

# Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler

## Fatty Acid Binding Proteins

Birsen Tuğlu

Sezer Uysal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Yağ asidi bağlayıcı protein (FABP)'ler hemen hemen bütün memeli hücrelerinde çok miktarda eksprese edilen 14-15 kilodaltonluk sitoplazmik proteinlerdir. FABP'ler hücrelerde lipid cevabını düzenler, metabolik ve enflamatuar yollarla ilişkilidir. Eikazonoidler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile bağlanırlar. Hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar. İlk olarak 1972 de keşfedilmiş ve o zamandan beri dokuz tipi tanımlanmıştır. Adiposit FABP (A-FABP), makrofajlarda ve yağ dokusunda yüksek oranda eksprese olur. A-FABP eksik olan farelerde, genetik veya diyetle bağlı obezite durumunda, insulin direnci ve hiperinsülinemide azalma görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, A-FABP inhibisyonunun insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroza karşı potansiyel terapötik etkileri gösterilmiştir. Bu derlemede FABP'lerin yapı ve fonksiyonlarına ve A-FABP'in metabolik süreçler ve olası tedavi yaklaşımlarındaki yerine odaklanılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Yağ asidi bağlayıcı proteinler, FABP, A-FABP

### ABSTRACT

Fatty acid-binding proteins (FABPs) are abundant 14-15-kDa cytoplasmic proteins expressed in almost all mammalian tissues. They coordinate lipid responses in cells and related with metabolic and inflammatory pathways. FABPs bind to hydrophobic ligands, such as saturated and unsaturated long-chain fatty acids and eicosanoids with high affinity. They play a role in lipid transport to the specific compartments in the cell. Since the initial discovery of FABPs in 1972, at least nine members have been identified. Adipocyte FABP (A-FABP) is highly expressed in the adipose tissue and macrophages. A-FABP deficient mice exhibited reduced hyperinsulinaemia and insulin resistance in the context of both dietary and genetic obesity. Recent studies have shown that, inhibition of A-FABP has potential therapeutic effects against insulin resistance, diabetes, fatty liver and atherosclerosis. In this review, we focused on the structure and functions of FABPs, and the role of A-FABP on the metabolic processes and possible therapeutic approaches.

**Key Words:** Fatty acid-binding proteins, FABP, A-FABP

### GİRİŞ

Yağ asidi trafiği hücresel fonksiyonu çeşitli açılardan etkileyen kompleks ve dinamik bir süreçtir. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP) olarak bilinen intrasellüler lipid şaperonları, hücrelerde lipid cevabını düzenleyen bir grup moleküldür ve aynı zamanda metabolik ve

inflamatuar yollarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (1). FABP'ler hemen hemen bütün memeli hücrelerinde çok miktarda eksprese edilen 14-15 kilodaltonluk sitoplazmik proteinlerdir (2). FABP'ler yüksek afinite ile doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri ( $\geq 14$  karbon), eikozonoidler ve diğer lipidler

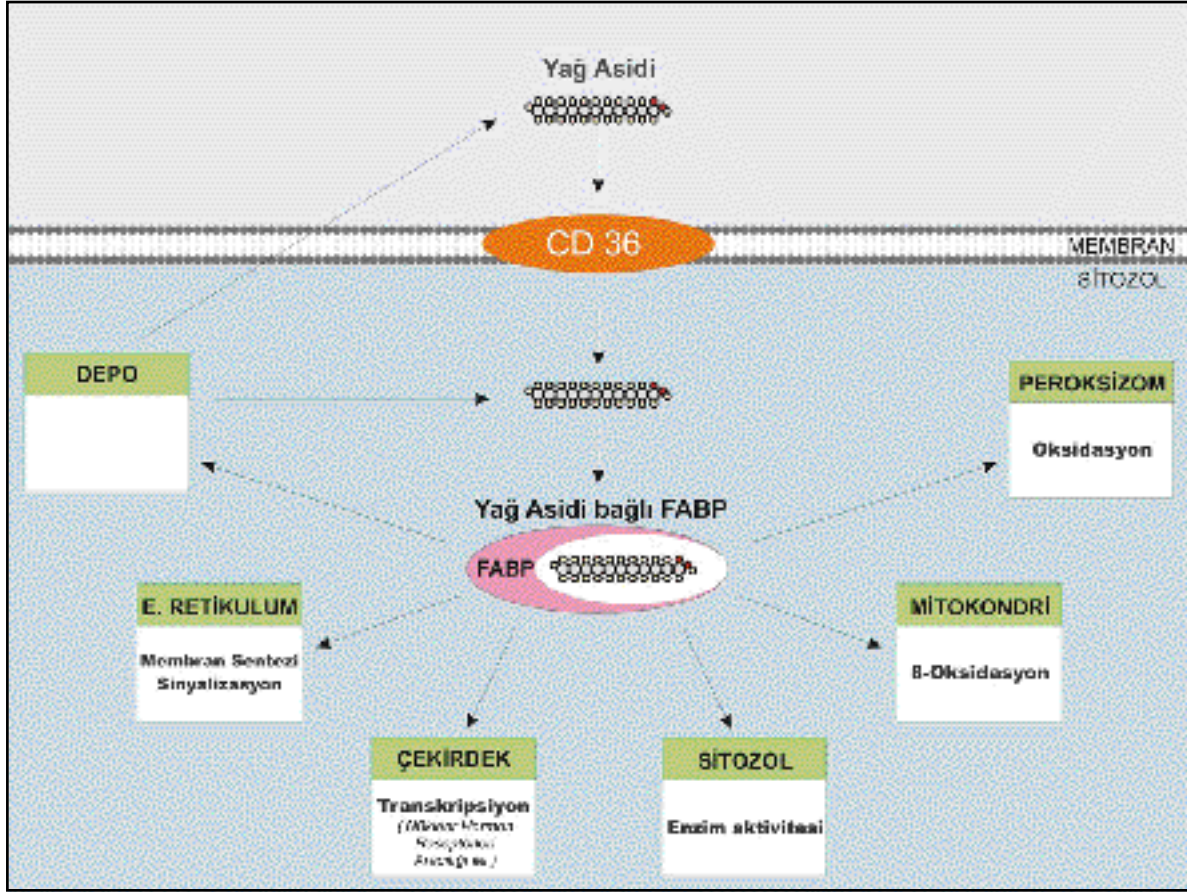
gibi hidrofobik ligandlara geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. *Drosophila melanogaster* ve *caenorhabditis elegans*'tan fare ve insana kadar türler arasında evrimsel olarak güçlü bir şekilde korunmuşlardır. Ancak FABP'lerin kesin biyolojik fonksiyonları ve etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Hücre kültürü çalışmaları, kolesterol ve fosfolipid metabolizmalarının yanısıra yağ asitlerinin hücre içine alımı, depolanması ve hücre dışına verilmesinde FABP'in potansiyel etkisini ortaya koymaktadır (1). Yüksek hızda yağ metabolizmasına sahip olan bağırsak, karaciğer, yağ ve kas dokusu gibi dokular yağ asidi alınımına ve kullanımına paralel olarak yüksek FABP düzeylerine sahiptirler (2). Son zamanlarda, hücre kültürlerinde çeşitli genetik ve kimyasal modellerin kullanımını sayesinde, FABP'in metabolik ve immün cevap yolları ile ilişkisi ve lipid aracılı süreçlerdeki önemi gösterilmiştir (1,3). Örneğin, prostaglandinler enflamatuar kinaz yollarının inhibisyonu ile antienflamatuar etkilerini göstermek için FABP'lerin eskortluğuna ihtiyaç duyarlar. Hücrelerin çoğunda FABP içeriği genellikle yağ asidi metabolizmasının hızı ile ilişkilidir (1,3). Membranlar ve FABP'ler arasındaki yağ asidi hareketinin kinetiğini doğrudan monitorize edebilen Floresan Rezonans Enerji Transfer (FRET) tekniğinin kullanıldığı çalışmalarda, farklı FABP'lerin, değişik ligand-transfer mekanizmaları kullanarak yağ asitlerini farklı hızlarda transfer ettikleri gösterilmiştir. Karaciğer izoformu hariç FABP'lerin çoğu ligandlarını membrandan direkt kontakt ile alırlar (2). Yağ asidlerinin proteinlerden transferi için bir ara basamak olarak FABP'in membran ile fiziksel temas kurması gerekir.

FABP'ler aynı zamanda yağ asitlerinin eikozanoid ara bileşiklere dönüştürülmesinde ve lökotrienlerin stabilizasyonunda görev alırlar. Ayrıca adipositlerdeki hormon duyarlı lipaz aktivitesi ile A-FABP veya epidermal yağ asidi bağlayıcı protein (E-FABP) arasında direkt protein-protein etkileşimi de rapor

edilmiştir (1). Hormon duyarlı lipaz ile A-FABP kompleks oluşturur (4). FABP'lerle protein partnerlerinin ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. FABP'ler çekirdeğe hareket ederek nükleer hormon reseptörleriyle etkileşiyor olabilir. Ayrıca lipidlerin FABP'lerin subsellüler lokalizasyonunu nasıl düzenlediği ile ilgili çok az bilgi vardır. FABP'den yoksun fare modelleri yaratılmadan önce FABP'lerin hücre biyolojisi ve kompleks sistemlerdeki lipid metabolizması üzerine olan spesifik etkileri açık değildi. Bu çalışmalarla, FABP'ler, özellikle de A-FABP metabolik hastalıklarda tedavi hedefi olarak yeni olanaklar açmıştır (1).

### **Ligand afinitesi, FABP yapısı ve fonksiyonları**

Sitoplazmik yağ asidi bağlayıcı proteinler, eikozanoidler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile bağlanan multigenik bir protein ailesinin üyeleridir (1,5). FABP'ler, hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar (Şekil 1) (1,2). FABP ailesinin üyeleri %20'den %70'e kadar değişen aminoasit sekans homolojisiyle orta düzeyde bir primer yapı benzerliği gösterirler. İzofomlar arasındaki ufak yapısal değişiklikler ligand selektivitelerinde ve bağlanma aktivitelerinde farklılıklara neden olur. Genel olarak FABP'lerin spesifik bir liganda selektiviteleri yoktur, afiniteleri ligand hidrofobisitesi ile koreledir (2). Nükleer manyetik rezonans ve X-ray kristallografi ile yapılan incelemelerde aminoasit dizilimlerinde farklılık olmasına rağmen hemen hemen hep- sinde üç boyutlu yapının çarpıcı benzerlikler gösterdiği saptanmıştır (1). Yağ asidinin geçebilmesi için ligand giriş ve çıkışı sırasında konformasyonel değişikliklere uğrayan ve portal bölge olarak adlandırılan iki tane bölge vardır. Hafif eliptik bir beta fıçısı şeklinde katlanırlar (2). Tüm FABP'lerde ortak olan 10 tane antiparalel tabakadan oluşan -fıçı yapısı ve iki kısa heliksten oluşan yapı vardır. -fıçı yapısal stabiliteyi sağlar (1-3). Ligand bağlayıcı boşluk fıçının bitişinde,



**Şekil 1.** Hücrelerdeki yağ asidi trafiği (1,2).

ligand giriş ve çıkışı için kapı olduğu düşünülen "helix-turn-helix" motifinin yakınında bir yerde merkezlenmiştir (2). Yağ asitleri interior kavitede taşınır (1). Fıçı kavitesi yağ asidinin hacminden 2 veya 3 kat daha büyüktür. Kavite içerisinde hidrojen bağları ile iç polar kalıntılara bağlı olan su molekülleri vardır. FABP'lerin birçoğu karboksilat grubu içe doğru yönelmiş olan tek bir yağ asidi taşır (2,3). Kavitedeki bir veya iki bazik amino asidin yan zincirleri yağ asidinin karboksilat grubunun bağlanması için gereklidir. Beyin izoformu çok uzun zincirli yağ asitlerini selektif olarak bağlarken, karaciğer izoformunun ise lizofosfolipidlerden hem'e kadar çok geniş bir ligand kapasitesi vardır (1). Karaciğer izoformu iki yağ asidi ve diğer büyük hidrofobik molekülleri bağlama özelliğine sahip olan tek FABP'dir (2). Apo- ve halo- FABP'ler arasında çok az yapısal fark-

lık saptanmıştır. Ligand bağlanmamış proteinlerin portal bölgelerinde daha fazla düzensizlik gözlenmiştir, bu da ligand giriş-çıkışı sırasında konformasyonel değişiklikler olduğunu düşündürür (3).

Yapısı en iyi tanımlanmış izoform olan adiposit FABP'lerinde potansiyel fonksiyonel domain bir nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) ve onun düzenleme bölgesini, nükleer eksport sinyalini (NES) ve hormon duyarlı lipaz bağlanma bölgesini içerir (6-8). NLS ve NES, proteinin primer yapısında ayırt edilemez, üç boyutlu yapıda gözlenen sinyaller ancak ligandın bağlanması ile oluşan konformasyonel değişikliklerle fonksiyonel hale gelir.

FABP'ler eşliğinde hücrelerde gerçekleşen yağ asidi trafiği Şekil 1'de gösterilmiştir. FABP'ler, hücrede spesifik kompartmanlara lipid transportunda rol oynarlar. Lipidler depolanmak

için lipid damlacıklarına, sinyal iletimi ve membran sentezi için endoplazmik retikulum, oksidasyon için mitokondri veya peroksisoma, enzim aktivitelerini düzenlemek için sitozole, lipid aracılı transkripsiyonel kontrol için nükleusa ve otokrin veya parakrin sinyal iletimi için hücre dışına yönlendirirler.

### **FABP ailesi**

İlk kez 1972'de keşfedilen FABP'in dokuz tipi tanımlanmıştır (Tablo 1) (1,2,9).

**Karaciğer FABP:** L-FABP veya FABP1 karaciğerde yaygın olarak bulunur, fakat bağırsak, pankreas, böbrek, akciğer ve midede de eksprese edilir. L-FABP hepatositlerde sitozolik proteinlerin %5'ini oluşturur. L-FABP geninin promotör bölgesi peroksisom proliferatör cevap elementi içerir ve mRNA düzeyleri yağ asitleri, dikarboksilik asitler ve retinoik asit tarafından artırılır. FABP elemanları diğerlerinden farklı olarak ligandlarını difüzyon aracılı transfer mekanizmasıyla alır (2). İkinci farkı L-FABP'in düşük ve yüksek afiniteli iki bağlanma bölgesiyle aynı anda iki ligand bağlayabilmesidir. Peroksisom proliferatörleri L-FABP'ye her zaman düşük afinite ile bağlanır. Yağ asitlerinin bağlanma gücü ise kullanılan bağlanma bölgesinin afinitesine göre değişir. L-FABP, oleik asit gibi yağ asitlerini bağlamanın yanısıra, açıl koenzim A, eikozanoidler, karsinojenler, hem gruplarını ve warfarin gibi antikoagulanları da taşıyabilir. Bu da onu ligand repertuarı en geniş olan şaperon yapar (1,2).

**Barsak FABP:** I-FABP veya FABP2 ince barsak epitelinde eksprese edilir. I-FABP uzun zincirli yağ asitlerini bağlayan bir proteindir (10). İnce barsakta üç tane FABP elemanı bulunur: L-FABP, I-FABP ve IL-FABP. L-FABP çoğunlukla proksimal segmentlerde eksprese edilirken, I-FABP ince barsağın distal bölgesi ile sınırlıdır. Bu proteinlerin lipid emilimine bireysel katkısını değerlendirmek ve buldukları bölgelerdeki mekanizmaları belirlemek zordur. Bu konuda daha fazla çalışma gerekmektedir (1,2).

**Kalp FABP:** H-FABP v eya FABP3 kalp, iskelet kasi, beyin, böbrek, akciğer, mide, testis, aorta, adrenal bez, meme, plasenta, over ve kahverengi yağ dokusundan izole edilmiştir. H-FABP düzeyi egzersiz, PPAR- agonistleri, testosteron ve sirkadiyan ritim değişikliklerinden etkilenir. H-FABP myositlerde bol miktarda bulunur ve hücre hasarında kardiyomyositlerden hızlıca dolaşıma salınır. Kalp yetmezliği olan hastalarda myokardial hasarın değerlendirilmesinde sensitiftir. Akut myokardiyal hasarın erken biyokimyasal belirteci olarak önerilmektedir. Ancak H-FABP konsantrasyonu renal klirensten önemli ölçüde etkilenir, bu yüzden böbrek yetmezlikli hastalarda kullanım kısıtlılığı vardır (1,2,11).

**Epidermal FABP:** E-FABP, keratinosit tip FABP (K-FABP) veya FABP5, deri epidermal hücrelerinden en çok miktarda eksprese olan FABP'dir. Ayrıca dil, adiposit, makrofaj, dentritik hücreler, meme, beyin, barsak, böbrek, karaciğer, akciğer, kalp, iskelet kasi, testis, retina, lens ve dalakta bulunur (1,2,11). A-FABP ve E-FABP'leri eksik olan farelerde yapılan çalışmalarda, E-FABP'in sistemik glukoz ve lipid metabolizmasında rolü olduğu gösterilmiştir. A-FABP gen ablasyonu durumunda, adipoz dokuda E-FABP ekspresyonu dramatik olarak artar. Ancak makrofajlarda A-FABP delesyonu E-FABP artışına yol açmaz. Bu iki proteinin dokularda bağımsız fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir (2).

**Beyin FABP:** B-FABP veya FABP7 ekspresyonu nöronal ve glial hücre farklılaşması ile ilişkilidir ve erişkin beyninden daha çok fetal beyinde bulunur (2,11). Embriyonik dönemin ortalarında fare beyninin çeşitli bölgelerinde eksprese olur ve farklılaşmanın ilerleyen dönemlerinde ekspresyon azalır. Özellikle perinatal dönemde, gelişen beyin radial glia hücrelerinde kuvvetli, beyaz cevherin matür gliasında zayıf şekilde eksprese olur (1).

**Adiposit FABP:** A-FABP (FABP4, aP2) yağ dokusunda, monosit ve makrofajlarda yüksek oranda eksprese olan küçük lipid bağlayıcı

proteindir (1,5). A-FABP tüm FABP ailesi içinde en iyi karakterize edilmiş ve dikkat çeken biyolojiye sahip izoformdur. Adipositler makrofajlardan 10000 kat daha fazla A-FABP eksprese ederler. A-FABP'in ekspresyonu adipositlerin farklılaşması sırasında büyük ölçüde düzenlenir ve mRNA'sı transkripsiyonel olarak insulin, yağ asitleri ve "peroxisome proliferator activated receptor-" (PPAR) agonistleri tarafından kontrol edilir (1). PPAR'lerinin üç izoformu ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) lipid metabolizmasının ve enerji homeostazının önemli düzenleyicileridir. Adipositlerde, A-FABP'in PPAR aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir (12,13). Ayrıca hormon duyarlı lipaz ile etkileşerek katalitik aktivitesini modüle eder. Bunun dışında JNK (c-Jun N-terminal kinases)/IKK (inhibitor of kappa kinase) ve adipositteki insulin aktivitesi yoluyla enflamatuar yanıtları inhibe eden birçok sinyal ağına entegre olur. Yağ asidi girişini düzenlemenin yanında A-FABP, uzak hedef dokularda etki eden adiposit lipid hormon üretiminin kontrolünde de önemli rol oynar (1).

Makrofajlarda ise A-FABP, IKK/NF- $\kappa$  B yolağı ile enflamatuar etkisinin yanında PPAR inhibisyonuna neden olur. Farelerde A-FABP yokluğunda makrofajlarda birçok proenflamatuar sitokin (TNF, IL1, IL6, MCP-1 gibi) ve enzimlerin (iNOS, COX2 gibi) üretiminin ve fonksiyonunun azaldığı saptanmıştır. Ancak insanlarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir (1,14).

A-FABP makrofajlarda kolesterol akışını "PPAR /liver X receptor- (LXR- )/ATP binding cassette transporter A1" (ABCA1) yolağının inhibisyonu ile düzenler ve makrofajlarda köpük hücre oluşumuna katılır (15). A-FABP eksikliği olan farelerde makrofajlardan kolesterol çıkışının arttığı gösterilmiştir.

Hem makrofajlarda hem de adipositlerde özellikle de endoplazmik retikulumda, lipid sinyallerini organel yanıtına entegre etme açısından A-FABP'in rolü önemlidir. A-FABP eksikliği olan farelerde, genetik veya diyetle

bağlı obezite durumunda, hiperinsülinemi ve insulin direncinin azaldığı gösterilmiştir (1,16). Ancak A-FABP'in insulin duyarlılığı üzerine etkileri zayıf farelerde görülmemiştir. Obezlerde yağ dokuda makrofaj infiltrasyonunun artması bu farklılığın nedeni olabilir. Hayvan çalışmalarında A-FABP'in metabolik ve inflamatuvar yolakları düzenleme aracılığıyla metabolik sendrom, kronik inflamasyon ve obeziteyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (17). A-FABP eksikliğinde TNF-, IL1, IL6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ve iNOS ve COX2 gibi proinflamatuvar enzimlerin üretimi baskılanır (1,18).

A-FABP adipositlerden salınır ve dolaşımında bol miktarda bulunur. Ancak dolaşımında biyolojik olarak aktif olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Yüksek serum A-FABP düzeylerinin obezite, meme kanseri gelişimi ve prognozu ile ilişkili olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (19). Ancak mesane tümörlerinde, A-FABP ekspresyonunun azalması tümör evresi ve grade ile ilişkili bulunmuştur (20). Adipositlerde A-FABP'in kaybı, E-FABP'in artan ekspresyonu ile kompanze edilmektedir. Ancak bu kompanzasyon makrofajlarda görülmemektedir (2). E-FABP normal yağ dokusunda çok az oranda bulunur. A-FABP eksik olan farelerden elde edilen adipositlerde lipolizin in vivo ve in vitro etkinliği azalmıştır. Bunun ilk zamanlarda A-FABP'in hormon duyarlı lipazı bağlama ve aktive etme yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmüştür, fakat in vivo olarak henüz kanıtlanmamıştır (21). A-FABP eksikliğinde bu potansiyel mekanizmanın lipolizi nasıl değiştirdiği de bilinmemektedir.

A-FABP'in dendritik hücrelerde de eksprese edildiği gösterilmiştir. İlginç olarak A-FABP'in ekspresyonu in vitro olarak kolesterolü azaltan statinlerle suprese olmuştur. Özellikle, adipositler makrofajlardan 10000 kat daha fazla A-FABP eksprese ederler. Makrofajlarda total A-FABP eksikliği, apolipoprotein E eksikliği olan farelerde ateroskleroza karşı dramatik bir koruma sağlamıştır. Yüksek kolesterol içeren bağı diyetlerinin verilip veril-

memesiyle bu durum değişmemektedir. A-FABP eksikliğinin ateroprotektif etkisinin predominant olarak makrofaj içindeki fonksiyonlarından kaynaklandığı kemik iliği transplantasyon çalışmaları ile gösterilmiştir. Bu çalışmalar A-FABP'in metabolik ve enflamatuar yanıtları entegre etme yeteneği ve makrofajlarda ve adipositlerdeki farklı aktiviteleri sayesinde metabolik sendromun komponentlerinin gelişmesinde merkezi bir rol oynadığını göstermiştir (1).

FABP'ler lipid ligandları PPAR'lerine ileten proteinlerdir. Sitoplazmada lipid yapıdaki ligandları bağlar, nükleusa taşır, PPAR'lerine kanalize eder ve ilgili genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesini sağlarlar. Adiposit FABP'ler PPAR $\alpha$ , kalp ve karaciğer tipleri PPAR ile, epidermal tip ise PPAR ile etkileşir (22,23).

#### **FABP'lerin terapötik olarak hedeflenmesi**

Adiposit/makrofaj FABP'leri, A-FABP ve E-FABP metabolik ve enflamatuar yollarla ilişkilidir. Bu FABP'ler obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, yağlı karaciğer, ateroskleroz ve astım üzerine dramatik etkiler gösterirler. FABP fonksiyonunu modifiye eden farmakolojik ajanların geliştirilmesi lipid sinyal yollarının, enflamatuar cevapların ve metabolik regülasyonun doku veya hücre spesifik kontrolünü sağlar ve bu sayede çoklu endikasyonu olan yeni ilaç sınıfları oluşturur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, izoform spesifik ve biyolojik olarak aktif olan sentetik A-FABP inhibitörü rapor edilmiş ve deneysel modellerde A-FABP'in kimyasal inhibisyonunun insülin direnci, diyabet, yağlı karaciğer ve ateroskleroza karşı potansiyel terapötik strateji oluşturabileceği gösterilmiştir (24). Oral olarak aktif olan BMS309403, A-FABP'in potent ve selektif inhibitörüdür. A-FABP'in iç kısmında yer alan yağ asidi bağlayan cep ile etkileşerek yağ asitlerinin bağlanmasını engeller (25). A-FABP'in inhibisyonu genetik ve diyetsel obezite ve diyabeti olan fare modellerinde glukoz metaboliz-

masını iyileştirir ve insülin duyarlılığını artırır. Bunun ötesinde insülin direnci ve obezitesi olan ob/ob fare modellerinde yağlı karaciğer infiltrasyonu ve obeziteyle ilişkili enflamatuar mediyatörlerin ekspresyonunun supresyonunu sağlar (1).

Daha önceki çalışmalarda insan A-FABP'in ekspresyonu, regülasyonu ve metabolik fonksiyonunun faredekine benzer olabileceği öne sürülmüştür. İnsan A-FABP geninin promoter bölgesinde genetik bir varyasyon belirlenmiştir. Bu varyasyon koaktivatörün bağlanmasını etkiler ve insan A-FABP transkripsiyonunu anlamlı biçimde azaltır. Bunun sonucunda bu alleli taşıyan kişilerde yağ dokusunda A-FABP ekspresyonu azalır. Büyük bir popülasyon örneğinde A-FABP varyantına sahip olan bireylerin daha düşük trigliserid düzeyine, azalmış kardiyovasküler risklere sahip oldukları ve obezite ile ilişkili tip 2 diyabetten korundukları gösterilmiştir (26). Bu çalışma fare ve insanlardaki A-FABP'in biyolojik fonksiyonunun benzer olabileceğine dair kritik bir kanıt ortaya koymuştur. Yağ asidi bağlayıcı proteinleri bloke etme kavramı yeni bir yaklaşımdır ancak A-FABP inhibitörlerini hastaların tedavisinde kullanmaya başlamadan önce olası yan etkileri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (27). A-FABP inhibitörlerinin insanlarda güvenli olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek ve metabolik hastalıklar üzerine etkinliğini gösterebilmek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Eğer başarılı olursa A-FABP'in inhibe edilmesi obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, yağlı karaciğer gibi birçok metabolik hastalık ile ateroskleroz ve astım üzerine etkili değişik bir terapötik ilaç sınıfı oluşturabilir (1)

FABP aracılı lipid metabolizması, özellikle adiposit ve makrofajlar gibi hücrelerdeki önemli lipid duyarlı metabolik yolları modüle eder ve hem metabolik hem de enflamatuar süreçler ile yakından ilişkilidir (1). Son yıllarda FABP'lerin fonksiyonları ve potansiyel aktivite mekanizmaları anlaşılmaya

başlanmıştır. Genleri değiştiren fareler üzerine yapılan çalışmaların ve in vitro çalışmaların değerlendirilmesi ile farklı FABP'lerin spesifik dokulardaki kendilerine özgü fonksiyonları yanında ortak fonksiyonları da olduğu belirlenmiştir (2). Evrimsel seleksiyon FABP'lerin fonksiyonunu omurgasızlardan insanlara kadar korumuştur. Metabolik veya enflamatuar cevaplar arasındaki yakın ilişki bu korumanın altını çiziyor olabilir (1). FABP'ler hücrenin ekstrasitoplazmik kompartmanları içinde yer alırlar. Organellerle ilişkileri sayesinde spesifik proteinlerle ilişkiler sayesinde ligandlarının sitoplazmadaki trafiklerini düzenlerler. FABP ailesinin birçok üyesi ligand bağımlı translokasyon yoluyla nükleer transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde direkt rol oynar. Birçok FABP'in ekspresyonunun, ligandlarının PPAR transkripsiyon faktörlerine bağlanarak düzenlenmesi ilginçtir. Bu mekanizmanın homeostatik olarak nasıl kontrol edildiği henüz bilinmemektedir. Anlaşılmayı bekleyen bir diğer konu ligandların FABP'ler tarafından bağlanması ve spesifik ligandlar ve bireysel FABP'ler için gerçek fonksiyonel rollerinin olup olmadığıdır. Örneğin, E-FABP'in rat bazofilik lösemi hücrelerine bağlandığı ve anstabil olan lipooksijenaz metaboliti lökotrien 4'ün yarı ömrünü dramatik olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, E-FABP'in eikozanoid metabolizmasında ara metabolitlerin daha ileri metabolik dönüşümüne izin vererek görev yaptığı öne sürülmüştür. Bunu izleyen analizler E-FABP yanında dört tane daha FABP'in aynı etkiyi yaptığını göstermiştir. L-FABP'in kolesterol bağlanmasında ve homeostazındaki olası rolü çözülmemiş olarak kalan bir diğer konudur (2). Rodent modellerinde yapılan çalışmalar FABP'lerin sistemik lipid ve karbohidrat metabolizmasının modülasyonunda önemli olduklarını göstermiştir. İleri araştırmalar sentetik ligandların çeşitliliğini arttıracak ve FABP ailesinin biyolojik fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır (1).

## KAYNAKLAR

1. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 489-503.
2. Storch J CB. The emerging functions and mechanisms of mammalian fatty acid-binding proteins. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 73-95.
3. Storch J, McDermott L. Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *J Lipid Res* 2009; 50 Suppl: S126-31.
4. Smith AJ, Sanders MA, Juhlmann BE, Hertz AV, Bernlohr DA. Mapping of the hormone-sensitive lipase binding site on the adipocyte fatty acid-binding protein (afabp). Identification of the charge quartet on the afabp/ap2 helix-turn-helix domain. *J Biol Chem* 2008; 283: 33536-43.
5. Simon I, Escote X, Vilarrasa N, Gomez J, Fernandez-Real JM, Megia A, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a determinant of insulin sensitivity in morbid-obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1124-8.
6. Ayers SD, Nedrow KL, Gillilan RE, Noy N. Continuous nucleocytoplasmic shuttling underlies transcriptional activation of ppargamma by fabp4. *Biochemistry* 2007; 46: 6744-52.
7. Gillilan RE, Ayers SD, Noy N. Structural basis for activation of fatty acid-binding protein 4. *J Mol Biol* 2007; 372: 1246-60.
8. Smith AJ, Thompson BR, Sanders MA, Bernlohr DA. Interaction of the adipocyte fatty acid-binding protein with the hormone-sensitive lipase: Regulation by fatty acids and phosphorylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 32424-32.
9. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science* 1972; 177: 56-8.
10. Corsico B, Franchini GR, Hsu KT, Storch J. Fatty acid transfer from intestinal fatty acid binding protein to membranes: Electrostatic and hydrophobic interactions. *J Lipid Res* 2005; 46: 1765-72.
11. Owada Y. Fatty acid binding protein: Localization and functional significance in the brain. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 213-20.
12. Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: Evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 327-37.
13. Sell H, Eckel J. Chemotactic cytokines, obesity and type 2 diabetes: In vivo and in vitro evidence for a possible causal correlation? *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 378-84.

14. Bourlier V, Bouloumie A. Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab* 2009; 35: 251-60.
15. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, ap2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of ap2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and ikkappa kinase activities. *J Biol Chem* 2005; 280: 12888-95.
16. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Papaioannou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in ap2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996; 274: 1377-9.
17. Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism* 2007; 56: 1735-41.
18. Hertzel AV, Smith LA, Berg AH, Cline GW, Shulman GI, Scherer PE, Bernlohr DA. Lipid metabolism and adipokine levels in fatty acid-binding protein null and transgenic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E814-25.
19. Hancke K, Grubeck D, Hauser N, Kreienberg R, Weiss JM. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 119: 367-7.
20. Boiteux G, Lascombe I, Roche E, Plissonnier ML, Clairotte A, Bittard H, Fauconnet S. A-fabp, a candidate progression marker of human transitional cell carcinoma of the bladder, is differentially regulated by ppar in urothelial cancer cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 1820-8.
21. Shen WJ, Sridhar K, Bernlohr DA, Kraemer FB. Interaction of rat hormone-sensitive lipase with adipocyte lipid-binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5528-32.
22. Michalik L, Wahli W. PPARs mediate lipid signaling in inflammation and cancer. *PPAR Res* 2008; 2008: 134059. doi: 10.1155/2008/134059.
23. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, et al. International union of pharmacology. Lxi. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 726-41.
24. Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein ap2. *Nature* 2007; 447: 959-65.
25. Sulsky R, Magnin DR, Huang Y, Simpkins L, Taunk P, Patel M, et al. Potent and selective biphenylazole inhibitors of adipocyte fatty acid binding protein (afabp). *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 3511-5.
26. Tuncman G, Erbay E, Hom X, De Vivo I, Campos H, Rimm EB, Hotamisligil GS. A genetic variant at the fatty acid-binding protein ap2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6970-5.
27. Roden M. Blocking fatty acids' mystery tour: A therapy for metabolic syndrome? *Cell Metab* 2007; 6: 89-91.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Birsen Tuğlu  
Dokuz Eylul Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir  
Tel : 0 232 412 44 01  
e-posta: birsentuglu@gmail.com

---