

Taukskābes saistoša olbaltumviela - fatty acid binding proteins **FABP**

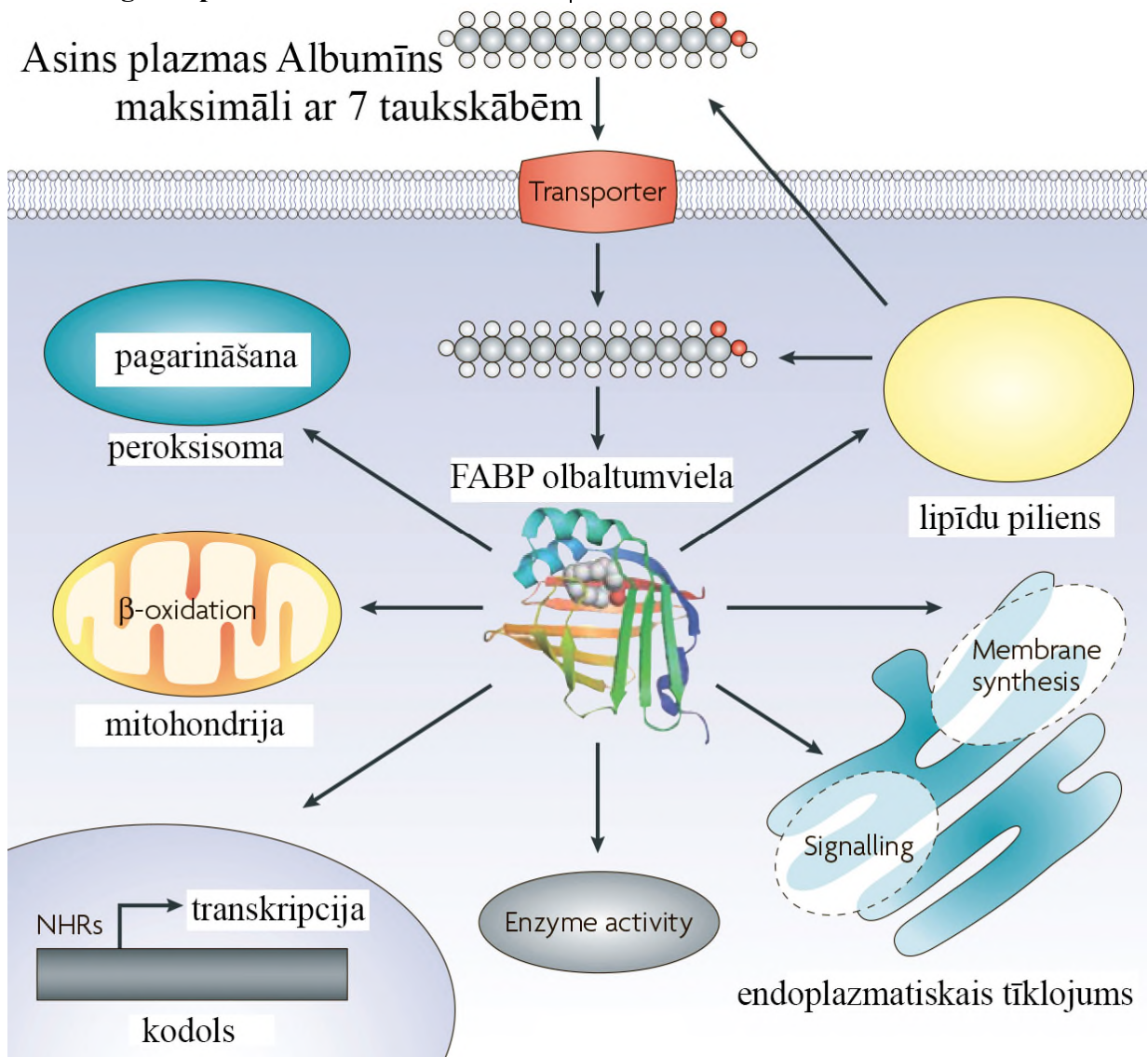
Jēdzieni un termini.

1. FABP taukskābes intra celulāri transportējošas olbaltumvielas.
2. Lipoproteīni; 3. Lipokalīni; 4. START un citas ūdenī šķīstošas olbaltumvielas transportē fosfolipīdus, sfingolipīdus, holesterolu, steroīdus, A, D, K un E vitamīnus.

FABP funkcijas šūnās © Nature Reviews Drug Discovery 2008 489-503..

Taukskābju satiksme ūdens vidē saistīta ar taukskābju saistošām olbaltumvielām (Fatty-acid FA) (binding protein FABP) attēlota šūnā. FABP kā lipīdu čaperoni parāda darbības lomu lipīdu transportā ar specifiskumu šūnu nodalījumos: lipīdu pilieniņos uzkrājot; endoplazmātiskajā tīklojumā signālu pārnēsē, transports membrānas sintēzē; mitohondrijā β-oksidēšanai; peroksisomā elongācijai; enzīmu aktivitātes regulēšanā; kodolā kontrolē lipīdu-atkarīgās transkripcijas programmas nukleāro hormonu receptoriem NHRs un atbildot lipīdiem no membrānas arī bojātai ārpus šūnas signālu pārnēsē autokrīna vai parakrīnā manierē, kā **lipīdu plūsmā, metabolismā, signālu pārnēsē.**

Fabp10	Liver aknas	L-FABP
Fabp2	Intestinal zarnas	I-FABP
Fabp3	Heart sirds	HFABP, MDgI
Fabp4	adipocītos	AFABP, aP2
Fabp5	epidermālas	E-FABP, PA-FABP,
Fabp6	Real reālais	II-FABP, I-BABP, gastrotropin
Fabp7	Brain smadzeņu	B-FABP, MRg
Fabp8	mielīna	M-FABP, PMP2
Fabp9	testis	T-FABP



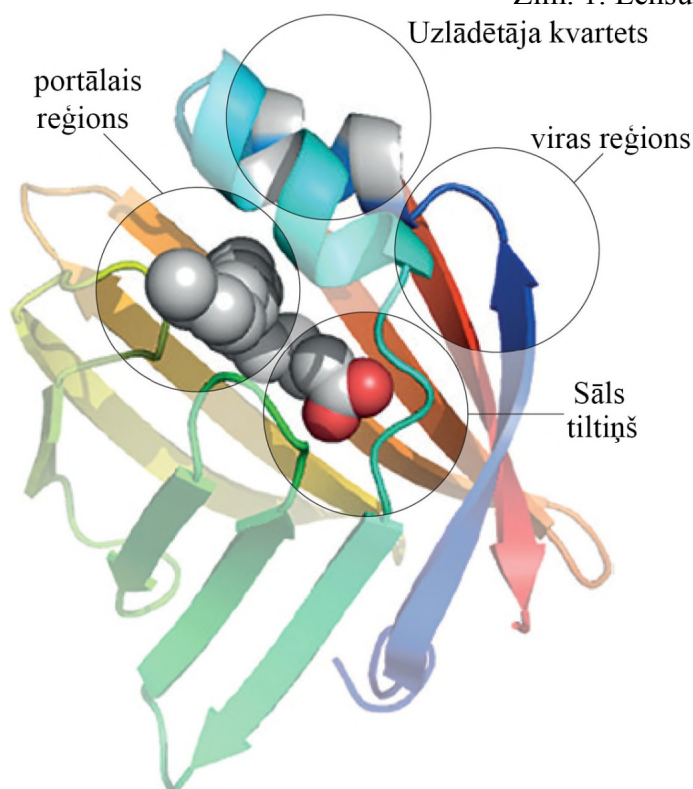
FABP4 adipozo FABP5 epidermālo šūnu olbaltumi

J Med Chem. 2016;59(17):8094-8102; *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Oct;11(10):592-605. **5HZ5.pdb**(1-133,0-132)

Taukskābes saistošas olbaltumvielas Fatty acid-binding proteins (FABPs) oriģināli aprakstītas kā intra celulāri, kuras ietekmē lipīdu plūsmu, vielmaiņu un signālu pārnesei šūnās. FABPi ir kritiski mediatori vielmaiņā un iekaisumu procesos, abējādi lokāli un sistemātiski, tā pēc ir potenciāls mērķis terapijā imuno vielmaiņas slimībās. It īpaši, ģenētiskais deficīts un mazu molekulu FABP4 (arī apzīmēts aP2) un FABP5 inhibēšana var potenciāli uzlabot glikozes homeostāzi un samazina aterosklerozi peles organismā. Daži FABPi atrodami ārpus šūnas, un FABP4 pakļaujas regulējamai, vezikulārai sekrēcijai. Cirkulējošai FABP4 formai ir izšķirošas hormonālas funkcijas sistēmiskajā vielmaiņā un iesaistās hronisku vielmaiņas slimību menedžmentā.

Taukskābju saistošas olbaltumvielas FABPs ir intra celulāri endokannabinoidu N-aciletanolamīnu, un līdzīgu lipīdu transportētāji. Pielietoti FABP5 inhibitori producē iekaisuma sāpju analģezi dorsālo sakņu ganglijām, mugurkaula ganglijām.

Zīm. 1. Lenšu un domēnu FABP4 struktūra.



FABP4 struktūra attēlota ka lentes ar saistītu oleātu Vandervālsa rādiusus (skābekļa atomi **O** sarkani). Parādīti četri FABP4 domēni: portālais liganda ieejai un izejai; lādiņu kvartets izmantots proteīn–proteīna mijiedarbībām (Asp17, Asp18, Lys21, Arg30); sāls tiltiņš, kurā karboksilāts veido jonu pāri ar bāziskām aminoskābēm dobuma kabatiņā Arg106, Arg126, Tyr128; enģes, kurā spirāle-cilpa-spirāle rotē iespējot ligandam piekļuvi dobuma kabatai Glu14, Asn15, Phe16. Aminoskābju numuri sakas Fabp4 proteīna N-terminālā un beidzas C-terminālā.

Lipolītisks enzīms hormona-jūtīga lipāze HSL. FABP4 iedarbojas uz HSL domēnā ar Asp17, Asp18, Lys21, Arg30 uz spirāles-cilpas-spirāles motīva.⁸⁴ Asp17–Arg30 un Asp18–Lys21 FABP4 veido divus jonu pārus, kuri iedarbojas uz ladētām aminoskābēm HSL, piemēram, FABP4 Asp18 iedarbojas uz HSL Lys196, veidojot kompleksu ar lipīda pilienu virsmu.⁸⁵ Mijiedarbība nodrošina taukskābes pārnesei un ir saistīta ar FABP4 veicinātu lipolīzi - hidrolīzi esteru saitēm kompleksā kopā ar HSL.

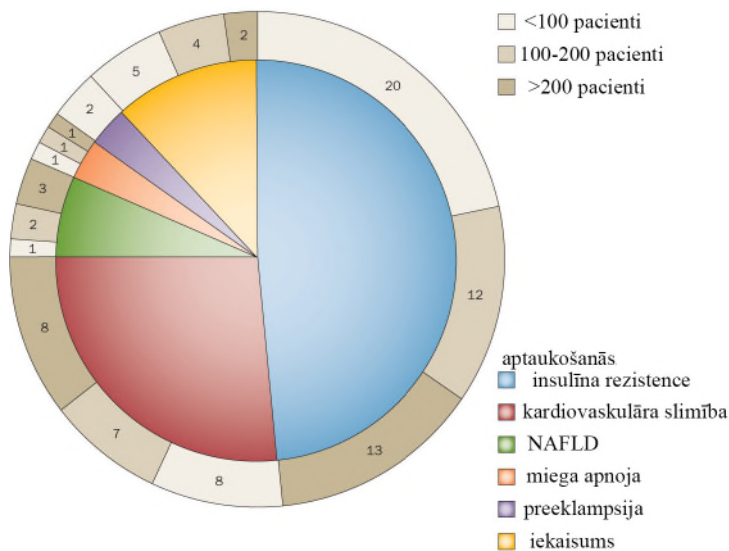
Lipīdi funkcionē kā strukturāli būvbloki vai bio-degviela un kā intracelulāras vai ekstracelulāras signālu molekulas.

Lipīdus modificē olbaltumvielu iedarbība vai lokalizācija, kā kināzes vai jonu kanāli, signāli ar olbaltumvielām kā G-proteīna sajūgtais receptors un kalpo kā ligands transkripcijas faktoriem kodolā.¹⁻³

FABP4 regulē hormonu darbību inhibējot insulīna-stimulētu fosfoinositīda 3-kināzes ceļu^{4,5} un aktivē iekaisuma molekulas kā inhibitorus nukleārā faktorā κ B kināzes subvienību β (IKK- β)⁶ un c-jun N-termināla kināzē (JNK),^{7,8} vai veic receptora strukturālu atpazīšanu, kas izraisa vielmaiņas regulāciju un slimības.⁹

FABPi ir maz molekulāras masas intra celulāra olbaltumviela ~12 kDa ne kovalenti saista garu virkņu taukskābes.¹² Atrodas aknās, miokardiocītos, adipozos audos un nierēs.^{12,13} Tie ir izšķiroši starpnieki vielmaiņas aktivitātēs.¹⁴

Funkcionālā daudzveidība ģenerējas lipīdu mijiedarbībā ar čaperonu olbaltumvielām uzturot sistēmas homeostāzes imuno vielmaiņas tīklojumus caur signālu pārnesei atbalstu iekšēji un starp šūnām un komunikācijā starp orgāniem.



Terapija mērķēta uz šīs klases olbaltumvielām vielmaiņā un imūnās slimībās.¹⁴

Zīm. 3. Cirkulējošo FABP4 līmeņu saistība ar dažādām cilvēka slimībām. Studiju rezultāti cilvēkam uzrāda saistību ar cirkulējošu FABP4 līmeņa dažādību imūnām vielmaiņas slimībām organizētu vairākās pacientu grupās Parādīti riņķa nogriežņos ar skaitļiem katrā studiju kategorijā. Saīsinājumi: NAFLD, bezalkoholiskā taukskābju-aknu slimība.

<http://aris.gusc.lv/ChemFiles/FatAcLiverProt11/1/FABP7-5brainEpiderm.pdf>

Antinokiceptīvie aģenti aizvieto anandamīdu FABP5 un FABP7 divējādos centros

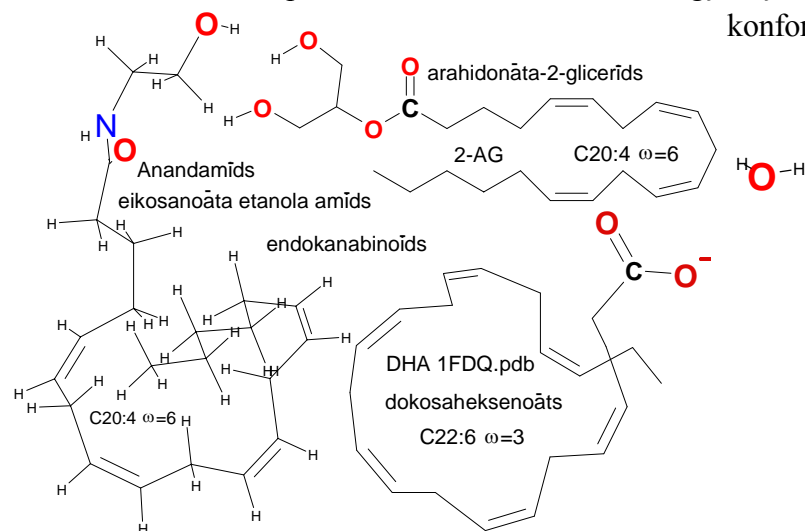
Biochemistry. 2017;56(27):3454-3462.[SURA](#) (1-132,1-132); *Subst Abuse*. 2017; 11: 1-9.

Cilvēka FABP5 un FABP7 ir intra celulāri 14-15 kDa lipīdus-saistošas olbaltumvielas kā arī transportē endokanabinoīdus anandamīdu (AEA) un 2-arahidonoilglicerīdu (2-AG), arahidonskābes atvasinājumus, kuri funkcionē kā signālu pārnēsētāji, šūnu augšanai, regulēšanai, diferencēšanai, neurotransmiteri un starpnieki daudzveidīgos izkārtojamos fizioloģiski un psiholoģiskos procesos. Antinokiceptīvs aģents inhibē FABP5, FABP7 aktivitāti un producē antinokiceptīvu anti-iekaisuma efektus. Substrāts iekļūst portālā reģionā kanoniskā liganda-saistošajā kabatā kristāliskajā struktūrā.

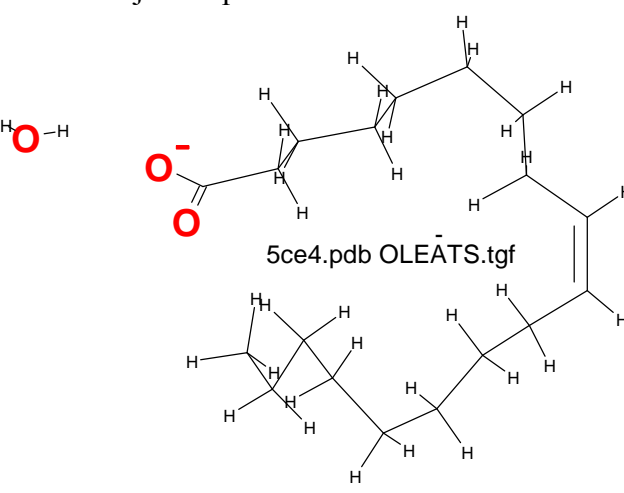
FABPi transportē endokanabinoīdus anandamīdu (AEA) un 2-arahidonoilglicerīdu (2-AG), arahidonskābes atvasinājumus, kuru neurotransmitera un starpnieka funkcijas daudzveidīgi izkārto fizioloģiskos un psiholoģiskos procesus. Endokanabinoīds piesaistās FABPam, Kristāla FABP5 struktūras komplekss ar AEA, 2-AG kopēju ūdeņraža saiti pie Tyr131. FABP5–endokanabinoīda saistīšanos izmanto attīstot nākotnē mazas-molekulas inhibitorus endokanabinoīda līmeņa palielināšanai. Kanabinoīd receptori producē fizioloģisku un psiholoģisku efektu procesus kontrolēti centrālā un perifērā nervu sistēmā.

Smadzeņu taukskābi saistošā olbaltumvielas (brain fatty acid binding protein B-FABP) ekspresija ir telpā un laikā korelēta ar neuronu diferencēšanu smadzeņu attīstības laikā. Cilvēka B-FABP skaidri rāda augstu tieksmi pēc poli-nepiesātinātām n-3 taukskābēm α -linolēnskābi, eikosapentaēnātu, dokosaheksēnātu un mono-nepiesātinātu n-9 oleātu (Kd no 28 - 53 nM) pret poli-nepiesātinātām n-6 taukskābēm, linoleinātu un arahidonātu (Kd no 115 - 206 nM). B-FABP piemīt vāja tieksme saistīt piesātinātas garu virkņu taukskābes. Cilvēka B-FABP komplekss ar oleātu rāda, ka oleāta ogļūdeņražu virkne izveido "U-veida"

konformāciju kompleksa struktūrā 5CE4.PDB.



1FDQ.pdb DHA dokosaheksēnāts C22:6 $\omega=3$ ogļūdeņražu

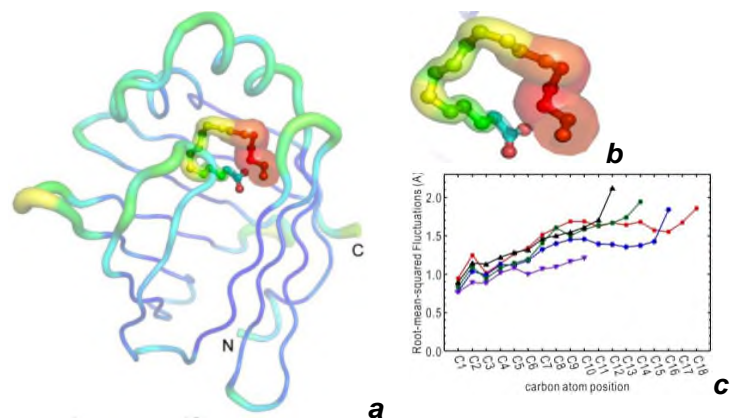


virvne pieņem spirāles konformāciju.

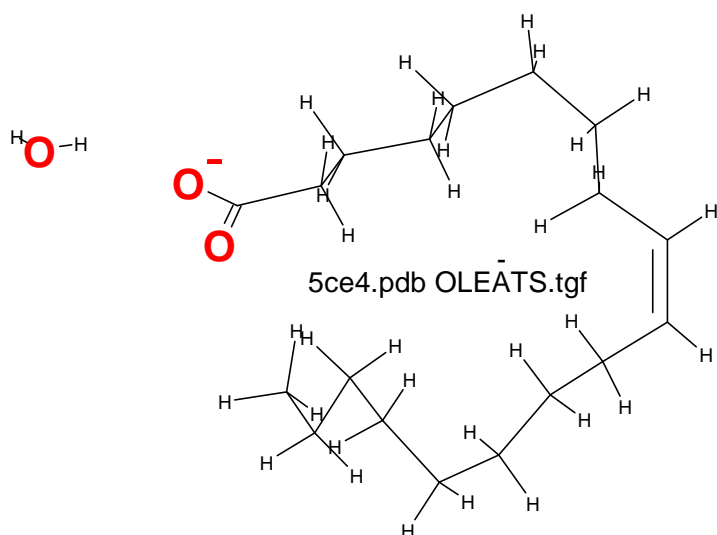
Cilvēka sirds FABP3 <http://aris.gusc.lv/ChemFiles/FatAcLiverProt11/1/FABP3humanHeart.pdf>
[IUCrJ.](#) 2016 ;3(Pt 2):115-26.5CE4; [Angew Chem Int Ed Engl.](#) 2015;54(5):1508-11. 4TJZ,4TKB,4TICH,4TKJ,3WVM
[Bioorg Med Chem Lett.](#) 2016;26(20):5092-5097.Fabp3 Human heart 5HZ9 [4WBK,3WBG\(1-133\)](#)3WBG,[2HMB](#),5CE4
 Synchrotron Radiat. 2013; 20(Pt 6): 923–928. 3WBG([1-133](#).1-133)
[Angew Chem Int Ed Engl.](#) 2015;54(5):1508-11. 4TJZ,4TKB,4TICH,4TKJ,3WVM [1HMR,1HMS,1HMT,5CE4\(1-132\)](#).1-133)

Taukskābēm (fatty acids FAs) kā ūdenī nešķīstošām nepieciešamas taukskābes saistošas olbaltumvielas (fatty-acid-binding proteins FABPs) transportam no citoplazmas uz mitohondriju enerģijas producēšanai. Rentgena kristalogrāfija dod akurātu 3D struktūru, un enerģijas aprēķinus sadarbībai ar ūdens molekulām lietojot programmu WaterMap. Sirds FABPs (FABP3) pirmkārt inkorporē U-veida FA ar C10–C18 izmantojot lipīda-saderīgu ūdens klasteri, un izslēdz garākas FAs lietojot ķēžu-garuma-ierobežojošus ūdens klasterus. Olbaltumvielas atpazīst daudzveidīgus lipīdus ar dažādiem ķēžu garumiem.

Vairāk kā 40 FABPu apakš tipi ir identificēti,[4](#), FABP3 piemīt konservēta trīs-dimensionāla struktūra [3](#), viena LCFA molekula U-veidā izvietojusies saistošajā dobumā kopā ar 13 sakārtotām ūdens molekulām.[5](#) FABPs 4, 5, 7, 8 nespecifisku lipīdu transportieru saistīšanas centrā universāli ekspresētas gan baktērijās gan cilvēkos,[6](#) FAs ir izteikti garas C10 – C18 . U-veida konformācijā FAes saistīšana ir izšķiroša inkorporācijai ar dažādu ķēžu garumu FABP3 saistīšanas kabatā un citiem FABPiem, un rodas intriģējošs jautājums kā olbaltumvielas to dara lietojot cieto β-vāku-sienu arhitektūru un sakārtojot ūdens molekulas kabatā.



Zīm. S2. FABP3-FA kompleksa termo fluktuācija. (a) un (b) FABP3-fluktuācija C18:0 kristāla struktūrā istabas temperatūrā parādīta ar temperatūras novirzi mazāka tievāka zila, un lielāka biežāka sarkana. (c) Fluktuācija 5 piesātinātām FAs FABP3 struktūrā pieaug no 0,8 Å MD simulācijā pie 20 ns līdz 2 Å (C10:0 violets, C12:0 melns, C14:0 zaļš, C16:0 zils, C18:0 sarkans). (e) Mugurkaula treks FABP3 struktūrā ir zils kontaktā ar FA; dzeltens kontaktā ar ūdeni kabatā; rozā: ūdeņraža-saitēm saistītā karboksila grupa.

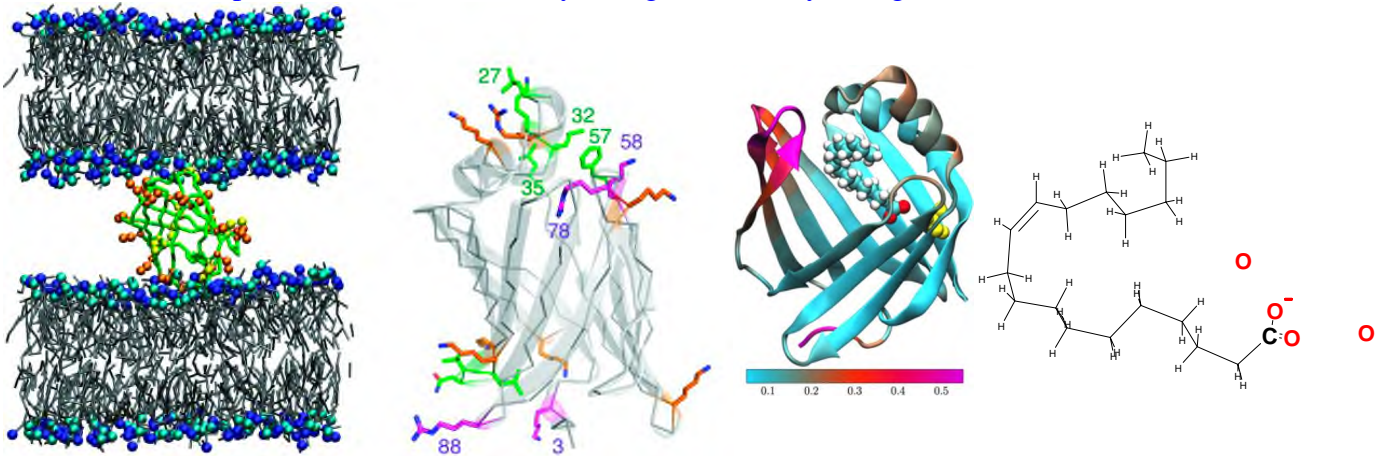


Enerģijas producēšanai skeletālos un sirds muskuļos,[1](#) efektīva piegāde citosolā tādai degvielai kā garo-ķēžu taukskābēm (long-chain fatty acids LCFAs) ir izšķirošs, jo. mitohondrijas vielmaiņa dod priekšroku noteikta garuma taukskābju ķēžu garumam C10 –C18. Izveidoti specifiski “degvielas” FAju transporta un pārneses olbaltumi piemēroti taukskābju-saistīšanas olbaltumi FABPi.[2](#), [3](#) FAs ar lokanām alkilu ķēdēm, kuras nefiksējas noteiktās struktūrās vai ar ievērojamu elektrostātisku mijiedarbību. Cilvēka sirds FABP3 olbaltumviela identificē FAs nevis tieši salīdzinot, bet atpazīst plašu strukturālu līdzību daudzās FAs. [5CE4\(1-132\)](#).1-133) FABP3 Human heart

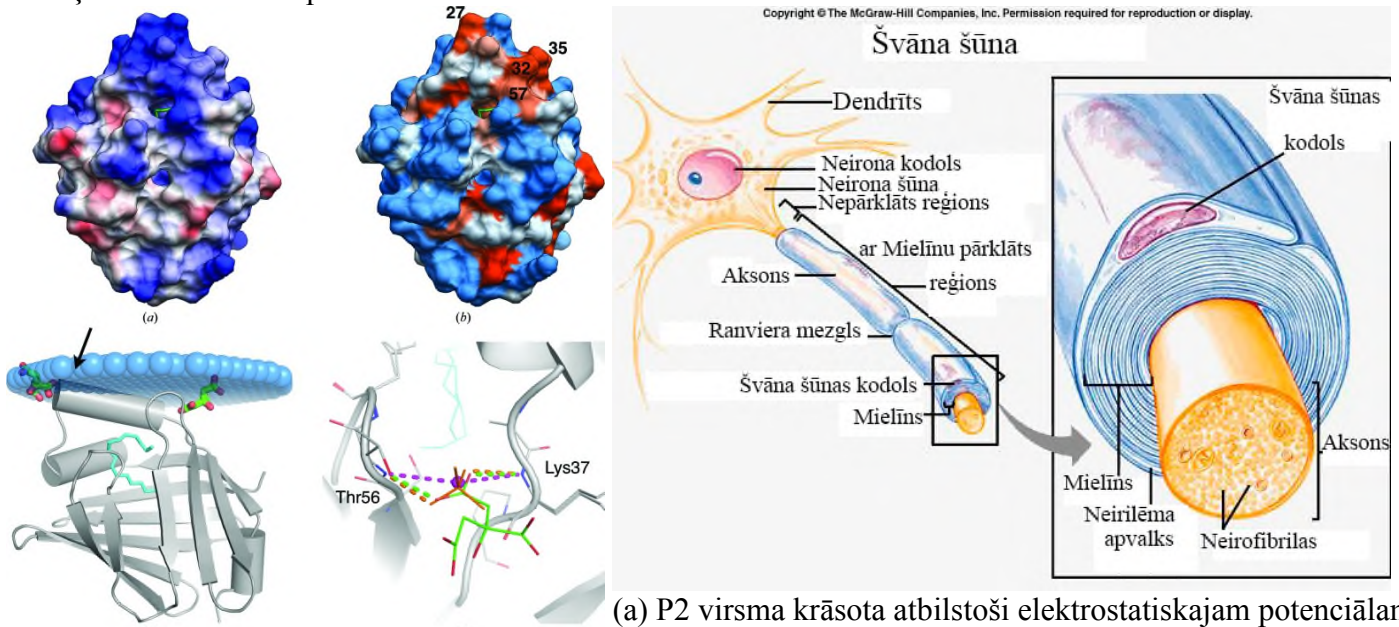
Cilvēka mielīna P2 FABP8 molekula

P2 pie fosfolipīdu membrānas saistās ar pozitīvi lādētām un hidrofobām grupām vienlaicīgi ar izvietotu taukskābi mucīņas struktūras iekšpusē

Sci Rep. 2017; 7: 6510. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2014;70:165-76. 4BVM.PDB



P2 pie fosfolipīdu membrānas saistās ar pozitīvi lādētām un hidrofobām grupām vienlaicīgi ar izvietotu taukskābi mucīņas struktūras iekšpusē.



(a) P2 virsma krāsota atbilstoši elektrostatiskajam potenciālam

(b) virsma krāsota atbilstoši Kites–Dūlita skalai, kurā oranža ir hidrofoba grupa un zila ir polārā grupa. Olbaltumviela P2 (a) un (b) ar portālo reģionu virsotnē. (c) piesaistās membrānai ar Lys37 pozitīvo lādiņu mielīna šūnā

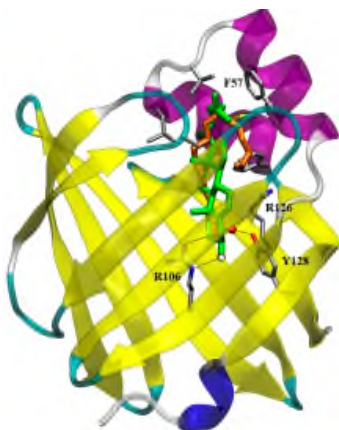
PLoS One. 2010; 5(4): e10300.

2WUT.pdb Holesterola liganda saistīšana P2.

Holesterola (zaļā krāsa) labvēlīgākā saistošā kompleksa struktūra P2 molekulā.

Palmitāta pozīcija (oranžā krāsā) parādīta kristālā salīdzināšanai.

Polārās grupas diviem ligandiem ir elementu krāsā CPK. Saistoša mijiedarbība veidojas ar Arg106, Arg126, un Tyr128 parādītas ar melnām līnijām. Hidrofobās kontaktu grupas arī tiek parādītas P2 molekulā.



FABP10 Liver FABP2 intestinal Enterocytes

<http://aris.gusc.lv/ChemFiles/FatAcLiverProt11/1/FABP10-2LiverIntest.pdf>

FABP6,2 Fatty Acid Binding Protein 6,2 Gastrotropin ileal bile IBABP-L

<http://aris.gusc.lv/ChemFiles/FatAcLiverProt11/1/FABP6cholotGastroTropin.pdf>