

Le métabolisme du groupe méthyle labile et l'unité à un carbone

par W. VERLY,

(Laboratoire de Pathologie, Université de Liège, Prof. Z. M. Bacq)

Introduction historique

Un chien privé de pancréas et traité par l'insuline, souffre d'un foie gras : la méthionine, agent lipotrope, n'est pas libérée des protéines parce que la trypsine est absente du tube digestif. On appelle agents lipotropes les substances capables de faire disparaître du foie un excès de graisse. La choline est lipotrope (1) et la méthionine, comme on l'a déjà dit, est aussi un agent lipotrope (2).

La choline est l'agent lipotrope biochimique (3); les travaux de du Vigneaud ont fait comprendre comment, au point de vue nutrition, la méthionine est également un agent lipotrope. Les molécules de choline et de méthionine sont, en effet, fort différentes (tableau I) : la choline est un ammonium quaternaire pourvu d'une fonction alcool primaire, la méthionine est un acide α -aminé qui possède une fonction thioéther.

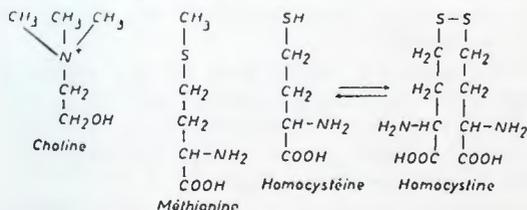


TABLEAU I.

La méthionine est un acide aminé essentiel. Vers 1937, plusieurs auteurs avaient trouvé que l'homocystine pouvait remplacer la méthionine dans le régime de rats blancs; il semblait donc que la seule partie essentielle de l'acide aminé était la portion homocystéine (tableau I).

du Vigneaud, Dyer et Kies (4), en utilisant une préparation de vitamines B plus pure que celles utilisées par leurs prédécesseurs, n'ont pas pu remplacer, dans le régime, la méthionine par de l'homocystine : les jeunes rats mouraient; à l'autopsie, le foie était gras et les reins hémorragiques.

du Vigneaud soupçonna, puis démontra, la présence de choline dans les préparations brutes de vitamines B.

Si de la choline est ajoutée à un régime dans lequel la méthionine a été remplacée par de l'homocystine, les rats grandissent; les animaux témoins, qui ne reçoivent pas de choline, meurent (5). Croissance signifie synthèse de protéines, donc utilisation de méthionine : la choline permet la biosynthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine.

Pour faire de la méthionine à partir de l'homocystéine, il faut remplacer le H du groupe sulfhydryle par un méthyle; la choline possède trois groupes méthyle (tableau I). du Vigneaud émit l'hypothèse de la *transméthylation*, c'est-à-dire le transfert du groupe $-\text{CH}_3$ de la molécule de choline à celle de l'homocystéine pour faire de la méthionine.

La réaction est vraisemblablement réversible, car la choline n'est pas indispensable dans le régime. L'éthanolamine, produite dans les tissus par décarboxylation de la sérine, pourrait, par transméthylation, obtenir des groupes méthyle de la méthionine et se transformer en choline; ainsi s'expliquerait l'action lipotrope de la méthionine.

La transméthylation

Définition :

La transméthylation est le transfert d'un $-\text{CH}_3$, en entier, d'une molécule à l'autre.

La définition ne suggère aucun mécanisme pour expliquer la réaction biochimique.

La définition pose une condition : les trois hydrogènes du groupe méthyle doivent rester attachés au carbone au cours du transfert.

Le carbone du groupe méthyle d'une molécule peut passer dans le groupe méthyle d'une autre molécule, accompagné de ses trois atomes d'hydrogène; ou bien il peut n'être accompagné que de deux, d'un ou d'aucun de ses atomes d'hydrogène (tableau II). Le nom de transméthylation est réservé à la première de ces réactions.

Dans tous les autres cas, il y a oxydation suivie de réduction. Donc la formaldéhyde (CH_2O) et l'ion formate (HCOO^-) ne peuvent pas être des intermédiaires dans les réactions biochimiques de transméthylation.

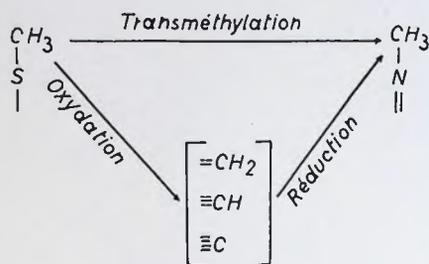


TABLEAU II.

Preuves de l'existence de la réaction biochimique de transméthylation. — Des isotopes ont été utilisés pour suivre le groupe méthyle.

1) De la méthionine marquée avec du deutérium dans le groupe méthyle est la seule source de groupes méthyle labiles dans le régime donné à des rats pendant trois mois. Après ce temps, la concentration du deutérium dans les groupes méthyle de la choline isolée des tissus est égale à 89 % de celle présente dans le groupe méthyle de la méthionine ingérée (6).

Les atomes de deutérium ne sont pas passés seuls d'une molécule à l'autre; ceux qui ont tenté l'aventure, se sont perdus dans la masse d'hydrogène ordinaire. Ceux qui sont parvenus dans les groupes méthyle de la choline ont accompagné des atomes de carbone. Ces atomes de carbone peuvent passer avec trois, deux ou un hydrogène. Ce qui ressemble le plus à une réaction de transméthylation — sans être une transméthylation —, c'est le passage du carbone avec deux des hydrogènes originaux. Cette réaction entraînerait la perte d'un tiers des atomes de deutérium et la concentration de l'isotope dans les groupes méthyle de la choline ne pourrait excéder 66 % de celle présente dans le groupe méthyle de la méthionine ingérée. La valeur expérimentale est 89 %. Ceci prouve que beaucoup d'atomes de carbone sont passés d'une molécule à l'autre avec leurs trois hydrogènes; dans ces cas, il y a eu, par définition, réaction de transméthylation.

2) Keller, Rachele et du Vigneaud (7) ont mélangé deux méthionines, l'une marquée avec du carbone radio-actif (C^{14}), l'autre avec du deutérium (D) dans le groupe méthyle. Le mélange a été donné à des rats. Le rapport des concentrations en C^{14} et D dans les groupes méthyle (8) de la choline isolée des tissus a été trouvé le même que dans le groupe méthyle de la méthionine ingérée.

Les deux isotopes ont subi la même dilution au cours des réactions biochimiques; donc les carbones qui sont passés d'un groupe méthyle à l'autre, n'ont perdu aucun des hydrogènes originaux : il y a eu réaction de transméthylation.

Le groupe méthyle labile. Les composés à méthyle labile. Les donneurs de méthyle. — Le groupe méthyle de la méthionine peut être utilisé à la synthèse de la choline. Inversement, les groupes méthyle de la choline peuvent servir à la synthèse de la méthionine. du Vigneaud a montré que le groupe méthyle se déplace de la choline à la méthionine, et vice versa, même quand le régime contient beaucoup de choline et de méthionine; c'est une illustration de l'état dynamique des constituants des tissus (Schoenheimer).

Ce groupe méthyle qui, dans les tissus, passe si facilement d'une molécule à l'autre, a été appelé *groupe méthyle labile*. Les groupes méthyle labiles connus, qui sont les plus importants pour le mammifère, sont attachés à des atomes de S ou de N.

Un *composé à méthyle labile* est une substance qui, au cours de sa biosynthèse, peut recevoir un groupe méthyle par transméthylation; on l'appelle ainsi parce que le groupe méthyle qui lui parvient est un groupe méthyle labile.

Choline, méthionine, créatine, monométhylaminoéthanol, diméthylaminoéthanol, glycine bétaïne, monométhylglycine (sarcosine), diméthylglycine, adrénaline, ansérine, trigonelline, méthyl-nicotinamide sont des composés à méthyle labile. D'autres substances naturelles, méthylées sur des atomes de S ou N, sont aussi vraisemblablement des composés à méthyle labile : la carnitine (vitamine B_T de la larve de *Tenebrio Molitor*), l'ergothionéine, des produits de détoxication méthylés comme le méthylpyridinium.

Parmi ces nombreux composés à méthyle labile, il n'y a qu'un très petit nombre de substances capables de donner, par transméthylation, leur groupe méthyle pour la synthèse d'un composé à méthyle labile. Les substances qui ont cette

les groupes méthyle labiles. Les rats dépourvus de germes bactériens fabriquent presque autant de groupes méthyle labiles que des rats normaux avec leurs bactéries symbiotiques : chez ces derniers, la plus grande partie de la biosynthèse se fait dans les tissus.

Les précurseurs du groupe méthyle labile. — Les C du méthanol (22), de la formaldéhyde (23), de l'ion formate (23), et du cyanure (24), peuvent servir à la synthèse du groupe méthyle labile. Le C du CO₂ n'est pas utilisé (23).

Méthanol, formaldéhyde et ion formate sont les unités à un carbone dont le rôle est essentiel dans l'anabolisme du groupe méthyle labile, de certains acides aminés, des acides nucléiques et des porphyrines.

Le nom d'unité à un carbone n'est pas donné ici à l'anhydride carbonique dont les multiples rôles anaboliques sont bien connus : synthèse de l'arginine, de l'urée, de la créatine, des purines, des pyrimidines, de l'acide oxalo-acétique (phénomène de Wood Werkman) et de l'acide oxalo-succinique. Les rôles du CO₂ sont entièrement indépendants de ceux de l'unité à un carbone, que l'on appelle souvent « formate ». Il existe entre CO₂ et « formate » une liaison à sens unique : le « formate » peut être oxydé en CO₂, mais le mammifère ne réduit pas le CO₂ en « formate » (25).

Il existe dans l'organisme de nombreux précurseurs de « formate » : le groupe méthyle labile lui-même, les groupes méthyle de l'acétone, le C- α de la glycine, les C- α des acides glycolique et glyoxylique, les C- α et β de la sérine, le C- α de la thréonine, le C-2 de l'histidine, le C-2 du tryptophane, les C- β et 6 (ou 2) de la phénylalanine et de la tyrosine. Tous les précurseurs de l'unité à un carbone sont précurseurs du groupe méthyle labile, puisque l'unité à un carbone peut servir à la synthèse du groupe méthyle labile.

Mécanisme de la biosynthèse du groupe méthyle labile. — Il existe à ce sujet beaucoup d'hypothèses et quelques résultats expérimentaux.

Des auteurs croient, sans présenter de preuves, qu'un précurseur d'unité à un carbone, la sérine, pourrait donner un groupe méthyle labile sans qu'il y ait formation d'une unité à un carbone au cours des réactions biochimiques (26, 27, 28). La sérine réagit avec l'homocystéine pour former de la cystathionine (tableau IV, partie supérieure). La cystathionine peut être clivée en cystéine (c'est ainsi que le S de la méthionine peut passer

dans la cystine) et homocystéine. Stekol et d'autres croient que la cystathionine pourrait aussi être réduite en méthionine et glycine : le C- β de la sérine deviendrait ainsi le méthyle de la méthionine sans qu'il ait pris la forme de « formate ».

Des études ont été faites sur la conversion de l'unité à un carbone en groupe méthyle labile. Les unités à un carbone ont été marquées simultanément avec C¹⁴ et D. Les expériences faites avec le méthanol (8) ne permettent aucune conclusion ; les expériences faites avec l'ion formate (29) ont montré que l'hydrogène accompagnait le C dans le groupe méthyle labile : une substance, comme le cyanure, qui ne possède pas de H sur le C, ne peut pas être un intermédiaire dans la biosynthèse du groupe méthyle labile à partir du formate.

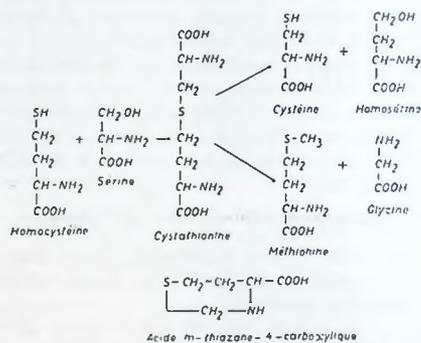


TABLEAU IV.

Sans catalyse enzymatique, la formaldéhyde réagit avec l'homocystéine pour former l'acide m-thiazane-4-carboxylique (30) (tableau IV en bas). On ignore si cette substance peut être réduite en méthionine, mais l'hypothèse a été proposée.

On ne sait pas si la néogenèse du groupe méthyle labile se fait dans n'importe quel composé à méthyle labile, ou si elle se produit dans un ou plusieurs composés particuliers. Deux hypothèses suggèrent que le groupe méthyle serait formé dans une molécule de méthionine (hypothèse de la cystathionine et hypothèse de l'acide m-thiazane-4-carboxylique). Il est tentant de postuler que tous les nouveaux groupes méthyle labiles apparaissent dans des molécules de méthionine, car la méthionine semble être le donneur de méthyle universel.

Rôle de la vitamine B₁₂, de l'acide folique et ses dérivés.

Il existe une littérature extrêmement abondante à propos de l'action de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique sur les foies gras, les reins hémorragiques et la croissance de jeunes animaux qui ne reçoivent pas de groupes méthyle labiles dans le régime, ou qui les reçoivent sous une seule forme (choline sans méthionine, par exemple). Les résultats sont parfois contradictoires. Les expériences de nutrition sont difficiles parce que vitamine B₁₂ et acide folique ont d'autres rôles métaboliques que dans la méthylation.

Pour analyser ces résultats, il faut distinguer la synthèse du groupe méthyle labile et la transméthylation. Des études ont aussi été faites avec des isotopes.

Synthèse du groupe méthyle labile. — La biosynthèse du groupe méthyle labile, à partir de l'unité à un carbone, est fortement diminuée chez le rat déficient en acide folique (31, 32). L'administration de la vitamine à l'animal déficient augmente ses possibilités de synthèse.

Dans les tissus, l'acide folique est transformé en facteur du citrovorum (33) (ainsi appelé parce qu'il est un facteur indispensable à la croissance du *Leuconostoc citrovorum*). Les recherches récentes ont montré que les tissus contiennent beaucoup plus de LCF (*Leuconostoc citrovorum* factor) que d'acide folique (34, 35). Beaucoup d'auteurs supposent que LCF est la forme active de l'acide folique (tableau V).

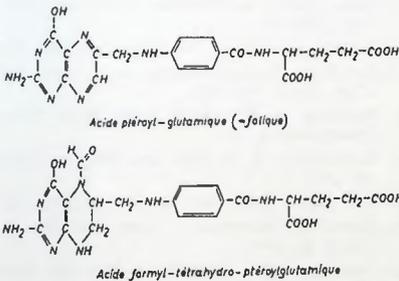


TABLEAU V.

On a préparé, à partir de l'acide folique, de l'acide formyl-tétrahydro-ptéryloyl-glutamique (leucovorin; acide folinique-SF) (36, 37). Cette substance est, par ses propriétés, très voisine de LCF; mais le LCF naturel cristallisé par Keresztesy et Silverman a une activité double de celle de

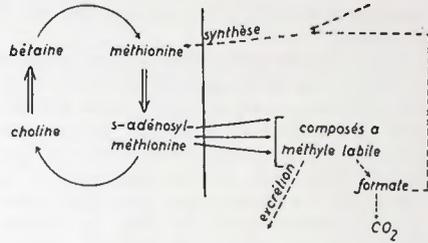


TABLEAU VI.

Quelques aspects du métabolisme du groupe méthyle labile

À gauche de la ligne verticale se trouve le cycle des donneurs de méthyle. Ces donneurs de méthyle peuvent être fournis par les aliments; ce sont les agents lipotropes.

Une réaction de transméthylation (représentée par un trait plein) est toujours précédée d'une réaction d'activation (double trait plein).

Les réactions d'activation font tourner le groupe méthyle labile dans le cycle des donneurs dans le sens indiqué par les flèches; à chaque tour, deux groupes méthyle sur trois sont perdus, car la diméthylglycine, produit de déméthylation de la glycine bétaïne, n'est pas donneur de méthyle.

l'acide formyltétrahydroptéryloylglutamique synthétique (38). La réduction fait apparaître un nouveau carbone asymétrique et le produit synthétique est un mélange de deux diastéréoisomères; l'un de ceux-ci, l'acide DL-formyltétrahydroptéryloylglutamique a la même activité que LCF (39) : ils sont vraisemblablement identiques.

L'acide formyltétrahydroptéryloylglutamique (Leucovorin Lederle) a la même action que l'acide folique sur la synthèse des groupes méthyle labiles (32). Le rôle du LCF serait peut-être celui de transporteur d'une unité à un carbone représentée dans sa molécule par le groupe formyle (35).

La vitamine B₁₂ est une partie de l'Animal Protein Factor. Des expériences de nutrition montrent une action de la vitamine B₁₂ sur la biogenèse du groupe méthyle labile. Le lieu de cette action n'a pas encore pu être précisé.

Transméthylations. — LCF serait le cofacteur de la choline oxydase (40). Donc les substances du groupe folique devraient avoir une influence sur les méthylation quand la choline est donneur de méthyle.

Conclusions

Quelle est, chez un mammifère, l'importance de la synthèse du groupe méthyle? — L'expérience montre qu'un rat qui reçoit par ses aliments suffisamment

de groupes méthyle labiles, recourt très peu à la synthèse.

La situation est toute différente quand le régime ne contient pas de groupes méthyle labiles. Dans ces conditions, un rat adulte, s'il reçoit suffisamment de vitamine B₁₂ et d'acide folique, peut généralement faire la synthèse de tous les groupes méthyle labiles qui lui sont nécessaires et se bien porter. Le jeune rat qui vient d'être sevré, ne peut habituellement pas faire la synthèse d'une quantité suffisante de groupes méthyle labiles, et il meurt avec des reins hémorragiques et un foie gras.

Quel est le rôle de la transméthylation ? — L'organisme traite de la même manière un groupe méthyle labile qui lui est fourni par les aliments, et un groupe méthyle qu'il a lui-même fabriqué : ces groupes méthyle peuvent voyager le long des chemins de transméthylation.

Les plantes. — Dans le règne végétal aussi, la synthèse du groupe méthyle labile se fait à partir de « formate » ; la méthylation de la nicotine à partir de la méthionine suggère une transméthylation (41).

Néogenèse du groupe méthyle labile à partir de l'unité à un carbone et transméthylation seraient des réactions biochimiques communes à tous les êtres vivants.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEST, LUCAS. — *Vitamins Hormones* (1943), 1, 1.
2. TUCKER, ECKSTEIN. — *Journ. Biol. Chem.* (1937), 121, 479.
3. WELSCH, LANDAU. — *Journ. Biol. Chem.* (1942), 144, 581.
4. DU VIGNEAUD, DYER, KIES. — *Journ. Biol. Chem.* (1939), 130 325.
5. DU VIGNEAUD, CHANDLER, MOYER, KEPPEL. — *Journ. Biol. Chem.* (1939), 131, 57.
6. DU VIGNEAUD, COHN, CHANDLER, SCHENCK, SIMMONDS. — *Journ. Biol. Chem.* (1941), 140, 625.
7. KELLER, RACHELE, DU VIGNEAUD. — *Journ. Biol. Chem.* (1949), 177, 733.
8. DU VIGNEAUD, VERLY, WILSON, RACHELE, RESSLER, KINNEY. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1951), 73, 2782.
9. BORSOOK, DUBNOFF. — *Journ. Biol. Chem.* (1945), 160, 635.
10. CANTONI. — *Journ. Biol. Chem.* (1951), 189, 203.
11. DUBNOFF. — *Arch. Biochem.* (1949), 24, 251.
12. BORSOOK, DUBNOFF. — *Journ. Biol. Chem.* (1947), 169, 247.
13. BORSOOK, DUBNOFF. — *Journ. Biol. Chem.* (1947), 178, 363.
14. CANTONI. — *Journ. Biol. Chem.* (1951), 189, 745.
15. CANTONI. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1952), 74, 2942.
16. MACKENZIE, CHANDLER, KELLER, RACHELE, CROSS, MELVILLE, DU VIGNEAUD. — *Journ. Biol. Chem.* (1947), 169, 757.
17. MACKENZIE. — *Journ. Biol. Chem.* (1950), 186, 351.
18. MACKENZIE, RACHELE, CROSS, CHANDLER, DU VIGNEAUD. — *Journ. Biol. Chem.* (1950), 183, 617.
19. MACKENZIE, DU VIGNEAUD. — *Journ. Biol. Chem.*, (1952), 195, 487.
20. DU VIGNEAUD, SIMMONDS, CHANDLER, COHN. — *Journ. Biol. Chem.* (1945), 159, 755.
21. DU VIGNEAUD, RESSLER, RACHELE. — *Science* (1950), 112, 267.
22. DU VIGNEAUD, VERLY. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1950), 72, 1049.
23. DU VIGNEAUD, VERLY, WILSON. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1950), 72, 2819.
24. STEKOL, WEISS. — *Fed. Proc.* (1951), 10, 252.
25. SIEKEWITZ, GREENBERG. — *Journ. Biol. Chem.* (1949), 180, 845.
26. BLOCK, STEKOL, LOOSLI. — *Arch. Biochem.* (1951), 33, 353.
27. GIBSON, WOODS. — *Bioch. Journ.* (1952), 51, iv.
28. WELSCH, NICHOL. — *Ann. Rev. Bioch.* (1952), 21, 633.
29. RESSLER, RACHELE, DU VIGNEAUD. — *Journ. Biol. Chem.* (1952), 197, 1.
30. BERG. — *Journ. Biol. Chem.* (1951), 190, 31.
31. VERLY, WILSON, KINNEY, RACHELE. — *Fed. Proc.* (1951), 10, 264.
32. VERLY, KINNEY, DU VIGNEAUD. — *Journ. Biol. Chem.*, (1952), 196, 19.
33. SAUBERLICH. — *Journ. Biol. Chem.* (1949), 181, 467.
34. SWENDSEID, BETHIEL, ACKERMANN. — *Journ. Biol. Chem.* (1951), 190, 791.
35. STOKSTAD. — II^e Congrès Intern. Bioch. (1952); hémato-poïèse, p. 92.
36. BROCKMAN et al. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1950), 72, 4325.
37. MAY et al. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1951), 73, 3067.
38. KERESZTESY, SILVERMAN. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1951), 73, 5510.
39. COSULICH, SMITH, BROQUIST. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1952), 74, 4215.
40. WILLIAMS. — *Journ. Biol. Chem.* (1951), 191, 123.
41. BROWN, BYERRUM. — *Journ. Am. Chem. Soc.* (1952), 74, 1523.

