
Papel de las proteínas desacoplantes en la obesidad

Role of uncoupling proteins in obesity

V.M. Rodríguez, M.T. Macarulla, M. Chávarri, M.P. Portillo

RESUMEN

El descubrimiento de una proteína de la membrana mitocondrial interna de adipocitos marrones, la UCP1, supuso un importante avance en el conocimiento del proceso termogénico, así como del funcionamiento del tejido adiposo marrón. Esta proteína es sólo importante en neonatos y animales pequeños, no obstante el posterior hallazgo de proteínas análogas a la UCP1 (UCP2, ampliamente distribuida, y UCP3, presente principalmente en músculo) con un funcionamiento similar y presentes también en tejido humano, creó nuevas perspectivas y objetivos científicos. Estas proteínas desacoplan la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa, disipando así energía en forma de calor sin que se produzca ATP, mediante un mecanismo aún debatido. De los estudios de regulación realizados trasciende que su actividad se ve modificada ante distintos estímulos fisiológicos y nutricionales, observándose una mayor actividad de las mismas en situaciones en las que se requiere un aumento del gasto energético. Los estudios realizados en humanos parecen corroborar los resultados obtenidos en la experimentación con animales, por lo que podría plantearse la actuación sobre la actividad o la cantidad de estas proteínas en humanos como medio para combatir el sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, existe aún una evidente necesidad de completar y mejorar la información existente acerca de la importancia de estas proteínas transportadoras de protones en humanos.

Palabras clave: Proteínas desacoplantes. Termogénesis. Obesidad.

ABSTRACT

The discovery of a protein of the internal mitochondrial membrane of the brown adipocytes, the UCP1, marked an important advance in the understanding of the thermogenic process, as well as of the working of the brown adipose tissue. This protein is only of importance in the newly born and small animals, however the later discovery of proteins that were analogues of UCP1 (UCP2, widely distributed, and UCP3, mainly present in the muscle) with a similar functioning and also present in human tissue, created new perspectives and scientific goals. These proteins uncouple the respiratory chain of the oxidative phosphorylation, thus dissipating energy in the form of heat without producing ATP, by means of a mechanism that is still the subject of debate. From the studies of regulation that have been made, it emerges that their activity is modified when facing different physiological and nutritional stimuli, with greater activity observed in situations where an increase of energy expenditure is required. The studies carried on humans seem to corroborate the results obtained in experiments on animals, and action can thus be proposed on the activity, or the quantity, of these proteins in humans, as a means for fighting overweightedness and obesity. However, there is still an evident need to complete and improve the existing information on the importance of these proton transporting proteins in humans.

Key words: Uncoupling proteins. Thermogenesis. Obesity.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 1): 65-77.

Área de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco.

Correspondencia:
M.P. Portillo Baquedano
Área de Nutrición y Bromatología
Facultad de Farmacia
Universidad del País Vasco
Paseo de la Universidad, 7
01006 Vitoria
E-mail: Knppobam@vc.ehu.es.

INTRODUCCIÓN

Durante los años 60 y 70 se llevaron a cabo investigaciones que permitieron profundizar en el conocimiento de la anatomía y fisiología del tejido adiposo marrón (TAM), atribuyéndole un papel cada vez más específico y diferente al del tejido adiposo blanco (TAB). Mientras que la función principal del TAB es el almacenamiento de energía en forma de triglicéridos, el TAM se encarga de disipar energía en forma de calor mediante un proceso denominado termogénesis. Esta función cobra especial relevancia en situaciones como la hibernación (en el caso de pequeños roedores), en el neonato y en la termogénesis inducida por la dieta¹.

Los dos tejidos poseen características diferenciales, tanto en su presencia en distintas especies –el TAM sólo se encuentra presente de forma apreciable en pequeños mamíferos y en neonatos de mamíferos– como en su morfología; mientras que los adipocitos marrones son pequeños, contienen gran cantidad de mitocondrias y poca grasa almacenada en múltiples gotículas, los adipocitos blancos son más grandes, con menos mitocondrias y gran cantidad de grasa almacenada en una única vacuola².

Numerosos estudios, que comenzaron en 1972, pusieron de manifiesto la baja eficiencia energética de las mitocondrias de los adipocitos marrones debido al desacoplamiento entre la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa³.

Nicholls (1976)⁴ propuso la existencia de una proteína, localizada en la membrana mitocondrial interna, responsable de este fenómeno y cuya capacidad desacoplante se inhibía en presencia de nucleótidos púricos (Fig. 1a) y se estimulaba en presencia de ácidos grasos. Experimentos posteriores permitieron identificar esta proteína de aproximadamente 32 kDa, purificarla en hamster y rata^{5,6}, secuenciarla⁷, clonarla^{8,9} y reproducir su actividad desacoplante en liposomas^{10,11}. Se asumió que ésta era la proteína responsable del desacoplamiento regulable que ocurría en la mitocondrias de los adipocitos marrones y se denominó UCP (*Uncoupling Protein* o proteína desacoplante). El posterior

hallazgo en varios tejidos de proteínas homólogas, la UCP2 y la UCP3, hizo que esta proteína se renombrase UCP1.

Pese a que la UCP1 está presente exclusivamente en TAM, se observó que el desacoplamiento o la pérdida de protones a través de la membrana mitocondrial interna no era un fenómeno exclusivo de este tejido adiposo marrón, sino que en tejidos como el músculo o en órganos como el hígado se producía un fenómeno similar que era responsable de un 20 a un 30% del consumo de oxígeno total de estos tejidos¹². Éste y otros hechos como el de que anticuerpos y ADN complementario de UCP se uniesen a proteínas o ARN de tejidos distintos del TAM fueron los que pusieron de manifiesto la existencia de proteínas análogas a la UCP en diversas localizaciones.

Así, en 1997 se descubrió la UCP2, proteína presente en una gran variedad de tejidos de mamífero y cuya homología con la UCP1 es del 57% en el caso de la rata y del 59% en su variante humana¹³. Con posterioridad se publicó la existencia de un tercer miembro de la familia de estas proteínas, la UCP3, localizada principalmente en mitocondrias de músculo esquelético y de tejido adiposo marrón, observándose que en el caso de humanos existían dos isoformas: UCP3_L y UCP3_S (*long* y *short*, denominadas así por su longitud: 311 y 274 aminoácidos respectivamente)¹⁴. Ambas isoformas de la UCP3 se expresan en la misma proporción en el músculo esquelético^{14,15}. En roedores, la UCP3 y la UCP1 son homólogas en un 54%, mientras que, en el caso de las variantes humanas, la UCP3_L es homóloga en un 57% a la UCP1. El nivel de identidad existente entre la UCP3 de roedores y la UCP3_L de humanos con la UCP2 de la especie correspondiente, oscila entre el 72 y 73%¹⁶. Más recientemente se han descrito diversos transportadores mitocondriales vegetales StUCP y AtUCP¹⁷, y la UCP4¹⁸, así como el BMCP1¹⁹ en cerebro (Tabla 1), cuyas homologías con la proteína desacoplante por excelencia son bastante inferiores.

ESTRUCTURA

Las proteínas desacoplantes poseen en su secuencia de aminoácidos una fracción

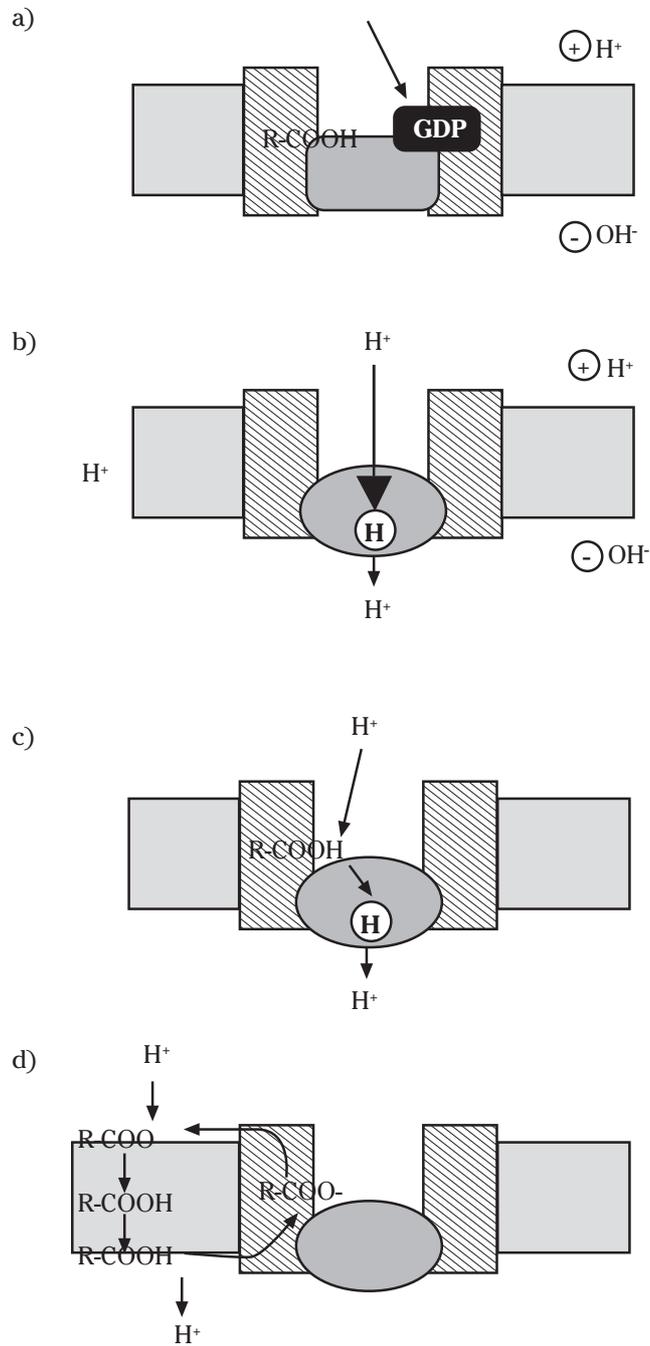
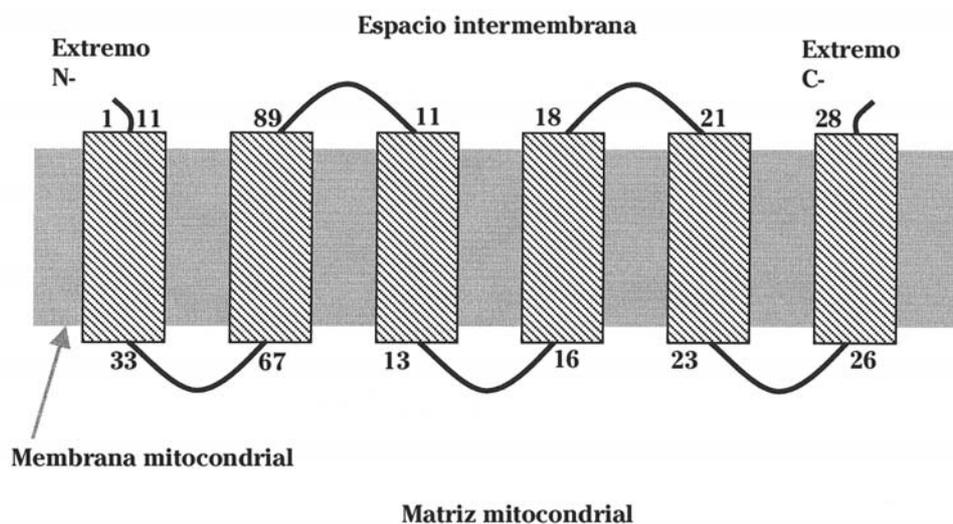


Figura 1. Hipótesis acerca del funcionamiento de las UCPs (modificado de Ricquier y Bouillaud, 2000²⁵).

Tabla 1. Distribución y homología de las proteínas homólogas de la UCP1 y de transportadores mitocondriales.

Proteína	M (kDa)	Distribución	Identidad (%) con la UCP1
UCP1	33	TAM	100
UCP2	33	Ubicua	58
UCP3	34	Músculo esquelético (TAM en roedores)	54
StUCP	32	Solanum tuberosum	41
AtUCP	32	Arabidopsis thaliana	41
UCP4		Cerebro	29
BMCP1		Cerebro	34

Modificada de Ricquier y Bouillaud 2000⁵.**Figura 2.** Modelo estructural de la UCP (modificado de Palou 1998⁵⁹).

característica de los transportadores mitocondriales, consistente en una estructura en la que existen tres regiones homólogas internas de unos 100 aminoácidos cada una²⁰. En cada región existen 2 dominios transmembrana en forma de α -hélice (separados por unos 40 aminoácidos) y los extremos N y C-terminal localizados en el espacio intermembrana (Fig. 2). A pesar de que no existe un conocimiento de la estructura de las proteínas homólogas tan profundo como el de la UCP1, sí se sabe que las homólogas conservan los seis dominios transmembrana¹⁶, salvo en el caso de la UCP3_S.

Como ya se ha mencionado, en humanos existe una diferencia importante entre la UCP3 y las otras dos proteínas desacoplantes, ya que existen dos isoformas de la misma proteína. En la UCP3_L se encuentran las estructuras más importantes de la proteína desacoplante por excelencia (UCP1), como por ejemplo los seis dominios transmembrana y las regiones de unión de nucleótidos. Sin embargo, la isoforma humana denominada UCP3_S únicamente posee 5 dominios transmembrana y carece de la secuencia de aminoácidos en la que se unen los nucleótidos púricos en las demás proteínas desacoplantes.

FUNCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Como se ha descrito anteriormente, la UCP1 es una proteína transportadora de protones y aniones^{21,22}. La síntesis de ATP o fosforilación oxidativa, que lleva a cabo la ATPasa, tiene lugar gracias al gradiente de protones producido por el paso de los mismos hacia el espacio intermembrana por acción de la cadena respiratoria (Fig. 3). La UCP1 cortocircuita el recorrido de los protones haciéndolos pasar a la matriz mitocondrial, evitando la síntesis de ATP y disipando parte de la energía procedente de la oxidación de nutrientes en forma de calor. Por tanto, la UCP1 es la proteína que confiere al TAM capacidad de generar calor.

Por el momento se han propuesto dos mecanismos para explicar la actividad desacoplante de la UCP1 y el papel que desempeñan los ácidos grasos. En el primer modelo, la UCP1 es permeable a los protones (Fig. 1b) y, en presencia de ácidos grasos, éstos proporcionan los grupos carboxilo que hacen posible, o más eficaz, el transporte de protones²⁰ (Fig. 1c). En el segundo modelo, los ácidos grasos siguen un circuito (Fig. 1d) en el que recogen los

protones del espacio intermembrana, fluyen hasta la matriz donde se deshacen de los protones y la UCP es la que se encarga de hacer volver al ácido graso aniónico a la zona intermembrana²³. En ambos modelos los ácidos grasos son necesarios para un transporte de protones eficaz. No obstante, en algunos estudios se sugiere que estos ácidos grasos no son imprescindibles^{20,24}. Esto llevó a la propuesta de Ricquier y Bouillaud²⁵, según la cual el mecanismo de acción de la UCP1 varía en función de la concentración de ácidos grasos. De acuerdo con estos autores, la proteína tiene una actividad "basal" de transporte de protones (Fig. 1b) que se incrementa en presencia de altas concentraciones de ácidos grasos, debido a un cambio en el propio mecanismo de transporte (Fig. 1c)²⁵.

El importante grado de similitud entre la UCP1 y sus homólogas ha conducido a la realización de gran número de estudios para demostrar la capacidad desacoplante de la UCP2 y la UCP3. Dado que se han obtenido resultados tanto en contra como a favor del carácter desacoplante de estas proteínas, el tema aún es objeto de controversia (Tabla 2).

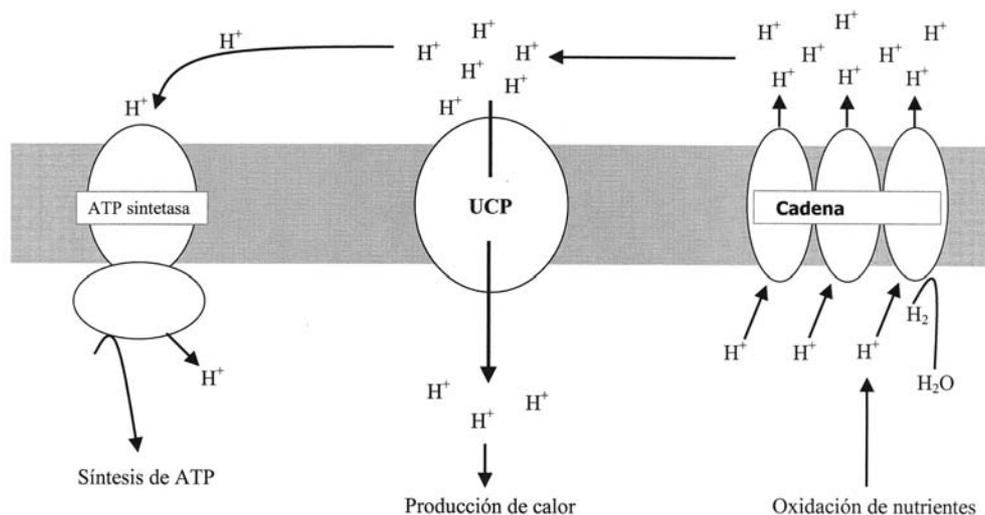


Figura 3. Mecanismo de acción y funcionamiento de la UCP1 (adaptado de Palou, 1998⁵⁹).

Tabla 2. Factores a favor y en contra del posible papel de las homólogas de UCP1 en el gasto energético.

A favor	En contra
Elevada homología con la UCP1	Falta de concordancia entre los niveles de ARNm y los niveles de proteína
Descenso del potencial de membrana en levaduras en las que se expresa UCP2 o UCP3	No existen en hepatocitos de roedores
Aumento de la termogénesis en levaduras que expresan UCP2 o UCP3	La exposición al frío no incrementa los niveles de ARNm de UCP3
Menor potencial de membrana en mitocondrias de rata en las que se expresa UCP2	El ayuno incrementa niveles de UCP3 en músculo
Actividad transportadora de protones de UCP2 y UCP3 en liposomas	El incremento de ARNm durante el ayuno no se traduce en un cambio en el transporte de protones
Incremento de niveles de ARNm de UCP2 por exposición al frío	No hay diferencias de ARNm de UCP2 y UCP3 entre humanos obesos y no obesos
Incremento de niveles de ARNm de UCPs por T3	Incremento en los niveles tras un poco de ejercicio
Correlación positiva entre ARNm de UCP3 y gasto energético de reposo en humanos	
Correlación negativa entre niveles musculares de UCP3 e IMC	
Niveles superiores de ARNm en ratas resistentes a la obesidad	
Incremento de los niveles ARNm por compuestos piréticos	
La sobreexpresión de UCP3 en músculo de ratas determina mayor ingesta y menor acumulo de peso	

En estudios realizados *in vitro*, se ha puesto de manifiesto que la UCP2 tiene capacidad desacoplante cuando se expresa en mitocondrias de levadura¹³, observándose el mismo fenómeno en el caso de levaduras que sobreexpresan UCP3²⁶. Además, en estas mismas levaduras y en las que sobreexpresan UCP2, la capacidad termogénica es mayor que en las levaduras control²⁶. De los estudios llevados a cabo por Garlid y col²³ cabe destacar aquéllos en los que se incorporaron UCP2 y UCP3 humanas, procedentes de bacterias recombinantes, en liposomas. Se observó que estas dos proteínas catalizaban un flujo de protones, demostrando así su capacidad desacoplante. Por otra parte, Zhang y colaboradores, expresando UCP3_L en levaduras recombinantes demostraron su capacidad de transporte de protones²⁷. Otros estudios han demostrado que, incluso la isoforma de proteína desacoplante que más diferencias presenta con la UCP1,

la UCP3_S de humano, posee actividad desacoplante^{28,30}.

No obstante, otros autores han obtenido resultados que no apoyan la hipótesis de que estas proteínas sean capaces de cortocircuitar el flujo de protones entre la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. En este sentido, Cadenas y col describieron la falta de concordancia existente entre el incremento de los niveles de ARNm de UCP2 y UCP3 en músculo de animales sometidos a ayuno y la conductancia de protones³¹, hecho que parece no concordar con la función atribuida a estas proteínas.

La misma controversia aparece en estudios realizados *in vivo*. Así, se ha observado que la UCP3 humana sobreexpresada en músculo de ratones determina un mayor gasto energético, lo que demuestra que esta proteína influye de manera importante en el metabolismo³². En un reciente estudio publicado por Martí y col,

se observa que la expresión de UCP2 inducida en mitocondrias musculares de rata determina modificaciones en el potencial de membrana³³. También se han descrito elevados niveles de ARNm de UCP2 en ratones resistentes a la obesidad frente a los no resistentes, lo que sugiere una implicación directa de esta proteína en la prevención de la obesidad¹³.

De los estudios realizados en humanos cabe destacar el de Schrauwen y col, en el que se puso de manifiesto la existencia de una correlación positiva entre los niveles de UCP3 muscular y el metabolismo de reposo (RMR) y una correlación negativa entre los niveles de esta proteína y el índice de masa corporal (IMC)³⁰. Esto significa que bajos niveles de UCP3 suponen un bajo consumo energético de reposo y un IMC elevado.

Por el contrario, Millet y col, no observaron diferencias en los niveles de ARNm de UCP2 y UCP3 en músculo de individuos obesos y no obesos¹⁵.

Por último cabe destacar la hipótesis lanzada por algunos equipos de investigación a la vista del diferente comportamiento de la UCP3 en TAM y en músculo, en situación de ayuno. En TAM, el ARNm de UCP2 y UCP3 se comportan como el de la UCP1: sus niveles descienden cuando los animales son sometidos a ayuno y se recuperan al normalizar la ingesta. En músculo gastrocnemio por el contrario, la privación de alimento, que produce un descenso de termogénesis pero un aumento del empleo de lípidos como fuente energética, provoca un aumento de la expresión génica de UCP2 y UCP3, que se restaura al normalizar la alimentación. Puesto que este tejido muscular se caracteriza por poseer la capacidad de alternar glucosa y lípidos como sustrato energético, y dado que la situación de ayuno supone un incremento de ácidos grasos libres, estos autores proponen que esta proteína podría tener un papel de regulador de la oxidación de lípidos³⁴.

REGULACIÓN

Las proteínas desacoplantes son susceptibles de una regulación a corto plazo o estimulación aguda y de una regulación de

carácter crónico o a medio-largo plazo. En general, la regulación a corto plazo estimula la actividad de las proteínas existentes, y la regulación a medio-largo plazo produce un aumento de los niveles de ARNm que conduce a un incremento de la síntesis de UCPs, ya que los genes de la UCP están regulados principalmente a nivel transcripcional³⁵. A más largo plazo, también puede producirse un incremento del número de mitocondrias y adipocitos o incluso una hiperplasia del tejido adiposo marrón^{36,37}.

Puesto que el TAM es un tejido termogénico que únicamente tiene sentido fisiológico en animales hibernantes y en roedores y, dado que el elemento que le confiere tal capacidad es la UCP1, es lógico que el frío sea un potente regulador de esta proteína^{38,39}. De hecho son numerosos los estudios en los que se ha observado un incremento en el contenido de UCP1 del TAM tras una exposición al frío⁴⁰. Las bajas temperaturas también pueden estimular la expresión de los genes de la UCP2⁴¹ y de la UCP3 en el TAM, pero no en el músculo^{41,42}. Esto parece reafirmar la función predominante del TAM; la termogénesis.

Las situaciones que provocan la estimulación adrenérgica del TAM desencadenan la hidrólisis de los triglicéridos, los cuales estimulan la actividad de las proteínas desacoplantes y, además son oxidados por la gran cantidad de mitocondrias presentes en este tipo de adipocitos. Todo ello produce un incremento de la producción de calor (Fig. 4). Por tanto, el sistema nervioso simpático es el más importante regulador inmediato (agudo) de estas proteínas, sobre todo si se tiene en cuenta que el TAM se encuentra ampliamente innervado⁴³.

Por otra parte, una estimulación simpática prolongada del TAM supone además una regulación a medio-largo plazo ya que, además de incrementar la actividad de las UCPs existentes, promueve la transcripción de las mismas, incrementando los niveles de ARNm de UCPs (y de UCP en última instancia), mediante un mecanismo mediado por los receptores β y α -adrenérgicos^{1,44} (Fig. 4). Además, se ha constatado que la norepinefrina posee una capacidad estabilizadora del ARNm⁴⁵.

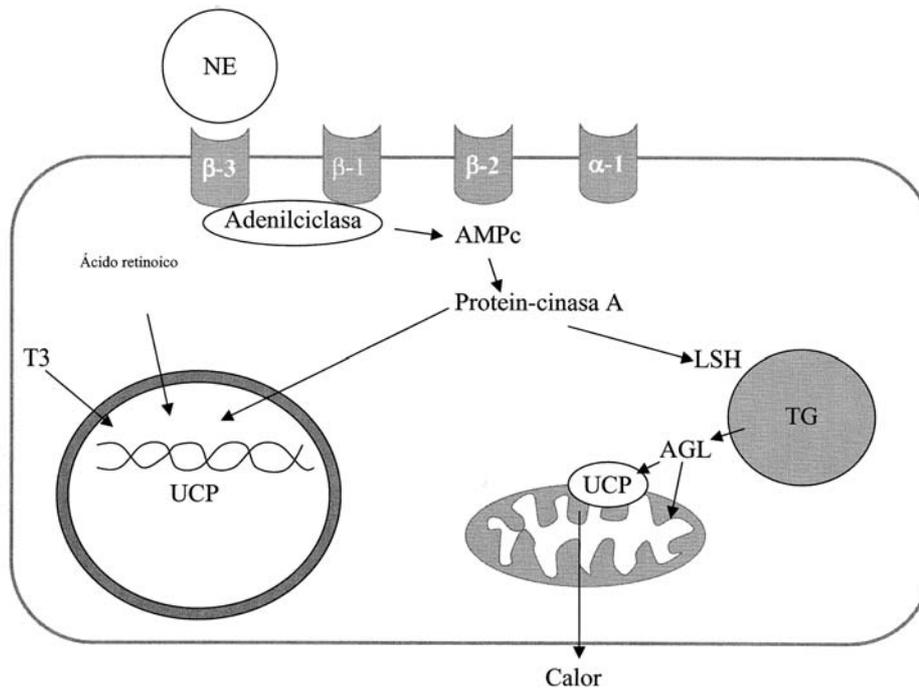


Figura 4. Regulación de las UCPs por parte del sistema nervioso simpático. LSH = lipasa sensible a hormonas; TG = triglicéridos; AGL = ácidos grasos libres, NE = norepinefrina.

Otro de los elementos que intervienen en la regulación a corto plazo de estas proteínas son los ácidos grasos, los cuales, tal y como se ha comentado en el apartado relativo al mecanismo de acción de la UCP1, estimulan la actividad de esta proteína. Con respecto a UCP2 y UCP3 de humanos, en algunos estudios se ha observado que los ácidos grasos son necesarios para el transporte eficaz de protones de manera similar a lo que ocurre con la UCP1⁴⁶. No obstante, otros equipos de investigación han constatado que los ácidos grasos en condiciones en las que estimulan la actividad de la UCP1, no estimulan las homólogas⁴⁷ y que incluso la inhibición por nucleótidos se produce únicamente en presencia de altas concentraciones de los mismos^{46,47}. Estos hechos sugieren una regulación diferente de las distintas proteínas desacoplantes mediada por los mismos elementos.

Otro de los mecanismos de regulación de las UCPs por parte de los ácidos grasos es vía factores de transcripción como por ejemplo los PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor g*). El complejo resultante de la unión de determinados ácidos grasos con estos factores interacciona con determinados promotores o *enhancers* de genes entre los que se encuentran los de las UCPs^{48,49}, lo que produce un incremento de la expresión génica de estas proteínas.

En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que determinados ácidos grasos pueden tener un especial papel regulador de la expresión y la función de las UCPs. Tal es el caso de los ácidos grasos de cadena media, el ácido oleico y de ciertos ácidos grasos poliinsaturados. Así, Portillo y col observaron un incremento de UCP1 en TAM en ratas alimentadas con una dieta elaborada a base de grasa de coco, rica en ácidos grasos de cadena

media⁵⁰. El mismo fenómeno se observó en un estudio realizado por Sadurskis y col⁵¹, en el que ratones que recibieron dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados presentaron, además de un mayor contenido en UCP en TAM que los animales alimentados con dietas control, una mayor capacidad termogénica. Finalmente existen datos en la bibliografía que proponen un posible papel regulador del ácido oleico. En este sentido, Nagase y col⁵² observaron un incremento en la expresión génica de UCP3 en miocitos L6 tras el tratamiento con ácido oleico; el efecto fue dosis-dependiente. Por otra parte, en un estudio realizado por nuestro equipo de investigación se observó un incremento de UCP1, UCP2 y UCP3 en TAM y de UCP3 en músculo de ratas tras cuatro semanas de alimentación con una dieta elaborada utilizando aceite de oliva como fuente lipídica⁵³.

También se ha descrito un papel importante de los retinoides en la regulación de las proteínas desacoplantes, a nivel agudo estimulando la actividad de la UCP1 y la UCP2 y a nivel crónico estimulando la transcripción de las tres homólogas⁴⁷. El isómero 9-*cis* del ácido retinoico se une a un receptor específico, el RXR (retinoic acid X receptor), y forma heterodímeros con los PPARs. La expresión génica de las UCPs se potencia mucho más mediante la formación de estos heterodímeros (sinergia) que en el caso de la estimulación de expresión mediada exclusivamente por los PPARs y los ácidos grasos⁵².

A medio-largo plazo, comportamientos o pautas alimentarias como el ayuno, que disminuyen el gasto energético en reposo, modifican la expresión de estas proteínas. Pero, a pesar de que la expresión de UCP1 y UCP3 de TAM disminuye y en contra de lo que parece lógico, los niveles de ARNm de UCP2 y UCP3 aumentan en músculo^{41,54}. En humanos también se ha observado un comportamiento similar, es decir, dietas hipocalóricas incrementan la expresión génica de UCP2 en TAB y músculo así como la de UCP3 en esta última localización anatómica¹⁵. Tal y como se ha descrito con anterioridad, Samec y col explican este fenómeno atribuyendo a la UCP3 muscular una función reguladora del "combustible energético".

En la regulación crónica, intervienen diversas hormonas como las tiroideas y la leptina⁵⁵. La triyodotironina o T3 ejerce una función estimulante de la actividad termogénica o desacoplante en la adaptación al frío, ya que amplifica la estimulación adrenérgica de la expresión y transcripción de ARNm de UCP2 y UCP3⁵⁶ en TAM. Por ello, se le atribuye una función permisiva y no directamente estimulante. Además, la presencia de T3 en TAM es especialmente elevada, debido a la presencia en este tejido de la tiroxina 5 deiodinasa II, que transforma la hormona T4 en un metabolito más activo: la T3.

La hormona producida por el tejido adiposo denominada leptina posee también un carácter regulador de estas proteínas, incrementando la expresión de los genes de la UCP2 y la UCP3⁵⁴. Los estudios sobre el efecto de los glucocorticoides (hormonas que regulan el metabolismo y la expresión génica) no resultan demasiado claros, ya que en algunos se ha observado incrementos de la expresión génica de UCP2 y UCP3⁵⁴, y en otros no se ha producido modificación alguna.

UCPS Y OBESIDAD

Una termogénesis baja o deficitaria puede estar relacionada con el desarrollo de la obesidad y dado que las proteínas desacoplantes, a la vista de los resultados de la mayoría de las investigaciones llevadas a cabo, parecen tener un papel fundamental en la termogénesis, es lógico proponerlas como posibles mediadoras u objetivos en futuros tratamientos de esta patología.

Numerosos estudios relacionan la mayor o menor expresión de UCPs con una mayor o menor propensión al desarrollo de la obesidad. Existen claras evidencias que indican que la alimentación a base de dietas excesivamente ricas en grasa conducen, tanto en humanos como en animales de experimentación, a un importante acúmulo de grasa. No obstante, en el caso de los roedores la obtención de modelos de obesidad dietética con este tipo de alimentación presenta ciertas dificultades debido a que en estas circunstancias los animales incrementan los niveles de UCP1 en TAM.

Esto hace que el gasto energético se vea incrementado y que por tanto el balance energético no sea tan positivo como cabría esperar; en conclusión, el acúmulo de grasa también es de menor magnitud que lo esperado.

Lowell y col⁵⁷ observaron que ratones transgénicos que no expresaban UCP1 (*knock-out* UCP1) desarrollaban obesidad a una edad muy temprana, incluso sin que se observara hiperfagia. En estos ratones se observó un aumento de los niveles de UCP2 en TAM. Si bien se trata de un proceso compensatorio, el posible incremento del gasto energético asociado a este aumento de UCP2 no fue totalmente eficaz en la prevención de la obesidad. El papel de la UCP2 en la prevención de la obesidad queda más patente en el estudio de Fleury y col¹³, en el que se observó que al alimentar ratones de dos razas diferentes con una dieta hipergrasa, una de las razas (B6) desarrollaba obesidad mientras que la otra (A/J) mantenía un peso normal. Los animales que no desarrollaron obesidad presentaban niveles superiores de ARNm de UCP2 en TAB con respecto a los que sí la desarrollaron.

Una de las limitaciones de la realización de estudios en animales de experimentación es la extrapolación de los resultados obtenidos al ser humano. Por ello, el siguiente paso para dilucidar si las UCPs pueden ser un factor determinante en el desarrollo de la obesidad y por tanto en su tratamiento, es la realización de estudios similares a los anteriormente descritos, en humanos. Los resultados recopilados de bibliografía no resultan tan concluyentes como los anteriormente expuestos. Schrauwen y col³⁰ observaron una correlación positiva entre la UCP3 en músculo esquelético y el índice de masa corporal y negativa entre la UCP3 y el metabolismo de reposo en una población de indios Pima (población con una elevada prevalencia de obesidad). Dado que un bajo metabolismo de reposo es un factor que predispone al desarrollo de obesidad, estos resultados sugieren que la presencia de bajos niveles de UCP3 en músculo esquelético puede favorecer el incremento de peso corporal. Así mismo, Oberkofler y col⁵⁸ encontraron niveles inferiores de ARNm de UCP2 en

TAB intraperitoneal en individuos obesos de ambos sexos que en individuos obesos. Los niveles de ARNm de UCP2 de los individuos obesos no se vieron incrementados con la pérdida ponderal conseguida tras cinco meses de dieta hipocalórica. Finalmente, Millet y col¹⁵ encontraron una correlación positiva entre el ARNm de UCP2 en TAB e índice de masa corporal, pero a diferencia de Schrauwen y col no encontraron una correlación significativa entre el ARNm de UCP3 muscular y el índice de masa corporal.

En conclusión, los datos anteriormente aportados sugieren que estos nuevos miembros de la familia de las proteínas desacoplantes podrían desempeñar un papel importante en el balance energético. La ausencia de estas proteínas, o la expresión de formas poco activas de las mismas podría conducir a un gasto energético reducido y por tanto contribuir al desarrollo de la obesidad. Por ello las UCPs podrían constituir un posible nuevo objetivo útil en el tratamiento de esta patología. No obstante, se necesitan más datos acerca del comportamiento de estas proteínas y de la regulación de sus genes en el ser humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. ROTHWELL NJ, STOCK MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 1979; 281: 31-35.
2. CINTI S, ZINGARETTI MC, CANCELLO R, CERESI E, FERRARA P. Morphologic techniques for the study of brown adipose tissue and white adipose tissue. *Adipose Tissue Protocols* 2000; 155: 21-51.
3. NICHOLLS DG, GRAV HJ, LINDBERG O. Mitochondrial from hamster brown-adipose tissue. Regulation of respiration in vitro by variations in volume of the matrix compartment. *Eur J Biochem* 1972; 31: 526-533.
4. NICHOLLS DG. Hamster brown-adipose-tissue mitochondria. Purine nucleotide control of the ion conductance of the inner membrane, the nature of the nucleotide binding site. *Eur J Biochem* 1976; 62: 223-228.
5. LIN CS, KLINGENBERG M. Isolation of the uncoupling protein from brown adipose tissue mitochondria. *FEBS Lett* 1980; 113: 299-303.

6. RICQUIER D, LIN C, KLINGENBERG M. Isolation of the GDP binding protein from brown adipose tissue mitochondria of several animals and amino acid composition study in rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 106: 582-589.
7. AQUILA H, LINK TA, KLINGENBERG M. The uncoupling protein from brown fat mitochondria is related to the mitochondrial ADP/ATP carrier. Analysis of sequence homologies and of folding of the protein in the membrane. *Embo J* 1985; 4: 2369-2376.
8. BOULLAUD F, RICQUIER D, THIBAUT J, WEISSENBACH J. Molecular approach to thermogenesis in brown adipose tissue: cDNA cloning of the mitochondrial uncoupling protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 445-448.
9. JACOBSSON A, STADLER U, GLOTZER MA, KOZAK LP. Mitochondrial uncoupling protein from mouse brown fat. Molecular cloning, genetic mapping, and mRNA expression. *J Biol Chem* 1985; 260: 16250-16254.
10. KLINGENBERG M, WINKLER E. The reconstituted isolated uncoupling protein is a membrane potential driven H⁺ translocator. *Embo J* 1985; 4: 3087-3092.
11. JEZEK P, OROSZ DE, GARLID KD. Reconstitution of the uncoupling protein of brown adipose tissue mitochondria. Demonstration of GDP-sensitive halide anion uniport. *J Biol Chem* 1990; 265: 19296-19302.
12. BROWN GC. The leaks and slips of bioenergetic membranes. *Faseb J* 1992; 6: 2961-2965.
13. FLEURY C, NEVEROVA M, COLLINS S, RAIMBAULT S, CHAMPIGNY D, LEVI-MEYRUEIS C et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-272.
14. BOSS O, SAMEC S, PAOLONI-GIACOBINO A, ROSSIER C, DULLOO A, SEYDOUX J et al. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997; 408: 39-42.
15. MILLET L, VIDAL H, ANDRELLI F, LARROUY D, RIOU JP, RICQUIER D et al. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest* 1997; 100: 2665-2670.
16. VIDAL-PUIG A, SOLANES G, GRUJIC D, FLIER JS, LOWELL BB. UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 79-82.
17. LALOI M, KLEIN M, RIESMEIER JW, MULLER-ROBER B, FLEURY C, BOULLAUD F et al. A plant cold-induced uncoupling protein. *Nature* 1997; 389: 135-136.
18. MAO W, YU XX, ZHONG A, LI W, BRUSH J, SHERWOOD SW et al. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells. *FEBS Lett* 1999; 443: 326-330.
19. SANCHIS D, FLEURY C, CHOMIKI N, GOUBERN M, HUANG O, NEVEROVA M et al. BMCP1, a novel mitochondrial carrier with high expression in the central nervous system of humans and rodents, and respiration uncoupling activity in recombinant yeast. *J Biol Chem* 1998; 273: 34611-34615.
20. KLINGENBERG M, HUANG SC. Structure and function of uncoupling protein from brown adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1415: 271-296.
21. NICHOLLS DG. Brown adipose tissue mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1979; 549: 1-29.
22. MONEMDJOU S, KOZAK LP, HARPER ME. Mitochondrial proton leak in brown adipose tissue mitochondria of Ucp1-deficient mice is GDP insensitive. *Am J Physiol* 1999; 276: 1073-1082.
23. GARLID KD, JABUREK M, JEZEK P. The mechanism of proton transport mediated by mitochondrial uncoupling proteins. *FEBS Lett* 1998; 438: 10-14.
24. GONZALEZ-BARROSO MM, FLEURY C, BOULLAUD F, NICHOLLS DG, RIAL E. The uncoupling protein UCP1 does not increase the proton conductance of the inner mitochondrial membrane by functioning as a fatty acid anion transporter. *J Biol Chem* 1998; 273: 15528-15532.
25. RICQUIER D, BOULLAUD F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 2000; 345: 161-179.
26. HINZ W, FALLER B, GRUNINGER S, GAZZOTTI P, CHIESI M. Recombinant human uncoupling protein-3 increases thermogenesis in yeast cells. *FEBS Lett* 1999; 448: 57-61.
27. ZHANG CY, HAGEN T, MOOTHA VK, SLIEKER LJ, LOWELL BB. Assessment of uncoupling activity of uncoupling protein 3 using a yeast heterologous expression system. *FEBS Lett* 1999; 449: 129-134.
28. HAGEN T, ZHANG CY, SLIEKER LJ, CHUNG WK, LEIBEL RL, LOWELL BB. Assessment of uncoupling activity of the human uncoupling protein 3 short form and three mutants of the uncoupling protein gene using a yeast

- heterologous expression system. *FEBS Lett* 1999; 454: 201-206.
29. OTABE S, CLEMENT K, DUBOIS S, LEPRETRE F, PELLOUX V, LEIBEL R et al. Mutation screening and association studies of the human uncoupling protein 3 gene in normoglycemic and diabetic morbidly obese patients. *Diabetes* 1999; 48: 206-208.
 30. SCHRAUWEN P, XIA J, BOGARDUS C, PRATLEY RE, RAVUSSIN E. Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expenditure in Pima Indians. *Diabetes* 1999; 48: 146-149.
 31. CADENAS S, BUCKINGHAM JA, SAMEC S, SEYDOUX J, DIN N, DULLOO AG et al. UCP2 and UCP3 rise in starved rat skeletal muscle but mitochondrial proton conductance is unchanged. *FEBS Lett* 1999; 462: 257-260.
 32. CLAPHAM JC, ARCH JR, CHAPMAN H, HAYNES A, LISTER C, MOORE GB et al. Mice over-expressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000 ; 406: 415-418.
 33. MARTI A, LARRARTE E, NOVO FJ, GARCIA M, MARTINEZ JA. UCP2 muscle gene transfer modifies mitochondrial membrane potential. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 68-74.
 34. SAMEC S, SEYDOUX J, DULLOO AG. Role of UCP homologues in skeletal muscles and brown adipose tissue: mediators of thermogenesis or regulators of lipids as fuel substrate? *Faseb J* 1998; 12: 715-724.
 35. SUSULIC VS, LOWELL BB. Brown adipose tissue and the regulation of body fat stores. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1995; 3: 44-50.
 36. PALOU A, PICO C, BONET ML, OLIVER P. The uncoupling protein, thermogenin. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 7-11.
 37. CANNON B, JACOBSSON A, REHNMARK S, NEDERGAARD J. Signal transduction in brown adipose tissue recruitment: noradrenaline and beyond. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 36-42.
 38. FOSTER DO, FRYDMAN ML. Nonshivering thermogenesis in the rat. II. Measurements of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56: 110-122.
 39. ENERBACK S, JACOBSSON A, SIMPSON EM, GUERRA C, YAMASHITA H, HARPER ME et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997; 387: 90-94.
 40. CANNON B, NEDERGAARD J. Brown adipose tissue thermogenesis in neonatal and cold-adapted animals. *Biochem Soc Trans* 1986; 14: 233-236.
 41. BOSS O, SAMEC S, DULLOO A, SEYDOUX J, MUZZIN P, GIACOBINO JP. Tissue-dependent upregulation of rat uncoupling protein-2 expression in response to fasting or cold. *FEBS Lett* 1997; 412: 111-114.
 42. LARKIN S, MULL E, MIAO W, PITTMER R, ALBRANDT K, MOORE C et al. Regulation of the third member of the uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 222-227.
 43. HIMMS-HAGEN J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *Faseb J* 1990; 4: 2890-2898.
 44. RICQUIER D, BOULLAUD F, TOUMELIN P, MORY G, BAZIN R, ARCH J et al. Expression of uncoupling protein mRNA in thermogenic or weakly thermogenic brown adipose tissue. Evidence for a rapid beta-adrenoreceptor-mediated and transcriptionally regulated step during activation of thermogenesis. *J Biol Chem* 1986; 261: 13905-13910.
 45. PICO C, HERRON D, PALOU A, JACOBSSON A, CANNON B, NEDERGAARD J. Stabilization of the mRNA for the uncoupling protein thermogenin by transcriptional/translational blockade and by noradrenaline in brown adipocytes differentiated in culture: a degradation factor induced by cessation of stimulation? *Biochem J* 1994; 302: 81-96.
 46. JABUREK M, VARECHA M, GIMENO RE, DEMBSKI M, JEZEK P, ZHANG M et al. Transport function and regulation of mitochondrial uncoupling proteins 2 and 3. *J Biol Chem* 1999; 274: 26003-26007.
 47. RIAL E, GONZÁLEZ-BARROSO M, FLEURY C, ITURRIZAGA S, SANCHIS D, JIMÉNEZ-JIMÉNEZ J et al. Retinoids activate proton transport by the uncoupling proteins UCP1 and UCP2. *Embo J* 1999; 18: 5827-5833.
 48. AUBERT J, CHAMPIGNY O, SAINT-MARC P, NEGREL R, COLLINS S, RICQUIER D et al. Up-regulation of UCP-2 gene expression by PPAR agonists in preadipose and adipose cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 606-611.
 49. CAMIRAND A, MARIE V, RABELO R, SILVA JE. Thiazolidinediones stimulate uncoupling protein-2 expression in cell lines representing white and brown adipose tissues and skeletal muscle. *Endocrinology* 1998; 139: 428-431.
 50. PORTILLO MP, SERRA F, SIMON E, DEL BARRIO AS, PALOU A. Energy restriction with high-fat diet enriched with coconut oil gives higher UCP1

- and lower white fat in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 974-979.
51. SADURSKIS A, DICKER A, CANNON B, NEDERGAARD J. Polyunsaturated fatty acids recruit brown adipose tissue: increased UCP content and NST capacity. *Am J Physiol* 1995; 269: 351-360.
 52. NAGASE I, YOSHIDA S, CANAS X, IRIE Y, KIMURA K, YOSHIDA T et al. Up-regulation of uncoupling protein 3 by thyroid hormone, peroxisome proliferator-activated receptor ligands and 9-cis retinoic acid in L6 myotubes. *FEBS Lett* 1999; 461: 319-322.
 53. RODRÍGUEZ VM, PORTILLO MP, PICÓ C, MACARULLA MT, PALOU A. Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle. *Am J of Clin Nutr* 2002; 75: 213-220.
 54. GONG DW, HE Y, KARAS M, REITMAN M. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997; 272: 24129-24132.
 55. RICQUIER D, MIROUX B, LAROSE M, CASSARD-DOULCIER AM, BOULLAUD F. Endocrine regulation of uncoupling proteins and energy expenditure. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 86-88.
 56. SILVA JE. Full expression of uncoupling protein gene requires the concurrence of norepinephrine and triiodothyronine. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 706-713.
 57. LOWELL BB, S-SUSULIC V, HAMANN A, LAWITTS JA, HIMMS-HAGEN J, BOYER BB et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; 366: 740-742.
 58. OBERKOFER H, LIU YM, ESTERBAUER H, HELL E, KREMPLER F, PATSCH W. Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia* 1998; 41: 940-946.
 59. PALOU A. Los genes de la obesidad. Formación continuada en *Nutrición y Obesidad* 1998; 6: 280-298 .