

Un nouveau lien entre des taux élevés d'homocystéine, les cancers et les maladies neurodégénératives

Dominique Padovani

UMR 8601, laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques, CNRS-Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 45, rue des Saints Pères, 75006 Paris, France.
dominique.padovani@parisdescartes.fr

Cycle de la méthionine et métabolisme des composés soufrés

Les cellules de mammifères dépendent, pour leur fonctionnement, de nombreux composés métaboliques soufrés issus du métabolisme de la méthionine, un acide aminé essentiel [1] (Figure 1). La méthionine (Met) est le précurseur de la S-adénosylméthionine ou SAM, un métabolite synthétisé par la méthionine adényltransférase. L'activation du soufre en sulfonium permet à la SAM de participer à des réactions de transfert de méthyle (CH₃) sur de nombreuses molécules (ADN, ARN, protéines, composés organiques). De ce fait, la SAM participe à la modulation de la transcription des gènes, au code épigénétique des protéines histones, à la biosynthèse de certaines macromolécules telles que la créatine ou la phosphatidylcholine, un constituant majeur des membranes lipidiques. Outre son rôle de donneur universel de groupements méthyles, la SAM intervient aussi dans la biosynthèse des polyamines (spermine et spermidine), composés organiques régulant de nombreux processus biologiques. La SAM est, de plus, impliquée dans la modification et la biosynthèse de certaines macromolécules (ARN ribosomiaux [ARNr] et ARN de transfert [ARNt], lipote) via l'insertion de groupements chimiques par voie radicalaire ou par le biais d'ylures¹ de soufre [2, 3] (Figure 1).

Après transfert de son groupement méthyle, la SAM est transformée en homocystéine (HCys) via la formation de la S-adénosylhomocystéine (SAHCys), un inhibiteur compétitif des réactions de transméthylation. En fonction des demandes métaboliques, l'HCys est soit recyclée en méthionine, en conjonction avec le métabolisme du folate ou par l'action de la bétaine-homocystéine S-méthyltransférase, soit catabolisée en cystéine (Cys), un acide aminé semi-essentiel précurseur du glutathion (GSH) et de la taurine, via la voie dite de transsulfuration [1, 4] (→) (Figure 1). Cette dernière, qui comprend deux

(→) Voir la Synthèse de P. Kamoun, m/s n° 6-7, juin-juillet 2004, page 697

enzymes dépendantes de la vitamine B₆, la cystathionine-β-synthase (CBS) et la cystathionine-γ-lyase (CSE), est une source importante de Cys chez les mammifères, son inhibition entraînant une diminution d'environ 50 % des taux de GSH dans les tissus. La Cys participe aussi à la biosynthèse de nombreux cofacteurs soufrés (centres FeS, molybdoptérine, coenzyme A) et à la modification de certains ARNt au niveau de la position de « wobble »² (Figure 1). Enfin, des études récentes ont révélé que la voie de transsulfuration et le catabolisme mitochondrial de la cystéine prennent part à la biosynthèse du sulfure

d'hydrogène (H₂S), un médiateur gazeux récemment identifié. Son catabolisme est directement couplé à la respiration cellulaire et il exerce diverses fonctions de signalisation dans les systèmes vasculaires et neuronaux, et dans la régulation de la réponse inflammatoire [1, 5-7] (Figure 1).

Dérégulation du métabolisme des composés soufrés et hyperhomocystéinémie

En raison de leurs rôles essentiels dans la physiologie cellulaire, le métabolisme de ces composés soufrés est finement régulé en réponse aux variations de l'environnement cellulaire [1]. Cette régulation s'effectue non seulement au niveau transcriptionnel (par exemple une méthylation/déméthylation de l'ADN codant certaines isoformes de la Met adényltransférase, impliquée dans la biosynthèse de SAM) et traductionnel (comme une déméthylation de la protéine de liaison à l'ARN de la famille ELAV/HuR [*embryonic lethal, abnormal vision/human antigen R*] en réponse à différents types de stress cellulaires), mais aussi au niveau post-traductionnel (comme la S-glutathionylation de la cystathionine-β-synthase CBS). De plus, certaines des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des composés soufrés sont soumises à une régulation par la SAM, ce qui participe à la diversion du flux du métabolisme de la Met entre les modes d'élimination (voie de transsulfuration) et de conservation (cycle de la méthionine) [1]. Ainsi,

² L'anticodon des ARNt correspond aux positions 34 à 36 de la séquence des ARNt. Pour permettre à un ARNt de reconnaître plusieurs codons synonymes, cette position 34 est souvent un nucléotide modifié capable de réaliser des appariements bancaux (*wobble pairing* en anglais).

¹ Un ylure est une espèce chimique neutre et bipolaire, dont un atome porte une charge négative tandis qu'un atome adjacent en porte une positive.

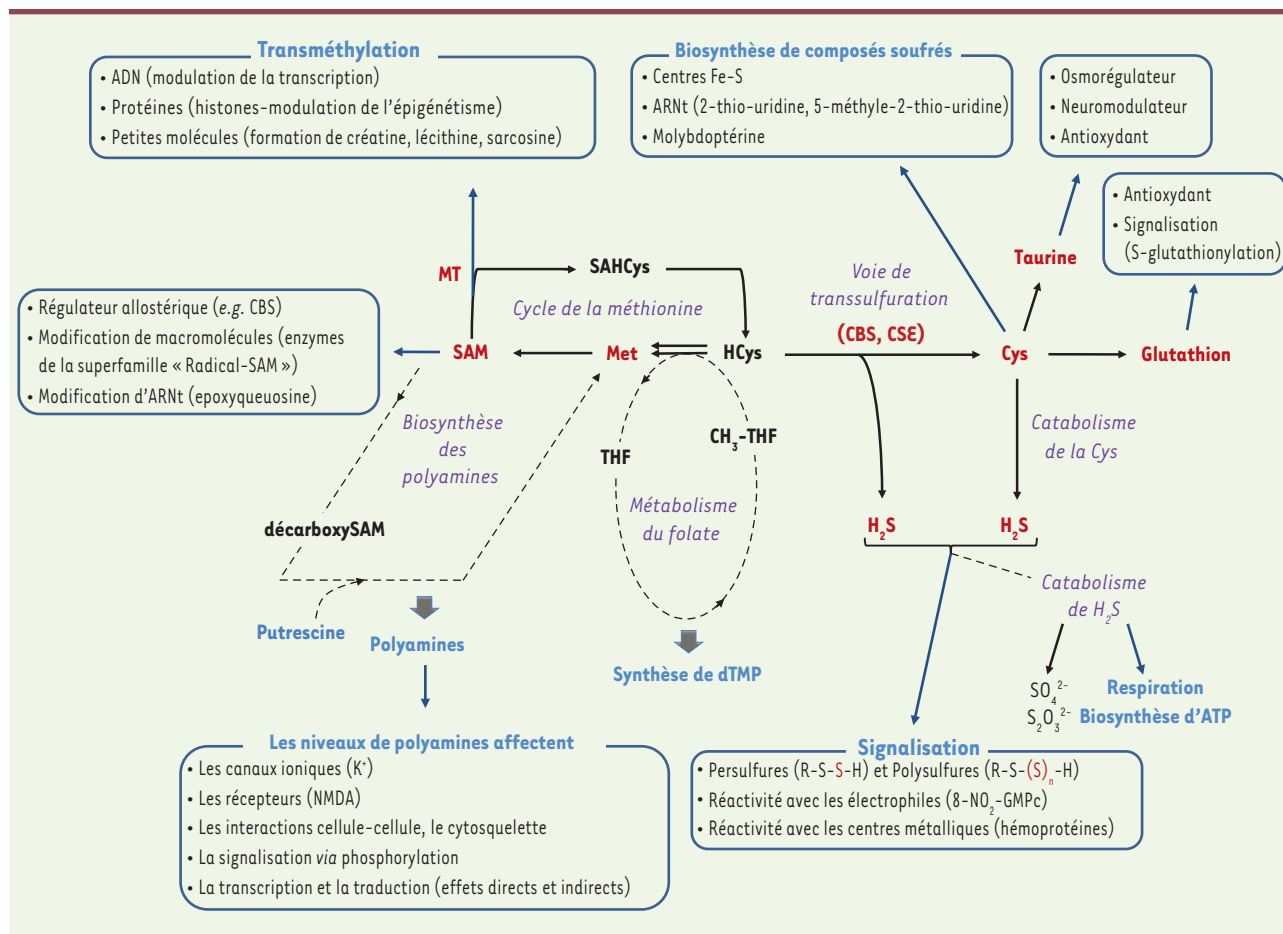


Figure 1. Cycle de la méthionine et métabolisme des composés soufrés. Le métabolisme de certains composés soufrés dépend de l'apport en vitamines et/ou métaux. C'est notamment le cas du métabolisme de l'homocystéine (HCys), dont l'apport en vitamine B₉, vitamine B₁₂ et/ou zinc est essentiel à sa méthylation en méthionine (Met) et dont la conversion en cystéine (Cys) dépend de l'apport en vitamine B₆ et en hème. L'utilisation de la Met et de la Cys pour la biosynthèse des protéines n'est pas représentée. SAM : S-adenosylméthionine ; SAHCys : S-adenosylhomocystéine ; THF : tétrahydrofolate ; CH₃-THF : 5-méthyl-tétrahydrofolate ; dTMP : désoxythymidine monophosphate ; MT : méthyltransférases ; CBS : cystathionine-β-synthase ; CSE : cystathionine-γ-lyase ; NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique.

dans un régime alimentaire normal, le flux de Met absorbée par les hépatocytes est réparti de manière égale entre le cycle de la méthionine et la voie de transsulfuration. À l'opposé, un apport alimentaire riche en Met active son élimination par une augmentation marquée de son taux de conversion en Cys par la voie de transsulfuration. Cette diversion du flux de Met est favorisée en partie par une régulation de l'activité d'enzymes telles que la CBS et la méthylène-tétrahydrofolate réductase par la SAM.

Compte tenu des rôles essentiels précités des composés soufrés, une dérég-

ulation de leurs concentrations cellulaires et de leurs voies de signalisation est souvent associée à des pathologies graves. Par exemple, des déficiences dans le métabolisme de la Met sont responsables de l'hyperhomocystéinémie, une maladie métabolique caractérisée par des niveaux élevés d'homocystéine et associée entre autre à un retard mental et un risque majeur d'accidents vasculaires tels que l'ischémie myocardique et des accidents vasculaires cérébraux [8]. Les effets toxiques de l'HCys (Figure 2) [8, 9] résultent, par exemple, de sa capacité à être oxydée en acide homocystéique, un composé

qui active les récepteurs NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) et entraîne une augmentation des concentrations intracellulaires d'ions calciques et d'espèces activées de l'oxygène. L'HCys peut également être transformée en HCys-thiolactone (HTL) au cours d'une erreur d'édition dans laquelle l'HCys est sélectionnée à tort à la place de la Met par la méthionyl-ARNt synthétase. L'HTL, un thioester cyclique, réagit avec les résidus lysine de certaines protéines dans un processus appelé N-homocystéinylation, qui altère la fonction biologique des protéines modifiées [9] (Figure 2).

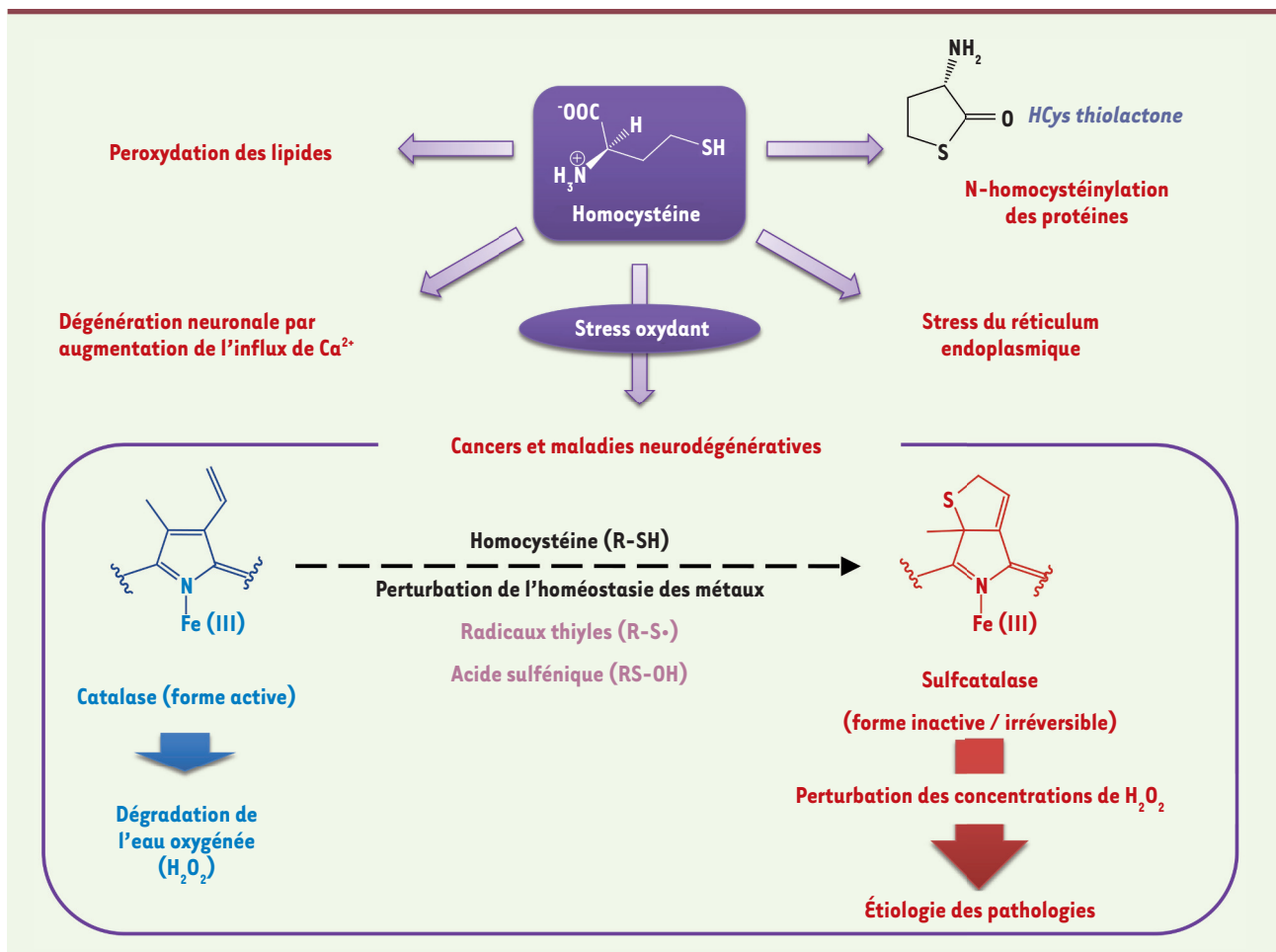


Figure 2. Certaines bases moléculaires de la toxicité cellulaire de l'homocystéine. Certains effets toxiques induits par des taux élevés d'homocystéine (R-SH) sont décrits dans cette figure. L'homocystéine (HCys) peut être oxydée en acide homocystéique (R-SO₃H), un composé qui participe à la dégénérescence neuronale et à la production d'espèces activées de l'oxygène. L'HCys est le précurseur de l'HCys-thiolactone qui réagit avec les résidus Lys de certaines protéines (fibrinogène, lipoprotéines de basse ou haute densité, albumine, hémoglobine, ferritine), ce qui réduit ou altère leurs fonctions. L'HCys provoque aussi un stress du réticulum endoplasmique (mauvais repliement des protéines) qui est associé à une dérégulation des voies de biosynthèse du cholestérol et des triglycérides. Enfin, comme nous l'avons montré [11], des taux élevés d'HCys, en combinaison avec une perturbation de l'homéostasie des métaux de transition, participent à la modification du groupement prosthétique de la catalase en sulfhème. Cette modification de l'hème induit une inhibition irréversible de la bioactivité de la catalase et peut participer à l'étiologie de certaines formes de cancer et de maladies neurodégénératives.

Un lien entre homocystéine, cancers et maladies neurodégénératives ?

Le cancer et les maladies neurodégénératives sont des pathologies qui résultent de dérégulations dans l'homéostasie des systèmes biologiques. Ces pathologies présentent une altération, en partie similaire, des concentrations intracellulaires de nombreux métabolites, de certaines voies de signalisation et de diverses fonctions biologiques. Par exemple, l'eau oxygénée (H₂O₂), qui

module, dans des conditions normales, des voies de signalisation cellulaire, peut aussi perturber le fonctionnement cellulaire et participer à l'écllosion et/ou la progression des cancers et des maladies neurodégénératives [10, 11]. Ainsi, H₂O₂ et les espèces activées de l'oxygène produites à la suite de divers stimulus (carcinogènes, inflammation, vieillissement, etc.) provoquent des dommages au matériel génétique de la cellule qui induisent une activation de

voies oncogéniques. Lorsqu'ils ne sont pas maîtrisés, ceux-ci peuvent aboutir à la transformation des cellules « normales » en cellules cancéreuses qui peuvent à leur tour produire et libérer du H₂O₂, favorisant l'induction d'un stress oxydant dans les cellules adjacentes. Dans le cas des maladies neurodégénératives, H₂O₂ contribue au vieillissement prématuré de la cellule qui se caractérise, entre autre, par une agrégation anormale des protéines dans le système

