

Biochemiczne podłoże hipermetioninemii

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka

Metionina

- egzogeny aminokwas białkowy zawierający siarkę;
 - nie posiada grupy tiolowej, dlatego nie tworzy mostków siarczkowych –S-S–;
 - uczestniczy w reakcjach metabolicznych dostarczając grupy siarkowej;
 - uczestniczy w procesach metylacji;
 - jest odpowiedzialna za syntezę poliamin, neuroprzekaźników oraz DNA i RNA;
 - jest niezbędnym aminokwasem, odgrywa kluczową rolę jako regulator funkcji komórek.
- Jej metabolizm zachodzi głównie w wątrobie.



Metionina

- przekształca się w S-adenozylometioninę (SAM), główne źródło grup metylowych uczestniczących w transmetylacji, reakcji potrzebnej do syntezy:
 - fosfatydylocholiny,
 - kreatyny,
 - sarkozyny
 - metyloargininy.
- SAM jest donorem grup metylowych w procesach metylacji DNA,
- SAM w procesie demetylacji jest przekształcany w SAH i homocysteinę. Homocysteina może być remetylowana do metioniny lub wykorzystana w reakcjach transsulfuracji, odpowiedzialnej za syntezę glutationu.
- związana jest z hiperhomocysteinemią, z zespołem metabolicznym, z procesami oksydo-redukcyjnymi, stanami zapalnymi.



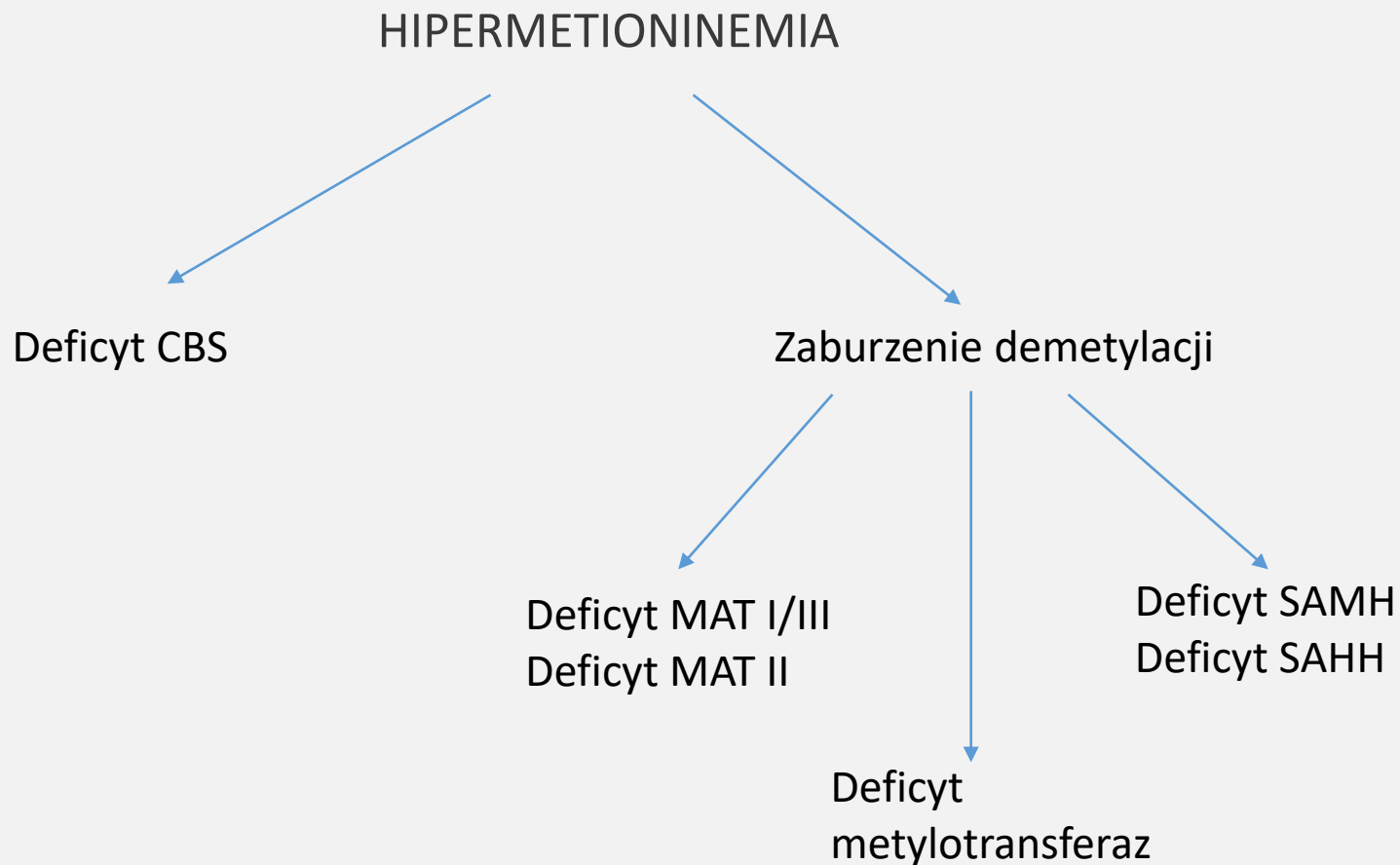
Metionina

- W pierwszym etapie cyklu metionina jest aktywowana jako donor grupy metylowej tworzącą S-adenozylometioninę (AdoMet).
- liczne metylazy katalizujące reakcje transmetylacji są odpowiedzialne za syntezę S-adenozylhomocysteiny (AdoHcy).
- S-AdoHcy jest rozszczepiana do adenozyny i homocysteiny (Hcy) w reakcji katalizowanej przez hydrolazę S-adenozylhomocysteinową (SAHH).
- Homocysteina ulega remetylacji do metioniny przy użyciu grupy metylowej 5-metylotetrahydrofolianu (MTHF) i kobalaminy w reakcji katalizowanej przez syntazę metioniny (MS).

Hipermetioninemia

- Odkryta 1970 r, głównie powiązana z deficytem CBS
- W 1977 r. zbadano aktywność MAT w biopsji wątroby
- Odkryto 3 formy enzymu MAT: MAT I i MATIII kodowane przez ten sam gen MAT 1A i MAT II kodowany przez gen MAT 2A.
- Z tych trzech izoenzymów MATIII wykazuje największe właściwości do metioniny i jest silnie stymulowane przez dimetylosulfotlenek.
- MAT I i MAT III są dominującą formą enzymu MAT w hepatocytach
- Nie znaleziono jednoznacznego różnicowania w mutacji deficytu MAT I i MAT III, dlatego przyjęta została nazwa wątrobowego MAT, jako MAT I/III.

HIPERMETIONINEMIA



Metionina

- stężenie metioniny zależy od diety, dlatego zaburzenia remetylacji i przekształcenia homocysteiny w cystationinę nie wpływa istotnie na jej obniżenie, przez co nie ma wpływu na procesy demetylacji/transmetylacji (z wyjątkiem zaburzeń metabolizmu folianów).
- zaburzenia demetylacji przyczyniają się do zwiększonego stężenia metioniny przez:
 1. deficyt MAT I/III
 2. deficyt MTs
 3. deficyt GNMT
 4. deficyt ADK

co w konsekwencji powoduje zablokowanie procesów biochemicznych uczestniczących w przemianie metioniny w homocysteinę i adenozyne.

HIPERMETIONINEMIA

1. Deficyt adenozylotransferazy metioniny (MAT)

- najczęściej wykrywany w badaniach przesiewowych noworodków
- biochemicznie - izolowane podwyższenie stężenia metioniny i obniżone stężenie SAM;
- homocysteina może być podwyższona – niewystarczająca stymulacja CBS z powodu niskiego stężenia SAM, oraz hamowania aktywności BHMT i cystationazy przez wysokie stężenie metioniny.

Metionina (H) _____ hamuje BHMT i CSE

SAM (L) _____ hamuje CBS

- często bezobjawowe zaburzenie;
- ryzyko wystąpienia objawów dla met > 800 μmol/L

(objawy neurologiczne, nieprawidłowy rozwój psychoruchowy, drgawki, dystonia, bóle głowy, problemy z uczeniem, demielinizacja)

Hipermetioninemia

- AdMet ma silne właściwości regulujące cykl metioninowy, czyli regulacja odzysku metioniny z homocysteiny
- AdMet działa poprzez dwa uzupełniające się procesy regulacyjne:
 - a/ hamowanie MTHFR w celu ograniczenia syntezy MTHF, głównego substratu cyklu remetylacji homocysteiny do metioniny
 - b/ stymulowanie aktywności CBS w celu aktywowania nieodwracalnego szlaku przemiany homocysteiny w cystationinę.

HIPERMETIONINEMIA

2. Deficyt N-metylotransferazy glicynowej (GNMT)

- biochemicznie: podwyższona metionina, SAM i SAM/SAH, prawidłowe stężenie SAH
- Patogeneza: niewystarczająca synteza cysteiny i glutationu, zaburzony proces transsulfuracji
- Klinicznie: hepatomegalia, podwyższone transaminazy



HIPERMETIONINEMIA

3. Deficyt hydrolazy SAH:

- biochemicznie: podwyższona metionina, SAM i SAH,
- Patogeneza: zaburzona synteza adenozyiny, zaburzenia energetyczne a tym samym niedobór AMP, ADP i ATP
- Klinicznie: często ciężkie objawy kliniczne; w różnych konfiguracjach; opóźnienie rozwoju psychoruchowego, nieprawidłowe funkcje poznawcze, opóźnienie mielinizacji, koagulopatia, dysfunkcja wątroby.



HIPERMETIONINEMIA

4. Deficyt kinazy adenozynowej

- **biochemicznie**: podwyższone stężenie metionina, SAM, SAH, homocysteiny i adenozyna.
- **Patogeneza**: stymulacja metabolizmu homocysteiny; hamowanie aktywności MTs przez wysokie stężenie SAM oraz zaburzona funkcja adenozyny i niedobór energii prowadzi do niedoboru AMP, ADP i ATP
- **Klinicznie**: opóźnienie psychoruchowe
 - epilepsja
 - dysmorfia
 - hipotonia
 - cholestaza



- Wszystkie metylotransferazy (MTs) są hamowane przez wysokie stężenie SAH i obniżony stosunek SAM/SAH.
 - Stężenie SAH i SAM/SAH jest regulowane przez aktywność hydrolazy SAH (SAHH) oraz stężenie homocysteiny.
 - SAM jest uniwersalnym biologicznym kofaktorem występującym we wszystkich gałęziach życia, gdzie odgrywa kluczową rolę w przenoszeniu grup metylowych do różnych biocząsteczek, w tym DNA, białek i drobnocząsteczkowych metabolitów wtórnych.
 - Proces metylacji ma zatem ważne implikacje w różnych procesach chorobowych.
- Transport grup metylowych jest katalizowany przez zależne od SAM metylotransferazy (MTs), które są zdecydowanie największą grupą enzymów zależnych od SAM.

Metionina w zaburzeniach metabolizmu SAA

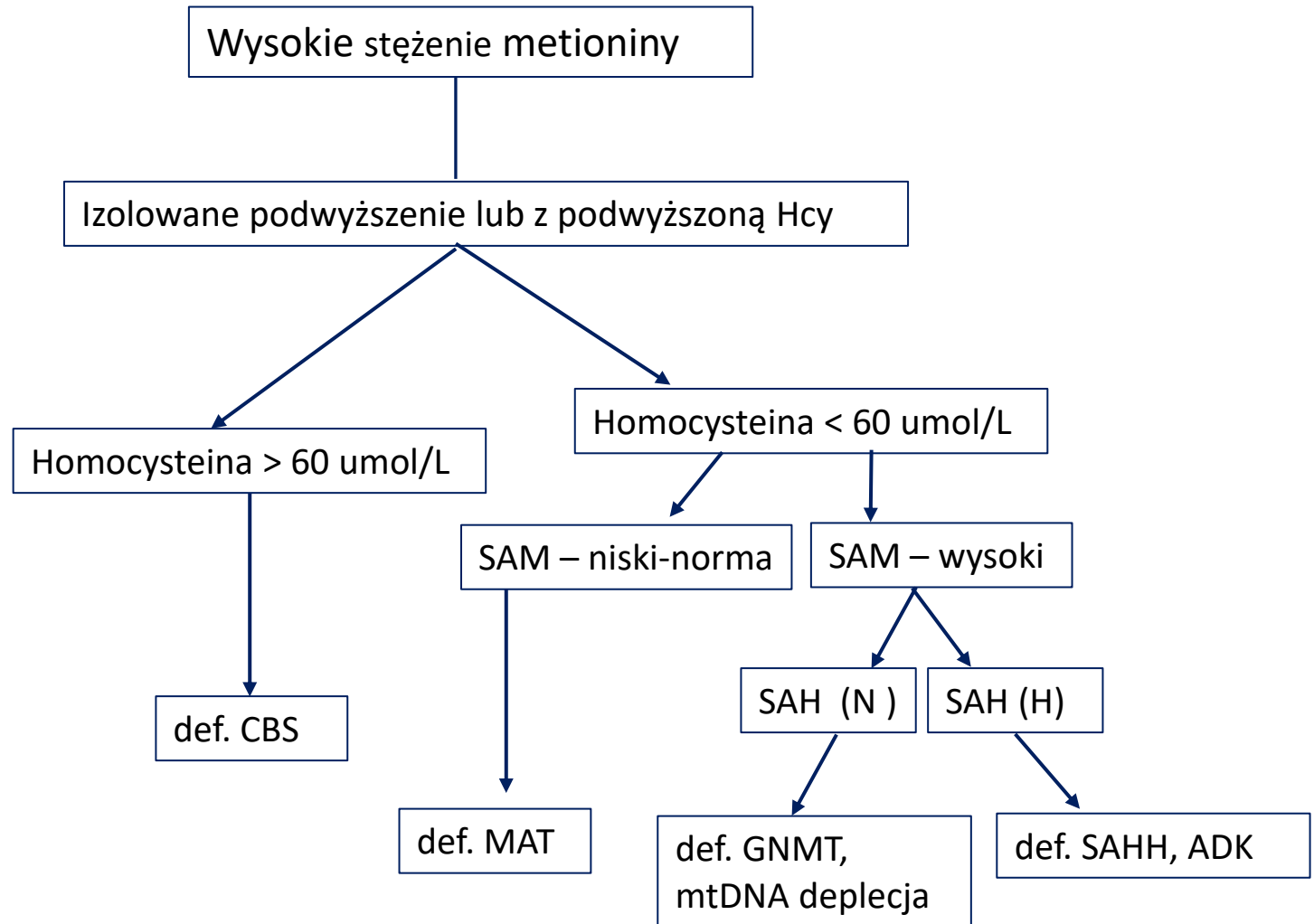
- Pacjenci z zaburzeniami złożonymi obejmującymi kilka szlaków metabolicznych są narażeni na długotrwałe znacznie podwyższone stężenia Met.
- toksyczność Met? - interpretacja jest trudna ze względu na obecność dodatkowych zmian metabolicznych:

Zwiększone ryzyko demielinizacji u pacjentów z niedoborem adenozylotransferazy I / III (MATI / III) metioniny z powodu mutacji biallelicznych w genie MATIA - bardzo wysokie stężenie metioniny we krwi (zwykle > 800 $\mu\text{mol} / \text{l}$) i prawdopodobnie również zaburzenie funkcji wątroby.

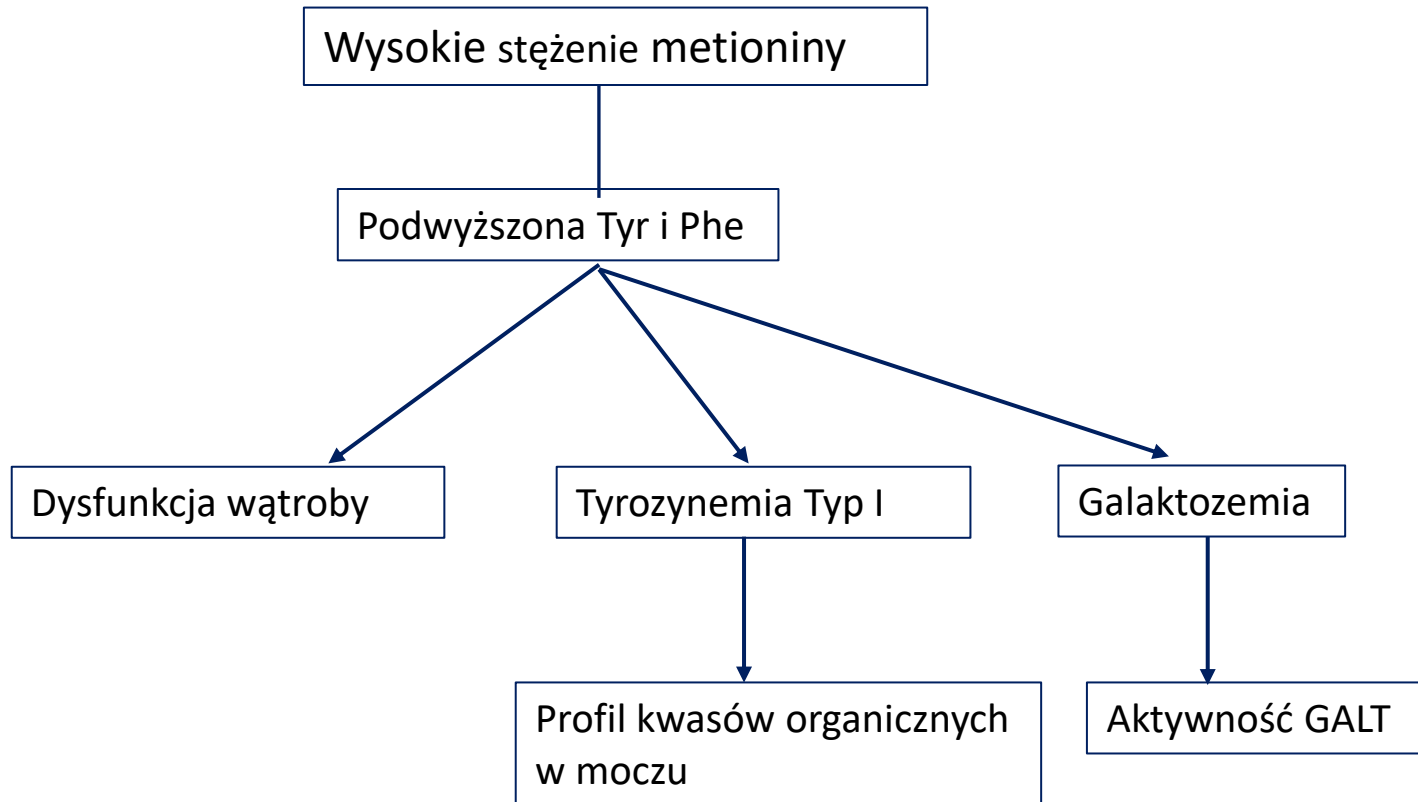
Zbyt wysokie stężenie metioniny u niektórych pacjentów z niedoborem β -syntazy cystationinowej wiąże się z encefalopatią i obrzękiem mózgu.

Badania z ostatnich lat dotyczące pacjentów z różnymi zaburzeniami metabolizmu SAA wykazały złożone zmiany metaboliczne z odległymi konsekwencjami komórkowymi, z których większość nie jest związana z bezpośrednią toksycznością metioniny.

Diagnostyka



Wtórna hipermetioninemia



Metionina w zaburzeniach metabolizmu SAA

Obecnie znanych jest 6 defektów genetycznych odpowiedzialnych za podwyższone stężenie metioniny:

- deficyt adenozylotransferaza (MAT) I/III
- homocystynuria (def. CBS)
- deficyt N-metyltransferazę glicynową (GNMT)
- Deficyt hydrolazy S-adenozylhomocysteiny (SAHH; AHCY)
- Deficyt „cytryny”
- Tyrozyndemia typu I (deficyt hydrolazy fumaryloacetooctanu)