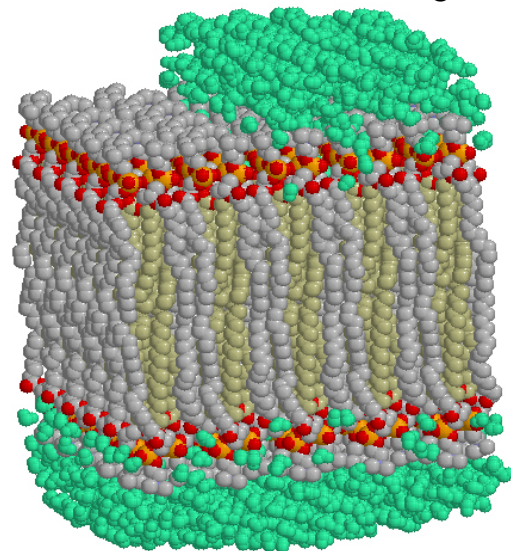


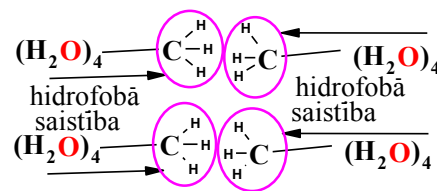
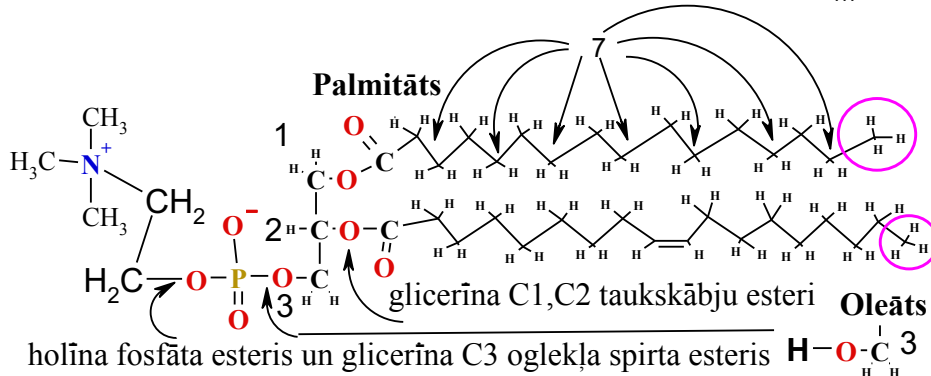
# Fosfo lipīdu holesterola stabilizēts dubult slānis membrānās

..... (-PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) fosfatidil holīna<sup>+</sup> MW=760.10 g/mol  
**Fosfo lipīdi** no membrānas masas ir 33.3% frakcija (1/3 daļa)  
 no kopējās masas 100%.

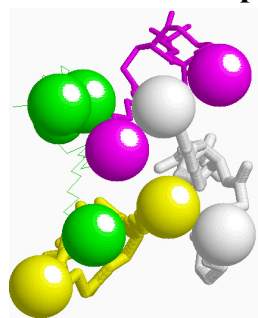
Londona mijiedarbības (Van der Vālsa) spēku enerģija kontakta punktā starp metilēna grupu >CH<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>C< ūdeņraža atomiem H-H ir vāja -2 kJ/mol. Pētījumi **lipīdu dubult slāņu membrānās fosfolipīdu** molekulās parāda lielu skaitu kontakta punktu tieši tādā kā zīmējumā pa labi **fosfatidil holīna** molekulās. Ūdens molekulu zaļie atomi pilnīgi izolēti abās dubultslāņu membrānas pusēs. **Fosfatidil holīna** molekulu MW=760.10 g/mol blīvs pakojums.



**holīns fosfāts glicerīns** 7 kontaktu punkti >CH<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>C<



7 kontakti taukskābēm starp palmitāta un oleāta metilēna grupām >CH<sub>2</sub>:2HC< divu ūdeņraža atomu Londona mijiedarbības (Van der Vālsa -2 kJ/mol) spēku enerģija ir E = -2•7•2 = -28 kJ/mol. Oleāta C18:1 **nepiesātinātā** divkārsa saite starp C atomiem ir cis izomērijā <C=C> (trans ir kaitīgi)!



- 1) Katru **fosfolipīda taukskābes** ogļūdeņraža **virkni** iekļauj trīs tuvākās kaimiņu virknēs kā zīmējumā **pelēka**, **dzeltēna** un **zaļa** ar kopējo enerģiju **fosfatidil holīnam** E<sub>I</sub> = 3•-28 = -84 kJ/mol. **Fosfatidil holīnam** ir divas ogļūdeņražu **virknēs** E<sub>II</sub> = 2•-84 = -168 kJ/mol.
- 2) Napolārās taukskābju astes ar divām metil grupām -CH<sub>3</sub> **interjerā** ir ciešā kontaktā trīs **ūdeņraža** atomi metil grupā, kuras saskaras kaimiņa **mono slānī** ar **hidrofobo** saites spēku -10 kJ/mol uz katru kontakta punktu. Sešu kontakta punktu **hidrofobo** saišu **Enerģiju** E = 6•-10 = -60 kJ/mol uz vienu dubultslāņa molekulu katrā pusē E<sub>hidrofoba</sub> = -60/2 = -30 kJ/mol.

Katrs viens fosfo lipīds membrānā izdala Londona mijiedarbības spēka enerģiju -2 kJ/mol uz 84 kontakta punktiem ir -168 kJ/mol, pieskaitot hidrofobo saišu enerģiju -30 kJ/mol summā ir E<sub>summa</sub> = -168 + (-30) = -198 kJ/mol uz **fosfatidil holīna** molekulu.

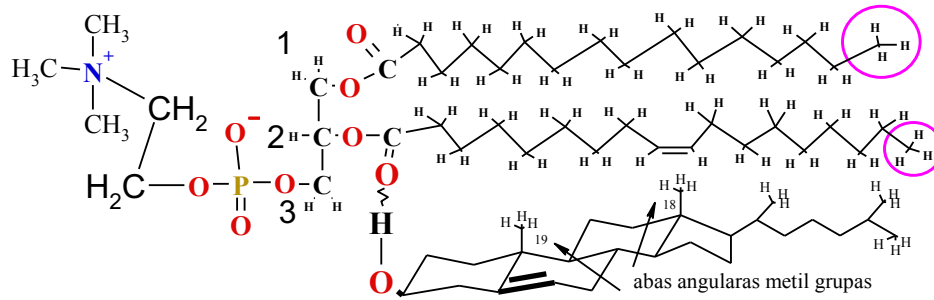
**Membrānas** fragmentā ir E<sub>valls</sub> = 200•-168 = -33600 kJ/mol Londonas mijiedarbības -Van der Vālsa spēku enerģija. Hidrofobo saišu enerģija -6000 kJ/mol starp dubultslāņa 100 taukskābju virkņu **metil grupām** -CH<sub>3</sub>.

**Fosfatidil holīna dubultslāņa membrānas** kompozīcija izolē divus **ūdens** molekulu šķīdumus un satur elektrisku dubultslāni uz virsmas ar pozitīvi lādētiem **holīna** slāpekļa N<sup>+</sup> atomiem un negatīvi lādētam **fosfāta** grupām PO<sub>4</sub><sup>-</sup>. **Fosfatidil holīna dubultslāņa membrānas** biezuma mērījumu vidējais lielums ir d = 56 Å vai 5,6 nm. Šādi nano ierīces izmēri veido dzīvo organismu membrānas **ūdens** molekulas izmērs 1,4 Å ietilpst **membrānas** biezumā 56/1,4 = 40 reizes. Ja mājas sienas biezums būtu līdzvērtīgs 40 cilvēka 1,7 m augumu izmēram, tad sienu biezums starp istabām būtu 68 m un mājas durvis būtu 68 m gari tuneļi sienās.

**Lipīdu dubult slāņu membrānas ne ūdens interjers** ir necaurlaidīga **izolējoša šūnu siena ūdens** vides **nodalījumu komponentiem** molekulām un **šķīdumiem**: **sāļiem** un **šķīstošajām organiskajām** vielu molekulām. Līdzīgi kā māju sienas nodala istabas. Lai nokļūtu istabās mēs lietojam durvis, bet **membrānas** ir aprīkotas ar **transporta** un **signālu pārnese** enzīmiem—olbaltumvielām: akvaporīni H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, CO, NO, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, Protonu H<sup>+</sup> kanāli, bikarbonātu kanāli HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, nātrija Na<sup>+</sup>, kālija K<sup>+</sup>, magnija Mg<sup>2+</sup>, kalcija Ca<sup>2+</sup>, hlorīda Cl<sup>-</sup> joni, cukuri Glc, Gal, Man, 21 aminoskābe un citas vielas bioloģiskajos **ūdens šķīdumos**. Organiski regulētas atvērtas termodinamiskas sistēmas cauri šūnu membrānām organizē dzīvību organismos. Tas ir mūsu studiju mērķis.

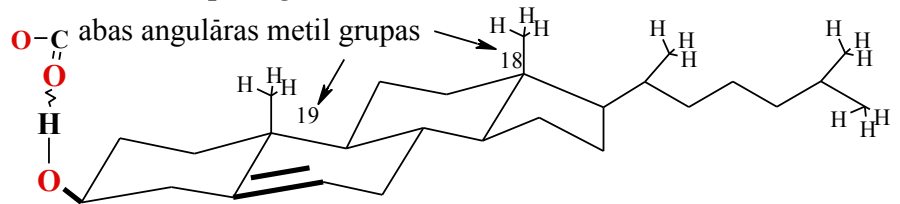
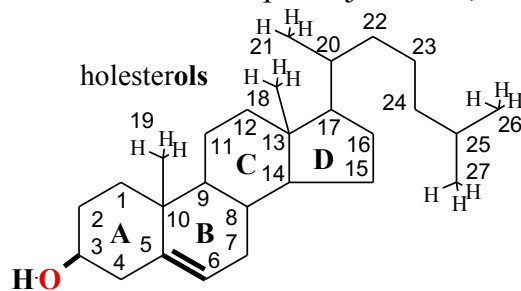
1. 1/3 masas daļa šūnu un organellu **membrānās** veido **fosfolipīdi** kā **Fosfatidil holīns**. Saistīšanās enerģija **fosfolipīdos**  $E_{\text{bound}} = -198 \text{ kJ/mol}$  padara **membrānas** šķidrās tā pēc var tikt mehāniski noārdītas, kā šķidrums, piemēram, spiediena, gravitācijas dēļ un mehānisku kustību iespaidā.

**Holesterola** saturs padara **membrānas** cietākas un lokanākas novēršot to saplīšanu un sekojošu šūnas satura izplūšanu: **ūdens** molekulu un **šķīduma sastāvdaļu**: sāļu un izšķīdušo organisko vielu molekulu.



2. **Membrānas** otro trešdaļu masas daļu veido 27 oglekļu stēriska (telpiska) ogļhidrātu rāmja **lipīds** - **holesterola** molekula: Četri stereoīda oglekļa riņķi apzīmēti **A, B, C** un **D**. Metil grupas 18 un 19 ir angulāras (leņķiskas) metil  $-\text{CH}_3$  grupas, starp oglekļa atomiem dubultsaite  $>\text{C}=\text{C}<$

pozīcijā 5 un 6, bet spirta grupa **HO-** pie oglekļa 3 veido ūdeņraža saiti  $>\text{C}=\text{O} \dots \text{HO}-$  ar



tauskābes karboksila grupas skābekli. Leņķiskās metil  $-\text{CH}_3$  grupas ar oglekļu numerāciju 18 un 19 kopā ar rīkstes V veidu

žuburu astē ir labas atskabargas ogļūdeņražu virkņu sajūgšanai **membrānā**.

**Holesterols** **steroīds** padara **membrānas** nesaplēšamas, lokanas un novērš šūnu satura iztecēšanu.

**Holesterola/fosfo lipīdu** molu attiecība C/PL sarkano asins ķermenīšu – eritrocītu membrānās cilvēkā ir norma lielumu robežās no 0.9 līdz 1.0

(publicēts pirmo reizi 1978 gadā atsaucēs žurnālā „Cellular Biochemistry” 2004 V8, 4, p 413-430).

Ja holesterola saturs samazinās līdz 0,5= C/PL, tad membrānas plīst un šūnas saturs iztecēs, bet ja holesterola saturs palielinās līdz 1,5= C/PL, tad membrāna kļūst cieta, neelastīga un aizspiež kanālus, akvaporīnus, bet receptorus padara neaktīvus bez konformācijas izmaiņas iespējām.

**Membrānas** kopējo masu **100%** veidojošās trīs sastāvdaļas **I, II, III**

**I)** 1/3 daļu veido **fosfolipīdi**, kuru masas daļa **membrānā** ir 33.3%;

**II)** otro 1/3 daļa **holesterols**, kura masas daļa **membrānā** ir 33.3%;

**III)** trešo 1/3 daļu **membrānas** sastāda **integrālās olbaltumvielas**, kuru masas daļa **membrānā** ir 33.3%.

Četru veidu **membrānas integrālās olbaltumvielas** ir:

1. **Imunoglobulīns** - **antiviela** svešķermeņu atpazīšanai un saistīšanai, lai aizvāktu no saimnieka ķermeņa. **Asins** grupas **A, B, AB, 0** ar **O**-glikozīda saiti **imunoloģiskie determinanti** piestiprināti ekstra celulārā telpā vērsta pret leukocītu-skeneriem saimnieka molekulu atpazīšanai, tie ir svešķermeņu savācēji – dezaktivētāji cilvēkā.

2. Šūnu **struktūru** veidojošie bloki **citoskeletoni** un strukturālās **integrālās membrānu olbaltumvielas**;

3. **Transporta enzīmi** (**kanāli**) **integrālās membrānu olbaltumvielas**, 20% veido **akvaporīni** ( $\text{H}_2\text{O}, \text{O}_2, \text{NO}$ );

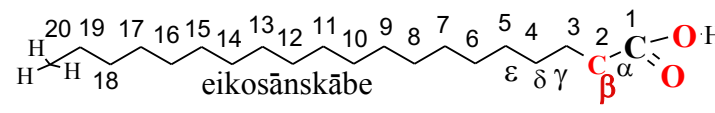
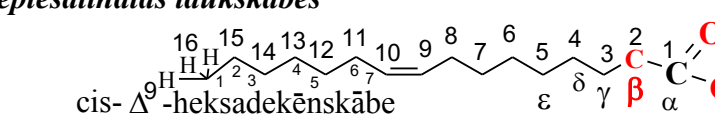
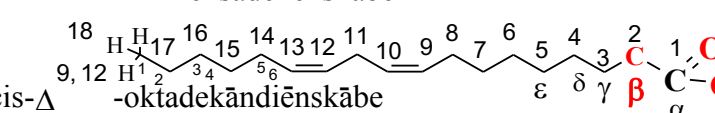
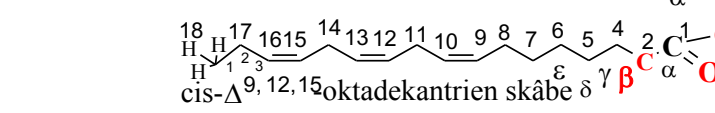
4. **Receptori enzīmi** (**integrālās membrānu olbaltumviela**) **signālu pārnese** ceļvežu **sastāvdaļas** bioloģiskai komunikēšanai šūnas iekšpusē, starp šūnām un vai audiem vai orgāniem, kā arī starp dzīvjiem organismiem.

# Tabula I.2

Glicerīns LIPĪDĪ

# Lipīdu klasifikācija

	Lipīdi	Funkcijas
Taukskābes	Metaboliskā degviela; citu lipīdu klašu komponenti - sastāvdaļas	
Triglicerīdi	Galvenā <u>taukskābju</u> un ķīmiskās enerģijas uzglabāšanas forma	
Fosfolipīdi	Membrānas sastāvdaļas; arahidonskābes izejviela <u>eikosanoīdu</u> sintēzei; inozitola tri fosfāta un diglicerīdu saistīšana signālu pārņemšanai membrānu iekšpusē(citosolā)	
Sfingolipīdi	Membrānas sastāvdaļas iestarpinātas un vērsta ekstra celulārā telpā imunoloģisko determinantu molekulu piesaistei	
Holesterols	Membrānas sastāvdaļas 1/3 masas daļa; izejviela <u>žults skābei</u> un <u>steroīdu hormoniem</u>	
Žults skābes sāļi	Lipīdu gremošana un absorbcija; galvenais produkts <u>holesterola</u> metabolismā	
Steroīdu hormoni	Intercelulāra (starpšūnu) signālu pārņemšana, kas regulē gēnu ekspresiju mērķa šūnās	
Eikosanoīdi	Fizioloģisko funkciju regulēšana: prostaglandīni, tromboksāni, leukotriēni, prostaciklīni	
Vitamīni <b>KEDA</b>	Redze <b>A</b> ; $Ca^{2+}$ metabolisms <b>D</b> ; antioksidants <b>E</b> ; asins sarecēšana <b>K<sub>1</sub></b> ;	
Ketonu ķermenīši	kaulu fosfo apatītu $Ca_3P_3O_{10}OH$ pareizas struktūras kalcija $Ca^{2+}$ jonu koenzīms <b>K<sub>2</sub></b>	
	Metaboliska degviela	

Tabula I.3 dažas - dabiskas taukskābes.	C atomi	Struktūra formulas.	IUPAC nosaukumi	Nacionālie nosaukumi	k.p(°C)
<u>palmu eļļa</u>	16C	$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$	heksa dekān skābe	palmitīn skābe	63
<u>Griekīski Stear tauki</u>	18C	$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$	okta dekān skābe	stearīn skābe	70
<u>Arachis zemes rieksti</u>	20C		eikosānskābe	arahīn skābe	77
<b>Nepiesātinātās taukskābes</b>					
<u>Palmu eļļa</u>	C <sub>16:1</sub> n-7		cis- $\Delta^9$ -heksadekēnskābe	palmitoleīn skābe $\omega$ -7	-1
<u>Latīniski oleum eļļa</u>	C <sub>18:2</sub> n-6		cis- $\Delta^{9,12}$ -oktadekāndiēnskābe	linoleīn skābe <b>neizstājamā</b> $\omega$ -6	-5
<u>Latīniski linum lins, un oleum eļļa</u>	C <sub>18:3</sub> n-3		cis- $\Delta^{9,12,15}$ -oktadekantriēn skābe	$\alpha$ -linoleīn skābe <b>neizstājamā</b> $\omega$ -3	-11

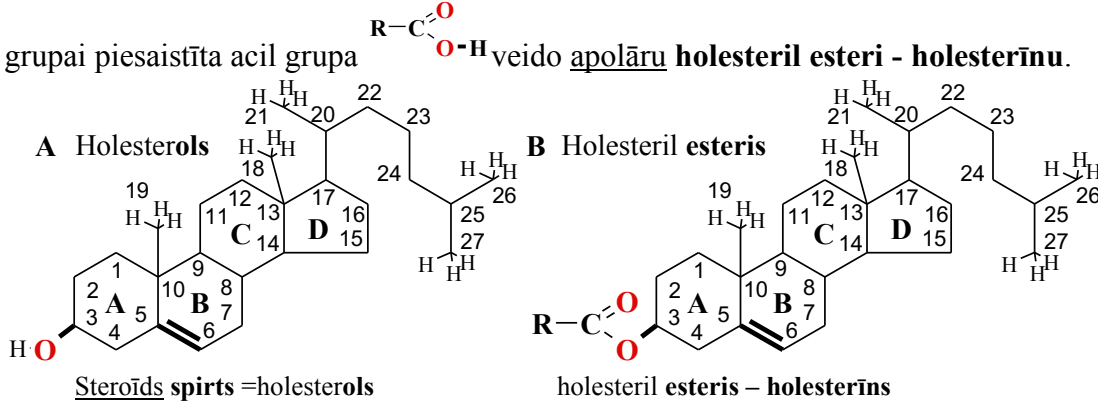
Omega nepiesātinātās taukskābes uzskaita sākot no metil  $H_3C-$  grupas. **Neizstājamās** ir  $\omega$ -6 un  $\omega$ -3

Nacionālie nosaukumi	Apzīmējumu sistēmas				
	Skaitliskā	$\Delta$	n	C:=	$\omega$
<b>Palmitāts</b>	16:0				
<b>Palmitoleāts</b>	9—16:1	16:01 $\Delta$ 9	16:1n-7	16:01	$\omega$ -7
<b>Linoleāts</b>	9,12—18:2	18:02 $\Delta$ 9,12	18:2n-6	18:02	$\omega$ -6
<b><math>\alpha</math>-Linolenāts</b>	9,12,15—18:3	18:03 $\Delta$ 9,12,15	18:3n-3	18:03	$\omega$ -3

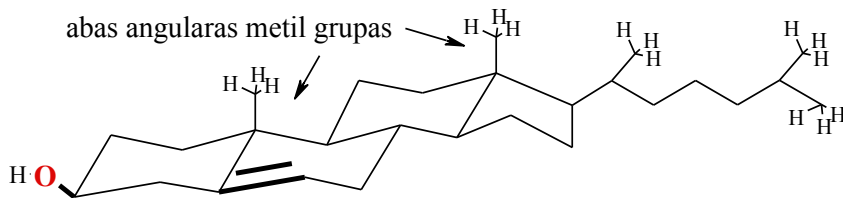
**Holesterola transportā** uz holesterola nabadzīgajām ārējām mitohondrijas membrānām (OMM) iesaistītas **holesterola transporta** olbaltumvielas **StAR**. Tad uz iekšējās mitohondrijas membrānas (IMM) iesākas steroīdu ģenēze Citohromā P450scc (CYP11A1) pārvēršot holesterolu par pregnenolonu. Akūtā steroido ģenēzes atsauce regulējas ar **holesterola piegādi** no OMM uz IMM, pieslēdzoties caur steroido ģenēzes akūtās regulācijas olbaltumu **StAR** (steroidogenic acute regulatory **StAR** protein). Hronisku steroido ģenēzes kapacitāti nosaka ar CYP11A1 gēnu transkripciju. **StAR** mutācijas izraisa iedzimtu lipoīdo adrenālo hiperplāziju (pieaugumu), ar neesošu steroido ģenēzi, potenciāli letālu sāļu zudumu, un 46,XY seksa reversu. **StAR** mutācijas sākumā izjauc vairākas, bet ne visu steroido ģenēzi; zema līmeņa **StAR**-neatkarīgā steroido ģenēze izzūd vēlāk dēļ šūnu bojājumiem, ko izskaidro klīniskie izmeklējumi. Reta P450scc mutācija izraisa līdzīgu sindromu. Šis pārskats attiecinā šos agros soļus steroīdu biosintēzēs.

Holesterols ar hidroksila grupu **HO-** sastāda 1/3 membrānas masas daļu. Holesteril esteris kā holesterola spirta

grupai piesaistīta acil grupa  $R-C(=O)-O-H$  veido apolāru holesteril esterī - holesterīnu.



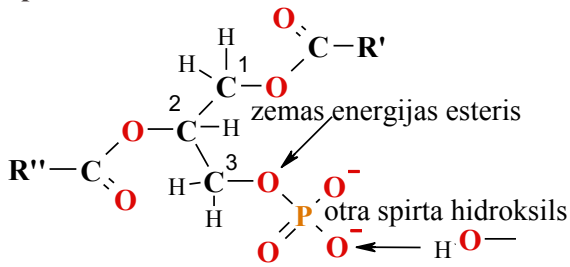
Holesteril esteris-holesterīns tiek uzkrāts un noglabāts aknās un ekstra hepatiskās (leikocītu, makrofāgu) šūnās kā mazi lipīdu pilieniņi.



**A. Holesterols.** Četri cikli steroīdā apzīmēti ar **A, B, C** un **D**. Metil grupas-**CH<sub>3</sub>** apzīmētas ar 18 un 19 tiek sauktas par angulārām (leņķiskām) metil grupām. Raksturīga ir dubultsaite  $>C=C<$  starp oglekļa atomiem 5 un 6 bet spirta grupa **HO-** pie oglekļa 3.

**B. Holesteril esteris.** Acil grupa ir piesaistīta spirtam **HO-** ar zemas-enerģijas estera saiti **-O-**.

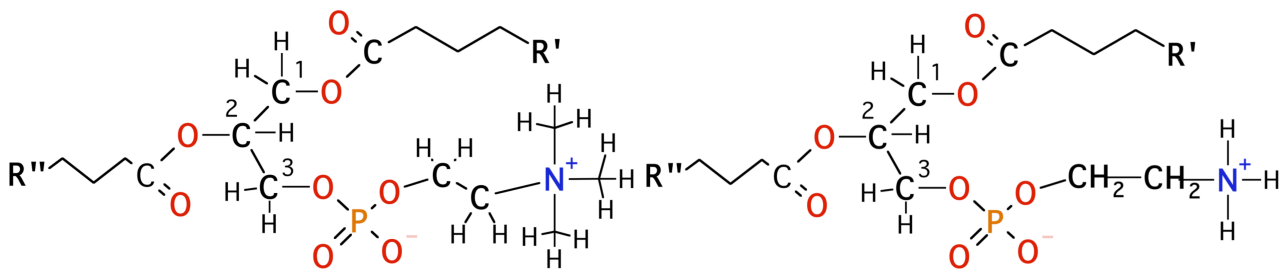
Steroīdu hormoni veidojas no holesterola tieši saņemtu no lipoproteīniem vai lipokalīniem, kuri iekļūst šūnā endocitozē ar receptoru starpniecību. Endo - lizosomās, holesterols atdalās no holesterola esteriem ar lizosomālo skābes lipāzi (lysosomal acid lipase LAL; traucējumi Wolmana slimībā) un eksportēti ar Niemana-Pik tipa C (NPC) olbaltumvielām (traucējumi NPC slimībā). Šīs slimības raksturīgas ar akumulētu holesterolu un holesterola esteri vairākos šūnu tipos. Mehānisms ir zināms kā trans-citoplazmas holesterola transports, iespraukšana membrānā un izvilkšana no membrānas ar lipokalīnu olbaltumiem. Holesterola esteri un "brīvais" holesterols enzimatiski interkonvertējas lipīdu pilienos.



#### **zīmējums I.4. Fosfatidāts.**

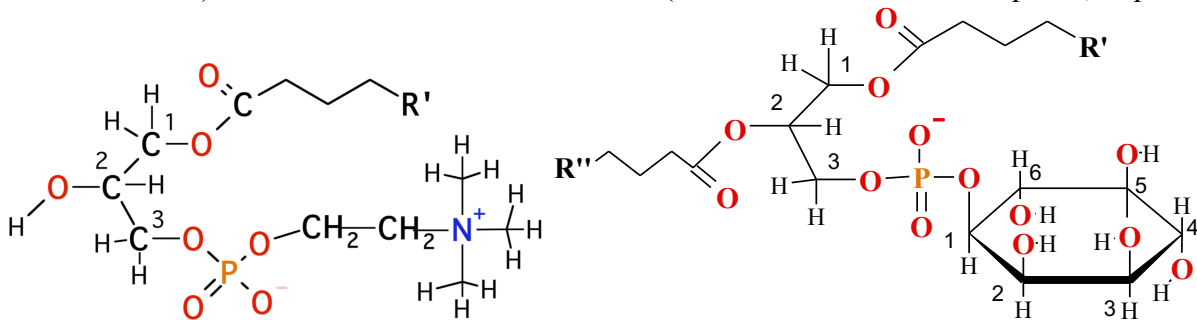
Acil grupas ir piesaistītas esteri piesaistēs pie C 1 un C 2 bet fosfāts ir piesaistīts estera saitē pie C 3. Esteru saites ir zemas-enerģijas saites.

ar otru hidroksila grupu **HO-** otra estera saite **-O-**



lecitīns (fosfatidil **holīns<sup>+</sup>**)

kefalīns (fosfatidil **etanola amīns<sup>+</sup>** pH=7,36 protonēts **H<sup>+</sup>**)



**Lizofosfatidil holīns<sup>+</sup>**

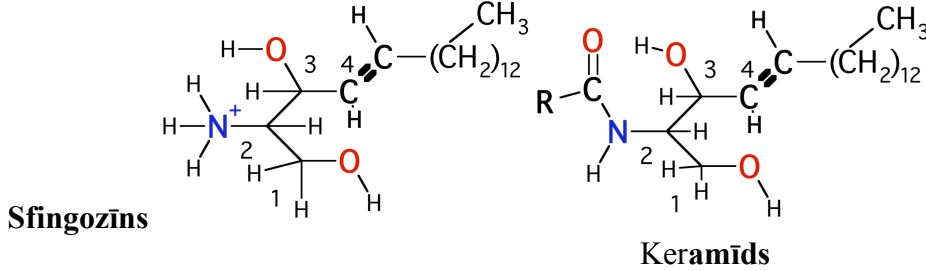
Fosfatidil **inozītols**

**zīmējums I.4. Glicerolipīdu pārstāvji.** Nesistemātiskais fosfatidil holīna nosaukums ir lecītīns.

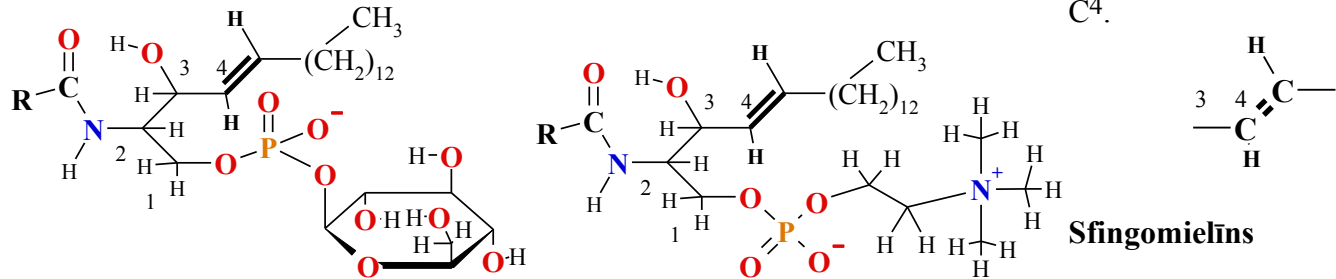
Viena-alkil fosfolipīds trombocītu aktivēšanas faktorā satur alkil grupu piesaistītu ar ētera saiti pie C 1 oglekļa atoma. Pārējie **glicerolipīdi** satur acil grupas  $R-C(=O)-O-H$  piesaistīta spirta grupai **HO-** pie C 1.



**B. Sfingolipīdi** veidoti no **sfingozīna** - aminospirta diola.



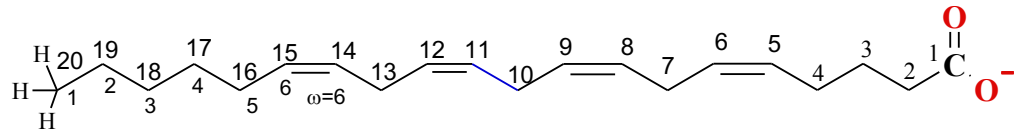
**ZĪMĒJUMS I.5. Sfingozīns un sfingolipīdu pārstāvji.** Sfingozīns ir C18 savienojums ar hidroksila grupām —OH pie C<sup>1</sup> un C<sup>3</sup>, amino grupu —NH<sub>3</sub><sup>+</sup> pie C<sup>2</sup> un trans divkāršo saiti = pie C<sup>4</sup>.



**Glikozil keramīds (cerebrozīds) oligo saharīda keramīds (gangliozīds)**

Arahidonskābes sāls arahidonāts ir **fosfatidil holīna** taukskābju esteru komponents šūnu membrānās

Četri **Eikosoīdi** veidojas enzimatiskā arahidonāta peroksidācijā pēc fosfolipīda hidrolīzes saplēstā membrānā. **prostaglandīni (PGs)**, **prostaciklīni (PGIs)**, **tromboksāni (TXs)** un **leikotriēni (LTs)**.



**Neaizstājama** ω=6 taukskābe ar 20-oglekļiem virknē (Grieķiski *eikosil* , "divdesmit") ar 4 cis dubult saitēm.

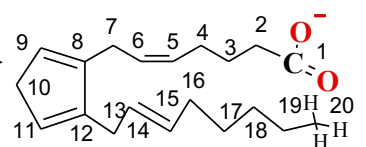
Gandrīz visas dzīvnieku šūnas izņemot eritrocītus producē vienu vai vairākus **eikosoīdus**: **PGA<sub>2</sub>**, **PGE<sub>1</sub>**, **PGE<sub>2</sub>**, **PGE<sub>3</sub>**, **PGF<sub>2α</sub>**, **PGD<sub>2</sub>**, **PGH<sub>2</sub>**, **TXA<sub>2</sub>**, **TXB<sub>2</sub>**, **PGI<sub>2</sub>**, **LTE<sub>4</sub>**.

Arahidonāta enzimatiska transformācija sākas Ciklo-Oksigenāzē COX ar šķērssienu starp C<sup>8</sup> —C<sup>12</sup>. Tas ir mērķis pretiekaisuma un asiņu pret sarecēšanas zālēm kā: aspirīns, ibuprofēns, tailenols, paracetamols, varfarīns,



kuri bloķē šķērssienu veidošanos starp C<sup>8</sup> —C<sup>12</sup>. =>

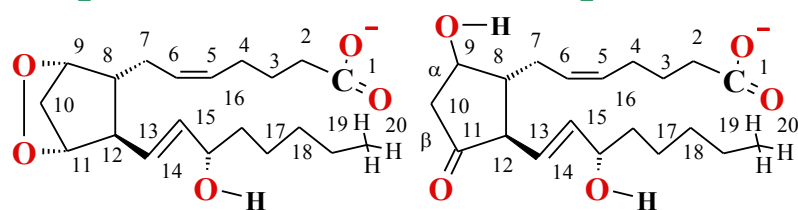
Pēc šķērssienu starp C<sup>8</sup> —C<sup>12</sup> COX hēma dzelzs(III) **Fe<sup>3+</sup>** ar donora akceptora saiti adsorbēto radikāla **singleta** molekulu **••O••O••** producē pirmo **eikosoīdu**.



**PGH<sub>2</sub>** COXI enzīmā

un **PGD<sub>2</sub>** COXII enzīmā

Šķērssienu saistītā C<sup>8</sup> —C<sup>12</sup> arahidonāta



peroksidācija sākas pie C<sup>9</sup> un C<sup>11</sup> **••O••O••** ar sekojošu C<sup>15</sup> peroksidāciju producējot hidroksila grupu —OH.

**Prostaglandīna** molekulas producē iekaisuma fizioloģisku reakciju organismā kā piepampumu traumētajos audos ar stiprām sāpēm.

**Tromboksāns** ir asins sarecēšanas iniciējošais faktors noslēdzot bojātos asins vadus.

Ar pretiekaisuma un asiņu pret sarecēšanas zālēm: aspirīnu, ibuprofēnu, tailenolu, varfarīnu, paracetamolu kuri bloķē šķērssienu veidošanos starp C<sup>8</sup> —C<sup>12</sup>, notiek molekulu veidošanās kā:

**prostaglandīni** un **tromboksāni** un neizraisās

iekaisums fizioloģiska reakcija organismā kā piepampums traumētajos audos ar stiprām sāpēm , tā pat neinicijējas trombu veidošanos asins vadus.

Simptoms: piepampums traumētajos audos ar stiprām sāpēm izzūd,

Simptoms: asins sarecēšana asins vadus neveidojas.

Lipīdu **peroksidēšana** ir vides piesārņojuma veidoto radikālu iniciēta ķēdes reakciju ar daudz skaitlīgu reaktīvu toksisku paralēlo produktu rašanos. Iespējamā **ķēdes** paralēlo reakciju shēma ir aprakstīts sekojoši:

Svarīgi zināt, ka **ūdens** vide plus **O=O** satur **peroksidēšanās** piesārņojuma aģentus: **metāla<sup>(n)+</sup>** jonus, lielas enerģijas jonizējošos arī radioaktīvo starojumu **~hv**.

Sāksim ar arahidon skābes sāli 4 divkāršo saišu = ω6 taukskābe eikosanoīds membrānas dubultslānī:

Izšķīdušā skābekļa **O=O** oksidējošais spēks ir stiprs un ir konsekventi darbīgs, kurš **Iniciē** dzīvo organismu ķermeņos divus dažādus ķēdes reakciju faktorus (**1.**, **2.**) un to aktivitāte atkarīga no aģentu koncentrācijas: Elpojot tīru skābekli **O=O** oksidatīvā stresa peroksidēšanās risks vides piesārņojuma dēļ palielinās piecas reizes.

(1) Radikālu **R•** veidošanās

**1.** Radikālu **R•** veidošanās no organiskas molekulas **RH** ar **metāla<sup>(n)+</sup>** jonu kā **oksidantu** (**Fe<sup>3+</sup>**, **Mn<sup>4+</sup>**, **Cu<sup>2+</sup>**, utt.).

**R-O-O-H** + **metal<sup>(n)+</sup>** (kurš atrauj **H<sup>+</sup>** un **e<sup>-</sup>** pie **Oksidanta**) => **peroksīds R-O-O•** + **metal<sup>(n-1)+</sup>** + **H<sup>+</sup>**

**2.** Radikālu **R•** veidošanās no izejvielas **RH** skābekļa **O=O** klātbūtnē **lielas enerģijas jonizējošs starojums ~hv**

homolītiski sadala **R-H** par **H•** un **R•** elektronu pāri divos brīvos elektronos •• pie radikāliem **H•** un **R•**. **R-H + ~hv => R• + H•**; līdzīgi kā **metāla** jons **Oksidants** ūdeņraža jons pievienojis elektronu **H<sup>+</sup>+e<sup>-</sup>=H•** radikāls.

(2) **Pavairošana** (jaunu radikālu **R•** un **R-O-O•** producēšana):

**peroksīds R-O-O•** + **R-H** => **peroksīds R-O-OH** + **R•**

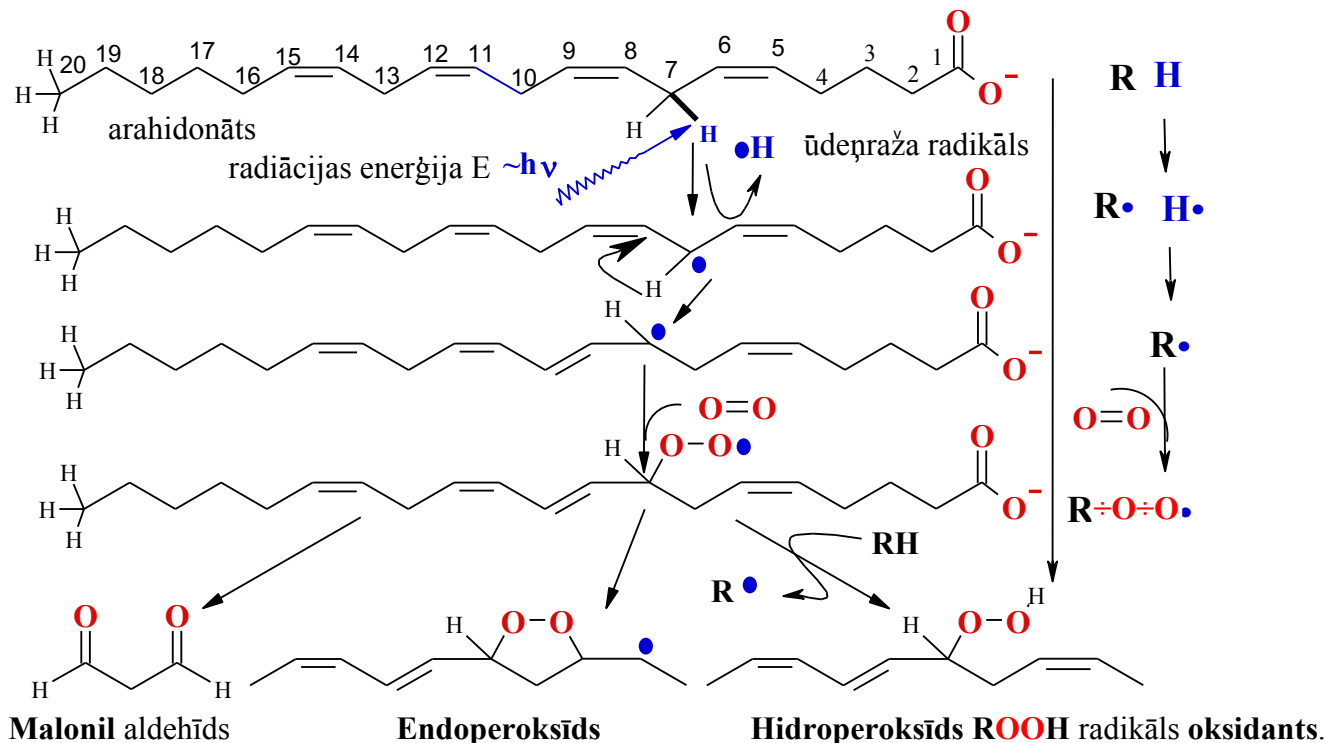
**R•** + **O=O** => **peroksīds R-O-O•**, utt.

(3) **Ķēdes reakcijas apaušanās** (radikālu **R•** rekombinēšanās pievilkšanās un savienošanās):

**peroksīds R-O-O•** + **peroksīds R-O-O•** => **peroksīds R-O-O-R** + **O=O**

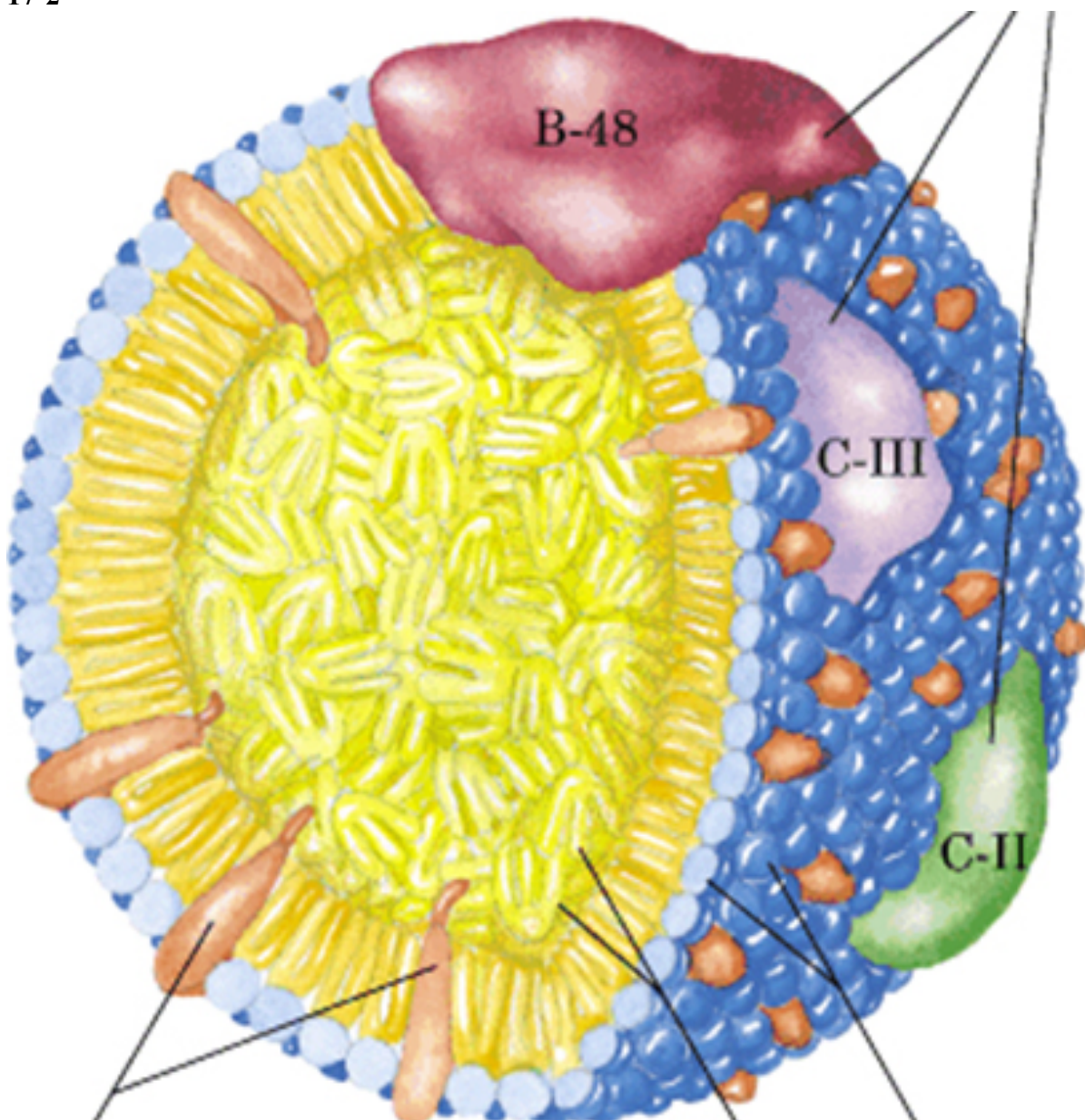
**peroksīds R-O-O•** + **R•** => **peroksīds R-O-O-R**

**R•** + **R•** => **R-R**



**zīmējums I. 5. Lipīdu peroksidēšana.** Reakcija veidojot radikālus **R•** sākas ar lielas enerģijas jonizējošo starojumu **~hv**, ar smago metālu joniem **metal<sup>(n)+</sup>**.

Malonil aldehīda avots ir taukskābes ar **3** vai vairākām **>3** divkāršām saitēm. To lieto kā mēru lipīdu **peroksidēšanai** kopā ar etānu no terminālā 2-oglekļa ω3 taukskābēs un pentāna no termināla 5-oglekļa ω6 taukskābēs.



**Hilomikrona molekulārā struktūra.** Virsmas slāni veido **fosfolipīdu- holesterola** komplekss ar lādētām **galvas grupām** vērstām uz āru ūdens fāzē. **Triacilglicerīdi** iestarpināti **dzeltenajā interjerā** sastāda vairāk kā **80%** no masas. Daži **apolipoproteīni** kuri izvirsās no virsmas **B-48, C-III, C-II** darbojas kā signālmolekulas uzņemot un metabolizējot **lipoproteīnu pūslīšu** saturu. **Hilomikronu pūslīša** diametrs ir robežās no **100 nm** līdz **500 nm** un satur līdz pat **10<sup>6</sup>** miljons molekulām **tauku, holesterīna,**

**Holesterols**

**Triacilglicerīdi un Holeseril esteri**

**Fosfolipīdi** līdzīgi molekulas kā **fosfatidil holīna**

**Hilomikronu atlikumi** ar izlietotiem **triacilglicerīdiem**, bet vēl ar **holesterolu** un **apo lipoproteīniem** cirkulē **asinīs** līdz **aknām**, kur **endocitozē** ar **receptoru** piesaistot **apolipo proteīnus** pārstrādājas.

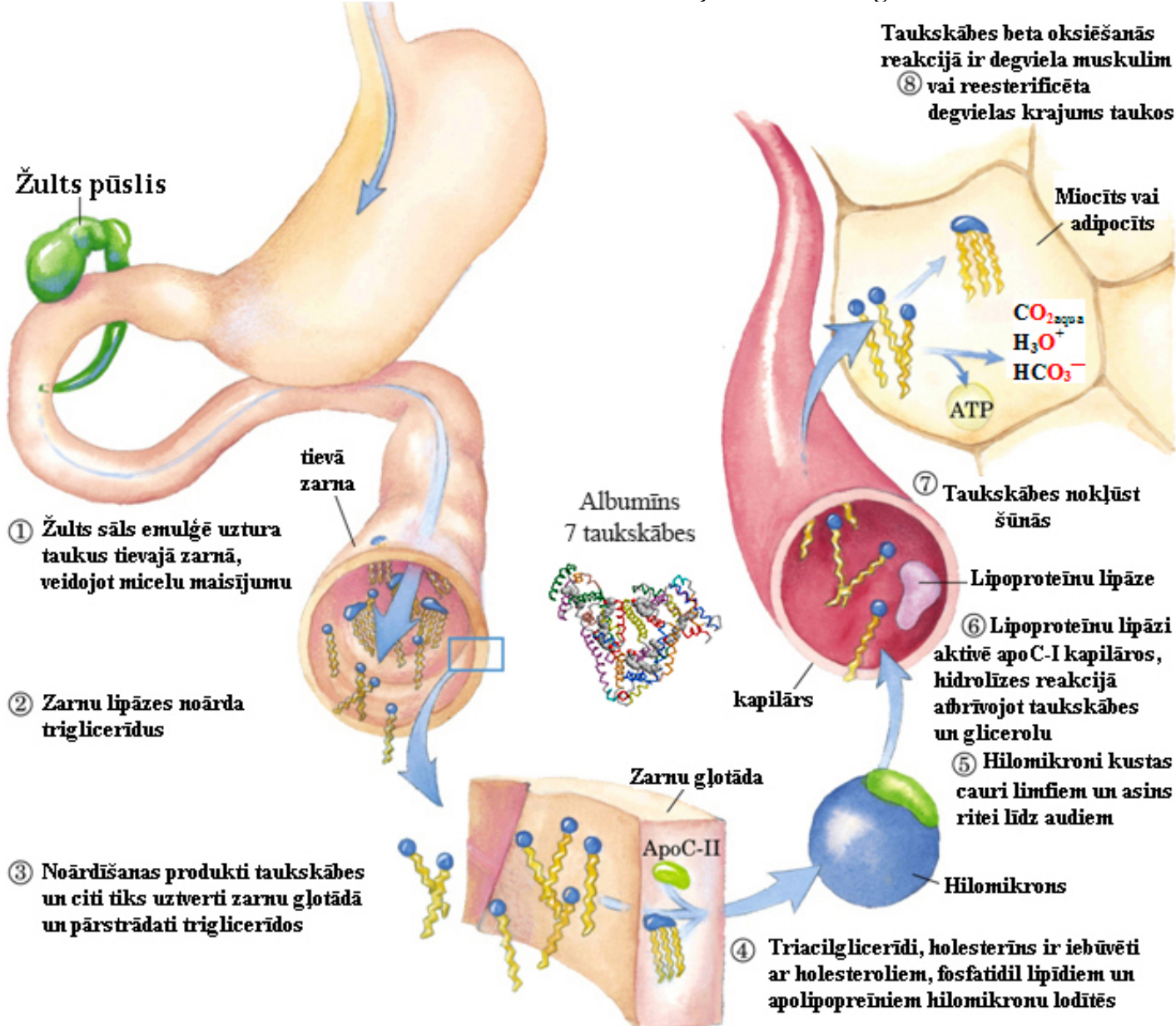
**Triacilglicerīdi** iekļūstot **aknās** tādā ceļā **oksidējas** producējot enerģiju un priekšvēstnešus **ketona ķermeņiņu** sintēzei, kā aprakstīts bioķīmijas studijās. Kad uzturs satur vairāk **tauskābes** pārākumā, tad **pārvērš** tās **triacilglicerīdos**, kurus sapako ar specifiskiem **apo lipoproteīniem** **ĻZBL, ZBL**. **ĻZBL, ZBL** transportē **asins** plazma līdz **adipozām šūnām**, kurās **triacilglicerīdi** tiek noglabāti **lipīdu pilieniņos** **adipocītu** citosolā.

**Holeseril esteri** un **holesterols** metabolizējas par **ABL** pūslīšiem, kurus uzņem **aknu** un **ekstra hepatiskās** šūnas.

**Sešas asins plazmas lipīdu transporta formas - lipoproteīnu pūslīši-lodītēs un lipkalīnos**

<p><b>Albumīns</b> 7 taukskābju un <b>ūdenī</b> nešķīstošu zāļu molekulu transports <b>hilomikroni</b> Grieķiski Hylē - nozīmē <b>viela</b> <b>hilomikrons</b> - <b>viela mikrona izmērā</b></p>	<p>80...200 nm</p>	<p>28...70 nm ļoti zema blīvuma</p>	<p>20...25 nm zema blīvuma</p>	<p>8...12 nm augsta blīvuma</p>
		<b>lipoproteīni ĻZBL</b>	<b>lipoproteīni ZBL</b>	<b>lipoproteīni ABL</b>





**zīmējums Uzturvielu lipīdu pārstrāde mugurkaulniekos.** Gremošana un uzturvielu lipīdu absorbcija notiek tievajā zarnā, un taukskābes atbrīvojas no triacilglicerīdu esteriem un tiek nogādātas muskuļu un adipozo šūnu audiem astoņos soļos, kā aprakstīts tekstā.

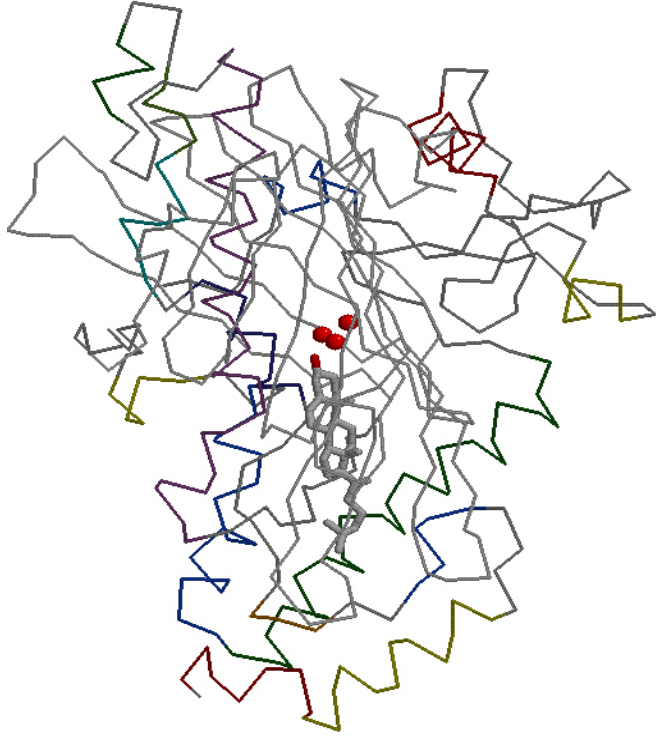
**Lipāzes** produkti (solis (1)) difundē epitēlija šūnu pārklātajā zarnu virsmā (zarnu mukoze) (solis (3)), kurā produkti pārvēršas **triacilglicerīdos** un kopā ar uztura **holesterolu** un lipoproteīniem sapakojās **hilomikronu** agregātu lodītēs-pūslīšos (zīm. 17-2; skatīt zīm. solis (4)), kuri satur līdz pat miljoniem ( $10^6$ ) molekulām.

**Apolipoproteīni** ir **lipīdus saistošas olbaltumvielas** **asins** plazmā, atbildīgi par **triacilglicerīdu**, **fosfolipīdu**, **holesterola** un **holesteril esteru** transportu starp orgāniem. **Apolipoproteīni** ("apo" apzīmē **olbaltumvielu** tās **lipīdu** brīvā formā) izvijās cauri atsevišķu lipīdu molekulārām daļiņām, vidū lodveida agregāti no hidrofobiem lipīdiem un uz virsmas hidrofilām olbaltumvielu sānu virknēm kā arī ar lādētām lipīdu galvas grupām. Lipoproteīnu lodīšu metabolizēšanās pārvērtību ceļi sākas ar **hilomikroniem** un viszemāko blīvumu. Metabolizējoties blīvums pieaug no **ļoti zema-blīvuma lipoproteīniem (LZBL)** līdz **augsta blīvuma lipoproteīniem (ABL)**, ABL esterificē saistot izspraukušos izcilni holesterola molekulu, kura izspraukusies membrānas virspusē un nešķīst ūdenī. Tādējādi attīrot asinsvadu sienu no aterosklerozes.

**Lipoproteīnus** saista **receptori** uz akceptoru šūnu virsmas. Zarnās uztura lipīdi nonāk **hilomikronos**, kuri ar **apo lipoproteīnu C-II (apoC-II)** no zarnu mukozas cauri limfātiskai sistēmai iekļūstot **asins** plazmā piesaistās **PS\*** (fosfo lipāzei) un adipoziem audiem ( solis (5)). Kapilāros šādos audos **ekstra celulārās lipoproteīnu lipāzes** aktivē ar **apoC-II** hidrolizē **triacilglicerīdus** par **taukskābēm** un **glicerīnu** (solis(6)), kuri iekļūst mērķaudu šūnās (solis (7)). Muskuļos **taukskābes oksidējas** producējot  $\text{CO}_{2(aqua)}$ ;  $\text{H}_3\text{O}^+$ ;  $\text{HCO}_3^-$  un ATP molekulas bagātas ar **enerģiju** dzīvības procesu uzturēšanai, bet adipozos audos reesterificējas uzkrājoties kā **triacilglicerīds** (solis (8)) **tauku pilieniņos**.



# Lipokalīnu holesterols, steroīdu hormonu, vitamīnu K, E, D, A transports ūdenī



**OSBP** (oxy-sterol binding protein) oksi-sterola transporta olbaltums iesaistīts holesterola metaboliskajā transportā starp membrānu virsmām izlādē un ielādē to membrānā, tā uzturot homeostāzes 33.3% masas daļu 1/3 of 100% membrānas kompozītajā materiālā. **lipokalīnam** līdzīgs **OSBP** mehānisms ir retinola **ORPs** un citi **lipokalīni** A,K,E,D vitamīnu transporta olbaltumi. Cilvēkā ir 12 **OSBP** izoformas. Izoforma **OSBP4** uzlādēta ar holesterolu attēlota zīmējumā.

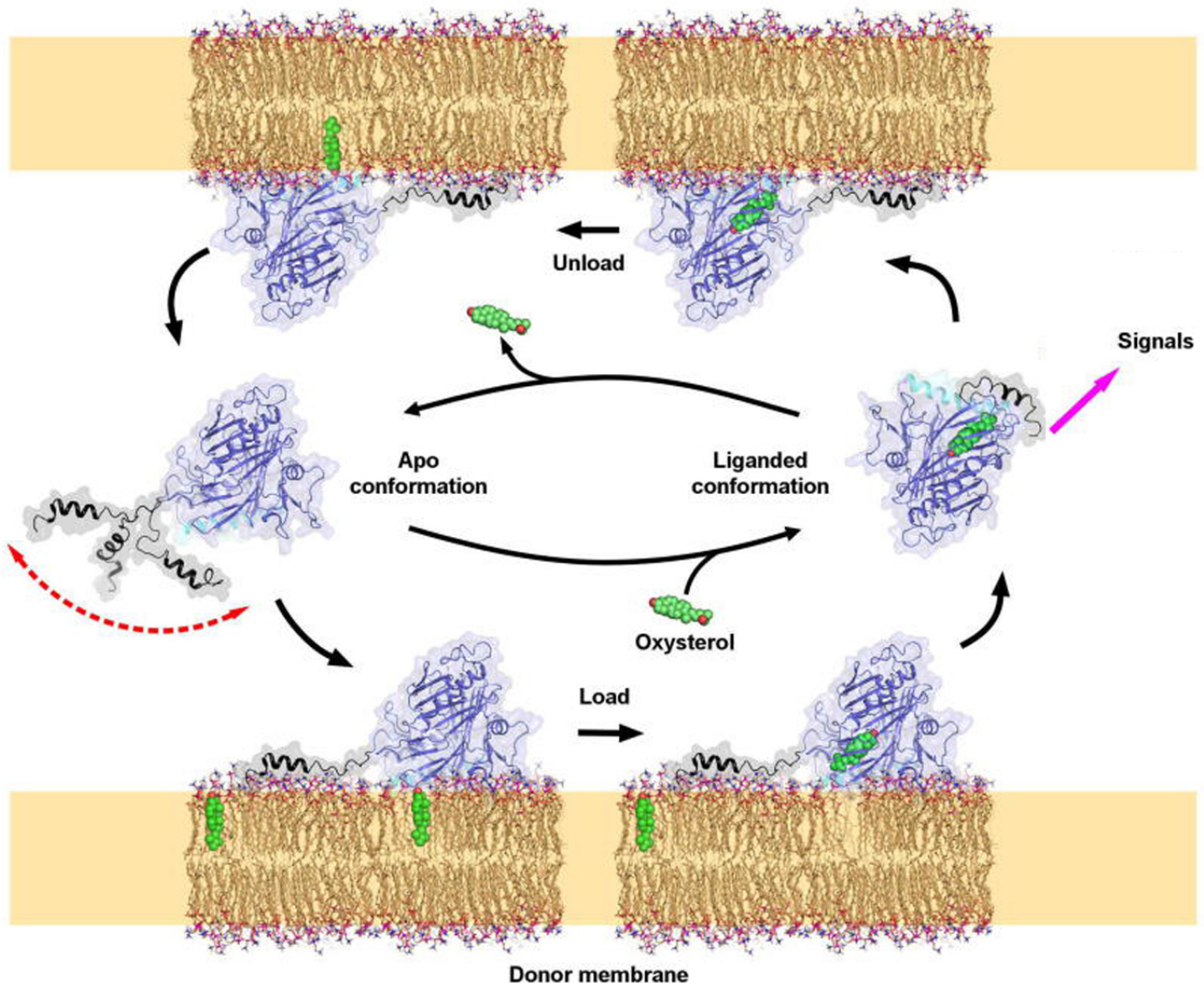
Polipeptīda virknes mugurkaula (backbone) treku veido 434 aminoskābju alfa oglekļa atomi no N-termināla Met1 līdz C-terminālam Leu434.

**OSBP4 lipokalīna** molekulas eksterjera virsmā pie tuneļa vāka trīs taustekļi alfa spirāles satur desmit bāziskas pozitīvi lādētas aminoskābes Lys15, Lys173, Lys334, Arg344, Arg347, Lys348, Lys353, Lys407, Arg410, Lys411.  $-NH_3^+$  pievelkas negatīvi lādētajam  $>PO_4^-$  fosfātam uz virsmas ar trīs alfa spirāļu taustekļi.

Publicēts: Nature. 2005. septembrī 1; 437(7055): 154–158

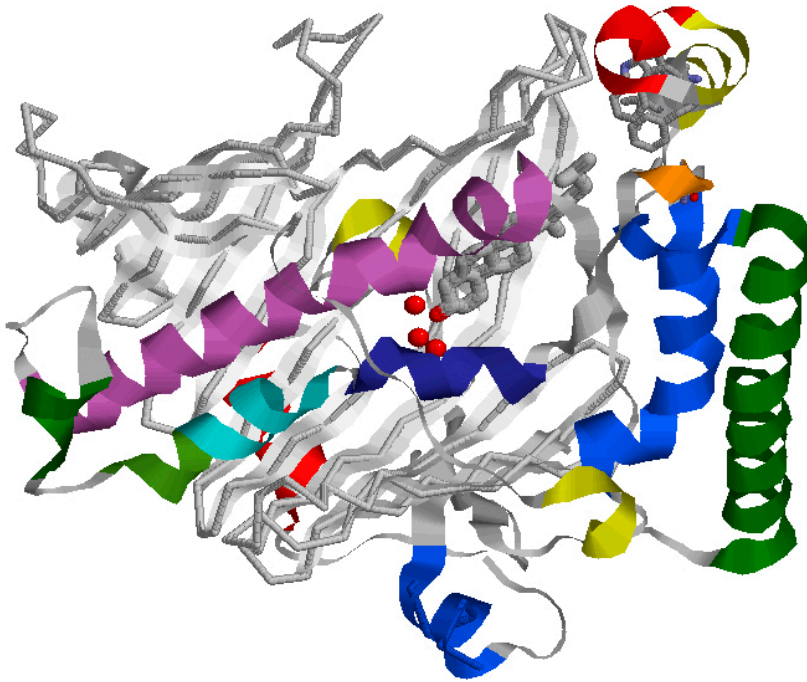
Steroīdi un vitamīni K,E,D,A iesaistīti **lipokalīnu** pārnēsē jo ir ūdenī nešķīstošas molekulas.

Acceptor membrane



Osh4 saistītā konformācijā, **sterola** ligandi ir nepieejam no ārpusē ūdens molekulām.

1ZHYMarz =>Steroīda mijiedarbība kompleksā ar olbaltumvielu holesterola (CLR.pdb ligands) galvas grupu lejup pie beta plāksnīšu mucīņas grīdas. No 115-293 aminoskābju beta plāksnītes 12 anti paralēlas virknes. 17 alfa spirāles **H1,H2,H3,H4,H5,H6,H7,H8,H9,H10,H11,H12,H13,H14,H15,H16,H17**.



Ūdens molekulas HOH2003,2004,2017,2064 O-3 tuvumā un 20 ir ūdeņraža saitēm saistīti. Receptora aktivējošā domēna olbaltumvielā ir (LB) ligandu saistošs hidrofobais tunelis.

O-3 hidroksils noglabāts tuneļa apakšā un holesterola astes virkne pieskaras iekšpuses nosedzošā vāka virsmai ar aminoskābēm Trp10,Phe13,Leu14,Ile17,Leu27,Ala29

O-3-hidroksils holesterolam, ergosterolam, un oksisteroliem saistās ar divām ūdens molekulām un pie sānu virknes Gln 96. Šis Gln96 ir daļa no hidratētā klāsterā polārām sānu-virknēm tuneļa apakšā. Gln96,Trp46,Tyr97,Asn165, un Gln181 sastāda atlikušo polāro klāsteri tuneļa apakšā, un veic ūdens-pastarpināto mijiedarbību ar O-3-hidroksilu.

30-117 satur divu virkņu β-plāksnīti un trīs α-spirāles **H4,H5,H6,H7,H8,H9**, kuras veido 50 Å garu anti paralēlu saišķi, kurš stiepjas visā

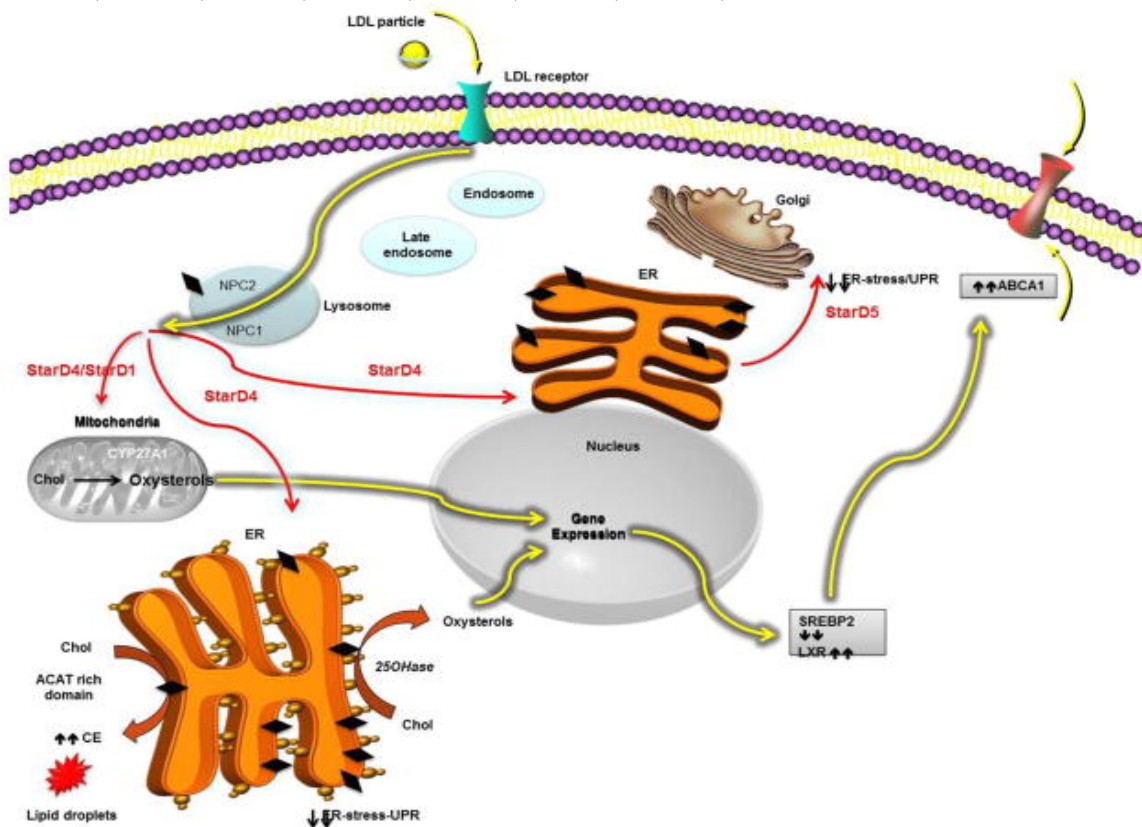
mucīņas garumā. Distālā saišķa daļa pie vāka aizpilda mucīņas centru un ar to aizver tuneļa tālāko galu. Proksimālā saišķa daļa veido tuneļa sienu, aizstājot trūkstošās mucīņas beta virkņu sienu.

Liels C-termināla reģions atlikumos 308-434 attiecas uz mucīņu sarkanā krāsā. Eksterjera virsma uz vāka tunelī satur desmit konservētus bāziskus atlikumus

Lys15,Lys173,Lys334,Arg344,Arg347,Lys348,Lys353,Lys407,Arg410,Lys411.

Osh4 ir jauna struktūra, noglabājot ligandus centrālā hidrofobā tunelī. Tā atgādina citas lipīdu saistošas un transportējošas olbaltumvielas struktūras.

Pro1,Ala5,Leu24,Leu27,Ala29,Pro31,Ile33,Leu39,Phe42,Leu93,Gly105,Pro110,Leu111,Pro145,Pro146,Val147,Ala149,Ile167,Ala169,Phe171,Leu175,Leu177,Val179,Phe182,Pro198,Pro199,Pro200,Ile203,Ile206,Leu207,Val208,Ala209,Pro211,Phe212,Val213,Leu215,Leu290,Pro304,Leu305,Ala321



### Zīmējums 2

Shematisks intracelulārā holesterola transports. Modelis StarD4 un StarD5. Ar sarkano iezīmētas potenciālās funkcijas StarD4 un StarD5holesterola izplatīšanai šūnā (◆).



Steroidogēnes akūtas regulācijas olbaltumviela (StAR) transportam (START) intracelulāri  
Ligandu: steroīdu, žults skābju, fosfolipīdu, sfingozīnu, K, E, D, A vitamīnu transports ūdenī

Steroidogēnes akūtas regulācijas olbaltumviela transportam (steroidogenic acute regulatory protein-related lipid transfer START) domēnu saime definēta ar konservētām 195÷240 aminoskābēm virknē, kas salocīta  $\alpha/\beta$  satvēriena struktūrā, veidojot hidrofobu kabatu liganda saistīšanai. Cilvēka START olbaltumi saista transportam dažādus ligandus: holesterolu, oksisterolus, fosfolipīdus, sfingolipīdus, taukskābes un K,E,D,A vitamīnus. Atklātās darbības: nevezikulārs lipīdu transports, tioesterāzes enzimatiska aktivitāte, un audzēja apspiešana. *J Endocrinol March 1, 2012; 212257-275*

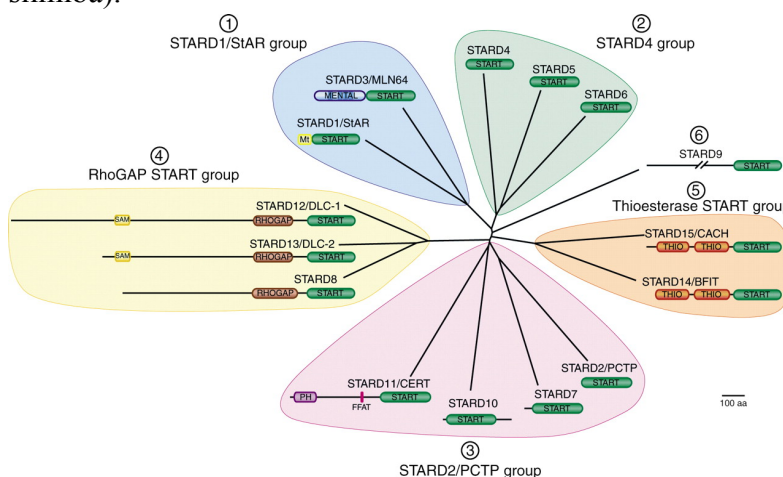
Piecpadsmit cilvēka olbaltumi, STARD1-STARD15, attiecas uz START domēniem četrās no sešām apakš saimēm: holesterols, 25-hidroksiholesterols, fosfatidil holīns (fosfatidil etanolamīns) un keramīds kā ligandi. STARD1/STARD3/STARD5, STARD5, STARD2/STARD10, STARD10 and STARD11, atbilstoši. Lipīdi vai steroli saistīti atlikušajā 9 START olbaltumvielā ir nezināmi. Studijas parāda C-termināla gala domēna fundamentālu nozīmi, veidojot vāku virs dziļās lipīdu-saistošās kabatas, kurš nosedz ligandu no ārējās vides. START domēni attiecas gan uz lipīdu vielmaiņu gan uz un/vai lipīdu-sensoru domēnu konkrēta lipīda atpazīšanai. Cilvēka START olbaltumiem ir daudzveidīgas iezīmes un atrodas brīvi citoplazmā, piesaistīti membrānās vai kodolos. Tiem ir specifiskas atšķirīgas fizioloģiskas funkcijas procesos, tādas kā lipīdu pārnesē starp intracelulāriem nodalījumiem, lipīdu metabolisms un signalēšanas notikumu modulācija. Mutācijas vai START olbaltumu ekspresijas trūkums ir saistīti ar patoloģiskiem procesiem, ievērojot ģenētiskās problēmas, auto imūnās slimības un vēzis.

Holesterolu saistošie STARD4 un stabilizējošie STARD3-START pret tripsīna katalizēto degradāciju, ka arī holesterola galvu neaizsargājošais efekts STARD1-START domēnā.

Fosforilētie sfingolipīdi keramīda-1-fosfāts (C1P) un sfingozīna-1-fosfāts (S1P) parādās kā atslēgas šūnu: augšanas regulēšanā, izdzīvošanā, migrācijā un iekaisumos. Aktivatoru grupa IVA citosola fosfolipāze A2 $\alpha$  (cPLA2 $\alpha$ ) keramīda kināze producē C1P kā arahidonskābes izdalīšanas ātrumu ierobežotājs. To organisms lieto kā pret iekaisuma eikosanoīdu producētāju, kuri veic slimības patoģenēzi astmas vai elpu ceļu hiper-atsaucību, vēzi, aterosklerozi un trombozi. Tas modulē eikosanoīdu darbību un novērš hronisko iekaisumu bojājošos efektus. Tā pēc nepieciešams C1P tieši mērķtiecīgi piegādāt un prezentēt šūnu specifiskiem aktīvajiem centriem.

**Fizioloģiskās funkcijas** attiecas uz holesterola pārnesi un tā homeostāzes metabolismu šūnā [14, 15].

**Medicīniskais un industriālais pielietojums** Dotais pārskats parāda jaunu pieeju intracelulārā holesterola transportā. Olbaltumvielu StarD4 apakš saime ar atšķirīgo regulāciju un lokalizāciju, viens pats vai kopā ar citām olbaltumvielām, ir nozīmīgi intracelulārā holesterola kustībai un metabolismam dažādos audos cilvēka veselībā. Tas dos priekšstatu holesterola metabolismam nepieciešami pamatot labāku terapiju holesterola atkarīgajos veselības traucējumos (aterosklerozē Niemann-Pick slimībā) un UPR slimībās (t.i. Huntingtona un Alzheimerā slimība).



**Zīm. 1.** Filoģenētisks koks un 15 START-domēnu olbaltumi cilvēkā. START domēnu virknes ir sarindotas ar Eklustalva programmu (Genetics Computer Group, Madison, WI). Filoģenētisks koks uzzīmēts ar ciltskoka programmu [J.Felsenstein, 1993, PHYLIP (Phylogeny Inference Package) v.3.5c, Department of Genome Sciences, University of Washington, Seattle, WA]. Saīsinājumi: žurnālā „Cell Science” 2005 118: 2791-2801. Mt, mitohondrijā; mērķa motīvs; MENTAL, MLN64 N-termināla domēns; PH, plekstrīna homoloģisks domēns; FFAT, divi fenilalanīni skābes vada motīva atbildīgais ER mērķim; RHO GAP,

Rho-GTPāzes-aktivējošā-olbaltuma domēns; SAM, sterils alfa motīvs; THIO, acil-CoA tioesterāzes domēns.



**Tabula 1 Cilvēka START 4 domēna olbaltumu apakš saimes dalībnieku raksturojums**

Fiziska atrašanās vieta (hromosoma, pozīciju megabāzes, Mb) peles un cilvēka genomos pamatojas uz Ensembl datu bāzi ([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)). Saīsinājumi lokācijai šūnās lieto: endoplazmatiskais tīklojums (ER).  
saistītie lipīdi: 7- $\alpha$ -hydroxycholesterol (7- $\alpha$ -OHchol), 25-hydroxycholesterol (25OH), holskābe (CA) un henodeoksiholskābe (CDCA).

Nosaukumi (s)	StarD4 CRSP	StarD5	StarD6
hromosoma / pele / pozīcija cilvēks	18/33.4 Mb 5/110.5 Mb	7/73.3 Mb 15/77.6 Mb	18/70.8 Mb 18/52 Mb
sub celulāra atrašanās	cytosols <sup>a</sup> , ER <sup>a, b</sup> , mitohondrija <sup>b</sup> [A,B]	cytosols, ER, goldži <sup>a</sup> , kodols[C-F]	cytosols <sup>c</sup> , mitohondrija <sup>b</sup> [G,H]
izplatība audos *	aknas, makrofāgi, keratinocīti, nieres <sup>*</sup> [A,B]	Kupfera šūnas, perifērie makrofāgi, nieru proksimālās caurules <sup>*</sup> [D,E]	nervu audi un sēklinieku šūnas [G, I-K]
lipīds saistītais	holesterols, 7- $\alpha$ -OHchol, 7- hidroperoksiholesterols <sup>#, e</sup> [C, L-N]	holesterols, 25OH, CA un CDCA <sup>d, e</sup> [C,O,P]	holesterols <sup>d, e</sup> [N]
Regulācijas	regulē atbildot uz sterolu līmeni ar SREBP pārvērtību ceļos[B, Q]. ER stresa agrā fāzē [R]	Inducējas atbildot uz ER stresu [D,F,Q]	potenciāls regulators neirotoksikā stāvoklī [G,I, J]

\* izplatība audos: Ierobežota ekspresija, piezīme pie STARD4 un STARD5

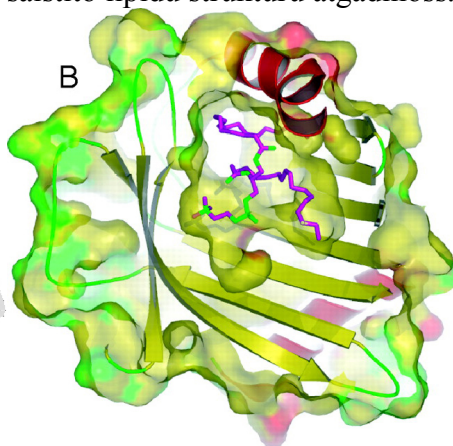
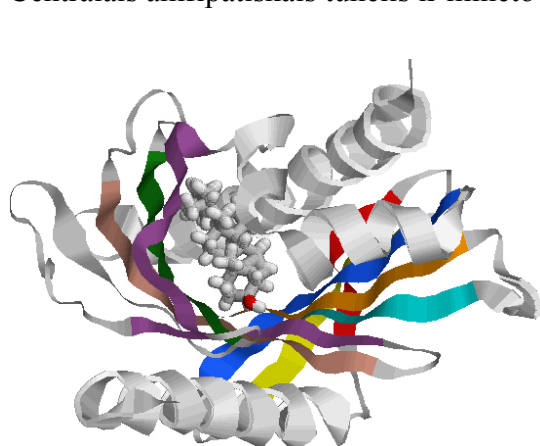
J Endocrinol March 1, 2012; 212257-275 1EM2, 1LN1

**Tabula 1. Cilvēka START olbaltumvielas, ligandi, un PDB kristālu struktūras.** Journal [PLoS One](http://www.plosone.org). 2011;6(6):e19521

Grupa	Olbaltumviela	Ligands	PDB molekula
1 - StAR	STARD1	holesterols [5]	3P0L; ligandu-brīvs(2011) 212AA
	STARD3/MLN64	holesterols [5]	1EM2; ligandu-brīvs[5] 213AA
2 - START vienīgi	STARD4	holesterols [19]	1JSS (peles); ligandu-brīvs [7] 222AA
	STARD5	holesterols, 25-hidroksiholesterols [19]	2R55; ligandu-brīvs(2011) 213AA
3 - PCTP	STARD6	holesterols [40]	2MOU publicēts 2014 222AA
	STARD2/PCTP	fosfatidil holīns [41] 1LN3,1LN1	1LN1; DLP komplekss <sup>1</sup> [6]
	STARD7	fosfatidil holīns [42]	-
	STARD10	fosfatidil holīns vai etanolamīns [43]	- 234 AA 234AA
4 - RhoGAP	STARD11/CERT	keramīdi [8] 4K80, 4KF6, 4K85, 4K84, 4K8N, 4KBS, 4KBR 214 AA	2E3R; C18-keramīda komplekss [8]; 2Z9Z; C10-DAG komplekss <sup>2</sup> [8]; 3H3S; H15 komplekss <sup>3</sup> [9] un 10 vairākas atsauces
	STARD8	lādēti lipīdi?	-
	STARD12	lādēti lipīdi?	-
	STARD13	lādēti lipīdi?	2PSO; ligandu-brīvs(2011) 195AA
5-Tioesterāze	STARD14	tauskābe?	3FO5; PEG komplekss <sup>4</sup> (2011) 240AA
	STARD15	tauskābe?	-
6 -STARD9	STARD9	?	Journal <a href="http://www.plosone.org">PLoS One</a> . 2011;6(6):e19521

[PNAS](http://www.pnas.org). 2008 2E3M,2E3N,2E3O,2E3P,2E3Q,2E3R,2E3S,2Z9Y,2Z9Z. [PLoS One](http://www.plosone.org). 2011;6(6)3P0L,1LN1,1EM2,1JSS,2R55,2E3O,2PSO,3FO5

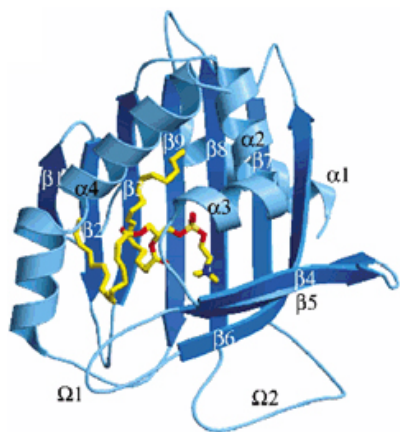
Centrālais amfipātiskais tunelis ir minēto saistīto lipīdu struktūru atgādināošs. **Zīm. 2.** START domēnu struktūra



MLN64 (A) un PCTP ar tā ligandu (B). (A) Ribonu diagramma START domēnā MLN64 (ID kods: 1EM2.PDB). Otrējās struktūras elementi un C- , N-termināli. MLN64 ietver  $\beta$ -plāksnīte dzeltena ar N-termināla ( $\alpha$ 1) un C-termināla ( $\alpha$ 4)  $\alpha$ -spirāles sarkanas, viena tālāk cieši pieslēdzas virs beta plāksnītes. (B). Šķērsgrīzumā molekulas virsma START PCTP domēnā

kompleksēta ar fosfatidilholīna molekulu (ID kods: 1LN1.PDB) (DLPC, dilinoleoil-*sn*-glicerīds-3-fosforilholīns). DLPC molekula (attēlota nūjiņu formā) atrodas hidrofobā kabatā.

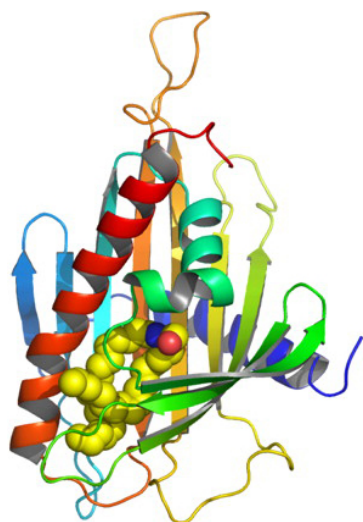
Journal of Cell Science 2005 118: 2791-2801 1EM2.pdb, 2I93.pdb, 1LN1.pdb



Steroidogēnā akūtā regulējošā (StAR) olbaltumviela atbilstošā lipīda pārnēsējs (START) domēns ir maza 210 aminoskābju virknes globulārs modulis, kurš veidots ar dobumu, kurā lipīds un lipīdu hormoni piesaistās. Šie domēni transportē ligandus nodrošinot lipīdu intracelulāru vielmaiņu starp membrānām, un tās nosaka modulējošo aktivitāti citiem enzīmu domēniem atbildot uz ligandu piesaistīšanos. Ir vairāk par duci cilvēka gēnos iekodēto START domēnu, un daži no tiem ir iesaistīti slimībās.

Cilvēka STARD1, STARD5, STARD13 un STARD14 lipīdu pārnēses domēni. Te ir četras no sešām funkcionējošām START domēnu klasēm.

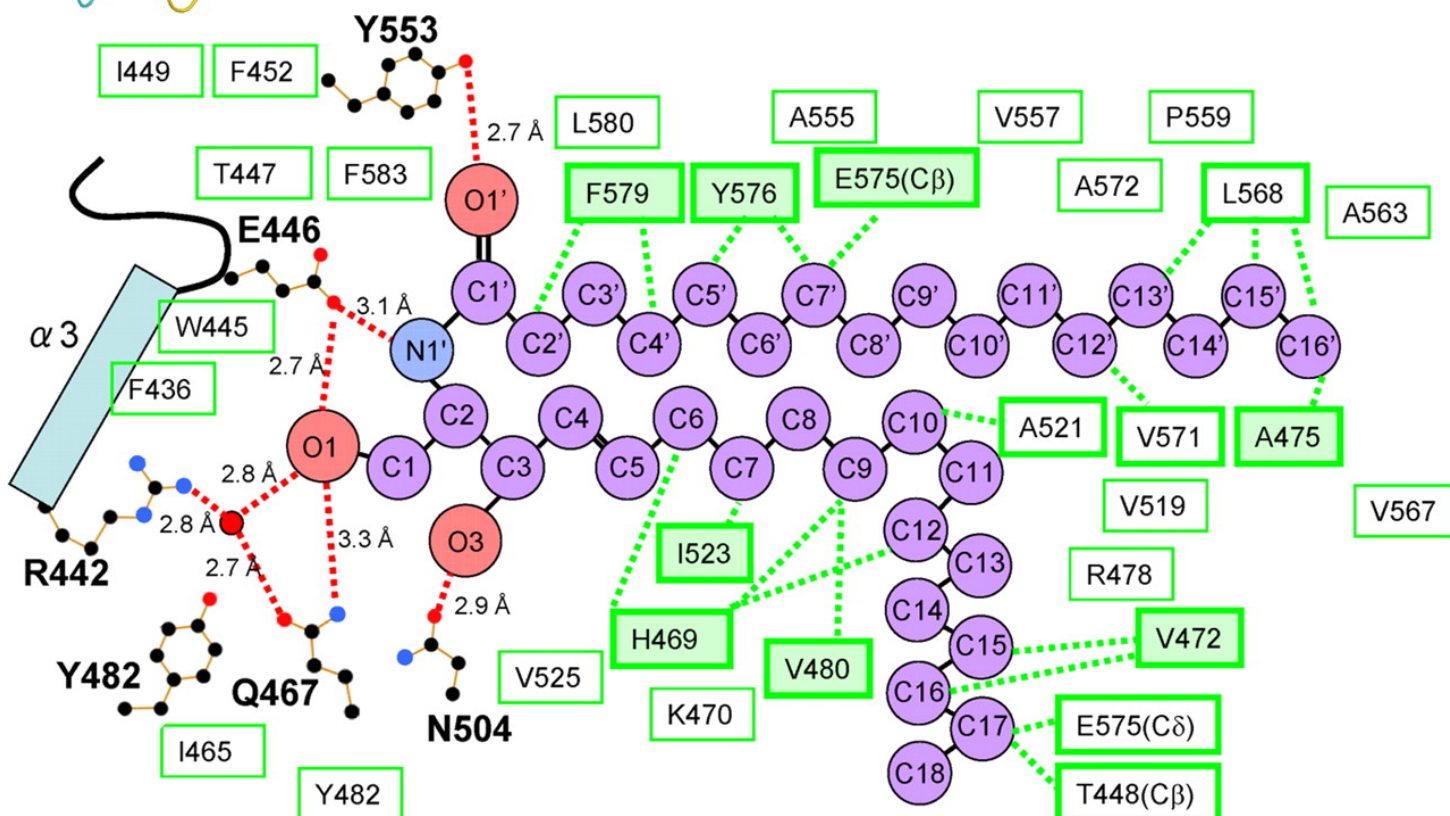
*Nature Structural Biology* 9, 507 - 511 (2002) [1LN1.pdb](#) [1LN2](#) and [1LN3](#)



### Zīm. 6. Temperatūras ietekme uz iekļūšanu amfifilā dobumā 2E3R.pdb.

(A–D) CERT START domēna ribonu diagramma krāsota atbilstoši kristalogrāfiskam *B*-faktoram apo-CERT START domēna kompleksā ar C<sub>6</sub>-, C<sub>16</sub>-, un C<sub>18</sub>-keramīdu, attiecīgi. Keramīda molekulas zīmētas kā pildītas sfēras. (E) CERT START domēna ribonu attēlojumā kompleksā ar C<sub>18</sub>-keramīdu. Struktūra rotējoša par 45° ap *y* asi. α3 un Ω1 cilpa krāsotas ciāni un fuksīni, attiecīgi. C<sub>18</sub>-keramīds attēlots kā pildītas sfēras, kurās dzeltenas, zilas un sarkanas sfēras ir C, N, un O atomi, atbilstoši. (F) Virsma CERT START domēna molekulai kompleksā ar C<sub>18</sub>-keramīdu, zīmēta tajā pašā orientācijā kā E. Hidrofobā virsma krāsota zaļa, un sānu virknes α3 un Ω1 cilpā ir izgaismotas kā punktētas sfēras ciāna un fuksīna krāsā, attiecīgi. C<sub>18</sub>-keramīds zīmēts kā E.

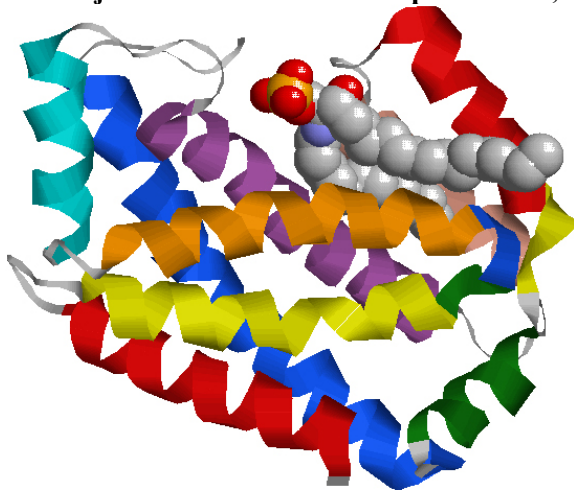
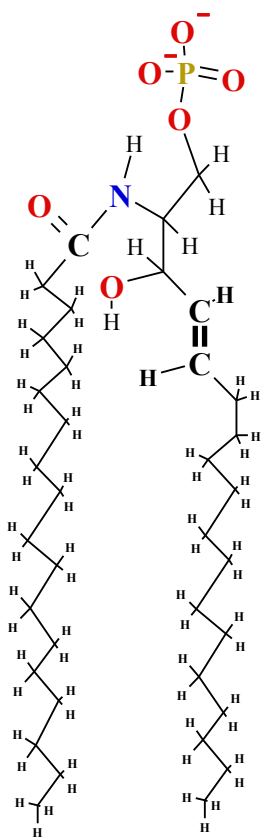
[PNAS](#). 2008 2E3M, 2E3N, 2E3O, 2E3P, 2E3Q, **2E3R**, 2E3S, 2Z9Y, and 2Z9Z



Zīm. 2. Shematiska C<sub>16</sub>-keramīda atpazīšana ar CERT START domēnu. Aminoskābju atlikumu izkārtotā amfifilā dobumā. Sarkanās punktētas līnijas ūdeņraža saites; sarkans aplītis ūdens molekula; melnie, zilie un sarkanie punkti ir C, N, un O atomi, attiecīgi, no atlikumiem iesaistīti ūdeņraža saišu tīklojumā. Zaļie rāmīšos apzīmēti atlikumi veidojoši hidrofobo iedarbību dobumā, kur gan zaļos rāmīšos ar biežām līnijām indicē tiešās hidrofobo saites, kuras apzīmētas kā zaļās punktētas līnijas. Šādas astoņas aminoskābju sānu virknes, kuras kopīgas visām C<sub>6</sub>-, C<sub>16</sub>-, C<sub>18</sub>-keramīdu kompleksu struktūrām, apzīmēti ar biežām apmalēm zaļos rāmīšos pildīti ar viegli zaļo krāsu. eikarioti [Nature](#). 2013 Aug 22;500(7463):463-7. 4K80, 4KF6, 4K85, 4K84, **4K8N**, 4KBS, 4KBR



Zīmējums 2 CPTP konformācija un funkcionālā C1P atpazīšana. a, CPTP lipīdu galvas grupas atpazīšanas centrā



mijiedarbība ar fosfāta un amīda grupām saista 16:0-C1P (bumbu-un-nūju). Ūdeņraža saites = punktētas līnijas. CPTP C $\alpha$  mugurkauls (backbone) ir viegli pelēks; sānu virknes ciāni bet skābeklis un slāpekļi sarkani, zili, atbilstoši. Ūdens molekulas ir sārtās lodes. **b**, C1P pārnese ar CPTP līnijas mutācijām fosfāta galvas grupas atpazīšanai ciāna. wtCPTP (pelēks). **c**, Nepolārie atlikumi veido hidrofobo kabatu, kura piemērota 16:0-C1P sfingozīnam un acil virknēm. **d**, C1P pārnese CPTP līnijas mutantiem (violeti) hidrofobā kabatā. wtCPTP (pelēks); Sānu virknes attēlotas Zīm.2.c. Dati b un d ar standarta novirzi no vidējā  $\pm$  s.d. trīs neatkarīgos eksperimentos. **e**, Konformācijas izmaiņas

hidrofobajā kabatā līdz 16:0-C1P saistīšanai. Sānu virknes (lavandas krāsā) apo-CPTP un cilvēka CPTP ar saistītu 16:0-C1P (dzeltens; bumbu-un-nūju formā). **f**, **g**, Virsma elektrostātiski hidrofobā kabatā piesaista lipīda galvas grupu atpazīšanas centrā apo-CPTP (**f**) un CPTP/16:0-C1P kompleksā (**g**). **h**, 18:0-C1P formula. **i**, **j** kristāla CPTP struktūras (ribonu formā) ar saistītu 12:0-C1P sfingozīnu iekšā **i** (bēšs); sfingozīns ārā (**j**; sārts) konformācija. **k**, Pārklājas saistīts 12:0-C1P sfingozīnā -iekšā un -āra konformācijā.

Hidrofobo kabatu iekļauj ~25 nepolāras aminoskābes, kā Phe, Leu, Val, un Ile (Zīm. 2c; S2b), kuri novērš ūdens iekļūšanu kamēr keramīdu ieskauj alifātiskas virknes. L43, L118, vai L146 mutācijas uz pozitīvi lādētu R vai V57 vai V158 ar augstu polaritāti N samaitā hidrofobo kabatas funkcionalitāti un stipri pazemina C1P pārnesi (Zīm. 2d).

Konservatīvāka mutācija (piemēram, W117A) tikai nedaudz pazemina C1P pārnesi, kamēr F42A tuvu kabatas apakšai stimulē C1P pārnesi. Mutācija pie ieejas portālā (I53N) vai lokanajā  $\alpha$ 1–2 cilpā (F50R) ir gana iecietīga (75–80% mazāk) (Zīm. 2d). Keramīda ieeja ir orientēta ar ūdeņraža saitēm pie lipīda amīda skābekļa un slāpekļa ar H150 un D56, attiecīgi. Ūdeņraža saites pārtraukšana starp lipīda amīda slāpekli un D56 (D56V) vidēji palēnina C1P pārnesi, bet H150 mutācija (H150L) atceļ aktivitāti. Pārklāšanās apo- un 16:0-C1P/CPTP struktūrām (rmsd 1.4 Å) parāda K60, R106 un R110 gandrīz identisku pozīciju pozitīvi lādētai virsmai dobumā 2.Zīm.g. Konformācijas atšķirības pastāv V I53, W36, W119 un F52 (Zīm. 2e) dēļ ciešākas piegūļēšanas  $\alpha$ -spirālēm apo-CPTP (Zīm. S2d,e). Daudzi Leu un Phe repozicionējas, samazinot ūdens piekļuvi (SA) tilpumā (40 Å<sup>3</sup>) (Table S4) un efektīvi sakļaujot hidrofobo kabatu (Fig. 2f,g) salīdzinot ar 16:0-C1P/CPTP kompleksu (364 Å<sup>3</sup>). [Nature](#), 2013 Aug 22;500(7463):463-7. 4K80, 4KF6, 4K85, 4K84, **4K8N**, 4KBS, 4KBR

Sūnu retīnaldehīdu saistoša olbaltumviela (cellular retinaldehyde - binding protein CRALBP) ir neaizstājams cilvēka redzei ar 11-cis-retinoīdu maršrutēšanu pārvērtībai foto uztvērējā opsīna molekulā kā foto jutīgs redzes pigments. Arginīns-uz-triptofānu mutācija pozīcijā 234 (R234W) cilvēka gēnā RLBP1 iekodē CRALBP kompromisu redzes pigmenta reģenerācijā un ir saistīta ar Botnija distrofiju. Dabiskajā struktūras modelī CRALBP atrodas R234 pozitīvi lādēta plaīsa ar izmēru 15 Å no hidrofobā kodola izolējot 11-cis-retinālu.

**Fig. 1.** CRALBP monomēra struktūra. (A) Ribonu diagramma dabiskajā CRALBP saistīta ar 11-cis-retinālu. Spirāles N-termināla domēnā attēlotas zaļā krāsā; C-termināla spirāles attēlotas zilā krāsā; vārti spirāles  $\alpha$ 11 un  $\alpha$ 12 attēloti pelēkā krāsā;  $\beta$ -plāksnītes attēloti sarkanā krāsā. Pozīcija R234 attēlota kā dzeltena sfēra, 11-cis-retināla ligands parādīts kā oranžas nūjas, un dobuma virsma parādīta oranži. Dobuma virsma aprēķināta ar VOIDOO (33). (B) Skats pēc A rotācijas ap vertikālo asi par 90°. Zīmējumi veidoti ar PYMOL (54). [Proc Natl Acad Sci U S A](#), 2009 Nov 3;106(44):18545-50. 3HY5

