

## S

## S

**S-ADÉNOXYLMÉTHIONINE**

**C**ouramment dénommée SAM ou SAME, la S-adenosylméthionine est impliquée dans trois types de réactions enzymatiques vitales pour le métabolisme cellulaire : méthylation, trans-sulfuration et aminopropylation.

Sa forte réactivité est à l'origine de son instabilité qui a longtemps été un frein à sa conservation et à sa production industrielle. Des formes stables développées depuis les années 1970 permettent aujourd'hui

d'incorporer la SAME non seulement dans les applications pharmaceutiques et vétérinaires, mais aussi dans les compléments alimentaires. La SAME est utilisée pour lutter contre le stress, pour renforcer la protection hépatique et atténuer les symptômes de l'arthrose.

La S-adenosylméthionine a été isolée pour la première fois en 1952 par le chercheur italien G. Cantoni. Son caractère instable explique qu'il ait fallu attendre la seconde moitié du XXème siècle pour disposer d'une identification complète puis en réaliser la production industrielle. La S-adenosylméthionine est pré-

sente dans tous les organismes du monde vivant, des microorganismes jusqu'aux cellules des végétaux et des animaux supérieurs.

Elle est impliquée dans des réactions de transfert de groupements chimiques qui conduisent à la production de nouvelles molécules, modulent le fonctionnement de protéines ou régulent l'expression de gènes en interagissant avec les acides nucléiques de l'ADN.

**La synthèse de la S-adenosylméthionine et son instabilité**

La S-adenosylméthionine est le produit de la réaction entre la méthio-

**S-ADENOSYLMETHIONINE**

**A**lso called SAM or SAME, the S-adenosylmethionine is involved in 3 different types of essential enzymatic reactions: methylation, trans-sulfuration and aminopropylation

The extreme chemical reactivity of SAME induces an instability which had impaired for a long time its preservation and its industrial production. More stable derivatives have been developed during the 1970's which allow to include S-adenosylmethionine not only in pharmaceutical and veterinary formulations, but also now in human food supplements.

The SAME is used to decrease stress, to protect the liver and to lessen the pain induced by joint arthritis.

S-adenosylmethionine has been iso-

lated in 1952 by the Italian scientist G. Cantoni. Its instability delayed its full description and its large scale production to the last part of the XXth century.

S-adenosylmethionine can be found in all the living organisms, from the microorganisms up to the vegetal and animal cells.

It is involved in chemical group transfer reactions that lead to the production of new molecules, to the regulation of the activity of some proteins and to the control of gene expression by interfering with the nucleic bases of DNA.

**S-adenosylmethionine synthesis and instability**

S-adenosylmethionine results from an enzymatic reaction between methionine and ATP catalyzed the enzyme methionine adenosyl transferase. Between 6 to 8 g of SAME are synthesized each day in the liver and half of the daily methionine supply

is used for this synthesis (Lu, 2000). The reaction affords a very high reactivity to the methionine's methyl group (-CH<sub>3</sub>) in the SAME molecule, and explains its metabolic use as a methyl donor but also its instability. The sulfur atom of SAME has an assymetric conformation. The (S,S) isomer of SAME is the only one that can be used by the enzymes and is biologically active. The (R,S) isomer is inactive.

The specificity of the enzymatic reactions leads to an exclusive production of the actif (S,S) isomer by the cellular metabolism whereas a chemical synthesis will produce a racemic mix with half of the two isomers.

**S-adenosylmethionine in the cellular metabolism**

S-adenosylmethionine is involved in three main reaction types of the cell metabolism: methylation, trans-sulfuration and aminopropylation.

S

nine et une molécule d'ATP, catalysée par l'enzyme méthionine adénosyl transférase.

Environ 6 à 8 g de SAME sont synthétisés chaque jour par le foie : la moitié de la méthionine ingérée est utilisée pour cela (Lu, 2000). Cette réaction conduit à l'activation du groupement-CH<sub>3</sub> (méthyle) de la méthionine, expliquant à la fois le rôle de donneur de méthyle de la SAME et son instabilité. L'atome de soufre de la SAME est asymétrique. Il existe deux isomères de la SAME dont seule la forme (S,S) est reconnue par les enzymes qui l'utiliseront. L'isomère (S,S) est biologiquement actif au contraire de l'isomère (R,S).

Grâce à la sélectivité des réactions enzymatiques, la synthèse naturelle de la SAME conduit exclusivement à la forme active tandis qu'une synthèse chimique aboutit à un mélange racémique équilibré des deux formes (S,S) et (R,S).

### La SAME dans le métabolisme cellulaire

La SAME est impliquée dans trois grands types de réactions du métabolisme cellulaire: méthylation, trans-sulfuration et aminopropylation. Bien que ces réactions concernent toutes les cellules de l'organisme, la SAME est principalement produite et utilisée par le foie.

#### La méthylation

La SAME intervient comme donneur de groupement méthyle (-CH<sub>3</sub>) lors de réactions de méthylation. Il est estimé que la SAME est impliquée dans plus de 50 voies métaboliques différentes, et qu'il se produit un milliard de méthylations par seconde dans l'ensemble des cellules de l'organisme.

Les réactions de méthylation sont réalisées par des enzymes spécifiques qui viennent modifier les protéines après leur synthèse (modifi-

cations post-transcriptionnelles) et jouent un rôle important dans la régulation de leurs activités. La méthylation des protéines se fait principalement sur les résidus de lysine et d'arginine, ainsi que sur l'histidine et les acides aminés dicarboxyliques (acides aspartique et glutamique).

L'ADN est aussi la cible de ces réactions de méthylation qui modulent le fonctionnement des gènes. Le mécanisme de méthylation de l'ADN est directement influencé par des facteurs nutritionnels et environnementaux. Sa perturbation conduit à un risque accru de pathologies (Anderson et al, 2012).

Les réactions de méthylation concernent de nombreuses autres molécules comme les phospholipides et certains neurotransmetteurs. Dans le cas des phospholipides, la phosphatidylcholine, constituant majoritaire des membranes cellulaires, est synthétisée à partir de la phospho-

*These reactions take place in all the cells of an organism while SAME is only provided, and partly used, by the liver cells.*

#### Méthylation

*SAME is used as a co-factor in reactions where a methyl group is added to a molecule. It has been evaluated that the SAME is involved in more than 50 different metabolic pathways, and that 1 billion of methylation reactions are done each second in the whole organism.*

*Proteins can be modified after their synthesis by specific enzymes by a mechanism called post-transcriptional modification. The post transcriptional methylations of amino acids play an important role in the regulation of their activities. The addition of the methyl group during the methylation of proteins is done on lysine, arginine, histidine and carboxylic amino acids (aspartic and glutamic acids).*

*Methylation reactions can also modify DNA and regulate gene expression. This mechanism can be impaired by nutritional and environmental parameters which lead to an increased risk of pathologies (Anderson et al-2012).*

*These reactions concern other molecules like phospholipids and some neurotransmitters. Among phospholipids, the phosphatidylcholine is the main constituent of cell membranes. It is synthesized from phosphatidylethanolamine with 3 successive additions of methyl groups from SAME. The synthesis of phosphatidylcholine is considered to be the metabolic pathway which consumes the most important part of the SAME produced by the liver.*

*S-adenosylmethionine is also the methyl donor cofactor for the synthesis of neurotransmitters like catecholamines (adrenaline and noradrenaline), serotonin, dopamine and norepinephrine.*

#### Trans-sulfuration.

*The use of SAME in methyl transfert reactions leads to its transformation into homocystein which can then be recycled in the glutathione synthesis pathway in the liver. In its reduced form, glutathione is an essential antioxidant protection of cells.*

*It has been shown that an oral supply of SAME induces an increase in the cellular liver concentration of reduced glutathione. The trans-sulfuration reaction is thus responsible not only for the elimination of homocystein, avoiding is harmful effects on cardiovascular health, but also for the stimulation of glutathione synthesis which improves the antioxidant protection of cells and the detoxifying activity of the liver*

#### Aminopropylation.

*SAME can finally be used in aminopropyle group transfert reactions for the synthesis of polyamines in which spermidine and spermine are pro-*

tidyléthanolamine grâce aux trans-ferts successifs de trois groupements méthyle. La synthèse endogène de phosphatidylcholine est considérée comme étant la voie métabolique qui consomme le plus de SAME.

Enfin la S-adenosylméthionine intervient comme donneur de groupements méthyles à différents stades du métabolisme des neurotransmetteurs comme les catécholamines (adrénaline et noradrénaline), la sérotonine, la dopamine et la norépinéphrine.

### La trans-sulfuration

L'utilisation de la SAME dans les réactions de méthylation conduit à la formation d'homocystéine qui peut ensuite être utilisée pour la synthèse de glutathion par le foie. Sous sa forme réduite, le glutathion est un élément essentiel des défenses antioxydantes cellulaires. Il a été montré que l'apport oral de SAME entraîne une augmentation des concentrations intracellulaires

de glutathion dans le foie. La trans-sulfuration permet non seulement l'élimination de l'homocystéine, évitant son accumulation et ses effets néfastes sur la santé cardiovasculaire, mais aussi l'augmentation des défenses antioxydantes cellulaires et la stimulation du rôle détoxifiant du foie.

### L'aminopropylation

La SAME peut enfin être utilisée comme source de groupements aminopropyles lors de la synthèse des polyamines, produisant de la spermidine puis de la spermine à partir de putrescine.

Les polyamines sont des molécules qui agissent sur la croissance et la prolifération cellulaires. Elles modulent aussi le fonctionnement de récepteurs et de canaux membranaires ioniques situés dans le cerveau, et pourraient augmenter la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

La SAME est donc à l'origine de la synthèse de molécules variées exerçant

des fonctions de régulation essentielles pour les cellules et le fonctionnement de l'organisme dans son entier. La connaissance des réactions impliquant la S-adenosylméthionine permet aujourd'hui d'en cerner l'importance et de mieux comprendre ses effets physiologiques.

### Disposer de formes stables

La S-adenosylméthionine est une molécule instable qui se dégrade rapidement. Sa dégradation est accélérée par la température, les pH alcalins et l'humidité. Cette instabilité chimique conduit à la scission de la molécule, à laquelle s'ajoute la transformation spontanée de l'isomère (S,S) actif vers la forme (R,S) inactive.

Les premiers dérivés de la SAME bénéficiant d'une stabilité améliorée ont été des sels de chlorure ou de sulfate. La stabilisation obtenue n'était toutefois pas suffisante pour envisager d'autres utilisations qu'en laboratoire

*duced from putrescine. Polyamines are components that regulate cell growth and proliferation. They also modulate the functioning of membrane ionic channels and receptors in the brain and may increase the permeability of the blood brain barrier.*

*SAME is at the origin of the synthesis of various molecules involved in the regulation of essential mechanisms for the cell metabolism and the functioning of the whole organism. The better knowledge of the reactions based on S-adenosylmethionine allows to understand its physiological properties.*

### The availability of stable forms of SAME: a key point for its development

*S-adenosylmethionine is a highly unstable compound that decomposes quickly.*

*Its degradation is increased by temperature, high pH and moisture. This*

*unstable induces the cleavage of the molecule and is even enhanced by the tendency of the active isomer to spontaneously transform into the inactive form.*

*Chloride and sulfate salts of SAME were the first chemical presentations stable enough to allow their use for research studies. In cells, SAME is linked to macromolecules. This observation led to the development of combinations with more voluminous anions, and medical applications have been then considered. The most stable complex of SAME presently known is a paratoluene-sulfonate salt patented in 1976 (Morana et al, 2000).*

*SAME was first supplied intravenously. It has been secondly shown that after an oral supply, SAME reaches the liver and to induces an increase of glutathione content. The food supplied S-adenosylmethionine can concentrate in the synovial fluid in joints, and cross the blood-brain*

*barrier to reach the central nervous system.*

*SAME is assimilated in the small intestine. Its maximum plasmatic concentration is observed 3 to 6 hours after the ingestion and returns to its basal level within 24 hours. Its lack of toxicity has been validated after an acute treatment of 1600 mg / day during several days (Gören et al, 2004), and after chronic supplies of several weeks.*

### Physiological effects of SAME

#### • Antidepressant properties.

*The lack in B6 and B12 vitamins observed in depressed people, can induce a decrease in the synthesis of SAME and the apparition of depression. The supply of SAME allows to restore a normal mood in only a few days. These positive effects are observed when SAME is administered either intravenously (200 to 400 mg / day) or orally (1600 mg / day). Clinical studies realized with SAME*

S

de recherche. Dans les cellules, la SAME est liée à des macromolécules. Cette observation a conduit à développer des combinaisons avec des anions plus volumineux. Les applications thérapeutiques de la SAME ont alors pu être envisagées. Le complexe considéré comme le plus stable actuellement est un sel de paratoluène-sulfonate breveté en 1976 (Morana et al, 2000). Les apports de SAME ont d'abord été réalisés par voie intraveineuse. Il a ensuite été montré qu'un apport oral permet à la molécule d'atteindre les cellules du foie et d'entraîner une augmentation de la synthèse du glutathion.

La S-adenosylméthionine d'origine alimentaire peut aussi s'accumuler dans le liquide synovial des articulations et traverser la barrière hémato-encéphalique pour atteindre le système nerveux central.

L'absorption de la SAME se fait au niveau de l'intestin grêle. La

concentration plasmatique maximale est observée trois à six heures après ingestion avant de revenir à son niveau de base en 24 heures. L'absence de toxicité de la molécule apportée par voie orale a pu être vérifiée aussi bien lors d'un traitement aigu à la dose de 1600 mg pendant quelques jours (Gören et al, 2004) qu'à l'issue de traitements sur des durées de plusieurs semaines.

### Les effets physiologiques de la SAME

- Effet antidépresseur.

La carence en vitamines B6 et B12 observée chez les personnes atteintes de dépression, pourrait entraîner une diminution de la synthèse de la SAME et l'installation d'un état dépressif.

L'apport de SAME permet de retrouver une humeur normale en seulement quelques jours. Ces

effets positifs sont observés lorsque le composé est apporté par voie intraveineuse (200 à 400 mg/jour) ou orale (1600 mg/jour). Les études menées sur l'efficacité de la SAME pour lutter contre la dépression mettent en évidence une activité systématiquement plus élevée que celle des placebos utilisés, et des effets comparables aux antidépresseurs tricycliques classiques mais avec un temps de réponse beaucoup plus court (Morgan, 2008).

Le mécanisme d'action de la molécule reste encore à préciser et pourrait cumuler plusieurs effets. La S-adenosylméthionine est nécessaire pour la synthèse endogène de phosphatidylcholine qui est essentielle pour le maintien d'une fluidité membranaire optimale. Elle intervient aussi dans le métabolisme de neurotransmetteurs comme la sérotonine, la dopamine et la norépinéphrine. L'amélioration des

*on depressed patients confirm its higher efficacy compared to placebo, and show the same activity than the classic tricyclic antidepressants with a shorter lag time (Morgan, 2008). Its mechanism of action still remains to be precized and may involve several effects. S-adenosylmethionine is implied in the synthesis of phosphatidylcholine and can help to maintain an optimal membrane fluidity. It is also involved in the synthesis pathways of neurotransmitters like serotonin, dopamine and norepinephrine. Mood enhancement is one the known application of SAME in food supplements.*

- *Liver protection and detoxification. The metabolism of SAME can't be dissociated from the activity of the liver. Almost half of the daily intake of methionine is trapped by the liver mainly for the synthesis of S-adenosylmethionine.*

*The pathologies of the liver begin by*

*a fibrosis of the tissue soon followed by a cirrhotic stage of degradation which can finish by death. These hepatic alterations challenge vital functions like bile secretion and the detoxification of the whole organism. They are followed by the inactivation of the enzyme methionine adenosyl transferase and the inhibition of the synthesis of SAME from methionine. The supply of SAME itself can oppose to this evolution and maintain a high level of glutathione for the antioxidant protection of cells. It has also been observed that SAME can activate a cellular differentiation and multiplication able to regenerate the liver tissue and to protect its physiological functioning.*

- *Joints.*

*Recent clinical studies have confirmed the interest in using SAME for the treatment of osteoarthritis symptoms. With dosages ranging from 600 to 1200 mg / day, SAME attenuates*

*pain in joints and is as efficient as the anti-inflammatory drugs usually prescribed. S-adenosylmethionine may also be able to ease the reconstruction of joint structure through the stimulation of the synthesis of the cartilage proteoglycans and of chondrocyte growth (Morelli et al, 2003).*

### Conclusion

*S-adenosylmethionine is an essential component of cell metabolism, being at the crossroads of metabolic pathways implicated in the regulation of physiological functions. The liver is responsible for the supply of SAME to cells, a supply that is directly jeopardized by any hepatic disease. The food supply of SAME has now been proven to be an effective help in situations like mood disorders, hepatic diseases and osteoarthritis. ■*

**Eric Dumont**  
**NOVASTELL**

[www.novastell.com](http://www.novastell.com)

troubles de l'humeur est une des applications actuelles de la SAME dans les compléments alimentaires.

• Protection hépatique et détoxification.

Le métabolisme de la SAME et la fonction hépatique sont indissociables. Près de la moitié de la méthionine ingérée est captée par le foie pour sa synthèse.

Les atteintes du foie débutent par une fibrose du tissu hépatique suivie d'une cirrhose dont l'étendue peut entraîner la mort. Les altérations hépatiques remettent en cause des fonctions vitales comme par exemple la sécrétion de la bile ou la détoxification de l'organisme.

Ces pathologies s'accompagnent d'une inactivation de l'enzyme méthionine adénosyl transférase et une incapacité des cellules du foie à utiliser la méthionine pour la synthèse de S-adénosylméthionine.

Une supplémentation en SAME peut

contrer cette évolution et maintenir une teneur élevée en glutathion protégeant les cellules contre le stress oxydatif. Il a été observé par ailleurs que la SAME active la différenciation et la multiplication de nouvelles cellules hépatiques qui permettent une régénération du foie et la préservation de ses fonctions physiologiques.

• Articulations.

De multiples études ont confirmé les effets bénéfiques des traitements par la SAME dans les cas d'arthrose. Administrée à des doses allant de 600 à 1200 mg/jour, elle permet de diminuer la douleur dans les articulations et s'avère aussi efficace que les anti-inflammatoires utilisés classiquement dans ce cas.

Il semble que la S-adénosylméthionine soit aussi capable de stimuler la synthèse des protéoglycanes constituant le cartilage et la croissance des chondrocytes, favorisant ainsi une

reconstitution de la structure des articulations (Morelli et al, 2003).

### Conclusion

La S-adénosylméthionine est un composé d'importance vitale pour le métabolisme cellulaire, au carrefour de réactions impliquées dans la régulation du fonctionnement physiologique. Le foie est responsable de l'approvisionnement des cellules en SAME, et les pathologies qui l'atteignent ont pour conséquence immédiate de remettre en cause cet approvisionnement. La supplémentation orale en SAME a désormais montré ses effets bénéfiques dans plusieurs situations fréquentes dans les sociétés modernes : troubles de l'humeur, atteinte hépatique et arthrose. ■

*Eric Dumont*

**NOVASTELL**

[www.novastell.com](http://www.novastell.com)

S

### RÉFÉRENCES REFERENCES

- Anderson O.S., Sant K.E., Dolinoy D.C.  
Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation.

J Nutr Biochem, 23 (2012) 853-859.

- Gören J.L., Stoll A.L., Damico K.E., Sarmiento I.A., Cohen B.M. Bioavailability and lack of toxicity of S-adenosyl-L-methionine (SAME) in humans.

Pharmacotherapy, 24 (2004) 1501-1507.

- Lu S.C. S-Adenosylmethionine.

Int J Biochem Cell Biol, 32 (2000) 391-395.

- Morana A., Di Lernia I., Carteni M., De Rosa R., De Rosa M. Synthesis and characterisation of a new class of stable S-adenosyl-L-methionine salts.

Int J Pharma, 194 (2000) 61-68.

- Morgan A.J., Jorm A.F. Self-help interventions for depressive disorders and depressive symptoms: a systematic review.

Ann Gen Psychiatry, 7 (2008) 1-23.

- Morelli V., Naquin C., Weaver V. Alternative therapies for traditional disease states: osteoarthritis.

Am Fam Physician 67 (2003) 339-344.

### Notes :