

Rola cyklu metioninowego w procesach biochemicznych zachodzących w komórce

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Aminokwasy siarkowe

- Przemiany aminokwasów siarkowych są ściśle związane z egzogennym aminokwasem dostarczonym z pożywieniem, czyli METIONINĄ.
- Metionina rozpoczyna cykl przemian biochemicznych związanych z przenoszeniem grupy siarkowej na inne cząsteczki tworząc kolejne aminokwasy siarkowe.
- Złożony proces metabolizmu aminokwasów siarkowych jest zależny od trzech kofaktorów: pirydoksyny, kobalaminy i folianu, które umożliwiają prawidłowy przebieg reakcji enzymatycznych na szlaku:
 - remetylacji
 - transmetylacji/demetylacji
 - transsulfuracjioraz stanowią wspólny element łączący metabolizm metioniny z innymi szlakami zachodzącymi w komórce.

Aminokwasy siarkowe

- Metionina
- Homocysteina
- Cystationina
- Cysteina
- Tauryna
- Sulfocysteina

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych obejmują niedobór enzymów:

- na szlaku transsulfuracji, która polega na przekształcenie siarki pochodzącej od metioniny przez homocysteinę i cysteinę w siarczan
- na szlaku remetylacji homocysteiny do metioniny.
- na szlaku transmetylacji i syntezy SAM i SAH.

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.



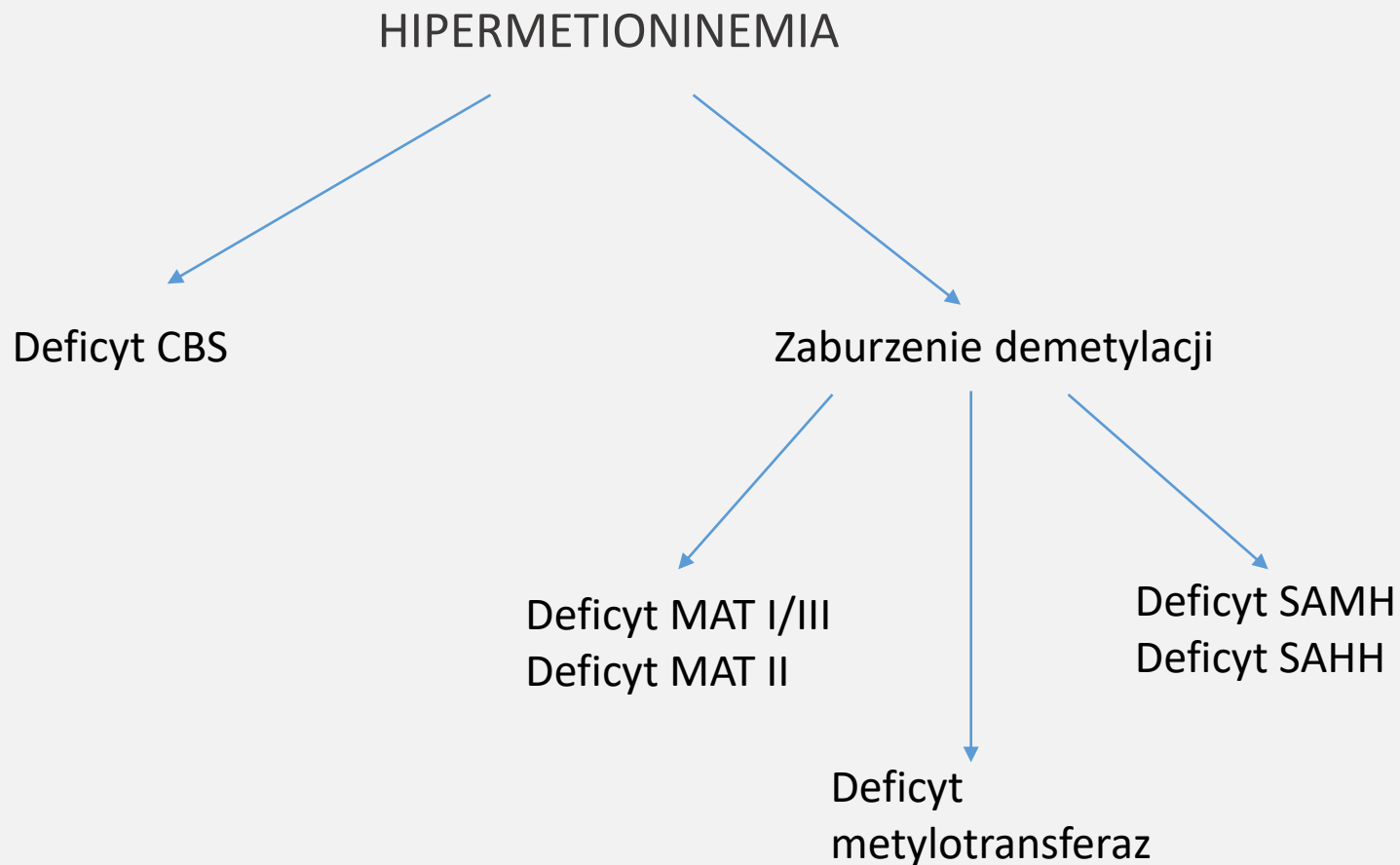
Metionina

- jest odpowiedzialna za metylację komórkową i regulację procesów oksydo-redukcyjnych,
- metabolizm metioniny jest ściśle powiązany z metabolizmem kwasu foliowego przez co metionina ma wpływ na liczne procesy komórkowe,
- aberracje w metabolizmie metioniny wiążą się ze znacznie zróżnicowanym fenotypem klinicznym, w tym stanem zapalnym, anemią, chorobami neurodegeneracyjnymi czy zaburzeniami rozwojowymi.

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

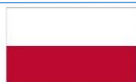
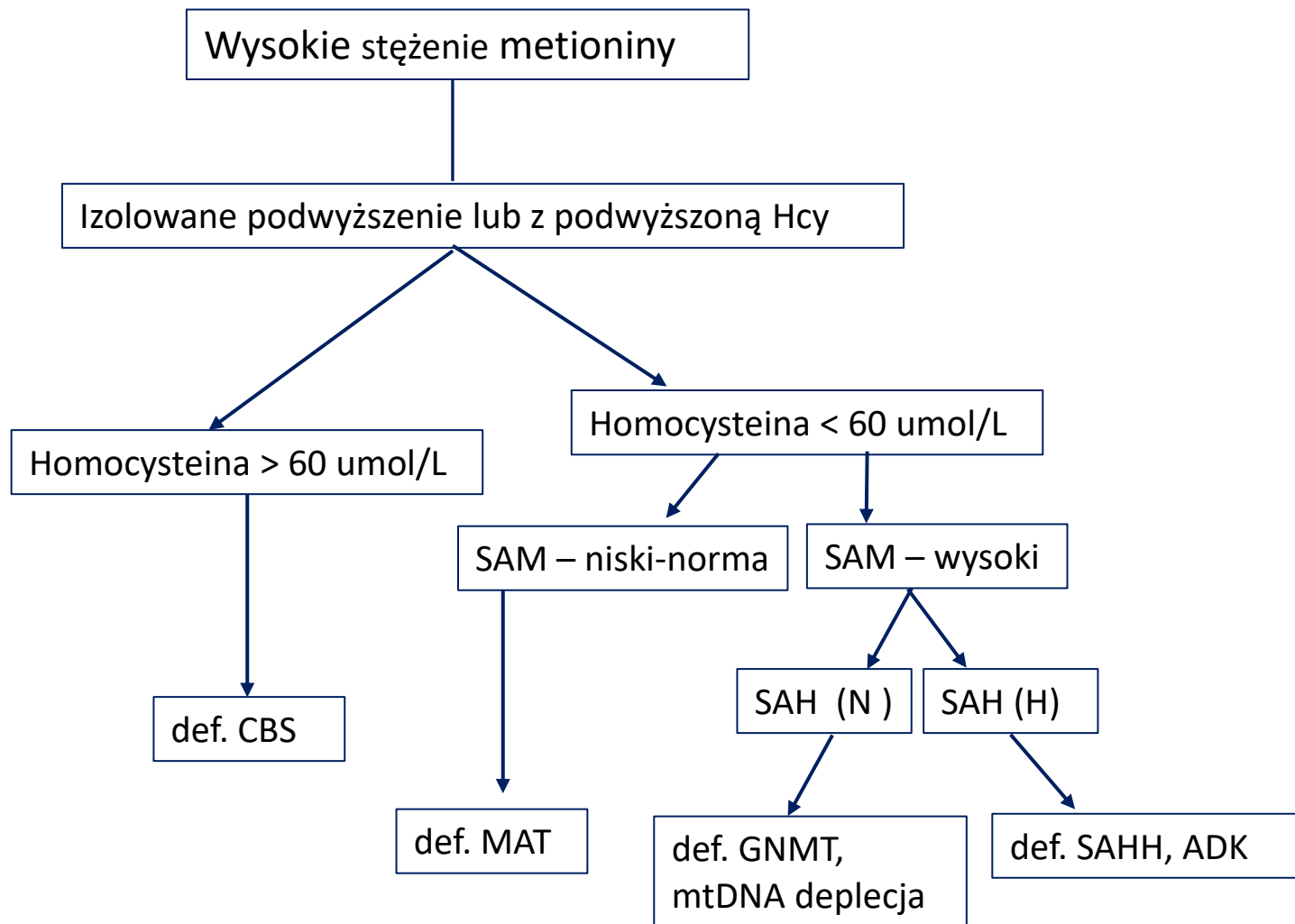
- stężenie metioniny zależy od diety, dlatego zaburzenia remetylacji i przekształcenia homocysteiny w cystationinę nie wpływa istotnie na jej obniżenie, przez co nie ma wpływu na procesy demetylacji/transmetylacji (z wyjątkiem zaburzeń metabolizmu folianów).
- zaburzenia demetylacji przyczyniają się 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.

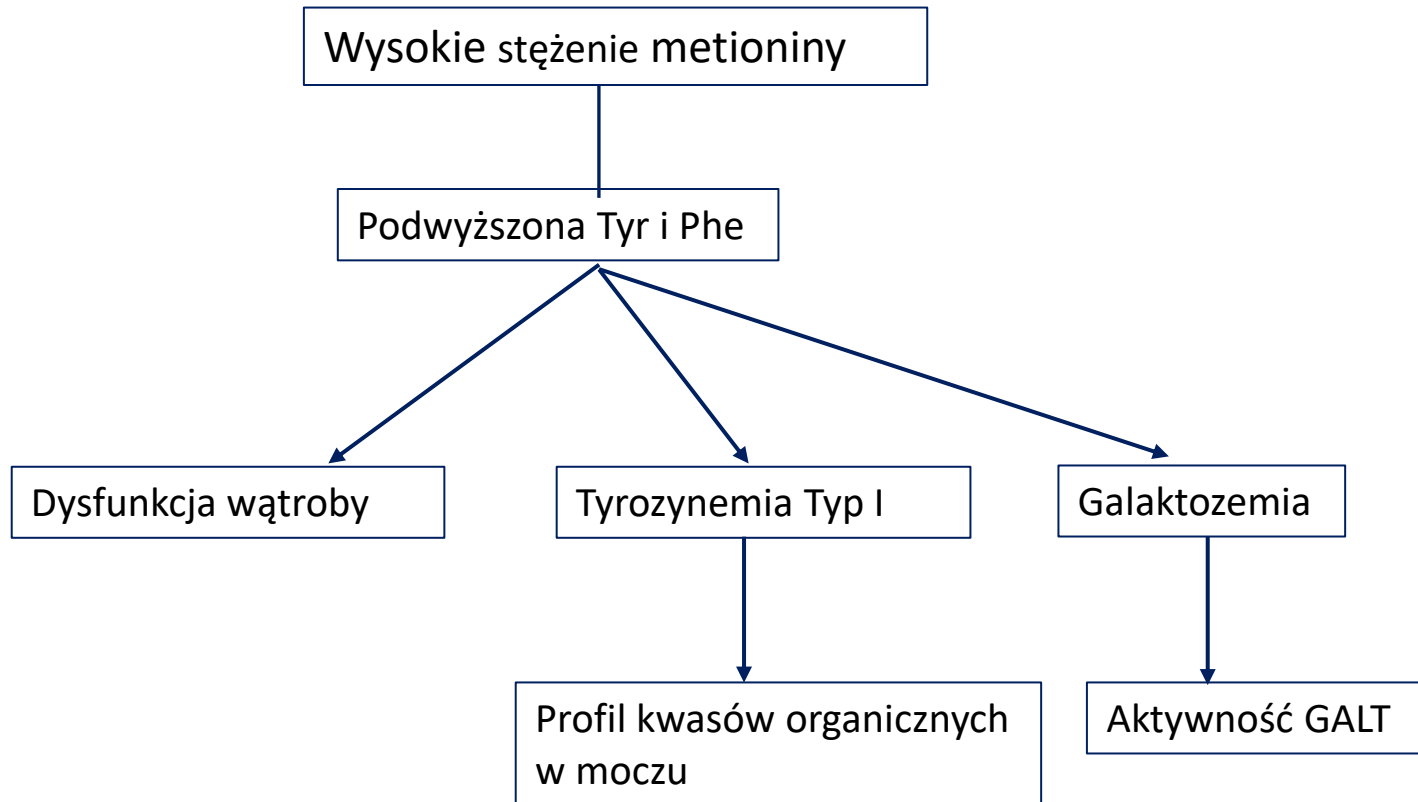


- Wszystkie metylotransferazy (MTs) są hamowane przez wysokie stężenie SAH i obniżony stosunek SAM/SAH.
 - Stężenie SAH i SAM/SAH jest regulowane przez aktywność hydrolazy SAH (SAHH) oraz stężenie homocysteiny.
 - SAM jest uniwersalnym biologicznym kofaktorem występującym we wszystkich gałęziach życia, 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.

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)

Homocysteina jako prekursor:

- Cystationiny – bezpośredni produkt kondensacji homocysteiny z seryną w reakcji pirydoksy-no-zależnej katalizowanej przez CBS; prekursor cysteiny.
- Cysteiny odpowiedzialnej za:
 - a/ syntezę glutationu
 - b/ syntezę siarczanu przez syntezę siarkowodoru
 - c/ syntezę tauryny
- CBS – enzym syntetyzowany głównie w wątrobie, trzustce, nerkach i mózgu,
- Allosteryczny aktywator CBS to SAM, syntetyzowana na szlaku demetylacji.



Metabolizm SSA

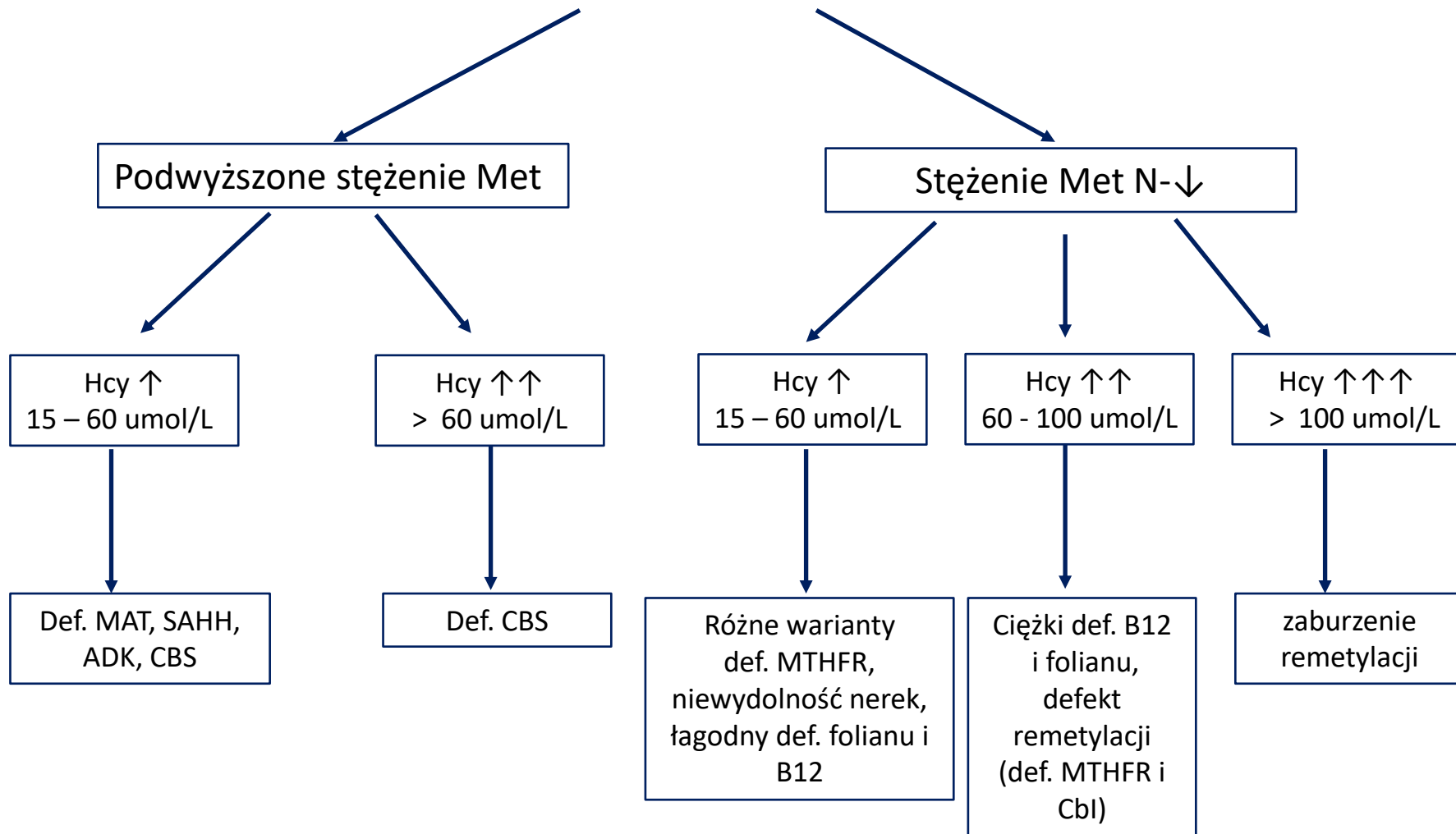
- za syntezę cysteiny odpowiadają dwa enzymy pirydoksyno-zależne:
 - a/ CBS
 - b/ cystationaza
- aktywność CBS jest regulowana przez:
 - a/ stężenie metioniny
 - b/ status oksydo-redukcyjny komórki
- Mechanizm regulacyjny cyklu metioninowego ma na celu usuwanie nadmiaru metioniny przez nieodwracalną przemianę w cysteinę oraz hamowanie przemian związków siarkowych (transport grup siarkowych na różnym stopniu utlenienia).
- Metabolizm homocysteiny w wątrobie odpowiedzialny za syntezę glutationu jest regulowany stężeniem cysteiny.
- Ok 50% cysteiny wykorzystywanej do syntezy glutationu pochodzi z procesu transsulfuracji zachodzącej w wątrobie

Homocystynuria

- Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu Hcy związane z deficytem CBS mają wysokie ryzyko zatorowości, opóźnienia rozwoju, cierpią na zaburzenia tkanki łącznej, zaburzenia poznawcze, czy epilepsje.
- Pacjenci z zaburzeniami remetylacji mają znacznie cięższe zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, nieprawidłowości w istocie białej (szczególnie przy zaburzeniach metabolizmu folianów, które są odpowiedzialne za przemiany neurometaboliczne (w tym metabolizm AB)) oraz anemię megaloblastyczną (zaburzenia metabolizmu folianów i kobalaminy).

Diagnostyka

Podwyższone stężenie Hcy



Aminokwasy siarkowe

- Metabolizm aminokwasów zawierających siarkę (SAA) wymaga skoordynowanej współpracy kilkudziesięciu enzymów, transporterów oraz spożycia odpowiedniej ilości metioniny, cysteiny i witamin z grupy B.
- Znane zaburzenia genetyczne to:
 - ☐ defekty w demetylacji
 - ☐ defekty w remetylacji homocysteiny
 - ☐ defekty w metabolizmie kobalaminy i kwasu foliowego
 - ☐ defekty w transsulfuracji homocysteiny
 - ☐ defekty w katabolizmie cysteiny i siarkowodoru.

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów

Zaburzenia pierwotne obejmują:

- defekt transportu w kanalikach nerkowych (cystynuria)
- transport lizosomalny cystyny (cystynoza)
- deficyt kofaktora molibdenowego

Zaburzenia wtórne:

- deficyt kinazy adenozy, która zakłóca cykl metioniny
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy, które wpływają na metabolizm homocysteiny
- zaburzenie metabolizmu kwasu foliowego, które zakłóca metabolizm komórki

Aminokwasy siarkowe

- Zaburzenia SAA mogą pojawiać się między okresem noworodkowym a późną dorosłością w postaci zaburzeń neuropsychiatrycznych, choroby zakrzepowo-zatorowej, niedokrwistości megaloblastycznej, hepatopatii, miopatii czy nieprawidłowości w tkance łącznej.

- Cechy biochemiczne obejmują:

a/ niedobory metabolitów:

metioniny, S-adenozynometionina (AdoMet), półproduktów w metabolizmie 1-węglowym, cysteiny lub glutationu,

b/ akumulację metabolitów:

metionina, S-adenozynohomocysteina, Hcy, H₂S lub siarczyny.

Leczenie zaburzeń metabolizmu SAA

- należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej
- może obejmować:
 - ☐ dietę niskobiałkową z dodatkową suplementacją aminokwasów wzbogaconych o Cys, farmakologiczne dawki witamin z grupy B, betainę w celu stymulacji remetylacji Hcy,
 - ☐ dostarczenie N-acetylocysteiny, AdoMet lub podejścia eksperymentalnego, takiego jak przeszczep wątroby lub enzymatyczna terapia zastępcza.

Patomechanizm zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych

- złożony i tylko częściowo poznany
- powoduje szerokie konsekwencje w szlakach metabolicznych zachodzących w komórce.
- zaburzenia powiązane z hipermetioninemią mają istotny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, tzn. wysokie stężenie metioniny może uszkadzać mózg.
- niskie stężenie SAM a tym samym deficyt metylacji może przyczyniać się do uszkodzenia OUN.
- łagodny do umiarkowanego wzrost stężenia homocysteiny stwierdzany u wielu pacjentów z niedoborem MAT prowadzący do obniżenia SAM, w dłuższej perspektywie może być szkodliwy na OUN.
- deficyt hydrolazy adenozylohomocysteiny prowadzi do wysokiego stężenia SAH, które hamuje aktywność licznych metylotransferaz przyczyniając się do wystąpienia zróżnicowanego fenotypu klinicznego.

Patomechanizm zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych

- w klasycznej homocystynurii, wysokie stężenie homocysteiny ma niekorzystny wpływ na tkankę łączną, soczewkę, układ krzepnięcia i naczynia.
- kliniczne konsekwencje deficytu oksydazy siarczynowej są prawdopodobnie spowodowane toksycznym działaniem siarczynu, tiosiarczanu i sulfocysteiny na OUN.
- patomechanizm niedoboru kinazy adenozynowej jest związany ze zwiększonym stężeniem adenozyny oraz jej toksycznym działaniem na komórki.
- innym patomechanizmem może być hamowanie licznych metylotransferaz poprzez wtórnie podwyższone stężenia SAH.

Wpływ niedoboru fosforanu pirydoksalu na cykl metioninowy:

Niedobór fosforanu pirydoksalu/zaburzenie przyłączenia kofaktora do miejsca aktywnego enzymu wiąże się z obniżoną aktywności CBS i podwyższonym stężeniem homocysteiny a tym samym silniejszą aktywacją szlaku remetylacji i syntezy metioniny i SAM.

Zablokowanie nieodwracalnego szlaku transsulfuracji ogranicza syntezę cystationiny, cysteiny i glutationu i może nasilać stres oksydacyjny.

Niewystarczająca ilość PLP upośledza również inne istotne dla pracy OUN związki, jak neurotransmitery: aminy biogenne, glutaminian, GABA, glicyna.

Połączenie wszystkich szlaków zależnych od PLP prowadzi do zróżnicowanego fenotypu klinicznego.



Podsumowanie

Metabolizm aminokwasów siarkowych ma istotny wpływ na liczne szlaki przemian biochemicznych zachodzących w komórce:

- transport grup jednowęglowych na różnym stopniu utlenienia wpływa na podstawowe szlaki biochemiczne,
- proces demetylacji aktywuje metylację DNA
- transport grup metylowych uczestniczy w przemianach na szlaku dopaminergicznym
- różne formy utlenienia siarki pochodzącej od SAA są silnie reaktywne i w dużych ilościach mają negatywny wpływ na OUN.