



RINCÓN DEL RESIDENTE

Efecto de la biotina sobre la expresión genética y el metabolismo

*Alonso Vilches-Flores, **Cristina Fernández-Mejía

* Unidad de Genética de la Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría.

** Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Effect of biotin upon gene expression and metabolism

RESUMEN

ABSTRACT

During the last few decades, an increasing number of vitamin-mediated effects has been discovered at the level of gene expression in addition to their well-known roles as substrates and cofactors; the best recognized examples are the lipophilic vitamins A and D. Although little is known about water-soluble vitamins as genetic modulators, there are increasing examples of their effect on gene expression. Biotin is a hydro soluble vitamin that acts as a prosthetic group of carboxylases. Besides its role as carboxylase cofactor, biotin affects several systemic functions such as development, immunity and metabolism. In recent years, significant progress has been made in the identification of genes that are affected by biotin at the transcriptional and post-transcriptional levels as well as in the elucidation of mechanisms that mediate the effects of biotin on the gene expression. These studies bring new insights into biotin mediated gene expression and will lead to a better understanding of biotin roles in the metabolism and in systemic functions.

Key words. Biotin. Metabolism. Gene expression.

En décadas recientes, diversas investigaciones han demostrado que las vitaminas afectan la expresión genética. Los casos mejor estudiados son los de las vitaminas A y D. Existe menos información para las vitaminas hidrosolubles sobre su efecto en la expresión de los genes, sin embargo, se sabe que éstas también los modifican. La biotina es una vitamina hidrosoluble que actúa como grupo prostético de las carboxilasas. Además de su función como cofactor de enzimas, participa en el desarrollo embrionario, en la proliferación celular, en funciones inmunológicas y en el metabolismo. Ha habido un notable avance en la identificación de genes cuya expresión está regulada por la biotina. Asimismo, se han investigado los mecanismos moleculares a través de los cuales la biotina efectúa estas acciones. Estos estudios brindan nuevas claves para entender el papel de la biotina en la expresión genética, en el metabolismo, y en otras funciones biológicas de esta vitamina.

Palabras clave. Biotina. Metabolismo. Expresión genética.

INTRODUCCIÓN

La biotina es una vitamina hidrosoluble del complejo B cuya función más conocida en los organismos eucariontes es la de participar como grupo prostético de las enzimas acetil-CoA Carboxilasa (ACC)(E.C. 6.4.1.2), tanto de la isoforma citosólica (ACC1) como de la mitocondrial (ACC2); y de las enzimas mitocondriales piruvato carboxilasa (PC)(E.C. 6.4.1.1); propionil-CoA carboxilasa (PCC)(E.C. 6.4.1.3) y metilcrotonil-CoA carboxilasa (MCC)(E.C.6.4.1.4).¹ Estas enzimas participan en diversos procesos metabólicos tales

como la gluconeogénesis, la lipogénesis y el catabolismo de aminoácidos.

Además de la participación de la biotina en procesos metabólicos como grupo prostético, la biotina modifica funciones biológicas como la proliferación celular, el desarrollo embrionario, funciones inmunológicas y el metabolismo a través de un efecto sobre la expresión genética.^{2,3} En este artículo se revisa el conocimiento actual de las acciones moleculares de esta vitamina sobre la expresión de genes, lo cual sirve como base en el entendimiento de la participación de la biotina en el metabolismo y en diversas funciones biológicas.

METABOLISMO DE LA BIOTINA EN MAMÍFEROS

Los mamíferos no pueden sintetizar la biotina, por lo que es necesario su consumo en la dieta diaria. La biotina se encuentra en los alimentos, en la mayoría de ellos unida al grupo ϵ -amino de una lisina formando el dímero conocido como biocitina, péptidos biotinilados, o bien en forma libre.⁴ Para su absorción se requiere romper este enlace semipeptídico por acción de la biotinidasa pancreática.⁵ La biotina libre se absorbe por los enterocitos de la porción distal del duodeno y proximal del yeyuno, y posteriormente pasa al torrente sanguíneo. La entrada a las células se lleva a cabo a través de un transportador múltiple de vitaminas dependiente de sodio (SMVT) que reconoce principalmente la porción del ácido valérico de la biotina.^{6,7} El SMVT es una proteína transmembranal que funciona como simportador electroneutro, introduciendo a la biotina y al ácido pantoténico junto con el sodio, a favor de un gradiente de concentración.

Las carboxilasas son sintetizadas como apocarboxilasas, sin actividad enzimática, en el citoplasma. Al unirseles la biotina covalentemente por acción de la holocarboxilasa sintetasa, se forma la proteína activa u holoenzima.⁸ Esta reacción se lleva a cabo en dos etapas: en la primera la biotina se activa al reaccionar con una molécula de ATP, formando el intermediario biotinil-5'-adenilato. En la segunda etapa el grupo biotinilo se transfiere a la apoenzima formándose un enlace semipeptídico con un residuo de lisina, localizada dentro de una secuencia Met-Lys-Met altamente conservada en todas las apocarboxilasas.⁹ La biotina, como grupo prostético de las carboxilasas, participa en el mecanismo de transferencia de un grupo carboxilo activado al sustrato correspondiente.¹⁰

Posteriormente, la proteólisis de las holocarboxilasas libera residuos de lisina unidos covalentemente a la biotina (biocitina). Este enlace se rompe por acción de la biotinidasa, y de este modo la biotina puede ser reciclada e integrarse como grupo prostético a nuevas carboxilasas sintetizadas, o bien puede catabolizarse formando otros productos derivados y excretarse. La síntesis de las holocarboxilasas y su catabolismo se denomina ciclo de la biotina.

EFECTO DE LA BIOTINA SOBRE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

Observaciones que se realizaron en la década de 1960 sugerían que la biotina intervenía en diversas funciones biológicas independientemente de su ac-

ción como grupo prostético de las carboxilasas.¹¹⁻¹³ En la actualidad se ha establecido que, además de su función clásica como grupo prostético, la biotina modifica la expresión génica, tanto a nivel de la transcripción como de la traducción. Este efecto es análogo al de otras vitaminas que, aparte de sus funciones como sustratos y cofactores, regulan la expresión genética. Los ejemplos mejor estudiados son los de las vitaminas A y D, que actúan como ligandos de receptores nucleares de la superfamilia de receptores hormonales y de esta manera, afectan diversas funciones como la morfogénesis, inmunidad, diferenciación y metabolismo.¹⁴

EFECTOS DE LA BIOTINA SOBRE LA TRANSCRIPCIÓN

La biotina participa en la regulación de la transcripción de diversos genes. Esto se ha demostrado tanto para las enzimas que requieren de la vitamina como grupo prostético y sustrato, como son la holocarboxilasa sintetasa (HCS),^{15,16} la acetil coenzima A carboxilasa -1 (ACC-1), la propionil coenzima A carboxilasa -A (PCCA),¹⁶ como para proteínas que no la requieren como cofactor; entre estas últimas se han identificado a la glucocinasa hepática,¹⁷ la fosfoenolpiruvato carboxicinasas hepática,¹⁸ la glucocinasa pancreática,^{19,20} la insulina,^{20,21} el factor transcripcional PDX-1,²¹ la interleucina 2 y el receptor de interleucina 2,^{22,23} los factores transcripcionales NF- κ B,² N-myc, c-myc, N-ras y raf.²⁴ La acción de la biotina sobre la expresión genética parece ser muy amplia: en un estudio de microarreglos en células mononucleadas de sangre periférica humana, se encontró que la biotina afecta positivamente la expresión de 139 genes, mientras que disminuye la de otros 131.²⁵ Los mecanismos moleculares a través de los cuales la biotina produce su acción sobre la expresión de algunas de estas proteínas han sido estudiados, y se describen en secciones posteriores de esta revisión.

Efectos de la biotina sobre la traducción

La biotina afecta la expresión de genes a nivel posttranscripcional. Investigaciones efectuadas por el grupo de Stocker,²⁶⁻³⁰ encontraron que la vitamina modifica la expresión del receptor de asialoglicoproteínas a través de una vía que requiere de GMPc y de la proteína cinasa G (PKG),^{26,27} lo cual conduce a un aumento en la fosforilación^{28,29} y activación de la subunidad a-COP,³⁰ una proteína coatómica de 140kDa asociada a un complejo de traducción en la región *trans* de la

membrana del Golgi. Esta subunidad se une a elementos *cis* localizados en un fragmento de 187 nucleótidos de la región no traducida 5' del ARN mensajero del receptor, repercutiendo de manera positiva sobre la traducción de esta proteína (Figura 1). Por un mecanismo postranscripcional que requiere de la activación de la PKG, la biotina también regula la expresión del receptor de insulina.³¹

Mecanismos moleculares de la biotina

En los últimos años han comenzado a delinearse los mecanismos moleculares a través de los cuales la biotina modifica la expresión de genes. Se han identificado diferentes vías, no necesariamente excluyentes, que podrían participar en la acción genética de la vitamina:

1. Activación de la guanilato ciclasa soluble.
2. Biotinilación de histonas.

Activación de la guanilato ciclasa soluble

Estudios pioneros de Vesely,³² en 1982, descubrieron que la adición de biotina a extractos celulares aumentaba la actividad de la guanilato ciclasa soluble. Posteriormente, Spence y Koudelka,³³ encontraron que el aumento producido por la biotina en la actividad de la glucocinasa hepática estaba precedido por un incremento en las concentraciones intracelulares de GMPc, lo que sugería que la biotina ejercía su efecto génico a través de este segundo mensajero. A

partir de entonces, diversos estudios han identificado que un denominador común en el efecto de la biotina sobre la expresión genética involucra el incremento en la actividad de la guanilato ciclasa soluble (GCs), la elevación de las concentraciones de guanosil monofosfato cíclico (GMPc) intracelular, y la participación de la proteína cinasa G (PKG).^{16,27,31}

Solórzano *et al.* han propuesto que el compuesto biotil-AMP es el vínculo en la cascada de fosforilaciones involucradas en la regulación de la expresión genética por la biotina. Este compuesto está formado por la holocarboxilasa sintetasa en la primera etapa de su acción catalítica (ver sección Metabolismo de la biotina en mamíferos). Estos investigadores encontraron que la regulación de la expresión de la acetyl-CoA carboxilasa 1, la propionilCoA carboxilasa y de la propia holocarboxilasa sintetasa requiere de la actividad enzimática de la holocarboxilasa sintetasa. Con base en sus resultados proponen que el biotil-AMP, por un mecanismo aún no conocido, activa la guanilato ciclasa soluble, y que, de esta manera, se incrementa el contenido de GMPc, que a su vez activa a la PKG, favoreciendo así una serie de fosforilaciones que modifican la expresión de los genes (Figura 2).

Biotinilación de histonas

Otro mecanismo molecular que podría estar involucrado en el efecto de la vitamina sobre la expresión genética es la biotinilación de histonas. Diversas observaciones en las décadas de los 60's y 70's sugerían acciones nucleares de la biotina: la presencia de bioti-

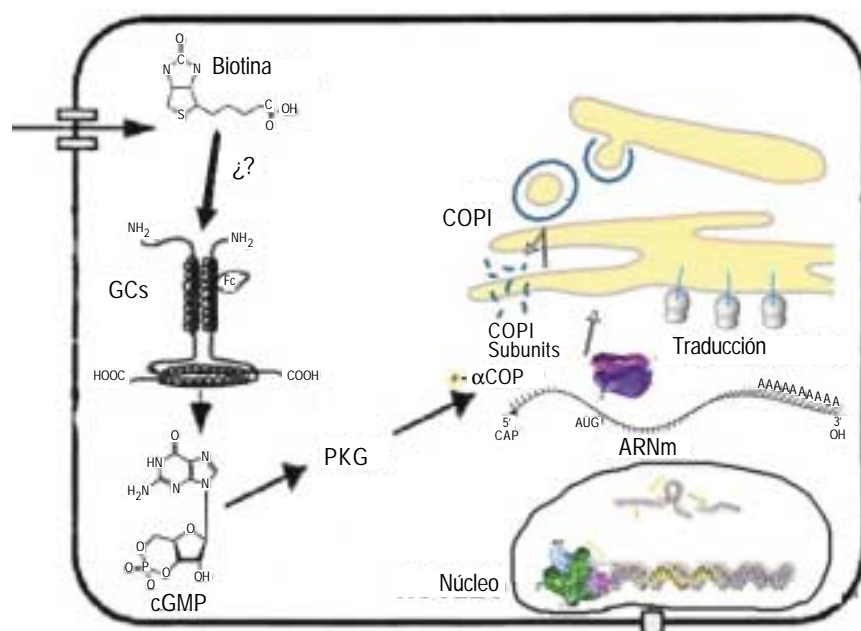


Figura 1. Mecanismo de acción de la biotina en la expresión de las asialoglicoproteínas. La actividad de la guanilato ciclasa soluble (GCs) aumenta en presencia de biotina. La consecuente activación de la proteína cinasa G (PKG) conduce a la fosforilación de la subunidad α-COP, la cual se une entonces a la región 5' no traducida del ARNm de las asialoglicoproteínas. Los ribosomas reconocen este complejo y promueven la traducción del mensajero.

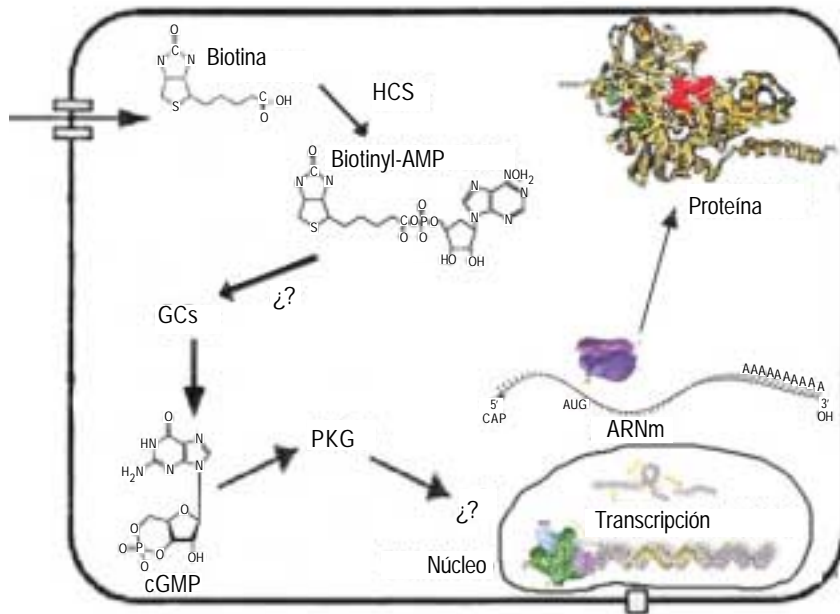


Figura 2. Mecanismo de acción de la biotina a través del GMPc. La holocarboxilasa sintetasa (HCS) participa en la síntesis de biotinyl-AMP, éste por un mecanismo aún desconocido aumenta la actividad de la guanilato ciclasa soluble. El incremento de las concentraciones de GMPc intracelular activan a la proteína cinasa G, la cual puede fosforilar diferentes proteínas que participan en la regulación de la expresión genética.

na en el núcleo,³⁴ las alteraciones en animales deficientes en biotina en la fosforilación, metilación y acetilación de las histonas, y en la asociación de estas últimas con el DNA³⁵ indicaban un posible efecto de la vitamina sobre la cromatina. Posteriormente, estudios *in vitro* demostraron que las histonas son susceptibles a ser biotiniladas,³⁶ lo que otorgaba una explicación a la presencia de biotina en el núcleo y a la relación entre biotina e histonas. En años recientes se ha encontrado que, efectivamente, las histonas en las células se encuentran biotiniladas³⁷⁻³⁹ y se ha propuesto que esta modificación covalente, similar a modificaciones covalentes como la metilación y/o acetilación de las histonas, podrían ser parte de los mecanismos a través de los cuales la biotina modifica la expresión genética. La presencia en el núcleo de dos enzimas claves en el metabolismo de la biotina, la biotinidasa y la holocarboxilasa sintetasa,^{40,41} así como su demostrada capacidad de biotinilar histonas,⁴² apoyan igualmente esta hipótesis. Recientemente, Narang, *et al.*⁴³ encontraron que la holocarboxilasa sintetasa está asociada con la cromatina y la lámina nuclear, y que durante la mitosis se encuentra distribuida en estructuras en forma de anillo. Además, los fibroblastos de pacientes con deficiencia en la enzima presentan menos histonas biotiniladas que los fibroblastos de individuos no deficientes. Entre las funciones relacionadas con la biotinilación de histonas se encuentran el incremento en la abundancia de éstas durante la proliferación celular de linfocitos polimorfonucleares,⁴² los cambios en la biotinilación de histonas durante el ciclo celular⁴¹ y el incremento en la

biotinilación de histonas producidas por daño al DNA causado por luz ultravioleta.³⁹ Estas funciones sugieren que la biotinilación de histonas podría estar ligada a la reparación y/o replicación del DNA.

En resumen, hasta el momento las piezas que forman parte de los mecanismos involucrados en las acciones genéticas de la biotina son: la formación de biotinyl-AMP por la holocarboxilasa sintetasa, las modificaciones en el contenido de GMPc y la biotinilación de histonas. En la actualidad se ha establecido que las hormonas modifican la expresión de genes,⁴⁴ y ha sido precisamente el estudio de la acción hormonal lo que ha contribuido a la comprensión del efecto de los nutrientes en la regulación genética. Se sabe que los efectos de las hormonas esteroides ocurren con diferentes latencias y duración variable, y que las hormonas pueden ejercer más de un efecto a través de varios mecanismos que involucran la participación de diferentes moléculas en distintos compartimentos celulares.⁴⁴ Al igual que lo observado en la acción genética de la biotina: el metabolismo del efector, la presencia de proteínas de unión en el núcleo, así como la modificación de la cromatina son componentes de la regulación de las hormonas esteroides sobre la expresión genética.⁴⁵

ACCIÓN DE LA BIOTINA SOBRE DIVERSAS FUNCIONES BIOLÓGICAS

La proliferación celular,^{42,46} la función inmunológica,^{47,48} el desarrollo embrionario,⁴⁹⁻⁵² y el metabolismo de carbohidratos y de lípidos se ven afectados

por la biotina. Estos efectos parecen estar mediados por la acción de la vitamina sobre la expresión de genes. Resulta interesante señalar que fueron los estudios de la biotina sobre el metabolismo de los carbohidratos los que sentaron las bases para el descubrimiento del efecto de la biotina sobre la expresión genética y que muchos de los genes regulados por la biotina participan a su vez en la regulación del metabolismo de los carbohidratos.

Efectos de la biotina sobre el metabolismo de los carbohidratos

Los efectos de la biotina sobre el metabolismo han sido puestos de manifiesto tanto *in vivo* como *in vitro* en diferentes condiciones fisiológicas:

- De deficiencia de biotina.
- En condiciones fisiológicas normales.
- En estado diabético.

Efecto de la deficiencia de biotina

Las primeras evidencias que sugirieron que la biotina intervenía en el metabolismo de los carbohidratos y permitieron el descubrimiento del efecto de la biotina sobre la expresión genética fueron reportadas por Dakshinamurti, *et al.*⁵³ Este grupo encontró que las ratas deficientes en biotina presentaban curvas de tolerancia significativamente más elevadas que los animales control, y que el contenido de glucógeno hepático y la fosforilación de la glucosa eran menores en los animales deficientes de biotina.⁵⁴ Estudios posteriores mostraron que las anomalías en el metabolismo de carbohidratos en ratas deficientes de la vitamina se debían a una disminución en la actividad de la glucocinasa hepática,⁵⁵ enzima clave en la captación posprandial de glucosa por el hígado. El desarrollo de nuevas tecnologías de biología molecular permitió que Chauhan y Dakshinamurti,¹⁷ demostraran que el efecto de la biotina sobre la glucocinasa hepática se produce a través de un aumento en la transcripción del gen. La deficiencia de biotina igualmente sirvió como herramienta para revelar que la biotina participa en la traducción del receptor de la insulina: En la línea celular HuH7 derivada de hepatocitos humanos cultivadas en ausencia de biotina se encontró que la vitamina regula la expresión del receptor de insulina;³¹ el mecanismo de acción indica que se requiere la activación de la PKG, a través de una elevación del GMPc.

La deficiencia de biotina afecta el metabolismo del islote pancreático. Estudios realizados en nuestro la-

boratorio con ratas deficientes de biotina mostraron que la carencia de la vitamina produce una disminución tanto de la actividad como de la abundancia de ARN mensajero de la glucocinasa pancreática, enzima clave en el proceso que permite a la célula beta secretar insulina en respuesta a la glucosa.²⁰ Nuestros estudios igualmente encontraron que los islotes pancreáticos aislados de ratas deficientes de biotina, presentan una secreción disminuida de la insulina en respuesta a la glucosa. Este detrimento en la secreción de la hormona en respuesta a la glucosa se observó igualmente en la perfusión *in vivo* de islotes pancreáticos aislados de ratas deficientes de biotina.⁵⁶ También se ha reportado que la deficiencia de biotina en pollos afecta las concentraciones de glucagón sérico.⁵⁷

Efectos de la biotina sobre el metabolismo de los carbohidratos en diferentes estados fisiológicos

La administración de biotina es capaz de modificar el metabolismo de los carbohidratos en condiciones no deficientes de la vitamina. Estudios efectuados en ratas demostraron que la administración de dosis farmacológicas de vitamina (1 mg/kg) incrementa la actividad de la glucocinasa hepática. Este efecto se observó tanto en condiciones posprandiales, situación metabólica en la que la glucocinasa se encuentra normalmente aumentada, como en condiciones metabólicas en las que la actividad de la enzima hepática se encuentra normalmente disminuida como lo es el ayuno o la dieta rica en grasas.^{54,55,58} La administración de biotina a dosis de 1 mg/kg produce un incremento prematuro en la síntesis de la glucocinasa hepática en ratas lactantes, periodo en el cual esta enzima no se encuentra presente.⁵⁵ En ratas preñadas la administración de altas dosis de biotina disminuye la cantidad de glucógeno en útero y placenta, así como la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en ovario, útero e hígado.⁴⁹

En cultivos *in vitro* de células aisladas de animales no deficientes de la vitamina también se ha encontrado que la biotina tiene la facultad de regular la expresión genética. Spence y Kodelka³³ encontraron que en hepatocitos aislados de ratas normales la biotina incrementa la actividad de la glucocinasa y este aumento se encuentra precedido por un incremento en las concentraciones intracelulares de GMPc. Estudios en nuestro laboratorio encontraron que en cultivos primarios de islotes de ratas normales, el tratamiento con biotina aumenta la actividad y la expresión de la glucocinasa pancreática.²⁰ Este

efecto también se observa en la línea celular pancreática RIN1046-38.¹⁹ Nuestros estudios y los de otros investigadores encontraron que la expresión del gen de la insulina y la secreción de esta hormona en respuesta a la glucosa se incrementan con el tratamiento con biotina.⁵⁹ Recientemente se reportó que la biotina aumenta la expresión del factor transcripcional PDX-1, el cual es determinante en el desarrollo pancreático²¹ y en la expresión de genes que participan en funciones específicas del islote de Langerhans.

El efecto de la biotina sobre el metabolismo de los carbohidratos se ha observado en levaduras. En cultivos de *Saccharomyces cerevisiae* se encontró que en un medio con alto contenido de biotina se aumentan las actividades de la piruvato carboxilasa y de la isocitrato liasa mientras que disminuye el contenido de glucógeno,⁶⁰ lo que sugiere que el efecto de la biotina sobre el metabolismo apareció desde etapas tempranas de la evolución.

Efectos de la biotina en modelos diabéticos

Diversos estudios han encontrado que la administración de dosis farmacológicas de biotina disminuyen la hiperglucemia: pacientes con diabetes tipo 1 tratados durante una semana con biotina (sin recibir insulina exógena), disminuyeron sus concentraciones de glucosa en ayuno.⁶¹ En un estudio en pacientes japoneses diabéticos tipo 2,⁶² se encontró que la administración oral de 9 mg de biotina diariamente durante un mes disminuyó las concentraciones sanguíneas en ayuno de glucosa, piruvato y lactato; al suspender la administración de la vitamina se produjo un retorno a las concentraciones hiperglucémicas observadas antes del inicio del tratamiento. Nuestro grupo ha encontrado que en pacientes diabéticos tipo 2, el tratamiento con 15 mg/día de biotina durante 28 días disminuye el área de las curvas de tolerancia a la glucosa.⁶³

En modelos animales con diabetes tipo 2 también se ha reportado que la biotina disminuye la hiperglucemia. En ratones de la cepa KK no obesos y en las ratas OLETF que presentan obesidad espontánea, se observó una disminución de la hiperglucemia y en la curva de tolerancia a la glucosa en respuesta al tratamiento con dosis farmacológicas de la vitamina.^{27,28} Estudios en modelos experimentales con ratas diabéticas generadas por el tratamiento con alloxana o con estreptozotocina encontraron que la biotina aumenta significativamente la actividad de la glucocinasa hepática.^{64,65} El tratamiento con la vitamina igualmente incrementó las actividades de

las enzimas glucolíticas fosfofructocinasa y piruvato cinasa. En otros estudios en ratas cuya diabetes fue inducida por estreptozotocina, la biotina disminuyó en más de 50% la transcripción de la fosfoenolpiruvato carboxicinas, enzima limitante de la gluconeogénesis.⁶⁶

En resumen, el estado nutricional de biotina afecta el metabolismo de los carbohidratos; la deficiencia de biotina produce un efecto hiperglucemiante en tanto que dosis farmacológicas de biotina revierten la hiperglucemia. Este efecto concuerda con la acción de la biotina sobre la expresión de genes que favorecen la captación y el catabolismo de la glucosa, ejemplo de ellos son la glucocinasa hepática y pancreática, la insulina y el receptor de insulina; en tanto que disminuye la expresión de la enzima fosfoenolpiruvato carboxicinas, enzima de acción hiperglucemiante que regula la gluconeogénesis.

La biotina en el metabolismo de lípidos

Existen menos conocimientos del efecto de la biotina sobre el metabolismo de lípidos. Dado que la biotina interviene directamente como cofactor de la ACC (1 y 2), enzima crucial en la síntesis y oxidación de ácidos grasos, existe una relación directa entre la deficiencia de biotina y el metabolismo de lípidos^{67,68} a través de su función como grupo prostético. Sin embargo, en condiciones no deficientes de la vitamina, se han descrito efectos de la biotina que podrían estar mediados a través de su acción en la regulación de genes.

En condiciones normales de biotina, se ha observado que el tratamiento con dosis farmacológicas de la vitamina puede modificar las concentraciones de triglicéridos y colesterol. En pacientes con aterosclerosis e hipercolesterolemia la administración de 5 mg de biotina durante cuatro semanas produjo un decremento significativo sobre las concentraciones de colesterol total; también se observó una disminución, aunque no significativa, de las concentraciones de LDL.⁶⁹ Estudios en voluntarios sanos muestran que la administración de 0.9 mg/día de biotina durante 71 días redujo las concentraciones de lípidos plasmáticos.⁷⁰ En nuestro laboratorio se encontró que el tratamiento con 5 mg de biotina tres veces al día disminuye las concentraciones de triglicéridos plasmáticos en pacientes con hipertrigliceridemia.⁶³ En estudios con modelos animales también se ha observado que la biotina modifica la hiperlipidemia. En la cepa de ratas BHE con predisposición genética para desarrollar elevadas concentraciones sanguíneas de glucosa y de lípidos, el tratamiento

con biotina disminuyó las concentraciones plasmáticas de lípidos.^{71,72}

Se conoce poco sobre la regulación genética de las enzimas participantes en el metabolismo de lípidos por la biotina. Sin embargo, recientemente, Levert, et al.⁷³ encontraron que en la línea celular de adipocitos 3T3-L1 un análogo cloroacetilado de biotina (CABI), además de inhibir la actividad de la acetil-CoA-carboxilasa, reduce la expresión de los factores de diferenciación STAT 1 y STAT 5a y de PPAR γ , factores transcripcionales que juegan un papel muy importante en el metabolismo de lípidos. Estas primeras evidencias sugieren que el mecanismo de acción a través del cual la biotina afecta al metabolismo de los lípidos podría realizarse sobre la transcripción de estos genes.

CONCLUSIÓN

El papel de la biotina en la regulación genética se ha confirmado en diversos estudios, demostrando que esta vitamina hidrosoluble tiene otras funciones biológicas además de su tradicional papel como grupo prostético de las enzimas carboxilasas. El avance de las técnicas en las áreas de biología molecular y celular ha permitido conocer las bases moleculares de los efectos de la biotina sobre el metabolismo, la reproducción y la función inmunológica; sin embargo, en la actualidad todavía quedan muchos interrogantes pendientes: ¿por qué mecanismo el biotinil-AMP activa a la guanilato ciclasa soluble?, ¿qué factores existen entre la cascada de señales del GMPc y la regulación de la expresión genética?, ¿cómo participa la biotinilación de histonas en la reparación y replicación del DNA?, ¿interviene la biotinilación de histonas en la expresión de genes?, ¿hay otros intermediarios moleculares que participan en el mecanismo de acción de la biotina?, ¿cuántos genes más y qué otras funciones biológicas son afectados por la presencia o ausencia de biotina? Estas preguntas y otras que seguramente saldrán de la investigación de estas incógnitas, hacen del estudio de la biotina como efector de la expresión genética un área excitante a descubrir.

REFERENCIAS

1. Chapman A, Cronan J. Molecular biology of attachment to proteins. *J Nutr* 1999; 129: 447S-484S.
2. Rodríguez-Melendez R, Zempleni J. Regulation of gene expression by biotin (review). *J Nutr Biochem* 2003; 14: 680-90.
3. Pacheco-Alvarez D, Solorzano S, León del Río A. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res* 2002; 33: 439-47.
4. Dakshinamurti K, Chauhan J. Biotin-binding proteins. In: Vitamin receptors: vitamins as ligands in cell communication. EEUU: Cambridge University Press; 1994, p. 200-49.
5. Hymes J, Wolf B. Biotinidase and its roles in biotin metabolism. *Clin Chim Acta* 1996; 225: 1-11.
6. Cohen N, Thomas M. Biotin transport into fully differentiated 3T3-L1 cells. *Biochim Biophys Res Comm* 1982; 108(4): 1508-16.
7. Chatterjee N, Kumar C, Ortiz A, Rubin S, Said H. Molecular mechanism of the intestinal biotin transport process. *Am J Physiol* 1999; 277(46): C605-C613.
8. Chapman-Smith A, Cronan JE Jr. The enzymatic biotinylation of proteins: a post-translational modification of exceptional specificity. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 359-63.
9. Lamhonwah AM, Quan F, Gravel RA. Sequence homology around the biotin-binding site of human propionyl-CoA carboxylase and pyruvate carboxylase. *Arch Biochem Biophys* 1987; 254: 631-6.
10. Jitrapakdee S, Wallace JC. The biotin enzyme family: conserved structural motifs and domain rearrangements. *Curr Protein Pept Sci* 2003; 4(3): 217-29.
11. Dakshinamurti K, Cheah-Tan C. Biotin-mediated synthesis of hepatic glucokinase in the rat. *Arch Biochem Biophys* 1968; 127: 17-21.
12. Dakshinamurti K, Modi VV, Mistry SP. Some aspects of carbohydrate metabolism in biotin-deficient rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 127(2): 396-400.
13. Deodhar AD, Mistry SP. Gluconeogenesis in biotin deficiency: In vivo synthesis of pyruvate holocarboxylase in biotin deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Comm* 1969; 34(6): 755-9.
14. Balmer JE, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid. (review). *J Lipid Res.* 2002; 43(11): 1773-808.
15. Rodríguez-Melendez R, Cano S, Mendez ST, Velazquez A. Biotin regulates the genetic expression of holocarboxylase synthetase and mitochondrial carboxylases in rats. *J Nutr* 2001; 131: 1909-13.
16. Solorzano-Vargas S, Pacheco-Alvarez D, León-Del-Río A. Holocarboxylase synthetase is an obligate participant in biotin-mediated regulation of its own expression and of biotin-dependent carboxylases mRNA levels in human cells. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(8): 5325-30.
17. Chauhan J, Dakshinamurti KC. Transcriptional regulation of the glucokinase gene by biotin in starved rats. *J Biol Chem* 1991; 266: 10035-8.
18. Dakshinamurti K, Li W. Transcriptional regulation of liver phosphoenolpyruvate carboxykinase by biotin in diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 1994; 132: 127-32.
19. Borboni P, Magnaterra R, Rabini RA, Staffolanni R, Porzio O, Sesti G, Fusco A, Mazzanti L, Lauro R, Marlier JN. Effect of biotin on glucokinase activity, mRNA expression and insulin release in cultured β -cell. *Acta Diabetol* 1996; 33: 154-8.
20. Romero-Navarro G, Cabrera-Valladares G, German MS, Matschinsky FM, Wang J, Fernandez-Mejia C. Biotin regulation of pancreatic glucokinase and insulin in primary cultured rat islets and in biotin deficient rats. *Endocrinology* 1999; 140: 4595-4600.
21. Yoshikawa H, Tajiri Y, Sako Y, Hashimoto T, Umeda F, Nawata H. Effects of biotin on glucotoxicity of lipotoxicity in rat pancreatic islets. *Metabolism* 2002; 51(2): 163-8.
22. Rodríguez-Melendez R, Camporeale G, Griffin JB, Zempleni J. Interleukin-2 receptor γ -dependent endocytosis depends on biotin in Jurkat cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C415-C421.
23. Manthey KC, Griffin JB, Zempleni J. Biotin supply affects expression of biotin transporters, biotinylation of carboxylases

- and metabolism of interleukin-2 in Jurkat cells. *J Nutr* 2002; 132(5): 887-92.
24. Scheerger SB, Zempleni J. Expression of oncogenes depends on biotin in human small cell lung cancer cells NCI-H69. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73(6): 461-7.
 25. Wiedmann S, Rodriguez-Melendez R, Ortega-Cuellar D, Zempleni J. Clusters of biotin-responsive genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J Nutr Biochem* 2004; 15(7): 433-9.
 26. Collins JC, Paietta E, Green R, Morell AG, Stockert RJ. Biotin-dependent expression of the asialoglycoprotein receptor in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1988; 263: 11280-3.
 27. Stockert RJ, Morell A. Second messenger modulation of the asialoglycoprotein receptor. *J Biol Chem* 1990; 265(4): 1841-6.
 28. Stockert RJ, Paietta E, Racevskis J, Morell AG. Posttranscriptional regulation of the asialoglycoprotein receptor by cGMP. *J Biol Chem* 1992; 267(1): 56-9.
 29. Stockert RJ, Ren Q. Cytoplasmic protein mRNA interaction mediates cGMP-modulated translational control of the asialoglycoprotein receptor. *J Biol Chem* 1997; 272(14): 9161-5.
 30. De la Vega L, Stockert RJ. The cytoplasmic coatamer protein COPI-A potential translational regulator. *J Biol Chem* 1999; 274(44): 31135-8.
 31. De la Vega L, Stockert R. Regulation of the insulin and asialoglycoprotein receptors via cGMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol- Cell Physiol* 2000; 279(6): C2037-C2042.
 32. Vesely D. Biotin enhances guanylate cyclase activity. *Science* 1982; 216: 1329-30.
 33. Spence JT, Koudelka AP. Effects of biotin upon the intracellular level of cGMP and the activity of glucokinase in cultured rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1984; 259(10): 6393-6.
 34. Dakshinamurti K, Mistry SP. Tissue and intracellular distribution of biotin-C¹⁴OOH in rats and chicks. *J Biol Chem* 1963; 266: 294-6.
 35. Petrelli F, Coderoni S, Moretti P, Paparelli M. Effect of biotin on phosphorylation, acetylation, methylation of rat liver histones. *Mol Biol Rep* 1978; 16; 4(2): 87-92.
 36. Hymes J, Fleischhauer K, Wolf B. Biotinylation of histones by human serum biotinidase: assessment of biotinyl-transferase activity in sera from normal individuals and children with biotinidase deficiency. *Biochem Mol Med* 1995; 56: 76-83.
 37. Crisp SE, Griffin JB, White BR, Toombs CF, Camporeale G, Said HM, Zempleni J. Biotin supply affects rates of cell proliferation, biotinylation of carboxylases and histones, and expression of the gene encoding the sodium-dependent multivitamin transporter in JAr choriocarcinoma cells. *Eur J Nutr* 2004; 43(1): 23-31.
 38. Stanley JS, Griffin JB, Zempleni J. Biotinylation of histones in human cells: effects of cell proliferation. *Eur J Biochem* 2001; 268: 5424-9.
 39. Peters DM, Griffin JB, Stanley JS, Beck MM, Zempleni J. Exposure to UV light causes increased biotinylation of histones in Jurkat cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283(3): C878-C884.
 40. Hymes J, Wolf B. Human biotinidase isn't just for recycling biotin. Review. *J Nutr* 1999; 129(2S Suppl.): 485S-489S.
 41. Stanley JS, Griffin JB, Zempleni J. Biotinylation of histones in human cells. Effects of cell proliferation. *Eur J Biochem* 2001; 268(20): 5424-9.
 42. Zempleni J, Helm RM, Mock DM. *In vivo* biotin supplementation at a pharmacologic dose decreases proliferation rates of human peripheral blood mononuclear cells and cytokine release. *J Nutr* 2001; 131(5): 1479-84.
 43. Narang MA, Dumas R, Ayer LM, Gravel RA. Reduced histone biotinylation in multiple carboxylase deficiency patients: a nuclear role for holocarboxylase synthetase. *Hum Mol Genet* 2004; 1, 13(1): 15-23.
 44. Fernandez-Mejia C, German M. Regulation of glucokinase by vitamins and hormones. In: Matschinsky FM, Magnuson MA (Eds.): *Glucokinase disease: from basics to novel therapeutics. Basel Karger* 2004; 16: 225-45.
 45. Foretz M, Guichard C, Ferre P, Foufelle F. Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 12737-42.
 46. Bhullar RP, Dakshinamurti K. The effect of biotin on cellular functions in HeLa cells. *J Cell Physiol* 1985; 123(3): 425-30.
 47. Rabin BS. Inhibition of experimentally induced autoimmunity in rats by biotin deficiency. *J Nutr* 1983; 113(11): 2316-22.
 48. Baez-Saldana A, Diaz G, Espinoza B, Ortega E. Biotin deficiency induces changes in subpopulations of spleen lymphocytes in mice. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(3): 431-7.
 49. Paul PK, Dutttagupta PN. The effect of an acute dose of biotin at a post-implantation stage and its relation with female sex steroids in the rat. *J Nutr Sci Vitaminol* 1976; 22(3): 181-6.
 50. Watanabe T, Endo A. Species and strain differences in teratogenic effects of biotin deficiency in rodents. *J Nutr* 1989; 119(2): 255-61.
 51. Watanabe T, Endo A. Teratogenic effects of maternal biotin deficiency on mouse embryos examined at midgestation. *Teratology* 1990; 42(3): 295-300.
 52. Watanabe T. Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia* 1996; 15; 52(2): 149-54.
 53. Mistry SP, Dakshinamurti K, Modi VV. Impairment of glucose utilization in biotin deficiency. *Arch Biochem Biophys* 1962; 96: 674-5.
 54. Dakshinamurti K, Cheah-Tan C. Liver glucokinase of the biotin deficient rat. *Can J Biochem* 1968; 46(1): 75-80.
 55. Dakshinamurti K, Ho Chong Hong. Regulation of key hepatic glycolytic enzymes. *Enzymol Biol Clin* 1970; 11(5): 423-8.
 56. Sone H, Ito M, Shimizu M, Sasaki Y, Komai M, Furukawa Y. Characteristics of the biotin enhancement of glucose-induced insulin secretion in pancreatic islets of rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000; 64(3): 550-4.
 57. Klandorf H, Clarke L, Brown J. Altered glucogen release in biotin deficiency. *Ger of medicine. Gerl Comp Endocrinol* 1987; 65: 133-40.
 58. Dakshinamurti K, Tarrago-Litvak L, Hong HC. Biotin and glucose metabolism. *Can J Biochem* 1970; 48(4): 493-500.
 59. Furukawa Y, Ohinata K, Ikai M, Maebashi M, Zhang H, Kimura S. Biotin-stimulated insulin secretion in biotin-deficient rats. *J Clin Biochem Nutr* 1995; 18: 35-42.
 60. Pejin D, Razmovski R. Continuous cultivation of *Saccharomyces cerevisiae* at different biotin concentrations in nutrient media. *J Appl Bacteriol* 1996; 80(1): 53-5.
 61. Coggeshal JC, Heggors JP, Robson MC, Beker H. Biotin status and plasma glucose in diabetes. *Ann NY Acad Sci* 1985; 447: 389-92.
 62. Maebashi M, Makino Y, Furukawa Y, Ohinata K, Kimura S, Takao S. Therapeutic evaluation of the effect of biotin on hyperglycemia in patients with non-insulin diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr* 1993; 14: 211-18.
 63. Baez-Saldana A, Zendejas-Ruiz I, Revilla-Monsalve C, Islas-Andrade S, Cardenas A, Rojas-Ochoa A, Vilches A, Fernandez-Mejia C. Effects of biotin on pyruvate carboxylase, acetyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, and markers for glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetic patients and nondiabetic subjects. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2): 238-43.
 64. Reddi A, DeAngelis B, Frank O, Iasker N, Baker H. Biotin supplementation improves glucose and insulin tolerances in genetically diabetic KK mice. *Life Sci* 1988; 42: 1323-30.

65. Zhang H, Osada K, Maebashi M, Ito M, Komai M, Furukawa Y. A high biotin diet improves the impaired glucose tolerance of long-term spontaneously hyperglycemic rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol* 1996; 42(6): 517-26.
66. Zhang H, Osada K, Sone H, Furukawa Y. Biotin administration improves the impaired glucose tolerance of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1997; 43(3): 271-80.
67. Dakshinamurti K, Desjardins PR. Lipogenesis in biotin deficiency. *Can J Biochem* 1968; 46(10): 1261-7.
68. Suchy SF, Wolf B. Effect of biotin deficiency and supplementation on lipid metabolism in rats: cholesterol and lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1986; 43(5): 831-8.
69. Dokusova OK, Krivoruchenko IV. The effect of biotin on the level of cholesterol in the blood of patients with atherosclerosis and essential hyperlipidemia. *Kardiologiia* 1972; 12(12): 113.
70. Marshall MW, Kliman PG, Washington VA, Mackin JF, Weinland BT. Effects of biotin on lipids and other constituents of plasma of healthy men and women. *Artery* 1980; 7(4): 330-51.
71. Marshall MW, Knox VA, Trout DL, Durand AMA, Benton DA. Biotin status and lipid metabolism in young inbred rats. *Nutr Rep Inter* 1972; 5(3): 201-12.
72. Marshall MW, Haubrich M, Washington VA, Chang MW, Young CW, Wheeler MA. Biotin status and lipid metabolism in adult obese hypercholesterolemic inbred rats. *Nutr Metab* 1976; 20(1): 41-61.
73. Levert KL, Waldrop GL, Stephens JM. A biotin analog inhibits acetyl-CoA carboxylase activity and adipogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277(19): 16347-50.

Reimpresos:

Biol. Alonso Vilches-Flores

Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Unidad de Genética de la Nutrición.

Instituto Nacional de Pediatría.

Torre de Investigación, 4o. piso

Av. IMAN No.1

Col. Insurgentes Cuicuilco

04530-México, D.F.

Fax: 5606-3489

Correo electrónico: crisfer@biomedicas.unam.mx

Recibido el 18 de octubre de 2004.

Aceptado el 5 de julio de 2005.