

生物素主动吸收与转运的研究进展

彭焕伟

摘要 生物素是一种水溶性维生素,在动物体内具有重要的生理功能。动物体存在着生物素主动吸收机制,参与生物素主动吸收与转运的载体为 SMVT(sodium dependent multivitamin transporter)。对 SMVT 的研究已经深入到分子水平,文章就生物素以 SMVT 为载体时的主动吸收与转运的相关研究进行了总结,综述了在这一领域的研究进展。

关键词 生物素; SMVT; 主动吸收; 转运载体

中图分类号 S816.7

生物素(biotin)又称为维生素 H、辅酶 R,是近年来研究最多的一种水溶性维生素。1916 年 Bate man 观察到生蛋清的毒性。而后 Boas 在 1927 年发现采食肝蛋白的大鼠发生了病态症状,而肝中某种因子可以消除这些症状,Boas 将这个因子叫做“保护因子”。Gyorgy 于 1931 年也在肝中发现了这类因子,他将之称为维生素 H。1936 年 Kogl 和 Tonnis 从蛋黄中分离出了晶体状生物素。1942 年 Du Vigneaud 发表了生物素的结构式。Harllis 等在 1945 年第一次化学合成生物素。

生物素作为羧化酶的辅酶参与脂肪酸生物合成、糖异生和多种支链氨基酸、单链脂肪酸的代谢过程(Bonjour,1984;Dakshinam urti 等,1988;Sweetman 等,1986)。近来的研究发现了生物素在细胞中的一些新功能,包括对细胞 cGMP 水平的调节(Krause 等,1982;Watanabe,1983;Wolf 等,1985)和对基因表达的调控(Cousins,1998;Dakshinamurti 和 Litvak,1970)等。动物体不能合成生物素,必须从饲料中获取。生物素缺乏会导致许多临床症状,如神经紊乱、生长延迟、皮肤异常等。由于生物素在饲料中广泛存在,而且肠道微生物又能够合成一定量的生物素,过去人们认为猪和家禽饲料中不必再添加生物素。但随着现代养殖的发展,猪和家禽生物素缺乏症的报道越来越多,这引起了营养学家的重视,并对生物素的吸收机制做了较为深入的研究。其中最重大的研究成果是生物素转运载体的发现,表明生物素存在着由特异性载体介导的主动吸收过程,这使得早期营养学研究认为的生物素吸收是简单扩散过程的观点受到挑战。后来的研究发现,该载体除了转运生物素外,还能转运泛酸和硫辛

酸,因此 Prasad 等(1998)将此载体命名为依赖 Na⁺的多维生素转运载体(SMVT,sodium dependent multivitamin transporter)。有关生物素吸收的研究已从组织水平发展到细胞水平、膜水平和分子水平。本文就生物素主动吸收与转运的研究情况进行总结,旨在为进一步认识生物素营养的重要性提供参考。

1 生物素吸收的主动方式

1.1 生物素在小肠的主动吸收

动物需要的生物素来自饲料和消化道微生物合成。饲料生物素存在游离态和结合态两种形式。结合态生物素是多肽通过特定氨基酸序列上的赖氨酸残基与生物素共价结合形成,不能直接被动物吸收利用,在胃肠道蛋白酶和肽酶的作用下降解成生物胞素(biotin)和含生物素的小肽(Wolf 等,1984),然后进一步在生物素酶(biotinidase)的作用下释放出游离生物素(Said 等,1993)。生物素吸收的传统观点认为,游离的生物素在肠道的吸收与其它水溶性维生素一样是简单的被动扩散过程。最早在仓鼠上发现生物素吸收存在着一个载体介导的转运系统(Berger 等,1972;Spencer 等,1964)。然后,Said 等(1987)发现大鼠的肠道也存在生物素的转运载体,而且发现生物素在小肠近心端比远心端的吸收更主动,成年的人和大鼠生物素在十二指肠的吸收大于空肠,而空肠又大于回肠(Said 和 Redha,1987;Said 等,1988)。这种差异是由于生物素吸收过程中 V_{max}(最大反应速度)的不同,而不是表观 K_m(米氏常数)的不同(Said 等,1988),提示载体的数量或活性在小肠前段比后段高。Said 等(1987)第一次详细描述了肠道主动转运吸收生物素的特点为:①生物素的转运会被其结构类似物抑制(脱硫生物素、生物素甲酯、二胺生物素和生物胞素);②依赖 Na⁺;③耗能;④依赖一定温度;⑤在浆膜隔(serosal compartment)内逆浓度梯度进行。

进一步用纯化的刷状缘膜囊(BBMV)和底侧膜囊

彭焕伟,四川农业大学动物营养研究所,652014,四川雅安。

收稿日期:2006-05-15

(BLMV)研究表明,依赖 Na^+ 的载体主动转运过程位于极化的肠细胞的顶膜区域(apical membrane domain),这个过程是由 Na^+ 浓度梯度驱使而不是 Na^+ 本身与生物素一起逆浓度梯度吸收的(Said 等,1987;Said 和 Redha,1988;Said 等,1988;Said 和 Derweesh,1991);而生物素跨过底侧膜转出小肠上皮吸收细胞的过程则是不依赖 Na^+ 的载体介导的主动转运过程(Said 等,1988;Said,1991)。

随后,在人、大鼠和兔子上也发现生物素在小肠转运吸收存在载体介导的主动吸收形式(Said 等,1987;Said 和 Redha,1988;Said 和 Derweesh,1991)。这些研究结果不再支持 Spencer 和 Brody(1964)关于生物素在小肠的转运机制存在种属差异的观点,反而提示了不同动物可能存在相同或相似的生物素转运吸收过程。

1.2 生物素在大肠的主动吸收

在肠道尤其是在大肠中,微生物能合成一定量的生物素,而且相当一部分生物素是以能够被吸收的游离形式存在(Burkholder 和 McVeigh,1942;Wrong 等,1981)。在人、大鼠和小种猪上所做的体内试验表明,结肠能够吸收一定数量生物素(Barth 等,1986;Brown 和 Rosenberg 1987;Sorrell 等,1971)。然而,长期以来关于肠道微生物合成生物素的重要性一直是争论的话题。近年来的许多研究结果普遍认为,微生物来源的生物素不足以满足动物代谢需要,尽管结肠前段有大量的微生物合成生物素,然而结肠对生物素的转运能力却不如空肠。Kopinski 等(1989)在猪的盲肠灌注抗生物素蛋白(avidin)或抗生素,结果发现大肠微生物合成生物素的数量和生物利用率都显著降低,但是血浆中生物素的水平和尿中生物素代谢产物没有受到影响;在通过饲喂乳糖促进微生物生长后,血浆中生物素水平依然没有明显改变。这表明大肠微生物合成生物素对动物的作用不大。

关于生物素在大肠主动吸收的机制是近年来才逐渐开展研究的。Said 等(1997)用人源的未改造过的结肠上皮细胞系 NCM460 作为研究材料,将细胞培养基中 Na^+ 用其它一价阳离子或甘露醇替换,发现生物素的吸收显著受到抑制,这表明这些细胞对生物素的吸收在自然条件下是依赖 Na^+ 的;同时,Said 等还发现 Na^+-K^+ ATP 酶抑制剂之一的乌巴因(ouabain)能够显著抑制生物素的吸收,进一步证实生物素的吸收是依赖 Na^+ 的。Said 等(1997)根据自己的研究对生物素在结肠上皮细胞吸收的特性进行描述:①依赖温度和能量;②依赖 Na^+ (偶合比为 1:1);③对浓

度具有饱和性(表观米氏常数 K_m 为 $19.7\mu\text{M}$);④会被生物素结构相似物抑制(这些类似物的戊酸部分具有一个游离羧基);⑤会被泛酸竞争抑制,抑制常数为 $14.4\mu\text{M}$ 。

大肠载体介导的生物素吸收特点与小肠的十分相似。后来的研究证实,小肠和大肠对生物素的主动吸收机制相同,介导生物素转运吸收的载体都是 SMVT。大肠生物素主动吸收机制的发现具有重要意义,表明人和动物是能够利用大肠微生物合成生物素的。

1.3 生物素在其它组织中的转运机制

生物素在肠道吸收后进入血液循环,然后被运送到相应的组织。关于生物素在血液中的运输,目前存在两种不同的观点:McCormick 和 Olson(1984)指出,生物素在血浆中是以游离的水溶性形式运输的;而 White(1985)则认为是生物素与生物素结合蛋白(BBP)结合的方式被转运的。

生物素从血液进入各组织细胞,也是存在载体(SMVT)介导的转运途径。因为 SMVT 广泛存在于各种组织中,用克隆的 SMVT cDNA 作探针进行 Northern 杂交分析,在所测大鼠的肺、骨骼肌、心脏、脑、肾脏、肝,人的心脏、脑、胎盘、肺、肝、骨骼肌、肾、胰均存在 SMVT 的 mRNA (Prasad 等,1998;Wang 等,1999)。但是,这方面的研究还不够深入,许多现象还不能得到合理的解释。毫无疑问,SMVT 作为生物素的转运载体能够介导生物素从血液循环向各组织细胞的转运吸收,然而在生理条件下与泛转运输相比,SMVT 不是转运生物素的有效载体。因为,人血液中生物素浓度范围为 $0.5\sim 2\text{nM}$ (Mock 等,1995),而生物素通过 SMVT 介导的转运过程的 K_m 值约为 $15\mu\text{M}$,在正常生理条件下,SMVT 从血液转运生物素进入各组织效率十分低。但 SMVT 对泛酸转运的 K_m 大约是 $5\mu\text{M}$,循环中的泛酸浓度大约是 $0.886\sim 4.59\mu\text{M}$,所以,SMVT 对泛酸吸收更为有效(Prasad 等,1998)。因此,SMVT 转运生物素的过程会受到泛酸的强烈竞争抑制。关于肾脏和肝脏等组织是如何从血液中有效地吸收大量生物素,吸收过程中的调控机理如何以及是否还存在其它吸收机制等,这些问题都还需要进一步深入研究。

2 生物素转运载体的生理、生化特性

近年来的研究(Prasad 等,1998;Wang 等,1999)证实,小肠转运生物素的转运载体也是转运泛酸和硫辛酸的载体,并且这三种养分共用一个载体的现象也在其它部位如结肠、血脑屏障、心脏和胎盘细胞中存在,故将该载体命名为依赖 Na^+ 的多维生素转运载体(SMVT)。

Said 等(1998)比较了 SMVT 三个底物——泛酸、生物素、硫辛酸的三维结构。三者长侧链均含一个氨基,泛酸的三维结构为 β -双氨酸部分的氨基与泛解酸部分的巯基间通过氢键联结成一个假环结构。通过研究生物素类似物对转运载体的影响,认为咪唑环第二位的酮基是与转运体作用所必需。硫辛酸有还原和氧化两种状态,收集 SMVT cDNA 的转运资料,用非线性回归分析表明,两者均能抑制泛酸的摄取,但前者的效果明显低于后者,氧化硫辛酸的 IC_{50} 值(致泛酸摄取 50%抑制的必需浓度)为 $(2.7 \pm 0.2) \mu\text{mol/l}$,还原硫辛酸为 $(7.31 \pm 0.8) \mu\text{mol/l}$;氧化型的亲和常数 K_m 为 $(1.6 \pm 0.2) \mu\text{mol/l}$,还原型为 $(4.4 \pm 0.5) \mu\text{mol/l}$ 。说明有环状结构的氧化型硫辛酸对 SMVT 亲和力为还原型的 3 倍。以上结果提示,环状结构的氨基可能是与转运体结合所需的结构。在泛酸、生物素、硫辛酸摄取的动力学分析中,虽然 SMVT 在不同细胞中表达时它们的动力学常数不完全相同,但 SMVT 对不同底物的亲和力顺序表现为泛酸>硫辛酸>生物素(Prasad 等,1998)。

3 生物素主动吸收与转运的调控

生物素主动吸收过程会受到底物水平的调节(Said 等,1989)。生物素缺乏将导致吸收显著的上升,相反,小肠吸收就会出现明显的下降。这种调控是通过改变生物素吸收过程的 V_{max} 而不是改变表观 K_m 实现的,也就是说这是通过改变生物素吸收系统中转运载体数量或活性而非表观亲和力实现的。

生物素主动吸收过程的调控存在特异的细胞内蛋白激酶 C(PKC)介导的途径。Said 实验室在这个问题上做了大量的工作,他们用人源培养的小肠上皮细胞 Caco-2 作为肠细胞的体外模型,因为有研究已经表明这个细胞系存在一个与天然肠细胞相似的生物素吸收机制(Ma 等,1994)。将这些细胞在蛋白激酶 C(PKC)的活化剂佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-醋酸盐(PMA)中预处理 1h,结果会导致 Caco-2 细胞吸收生物素受到抑制,并且这种抑制作用具有明显的浓度效应。同样,用 PKC 活化剂 1,2-二辛酸-sn-甘油(1,2-dioctanoyl-sn-glycerol)预处理这些细胞也会导致对生物素吸收的显著抑制。相反,用 PKC 的抑制剂 staurosporine 和白屈菜赤碱(chelerythrin)预处理 Caco-2 细胞,会刺激生物素的吸收。通过 PKC 的活化剂 PMA 预处理抑制生物素吸收的机制还不清楚,目前,只知道这种抑制似乎是通过减少生物素载体的数量或活性而不是降低其亲和力实现的。因为研究得到的动力学指标反映出,用 PMA 预处理会导致生物素吸收过程的 V_{max} 显著降低,而 K_m 几乎不变[对照组和 PMA

预处理细胞的 V_{max} 分别是 (255 ± 33.3) 、 $(157.6 \pm 15.3) \text{pmol}/(\text{mg 蛋白质} \cdot 3\text{min})$,表观 K_m 分别是 (11.7 ± 3.1) 、 $(10.4 \pm 1.5) \mu\text{mol/l}$]。对大肠生物素吸收的研究也得到相同的结果。用蛋白激酶 C(PKC)的活化剂 PMA 和 1,2-二辛酸-sn-甘油预处理 NCM460 细胞,发现生物素的摄取也受到抑制;相反,PKC 的抑制剂 staurosporine 和白屈菜赤碱(chelerythrin)会使生物素摄取增加,这说明生物素的吸收存在着 PKC 介导的调控途径。其中,PMA 抑制生物素吸收是通过显著降低吸收的 V_{max} ,微小地增大表观 K_m 来实现的。

Ca^{2+} 与钙调蛋白和蛋白激酶 A(PKA)介导的途径在生物素主动吸收过程中具有调控作用。Said 实验室也在这方面进行了研究,他们用 calmidazolium 和三氟甲哌丙嗪(trifluoroperazin)抑制 Ca^{2+} 与钙调蛋白介导的途径,结果发现生物素吸收受到抑制,这种抑制作用也具有浓度效应。通过 calmidazolium 抑制生物素吸收的机制还不清楚,似乎也主要是通过减少载体的数量或活性实现的,而亲和力改变很少,因为实验发现 calmidazolium ($50 \mu\text{mol/l}$)降低了生物素吸收过程的 V_{max} ,而 K_m 只有很小的变化[对照组和处理组的 V_{max} 分别是 (214.27 ± 15.18) 、 $(94.8 \pm 5.4) \text{pmol}/(\text{mg 蛋白质} \cdot 3\text{min})$;表观 K_m 分别是 (12.2 ± 2) 、 $(9.2 \pm 1.4) \mu\text{mol/l}$]。同时,他们考查了同时用 PMA ($1 \mu\text{mol/l}$)和 calmidazolium ($50 \mu\text{mol/l}$)预处理 Caco-2 对生物素吸收的影响。结果表明,这种处理对生物素吸收的抑制有加性效应,用百分数表示其抑制率为:对照组、PMA 处理组、calmidazolium 处理组和 PMA+calmidazolium 处理组分别是 $(100 \pm 6.5)\%$ 、 $(72.7 \pm 2)\%$ 、 $(59.6 \pm 9.9)\%$ 和 $(28.9 \pm 12.3)\%$ 。而 PKA(蛋白激酶 A)介导的途径对生物素转运的调控没有作用,对照组、 1mmol/l 的 3-异丁基-1-甲基-黄嘌呤(IBMx)处理组、 0.5mmol/l 联丁酰基 cAMP 处理组、 0.1mmol/l 毛喉素(forskolin,来自毛喉鞘蕊花的一种 cAMP 酶抑制剂)处理组和 $1.6 \mu\text{g/ml}$ 霍乱毒素处理组对生物素的吸收率分别是 $(100 \pm 1.9)\%$ 、 $(101 \pm 5)\%$ 、 $(96.8 \pm 3)\%$ 、 $(107.5 \pm 6.2)\%$ 和 $(97.7 \pm 6)\%$ 。说明生物素吸收不存在 PKA 介导的途径。在大肠用 PKA 的调节剂作同样的处理,生物素的吸收也不受影响,说明大肠也不存在 PKA 介导的调控途径。

生物素主动吸收还受个体发育的调控,但这种调控存在组织差异性。Said 等(1988)研究并比较了不同日龄大鼠的空肠对生物素吸收的动力学特征。结果表明,大鼠在发育成熟过程中,空肠生物素转运载体的数量和转运能力在提高,但与生物素的亲和力却下降。Nabokina 等(2003)的研究也证实了生物素在小肠

的吸收确实存在这种调控机制,但同时在肾脏上的研究却没有发现这一现象。他们从未成年和成年大鼠肾脏皮层分离出 BBMV, 并比较了这两种日龄大鼠的 BBMV 对生物素的吸收特点。结果表明,生物素吸收过程的 K_m 和 V_{max} 没有明显的年龄差异, SMVT 蛋白和其相应 mRNA 水平也没有差异。这说明肾脏对生物素转运吸收不存在个体发育的差异。

4 生物素转运吸收的分子机制

生物素的吸收与 SMVT 的功能和特性是紧密联系的,对 SMVT 的分子特性进行深入研究,可以进一步阐明生物素吸收、转运机制。直到近几年,关于生物素在不同组织中转运吸收的特点几乎仅限于动力学特征研究和底物特异性分析,而就其分子机制的研究开展得较晚。Prasad 等(1998)从大鼠胎盘克隆出生物

素载体的 cDNA, 标志着生物素转运和吸收的研究深入到了分子水平。

4.1 SMVT 的分子特征

目前,还没有关于 SMVT 确切的蛋白结构报道,其结构多是通过克隆的 cDNA 推测而来。表 1 中总结了比较有代表性的研究。从表 1 可以看出,不同动物的组织克隆出的 SMVT 的 cDNA 序列的碱基数差异都不大,而其开放阅读框仅相差三个碱基对,因此,它们所编码的氨基酸的个数仅相差一个,分子量差异也不大。值得指出的是,从人胎盘克隆的 cDNA 所编码的氨基酸序列,在 11 位和 12 位跨膜区域之间有 4 个 N-连接糖基化位点,而其它则只含有 3 个。在各种细胞中表达后,其表达产物都具有 SMVT 的基本功能特征。

4.2 SMVT 基因转录的调控

表 1 由 cDNA 推测的 SMVT 的分子特征

cDNA 来源	基因特征	编码 AA 的特征			表达后特征		资料来源
		AA 个数	分子量	跨膜区域	细胞类型	特征	
大鼠胎盘	3 091bp, 含 1 905bp 的开放阅读框	634	68.6kDa	12 个(3 个 N-连接糖基化位点)	Hela 细胞	转运三种维生素; 依赖 Na^+	Prasad 等(1998)
人胎盘	3 162bp, 含 1 908bp 的开放阅读框	635	68.7kDa	12 个(4 个 N-连接糖基化位点)	人视网膜色素细胞	转运三种维生素; 依赖 Na^+ ; 维生素: Na^+ 为 1:2; 生物素吸收呈 S 曲线	Wang 等(1999)
兔小肠	3 137bp, 含 1 911bp 的开放阅读框	636	68.6kDa	12 个(3 个 N-连接糖基化位点)	人视网膜色素细胞	转运三种维生素; 依赖 Na^+ ; 转运过程产电	Prasad 等(1999)

关于 SMVT 基因转录的调控, 也有初步的研究。Chatterjee 等(1999)从大鼠小肠克隆出了 SMVT 的 cDNA, 将其在大鼠小肠中转录表达后发现了 4 种不同的转录产物(Variant I、II、III、IV)。在一般条件下, 这 4 种转录产物的表达存在组织特异性, 比如: Variant II 是 SMVT 基因在大肠、小肠的表达产物蛋白存在的主要形式, 在大脑、肺和胃中没有发现 Variant II, 而

其在肾和肝中能完全得以表达; Variant I 主要在胎盘中被发现。由于不同转录 RNA 的发现, 提示 SMVT 基因的转录可能是多启动子驱使的。为了验证这个推测, Chatterjee 等(2001)利用染色体徒步法(genome-walking)克隆并研究了 SMVT 基因的 5' 端非编码区, 发现三个启动子(P1、P2 和 P3)被四种转录变异体的外显子分隔(见图 1)。

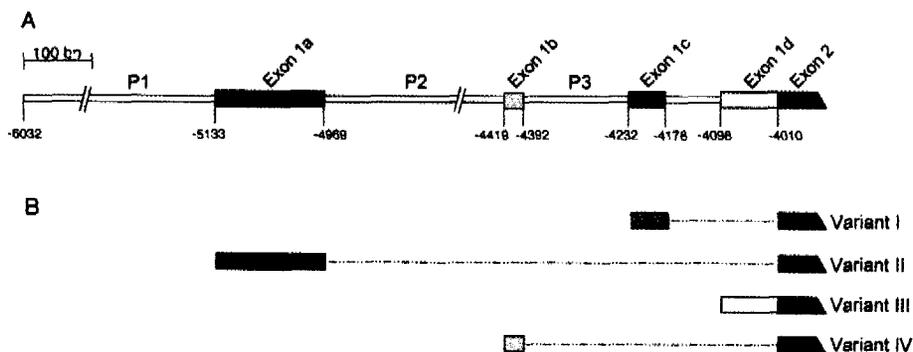


图 1 SMVT 基因的 5' 端非编码区结构

P1 含多个调节区,包括一些重复的富嘌呤区和 2 个 TATA 样成分,如 CATA-1、AP-1、AP-2、C/EBP;P2 与 P3 富含 GC,提示了存在许多与 SP-1 序列一致的调节成分。另外,对这三个启动子的功能活性进行了测定,其顺序为 P1>P2>P3。

人 SMVT 基因的 5' 端非编码区也被克隆出并鉴别出两个启动子(P1 和 P2),这两个启动子都具有多个调控区(如 AP1、AP2、C/EBP、SP1、NF1 和 GATA)。这些调控区都富含 GC,而 TATA 和 CAAT 很少。将其在人源肠上皮 Caco-2 细胞中转染,利用萤火虫荧光素酶受体基因分析测定各启动子的活性和其基本活性所必需的最小区段,结果表明,P1 基本活性所必需的最小区段是被从-5846 到-5313(相对于翻译起始密码子)的一段序列所编码;而 P2 则是被从-4417 到-4244(相对于翻译起始密码子)的一段序列所编码。到目前为止,SMVT 基因转录调控中,这些调控区域的潜在作用的研究还未涉及。对于 SMVT 的分子特性与生物素吸收的分子机制,还有待更多深入细致地研究来进一步阐明。

5 生物素转运载体的新发现

Zempleni 和 Mock(1998)在研究外周血液单核细胞摄取生物素的特征时,发现一个有别于 SMVT 的生物素转运体。该转运体的 Km 值约为 2.5nM,这个 Km 很适合血液中生物素的浓度水平,并且这个转运体是生物素特异的,实验没有发现其介导泛酸和硫辛酸吸收的能力。Zempleni 和 Mock(1999)指出,外周血液单核细胞增殖时生物素摄入量会增加 5 倍。Zempleni 和 Mock(2000)研究发现,这个生物素转运体是免疫细胞在丝裂原诱发的增殖时被诱导产生的,这与细胞增殖时生物素需要量增高是相适应的。然而,SMVT 也会在免疫细胞中表达,因此他们认为,在正常情况下当需要 SMVT 在这些细胞中介导泛酸的摄取时,这个新发现的载体在生物素摄取过程中占主导地位。Mardach 等(2002)发现外周血液单核细胞出现生物素转运缺陷的患者,其 SMVT 的功能未发生明显的缺陷,这进一步证实在免疫细胞中存在与 SMVT 不同的转运生物素的特异性转运载体。Grafe 等(2003)在人的角化细胞上也发现了这个生物素特异性转运载体。作者指出这个转运载体在细胞摄取生物素过程中可能起主导作用,因为生物素缺乏症的临床表现首先出现在皮肤和毛发上,生物素的这个吸收途径是与之相适应的。同时,Grafe 还认为如果人们使用了加有大量生物素的皮肤外用药物和化妆品,皮肤可能会通过这个载体的转运而吸收生物素。但是这还缺乏实验依

据。事实上,仅根据目前研究得到的动力学指标我们还很难判断这个转运体究竟是完全有别于 SMVT,还是 SMVT 基因的又一种转录产物。要搞清这些问题,还需要开展大量深入细致地研究,尤其是在分子水平的研究。

目前,还没有关于在其它组织细胞中发现与 SMVT 不同的生物素转运体的报道,但这并不能说明其它组织细胞生物素的吸收只存在 SMVT 介导的转运途径。随着研究的深入,可能还会发现生物素吸收的其它机制。

6 结语

生物素是动物机体正常代谢所必需的一种水溶性维生素,在动物肠道被载体 SMVT 转运吸收进入血液循环。生物素从血液中进入许多组织细胞可能也是通过 SMVT 转运的,因为在许多组织都发现 SMVT 的存在。对 SMVT 从分子水平进行深入细致地研究,可以帮助人们考虑从分子水平调控生物素的吸收,对预防生物素缺乏有重要现实意义。例如,有人报道一些需生物素的多羧化酶缺陷病例就被怀疑是生物素转运的缺陷(Baumgartner 等,1982;Thoene 等,1983),但还不清楚是基因还是染色体位置问题,SMVT 在这些病人中很可能缺乏,对此尚需作深入研究。Ramanathan 等(2001)利用 SMVT 对底物吸收的特异性,将肽分子 R、I、-K-Tat9 的结构改变为 R、I、-K(生物素)-Tat9 后,能明显提高肠道对这种肽的吸收。然而,SMVT 作为生物素、泛酸和硫辛酸的共同转运载体,在生理条件下对生物素的转运能力远远不如对泛酸和硫辛酸(SMVT 对这三种维生素的亲合力为泛酸>硫辛酸>生物素),而后来在血液单核细胞和角化细胞上又发现了不同于 SMVT 的生物素特异性载体。这些都提示了人们机体还存在生物素转运吸收的其它机制,生物素吸收与调控的机制还有待进一步深入细致地研究。

参考文献

- 1 Barth CA, Frigg M, Hogemeister H. Biotin absorption from the hindgut of the pig. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 1986, 55:128-134
- 2 Baumgartner R, Suormala T, Wick H, Geisert J, Lehnert W. Infantile multiple carboxylase deficiency: evidence for normal intestinal absorption but renal loss of biotin. *Helv. Paediatr. Acta*, 1982, 37:49-502
- 3 Beinlich CJ, Naumovitz RD, Song WO, Neely JR. Myocardial metabolism of pantothenic acid in chronically diabetic rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1990, 22:32-332
- 4 Berger EE, Long, G. Semenza. The sodium activation of biotin absorption in hamster small intestine in vitro. *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, 225:887
- 5 Bonjour JP. Biotin. In: *Handbook of Vitamins; Nutritional Biochemical*

- and Clinical Aspects, edited by L. J. Machlin. New York: Dekker, 1984,400~435
- 6 Brown BB, Rosenberg JH. Biotin absorption by distal rat intestine. *J. Nutr.* 1987,117:2 121~2 126
 - 7 Burkholder PR, McVeigh I. Synthesis of vitamins by intestinal bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1942,28:285~289
 - 8 Chatterjee NS, Kumar CK, Ortiz A, Rubin SA, Said HM. Molecular mechanism of the intestinal biotin transport process. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1999,277:605~613
 - 9 Chatterjee NS, Rubin SA, Said HM. Molecular characterization of the 5' regulatory region of rat sodium dependent multivitamin transporter gene. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001,280:548~555
 - 10 Cousins RJ. A role of zinc in the regulation of gene expression. *Proc. Nutr. Soc.*, 1998,57:307~311
 - 11 Dakshinamurti K, J Chauhan. Regulation of biotin enzymes. *Annu. Rev. Nutr.*, 1988,8:211~233
 - 12 Dakshinamurti K, Litvak S. Biotin and protein synthesis in rat liver. *J. Biol. Chem.* 1970,245:5 600~5 605
 - 13 Grafe F, Wohlrab W, et al. Transport of biotin in human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 2003,120:428~433
 - 14 Grassl SM. Human placental brush-border membrane Na⁺-pantothenate cotransport. *J. Biol. Chem.*, 1992,267:22 902~22 906
 - 15 Krause KH, P Berlit, JP Bonjour. Impaired biotin status in anticonvulsant therapy. *Ann. Neurol.*, 1982,12:485~486
 - 16 Kopinski JS, Leibholz J, Love RJ. Biotin studies in pigs. 5. The post-ileal absorption of biotin. *Br. J. Nutr.*, 1989, 62:781~789
 - 17 Mardach R, Zempleni J, Wolf B, Cannon MJ, Jennings ML, et al. Biotin dependency due to a defect in biotin transport. *J. Clin. Invest.* 2002,109:1 617~1 623
 - 18 McCormick DB, Olson RE. Biotin. Olson RE, eds. *Present Knowledge in Nutrition* 5th ed Chap. The Nutrition Foundation Washington, D.C. 1984.25:365~376
 - 19 Mock DM, Lankford GL, Mock NI. Biotin accounts for only half of the total avidin-binding substances in human serum. *J. Nutr.* 1995, 125:941~946
 - 20 Nabokina SM, Subramaniam VS, Said HM. Comparative analysis of ontogenic changes in renal and intestinal biotin transport in the rat. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2003,284:737~742
 - 21 Prasad PD, Wang H, Kekuda R, Fujita T, Fei YJ, et al. Cloning and functional expression of a cDNA encoding a mammalian sodium-dependent vitamin transporter mediating the uptake of pantothenate, biotin, and lipolate. *J. Biol. Chem.* 1998,273:7 501~7 506
 - 22 Prasad PD, Wang H, Huang W, Fei Y, Leibach FH, et al. Cloning and functional characterization of the intestinal Na⁺-dependent multivitamin transporter. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999,366: 95~106
 - 23 Ramanathan S, Pooyan S, Stein S, et al. Targeting the sodium dependent multivitamin transporter (SMVT) for improve the oral absorption properties of a retro-inverso Tat nonapeptide. *Pharm Res.* 2001,18:950~956
 - 24 Said HM, Redha R. A carrier-mediated system for transport of biotin in rat intestine in vitro. *Am. J. Physiol.*, 1987,252:52~55
 - 25 Said HM, Redha R., Nylander W. A carrier-mediated, Na⁺ gradient dependent transport for biotin in human intestinal brush border membrane vesicles. *Am. J. Physiol.* 1987,253:631~636
 - 26 Said HM, Redha R., Nylander W. Biotin transport in basolateral membrane vesicles of human intestine. *Gastroenterology*, 1988. 94:1 157~1 163
 - 27 Said HM, Derweesh I. Carrier-mediated mechanism for biotin transport in rabbit intestine—studies with brush-border membrane vesicles. *Am. J. Physiol.* 1991,261:94~97
 - 28 Said HM. Movement of biotin across the rat intestinal basolateral membranestudies with membrane vesicles. *Biochemistry*, 1991,279: 671~674
 - 29 Said HM, Dyer DL, McCloud E, Ortiz A, Moyer MP. A Na⁺-dependent, carrier-mediated system for the uptake of the water-soluble vitamin biotin by human normal colonic epithelial cell line, NCM 460. *Gastroenterology*, 1997,112:903
 - 30 Said HM, Ortiz A, McCloud E, Dyer D, Moyer MP, Rubin S. Biotin uptake by human colonic epithelial NCM460 cells: a carrier-mediated process shared with pantothenic acid. *Am. J. Physiol.* 1998,275:1 365~1 371
 - 31 Said HM. Cellular uptake of biotin: mechanisms and regulation. *J. Nutr.* 1999,129:490~493
 - 32 Sorrell M.F., Frank O., Thomson A.D., Aquino H., Baker H. Absorption of vitamins from the large intestine in vivo. *Nutr. Rep. Int.* 1971,3: 143~148
 - 33 Said HM, Mock DM, Collins JC. Regulation of biotin intestinal transport in the rat: effect of biotin deficiency and supplementation. *Am. J. Physiol.* 1989,256:306~311
 - 34 Said HM, Redha R. Biotin transport in rat intestinal brush-border membrane vesicles. *Biochim. Biophys. Acta.* 1988,945:195~201
 - 35 Spector R, Mock D. Biotin transport through the blood brain barrier. *J. Neurochem.* 1987,48:400~404
 - 36 Spencer RP, Brody K. Biotin transport by small intestine of rat, hamster, and other species. *Am. J. Physiol.* 1964,206:653~657
 - 37 Sweetman L, Nyhan WL. Inheritable biotin-treatable disorders and associated phenomena. *Annu. Rev. Nutr.* 1986,6: 314~343
 - 38 Thoene J, Wolf B. Biotinidase deficiency in juvenile multiple carboxylase deficiency [letter]. *Lancet.* 1983,2:398
 - 39 Wang H, Huang W, Fei YJ, et al. Human placental Na⁺-dependent multivitamin transporter. Cloning, functional expression, gene structure, and chromosomal localization. *J Biol Chem.* 1999. 274 (21):14 875~14 883
 - 40 Watanabe, T. Teratogenic effect of biotin deficiency in mice. *J. Nutr.*, 1983,113:574~581
 - 41 White HB. Biotin-binding proteins and biotin transport to oocytes. *Ann N Y Acad Sci.*, 1985,447:202~211
 - 42 Wolf B, Heard GS, Jefferson LG, Proud VK, Nance WI, et al. Clinical findings in four children with biotinidase deficiency detected through a statewide neonatal screening program. *N. Engl. J. Med.* 1985,313:16~19
 - 43 Wolf B, Heard G, McVoy JRS, Raetz HM. Biotinidase deficiency: the possible role of biotinidase in the processing of dietary protein-bound biotin. *J. Inher. Metab. Dis.* 1984,7(2):121~122
 - 44 Wrong OM, Edmonds CJ, Chadwick VS. Vitamins. In: *The Large Intestine: Its Role in Mammalian Nutrition and Homeostasis.* Wiley and Sons, New York, NY. 1981.157~166
 - 45 Zempleni J, Mock DM. Uptake and metabolism of biotin by human peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Physiol.* 1998,275: 382~388
 - 46 Zempleni J, Mock DM. Human peripheral blood mononuclear cells: inhibition of biotin transport by reversible competition with pantothenic acid is quantitatively minor. *J. Nutr. Biochem.* 1999, 10:427~432
 - 47 Zempleni J, Mock DM. Mitogen-induced proliferation increases biotin uptake into human peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Physiol.* 1999,276:1 079~1 084

(编辑:王芳,xfang2005@163.com)