

המתילציה בגופנו וחשיבות רמת הומוציסטאין

מאת: גדעון כינר 3/2012

תוכן

1	כללי
1	המטבוליזם של תהליך המתילציה
3	סיכום קצר:
3	הומוציסטאין הנזק
3	מולקולה מסוכנת לכלי הדם:
4	בדיקת רמת הומוציסטאין והשליטה בה:
4	פיצוי תזונתי ותוספים להפחתת הומוציסטאין
6	בביליוגרפיה

כללי

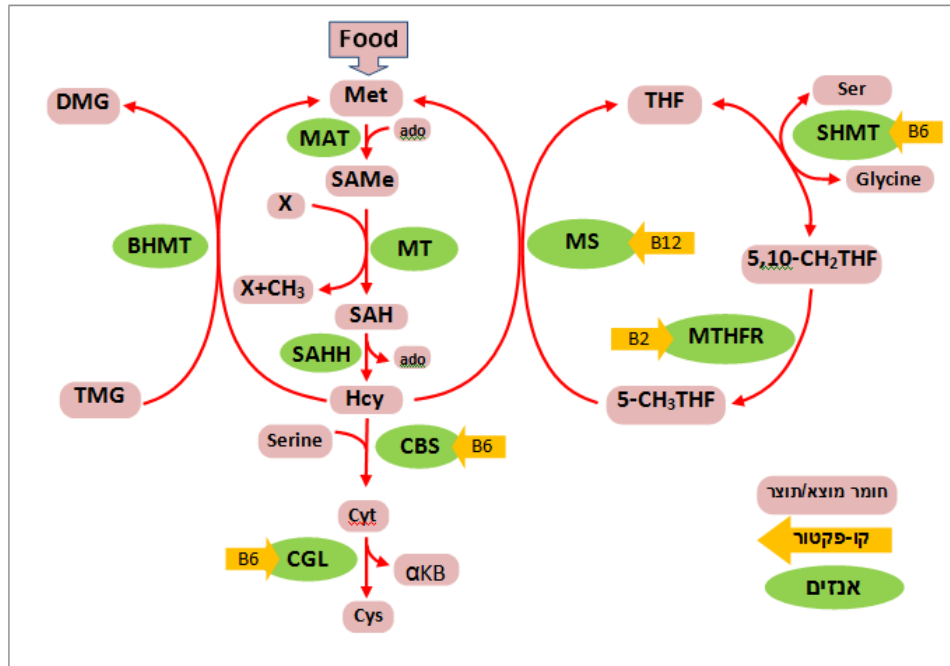
מתילציה (Methylation) היא תהליך משמעותי ביותר בגוף, במהלכו מתווספת קבוצת מתיל (אטום פחמן עם 3 אטומי מימן CH_3) ל DNA ולמולקולות שונות במגוון תהליכים ביולוגים¹. הוספה או גריעה של קבוצת מתיל משמשת את הגוף כדי להפעיל מולקולות ותהליכים שונים ולכבותם לדוגמה, סרטונין, כימיקל מצב הרוח שלנו, הופך פעיל עם הוספת קבוצת מתיל ולבלתי פעיל עם הסרתה. מתילציה ירודה בגוף עלולה על כן להוביל למצב רוח ירוד ולדיכאון. מתילציה משמשת לסמן מולקולות שונות, לדוגמה, בעת שכפול דנ"א מסומן הגדיל המקורי בקבוצות מתיל כך שמנגנוני התיקון של הדנ"א יכולים לדעת איזה גדיל הוא המקורי ולחפש טעויות ולתקן רק בגדיל החדש שעדיין לא מותל². תפקיד חשוב של תהליך המתילציה היא מיתול הומוציסטאין והורדת רמתו בדם. על כך בהרחבה בהמשך.

המטבוליזם של תהליך המתילציה (איור 1)

החומצה האמינית (ח"א) מתיונין (MET, Methionine) המכילה קבוצת מתיל, משופעלת על ידי האנזים מתיונין אדוניזיל טרנספראז (MAT), מקבלת מולקולת ATP (ado) והופכת ל S אדוניזיל מתיונין (SAME), אשר תורם את קבוצת המתיל שלו בעזרת האנזים מתיל טרנספראז (MT) לתהליכים דורשי מיתול ברחבי הגוף.

עם תרומת המתיל מומר SAM ל S אדוניזיל הומוציסטאין (SAH) שבתורו עובר הידרוליזה על ידי SAH הידרולאז ומומר להומוציסטאין (HCY) ולאדוניזין (ado). סדרת תגובות זו קרויה טרנס מתילציה. להומוציסטאין, תוצר ביניים זה של התהליך, יש כעת מספר גורלות מטבוליים אפשריים:

¹ עד כה זוהו לפחות 100 תהליכים בהם משתתף SAM כתורם מתיל בעזרת האנזים MT.
² מותל: שקיבל קבוצת מתיל. הטיות שונות של המילה מתיל (מיתול, ממותל וכדומה) תשמשה במסמך זה להגדיר הוספה של קבוצת מתיל למולקולה בתהליך המתילציה. זאת למען הבהירות ולמרות שאין אלו פעלים תקינים בעברית.



איור 1: מטבוליזם של תהליך המתילציה והיווצרות הומוציסטאין

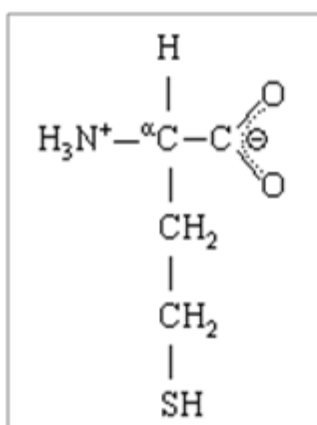
1. **מיתול חוזר (remethylation)** אלו הם שני מסלולים בהם הומוציסטאין הופך שנית למתיונין על ידי קבלה של קבוצת מתיל באחד משני נתיבים:
 - נתיב **בטאין הומוציסטאין מתיל טרנספראז (BHMT)**: ההומוציסטאין מקבל קבוצת מתיל ממולקולת טרי מתיל גליצין³ (TMG) בעזרת אנזים BHMT והופך לדו מתיל גליצין (DMG). אצל בני אדם מסלול זה מתרחש כנראה בכבד בלבד.
 - נתיב **מתיונין סינטאז (MS)**: הומוציסטאין מקבל קבוצת מתיל בעזרת אנזים מתיונין סינטאז הנעזר בקובלאמין (ויטמין B12) כקואנזים. מתיונין סינטאז לוקח את קבוצת המתיל מנגזרת של חומצה פולית הנקראת טטרא הידרו פוליית (THF) בתהליך דו שלבי: בתחילה נוצר 10-5 מתילן טטרה הידרו פוליית (5,10-CH₂THF) מהחומצה האמינית סרין (Ser), על ידי האנזים סרין הידרו מתיל טרנספראז (SHMT) יחד עם ויטמין B6 כקואנזים. בשלב שני הוא מומר ל 5 מתיל טטרה הידרו פולאת (5-CH₃THF) על ידי האנזים מתילן טטרה הידרו פולאת רדוקטאז (MTHFR) הנעזר בריבופלאבין (ויטמין B2) כקואנזים. מסלול זה מתרחש כנראה בכל תאי הגוף.
2. **גיפורה (טרנס סולפוריציה)** הוא המסלול בו הומוציסטאין מומר לח"א ציסטאין. לתהליך זה שני שלבים: בתחילה האנזים ציסטתיונין בטא סינטאז (CBS) הופך את ההומוציסטאין וח"א סרין (SER) לציסטתיונין (Cyt), עם ויטמין B6 כקופקטור. בהמשך האנזים ציסטתיונין גאמא ליאז (CGL) ממיר את הציסטתיונין לציסטאין (Cys) ולחומצה אלפא קטובוטירית (αKB). מסלול זה מתרחש בעיקר בכבד אך גם בכליות, בבלב ובמעיים.

³ המולקולה מוכרת גם בשם בטאין ומשמש בתוספי תזונה לתמיכה בפעילות הכבד.

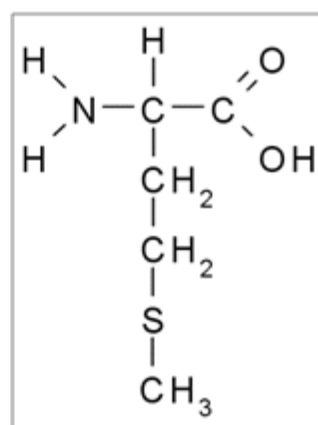
- **מתיונין** + ATP = SAMe, זוהי מולקולת המיתול העיקרית ברחבי הגוף.
- **SAMe - קבוצת מתיל = הומוציסטאין**, מלקולה גורמת נזק (דיון להלן)
- **הומוציסטאין + קבוצת מתיל = מתיונין** המתקבל באחד ממסלולי המיתול חוזר.
- **הומוציסטאין + 6B = ציסטאין** המתקבל במסלול הגיפרור.

הומוציסטאין הנזק

מסקירת המטבוליזם לעיל אפשר לראות שאם מסלולי המיתול חוזר או הגיפרור לא יפעלו כשורה, בין אם בגלל מחסור בויטמינים או מינרלים הנדרשים ובין בגלל בעיה גנטית ספציפית (הגורמת להאטה בפעולת האנזים MTHFR או האנזים CBS ראה תפקידם בסקירת המטבוליזם לעיל) תיגרם הצטברות של הומוציסטאין ($C_4H_9NO_2S$) בדם. הומוציסטאין הוא תוצר ביניים שלא נועד ולהצטבר. רמות גבוהות שלו בדם מעידות על ליקוי בתהליכי המיתול חוזר והגיפרור בגוף, אך חשוב מכך, מולקולת הומוציסטאין היא מולקולה דינמית ובלתי יציבה בעלת פוטנציאל לגרום נזק לדפנות כלי הדם. במחקרים שבוצעו מאז שנות השישים של המאה הקודמת נמצא כי רמה גבוהה של הומוציסטאין בדם (Total Plasma Homocysteine) מהווה מדד לסיכון למחלות לב וכלי דם ולמחלת האלצהיימר וכן נמצא קשר בין רמת הומוציסטאין גבוהה לבין מחלות כבד ולשלל מחלות ניוון והזדקנות כולל גם מחלות סרטן שונות.



איור 3: הומוציסטאין

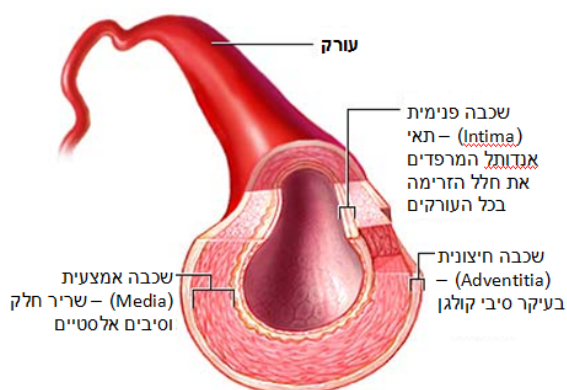


איור 2: מתיונין

מולקולה מסוכנת לכלי הדם

הומוציסטאין (איור 3) היא מולקולה בלתי יציבה בגלל קבוצת הגופרית (SH) הנחשפת עם הסרת קבוצת המתיל (CH_3) מהמתיונין (איור 2) במהלך המיתול. במצבה זה, לגופרית יש נטייה חזקה ליצור קשרי דו גופרית (קשרים ביסולפידים) עם מולקולות גופריתיות אחרות בסביבתה ובעיקר עם חומצת האמינו הגופריתית ציסטאין אשר מהווה מרכיב חשוב בחלבונים של דפנות העורקים בפרט ושל רקמות חיבור בכלל.

התיאוריה העיקרית לגבי האופן בו הומוציסטאין גורם נזק מציעה כי הומוציסטאין מתחבר בקשר ביסולפידים עם קבוצות הגופרית על הדופן הפנימית של העורק (Intima) העשירה בח"א ציסטאין. מולקולת הומוציסטאין, הנוטה לשנות צורתה



איור 4: השכבות של דופן העורק



פלאק טרשתי
עתיר שומן (LDL)
החוסם את חלל
הזרימה בעורק

איור 2: פלאק הסותם את העורק

לצורת טבעת גורמת בכך לשינוי מבנהו המרחבי של החלבון ולשבירת החלבון בדופן התא ולמעשה גורמת לפצע בדופן כלי הדם ולחשיפת הקולגן והאלסטין שבדופן. הגופרית העודפת ליד הפצע גורמת גם למשיכת כולסטרול LDL מחומצן מזרם הדם אל דפנות העורק, שם הוא יוצר כיסוי מעל הפצע. הפצע מעמיק עד לשכבת השריר החלק (Media) בדופן העורק תוך פגיעה ברקמת הקולגן והאלסטין שבדופן. סיבי הקולגן והאלסטין שהשתחררו, יחד עם תאי השריר החלק נדחפים כעת דרך הפצע אל פנים העורק תוך הגדלת הגוש שנוצר מעל הפצע הראשוני ומשיכת עוד כולסטרול וסידן לאזור. כל אלה תורמים לחסימה הולכת וגדלה של חתך הזרימה של העורק עד ליצירת פלאק טרשתי.

מכל אלה אפשר לראות כי רמת הומוציסטאין גבוהה היא רעילה למערכת כלי הדם וכי שמירה על רמת הומוציסטאין נמוכה תקינה (להלו) הינה גורם חשוב בשמירה על בריאות כלי הדם ומניעת נזק טרשתי על ידי מניעת הצטברותו של הגורם הראשוני להיווצרות הנזק.

בדיקת רמת ההומוציסטאין והשליטה בה

למרבה הפליאה, בדיקות הומוציסטאין אינן נמצאות בסל הבדיקות הסטנדרטיות של ויש לרכוש באופן פרטי במעבדות פרטיות או במעבדות בתי החולים (אשר, באופן אבסורדי, יבצעו בדיעבד בדיקת הומוציסטאין אוטומטית לכל חולה שאושפז עקב חשד לבעיות לב או שבץ כתוצאה מנזק לכלי הדם). הבדיקה היא בדיקת דם פשוטה והתשובה מתקבלת בתוך שעות אחדות עד יממה מלקיחת דגימת הדם.

מדדים:

- הרפואה האלופטית מגדירה רמת של מעל $12 \mu\text{mol/L}$ (מיקרומול / ליטר) כרמת סיכון.
 - חוקרים ומרפאים שונים, בעיקר ברפואה הפונקציונאלית והאורתומולקולארית, מאמינים כי כל רמה מעל 6 עד $8 \mu\text{mol/L}$ היא מסוכנת ויש לשאוף להורידה. הספרות המדעית העדכנית ומחקרים מדעיים רבים תומכים גם הם בקביעת רמה זו כרמת מקסימום.
- בתנאים רגילים, בערך כמחצית מכמות ההומוציסטאין שנוצר בגוף מומרת בחזרה למתיונין במיתול חוזר והמחצית האחרת מומרת לציסטאין בגיפרור. כל שיש לעשות על מנת שנתבי המרה מטבוליים אלה יפעלו כשורה הוא לספק לגוף כמות ראויה של כל אותם חומרי מזון המשתתפים בתהליך:

- **ויטמיני B:** ריבופלאבין (B2), פרידיאוקסין (B6), חומצה פולית (B9), קובלאמין (B12)
- בטאין, הנקרא גם טרי מתיל גליצין (Trimethylglycine / Betaine) וכולין (Choline)
- **מינרלים:** אבץ (Zinc) ומגנזיום (magnesium)

פיצוי תזונתי ותוספים להפחתת הומוציסטאין

החומצה האמינית מתיונין (חומר המוצא של הומוציסטאין) הינה חומצה חיונית המתקבלת באכילת בשר, דגים מוצרי חלב, קמח לבן מזון משומר ומזון מעובד. בתזונה המערבית הממוצעת אנו מקבלים כמות מאוד גדולה ממנה. **פירות, ירקות ועלים טריים**, מאידך, מכילים כמויות גדולות של חומצה פולית ואת רוב ויטמיני B האחרים, כמו גם מינרלים רבים ובהם אבץ ומגנזיום.

יוצא מכלל זה הוא ויטמין B12 שכמות מיטבית שלו חסרה אצל רוב האוכלוסייה ויש לקבלו בדרך כלל מתוסף תזונה מתאים

ניתן לראות כי אצל רוב האוכלוסייה, די באכילה נבונה הכוללת הרבה פירות ירקות ועלים ירוקים, יחד עם הפחתת מזון מן החי והפחתת הצריכה של קמח לבן ומוצריו (המובילה להפחתת צריכה של מתיונין), כדי לשמר רמת הומוציסטאין ראויה, אולם אצל אנשים אצלם הרמה גבוהה במיוחד או אלו בעלי נטייה גנטית להומוציסטאין גבוה⁴ תידרשנה רמות גבוהות יותר של חלק מחומרי תזונה אלו, אותם קל למדי להשיג מתוספי תזונה שונים.

- **ויטמיני B** לויטמינים אלו תפקיד חיוני במערכת העצבים והמוח ובמגוון של פעילויות נוספות בגוף. כל הויטמינים הללו נמצאים הן במזונות מן החי מוצרי בשר, עוף דגים, מוצרי חלב וביצים והן במזונות מן הצומח עלים ירוקים, בננות, אגוזי מלך, גזר ועוד. ניתן גם לתגבר ויטמינים מקבוצה זו על ידי תוספי **קומפלקס B** המכילים בדרך כלל 50 100 מ"ג של הויטמינים המתאימים. ויטמינים אלו הם מסיסים במים ונאגרים בגוף לימים ספורים. יוצא מכלל אלו הוא ויטמין B12 (להלן).
- **ויטמין B12** ויטמין זה שונה מויטמיני קבוצה B בכך שהוא נאגר בגוף לתקופה ארוכה יחסית של עד חמש שנים ולכן מחסור תזונתי בו עלול להיות מורגש רק לאחר זמן רב. הויטמין נוצר על ידי חיידקים במערכת העיכול ומתקבל גם באכילת בשר מחיות שוויטמין זה קיים אצלן⁵. עקב בעיות בתקינות מערכת העיכול יצור ויטמין זה וספיגתו לוקים מאוד בחסר אצל רוב האוכלוסייה ורמתו המיטבית מושגת רק לעיתים רחוקות ממזון בלבד. **חשוב:** מומלץ לצרוך תוסף המכיל ויטמין B12 מסוג מתיל קובלאמין (methylcobalamin) שהוא הסוג היחיד הנספג בגוף ישירות ללא צורך בהמרה נוספת בגוף. מומלץ לצרכו במדבקות עור או בטבליות תחת לשון העוקפות את מערכת העיכול ו"מספיגות" את הויטמין ישירות למחזור הדם.
- בטאין, הנקרא גם טרי מתיל גליצין (Trimethylglycine / Betaine) הוא חומר המופק בעיקר מסלק ועיקר תפקידו סיוע לפעילות הכבד.
- כולין (Choline) מרכיב בחלקיקי VLDL המסיעים את השומן מהכבד וגם חומר מוצא חשוב למוליכים עצביים בגוף. ניתן לקבלו מלציטין, חלמון הביצה, כבד בקר, בשר בקר, ירקות ירוקים, שמרי בירה, נבט חיטה ועוד...
- אבץ (Zinc) ניתן להשיגו במרוכז באכילת בשר בקר אך נמצא גם בכל הפירות, הירקות והעלים למאכל. מינרל זה משמש במגוון פעילויות בגוף במערכת העצבים ובשלד.
- מגנזיום (magnesium) ניתן להשיגו באכילת עלים ירוקים כהים, אגוזים וזרעים, בננה, חלב, כוסמת ועוד. מינרל זה חשוב למגוון תפקידים בגוף ובעיקר בשרירים ומערכת העצבים.

⁴ מצב הנקרא הומוציסטאיןוראה ומתבטא באיטיות בפעולת האנזים cystathionine beta synthase (CBS באיור 1) הגורם לאיטיות בהפיכת הומוציסטאין לציסטאין ועליית ריכוזו בדם.

⁵ בניגוד לעבר בו חיות אוכלות עשב גדלו במרעה ואכלו עשב, רוב חיות משק הבית מגודלות בימים אלו על תפריט שעיקרו זרעי סויה ותיירס מהונדסים גנטית, אשר אינם מכילים ויטמין B12 וחסרים בנוטריאנטים רבים אחרים. לכן חסר הויטמין גם בבשר, ביצים וחלב מ"תוצרתן" של חיות אלה, אלא אם הוסף באופן מלאכותי למזונה של החיה או לתוצרת.

הומוציסטאין, מחסורים תזונתיים וטיפול במזונות ותוספי תזונה

- שטיינר, גילית, נטורופתיה כוח הריפוי העצמי של הגוף, פוקוס, 2010
- באלך, ג' & סטנגלר, מ., האנציקלופדיה החדשה לריפוי טבעי, פוקוס, 2006

חומצות אמיניות גפרתיות

- R. MASELLA, G. MAZZA. Glutathione and Sulfur Amino Acids in Human Health and Disease. Hoboken - New Jersey, Wiley & Sons, 2009

מחקרים

- Vikas Veeranna et al. 2011 CLINICAL RESEARCH: CARDIOVASCULAR RISK: Homocysteine and Reclassification of Cardiovascular Disease Risk [Internet]. [Http://content.onlinejacc.org/cgi/content/short/58/10/1025](http://content.onlinejacc.org/cgi/content/short/58/10/1025)
- John T. Brosnan et al. 2004 . Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism [internet] http://www.actabp.pl/pdf/2_2004/405s.pdf (3-2012)

מחלות כלי דם והקשר להומוציסטאין

- The Master Corrosive: Homo-Cysteine, the Evil 21st Amino Acid. [Internet] <http://www.health-heart.org/why.htm>