

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

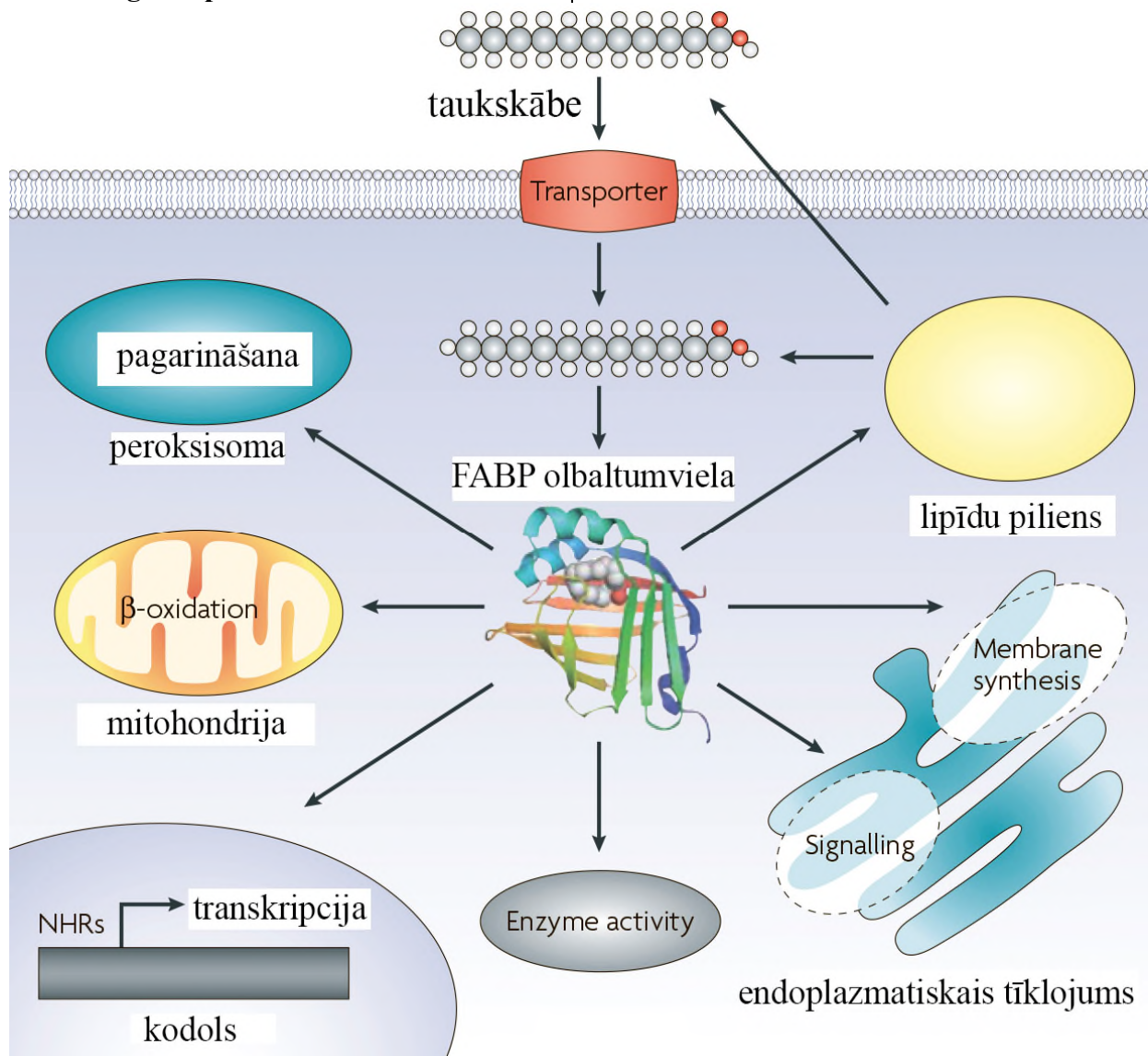
Jēdzieni un termini.

1. FABP taukskābes intracelulāri 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..

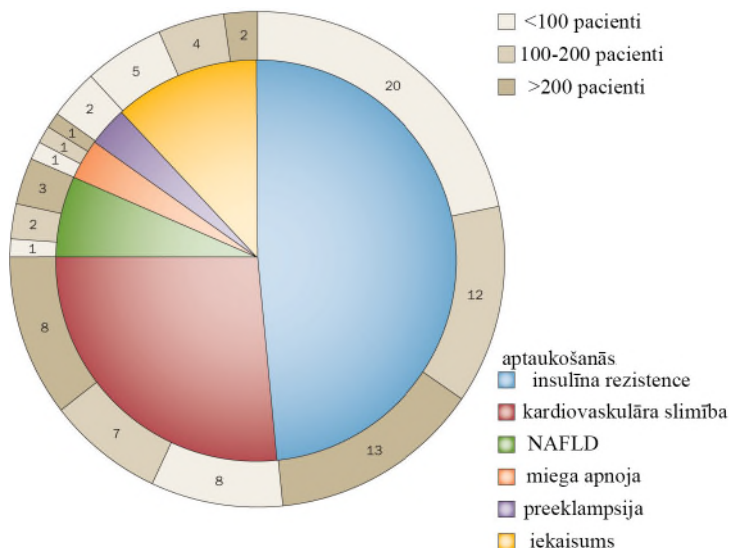
Taukskābju satiksme ūdenī saistīta ar taukskābju saistošām olbaltumvielām (Fatty-acid FA) (binding protein FABP) attēlota šūnā. FABP kā lipīdu čaperoni parāda darbības lomu lipīdu transportā ar specifiskumu šūnu nodalījumos: lipīdu pilieniņos uzkrājot; endoplazmatiskajā tīklojumā signālu pārnēsē, transports 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, mall
Fabp6	Real reālais	II-FABP, I-BABP, gastrotropin
Fabp7	Brain smadzeņu	B-FABP, MRg
Fabp8	mielīna	M-FABP, PMP2
Fabp9	testis	T-FABP



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

Fig. 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

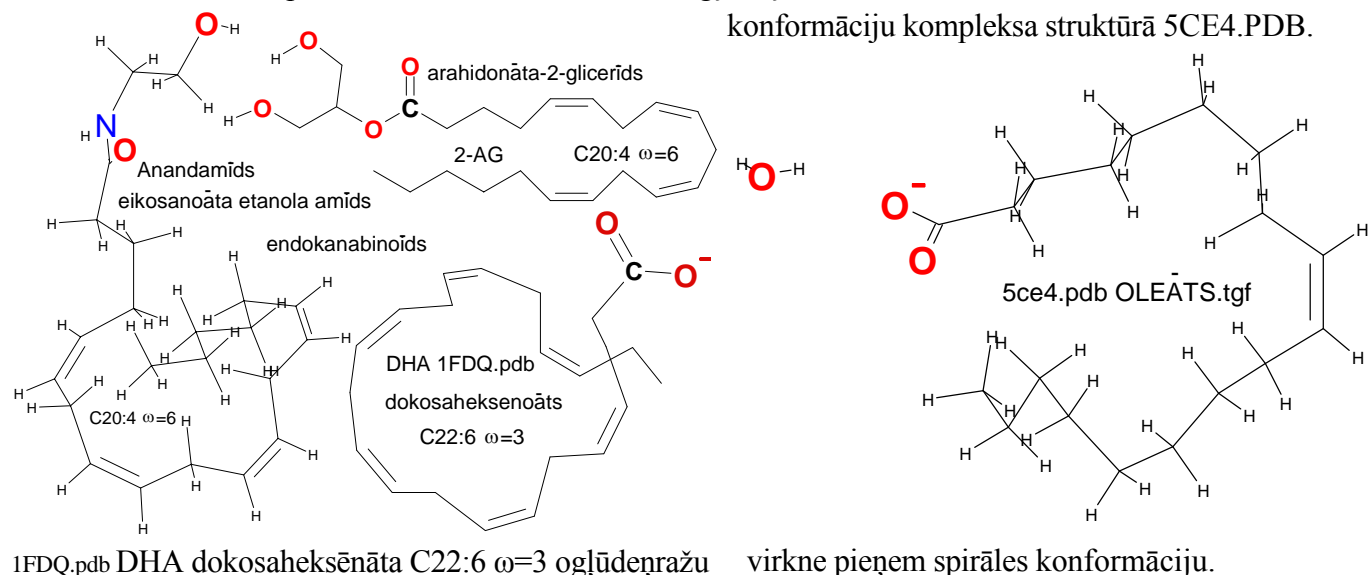
Biochemistry. 2017;56(27):3454-3462.[SURA](#) (1-132,1-132); *Subst Abuse*. 2017; 11: 1-9.

Cilvēka FABP5 un FABP7 ir intracelulāri 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 izkārtojumos 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, Krystal FABP5 struktas kompleks 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 from 28 - 53 nM) pret poli-nepiesātinātām n-6 taukskābēm, linoleinātu un arahidonātu (Kd from 115 - 206 nM). B-FABP piemīt vāja tieksme saistīt piesātinātas garu virkņu taukskābes. Cilvēka B-FABP komplekss ar oleiātu rāda, ka oleāta ogļūdeņražu virkne izveido "U-veida"

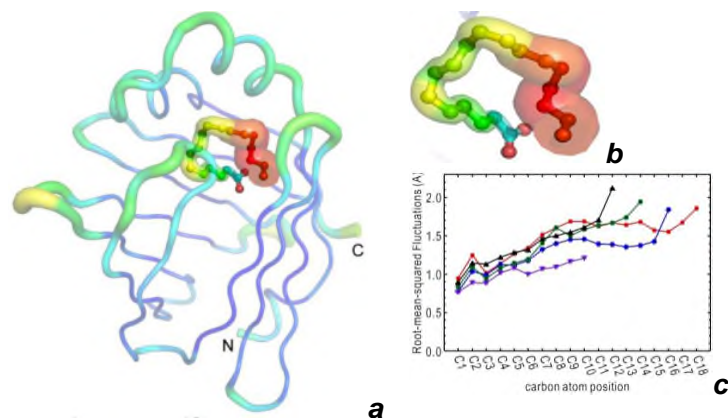
konformāciju kompleksa struktūrā 5CE4.PDB.



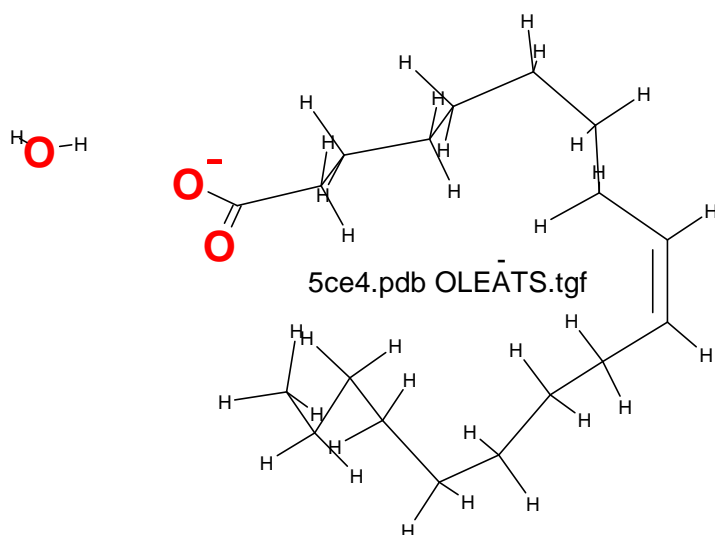
Cilvēka sirds FABP3 <http://aris.gusc.lv/ChemFiles/FatAcLiverProt11/1/FABP3humanHeart.pdf>
[IUCrJ.](#) 2016 Jan 16;3(Pt 2):115-26.5CE4; [Angew Chem Int Ed Engl.](#) 2015;54(5):1508-11. 4TJZ,4TKB,4TICH,4TKJ,3WVM
[Bioorg Med Chem Lett.](#) 2016;26(20):5092-5097.Fabp3 Human heart 5HZ9 [4WBK,3WBG\(1-133\)](#)3WBG,[2HMB](#),5CE4
 Synchrotron Radiat. 2013 Nov 1; 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) pirmām kārtām inkorporē U-veida FA ar C10–C18 izmantojot lipīda-saderīgu ūdens klāsteri, un izslēdz garākas FAs lietojot ķēžu-garuma-ierobežojošus ūdens klāsterus. Olbaltumvielas atpazīst daudzveidīgus lipīdus ar dažādiem ķēžu garumiem.

Vairāk kā 40 FABPu apakštipi 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 karboksilāe grupa.

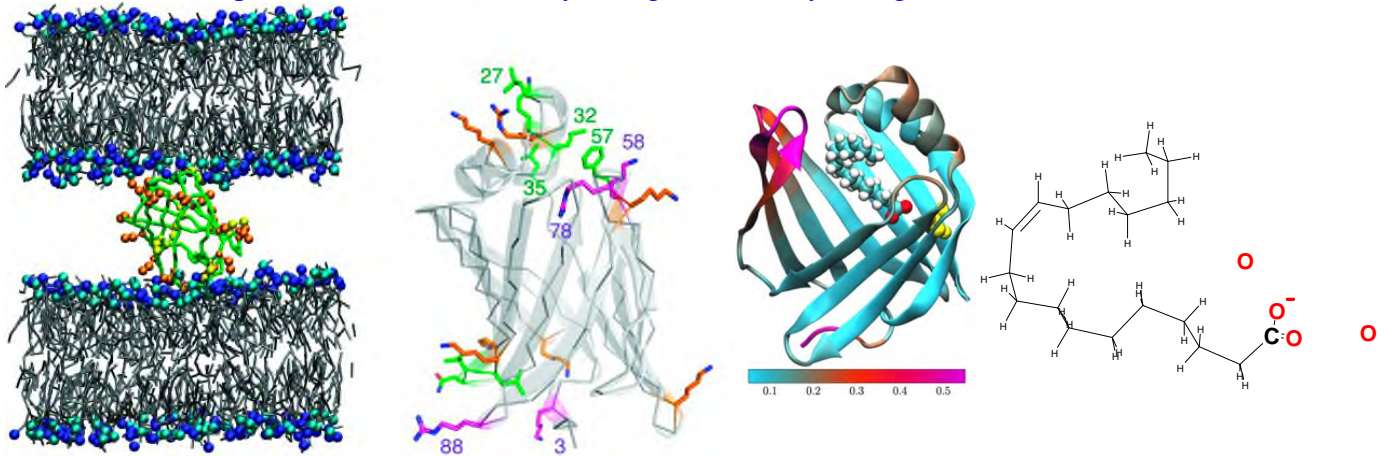


Enerģijas producēšanai skeletālos un sirds muskuļos,[1](#) efektīva piegāde citosolā tādai degvielai kā garo-ķēžu taukskābēm (long-chain fatty acids LCFAs) ir izšķirošs, jo. mitohondrijas vielmaiņa dod priekšroku noteikta garuma taukskābju ķēžu garumam C10 –C18. Izveidoti specifiski “degvielas” FAju transporta un pārnese 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

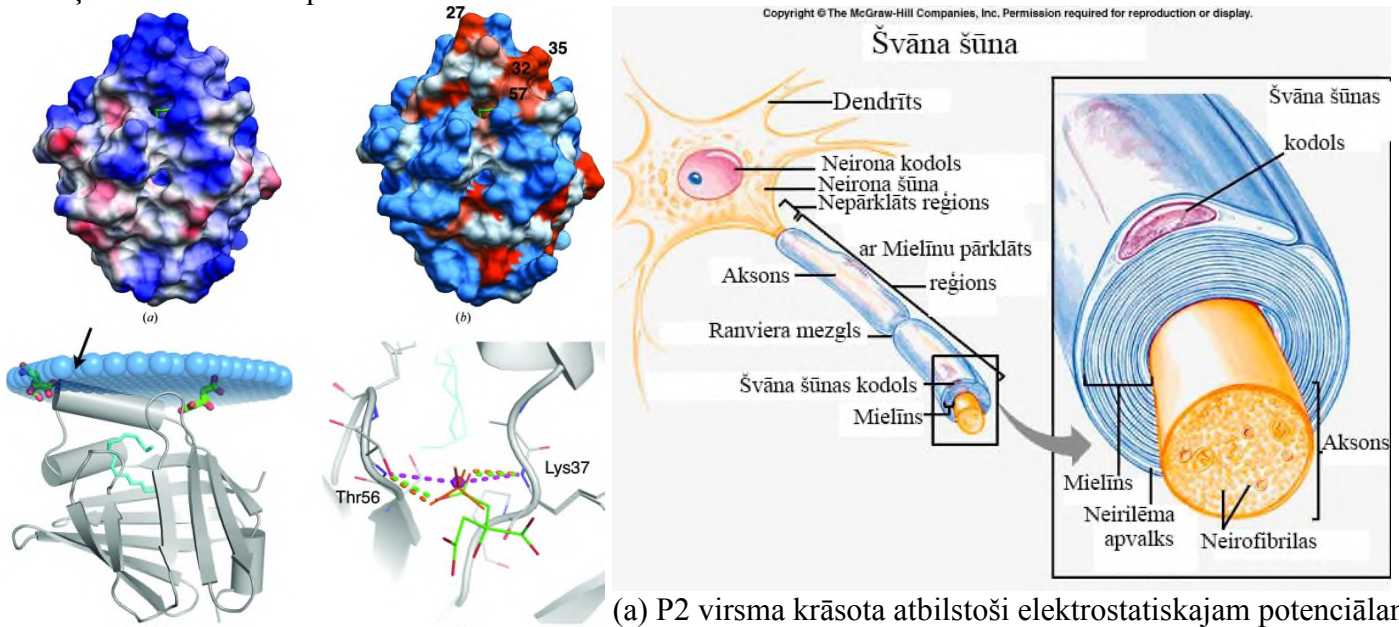
Cilvēka mielīna P2 FABP8 molekula

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 polarā grupa. Olbaltumviela P2 (a) un (b) ar portālo reģionu virsotnē. (c) piesaistās membrānai ar Lys37 pozitīvo lādiņu mielīna šūnā

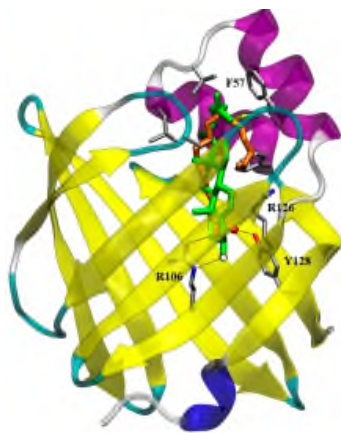
PLoS One. 2010; 5(4): e10300.

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>