

*Новгородская Я. И.*

## **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ МЕТИОНИНА**

*Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Дорошенко Е. М.*

*Кафедра биологической химии*

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

Гиперметионинемия вызывает неврологические и печеночные нарушения, механизмы развития которых до конца не изучены. В белках атомы серы метионина ориентированы так, чтобы образовать гидрофобную связь с ароматическими аминокислотами. Это связь очень восприимчива к действию окислителей. Метионин входит не только в состав белков, но и присутствует в свободной форме. При метиониновой нагрузке в тканях накапливается его метаболит – гомоцистеин, который в печени и некоторых других тканях утилизируется через транссульфурирование, а в головном мозге – в основном через реметилирование. Путь транссульфурирования в головном мозге ограничен на уровне цистатионин- $\gamma$ -лиазы, что подтверждается высокими уровнями цистатионина. Однако, в нейронах и астроцитах человека этот путь существует для защиты головного мозга от окислительного стресса.

При гиперметионинемии наблюдаются ультраструктурные изменения в головном мозге, печени и эритроцитах, гемосидероз селезенки, анорексия, неврологические нарушения (тремор, дистония, умственная отсталость и др.). Последние связывают с ингибированием  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, которая участвует в поддержании ионного градиента, необходимого для обеспечения возбудимости нейронов. Её ингибирование может приводить к нарушению памяти и процессов обучения. На активность фермента напрямую влияют активные формы кислорода, которые образуются при окислительном стрессе. Метионин ингибирует активность  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы в гиппокампе и больших полушариях головного мозга крыс, снижает ферментативную антиоксидантную защиту, повышает уровень свободных радикалов и индуцирует перекисное окисление липидов. Увеличение мозгового уровня S-аденозилметионина может спровоцировать чрезмерное гиперметилирование промотора гена рилина. Рилин – гликопротеин, секретируемый ГАМК-ергическими нейронами, стимулирует развитие дендритных шипиков пирамидных нейронов в лобной доле коры головного мозга. Изменение их плотности возникает после введения метионина, а подобные изменения характерны для шизофрении. Повышенная активность ацетилхолинэстеразы в больших полушариях головного мозга, стриатуме и гиппокампе имеет место при метиониновой нагрузке, что также будет сказываться на процессах обучения и памяти.

Метионин метаболизируется в основном в печени. Продемонстрировано развитие микровезикулярного стеатоза печени, повышение активности супероксиддисмутазы и уровня аминотиолов, развитие окислительного стресса, повышение уровней воспалительных цитокинов, активация перекисного окисления липидов (повышение МДА), повышение синтеза митохондриальных АФК и повреждение митохондриальной ДНК, снижение уровней общего белка и альбумина в крови, активности глутатионпероксидазы и АТФ в печени после метиониновой нагрузки. Как причиной, так и следствием окислительного стресса является воспаление, которое может привести к холестазу.

Окислительное повреждение – главный механизм, ответственный за метионин-индуцируемую токсичность в головном мозге и печени. Многочисленные исследования как *in vivo*, так и *in vitro* доказали, что длительное введение метионина сопровождается снижением антиоксидантного потенциала и развитием окислительного стресса, который может быть обусловлен как прямым его действием, так и косвенным – через индукцию его токсических метаболитов. Ввиду потенциальной антиоксидантной роли креатин, мелатонин, дубильную кислоту, N-ацетилцистеин, цистеин рассматривают в качестве возможных протекторов против токсических эффектов метионина.