

Diyabet Üzerine Yeni Yaklaşımlar FABP4 Proteinini ve Fabkin Hormonu

Sinan Mean¹

Uğur Özdek²

Yeter Değer³

Özet

Adipoz dokudan üretilen yağ asidi taşıyıcı protein4 (FABP4) Pankreas adacıklarında insülin oluşum mekanizmasına etki ederek FABP4 ün oluşundan, molekülün işlevsel etkileri incelenmiş ve neticesinde FABP4'ün enerji düzeylerindeki değişimleri dengelemek için NDPK ve ADK ile işlevsel birleşik bir yapı meydana getirdiği ve bu tespit edilen birleşik yapıya fabkin hormonu diye tanımlamışlardır. Fabkin hormonu deney hayvanlarıyla yapmış oldukları çalışmada diyabet üzerine çeşitli yollarla etki ederek diabetes mellitus hastalığının ortadan kalkabileceği, insan üzerinde de aynı durumun gözlemlenebileceği ve bu durumun insanlardaki diyabet türlerinde yeni bir tedavi yöntemi için gelecek vaat etmekte olduğunu belirtmişlerdir. FABP4 ün yağ dokusunda biriken yağların lipolizi esnasında meydana geldiği ve buna bağlı olarak kandaki FABP4 seviyesindeki değişikliğin diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, metabolik sendrom ve obezite gibi birçok rahatsızlıklarla bağlantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

1 Van YYÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van Türkiye, Email: sinanmean@hotmail.com, ORCID: 0009-0004-8823-7527

2 Van YYÜ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Van, Türkiye, Email: ugurozdek@yyu.edu.tr ORCID: 0000-0002-0709-1545

3 Van YYÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya AB Dalı Van, Türkiye, Email: ydeger65@hotmail.com ORCID: 0000-0002-9023-0699

1. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler (FABPs)

FABPs hücre içi yağ asitlerinin transferinde görev alan şaperonlar hücrelerde lipid metabolik durumlarını entegre edilmesinde, biyokimyasal reaksiyonlar ve inflamasyon yollar ile ilişkili molekül grubunu oluşturmaktadır (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

Bütün memeli hücrelerinde bulunan FABP proteini 14-15 kDa molekül ağırlığında sitoplazmik proteinlerdir (Storch ve Corsico, 2008). FABP'ler araşidonattan sentezlenen yağlar, fosfolipidler ve diğer lipid çeşitlerine geri dönüşümlü biçiminde bağ kurarlar.

Yağ asidi taşıyıcı proteinler membran bütünlüğünü fazla biriken yağ hücrelerin zararlı etkilerinden korunmasını sağlar. Bununla birlikte yağlar arasındaki bağlantıyı sağlayarak yağların transferini gerçekleştirirler (Zimmerman ve Veerkamp, 2002; Makowski ve Hotamisligil, 2005; Kaikous ve ark., 1990).

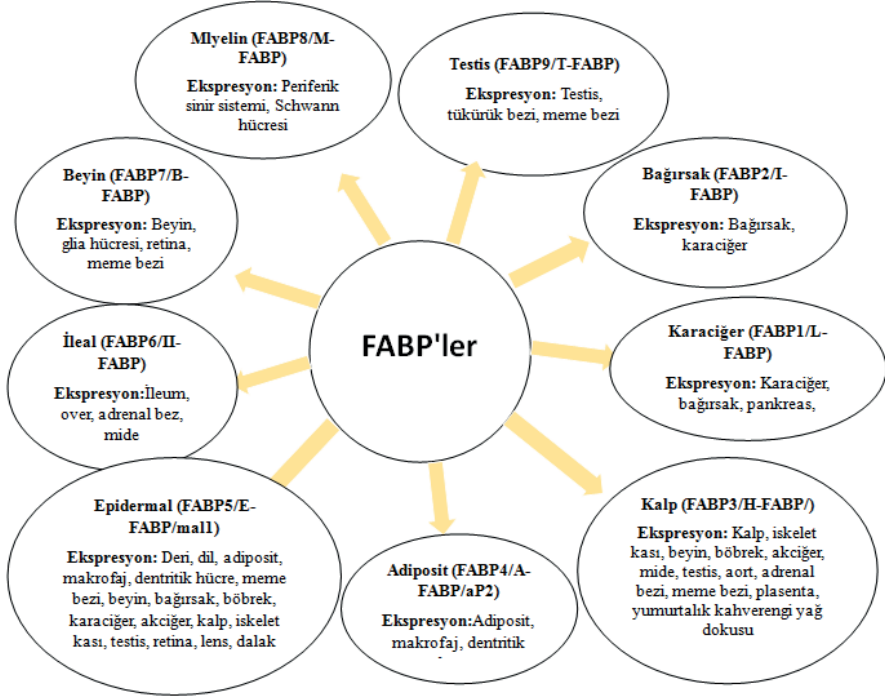
FABP fonksiyonunu düzenleyen farmakolojik ajanlar, lipid sinyal yollarının, inflamatuvar tepkilerin ve metabolik düzenlemelerin dokuya ve hücre tipine özgü kontrolünü yapabilir.

FABPs yapılarındaki proteinlerin çok yönlü işlevselliğinden dolayı metabolik olayların düzenlemesine yardımcı olur.

FABPs'ler özel bir biyomoleküller bağlanma şekli yoktur ve biyomoleküller yapıları apolar şeklinde bağlanmasını sağlar. FABPs'ler hücre membranındaki lipid oluşumlu biyomolekülleri bağlar, hücre merkezine getirir devamında reseptör (PPAR) agonistleri tarafından transkripsiyonel olarak ilgili genlerin ekspresyonlarının uyarlanmasını sağlarlar (Varga ve ark., 2011; Garin ve ark., 2014).

Yağ asitleri, gen ekspresyonunu, yaşamsal fonksiyonlarını, enflamatuvar ve metabolik reaksiyonları entegre etmek için biyolojik katalizörler ve transkripsiyonel ağlar aracılığıyla hem metabolik olayların düzenlenmesinde hemde enerji kaynağı olarak çalışmasına olanak sağlar (Hotamisligil, 2006; Saltiel ve Kahn, 2001).

1972'de keşfedilen FABP'ler farklı organ, doku ve hücrelerde olmak üzere 9 üyesi tespit edilmiş ve bu FABP'lerin başlıca 9 üyesi aşağıda şema olarak verilmiştir.



FABP'ler inflamatuvar ve metabolik yollarıyla bağlantısı olan; çekirdekteki bir çok biyolojik katalizör reaksiyonların modüle edilmesi, hücre zarı ile çekirdek arasına yağ damlacıklarının depolanması, yağ asitlerinin dönüşümü, endoplazmik retikulumda membran sentezi ve lipidlerin oksidasyonunda işlev görür (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

FABP ailesinin üyeleri hücre büyümesi çoğalması ve metabolizmasında görev alır.

1.1. Yağ Asit bağlayıcı Protein 4 (FABP4)

Lipidlerin hidrolizi sonucunda meydana gelen yağ asitlerini birbirlerine bağlayan protein yapıları moleküllerdir.

FABP4 yapısıyla ilgili kapsamlı çalışmalar yapılmış ve bu genin hemen hemen tüm özellikleri açıklanmıştır. FABP4 14-15 kDa moleküler kütleyle sahip bir sitoplazmik proteinlerdir ve 132 amino asitten meydana gelmiştir (Prinsen, 1997a; Prinsen, 1997b).

FABP grubu içerisinde belirgin bir biyolojik yapıyı teşkil eden formudur. Yağ dokusu diğer birçok yapıya göre daha fazla FABP4 oluştururlar (Simon ve ark., 2009; Chhabra, 2013). Hücre yapısıyla bağlantısı olan FABP4 diyabetle alakalı pankreasta oluşan glikolitik reaksiyonların düzenlenmesini

kontrol etmek için kan dolaşımına katılmaktadır (Eron ve Block, 1971). Bunun yanı sıra FABP4 inflamatuvar ve metabolik yollarla bağlantısı olduğunu belirtmişlerdir.

FABP4 adipositlerin farklılaşması sırasında büyük ölçüde düzenlenmesi ile gen ekspresyonu insülin ve yağ asitleri tarafından kontrol edilmektedir (Furuhashi ve Hotamisligil, 2008).

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 yapınının bir çok metabolik olayla (inflamasyon, obezite, diyabet, kardiyak fonksiyon rahatsızlıkları) ilişkili olduğu birçok çalışmada ortaya koymuştur (Reinehr ve ark., 2007).

FABP4 noksan olduğu farelerde makrofajlardan kolesterol çıkışının arttığı tespit edilmiştir. Makrofaj, endoplazmik retikulumda ve adipoz dokularda, lipid sinyallerin hücrel cevaplara uyum sağlaması yönünden FABP4'in önemi çoktur. FABP4'ün noksan olduğu farelerde, deneysel diyabet yöntemleriyle oluşturulan obeziteye bağlı olarak insülin direncinin ve hiperisülemine seviyesinin azaldığı belirtilmiştir (G S Hotamisligil, 1996; Furuhashi ve Hotamisligil, 2008). Ancak FABP4'ün insülin duyarlılığı zayıf fareler üzerindeki etkilerine rastlamamışlardır. Bu farklılığın sebebi obezlerdeki yağ dokudaki makrofaj infiltrasyonunun artması ilişkili olabilir.

Yağ hücrelerinden salınan FABP4 kan dolaşımında fazla miktarda bulunmaktadır. Fakat dolaşımdaki işlevi tartışılmaktadır.

FABP4'ün inflamasyon ve metabolik yolları dizayn ederek deneysel hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda diyabet çeşitleri ve aterosklerozda hastalığında tedavi edici olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Aktif yağ hücreleri tarafından salgılanan FABP4 proteini obeziteye bağlı olarak seviyesi artmaktadır. İnsanlarda meydana gelen kardiyak fonksiyon bozukluğu ve metabolik sendrom ile bağlantılı olarak FABP4 seviyesinde artış gözlemlenmiştir (Hotamisligil ve Bernlohr, 2015).

FABP4 protein düzeyinin noksan olduğu farelerde yağ hücrelerindeki parçalanma azalmaktadır. Fakat FABP4 protein düzeyinin fazla olduğu genetik yapısı değiştirilmiş deney hayvanlarında yağ hücrelerindeki parçalanma düzeyi yükselmektedir. Ayrıca genetik şekilde FABP4 düzeyinden yoksun deney hayvanlarında obeziteden kaynaklanan insülin direncinin fark edilir boyutta korunduğu tespit edilmiştir (Hansen ve ark., 1998; Miller ve ark., 1980).

1.2. Obezite, Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci

İnsanlardaki obezite dünya genelinde inanılmaz derecede artmıştır. Buna bağlı olarak refah düzeyi yüksek ülkelerin yanı sıra refah düzeyi yükselmekte olan ülkelerde tedirgin edici boyutta yükseliş gözlenmektedir. Son zamanlarda obezitenin artmasına bağlı olarak fazla miktarda enerji alınması ve fiziksel aktivite düşüklüğü ve alınan enerjinin tüketilmemesine bağlı olarak sağlığı olumsuz yönden etkileyen adipoz dokusunun artmasına sebebiyet verdiği gözlemlenmiştir (Gregor ve Hotamisligil, 2011).

Son dönemlerde gözlenen obezite, diyabet türleri, kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları, metabolik sendrom ve insülin direnci dahil olmak üzere bir çok hastalıkta metabolik uyarımı ve düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu çoğu deneysel ve klinik çalışmada ispatlanmıştır (Furuhashi ve ark., 2015). Bununla birlikte kardiyovasküler hastalar, hiperlipidemi, obezite, metabolik sendrom, lipodistrofi sendromları ve diyabet türlerinde FABP4 serumundaki yoğunluk seviyesinin arttığını belirtmişlerdir (Queipo-Ortuno ve ark., 2012).

FABP4'ün metabolik sendrom, Tip 2 Diyabet, inflamasyon, insülin direnci ve obezite ile bağlantılı olduğunu ifade eden bir çok çalışma mevcuttur (Maeda ve ark., 2003).

Yapılan deneysel çalışmalarda, FABP'ların obez sıçanlarda vücudun birçok organını etkileyen glukoz ve insülin metabolizması entegre ettiği gözlemlenmiştir. FABP4 düzeyinin noksanlığı, sıçanlarda obezitenin baskılanması diyabet türlerine ve insülin direncine karşı bariyer olduğu ortaya konulmuştur (Makowski ve Hotamisligil, 2004).

Metabolik sendrom; obezite, dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve inme gibi vücudun birçok doku ve organlarına zarar veren bir rahatsızlıktır.

FABP4 proteininin seviyesinde meydana gelen değişiklikler metabolik sendrom için ayırt edici olarak ifade edilmektedir (Terra ve ark., 2011).

Adipoz doku insülin direncinin gelişmesinde ve enerji dengesinin düzenlenmesinde işlev görür (Özcan ve ark., 2004). Yapılan bir çok çalışmada insülin direncinin meydana gelmesindeki en önemli etkenlerden biriside adipoz dokulardan inflamasyonun meydana gelmesi olarak belirtilmiştir (Guilherme ve ark., 2008).

Obezitenin hem diyabet hem de insülin direnci ile yakın olduğu birçok kez ifade edilmiştir. Tip 2 diyabeti olan bireylerin yarısından fazlası obez olduğu gözlemlenmiş ve bu obez bireylerin çoğunda glukoz ve insülin

metabolizmasının normal çalışmadığı tespit edilmiştir. Yapılan son çalışmalarda pankreas adacıklarının ve adipoz dokunun insülin direncini ve tip 2 diyabeti etkileyen etkin dokular olduğunu keşfetmişlerdir (Withers ve ark., 1998 ; Kulkarni ve ark., 1999).

1.3. Adenozin Kinaz (ADK) -Nükleozit Difosfat Kinaz (NDPK)

ADK ve NDPK proteinlerin FABP4'ün biyokimyasal fonksiyonlarını açığa kavuşturmak için diğer proteinlerle reaksiyon verebileceğini belirtmişlerdir.

Hem NDPK hem de ADK'ın duruma bağlı olarak ATP ve ADP enerji dönüşümü sağlayan çift yönlü kinazlar olduğunu belirtmişlerdir. (Prentice ve ark., 2021).

Kinaz birleşiminin karmaşık şemasını izah etmek için bir çok çalışmalar yapılmış ve önemli bulgular elde etmişlerdir.

Yapılan deneysel çalışmalarda ADK ve NDPK birleşik proteinin, glukozun arttığı durumlarda insülin hormonuna etki ederek harekete geçirdiğini, glukozun azaldığı durumlarda ise insülin hormon mekanizmasında herhangi bir değişikliğin olmadığını keşfetmişlerdir.

FABP4 proteinin adenozin kinaz aracılığıyla ATP enerji seviyesini yükseltirken NDPK'in Adenozin kinaz aracılığıyla ATP enerji seviyesinde herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlemlenmiştir.

FABP4 tarafından NDPK işlevinin baskılandığı durumda FABP4 ve ADK'ın ayrı yada birlikte NDPK'a ilave edildiğinde ATP üretme üzerine herhangi bir katkı sağlamamıştır.

Yapılan bu çalışmalarda elde edilen bulgular ışığında FABP4'ün biyokimyasal ağlarla ADK'la bağ kurduğuna ve FABP4'ün karmaşık kinaz aktivitesini entegre ettiğine dair ispat sağlayarak NDPK'ın etkinliği üzerine ADK'ın düzenleyici rolü olduğu belirtilmiştir (Prentice ve ark., 2021).

2. Fabkin Hormonu

Adipoz dokudan üretilen yağ asidi taşıyıcı protein4 (FABP4) Pankreas adacıklarında insülin oluşum mekanizmasına etki ederek FABP4 ün oluşundan, molekülün işlevsel etkileri incelenmiş ve neticesinde FABP4'ün enerji düzeylerindeki değişimleri dengelemek için NDPK ve ADK ile işlevsel birleşik bir yapı meydana getirdiği ve bu tespit edilen birleşik yapıyı fabkin hormonu diye tanımlamışlardır (Prentice ve ark., 2021).

Araştırmacılar, adipozlardaki üretilen enerjinin diğer dokulara ileterek uygun hormonal yanıtların harekete geçirmesini sağlayan uyarıların

araştırılmasıyla insülin üretimini kontrol eden farklı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir.

Yeni keşfedilen bu hormonun metabolizmadaki yükselişini önlediği zaman deney hayvanlarında diyabet türlerinin meydana getirdiği rahatsızlıkların ortadan kalktığını belirtmişlerdir (Prentice ve ark.,2019). Fabkin hormonu, enerjinin dönüşümüne bağlı olarak adipoz dokular tarafından meydana getirilen yeni bir kompleks yapıli moleküldür.

Yeni keşfedilen bu hormonun leptin ve insülin hormonlarındaki benzer şekilde diğer hormonların metabolik olayların entegre edilmesindeki moleküler özellikleri benzerdir.

Fabkin hormonu mevcut hormonların çalışma sisteminin aksine kendine özgü bir metabolizma çalışması ile işlev göstermektedir.

Fabkin hormonu dokuların dışındaki enerji iletimi sağlayarak hedef hücredeki işlevini devam ettirmek için başka bir alıcı aracılığıyla sistemi kontrol altına almaya çalışmaktadır.

Diabetes mellitus durumunda, adipositlerden salınan yeni tanımladıkları fabkin hormonun miktarındaki önemli artışa bağlı olarak pankreasta beta hücrelerinde salgılanan insülin metabolizmasına etki ederek beta hücrelerin fonksiyonlarının tahrip olmalarına sebebiyet vermektedir (Prentice ve ark., 2021).

Fabkin hormonu deney hayvanların üzerinde yapmış oldukları çalışmada diyabet üzerine çeşitli yollarla etki ederek diabetes mellitus hastalığın ortadan kalkabileceği, insan üzerinde de aynı durumun gözlemlenebileceği ve bu durumun insanlardaki diyabet türlerinde yen bir tedavi yöntemi için gelecek vaat etmekte olduğunu belirtmişlerdir (Prentice ve ark.,2019).

FABP4 ün yağ dokusunda biriken yağların lipolizi esnasında meydana geldiği ve buna bağlı olarak kandaki FABP4 seviyesindeki değişikliğin diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, metabolik sendrom ve obezite gibi birçok rahatsızlıklarla bağlantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir (Prentice ve ark., 2021).

Yaptıkları çalışmalardan elde ettikleri bulgular ışığında diyabete karşı yeni ve etkin bir tedavi yöntemini keşfederek hormonlar ve metabolik alanlarında önemli bir yeni bakış açısının meydana gelmesine imkan sunmuşlardır (Prentice ve ark.,2019).

3. KAYNAKLAR

- Chhabra DN. Lac operon On [Internet]. Biochemistry for Medics - Lecture Notes. 2013 [kaynak08 Haziran 2016]. Tarihinde adresinden erişildi: <http://www.namrata.co/lac-operon-regulation-of-gene-expression-in-prokaryotes/lac-operon-on/>
- Eron L, Block R. Mechanism of Initiation of Repression of In Vitro Transcription of the Lac Operon of Escherichia coli. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971;68(8):1828–32.
- Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(6):489.
- Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. Clin Med Insights Cardiol. 2015;8(Suppl 3):23–33.
- G S Hotamisligil RSJ. Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance Through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein. Science. 1996;274(5291):1377–9.
- Garin-Shkolnik T, Rudich A, Hotamisligil GS, Rubinstein M. FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues. Diabetes. 2014;63(3):900–11.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29(1):415–45.
- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol. Mayıs 2008;9(5):367–77.
- Hansen LH, Knudsen S, Sørensen SJ. The Effect of the lacY Gene on the Induction of IPTG Inducible Promoters, Studied in Escherichia coli and Pseudomonas fluorescens. Curr Microbiol. 1998;36(6):341–7.
- Hotamisligil GS. Enflamasyon ve metabolik bozukluklar. *Doğa*. 2006; 444 :860–867.
- Hotamisligil GS, Bernlohr DA. Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(10):592–605.
- Kaikaus RM, Bass NM, Ockner RK. Functions of fatty acid binding proteins. *Experientia*. 1990;46(6):617–30.
- Kulkarni RN, Brüning JC, Winnay JN, Postic C, Magnuson MA, Kahn CR. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. Cell. 05 Şubat 1999;96(3):329–39.

- Maeda K, Uysal KT, Makowski L, Görgün CZ, Atsumi G, Parker RA, vd. Role of the Fatty Acid Binding Protein mal1 in Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2003;52(2):300–7.
- Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty Acid Binding Proteins—The Evolutionary Crossroads of Inflammatory and Metabolic Responses. *J Nutr*. 2004;134(9):2464S–2468S.
- Makowski L, Hotamisligil GS. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(5):543–8.
- Miller JH, Klenk H-D, Rott R, Scott JR, Norrild B, Becht H, vd. Genetic analysis of the lac repressor. Berlin; New York: Springer-Verlag; 1980.
- Özcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee A-H, Iwakoshi NN, Özdelen E, vd. Endoplasmic Reticulum Stress Links Obesity, Insulin Action, and Type 2 Diabetes. *Science*. 15 Ekim 2004;306(5695):457–61.
- Prentice KJ, Saksi J, Hotamisligil GS. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses. *J Lipid Res*. 2019;60(4):734–40.
- Prentice KJ, Saksi J, Robertson LT, Lee GY, Inouye KE, Eguchi K, et al. A hormone complex of FABP4 and nucleoside kinases regulates islet function. *Nature*. 2021;600(7890):720–6.
- Prinsen CFM, de Bruijn DRH, Merckx GFM, Veerkamp JH. Assignment of the Human Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Gene (FABP4) to Chromosome 8q21 Using Somatic Cell Hybrid and Fluorescence in Situ Hybridization Techniques. *Genomics*. 1997;40(1):207–9.
- Prinsen CFM, Olde Weghuis D, Geurts van Kessel A, Veerkamp JH. Identification of a human heart FABP pseudogene located on chromosome 13. *Gene*. 1997;193(2):245–51.
- Queipo-Ortuño MI, Escoté X, Ceperuelo-Mallafre V, Garrido-Sanchez L, Miranda M, Clemente-Postigo M, vd. FABP4 Dynamics in Obesity: Discrepancies in Adipose Tissue and Liver Expression Regarding Circulating Plasma Levels. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e48605.
- Reinehr T, Stoffel-Wagner B, Roth CL. Adipocyte fatty acid-binding protein in obese children before and after weight loss. *Metabolism*. 2007;56(12):1735–41.
- Saltiel AR, Kahn CR. İnsülin sinyali ve glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesi. *Doğa*. 2001; 414 :799–806.
- Simón I, Escoté X, Vilarrasa N, Gómez J, Fernández-Real JM, Megía A, vd. Adipocyte Fatty Acid-binding Protein as a Determinant of Insulin Sensitivity in Morbid-obese Women. *Obesity*. 2009;17(6):1124–8.
- Storch J, Corsico B. The Emerging Functions and Mechanisms of Mammalian Fatty Acid-Binding Proteins. *Annu Rev Nutr*. 2008;28(1):73–95.

- Terra X, Quintero Y, Auguet T, Porrás JA, Hernández M, Sabench F, vd. FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):539–47.
- Varga T, Czimmerer Z, Nagy L. PPARs are a unique set of fatty acid regulated transcription factors controlling both lipid metabolism and inflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(8):1007–22.
- Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, Burks DJ, Ren JM, Previs S, vd. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature.* 26 Şubat 1998;391(6670):900–4.
- Zimmerman AW, Veerkamp JH. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2002;59(7):1096–116.