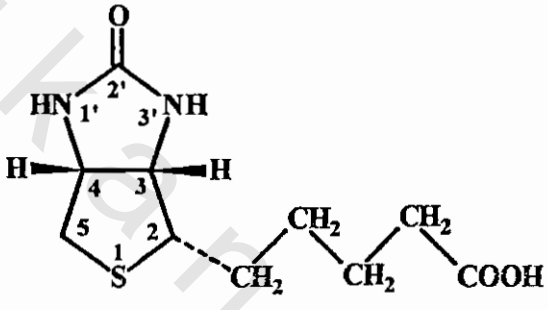
الفصل العاشر

البيوتين Biotin

١- التركيب الكيميائي



المشابه المضاهى للبيوتين (*cis*)d(β–Biotin).

يتركب البيوتين من حلقتين خماسيتين غير عطريتين Non–aromatic rings، وتحتوى إحداهما على كبريت وسلسلة جانبية عبارة عن حمض بنتانويك Pentanoic acid. المشابه الفراغى الموجود طبيعياً هو (*cis*)d(β–Biotin).

٢- الخواص والتفاعلات

فُصل البيوتين فى صورة متبلورة من صفار البيض Egg–yolk، وخُلق معملياً، ومتوافر تجارياً سواء فى صورة حمض حر أو فى صورة أحد أملاحه. الحمض الحر فقط يذوب فى الماء البارد بصعوبة، بينما يذوب فى الماء الساخن بسهولة. المحلول المائى للبيوتين تأثيره حمضى. الصور الملحية للبيوتين، خصوصاً ملح الصوديوم، تذوب بسهولة فى الماء.

ولبيوتين سواء كان متبلوراً أو فى المحلول المائى ثابت نسبياً تجاه الحرارة (ثابت حتى على ١٠٠°م). ومع ذلك، فالبيوتين يتلف (غير ثابت) فى الوسط الحمضى أو القاعدى وتحت تأثير العوامل المؤكسدة مثل البيروكسيد Peroxide. وتحت ظروف الاختزال يتكون مشتق الـ Desthiobiotin.

ومن الناحية الحيوية، البيوتين له تآلف عالى جداً للارتباط مع بروتين موجود فى بياض البيض يسمى الأفيدين Avidin؛ وهذه الخاصية لها أهمية كبيرة جداً فى أعراض نقصه وتقديره بالطرق الحيوية Bioassay.

٣- صورة الفيتامين النشطة

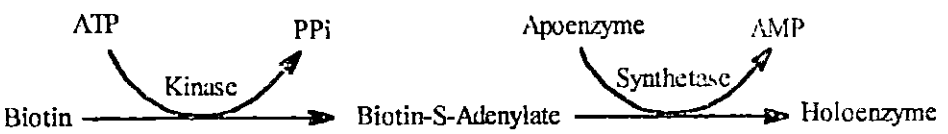
يرتبط البيوتين مع إنزيمات إضافة مجموعة الكربوكسيل (الكربوكسيليز) Carboxylases كمجموعة فعالة Prosthetic group، وهو بذلك يمثل مركز الارتباط مع ثانى أكسيد الكربون.

٤- تحول البيوتين إلى صورة مجموعة فعالة مرتبطة بالإنزيم

يختلف البيوتين عن باقى مجموعة فيتامينات ب المركب الأخرى فى أن تنشيطه لا يستوجب تحويله إلى مشتق، فبدلاً من ذلك يُنشط البيوتين فقط قبل ارتباطه مع بروتين الإنزيم (الآبوبروتين Apoprotein). فى الإنزيمات التى تحتوى على البيوتين كمجوعة فعالة، يرتبط البيوتين تعاونياً Covalently (برابطة تعاونية) مع شق البروتين برابطة أميدية Amide bond بين مجموعة كربوكسيل البيوتين ومجموعة الأمين إبسيلون الطرفية ε-Amino group الخاصة بالحمض الأمينى ليسين Lysine فى الآبوبروتين.

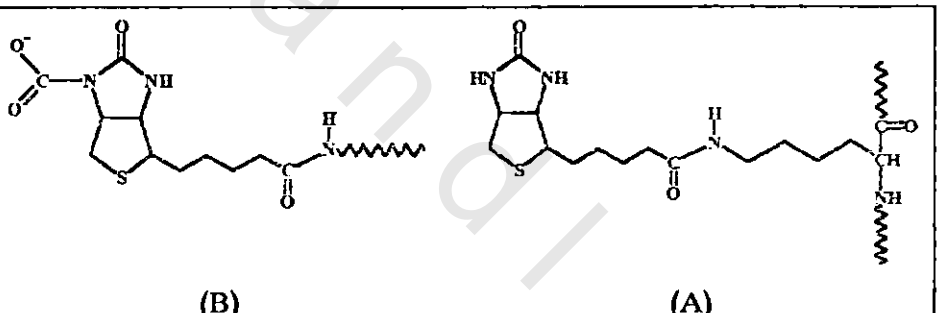
ويرتبط البيوتين مع شق البروتين الإنزيمى (الآبوبروتين) على مرحلتين:-

١) المرحلة الأولى:- ينشط فيها البيوتين بواسطة الأدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP متحولاً إلى بيوتين نشط (شكل ١٠-١). والذى يحفز هذا التفاعل إحدى إنزيمات الكينيز Kinase.



شكل (١٠-١): تنشيط البيوتين ثم ارتباطه بالشق البروتيني للإنزيم (الآبوإنزيم Apoenzyme) وتكوين الإنزيم الكامل (الهولوإنزيم Holoenzyme)

٢) المرحلة الثانية:- يعقب المرحلة الأولى اقتران البيوتين النشط مع بروتين الإنزيم (الآبوبروتين) مكوناً الإنزيم مكتملاً Complete enzyme والذى يعرف باسم الهولوإنزيم Holoenzyme (شكل ١٠-٢ A). ويقوم إحدى إنزيمات التخليق Synthetase بحفز هذا التفاعل.



(B) (A)

شكل (١٠-٢): (A) ارتباط البيوتين مع الآبوإنزيم Apoenzyme وتكوين الهولوإنزيم Holoenzyme فى إنزيمات الكربوكسيليز. (B) تركيب الهولوإنزيم الحامل لثانى أكسيد الكربون النشط (الكربوكسى بيوتين-إنزيم Carboxybiotin–enzyme)، ويظهر عليه موقع ارتباط مجموعة الكربوكسيل النشطة مع النيتروجين برابطة عالية الطاقة

٥- الوظائف التمثيلية

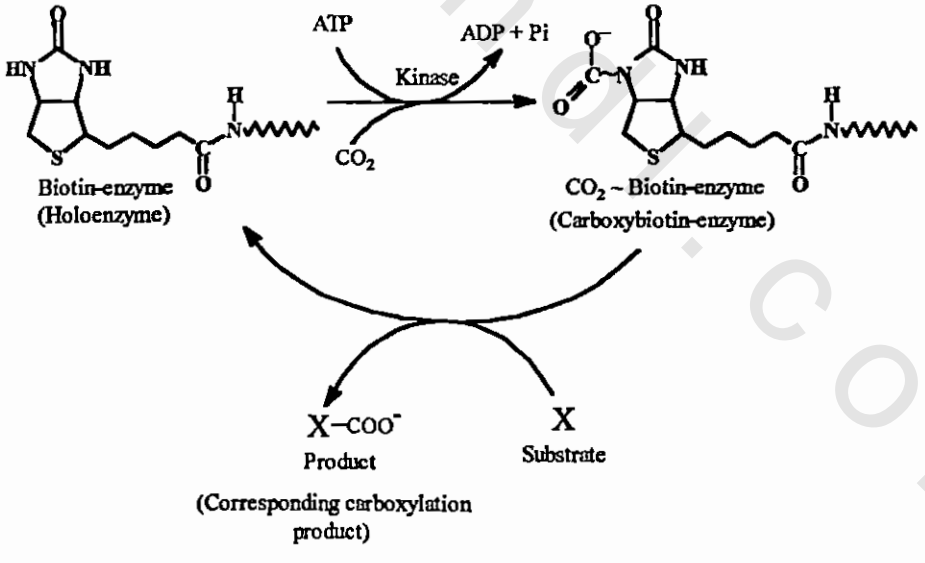
البيوتين يمثل المجموعة الفعالة للعديد من الإنزيمات التى تحفز تفاعلات تثبيت ثانى أكسيد الكربون Carbon dioxide fixation أو تفاعلات إضافة مجموعة

كربوكسيل Carboxylation. الدور الحقيقى للبيوتين يتمثل فى حمله لثانى أكسيد الكربون النشط (المُنشط) Activated CO_2 (شكل ١٠-٢ B).

وعملية إضافة مجموعة الكربوكسيل Carboxylation التى يتوسطها البيوتين تحدث على مرحلتين كما يوضحها شكل (١٠-٣) وهما كما يلى:-

١) المرحلة الأولى:- تكوين الكربوكسى بيوتين Carboxybiotin أو ثانى أكسيد كربون نشط (مجموعة كربوكسيل نشطة). وهذا التفاعل يستلزم طاقة تستمد من الأدينوزين ثلاثى الفوسفات ATP.

٢) المرحلة الثانية:- ينتقل ثانى أكسيد الكربون النشط (مجموعة الكربوكسيل النشطة) إلى مادة التفاعل Substrate ويتكون بذلك ناتج التفاعل المناظر وعليه مجموعة الكربوكسيل Corresponding carboxylation product.

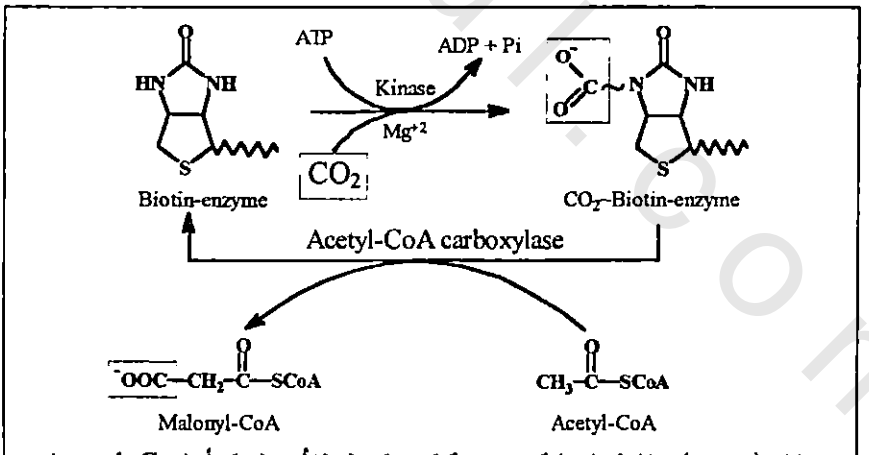


شكل (١٠-٣): عملية إضافة مجموعة الكربوكسيل Carboxylation التى يتوسطها البيوتين؛ (~) تعنى رابطة عالية الطاقة

تتم مجموعة الكربوكسيل (ثانى أكسيد الكربون النشط) على ذرة النيتروجين الأولى (1') فى حلقة البيوتين، وهى مرتبطة معها برابطة عالية الطاقة (شكل ١٠-٢ B). وعلى ذلك، كسر هذه الرابطة فى المرحلة الثانية لعملية إضافة مجموعة الكربوكسيل Carboxylation يعطى طاقة حرة Free energy ($\Delta G'_0$) كافية لانتقال هذه المجموعة إلى مادة التفاعل بسهولة. وتبلغ الطاقة الحرة فى تفاعل إضافة مجموعة كربوكسيل للبيروفات Pyrvuate carboxylation مقدار -٤,٧ كيلو سعر لكل مول kcal/mol.

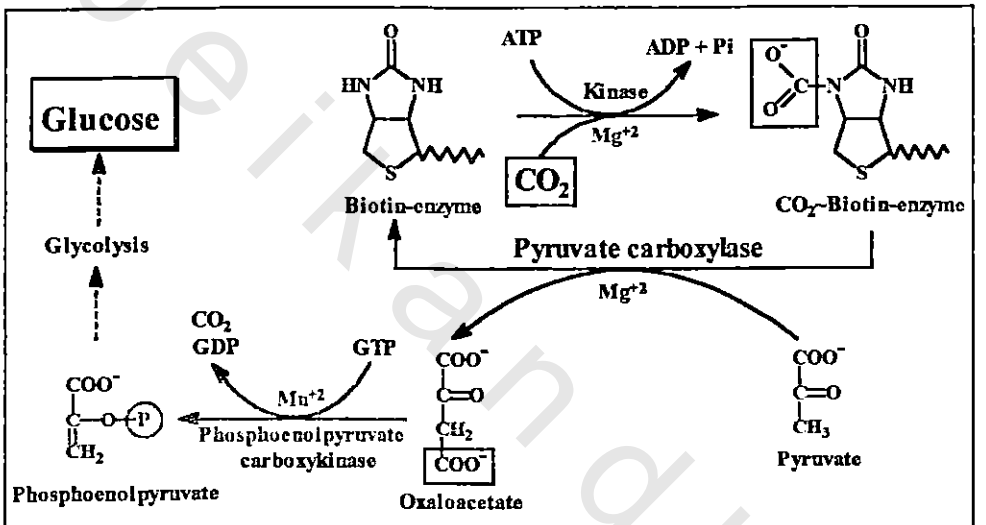
من أهم أمثلة الإنزيمات التى تحفز تفاعلات إضافة مجموعة الكربوكسيل Carboxylation الإنزيمات التالية:-

١. إنزيم أسيتيل كوأ كربوكسيليز Acetyl-CoA carboxylase:- هذا الإنزيم يحفز عملية إضافة مجموعة كربوكسيل للأسيتيل كوأ محولاً إياه إلى مركب مالونيل كوأ Malonyl-CoA (شكل ١٠-٤). وهذا التفاعل يمثل أول خطوة فى تخليق الأحماض الدهنية.



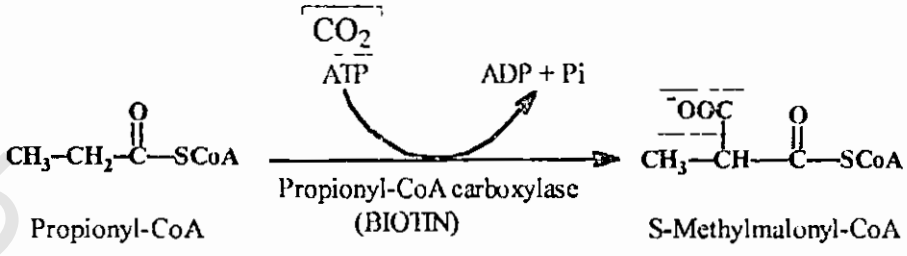
شكل (١٠-٤): تفاعل إضافة مجموعة كربوكسيل للأسيتيل كوأ Acetyl-CoA متحولاً إلى المالونيل كوأ Maolnyl-CoA الذى يحفزه إنزيم أسيتيل كوأ كربوكسيليز

٢. إنزيم بيروفات كربوكسيليز Pyruvate carboxylase:- وهذا الإنزيم يحفز عملية إضافة مجموعة كربوكسيل للبيروفات محولاً إياها إلى مركب أوكسالوخلات Oxaloacetate (أوكسالوأسيتات) (شكل ١٠-٥). وهذا التفاعل يمثل تفاعل حيوى هام جداً فى تحول البيروفات إلى جلوكوز (عكس الـ Glycolysis).



شكل (١٠-٥): تفاعل إضافة مجموعة كربوكسيل للبيروفات Pyruvate متحولة إلى أوكسالوخلات Oxaloacetate الذى يحفزه إنزيم بيروفات كربوكسيليز Pyruvate carboxylase

٣. إنزيم بروبيونيل كوأ كربوكسيليز Propionyl–CoA carboxylase:- يقوم هذا الإنزيم بحفز تفاعل تحويل البروبيونيل كوأ Propionyl–CoA إلى ميثايل مالونيل كوأ *S*–Methylmalonyl–CoA. بعد هذه العملية يقوم إنزيم ميثايل مالونيل كوأ ميوتيز بحفز تحويل المركب الأخير إلى سكسينيل كوأ ليكتمل تأكسده فى دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل (شكل ١٠-٦). وسوف نناقش أهمية هذا

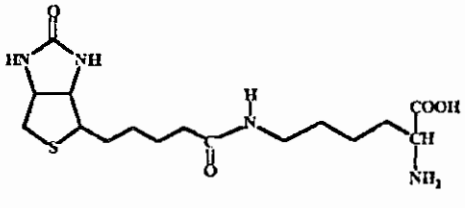


شكل (١٠-٦): تفاعل تحويل البروبيونيل كوأ إلى ميثايل مالونيل كوأ الذى يحفزه إنزيم بروبيونيل كوأ كربوكسيليز Propionyl–CoA carboxylase

٦- امتصاص البيوتين

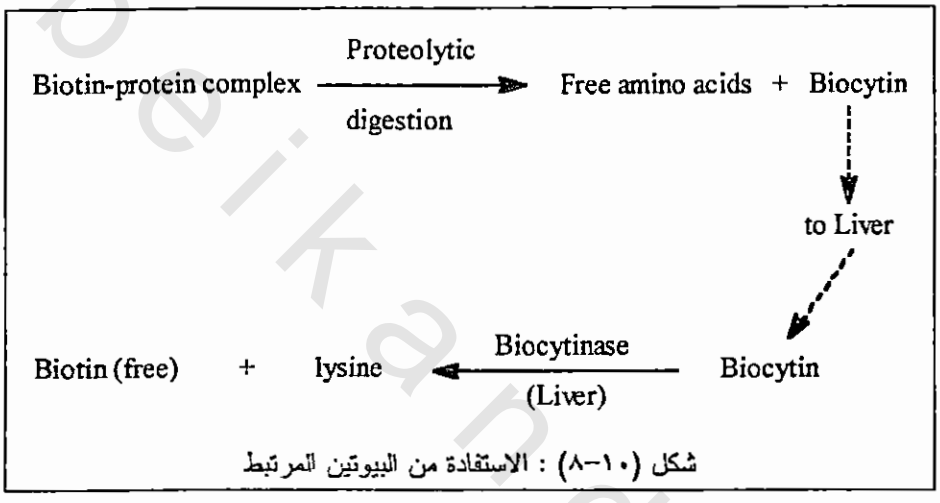
يوجد البيوتين فى الأغذية إما فى صورة حرة أو فى صورة مرتبطة كمجموعة فعالة فى إنزيمات معينة. يمتص البيوتين الحر بواسطة الخلايا الطلائية الخاصة بالجزء العلوى للأمعاء الدقيقة Upper small intestine عن طريق آلية نقل نشط تعتمد على أيونات الصوديوم Na^+–dependent active transport mechanism فى التجويف المعوى (نقل نشط)، ثم ينتقل إلى الكبد ليستفاد منه.

أما فى حالة البيوتين المرتبط، فأثناء عملية الهضم يخضع الشق البروتينى لعمليات الهضم الطبيعى بواسطة إنزيمات التحليل المائى للبروتين Proteolytic enzymes ويتحرر البيوتين بهذه العملية مرتبطاً بالمجموعة إيسيلون الطرفية للبسين برابطة أميدية فى صورة مركب إيسيلون بيوتينيل ليسين ε–Biotinyllysine؛ يسمى أيضاً بيوسيتين Biocytin (شكل ١٠-٧).



شكل (١٠-٧): مركب ε–Biotinyllysine (البيوسيتين Biocytin)

ويرجع هذا إلى عدم مقدرة إنزيمات هضم البروتينات على تحليل هذه الرابطة الأميدية مائياً. يمتص البيوسيتين فى الأمعاء ثم ينتقل إلى الكبد، وفى الكبد يقوم إنزيم البيوستينيز Biocytinase بتحليل البيوسيتين مائياً إلى بيوتين حر وحمض أمينى ليسين (شكل ١٠-٨). هذا، ولا يعرف للبيوتين حوامل فى الدم.



شكل (١٠-٨) : الاستفادة من البيوتين المرتبط

٧- إخراج البيوتين

فى الإنسان، أبرزت الدراسات التى تمت على إخراج البيوتين فى البول والبراز النتائج التالية:-

١- إخراج البيوتين فى البول غالباً ما يفوق المتناول منه مع الغذاء.

٢- إخراج البيوتين فى البراز دائماً ما يكون أكبر من المتناول منه مع الغذاء. وعادة ما يبلغ متوسط نسبته فى البراز ضعفين ونصف (٢,٥) الكمية المتناولة مع الغذاء. هذا بالطبع يرجع إلى فعل البكتريا المعوية التى تقوم باستمرار مد الإنسان بكميات كبيرة من الفيتامين. ولهذا لا تظهر حالات النقص حتى ولو تناول الإنسان وجبات غذائية فقيرة فى محتواها من البيوتين.

يخرج البيوتين فى البول فى صورة بيوتين وبيوتين سلفوكسيد Biotin sulfoxide، ويبلغ مستوى نواتج إخراجه فى البول ٢٩-٥٢ ميكروجرام µg/يوم.

٨- الأنسجة الهدف Target tissues

الأنسجة التى يستهدفها البيوتين تتضمن: الجلد والأنسجة العصبية وأعضاء التناسل الذكرية Male genitalia والنخاع العظمى والكبد والكلى.

ونظراً لوجود كميات كبيرة من البيوتين فى الكبد، فيعتقد أنه يخزن فيه.

٩- نقص البيوتين

فى حالات نقص البيوتين، تختل تفاعلات إضافة مجموعة الكربوكسيل Carboxylation. ومع ذلك، إلى الآن لم يتم تقرير (تحديد) أعراض نقص مميزة للبيوتين فى الإنسان. وهذا بالطبع يرجع لسببين رئيسين؛ أولهما الانتشار الواسع للبيوتين فى الأغذية، وثانيهما تخليق البيوتين بواسطة البكتريا المعوية. على ذلك، نقص البيوتين غير معروف فى الإنسان، فيما عدا فى حالات المرضى الذين يداومون على التغذية الكاملة من الخارج (التغذية عن طريق الوريد Intravenous) لأشهر عديدة. كما تلاحظ أيضاً أعراض نقصه فى عدد قليل جداً من الأفراد الذين يتناولون كميات كبيرة جداً وغير عادية من البيض غير المطهى Uncooked eggs (النيئ Raw).

من ناحية أخرى، ذكرت بعض المراجع العلمية أن تناول دستة Dozen بيض نيئ أو أكثر فى اليوم لعدة سنوات يتسبب فى حدوث نقص حاد فى البيوتين. فألبيومين البيض Egg albumin يحتوى على جليكوبروتين Glycoprotein معين يسمى أفيدين Avidin. يرتبط هذا الأفيدين مع البيوتين ارتباطاً غير عكسياً مكوناً معقد ثابت جداً يسمى معقد الأفيدين-بيوتين المقاوم Resistant avidin-boitin complex. وهذا المعقد يمكنه مقاومة فعل إنزيمات التحليل المائى للبروتينات Proteolytic enzymes. والأكثر أهمية من ذلك، الارتباط غير العكسى الذى

يحدث بين الأفيدين والبيوتين يكون قوى للغاية. ولا يمتص البيوتين المرتبط فى هذا المعقد، وبذلك يصبح غير متاح حيوياً Biologically unavailable. وهذا التآلف القوى بين البيوتين والأفيدين يوضح لماذا يكون بياض البيض النيئ (غير المطهى) Raw egg–white ذو تأثير فعال جداً فى إحداث نقص البيوتين. يتركب جزىء الأفيدين (وزن جزيئى ٧٠٠٠٠) من أربع تحت وحدات Subunits مميزة، كل منها يتكون من ١٣٨ حمض أمينى. كل تحت وحدة يمكنها الارتباط بجزىء واحد من البيوتين. وعندما يعامل الأفيدين بالحرارة (مثل حرارة سلق البيض) يحدث له تغيير فى خواصه الطبيعية Denaturation ويقضى على نشاطه التثبيطى للبيوتين.

ومما هو جدير بالذكر، يوجد البيوتين فى صفار البيض ويوجد الأفيدين فى بياض البيض النيئ، وعند تحليل Lyse مكونات البيض مائياً بواسطة الإنزيمات الهاضمة Digestive enzymes يتلامس كل منهما مع الآخر (البيوتين مع الأفيدين) ويتكون المعقد المقاوم.

يحدث نقص البيوتين تحت تأثير أى من المعاملات التالية:-

١- تعقيم Sterilization القناة المعوية Intestinal tract (بتناول المضادات الحيوية؛ مثلاً).

٢- التغذية على بياض بيض نيئ (ألبيومين البيض Egg albumin).

٣- تناول العوامل المضادة للبيوتين Biotin antagonists.

فى الإنسان، لوحظت أعراض نقص البيوتين على أفراد بالغين متطوعين تم تغذيتهم على وجبات تحوى بياض البيض النيئ. والأعراض الملاحظة على هؤلاء المتطوعين تتضمنت: التهاب جلدى زائل (عابر) Transient dermatitis بعد ٣-٤ أسابيع، ثم تبع ذلك إعياء (تعب) Lassitude وفقد فى الشهية Anorexia وآلام عضلية Mescle pains و Hyperaesthesia. وتزول جميع هذه الأعراض خلال أيام قليلة بعد المداومة على تناول البيوتين.

١٠- فرط (زيادة) البيوتين (سميته)

لم تلاحظ حالات سمية للبيوتين في الإنسان، ولكن من المحتمل أن تكون سميته قليلة. والذى يؤيد ذلك أنه عندما تم حق الأطفال الرضع Infants بجرعات ١٠ ميللى جرام بيوتين يومياً ولمدة ٦ شهور، لم تظهر عليهم تأثيرات مناوئة (ضارة) Adverse effects.

١١- التعبير عن القيمة الغذائية

لا توجد وحدات الدولية I.U يعبر بها عن القيمة الغذائية للبيوتين. لذا يعبر عن النتائج التحليلية بالوحدات الوزنية (ميكروجرام µg) من البيوتين النقى Pure. ويمكن تقدير البيوتين بالطرق الحيوية فى الفئران باختبار متخصص يطلق عليه اختبار ضرر بياض البيض Egg white injury test.

١٢- الإتاحة الحيوية

لوحظت اختلافات كبيرة فى مدى إتاحة البيوتين فى الحبوب Cereals عندما تم تقديرها بطرق نمو الكتاكيت Chick growth assays. فعلى سبيل المثال، البيوتين فى الذرة Maize كان متاحاً بالكامل، وفى الشوفان Qats والشعير Barley بلغت نسبة إتاحته الحيوية حوالى ٢٠-٣٠٪. أما فى القمح Wheat فكان غالباً غير متاحاً بالكامل.

الأفيدين Avidin (نوع معين من الجليكوبروتينات Glycoproteins يوجد فى بياض البيض النيئ) يرتبط مع البيوتين بدرجة تآلف كبيرة جداً سواء كان هذا البيوتين فى صورة حرة أو كمجموعة فعالة Prosthetic group فى الإنزيمات، ويتكون معقد قوى ثابت. وهذا المعقد ثابت على مدى متسع من درجات الـ pH ولا ينفصل إلى مكوناته الأصلية فى الجهاز الهضمى. وعندما يطهى البيض، يحدث تغيير فى التركيب الطبيعى Denaturation للأفيدين، وبذلك يفقد خواصه الطبيعية ولا يرتبط بالبيوتين.

١٣- المصادر الغذائية

البيوتين واسع الانتشار فى الأغذية سواء النباتية منها أو الحيوانية. ومن أغنى مصادره (١٠٠-٤٠٠ ميكروجرام/١٠٠ جرام) الغذاء الملكى للنحل Royal jelly والخميرة Yeast وكبد الأغنام. ومن مصادره المتوسطة (١٠-١٠٠ ميكروجرام/١٠٠ جرام) الكلى والكبد (أبقار ودجاج) وصفار البيض واللبن والفول السودانى والأرز والذرة والشوفان والشعير والحمص واللوبيا وفول الصويا والقرنبيط والشيكولاتة والنقل Nuts وسمك الماكريل وسمك السالمون وسمك السردين والمولاس Molasses. وتحت الظروف الطبيعية، تقوم البكتريا المعوية بمد كل من الإنسان والحيوانات بكميات كافية من البيوتين.

obeikandl.com