treberg, Driedzic, 2007]. Вероятно, осморегуляторную роль в данной ткани выполняют другие осмолиты.

Больше данных об участии саркозина в осморегуляции у рыб вы можете найти в предыдущем обзоре, посвященном роли аминокислот [Филиппова, 2023 (Filippova, 2023)].

2. ЦЕЛАКАНТООБРАЗНЫЕ РЫБЫ

Интересным случаем являются латимерии: *Latimeria*, единственный доживший до наших дней род отряда целакантообразных, Coelacanthiformes. В силу малочисленности этих рыб исследователям редко удастся получить их ткани, и данные по метиламинам у латимерий ограничены единичными источниками, посвященными ТМАО (табл. 1). Латимерии демонстрируют уровни и паттерны метаболизма ТМАО, сходные с элазмобранхиями, а не с костистыми рыбами. Как и хрящевые, они накапливают мочевины в тканях, и соответственно, используют ТМАО, чтобы компенсировать ее токсическое действие [Yancey, 2001]. Еще в 1970-е годы прошлого века была обнаружена активность ТМА-оксидазы в печени латимерии [Goldstein et al., 1973]. Возможно, что латимерии развили подобную систему осморегуляции

независимо от элазмобранхий [Yancey, 1985], потому что заселили моря в виную геологическую эпоху [Lutz, Robertson, 1971], либо же уреотеличность была общей анцестральной чертой, которая оказалась утрачена в эволюции костистых рыб, когда они заселяли пресные водоемы [Griffith et al., 1974].

Известно, что двоякодышащие рыбы (Dipnoi) также накапливают мочевины в условиях засухи. Но едва ли будут накапливать метиламины для противодействия ее ингибирующему эффекту, так как угнетение метаболизма как раз и является стратегией выживания (через сохранение энергии) при засухе [Yancey, 1985]. Хотя конкретных данных по содержанию ТМАО или других метиламинов у этих рыб в литературе найти не удалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метиламинов является достаточно древней чертой в эволюции, появившейся еще у беспозвоночных, и изначально эти соединения, вероятно, служили для детоксификации азотистых продуктов обмена. В дальнейшей эволюции проявились другие роли данного класса осмолитов, такие как защита биомолекул и клеток от высокой концентрации мочевины, высокого гидростатического давления, низких и высоких температур, а также высокой ионной силы. При этом наибольшую роль из всех осмолитов класса метиламинов играет ТМАО, которому посвящено подавляющее большинство исследований в литературе. Помимо него, у рыб встречаются такие осмолиты-метиламины как: бетаин, глицерофосфохолин (GPC) и саркозин (относится одновременно к метиламинам и к аминокислотам).

У **хрящевых рыб** Chondrichthyes, в частности элазмобранхий и химер, развилась такая роль метиламинов как противодействие токсическому влиянию мочевины на биомолекулы.

Поэтому использование ТМАО и бетаина в осморегуляции у них находится в прямой зависимости от их уреотеличности. При прочих равных для хрящевых рыб характерно соотношение концентраций метиламинов к концентрации мочевины около 1:2. По типу осмотических адаптаций хрящевые рыбы являются частичными осмоконформерами. Использование мочевины как основного осмолита характерно для хрящевых рыб, обитающих в морской воде, пресноводные же рыбы, такие как глазчатый хвостокол и хвостокол-гимантура, не являются уреотелическими и не накапливают метиламинов в тканях. При этом, как известно, подавляющее число видов хрящевых рыб обитают именно в морской воде. Несмотря на важнейшую роль ТМАО в осморегуляции морских хрящевых рыб, не все они способны синтезировать данный осмолит, многие получают его исключительно из пищи. Эвригалинные элазмобранхии, такие как *Carcharhinus leucas*, *Dasyatis* sp., в пресной воде являются

аммонийными и не накапливают метиламинов, но в морской воде становятся уреотелическими, и содержание метиламинов в их тканях повышается. Что касается соотношения конкретных метиламинов, основную роль у морских хрящевых рыб играет ТМАО, меньшую — бетаин. Существенное содержание саркозина характерно для скатов, которые используют его наряду с прочими аминокислотами. GPC играет роль минорного осмолита у хрящевых рыб, например, ежового ската. Химерообразные отличаются видоспецифичностью соотношения метиламинов: у таких, как *Chimaera monstrosa* и *Hydrolagus colliei*, преобладает ТМАО, а у *Callorhincus millii* — бетаин. Для тех групп хрящевых рыб, которые накапливают перечисленные метиламины, подтверждена прямая зависимость их содержания в тканях от солености среды, а значит, роль в осморегуляции.

Целакантообразные Coelacanthiformes, как и хрящевые рыбы, характеризуются уреотеличностью и используют ТМАО в качестве основного осмолита наряду с мочевиной.

Выводы:

1. ТМАО (в меньшей степени бетаин) является основным осмолитом у уреотелических морских рыб (хрящевых и целакантообразных), благодаря своему уреопротекторному действию.
2. Пресноводные элазмобранхии являются аммонийными и не используют метиламинов в качестве осмолитов, за исключением случаев адаптации некоторых видов к соленой воде, когда удается обнаружить небольшие количества ТМАО или бетаина в их тканях.
3. Саркозин играет роль осмолита у некоторых скатов.
4. Глицерофосфохолин играет роль минорного осмолита у некоторых элазмобранхий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках госзадания №124032500015-7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Филиппова А.Э. Роль свободных аминокислот в поддержании осмотического гомеостаза у рыб // Труды ИБВВ им. И.Д. Папанина РАН. 2023. вып. 104(107). С. 30–49. DOI: 10.47021/0320-3557-2024-30-49.
- An N., Wang H., Li J. et al. The characteristics of trimethylamine N-oxide content in different classes of marine animals over the coastal and offshore areas of China // Mar Pollut Bull. 2023. Vol. 197. P. 115706. DOI: 10.1016/j.marpolbul.2023.115706.
- Anderson W.G., Nawata C.M., Wood C.M. et al. Body fluid osmolytes and urea and ammonia flux in the colon of two chondrichthyan fishes, the ratfish, *Hydrolagus colliei*, and spiny dogfish, *Squalus acanthias* // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2012. Vol. 161. № 1. P. 27–35. DOI: 10.1016/j.cbpa.2011.08.017.
- Andreeva A.M. Structural and functional organization of fish blood proteins. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2012. 188 p.
- Arakawa T., Timasheff S.N. Preferential interactions of proteins with solvent components in aqueous amino acid solutions // Arch Biochem Biophys. 1983. Vol. 224. № 1. P. 169–177. DOI: 10.1016/0003-9861(83)90201-1.
- Arakawa T., Timasheff S.N. The stabilization of proteins by osmolytes // Biophys. J. 1985. Vol. 47. P. 411–414. DOI: 10.1016/S0006-3495(85)83932-1.
- Athawale M.V., Dordick J.S., Garde S. Osmolyte trimethylamine-N-oxide does not affect the strength of hydrophobic interactions: origin of osmolyte compatibility // Biophys. J. 2005. Vol. 89. № 2. P. 858–866. DOI: 10.1529/biophysj.104.056671.
- Baker J.R., Struempfer A., Chaykin S. A comparative study of trimethylamine-N-oxide biosynthesis // Biochim. Biophys. Acta. 1963. Vol. 71. P. 58–64. DOI: 10.1016/0006-3002(63)90985-5.
- Ballantyne J.S. Jaws: The inside story. The metabolism of elasmobranch fishes // Comp. Biochem. Physiol. B. 1997. Vol. 118. № 4. P. 703–742. DOI: 10.1016/s0305-0491(97)00272-1.
- Ballantyne J.S. Some of the most interesting things we know, and don't know, about the biochemistry and physiology of elasmobranch fishes (sharks, skates and rays) // Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 2016. Vol. 199. P. 21–28. DOI: 10.1016/j.cbpb.2016.03.005.
- Ballantyne J.S., Fraser D.I. 4 — Euryhaline Elasmobranchs // Fish Physiol. 2012. Vol. 32. P. 125–198. DOI: 10.1016/B978-0-12-396951-4.00004-9.
- Ballantyne J.S., Moon T.W. Solute effects on mitochondria from an elasmobranch (*Raja erinacea*) and a teleost (*Pseudopleuronectes americanus*) // J. Exp. Zool. 1986a. Vol. 239. № 3. P. 319–328. DOI: 10.1002/jez.1402390303.
- Ballantyne J.S., Moon T.W. The effects of urea, trimethylamine oxide and ionic strength on the oxidation of acyl carnitines by mitochondria isolated from the liver of the Little Skate *Raja erinacea* // J. Comp. Physiol. B. 1986b. Vol. 156. P. 845–851. DOI: 10.1007/BF00694260.
- Ballantyne J.S., Moyes C., Moon T.W. Osmolarity affects oxidation of sarcosine by isolated hepatocytes and mitochondria from a euryhaline elasmobranch // J. Exp. Zool. 1986. Vol. 238. P. 267–271. DOI: 10.1002/jez.1402380217.
- Barton K.N., Buhr M.M., Ballantyne J.S. Effects of urea and trimethylamine N-oxide on fluidity of liposomes and membranes of an elasmobranch // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 276. № 2. P. R397–R406. DOI: 10.1152/ajpregu.1999.276.2.R397.
- Bedford J.J. The composition of the fluid compartments of two chondrichthyans, *Callorhincus milli* and *Squalus acanthias* // Comp. Biochem. Physiol. A. 1983. Vol. 76. P. 75–80. DOI: 10.1016/0300-9629(83)90295-5.

- Bedford J.J., Harper J.L., Leader J.P. et al. Betaine is the principal counteracting osmolyte in tissues of the elephant fish, *Callorhincus millii* (Elasmobranchii, Holocephali) // Comp. Biochem. Physiol. B. 1998a. Vol. 119. P. 521–526.
- Bedford J., Harper J., Leader J., Smith R.A.J. Identification and measurement of methylamines in elasmobranch tissues using proton nuclear magnetic resonance (1H-NMR) spectroscopy // J. Comp. Physiol. B. 1998b. Vol. 168. P. 123–131. DOI: 10.1007/s003600050128.
- Bockus A.B. A study of the regulatory and environmental factors affecting trimethylamine oxide accumulation in marine organisms // Open Access Dissertations. University of Rhode Island. 2016. Paper 513. 158 p. DOI: 10.23860/diss-bockus-abigail-2016.
- Bockus A.B., Seibel B.A. Trimethylamine oxide accumulation as a function of depth in Hawaiian mid-water fishes // Deep Sea Res. Part I. 2016. Vol. 112. P. 37–44. DOI: 10.1016/j.dsr.2016.03.005.
- Bockus A.B., Seibel B.A. Synthetic capacity does not predict elasmobranchs' ability to maintain trimethylamine oxide without a dietary contribution // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2018. Vol. 217. P. 35–42. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.12.008.
- Bolen D.W. Protein stabilization by naturally occurring osmolytes // Methods Mol. Biol. 2001. Vol. 168. P. 17–36. DOI: 10.1385/1-59259-193-0:017.
- Bolen D.W., Rose G.D. Structure and energetics of the hydrogen-bonded backbone in protein folding // Annu. Rev. Biochem. 2008. Vol. 77. P. 339–362. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.061306.131357.
- Boyd T.A., Cha C.J., Forster R.P., Goldstein L. Free amino acids in tissues of the skate *Raja erinacea* and the stingray *Dasyatis sabina*: effects of environmental dilution // J. Exp. Zool. 1977. Vol. 199. № 3. P. 435–442. DOI: 10.1002/jez.1401990318.
- Burg M.B., Kwon E.D., Peters E.M. Glycerophosphocholine and betaine counteract the effect of urea on pyruvate kinase // Kidney Int. Suppl. 1996. Vol. 57. P. S100–S104.
- Burg M.B., Peters E.M. Effects of glycine betaine and glycerophosphocholine on thermal stability of ribonuclease // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274. № 4. P. F762–F765. DOI: 10.1152/ajprenal.1998.274.4.F762.
- Cohen J.J., Krupp M.A., Chidsey C.A. 3rd. Renal conservation of trimethylamine oxide by the spiny dogfish, *Squalus acanthias* // Am. J. Physiol. 1958. Vol. 194. № 2. P. 229–235. DOI: 10.1152/ajplegacy.1958.194.2.229.
- Cooper A., Morris S. Osmotic, ionic and haematological response of the Port Jackson shark *Heterodontus portusjacksoni* and the common stingaree *Trygonoptera testacea* upon exposure to diluted seawater // Mar. Biol. 1998. Vol. 132. P. 29–42. DOI: 10.1007/s002270050369.
- Deck C.A., Bockus A.B., Seibel B.A., Walsh P.J. Effects of short-term hyper- and hypo-osmotic exposure on the osmoregulatory strategy of unfed North Pacific spiny dogfish (*Squalus suckleyi*) // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2016. Vol. 193. P. 29–35. DOI: 10.1016/j.cbpa.2015.12.004.
- Doolittle R.F., Thomas C., Stone W. Jr. Osmotic pressure and aqueous humor formation in dogfish // Science. 1960. Vol. 132. № 3418. P. 36–37. DOI: 10.1126/science.132.3418.36.
- Dyer W.J. Amines in fish muscle. VI. Trimethylamine oxide content of fish and marine invertebrates // J. Fish. Res. Bd. Can. 1952. Vol. 8. № 5. P. 314–324. DOI: 10.1139/f50-020.
- Edwards S.L., Marshall W.S. Principles and patterns of osmoregulation and euryhalinity in fishes // Fish Physiol. 2012. Vol. 32. P. 1–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-396951-4.00001-3.
- Evans D.H. Osmotic, ionic and nitrogenous-waste balance | Osmoregulation in Fishes: An Introduction // Encyclopedia of Fish Physiology. 2011. Vol. 2. P. 1348–1353. DOI: 10.1016/B978-0-12-374553-8.00210-0.
- Fedotova M. Compatible osmolytes-bioprotectants: is there a common link between their hydration and their protective action under abiotic stresses? // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 292. P. 111339. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111339.
- Fedotova M., Kruchinin S., Chuev G. Hydration structure of osmolyte TMAO: concentration/pressure-induced response // New J. Chem. 2017. Vol. 41. P. 1219–1228. DOI: 10.1039/C6NJ03296F.
- Felitsky D.J., Cannon J.G., Capp M.W. et al. The exclusion of glycine betaine from anionic biopolymer surface: why glycine betaine is an effective osmoprotectant but also a compatible solute // Biochemistry. 2004. Vol. 43. № 46. P. 14732–14743. DOI: 10.1021/bi049115w.
- Figuerola-Soto C.G., Valenzuela-Soto E.M. Glycine betaine rather than acting only as an osmolyte also plays a role as regulator in cellular metabolism // Biochimie. 2018. Vol. 147. P. 89–97. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.01.002.
- Forster R.P., Goldstein L. Intracellular osmoregulatory role of amino acids and urea in marine elasmobranchs // Am. J. Physiol. 1976. Vol. 230. № 4. P. 925–931. DOI: 10.1152/ajplegacy.1976.230.4.925.
- Gillett M.B., Suko J.R., Santoso F.O., Yancey P.H. Elevated levels of trimethylamine oxide in muscles of deep-sea gadiform teleosts // J. Exp. Zool. 1997. Vol. 279. P. 386–391.
- Goldstein L., Dewitt-Harley S. Trimethylamine oxidase of nurse shark liver and its relation to mammalian mixed function amine oxidase // Comp. Biochem. Physiol. B. 1973. Vol. 45. № 4. P. 895–903. DOI: 10.1016/0305-0491(73)90150-8.
- Goldstein L., Forster R.P. Osmoregulation and urea metabolism in the little skate *Raja erinacea* // Am. J. Physiol. 1971. Vol. 220. № 3. P. 742–746. DOI: 10.1152/ajplegacy.1971.220.3.742.
- Goldstein L., Funkhouser D. Biosynthesis of trimethylamine oxide in the nurse shark, *Ginglymostoma cirratum* // Comp. Biochem. Physiol. A. Comp. Physiol. 1972. Vol. 42. № 1. P. 51–57. DOI: 10.1016/0300-9629(72)90365-9.
- Goldstein L., Harley-DeWitt S., Forster R.P. Activities of ornithine-urea cycle enzymes and of trimethylamine oxidase in the coelacanth, *Latimeria chalumnae* // Comp. Biochem. Physiol. B. 1973. Vol. 44. № 2. P. 357–362. DOI: 10.1016/0305-0491(73)90008-4.

- Goldstein L., Hartman S.C., Forster R.P. On the origin of trimethylamine oxide in the spiny dogfish, *Squalus acanthias* // Comp. Biochem. Physiol. 1967. Vol. 21. № 3. P. 19–22. DOI: 10.1016/0010-406x(67)90467-7.
- Goldstein L., Kleinzeller A. Cell volume regulation in lower vertebrates // Curr. Top. Membr. Transp. 1987. Vol. 30. P. 181–203.
- Goldstein L., Oppelt W.W., Maren T.H. Osmotic regulation and urea metabolism in the lemon shark *Negaprion brevirostris* // Am. J. Physiol. 1968. Vol. 215. № 6. P. 1493–1497. DOI: 10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1493
- Goldstein L., Palatt P.J. Trimethylamine oxide excretion rates in elasmobranchs // Am. J. Physiol. 1974. Vol. 227. № 6. P. 1268–1272. DOI: 10.1152/ajplegacy.1974.227.6.1268
- Griffith R.W., Pang P.K.T., Srivastava A.K., Pickford G.E. Serum composition of freshwater stingrays (Potamotrygonidae) adapted to freshwater and dilute seawater // Biol. Bull. 1973. Vol. 144. № 2. P. 304–320. DOI: 10.2307/1540010.
- Griffith R.W., Umminger B.L., Grant B.F., Pang P.K., Pickford G.E. Serum composition of the coelacanth, *Latimeria chalumnae* Smith // J. Exp. Zool. 1974. Vol. 187. № 1. P. 87–102. DOI: 10.1002/jez.1401870111.
- Groninger H.S. The occurrence and significance of trimethylamine oxide in marine animals // US Fish and Wildlife Service. 1959. Vol. 569. 22 p.
- Hammerschlag N. Osmoregulation in elasmobranchs: A review for fish biologists, behaviourists and ecologists // Mar. Freshw. Behav. Physiol. 2006. Vol. 39. P. 209–228. DOI: 10.1080/10236240600815820.
- Kelly R.H., Yancey P.H. High contents of trimethylamine oxide correlating with depth in deep-sea teleost fishes, skates, and decapod crustaceans // Biol. Bull. 1999. Vol. 196. № 1. P. 18–25. DOI: 10.2307/1543162.
- Kleinzeller A. Trimethylamine oxide and the maintenance of volume of dogfish shark rectal gland cells // J. Exp. Zool. 1985. Vol. 236. № 1. P. 11–17. DOI: 10.1002/jez.1402360103.
- Kolhatkar A., Robertson C.E., Thistle M.E. et al. Coordination of chemical (trimethylamine oxide) and molecular (heat shock protein 70) chaperone responses to heat stress in elasmobranch red blood cells // Physiol. Biochem. Zool. 2014. Vol. 87. № 5. P. 652–662. DOI: 10.1086/676831.
- Koomoa D.L., Musch M.W., MacLean A.V., Goldstein L. Volume-activated trimethylamine oxide efflux in red blood cells of spiny dogfish (*Squalus acanthias*) // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2001. Vol. 281. № 3. P. R803–R810. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.3.R803.
- Kültz D., Li J., Paguio D., Pham T., Eidsaa M., Almaas E. Population-specific renal proteomes of marine and freshwater three-spined sticklebacks // J. Proteomics. 2016. Vol. 135. P. 112–131. DOI: 10.1016/j.jprot.2015.10.002.
- Kumar N., Kishore N. Mechanistic insights into osmolyte action in protein stabilization under harsh conditions: N-methylacetamide in glycine betaine-urea mixture // Chem. Phys. 2014. Vol. 443. P. 133–141. DOI: 10.1016/j.chemphys.2014.09.010.
- Kumar R. Role of naturally occurring osmolytes in protein folding and stability // Arch. Biochem. Biophys. 2009. Vol. 491. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.abb.2009.09.007.
- Kumar R., Serrette J.M., Khan S.H. et al. Effects of different osmolytes on the induced folding of the N-terminal activation domain (AF1) of the glucocorticoid receptor // Arch. Biochem. Biophys. 2007. Vol. 465. P. 452–460. DOI: 10.1016/j.abb.2007.06.019.
- Kumar R., Serrette J.M., Thompson E.B. Osmolyte-induced folding enhances tryptic enzyme activity // Arch. Biochem. Biophys. 2005. Vol. 436. № 1. P. 78–82. DOI: 10.1016/j.abb.2005.01.008.
- Laxson C.J., Condon N.E., Drazen J.C., Yancey P.H. Decreasing urea:trimethylamine N-oxide ratios with depth in chondrichthyes: a physiological depth limit? // Physiol. Biochem. Zool. 2011. Vol. 84. № 5. P. 494–505. DOI: 10.1086/661774
- Leech A.R., Goldstein L. β -Alanine oxidation in the liver of the little skate, *Raja erinacea* // J. Exp. Zool. 1983. Vol. 225. P. 9–14.
- Liao Y.T., Manson A.C., DeLyser M.R. et al. Trimethylamine N-oxide stabilizes proteins via a distinct mechanism compared with betaine and glycine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. № 10. P. 2479–2484. DOI: 10.1073/pnas.1614609114.
- Lin T.Y., Timasheff S.N. Why do some organisms use a urea-methylamine mixture as osmolyte? Thermodynamic compensation of urea and trimethylamine N-oxide interactions with protein // Biochemistry. 1994. Vol. 33. № 42. P. 12695–12701. DOI: 10.1021/bi00208a021.
- Lutz P.L., Robertson J.D. Osmotic constituents of the coelacanth, *Latimeria chalumnae* Smith // Biol. Bull. 1971. Vol. 141. P. 553–560.
- MacLellan R.J., Tunnah L., Barnett D. et al. Chaperone roles for TMAO and HSP70 during hyposmotic stress in the spiny dogfish shark (*Squalus acanthias*) // J. Comp. Physiol. B. 2015. Vol. 185. № 7. P. 729–740. DOI: 10.1007/s00360-015-0916-6.
- Mandrup-Poulsen J. Changes in selected blood serum constituents, as a function of salinity variations, in the marine elasmobranch, *Sphyrna tiburo* // Comp. Biochem. Physiol. A. 1981. Vol. 70. P. 127–131.
- Mashino T., Fridovich I. Effects of urea and trimethylamine-N-oxide on enzyme activity and stability // Arch. Biochem. Biophys. 1987. Vol. 258. № 2. P. 356–360. DOI: 10.1016/0003-9861(87)90355-9.
- Nasralla M., Laurent H., Alderman O.L.G. et al. Trimethylamine-N-oxide depletes urea in a peptide solvation shell // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2024. Vol. 121. № 14. P. e2317825121. DOI: 10.1073/pnas.2317825121.
- Norris E.R., Benoit G.J. Studies on trimethylamine oxide: I. Occurrence of trimethylamine oxide in marine organisms // J. Biol. Chem. 1945. Vol. 158. P. 433–438. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)43148-1.

- Palmer H.R., Bedford J.J., Leader J.P., Smith R.A. 31P and 1H NMR studies of the effect of the counteracting osmolyte trimethylamine-N-oxide on interactions of urea with ribonuclease A // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. № 36. P. 27708–27711. DOI: 10.1074/jbc.M003550200.
- Pillans R.D., Anderson W.G., Good J.P. et al. Plasma and erythrocyte solute properties of juvenile bull sharks, *Carcharhinus leucas*, acutely exposed to increasing environmental salinity // J. Exp. Mar. Biol. Ecol. 2006. Vol. 331. P. 145–157. DOI: 10.1016/j.jembe.2005.10.013.
- Pillans R.D., Good J.P., Anderson W.G. et al. Freshwater to seawater acclimation of juvenile bull sharks (*Carcharhinus leucas*): plasma osmolytes and Na⁺/K⁺-ATPase activity in gill, rectal gland, kidney and intestine // J. Comp. Physiol. B. 2005. Vol. 175. № 1. P. 37–44. DOI: 10.1007/s00360-004-0460-2.
- Pollard A., Wyn Jones R.G. Enzyme activities in concentrated solutions of glycinebetaine and other solutes // Planta. 1979. Vol. 144. № 3. P. 291–298. DOI: 10.1007/BF00388772.
- Read L.J. Urea and trimethylamine oxide levels in elasmobranch embryos // Biol. Bull. 1968. Vol. 135. № 3. P. 537–547. DOI: 10.2307/1539716.
- Robertson J.D. Osmotic constituents of the blood plasma and parietal muscle of *Squalus acanthias* L. // Biol. Bull. 1975. Vol. 148. № 2. P. 303–319. DOI: 10.2307/1540549.
- Robertson J.D. Osmotic constituents of the blood-plasma and parietal muscle of *Scyliorhinus canicula* (L) // Comp. Biochem. Physiol. A. 1989. Vol. 93. P. 799–880. DOI: 10.1016/0300-9629(89)90504-5.
- Rudolph A.S., Crowe J.H., Crowe L.M. Effects of three stabilizing agents — proline, betaine, and trehalose — on membrane phospholipids // Arch. Biochem. Biophys. 1986. Vol. 245. № 1. P. 134–143. DOI: 10.1016/0003-9861(86)90197-9.
- Samerotte A.L., Drazen J.C., Brand G.L. et al. Correlation of trimethylamine oxide and habitat depth within and among species of teleost fish: an analysis of causation // Physiol. Biochem. Zool. 2007. Vol. 80. № 2. P. 197–208. DOI: 10.1086/510566.
- Samuelsson L.M., Bedford J.J., Smith R.A., Leader J.P. A comparison of the counteracting effects of glycine betaine and TMAO on the activity of RNase A in aqueous urea solution // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2005. Vol. 141. № 1. P. 22–28. DOI: 10.1016/j.cbpb.2005.03.004.
- Santoro M.M., Liu Y., Khan S.M. et al. Increased thermal stability of proteins in the presence of naturally occurring osmolytes // Biochemistry. 1992. Vol. 31. № 23. P. 5278–5283. DOI: 10.1021/bi00138a006.
- Seibel B.A., Walsh P.J. Trimethylamine oxide accumulation in marine animals: relationship to acylglycerol storage // J. Exp. Biol. 2002. Vol. 205 (Pt 3). P. 297–306. DOI: 10.1242/jeb.205.3.297.
- Shakhman Y., Shumilin I., Harries D. Urea counteracts trimethylamine N-oxide (TMAO) compaction of lipid membranes by modifying van der Waals interactions // J. Colloid Interface Sci. 2023. Vol. 629 (Pt A). P. 165–172. DOI: 10.1016/j.jcis.2022.08.123.
- Schlenk D. Occurrence of flavin-containing monooxygenases in non-mammalian eukaryotic organisms // Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol. 1998. Vol. 121. P. 185–195. DOI: 10.1016/s0742-8413(98)10060-9.
- Schlenk D., Li-Schlenk R. Characterization of liver flavin-containing monooxygenase of the dogfish shark (*Squalus acanthias*) and partial purification of liver flavin-containing monooxygenase of the silky shark (*Carcharhinus falciformis*) // Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. 1994. Vol. 109. № 4. P. 655–664. DOI: 10.1016/0305-0491(94)90128-7.
- Singh L.R., Poddar N.K., Dar T.A., Kumar R., Ahmad F. Protein and DNA destabilization by osmolytes: the other side of the coin // Life Sci. 2011. Vol. 88. P. 117–125. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.10.020.
- Somero G.N. Protons, osmolytes, and fitness of internal milieu for protein function // Am. J. Physiol. 1986. Vol. 251 (Pt 2). P. R197–R213. DOI: 10.1152/ajpregu.1986.251.2.R197.
- Stasiulewicz M., Panuszko A., Smiechowski M. et al. Effect of urea and glycine betaine on the hydration sphere of model molecules for the surface features of proteins // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 324. P. 115090. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.115090.
- Steele S.L., Yancey P.H., Wright P.A. Dogmas and controversies in the handling of nitrogenous wastes: osmoregulation during early embryonic development in the marine little skate *Raja erinacea*; response to changes in external salinity // J. Exp. Biol. 2004. Vol. 207 (Pt 12). P. 2021–2031. DOI: 10.1242/jeb.00959.
- Steele S.L., Yancey P.H., Wright P.A. The little skate *Raja erinacea* exhibits an extrahepatic ornithine urea cycle in the muscle and modulates nitrogen metabolism during low-salinity challenge // Physiol. Biochem. Zool. 2005. Vol. 78. № 2. P. 216–226. DOI: 10.1086/427052.
- Street T.O., Bolen D.W., Rose G.D. A molecular mechanism for osmolyte-induced protein stability // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. № 38. P. 13997–14002. DOI: 10.1073/pnas.0606236103.
- Su Z., Dias C. Individual and combined effects of urea and trimethylamine N-oxide (TMAO) on protein structures // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 293. P. 111443. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.111443.
- Sulikowski J.A., Treberg J.R., Howell W.H. Fluid regulation and physiological adjustments in the winter skate, *Leucoraja ocellata*, following exposure to reduced environmental salinities // Environ. Biol. Fish. 2003. Vol. 66. № 4. P. 339–348. DOI: 10.1023/A:1023918231020.
- Tam W.L., Wong W.P., Loong A.M. et al. The osmotic response of the Asian freshwater stingray (*Himantura signifer*) to increased salinity: a comparison with marine (*Taeniura lymma*) and Amazonian freshwater (*Potamotrygon motoro*) stingrays // J. Exp. Biol. 2003. Vol. 206 (Pt 17). P. 2931–2940. DOI: 10.1242/jeb.00510.

- Thorson T.B. Freshwater stingrays, *Potamotrygon* spp.: failure to concentrate urea when exposed to saline medium // Life Sci. II. 1970. Vol. 9. № 15. P. 893–900. DOI: 10.1016/0024-3205(70)90059-7.
- Thorson T.B., Cowan C.M., Watson D.E. Potamotrygon spp.: elasmobranchs with low urea content // Science. 1967. Vol. 158. № 3799. P. 375–377. DOI: 10.1126/science.158.3799.375.
- Thorson T.B., Cowan C.M., Watson D.E. Body fluid solutes of juveniles and adults of the euryhaline bullshark *Carcharias leucas* from freshwater and saline environments // Physiol. Zool. 1973. Vol. 46. № 1. P. 29–42. DOI: 10.1086/physzool.46.1.30152514.
- Treberg J.R., Driedzic W.R. Elevated levels of trimethylamine oxide in deep-sea fish: evidence for synthesis and inter-tissue physiological importance // J. Exp. Zool. 2002. Vol. 293. № 1. P. 39–45. DOI: 10.1002/jez.10109.
- Treberg J.R., Driedzic W.R. Maintenance and accumulation of trimethylamine oxide by winter skate (*Leucoraja ocellata*): reliance on low whole animal losses rather than synthesis // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. Vol. 291. № 6. P. R1790–R1798. DOI: 10.1152/ajpregu.00150.2006.
- Treberg J.R., Driedzic W.R. The accumulation and synthesis of betaine in winter skate (*Leucoraja ocellata*) // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2007. Vol. 147. № 2. P. 475–483. DOI: 10.1016/j.cbpa.2007.01.028.
- Treberg J.R., Speers-Roesch B., Piermarini P.M., Ip Y.K., Ballantyne J.S., Driedzic W.R. The accumulation of methylamine counteracting solutes in elasmobranchs with differing levels of urea: a comparison of marine and freshwater species // J. Exp. Biol. 2006. Vol. 209 (Pt 5). P. 860–870. DOI: 10.1242/jeb.02055.
- Velankar N.K., Govindan T.K. A preliminary study of the distribution of non-protein nitrogen in some marine fishes and invertebrates // Proc. Indian Acad. Sci. 1958. Vol. 47. P. 202–209. DOI: 10.1007/BF03051563.
- Wilson E.D., McGuinn M.R., Goldstein L. Trimethylamine oxide transport across plasma membranes of elasmobranch erythrocytes // J. Exp. Zool. 1999. Vol. 284. № 6. P. 605–609. DOI: 10.1002/(sici)1097-010x(19991101)284:6<605::aid-jez1>3.0.co;2-7.
- Yancey P.H. Nitrogen compounds as osmolytes // Fish Physiol. 2001. Vol. 20. P. 309–341. DOI: 10.1016/S1546-5098(01)20010-7.
- Yancey P.H. Organic osmotic effectors in cartilaginous fishes // Transport processes, ionic- and osmoregulation (ed. by R. Gilles and M. Gilles-Baillien) Proceedings in Life Sciences. Berlin, Heidelberg: Springer, 1985. P. 424–436. DOI: 10.1007/978-3-642-70613-4_36.
- Yancey P.H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses // J. Exp. Biol. 2005. Vol. 208. P. 2819–2830. DOI: 10.1242/jeb.01730.
- Yancey P.H., Blake W.R., Conley J. Unusual organic osmolytes in deep-sea animals: adaptations to hydrostatic pressure and other perturbants // Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol. 2002. Vol. 133. № 3. P. 667–676. DOI: 10.1016/s1095-6433(02)00182-4.
- Yancey P.H., Clark M.E., Hand S.C., Bowlus R.D., Somero G.N. Living with water stress: evolution of osmolyte systems // Science. 1982. Vol. 217. № 24. P. 1214–1222. DOI: 10.1126/science.7112124.
- Yancey P.H., Geringer M.E., Drazen J.C., Rowden A.A., Jamieson A. Marine fish may be biochemically constrained from inhabiting the deepest ocean depths // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111. № 12. P. 4461–4465. DOI: 10.1073/pnas.1322003111.
- Yancey P.H., Rhea M.D., Kemp K.M., Bailey D.M. Trimethylamine oxide, betaine and other osmolytes in deep-sea animals: depth trends and effects on enzymes under hydrostatic pressure // Cell. Mol. Biol. 2004. Vol. 50. № 4. P. 371–376.
- Yancey P.H., Siebenaller J.F. Trimethylamine oxide stabilizes teleost and mammalian lactate dehydrogenases against inactivation by hydrostatic pressure and trypsinolysis // J. Exp. Biol. 1999. Vol. 202 (Pt 24). P. 3597–3603. DOI: 10.1242/jeb.202.24.3597.
- Yancey P.H., Somero G.N. Counteraction of urea destabilization of protein structure by methylamine osmoregulatory compounds of elasmobranch fishes // Biochem. J. 1979. Vol. 183. P. 317–323. DOI: 10.1042/bj1830317.
- Yancey P.H., Somero G.N. Methylamine osmoregulatory solutes of elasmobranch fishes counteract urea inhibition of enzymes // J. Exp. Zool. 1980. Vol. 212. P. 205–213.
- Yancey P.H., Speers-Roesch B., Atchinson S. et al. Osmolyte Adjustments as a Pressure Adaptation in Deep-Sea Chondrichthyan Fishes: An Intraspecific Test in Arctic Skates (*Amblyraja hyperborea*) along a Depth Gradient // Physiol. Biochem. Zool. 2018. Vol. 91. № 2. P. 788–796. DOI: 10.1086/696157.
- Zou Q., Bennion B.J., Daggett V., Murphy K.P. The molecular mechanism of stabilization of proteins by TMAO and its ability to counteract the effects of urea // J. Am. Chem. Soc. 2002. Vol. 124. № 7. P. 1192–1202. DOI: 10.1021/ja004206b.

REFERENCES

- Filippova A.E. The Role of free amino acids in maintenance of the osmotic homeostasis of fishes. *Transactions of Papanin Institute for Biology of Inland Waters RAS*, 2023, vol. 104, no. 107, pp. 30–49. doi: 10.47021/0320-3557-2024-30-49. (In Russian)
- An N., Wang H., Li J. et al. The characteristics of trimethylamine N-oxide content in different classes of marine animals over the coastal and offshore areas of China. *Mar. Pollut. Bull.*, 2023, vol. 197, p. 115706. doi: 10.1016/j.marpolbul.2023.115706.

- Anderson W.G., Nawata C.M., Wood C.M. et al. Body fluid osmolytes and urea and ammonia flux in the colon of two chondrichthyan fishes, the ratfish, *Hydrolagus colliei*, and spiny dogfish, *Squalus acanthias*. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 2012, vol. 161, no. 1, pp. 27–35. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.08.017.
- Andreeva A.M. Structural and functional organization of fish blood proteins. Nova Science Publishers, Inc. New York, 2012. 188 p.
- Arakawa T., Timasheff S.N. Preferential interactions of proteins with solvent components in aqueous amino acid solutions. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1983, vol. 224, no. 1, pp. 169–177. doi: 10.1016/0003-9861(83)90201-1.
- Arakawa T., Timasheff S.N. The stabilization of proteins by osmolytes. *Biophys. J.*, 1985, vol. 47, pp. 411–414. doi: 10.1016/S0006-3495(85)83932-1.
- Athawale M.V., Dordick J.S., Garde S. Osmolyte trimethylamine-N-oxide does not affect the strength of hydrophobic interactions: origin of osmolyte compatibility. *Biophys. J.*, 2005, vol. 89, no. 2, pp. 858–866. doi: 10.1529/biophysj.104.056671.
- Baker J.R., Struempfer A., Chaykin S. A comparative study of trimethylamine-N-oxide biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1963, vol. 71, pp. 58–64. doi: 10.1016/0006-3002(63)90985-5.
- Ballantyne J.S. Jaws: The inside story. The metabolism of elasmobranch fishes. *Comp. Biochem. Physiol. B.*, 1997, vol. 118, no. 4, pp. 703–742. doi: 10.1016/s0305-0491(97)00272-1.
- Ballantyne J.S. Some of the most interesting things we know, and don't know, about the biochemistry and physiology of elasmobranch fishes (sharks, skates and rays). *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 2016, vol. 199, pp. 21–28. doi: 10.1016/j.cbpb.2016.03.005.
- Ballantyne J.S., Fraser D.I. Euryhaline Elasmobranchs. *Fish Physiol.*, 2012, vol. 32, pp. 125–198. doi: 10.1016/B978-0-12-396951-4.00004-9.
- ^aBallantyne J.S., Moon T.W. Solute effects on mitochondria from an elasmobranch (*Raja erinacea*) and a teleost (*Pseudopleuronectes americanus*). *J. Exp. Zool.*, 1986, vol. 239, no. 3, pp. 319–328. doi: 10.1002/jez.1402390303.
- ^bBallantyne J.S., Moon T.W. The effects of urea, trimethylamine oxide and ionic strength on the oxidation of acyl carnitines by mitochondria isolated from the liver of the Little Skate *Raja erinacea*. *J. Comp. Physiol. B.*, 1986, vol. 156, pp. 845–851. doi: 10.1007/BF00694260.
- Ballantyne J.S., Moyes C., Moon T.W. Osmolarity affects oxidation of sarcosine by isolated hepatocytes and mitochondria from a euryhaline elasmobranch. *J. Exp. Zool.*, 1986, vol. 238, pp. 267–271. doi: 10.1002/jez.1402380217.
- Barton K.N., Buhr M.M., Ballantyne J.S. Effects of urea and trimethylamine N-oxide on fluidity of liposomes and membranes of an elasmobranch. *Am. J. Physiol.*, 1999, vol. 276, no. 2, pp. R397–R406. doi: 10.1152/ajpregu.1999.276.2.R397.
- Bedford J.J. The composition of the fluid compartments of two chondrichthyans, *Callorhynchus milli* and *Squalus acanthias*. *Comp. Biochem. Physiol. A.*, 1983, vol. 76, pp. 75–80. doi: 10.1016/0300-9629(83)90295-5.
- Bedford J.J., Harper J.L., Leader J.P. et al. Betaine is the principal counteracting osmolyte in tissues of the elephant fish, *Callorhynchus milli* (Elasmobranchii, Holocephali). *Comp. Biochem. Physiol. B.*, 1998a, vol. 119, pp. 521–526.
- Bedford J., Harper J., Leader J., Smith R.A.J. Identification and measurement of methylamines in elasmobranch tissues using proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) spectroscopy. *J. Comp. Physiol. B.*, 1998b, vol. 168, pp. 123–131. doi: 10.1007/s003600050128.
- Bockus A.B. A study of the regulatory and environmental factors affecting trimethylamine oxide accumulation in marine organisms. *Open Access Dissertations*. University of Rhode Island, 2016, paper 513. 158 p. doi: 10.23860/diss-bockus-abigail-2016.
- Bockus A.B., Seibel B.A. Trimethylamine oxide accumulation as a function of depth in Hawaiian mid-water fishes. *Deep. Sea. Res. Part I*, 2016, vol. 112, pp. 37–44. doi: 10.1016/j.dsr.2016.03.005.
- Bockus A.B., Seibel B.A. Synthetic capacity does not predict elasmobranchs' ability to maintain trimethylamine oxide without a dietary contribution. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 2018, vol. 217, pp. 35–42. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.12.008.
- Bolen D.W. Protein stabilization by naturally occurring osmolytes. *Methods Mol. Biol.*, 2001, vol. 168, pp. 17–36. doi: 10.1385/1-59259-193-0:017.
- Bolen D.W., Rose G.D. Structure and energetics of the hydrogen-bonded backbone in protein folding. *Annu. Rev. Biochem.*, 2008, vol. 77, pp. 339–362. doi: 10.1146/annurev.biochem.77.061306.131357.
- Boyd T.A., Cha C.J., Forster R.P., Goldstein L. Free amino acids in tissues of the skate *Raja erinacea* and the stingray *Dasyatis sabina*: effects of environmental dilution. *J. Exp. Zool.*, 1977, vol. 199, no. 3, pp. 435–442. doi: 10.1002/jez.1401990318.
- Burg M.B., Kwon E.D., Peters E.M. Glycerophosphocholine and betaine counteract the effect of urea on pyruvate kinase. *Kidney Int. Suppl.*, 1996, vol. 57, pp. S100–S104.
- Burg M.B., Peters E.M. Effects of glycine betaine and glycerophosphocholine on thermal stability of ribonuclease. *Am. J. Physiol.*, 1998, vol. 274, no. 4, pp. F762–F765. doi: 10.1152/ajprenal.1998.274.4.F762.
- Cohen J.J., Krupp M.A., Chidsey C.A. 3rd. Renal conservation of trimethylamine oxide by the spiny dogfish, *Squalus acanthias*. *Am. J. Physiol.*, 1958, vol. 194, no. 2, pp. 229–235. doi: 10.1152/ajplegacy.1958.194.2.229.
- Cooper A., Morris S. Osmotic, ionic and haematological response of the Port Jackson shark *Heterodontus portusjacksoni* and the common stingaree *Trygonoptera testacea* upon exposure to diluted seawater. *Mar. Biol.*, 1998, vol. 132, pp. 29–42. doi: 10.1007/s002270050369.

- Deck C.A., Bockus A.B., Seibel B.A., Walsh P.J. Effects of short-term hyper- and hypo-osmotic exposure on the osmoregulatory strategy of unfed North Pacific spiny dogfish (*Squalus suckleyi*). *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 2016, vol. 193, pp. 29–35. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.004.
- Doolittle R.F., Thomas C., Stone W.Jr. Osmotic pressure and aqueous humor formation in dogfish. *Science*, 1960, vol. 132, no. 3418, pp. 36–37. doi: 10.1126/science.132.3418.36.
- Dyer W.J. Amines in fish muscle. VI. Trimethylamine oxide content of fish and marine invertebrates. *J. Fish. Res. Bd. Can.*, 1952, vol. 8, no. 5, pp. 314–324. doi: 10.1139/f50-020.
- Edwards S.L., Marshall W.S. Principles and patterns of osmoregulation and euryhalinity in fishes. *Fish. Physiol.*, 2012, vol. 32, pp. 1–44. doi: 10.1016/B978-0-12-396951-4.00001-3.
- Evans D.H. Osmotic, ionic and nitrogenous-waste balance | Osmoregulation in Fishes: An Introduction. *Encyclopedia of Fish Physiology*, 2011, vol. 2, pp. 1348–1353. doi: 10.1016/B978-0-12-374553-8.00210-0.
- Fedotova M. Compatible osmolytes-bioprotectants: is there a common link between their hydration and their protective action under abiotic stresses? *J. Mol. Liq.*, 2019, vol. 292, p. 111339. doi: 10.1016/j.molliq.2019.111339.
- Fedotova M., Kruchinin S., Chuev G. Hydration structure of osmolyte TMAO: concentration/pressure-induced response. *New J. Chem.*, 2017, vol. 41, pp. 1219–1228. doi: 10.1039/C6NJ03296F.
- Felitsky D.J., Cannon J.G., Capp M.W. et al. The exclusion of glycine betaine from anionic biopolymer surface: why glycine betaine is an effective osmoprotectant but also a compatible solute. *Biochemistry*, 2004, vol. 43, no. 46, pp. 14732–14743. doi: 10.1021/bi049115w.
- Figuroa-Soto C.G., Valenzuela-Soto E.M. Glycine betaine rather than acting only as an osmolyte also plays a role as regulator in cellular metabolism. *Biochimie*, 2018, vol. 147, pp. 89–97. doi: 10.1016/j.biochi.2018.01.002.
- Forster R.P., Goldstein L. Intracellular osmoregulatory role of amino acids and urea in marine elasmobranchs. *Am. J. Physiol.*, 1976, vol. 230, no. 4, pp. 925–931. doi: 10.1152/ajplegacy.1976.230.4.925.
- Gillett M.B., Suko J.R., Santoso F.O., Yancey P.H. Elevated levels of trimethylamine oxide in muscles of deep-sea gadiform teleosts. *J. Exp. Zool.*, 1997, vol. 279, pp. 386–391.
- Goldstein L., Dewitt-Harley S. Trimethylamine oxidase of nurse shark liver and its relation to mammalian mixed function amine oxidase. *Comp. Biochem. Physiol. B.*, 1973, vol. 45, no. 4, pp. 895–903. doi: 10.1016/0305-0491(73)90150-8.
- Goldstein L., Forster R.P. Osmoregulation and urea metabolism in the little skate *Raja erinacea*. *Am. J. Physiol.*, 1971, vol. 220, no. 3, pp. 742–746. doi: 10.1152/ajplegacy.1971.220.3.742.
- Goldstein L., Funkhouser D. Biosynthesis of trimethylamine oxide in the nurse shark, *Ginglymostoma cirratum*. *Comp. Biochem. Physiol. A. Comp. Physiol.*, 1972, vol. 42, no. 1, pp. 51–57. doi: 10.1016/0300-9629(72)90365-9.
- Goldstein L., Harley-DeWitt S., Forster R.P. Activities of ornithine-urea cycle enzymes and of trimethylamine oxidase in the coelacanth, *Latimeria chalumnae*. *Comp. Biochem. Physiol. B.*, 1973, vol. 44, no. 2, pp. 357–362. doi: 10.1016/0305-0491(73)90008-4.
- Goldstein L., Hartman S.C., Forster R.P. On the origin of trimethylamine oxide in the spiny dogfish, *Squalus acanthias*. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1967, vol. 21, no. 3, pp. 19–22. doi: 10.1016/0010-406x(67)90467-7.
- Goldstein L., Kleinzeller A. Cell volume regulation in lower vertebrates. *Curr. Top. Membr. Transp.*, 1987, vol. 30, pp. 181–203.
- Goldstein L., Oppelt W.W., Maren T.H. Osmotic regulation and urea metabolism in the lemon shark *Negaprion brevirostris*. *Am. J. Physiol.*, 1968, vol. 215, no. 6, pp. 1493–1497. doi: 10.1152/ajplegacy.1968.215.6.1493.
- Goldstein L., Palatt P.J. Trimethylamine oxide excretion rates in elasmobranchs. *Am. J. Physiol.*, 1974, vol. 227, no. 6, pp. 1268–1272. doi: 10.1152/ajplegacy.1974.227.6.1268.
- Griffith R.W., Pang P.K.T., Srivastava A.K., Pickford G.E. Serum composition of freshwater stingrays (Potamotrygonidae) adapted to freshwater and dilute seawater. *Biol. Bull.*, 1973, vol. 144, no. 2, pp. 304–320. doi: 10.2307/1540010.
- Griffith R.W., Umminger B.L., Grant B.F., Pang P.K., Pickford G.E. Serum composition of the coelacanth, *Latimeria chalumnae* Smith. *J. Exp. Zool.*, 1974, vol. 187, no. 1, pp. 87–102. doi: 10.1002/jez.1401870111.
- Groninger H.S. The occurrence and significance of trimethylamine oxide in marine animals. *US Fish and Wildlife Service*, 1959, vol. 569, 22 p.
- Hammerschlag N. Osmoregulation in elasmobranchs: A review for fish biologists, behaviourists and ecologists. *Mar. Freshw. Behav. Physiol.*, 2006, vol. 39, pp. 209–228. doi: 10.1080/10236240600815820.
- Kelly R.H., Yancey P.H. High contents of trimethylamine oxide correlating with depth in deep-sea teleost fishes, skates, and decapod crustaceans. *Biol. Bull.*, 1999, vol. 196, no. 1, pp. 18–25. doi: 10.2307/1543162.
- Kleinzeller A. Trimethylamine oxide and the maintenance of volume of dogfish shark rectal gland cells. *J. Exp. Zool.*, 1985, vol. 236, no. 1, pp. 11–17. doi: 10.1002/jez.1402360103.
- Kolhatkar A., Robertson C.E., Thistle M.E., Gamperl A.K., Currie S. Coordination of chemical (trimethylamine oxide) and molecular (heat shock protein 70) chaperone responses to heat stress in elasmobranch red blood cells. *Physiol. Biochem. Zool.*, 2014, vol. 87, no. 5, pp. 652–662. doi: 10.1086/676831.
- Koomoa D.L., Musch M.W., MacLean A.V., Goldstein L. Volume-activated trimethylamine oxide efflux in red blood cells of spiny dogfish (*Squalus acanthias*). *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001, vol. 281, no. 3, pp. R803–R810. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.3.R803.
- Kültz D., Li J., Paguio D., Pham T., Eidsaa M., Almaas E. Population-specific renal proteomes of marine and freshwater three-spined sticklebacks. *J. Proteomics*, 2016, vol. 135, pp. 112–131. doi: 10.1016/j.jprot.2015.10.002.

- Kumar N., Kishore N. Mechanistic insights into osmolyte action in protein stabilization under harsh conditions: N-methylacetamide in glycine betaine-urea mixture. *Chem. Phys.*, 2014, vol. 443, pp. 133–141. doi: 10.1016/j.chemphys.2014.09.010.
- Kumar R. Role of naturally occurring osmolytes in protein folding and stability. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2009, vol. 491, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.abb.2009.09.007.
- Kumar R., Serrette J.M., Khan S.H., Miller A.L., Thompson E.B. Effects of different osmolytes on the induced folding of the N-terminal activation domain (AF1) of the glucocorticoid receptor. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2007, vol. 465, pp. 452–460. doi: 10.1016/j.abb.2007.06.019.
- Kumar R., Serrette J.M., Thompson E.B. Osmolyte-induced folding enhances tryptic enzyme activity. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2005, vol. 436, no. 1, pp. 78–82. doi: 10.1016/j.abb.2005.01.008.
- Laxson C.J., Condon N.E., Drazen J.C., Yancey P.H. Decreasing urea:trimethylamine N-oxide ratios with depth in chondrichthyes: a physiological depth limit? *Physiol. Biochem. Zool.*, 2011, vol. 84, no. 5, pp. 494–505. doi: 10.1086/661774.
- Leech A.R., Goldstein L. β -Alanine oxidation in the liver of the little skate, *Raja erinacea*. *J. Exp. Zool.*, 1983, vol. 225, pp. 9–14.
- Liao Y.T., Manson A.C., DeLyser M.R., Noid W.G., Cremer P.S. Trimethylamine N-oxide stabilizes proteins via a distinct mechanism compared with betaine and glycine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 10, pp. 2479–2484. doi: 10.1073/pnas.1614609114.
- Lin T.Y., Timasheff S.N. Why do some organisms use a urea-methylamine mixture as osmolyte? Thermodynamic compensation of urea and trimethylamine N-oxide interactions with protein. *Biochemistry*, 1994, vol. 33, no. 42, pp. 12695–12701. doi: 10.1021/bi00208a021.
- Lutz P.L., Robertson J.D. Osmotic constituents of the coelacanth, *Latimeria chalumnae* Smith. *Biol. Bull.*, 1971, vol. 141, pp. 553–560.
- MacLellan R.J., Tunnah L., Barnett D. et al. Chaperone roles for TMAO and HSP70 during hyposmotic stress in the spiny dogfish shark (*Squalus acanthias*). *J. Comp. Physiol. B.*, 2015, vol. 185, no. 7, pp. 729–740. doi: 10.1007/s00360-015-0916-6.
- Mandrup-Poulsen J. 1981. Changes in selected blood serum constituents, as a function of salinity variations, in the marine elasmobranch, *Sphyrna tiburo*. *Comp. Biochem. Physiol. A.*, vol. 70, pp. 127–131.
- Mashino T., Fridovich I. Effects of urea and trimethylamine-N-oxide on enzyme activity and stability. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1987, vol. 258, no. 2, pp. 356–360. doi: 10.1016/0003-9861(87)90355-9.
- Nasralla M., Laurent H., Alderman O.L.G., Headen T.F., Dougan L. Trimethylamine-N-oxide depletes urea in a peptide solvation shell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2024, vol. 121, no. 14, p. e2317825121. doi: 10.1073/pnas.2317825121.
- Norris E.R., Benoit G.J. Studies on trimethylamine oxide: I. Occurrence of trimethylamine oxide in marine organisms. *J. Biol. Chem.*, 1945, vol. 158, pp. 433–438. doi: 10.1016/S0021-9258(18)43148-1.
- Palmer H.R., Bedford J.J., Leader J.P., Smith R.A. ³¹P and ¹H NMR studies of the effect of the counteracting osmolyte trimethylamine-N-oxide on interactions of urea with ribonuclease A. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 36, pp. 27708–27711. doi: 10.1074/jbc.M003550200.
- Pillans R.D., Anderson W.G., Good J.P. et al. Plasma and erythrocyte solute properties of juvenile bull sharks, *Carcharhinus leucas*, acutely exposed to increasing environmental salinity. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, 2006, vol. 331, pp. 145–157. doi: 10.1016/j.jembe.2005.10.013.
- Pillans R.D., Good J.P., Anderson W.G. et al. Freshwater to seawater acclimation of juvenile bull sharks (*Carcharhinus leucas*): plasma osmolytes and Na⁺/K⁺-ATPase activity in gill, rectal gland, kidney and intestine. *J. Comp. Physiol. B.*, 2005, vol. 175, no. 1, pp. 37–44. doi: 10.1007/s00360-004-0460-2.
- Pollard A., Wyn Jones R.G. Enzyme activities in concentrated solutions of glycinebetaine and other solutes. *Planta*, 1979, vol. 144, no. 3, pp. 291–298. doi: 10.1007/BF00388772.
- Read L.J. Urea and trimethylamine oxide levels in elasmobranch embryos. *Biol. Bull.*, 1968, vol. 135, no. 3, pp. 537–547. doi: 10.2307/1539716.
- Robertson J.D. Osmotic constituents of the blood plasma and parietal muscle of *Squalus acanthias* L. *Biol. Bull.*, 1975, vol. 148, no. 2, pp. 303–319. doi: 10.2307/1540549.
- Robertson J.D. Osmotic constituents of the blood-plasma and parietal muscle of *Scyliorhinus canicula* (L.). *Comp. Biochem. Physiol. A.*, 1989, vol. 93, pp. 799–880. doi: 10.1016/0300-9629(89)90504-5.
- Rudolph A.S., Crowe J.H., Crowe L.M. Effects of three stabilizing agents — proline, betaine, and trehalose — on membrane phospholipids. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1986, vol. 245, no. 1, pp. 134–143. doi: 10.1016/0003-9861(86)90197-9.
- Samerotte A.L., Drazen J.C., Brand G.L. et al. Correlation of trimethylamine oxide and habitat depth within and among species of teleost fish: an analysis of causation. *Physiol. Biochem. Zool.*, 2007, vol. 80, no. 2, pp. 197–208. doi: 10.1086/510566.
- Samuelsson L.M., Bedford J.J., Smith R.A., Leader J.P. A comparison of the counteracting effects of glycine betaine and TMAO on the activity of RNase A in aqueous urea solution. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 2005, vol. 141, no. 1, pp. 22–28. doi: 10.1016/j.cbpb.2005.03.004.
- Santoro M.M., Liu Y., Khan S.M. et al. Increased thermal stability of proteins in the presence of naturally occurring osmolytes. *Biochemistry*, 1992, vol. 31, no. 23, pp. 5278–5283. doi: 10.1021/bi00138a006.
- Seibel B.A., Walsh P.J. Trimethylamine oxide accumulation in marine animals: relationship to acylglycerol storage. *J. Exp. Biol.*, 2002, vol. 205 (Pt 3), pp. 297–306. doi: 10.1242/jeb.205.3.297.

- Shakhman Y., Shumilin I., Harries D. Urea counteracts trimethylamine N-oxide (TMAO) compaction of lipid membranes by modifying van der Waals interactions. *J. Colloid Interface Sci.*, 2023, vol. 629 (Pt A), pp. 165–172. doi: 10.1016/j.jcis.2022.08.123.
- Schlenk D. Occurrence of flavin-containing monooxygenases in non-mammalian eukaryotic organisms. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, 1998, vol. 121, pp. 185–195. doi: 10.1016/s0742-8413(98)10060-9.
- Schlenk D., Li-Schlenk R. Characterization of liver flavin-containing monooxygenase of the dogfish shark (*Squalus acanthias*) and partial purification of liver flavin-containing monooxygenase of the silky shark (*Carcharhinus falciformis*). *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.*, 1994, vol. 109, no. 4, pp. 655–664. doi: 10.1016/0305-0491(94)90128-7.
- Singh L.R., Poddar N.K., Dar T.A. et al. Protein and DNA destabilization by osmolytes: the other side of the coin. *Life Sci.*, 2011, vol. 88, pp. 117–125. doi: 10.1016/j.lfs.2010.10.020.
- Somero G.N. Protons, osmolytes, and fitness of internal milieu for protein function. *Am. J. Physiol.*, 1986, vol. 251 (Pt 2), pp. R197–R.213. doi: 10.1152/ajpregu.1986.251.2.R197.
- Stasiulewicz M., Panuszko A., Smiechowski M. et al. Effect of urea and glycine betaine on the hydration sphere of model molecules for the surface features of proteins. *J. Mol. Liq.*, 2020, vol. 324, p. 115090. doi: 10.1016/j.molliq.2020.115090.
- Steele S.L., Yancey P.H., Wright P.A. Dogmas and controversies in the handling of nitrogenous wastes: osmoregulation during early embryonic development in the marine little skate *Raja erinacea*; response to changes in external salinity. *J. Exp. Biol.*, 2004, vol. 207 (Pt 12), pp. 2021–2031. doi: 10.1242/jeb.00959.
- Steele S.L., Yancey P.H., Wright P.A. The little skate *Raja erinacea* exhibits an extrahepatic ornithine urea cycle in the muscle and modulates nitrogen metabolism during low-salinity challenge. *Physiol. Biochem. Zool.*, 2005, vol. 78, no. 2, pp. 216–226. doi: 10.1086/427052.
- Street T.O., Bolen D.W., Rose G.D. A molecular mechanism for osmolyte-induced protein stability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 38, pp. 13997–14002. doi: 10.1073/pnas.0606236103.
- Su Z., Dias C. Individual and combined effects of urea and trimethylamine N-oxide (TMAO) on protein structures. *J. Mol. Liq.*, 2019, vol. 293, p. 111443. doi: 10.1016/j.molliq.2019.111443.
- Sulikowski J.A., Treberg J.R., Howell W.H. Fluid regulation and physiological adjustments in the winter skate, *Leucoraja ocellata*, following exposure to reduced environmental salinities. *Environ Biol. Fish.*, 2003, vol. 66, no. 4, pp. 339–348. doi: 10.1023/A:1023918231020.
- Tam W.L., Wong W.P., Loong A.M. et al. The osmotic response of the Asian freshwater stingray (*Himantura signifer*) to increased salinity: a comparison with marine (*Taeniura lymma*) and Amazonian freshwater (*Potamotrygon motoro*) stingrays. *J. Exp. Biol.*, 2003, vol. 206 (Pt 17), pp. 2931–2940. doi: 10.1242/jeb.00510.
- Thorson T.B. Freshwater stingrays, *Potamotrygon* spp.: failure to concentrate urea when exposed to saline medium. *Life Sci. II*, 1970, vol. 9, no. 15, pp. 893–900. doi: 10.1016/0024-3205(70)90059-7.
- Thorson T.B., Cowan C.M., Watson D.E. *Potamotrygon* spp.: elasmobranchs with low urea content. *Science*, 1967, vol. 158, no. 3799, pp. 375–377. doi: 10.1126/science.158.3799.375.
- Thorson T.B., Cowan C.M., Watson D.E. Body fluid solutes of juveniles and adults of the euryhaline bullshark *Carcharhinus leucas* from freshwater and saline environments. *Physiol. Zool.*, 1973, vol. 46, no. 1, pp. 29–42. doi: 10.1086/physzool.46.1.30152514.
- Treberg J.R., Driedzic W.R. Elevated levels of trimethylamine oxide in deep-sea fish: evidence for synthesis and inter-tissue physiological importance. *J. Exp. Zool.*, 2002, vol. 293, no. 1, pp. 39–45. doi: 10.1002/jez.10109.
- Treberg J.R., Driedzic W.R. Maintenance and accumulation of trimethylamine oxide by winter skate (*Leucoraja ocellata*): reliance on low whole animal losses rather than synthesis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 6, pp. R1790–R1798. doi: 10.1152/ajpregu.00150.2006.
- Treberg J.R., Driedzic W.R. The accumulation and synthesis of betaine in winter skate (*Leucoraja ocellata*). *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 2007, vol. 147, no. 2, pp. 475–483. doi: 10.1016/j.cbpa.2007.01.028.
- Treberg J.R., Speers-Roesch B., Piermarini P.M., Ip Y.K., Ballantyne J.S., Driedzic W.R. The accumulation of methylamine counteracting solutes in elasmobranchs with differing levels of urea: a comparison of marine and freshwater species. *J. Exp. Biol.*, 2006, vol. 209 (Pt 5), pp. 860–870. doi: 10.1242/jeb.02055.
- Velankar N.K., Govindan T.K. A preliminary study of the distribution of non-protein nitrogen in some marine fishes and invertebrates. *Proc. Indian Acad. Sci.*, 1958, vol. 47, pp. 202–209. doi: 10.1007/BF03051563.
- Wilson E.D., McGuinn M.R., Goldstein L. Trimethylamine oxide transport across plasma membranes of elasmobranch erythrocytes. *J. Exp. Zool.*, 1999, vol. 284, no. 6, pp. 605–609. doi: 10.1002/(sici)1097-010x(19991101)284:6<605::aid-jez1>3.0.co;2-7.
- Yancey P.H. Nitrogen compounds as osmolytes. *Fish. Physiol.*, 2001, vol. 20, pp. 309–341. doi: 10.1016/S1546-5098(01)20010-7.
- Yancey P.H. Organic osmotic effectors in cartilaginous fishes. *Transport processes, ionic- and osmoregulation* (ed. by R. Gilles and M. Gilles-Baillien) *Proceedings in Life Sciences*. Berlin, Heidelberg, Springer, 1985, pp. 424–436. doi: 10.1007/978-3-642-70613-4_36.
- Yancey P.H. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. *J. Exp. Biol.*, 2005, vol. 208, pp. 2819–2830. doi: 10.1242/jeb.01730.

- Yancey P.H., Blake W.R., Conley J. Unusual organic osmolytes in deep-sea animals: adaptations to hydrostatic pressure and other perturbants. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 2002, vol. 133, no. 3, pp. 667–676. doi: 10.1016/s1095-6433(02)00182-4.
- Yancey P.H., Clark M.E., Hand S.C. et al. Living with water stress: evolution of osmolyte systems. *Science*, 1982, vol. 217, no. 24, pp. 1214–1222. doi: 10.1126/science.7112124.
- Yancey P.H., Gerringer M.E., Drazen J.C. et al. Marine fish may be biochemically constrained from inhabiting the deepest ocean depths. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, no. 12, pp. 4461–4465. doi: 10.1073/pnas.1322003111.
- Yancey P.H., Rhea M.D., Kemp K.M., Bailey D.M. Trimethylamine oxide, betaine and other osmolytes in deep-sea animals: depth trends and effects on enzymes under hydrostatic pressure. *Cell. Mol. Biol.*, 2004, vol. 50, no. 4, pp. 371–376.
- Yancey P.H., Siebenaller J.F. Trimethylamine oxide stabilizes teleost and mammalian lactate dehydrogenases against inactivation by hydrostatic pressure and trypsinolysis. *J. Exp. Biol.*, 1999, vol. 202 (Pt 24), pp. 3597–3603. doi: 10.1242/jeb.202.24.3597.
- Yancey P.H., Somero G.N. Counteraction of urea destabilization of protein structure by methylamine osmoregulatory compounds of elasmobranch fishes. *Biochem. J.*, 1979, vol. 183, pp. 317–323. doi: 10.1042/bj1830317.
- Yancey P.H., Somero G.N. Methylamine osmoregulatory solutes of elasmobranch fishes counteract urea inhibition of enzymes. *J. Exp. Zool.*, 1980, vol. 212, pp. 205–213.
- Yancey P.H., Speers-Roesch B., Atchinson S. et al. Osmolyte Adjustments as a Pressure Adaptation in Deep-Sea Chondrichthyan Fishes: An Intraspecific Test in Arctic Skates (*Amblyraja hyperborea*) along a Depth Gradient. *Physiol. Biochem. Zool.*, 2018, vol. 91, no. 2, pp. 788–796. doi: 10.1086/696157.
- Zou Q., Bennion B.J., Daggett V., Murphy K.P. The molecular mechanism of stabilization of proteins by TMAO and its ability to counteract the effects of urea. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124, no. 7, pp. 1192–1202. doi: 10.1021/ja004206b.

THE ROLE OF METHYLAMINES IN MAINTENANCE OF THE OSMOTIC HOMEOSTASIS OF CARTILAGINOUS FISHES AND COELACANTHS

A. E. Filippova

Papanin Institute for Biology of Inland Waters, Russian Academy of Sciences

152742 Borok, Russia, e-mail: antury@yandex.ru

Revised 24.04.2025

This article contains the review of existing literature considering roles methylamines in cartilaginous fishes and coelacanths, emphasizing their osmoregulatory role as “compatible osmolytes” — substances preserving biomolecules structure and function under high salinities. Methylamines presented are: trimethylamine oxide (TMAO), betaine, glycerophosphoholine (GPC) and sarcosine. Methylamines are usually used for osmoregulation by fishes accumulating urea in their bodies: those are marine cartilaginous fishes, elasmobranchs and chimaeras, and also latimeria (the only extant coelacanth). The reason is methylamines are most effective in opposing deleterious effect of urea on proteins. The main compatible osmolyte in marine elasmobranchs is TMAO, some of them also use betaine. For latimeria the literature contains data on the use of TMAO as main osmolyte. Freshwater elasmobranchs, Potamotrigonidae, do not accumulate urea or any methylamines in their bodies. Euryhaline elasmobranchs, such as *Carcharhinus leucas*, *Dasyatis sabina*, *Himantura signifer*, accumulate urea and methylamines, mainly TMAO, in seawater, but not in freshwater. GPC plays only minor role as osmolyte in fishes considered, and sarcosine is one of the main osmolytes in some skates and rays. Methylamines such as TMAO also function as depth and heat protectors, promote correct folding of many proteins. The metabolic scheme of methylamines in fish is also presented. Cartilaginous fishes have different capability of synthesizing TMAO from TMA, but all of them can synthesize betaine from choline. Latimeria seem to be capable of synthesizing TMAO. Dipnoan fishes accumulate urea under drought conditions but are not likely to accumulate methylamines as they do need inhibition of protein functions for their dormant state.

Keywords: osmotic homeostasis, fish, osmolytes, methylamines, TMAO, betaine, sarcosine, glycerophosphoholine