

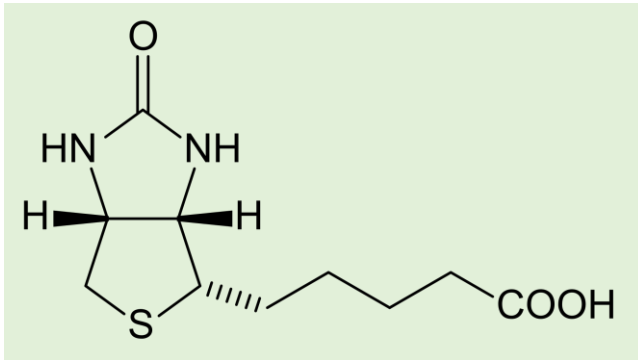
Biotyna (witamina H) w podstawowych przemianach biochemicznych

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Biotyna



- odgrywa ważną rolę w różnych reakcjach metabolicznych w komórce.
- witamina rozpuszczalna w wodzie, jest kofaktorem enzymów biorących udział w reakcjach karboksylacji.

Istnieje pięć karboksylaz zależnych od biotyny:

- karboksylaza propionylo-CoA (PCC);
- karboksylaza metylokrotonylo-CoA (MCC);
- karboksylaza pirogronianowa (PC)
- karboksylaza acetylo-CoA (ACC-1)
- Acetylo-karboksylaza CoA -2 (ACC-2)

które katalizują kluczowe reakcje w:

- glukoneogenezie,
- metabolizmie kwasów tłuszczowych,
- katabolizmie aminokwasów.

Biotyna odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej.

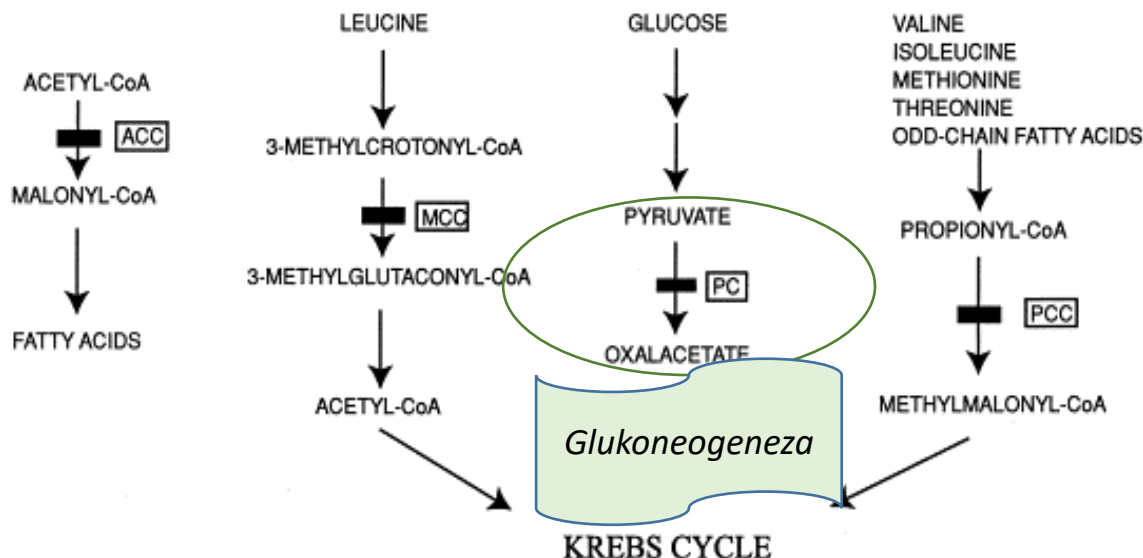
Biotyna niezbędna dla wszystkich organizmów

- Komórki zwierzęce nie mogą syntetyzować biotyny, ale mikroorganizmy (takie jak niektóre bakterie i drożdże) i komórki roślinne – tak
- Biotyna jest szeroko rozpowszechniona w środkach spożywczych, ale na poziomie niższym niż w przypadku innych witamin rozpuszczalnych w wodzie.
- Dobrym źródłem biotyny jest żółtko jaja, niektóre warzywa i mleko krowie; słabym źródłem jest chude mięso, płatki zbożowe i owoce.
- Biodostępność biotyny w diecie: różni się w zależności od źródła pożywienia; jest bliski 100% w przypadku kukurydzy, oraz zaledwie 5% w przypadku pszenicy.
- Oprócz pożywienia dodatkowym źródłem tego niezbędnego mikroelementu, są bakterie w jelicie grubym, gdzie witamina jest i może być wytwarzana

Biotyna niezbędna dla wszystkich organizmów

- Zalecane dzienne spożycie biotyny nie zostało ustalone ze względu na nieokreśloną syntezę biotyny endogennej,
- Bezpieczne dzienne spożycie witaminy zarówno dla niemowląt, jak i dorosłych oszacowano na poziomie odpowiednio 35 ug i 150-300 ug.
- Biotyna wydaje się być stosunkowo nietoksyczna, nawet w dawkach większych niż 60 mg / dzień przez kilka miesięcy.
- Niedobór biotyny występuje u pacjentów z wadami wrodzonymi biotynozależnymi: jaki jest metabolizm komórki u pacjentów poddawanych długotrwałej terapii lekami przeciwdrgawkowymi) oraz u pacjentów długotrwale żywieniowych pozajelitowo.

Biotyna

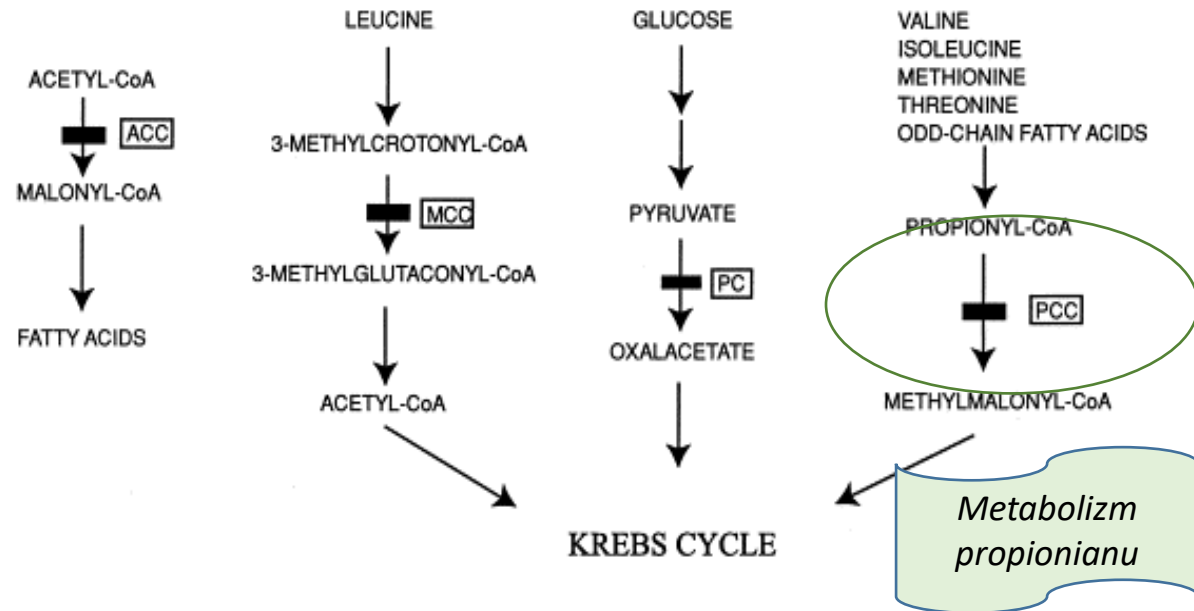


Enzym karboksylaza pirogronianu (PC) składa się z czterech identycznych podjednostek o masie 130 KDa ułożone w czworościan

PC znajduje się w mitochondriach i katalizuje przemianę pirogronianu do szczawiooctanu,

Niedobór PC jest zaburzeniem dziedzicznym autosomalne recesywne z częstotliwością 1: 250 000

Biotyna



Enzym karboksylaza propionilo-CoA (PCC) – uczestniczy w katabolizmie aminokwasów rozgałęzionych i kwasów tłuszczowych o nieparzystej długości łańcucha,

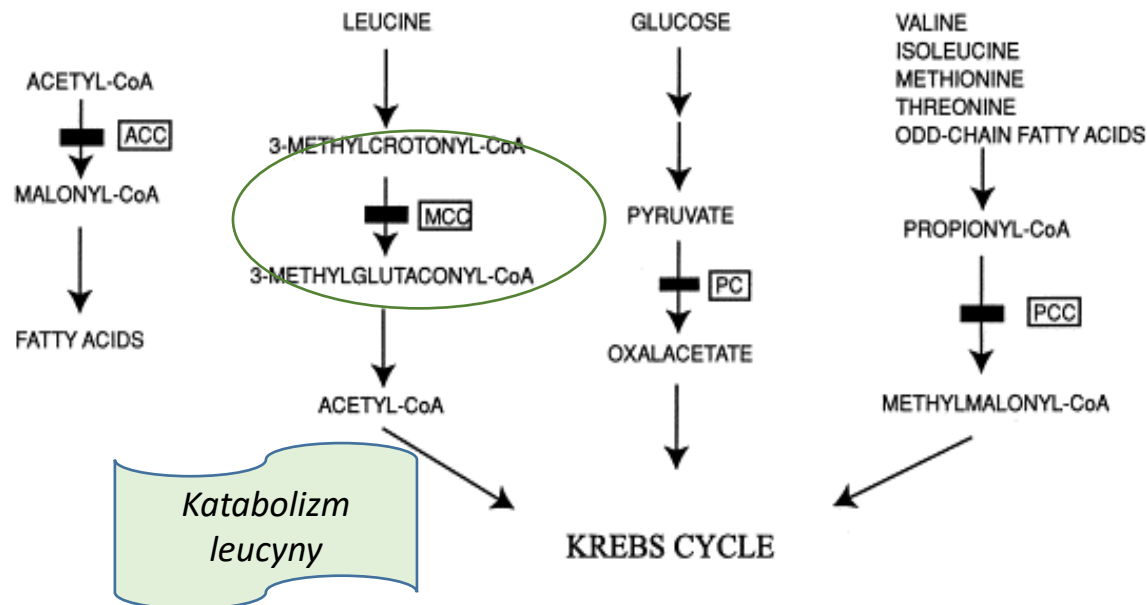
Katalizuje przemianę propionilo-CoA do metylomalonylo-CoA.

PCC to enzym mitochondrialny utworzony przez dwa różne polipeptydy alfa i beta.

Podjednostka alfa przenosi cząsteczkę biotyny.

Niedobór PCC powoduje zaburzenia metaboliczne znane jako kwasica propionowa

Biotyna



Enzym -metylokrotonylo-CoA karboksylaza (MCC) bierze udział w katabolizmie aminokwasu leucyny;

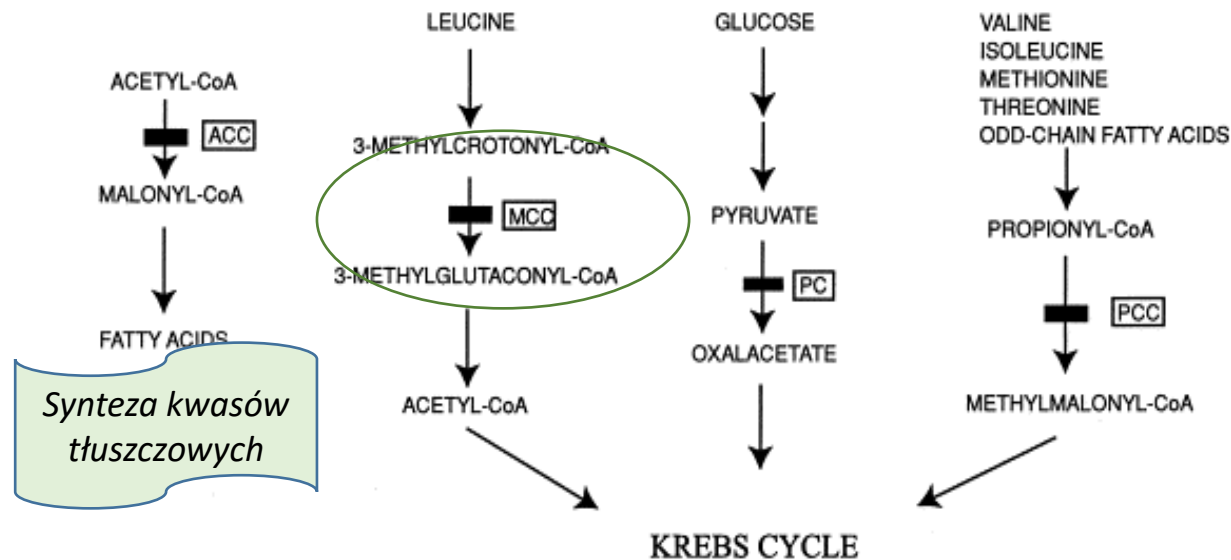
Katalizuje reakcję karboksylacji 3-metylokrotonylo-CoA do 3-metyloglutakonylo-CoA.

MCC znajduje się w mitochondriach, składa się z dwóch różnych podjednostek o nazwach alfa i beta

Kliniczne i biochemiczne objawy niedoboru MCC obejmują drgawki, hipotonię, kwasicę organiczną, a mocz tych pacjentów zawiera duże ilości kwasu 3-hydroksywalerianowego i 3-metylokrotonyloglicyny.

Niedobór MCC to najczęstsza kwasica organiczna w Ameryce Północnej, szacowana częstotliwość 1: 50 000 żywych urodzeń

Biotyna



Enzym karboksylaza acetylo-CoA (ACC) katalizuje karboksylację acetylo-CoA do malonylo-CoA, niezbędnego do biosyntezy kwasów tłuszczowych.

W komórkach występują dwie formy ACC (ACC-1 i ACC-2). Te enzymy są kodowane przez różne geny.

W swojej dojrzałej postaci składają się z pojedynczego polipeptydu

ACC-1 zależna od biotyny karboksylaza znajduje się w cytoplazmie komórki,

ACC-2 jest zlokalizowany w mitochondriach.

Biotyna

- **transport biotyny przez barierę krew-mózg odbywa się za pośrednictwem nośników i jest hamowany kwasem pantotenowym,**
- **wolna biotyna transportowana jest do mitochondriów gdzie bierze udział w reakcjach biotynylacji apokarboksylaz:**
 - **biotyna jest kofaktorem dla karboksylaz, które występują w nieaktywnej formie „apo” a następnie są przekształcane w holoaktywne na drodze biotynylacji.**
 - **holokarboksylazy ulegają proteolitycznej degradacji (w lizosomach), która prowadzi do syntezy biocytyny i krótkich peptydów biotyny.**
 - **wolna biotyna jest następnie uwalniana z biocytyny i oligopeptydów biotyny poprzez działanie biotynidazy.**
 - **uwolniona biotyna jest następnie ponownie wykorzystywana przez komórki, tj. poddawana recyklingowi.**

cykl biotyny

Syntetaza holokarboksylazy (HCS)

Kompleks enzymów aktywujących biotynę do D-biotynylo-5-adenylanu a następnie katalizujących przyłączenie biotyny do grupy aminowej w miejscu aktywnym reszty lizyny nowo syntetyzowanej apokarboksylazy.

HOLOKARBOKSYLAZY : ACC, MCC, PCC, PC

ACC- enzymem odpowiedzialnym za syntezę Malonylo-CoA niezbędnego do syntezy kwasów tłuszczowych i regulacji procesów oksydacyjnych.

Występuje w dwóch izomerach: ACC1 jest enzymem cytoplazmatycznym

ACC2 jest połączony z systemem endomembranowym, w tym przede wszystkim z cytozolem i stroną zewnętrzną błony mitochondrialnej.

Enzymy mitochondrialne: MCC – składa się z 2 podjednostek MCCC1 i MCCC2

PCC – składa się z 2 podjednostek PCCA i PCCB

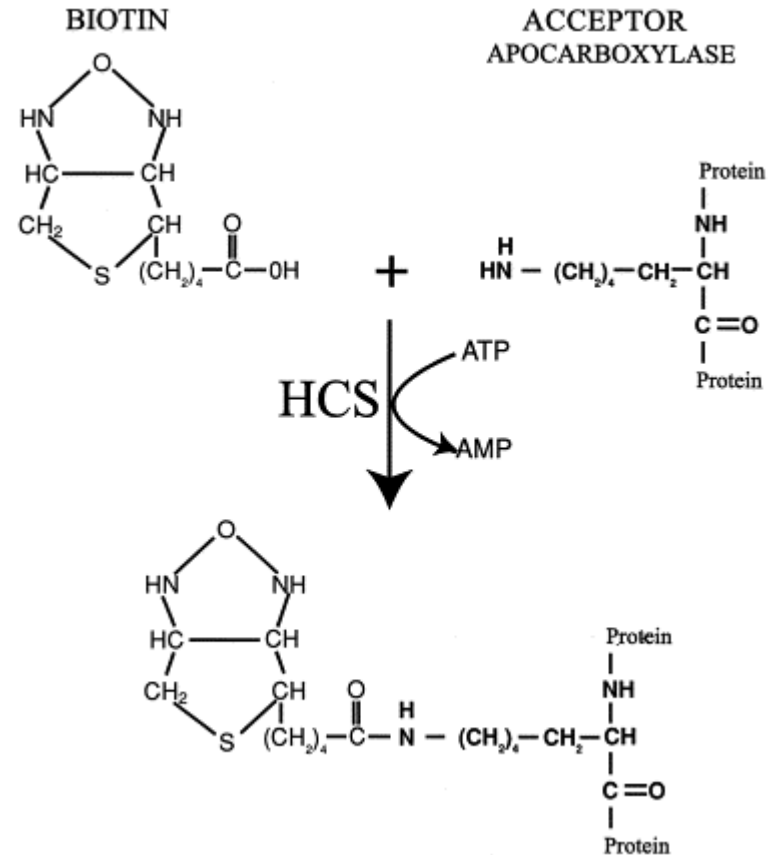
PC

Biotyna

Biotynylacja apokarboksylaz.

Aktywacja karboksylaz występuje przez dodanie cząsteczki biotyny do określonej reszty Lys w łańcuchu polipeptydowym.

Reakcja jest katalizowana przez syntetazę holokarboksylazy (HCS).



Parametry diagnostyczne

Wartości referencyjne

Parametry	Wartości refer. mmol/mol kreat.
Kwas mlekowy	0 - 197
Kwas 3-OH-izowalerianowy	0 - 58
Kwas 3-OH-propionowy	0 - 24
Propionyloglicyna	0 – 2
Pirogronian	0 - 22
3-metylokrotonyloglicyna	0 - 2
Kwas metylocytrynowy	0 - 5

Wartości patologiczne

Parametry	Zakres mmol/mol kreat
Kwas mlekowy	> 300
Kwas 3-OH-izowalerianowy	> 100
Kwas 3-OH-propionowy	> 40
Propionyloglicyna	>10
Pirogronian	> 40
3-metylokrotonyloglicyna	> 10
Kwas metylocytrynowy	> 15