

Liliana Owczar

# METYLACJA

WSPARCIE LECZENIA BIOMEDYCZNEGO



**SZARE GENY**

LILIANA OWCZAR

# METYLACJA

*wsparcie leczenia biomedycznego*



**SZARE GENY**

Treści przedstawione w niniejszej książce nie stanowią porady lekarskiej. Pamiętaj! Każdy organizm jest inny, ma inne potrzeby, więc jego reakcje na konkretne działania mogą być bardzo zróżnicowane, w zależności od osoby. Najlepiej skonsultuj się ze swoim lekarzem prowadzącym, który będzie umiał najlepiej ocenić potencjalne korzyści i ryzyko płynące z konkretnych działań, które chciałbyś podjąć, bazując na podanej tutaj wiedzy.

Informacje zawarte w tej pozycji są własnością intelektualną autorki. Bazują one na najnowszych badaniach i osiągnięciach medycyny, wiedzy zdobytej na szkoleniach, praktyce oraz wypowiedziach osób ze środowiska medycznego i naukowego.

Ilustracje, jeśli nie podano inaczej, to autorskie projekty wykonane na platformie [canva.com](https://www.canva.com).

Tytuł: Metylacja

Podtytuł: Wsparcie leczenia biomedycznego

Autor: Liliana Owczar

Redakcja: Ewa Popielarz ([ewapopielarz.pl](http://ewapopielarz.pl))

Kontakt z autorem: [www.szaregeny.pl](http://www.szaregeny.pl)

ISBN: 978-83-955023-0-9

© Copyright: Liliana Owczar, Gniewkowo 2019

Mazowieckie Centrum Poligrafii · 05-270 Marki ul. Duża 1 · [www.c-p.com.pl](http://www.c-p.com.pl)

## Spis treści

Wstęp.....	9
DNA: budowa i funkcje.....	11
Czynniki epigenetyczne .....	15
Metylacja .....	19
Kondycje zdrowotne związane z zaburzeniami metylacji.....	27
Wstęp do cyklu kwasu foliowego oraz cyklu metioniny .....	31
Stres oksydacyjny i nitrozacyjny.....	31
Metionina .....	33
Homocysteina.....	34
Cysteina.....	36
Cholina .....	37
Sarkozyna.....	38
Puryny .....	39
Cytokiny prozapalne .....	39
Glicyna .....	41
Seryna.....	42
Tetrahydrobiopteryna .....	43
Adenozyna.....	44
Przemiany cykli w pigułce .....	45
Cykl kwasu foliowego.....	48

Witamina B9 .....	52
Główne rodzaje folianów .....	55
NIE dla kwasu foliowego w badaniach naukowych .....	60
Błona komórkowa .....	70
Enzymy SLC19A1 i FOLR - początek cyklu kwasu foliowego .....	72
BCMO .....	75
Enzym DHFR – powitanie folianów w komórce .....	78
Enzym SHMT – przemiany glicyny i seryny .....	84
Enzym MTHFD – przemiany folianów .....	86
Enzym MTHFS – kwas folinowy .....	86
Enzym TYMS – metabolizm DNA .....	88
Enzym MTHFR – produkcja aktywnego metylofolianu .....	89
Przemiany THF do glutaminianu .....	104
Kiedy płoniesz po niacynie .....	110
Cykl metioniny .....	117
Witamina B12 .....	120
Formy witaminy B12 .....	127
Substancje inhibujące metylację .....	137
Enzymy MTR/MTRR – remetylacja homocysteiny .....	138
Enzym MAT – produkcja SAMe .....	145
Kilka słów o SAM i SAH .....	147
Enzym PEMT – produkcja fosfatydylocholiny .....	156
Enzym GAMT – produkcja kreatyny .....	169
Enzym AHCY – odnawianie homocysteiny i adenozyne .....	173
Enzym BHMT – remetylacja homocysteiny .....	173
Enzym DMGDH – przemiany DMG .....	176

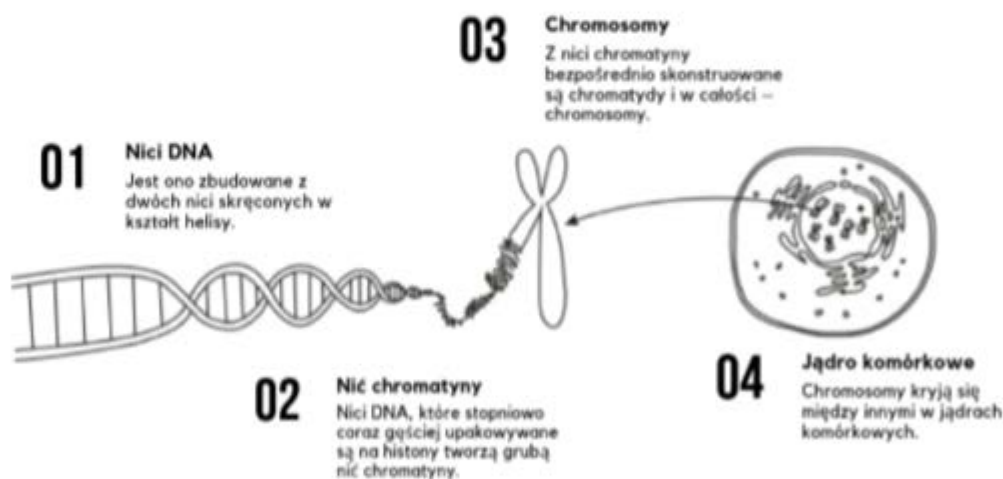
Markery zaburzeń metylacji.....	178
Nietolerancja substancji metylowanych przy polimorfizmach MT....	194
Optymalne poziomy homocysteiny.....	205
Wstęp do cyklu transsulfuracji.....	210
Tauryna.....	210
Amoniak i jon amonowy.....	211
Siarkowodór.....	212
Peroxynitryt.....	213
Tiamina.....	214
Cykl Krebsa.....	214
PAPS.....	214
Cykl transsulfuracji.....	216
Enzym CBS – bezpowrotna przemiana homocysteiny.....	219
Dalsze przemiany ścieżki transsulfuracji.....	226
Cholinoesteraza - dlaczego warto ją zbadać?.....	228
Enzym PON1 – tiolakton homocysteiny.....	230
Enzym CTH – synteza cysteiny.....	234
Enzymy CTH-MUT – przemiany cystationiny do cyklu Krebsa ...	236
Enzymy CDO1-CSAD – wytwarzanie tauryny.....	237
ACAT.....	239
Enzymy GOT1-SUOX-PAPSS – produkcja PAPS.....	240
O enzymach, które trzymały detoks w garści.....	241
Detoks i znaczenie glutationu dla pracy organizmu.....	245
Enzymy GCL-GSS – synteza glutationu.....	252
O niedocenianym problemie i jego strasznych następstwach.....	254
Enzymy GPX – GSR – recykling glutationu.....	259

Choroba bobowa .....	263
Enzymy SOD i CAT - antyoksydacja .....	268
Co cykl transulfuracji ma wspólnego z kryptopyrrolurią (KPU)?	273
Metylacją należy zajmować się bezpośrednio dopiero na końcu. ....	276
Case-study .....	292
Bibliografia: .....	295
O autorze .....	308

## DNA: budowa i funkcje

Ponieważ zagadnienia, o których będziemy mówić, bazują w dużej mierze na działaniach opartych na funkcjonowaniu genów, nie sposób zacząć inaczej niż jak od przybliżenia tematu DNA. Nie będzie to jednak dogłębny naukowy wywód, a jedynie kilka informacji, które zdają się niezbędne.

W naszych ciałach znajdują się miliony komórek, a większość z nich zawiera jądro komórkowe, w którym znajduje się przeważająca część naszego DNA.



Nasz genotyp, czyli materiał genetyczny, który dostaliśmy od rodziców – matki i ojca, jasno informuje, jakie mamy predyspozycje. W małych niciach DNA zapisane jest wszystko, począwszy od koloru skóry, po choroby genetyczne, jakie mogą się u nas rozwinąć. Rodzice obdarowują nas po równo, choć są oczywiście wyjątki, jak np. gen MAO, który znajduje się na chromosomie X, więc chłopiec (XY) będzie dziedziczył go jedynie po matce (XX).

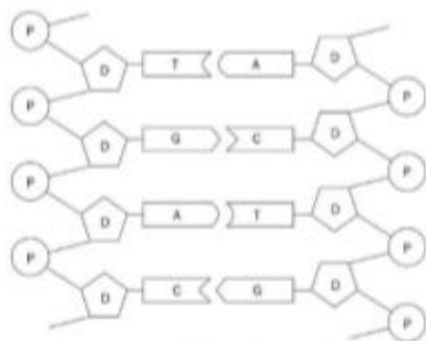


Geny, które dziedziczymy, są dla naszego organizmu jak książka kucharska, to swego rodzaju przepisy na nasze dobre funkcjonowanie i rozwój. Niestety czasami zdarza się tak, że otrzymamy od matki i/lub ojca niepoprawną wersję genu, która w wyniku modyfikacji może spowodować znaczne zaburzenie jego pracy. Wówczas każde włączenie takiego niepoprawnego genu może skutkować produkcją niepoprawnego enzymu.

Enzymy produkowane w wyniku odczytania zapisanej informacji genetycznej to białka o dużej sile sprawczej; ogromna ilość procesów w naszym organizmie zachodzi przy ich pomocy. Wykonują one codzienną pracę w komórce. Między innymi powodują rozkładanie cząsteczek (pomocne np. przy trawieniu i produkcji energii), przyspieszają zachodzenie pewnych procesów, czasem są niezbędne do rozpoczęcia przemian chemicznych lub budują nowe cząsteczki. Bez enzymów reakcje chemiczne w organizmie przebiegałyby z szybkością setek do tysięcy razy wolniejszą.

### Budowa nici DNA

Sama nić DNA to kombinacja reszt fosforanowych (P), cukru -deoksyrybozy (D) oraz zasad azotowych (A,C,T,G)połączonych wiązaniami wodorowymi.



Fragment podwójnej nici DNA

### Zasady azotowe

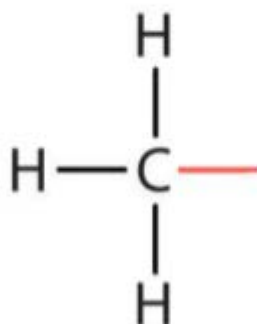
To właśnie dzięki nim w wynikach badań genetycznych spotykamy dziesiątki małych "A", "C", "T" oraz "G". Nie ma w przypadku wyniku, o tyle znaczenia sama literka, co informacja, które litery oznaczają allele ryzyka i porównanie ich z naszym uzyskanym statusem.

## Metylacja

---

Wszystko kręci się wokół metylacji... Słowo to pada bardzo często, a wraz z nim przytaczane są niejednokrotnie najrozmaitsze procesy, na które ma ona wpływ. Wydaje się, że metylacja odpowiada dosłownie za całokształt pracy naszego organizmu. Ale jak to jest możliwe, by jeden proces miał aż takie wielkie znaczenie? Co tkwi u jego podstaw? Jak zdefiniować i rozumieć to tajemnicze słowo?

Zasadniczo metylacja to bardzo prosta i podstawowa czynność. Polega na tym, że do wybranej cząsteczki przyłącza się grupa metylowa = zbudowana z trzech atomów wodoru i jednego atomu węgla – CH<sub>3</sub>.



### Grupa metylowa

Trzy atomy wodoru (H) i jeden atom węgla (C).

To cała filozofia procesu, o którym coraz głośniej w ostatnich latach. Ten prosty akt doprowadza jednak do najrozmaitszych skutków, często o wielkiej wadze, dlatego też poświęca się tematowi tyle uwagi. Choć jest to zagadnienie na pierwszy rzut oka dość zawile, a większość terminów przy tej okazji używanych z niczym się nam nie kojarzy, z czasem obycie w temacie coraz bardziej rozjaśnia te nieznane aspekty nauki i wszystko zaczyna się ze sobą łączyć, nabierając sensu.

Powodów, dla których warto zadbać o sprawną metylację, jest wiele. Skoro zgłębiasz ten temat, na pewno nie jest Ci obojętne, czy w Twoim organizmie sprawnie zachodzi:

- włączanie i wyłączenie genów w odpowiednim czasie i z odpowiednią siłą,
- przetwarzanie substancji wytwarzanych wewnątrz organizmu oraz dostarczanych z zewnątrz,
- podział komórek i powielanie nici DNA nawiniętych na histony,
- produkcja energii, poprawna praca mitochondriów i wytwarzanie koenzymu Q10, karnityn, kreatyny, ATP,
- mielinizacja układu nerwowego,
- transport substancji przez błony komórek,
- metabolizm metali ciężkich, jak np. arsen,
- metabolizm neurotransmitterów<sup>1</sup>,
- produkcja hormonów: estrogenów,
- degradacja histaminy,
- ochrona telomerów, mających krytyczny wpływ na długość życia,
- modulowanie Twojej odporności (produkcja limfocytów T i komórek NK).

Mnogość zadań, w jakie zaangażowane są te małe grupy metylowe, jest naprawdę imponująca. Jednak znikąd się one nie biorą, a ich produkcję z kolei łatwo w dzisiejszych czasach, nawet nieświadomie, sobie zakłócić.

Produkcja uniwersalnego donora (dawcy) grup metylowych – S-AdoMet<sup>2</sup> – składa się z wielu przemian i wymaga naprawdę dobrego stanu zdrowia, ponieważ wiele rzeczy wpływa na nią hamująco.

---

<sup>1</sup> Przemiana noradrenaliny do adrenaliny, degradacja dopaminy, adrenaliny, produkcja melatoniny z serotoniny.

<sup>2</sup> S-adenozyl-L-metionina.

„Istnieje silna wzajemność między systemem witaminy D a mechanizmami epigenetycznymi. System witaminy D jest z jednej strony regulowany przez mechanizmy epigenetyczne, a z drugiej strony bierze udział w regulacji zdarzeń epigenetycznych. Najważniejsze geny regulujące witaminę D można wyciszyć przez odpowiednią metylację DNA. Białko VDR (...) reguluje ekspresję kilku modyfikatorów chromatyny i remodelerów, a nawet może regulować metylację DNA.

Epigenetyczna regulacja ekspresji genów jest precyzyjnym mechanizmem, a jej deregulacja może prowadzić do stanów patologicznych. Wpływ witaminy D na utrzymanie normalnego stanu epigenetycznego podkreśla centralną rolę tego hormonu w fizjologii<sup>4</sup>.

Poziomy witaminy D to niebywale istotna sprawa, gdy chodzi o dobre funkcjonowanie i naprawę zaburzonej metylacji.

Jednak co istotne, ponad witaminą D3 jest jeszcze jeden poziom utrudnień: w konkluzjach badań często wspomina się, że konieczne jest, by zapewnić odpowiedni stan mineralny wysycenia organizmu, aby bezpiecznie i efektywnie połączyć działania z odpowiednią podażą witaminy D. Niestety przyjmowanie witaminy D przy braku wystarczającej ilości minerałów (odpowiedniego wysycenia organizmu; głównie chodzi o wapń, magnez, cynk, selen, żelazo i miedź) może spowodować ułatwienie absorpcji pierwiastków toksycznych (jak w szczególności: ołów, arsen, aluminium, kobalt i stront) z potencjalnie

---

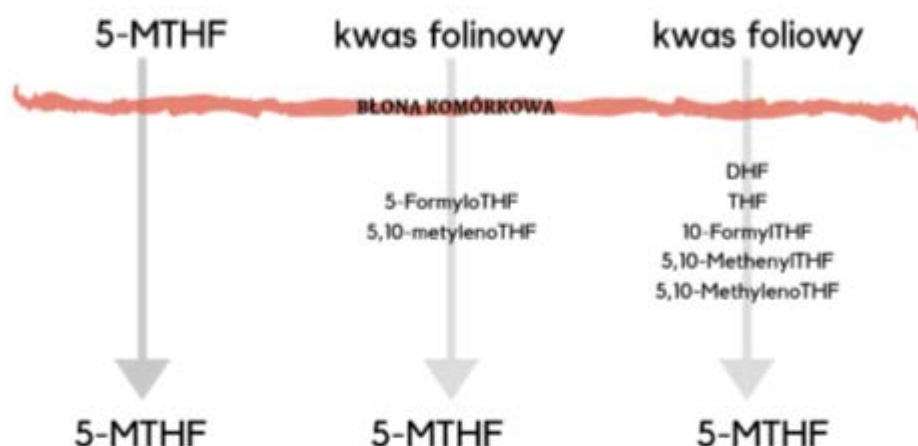
<sup>4</sup> I.S. Fetahu, J. Höbaus, E. Kállay, *Vitamin D and the epigenome*, „Frontiers in Physiology” 2014, t. 5 (164), opublikowano 29 kwietnia 2014, doi: 10.3389/fphys.2014.00164.

niekorzystnymi skutkami klinicznymi. Co napędza błędne koło zaburzeń metylacji.

Symptomy, które ukazują, że może występować problem z metylacją, to np.:

- występowanie skłonności do uzależnień od alkoholu, narkotyków czy tytoniu – z tytułu zaburzeń poziomów neuroprzekaźników, np. dopaminy,
- poronienia – mutacje czynników krzepliwości i np. MTHFR C677T, A1298G,
- bezpłodność u kobiet i mężczyzn,
- zatory płucne i zakrzepice,
- depresje,
- schizofrenia,
- zaburzenia afektywne dwubiegunowe,
- fibromialgia oraz inne choroby IM,
- zespół chronicznego zmęczenia,
- gromadzenie toksyn w organizmie,
- choroby demielinizacyjne,
- zespół jelita drażliwego,
- stan przedrzucawkowy w ciąży,
- wady płodu,
- nowotwory,
- hiperhomocysteinemia,
- zawały serca,
- obniżony poziom HDL,
- miażdżyca,
- padaczka,
- szybsze starzenie się organizmu,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby neurologiczne,
- astma.

Kwas foliowy (forma syntetyczna), **nieaktywny biochemicznie**, jest przekształcany w organizmie w kwas tetrahydrofoliowy (THF) i metylo tetrahydrofolian (5-MTHF) za pomocą enzymów DHFR oraz MTHFR. Dopiero te **pochodne kwasu foliowego** są wykorzystywane przez komórki, np. do syntezy kwasów nukleinowych, wzajemnego przekształcania aminokwasów, metylowania tRNA. Może zdarzyć się tak, że w związku z jego wymagającą dla organizmu aktywacją niewykorzystana część zacznie zalegać jako toksyczny odpad w organizmie tzw. UMFA – *unmetabolized folic acid*. Co istotne w przypadku ciąży i laktacji – syntetyczny kwas foliowy przechodzi do organizmu dziecka zarówno poprzez łożysko, jak i wraz z mlekiem matki.



Wykaz przemian niezbędnych do uzyskania metylofolianu (5-MTHF) z wyjściowych: metylofolianu, kwasu folinowego, kwasu foliowego

Enzym reduktazy dihydrofolianowej (DHFR) rozkłada kwas foliowy i naturalne foliany na tetrahydrofolian (THF), przy udziale NADPH. Przyjmowanie kwasu foliowego może zmniejszyć zdolność metabolizowania naturalnie występujących folianów, pochodzących z

Może to jednak nie być takie proste, jeśli borykasz się z dysbiozą układu pokarmowego. Jedną z toksyn (nie ma nazwy) produkowanych przez grzyby z rodzaju *Candida* jest łudząco podobna w budowie do cząsteczki TSH, przez co jej wpływ na organizm ma poważne konsekwencje, gdyż może zaburzać równowagę hormonalną i utrudniać ustabilizowanie stanu zdrowia.

„Wysoki poziom homocysteiny jest związany z powikłaniami w ciąży u matek i niską masą urodzeniową, żółtaczką i incydentami naczyniowo-mózgowymi u noworodków. Hormon tarczycy może zakłócać metabolizm homocysteiny poprzez stymulację procesów zależnych od witaminy B12 i kwasu foliowego oraz poprzez wpływ na enzymy szlaku remetylacji”.

„Wyższa aktywność tarczycy wiąże się z wyższymi stężeniami homocysteiny u kobiet w ciąży i noworodków. Dane te dostarczają nowych informacji na temat wpływu hormonu tarczycy na procesy zależne od kwasu foliowego i witaminy B12 podczas wczesnego wzrostu i rozwoju”.

„Niedoczynność tarczycy wpływa na metabolizm folianów i enzymy zaangażowane w szlak remetylacji homocysteiny (szczególnie reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianowej – MTHFR)”<sup>19</sup>.

---

<sup>19</sup> M. Barjaktarovic i in., *The association of thyroid function with maternal and neonatal homocysteine concentrations*, „The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism” 2017, 102(12): 4548–4556.

**Adenozylokobalamina** – aktywna, mitochondrialna forma witaminy B12, która wspiera produkcję energii ATP. Powstaje w efekcie przemiany metylokobalaminy (w mitochondriach). Jednak zdarza się, że suplementacja witaminą B12 w postaci metylokobalaminy wcale nie podnosi poziomów adenozylokobalaminy. Aby sprawdzić, czy poziomy adenozylokobalaminy są w porządku, należy zbadać **kwas metylomalonowy**. Jeśli ma się mało adenozylokobalaminy, poziom kwasu MMA będzie wysoki.

Z poniższej grafiki wyczytać można, że cyjanokobalamina jest formą najbardziej wymagającą dla naszego organizmu. Do jej sprawnych przemian niezbędne są witamina B2 (FAD), B3 (NADPH) oraz glutation zredukowany – jeden z enzymów antyoksydacyjnych. Dopiero w wyniku przemian zachodzących w wątrobie możemy tę formę wykorzystać.

Grafika: dr. Schweikart

