

## Uncoupling protein 2

Bolehovská R.<sup>1,2</sup>, Červinková Z.<sup>2</sup>, Pospíšilová M.<sup>2</sup>, Lotková H.<sup>2</sup>, Plíšková L.<sup>1</sup>, Palička V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Ústav fyziologie LF Hradec Králové

### SOUHRN

Odpřahující protein 2 (UCP2, uncoupling protein 2) objevený v roce 1997 je homologem rozpřahujícího proteinu 1 (UCP1), který byl objeven v mitochondriích hnědé tukové tkáně novorozenců a dospělých hibernantů jako součást mechanismu netřesové termogeneze. Zatímco UCP1 byl prokázán pouze v hnědé tukové tkáni, UCP2 je exprimován v kosterním svalu, bílé tukové tkáni, plicích a v dalších buněčných populacích. Odpřahující proteiny fungují jako iontové kanály. Jejich otevření snižuje mitochondriální membránový potenciál, tím se snižuje účinnost energetické přeměny – snižuje se tvorba ATP a zvyšuje se uvolnění energie ve formě tepla. UCP proteiny tím, že odpřahují procesy oxidace od tvorby ATP, zvyšují oxidaci substrátů, snižují podíl redukováných komponent respiračního řetězce a tím redukovují produkci reaktivních kyslíkových radikálů mitochondriemi. V tomto článku jsou popsány možné funkce UCP2.

*Klíčová slova:* uncoupling protein, struktura uncoupling proteinu 2, funkce uncoupling proteinu 2, oxidační stres, diabetes mellitus.

### SUMMARY

**Bolehovská R., Červinková Z., Pospíšilová M., Lotková H., Plíšková L., Palička V.: Uncoupling protein 2**

Uncoupling protein 2 (UCP2), discovered in 1997, is the first homologue of uncoupling protein 1 (UCP1) that was discovered in mitochondria of brown adipose tissue of newborn mammals and adult hibernators as the part of mechanism in non-shivering thermogenesis. While UCP1 was presented only in brown adipose tissue, UCP2 is expressed in skeletal muscle, white adipose tissue, lungs and in other cell populations. Uncoupling proteins work as ion channels. Opening of these channels decrease the mitochondrial membrane potential thereby the efficiency of energy conversion is decreased – it is decreased production of ATP and is increased dissipation of energy in the form of heat. Uncoupling proteins uncouple the process of oxidation from the ATP formation, increase the substrate oxidation and decrease the part of reduced components of respiratory chain thereby reducing the production of reactive oxygen species in mitochondria. In this review possible functions of UCP2 are also described.

*Key words:* uncoupling protein, structure of uncoupling protein 2, function of uncoupling protein 2, oxidative stress, diabetes mellitus

## Úvod

Jedním z nejvýznamnějších procesů probíhajících v mitochondriích všech eukaryotických buněk je tvorba adenosintrifosfátu (ATP), který je hlavním energetickým donorem endergonických procesů v buňkách. Tvorba ATP vyžaduje těsné spřažení dvou procesů probíhajících ve vnitřní mitochondriální membráně – oxidace substrátů respiračním řetězcem a fosforylace ADP na ATP s využitím energie membránového potenciálu vytvořeného dýchacím řetězcem, tj. elektronovým transportním systémem. Ten se skládá ze 4 komplexů – komplex I (NADH-dehydrogenáza), komplex II (sukcinátdehydrogenáza), komplex III (ubichinon-cytochrom c-oxidoreduktáza), komplex IV (cytochromoxidáza). Oxidace živin (sacharidů, lipidů, proteinů) vede až k tvorbě redukováných kofaktorů (NADH a FADH<sub>2</sub>). Ty následně předávají elektrony komplexům I a II, odkud jsou předávány na kyslík dalšími komplexy (III a IV). Protóny uvolněné oxidací vodíku jsou transportovány komplexy I, III a IV přes vnitřní mitochondriální membránu ven, a vytváří tak membránový elektrochemický potenciál. Následně je energie protonového gradientu vnitřní mitochondriální membrány využita komplexem V k syntéze ATP z ADP a P<sub>i</sub> a protóny jsou trans-

portovány zpět do matrix. Transport každých dvou elektronů tedy vede k vytvoření takového protonového gradientu, který postačuje k syntéze jedné molekuly ATP [4].

Část energie elektrochemického gradientu však nemusí být spřažena s oxidativní fosforylací, tj. s tvorbou ATP. Protóny přenesené komplexy dýchacího řetězce ven z mitochondrie jsou v tomto případě transportovány zpět do matrix póry ve vnitřní mitochondriální membráně. Protóny tím obcházejí dráhu ATP syntézy a energie nevyužitá pro tvorbu ATP se nevrátí uvolňuje ve formě tepla. Tento proces může představovat až 20 % bazálního metabolismu a má svoji fyziologickou roli. Tento mechanismus patří mezi významné mechanismy tepelné homeostázy.

Odpřažení respirace od fosforylace může být způsobeno toxickými lipofilními ionofory (dinitrofenol, FCCP, CICCP), některými endogenními faktory (vápenaté ionty, mastné kyseliny, thyroidní hormony) nebo různými mitochondriálními přenašečovými proteiny, jako např. adeninnukleotidtranslokáza a zejména uncoupling proteiny (UCPs, odpřahující proteiny), které tak mohou regulovat membránový potenciál [4, 17, 18] a tím i podíl energie uvolňovaný ve formě tepla (obr. 1).

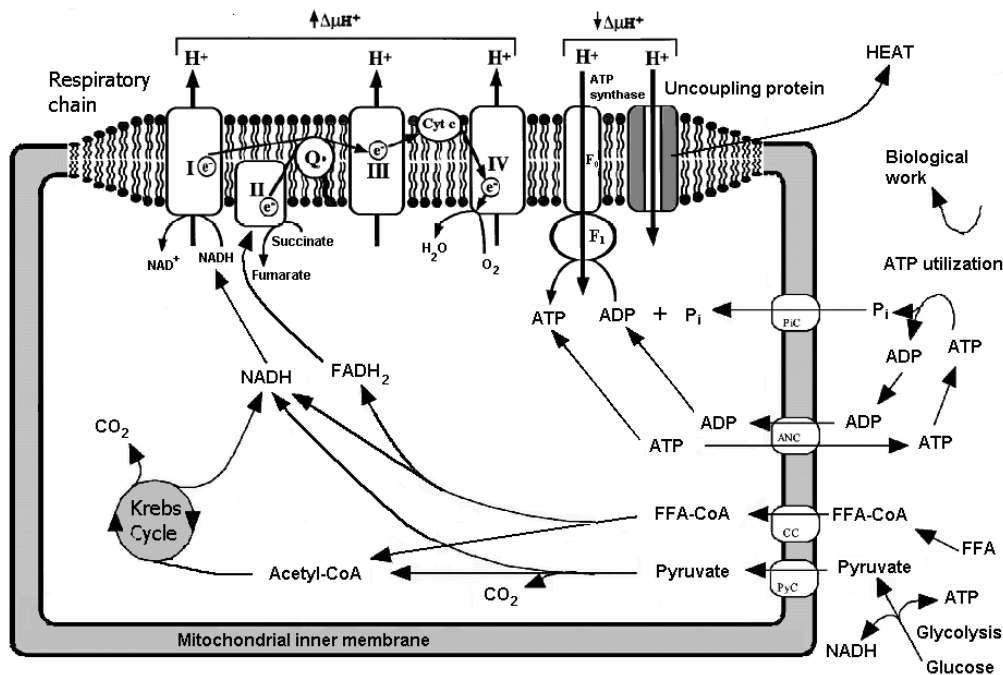


Fig. 1. Energy metabolism in mitochondria (modified by [13])

V roce 1997 byly krátce po sobě objeveny další proteiny s vysokou sekvenční homologií k UCP1, a proto byly nazvány uncoupling protein 2 (59% homologie s UCP1 u lidí a 57% u potkanů) a uncoupling protein 3 (57% homologie u lidí a 54% u potkanů) [19]. V následujících letech byly objeveny další uncoupling proteiny (UCP4 a UCP5), které však mají pouze 30% homologii s UCP1. Funkce jednotlivých UCP v organismu závisí na typu tkáně, ve které jsou exprimovány [15].

UCP1 se za normálních podmínek vyskytuje pouze v hnědé tukové tkáni, kde hraje důležitou roli v netřesové termogenezi. UCP2 je přítomný v řadě tkání (v kosterním svalu, bílé tukové tkáni, plicích a v dalších buněčných populacích), UCP3 je exprimován hlavně v kosterním svalstvu, UCP4 a UCP5 se vyskytují zejména v centrálním nervovém systému, respektive v mozku [17].

## Uncoupling protein 2

Jedná se o 33 kDa protein o velikosti 308 aminokyselin, který stejně jako ostatní uncoupling proteiny má

trojitou strukturu, respektive tři opakující se domény. Každá doména se skládá ze dvou transmembránových  $\alpha$ -helixů, které procházejí vnitřní mitochondriální membránou. Jednotlivé dva helixy jsou na matrixové straně mitochondriální membrány spojeny dlouhou hydrofilní smyčkou. Předpokládá se, že funkční UCP je dimer složený ze dvou identických podjednotek, kde svazky helixů vytvářejí hydrofilní kanál ve středu UCP a vstup je ovládán pomocí smyček [10] – obrázek 2.

Každý z transmembránových helixů je kódován jedním exonem. Přesto v genu pro UCP2 byly na 5'-konicích nalezeny dva exony, které však nejsou translatovány a jejich funkce není známá. Iniciační kodón pro translaci se tedy nachází až na třetím exonu [19]. Gen pro UCP2 je lokalizován na lidském chromozomu 11 v oblasti 11q13, na myším chromozomu 7 a na potkaním chromozomu 1 [5]. Sekvenční identita mezi UCP2 a UCP3 je 72 %, neboť geny pro oba proteiny spolu těsně sousedí [20].

UCP2 je exprimován ve všech tkáních, i když v jednotlivých orgánech nerovnoměrně, často pouze v určitých typech buněk či buněčných liniích, popř. za

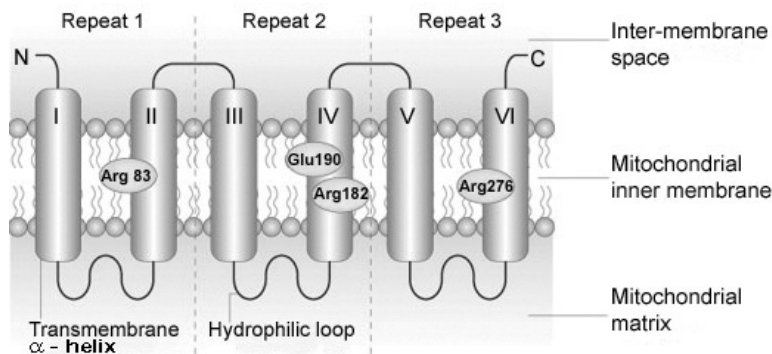


Fig. 2. Structure of uncoupling proteins [10]

určitých podmínek. Intenzita jeho exprese je výrazně regulována. Typickým příkladem je jaterní tkáň, neboť UCP2 není exprimován v intaktních hepatocytech dospělých jedinců, ale hojně se vyskytuje v hepatocytech fetálních jater, ale také v maligně transformovaných hepatocytech. Přestože se UCP2 ve zralých hepatocytech za normálních podmínek nevyskytuje, ve zralých játrech jeho přítomnost prokázána byla, a to hlavně díky jeho intenzivní expresi v Kupfferových buňkách a ostatních buňkách mononukleární-fagocytárního systému [6].

Velký výskyt UCP2 je popisován v orgánech a tkáních jako jsou slezina, thymus a kostní dřeň, jehož příčinou může být právě vysoký počet makrofágů [12, 16]. Exprese UCP2 byla zjištěna i v hnědé a bílé tukové tkáni [1, 14], v srdci a kosterní svalovině, také v žaludku, ve střevě, pankreatu [5] a ve tkáních imunitního systému [23].

Přestože je v některých tkáních (srdeční tkáň, kosterní svalstvo, hnědá tuková tkáň) UCP2 mRNA dobře exprimována a snadno zjištělná, UCP2 protein není patrně detekovatelný. To znamená, že exprese UCP2 mRNA nemusí vést k proporcionální syntéze UCP2 proteinu [4].

### Možné funkce UCP2

Zdá se, že uncoupling proteiny jsou zapojeny do mnoha fyziologických a patologických procesů: adaptivní termogeneze, regulace oxidace mastných kyselin, podíl na zánětu, prevence tvorby reaktivních kyslíkových radikálů, regulační funkce u diabetu 2. typu, regulace tělesné hmotnosti, prevence aterosklerózy a stárnutí, navíc se diskutuje o potenciálně ochranné roli UCP2 v rozvoji rakoviny [17] – obrázek 3.

### Adaptivní netřesová termogeneze

Po objevení UCP2 se předpokládalo, že jeho funkce bude velmi podobná UCP1, tj. tvorba a regulace tepla. V průběhu let se ale většina autorů přiklání k názoru, že UCP2 má na regulaci tělesné teploty malý, nebo dokonce žádný podíl. Jedním z důkazů je skutečnost, že UCP2 byl nalezen v tkáních ryb a rostlin, u kterých se adaptivní termogeneze nevyskytuje [2]. Navíc myši s knockoutem UCP1 genu (UCP1  $-/-$ ) jsou velmi citlivé na chlad, přestože je u nich zvýšená exprese UCP2. Oproti tomu UCP2  $-/-$  myši nejsou citlivé na chlad [21]. Vysvětlením, proč se UCP2 nepodílí na netřesové termogenezi, může být skutečnost, že i přes zvýšenou expresi je koncentrace UCP2 proteinu nízká (1000krát menší než UCP1 proteinu) [4].

Nicméně existuje možnost, že se podílejí na tvorbě bazálního tepla. Genetické studie u lidí ukazují, že mikrosatelitní markery (zejména D11S916) vytvářející 5 cM region v sousedství 11q13, tj. v oblasti obklopující UCP2 gen, jsou geneticky silně spojeny s úrovní klidového metabolismu [3]. Také polymorfismy v kódující oblasti UCP2 genu (substituce Ala55Val na 4. exonu a 45 bp velká inserce/delece na exonu 8 UCP2 genu) jsou spojeny s úrovní energetického výdeje během spánku [24]. Tyto údaje mohou souviset s faktem, že bazální protonový únik přes vnitřní mitochondriální membránu je ve většině tkání asociován s klidovou metabolickou úrovní [20].

### Regulace oxidace mastných kyselin

UCP2 a UCP3 jsou exprimovány v několika typech buněk (adipocyty, kosterní svalstvo a makrofágy),

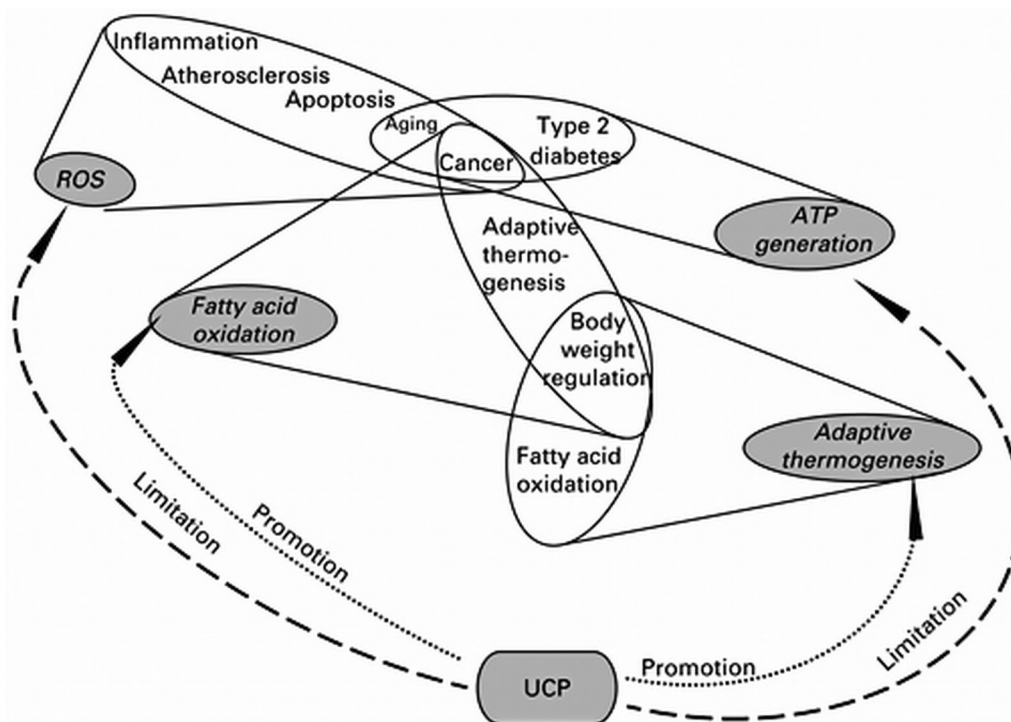


Fig. 3. Proposed physiological role of uncoupling proteins [17]

kteře se podílejí především na metabolismu mastných kyselin. Řada publikací popisuje signifikantní změny exprese UCP2 a UCP3 v situacích jako např. hladovění, vysokotuková dieta, krátko- nebo dlouhodobé cvičení, kdy dochází ke změně hladiny volných mastných kyselin v krvi nebo intenzity oxidace mastných kyselin. Předpokládá se, že funkcí těchto UCP je export aniontů mastných kyselin z mitochondriální matrix do cytosolu v případě velkého nadbytku mastných kyselin uvnitř mitochondrií. Důvodem je, že zvýšená koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin může v mitochondriích působit toxicky. Na tomto transportu se podílí zejména UCP3 ve spolupráci s mitochondriální thioesterázou 1 [4, 20]. Řetězce polynenasycených mastných kyselin membránových fosfolipidů jsou velmi senzitivní k oxidaci, kdy mohou vytvářet agresivní oxidanty jako 4-hydroxynonenal. UCP2 a UCP3 proteiny mohou transportovat anionty peroxidů mastných kyselin ven z mitochondriální matrix následně po jejich uvolnění z fosfolipidů pomocí fosfolipáz jako ochranný mechanismus proti poškození mitochondriálních proteinů a DNA [2, 4].

## Regulace produkce ROS

Nadprodukce ROS v mitochondriích často vede k peroxidaci membránových fosfolipidů a produkci reaktivních aldehydů. Celý tento proces vede k oxidačnímu stresu a mitochondriální dysfunkci, a tak se podílí na patogenezi řady onemocnění, buněčném stárnutí a apoptóze [17]. V mitochondriích jsou asi 1 až 2 % kyslíku konvertováno prostřednictvím komplexu I a III na superoxidový anion, který následně umožní vznik dalších ROS [9]. Již nepatrně zvýšená permeabilita pro protony (snížení protonového elektrochemického gradientu) přes vnitřní mitochondriální membránu stimuluje respiraci, tj. zvyšuje transportní rychlost elektronů, a vede ke snížení tvorby ROS. UCP2 je proto v literatuře popisován jako účinný modulátor mitochondriální tvorby ROS, neboť stimuluje spotřebu kyslíku a zkracuje dobu života ubisemichinonového radikálu, který je iniciačním činidlem pro tvorbu ROS [17, 9, 20]. Důkazem o této funkci UCP2 je jeho inhibice pomocí purinového nukleotidu GDP, která zvyšuje membránový potenciál a produkci ROS v mitochondriích [4].

Další možnou funkcí je zapojení uncoupling proteinů v procesu apoptózy a stárnutí, avšak UCPs nemohou samostatně vyvolat apoptózu. Panuje také shoda, že existují UCP-typově specifické rozdíly v působení UCP vedoucí buď k ochranným efektům, nebo naopak ke smrti. Například neurony a jejich synaptické konce jsou chráněny proti dysfunkci a apoptické smrti pomocí neuron-specifického UCP4, stejně jako pomocí UCP2 exprimovaného v neuronech pomocí mechanismů vedoucích k potlačení produkce ROS a ke stabilizaci homeostázy intracelulárního vápníku. Oproti tomu jiné publikace popisují UCP3 jako komponentu zvyšující citlivost buněk na stimuly apoptózy (např. TNF- $\alpha$ , volné radikály, virové a bakteriální infekce, toxiny, chemoterapeutika apod.) [17]. Navíc buňky se zvýšenou expresí

UCP3 mají vyšší mitochondriální poměr významného apoptického markeru Bax/Bcl-2 díky zvýšené translokaci Bax z cytosolu do mitochondrií.

Byly také popsány tkáňově specifické změny v expresi UCP2 způsobené věkem. Pozorované zvýšení UCP2 exprese v játrech během stárnutí vede k omezení produkce ATP, a navíc souvisí se změnami v expresi mitochondriálních genů u starších zvířat [17].

Závěrem lze říci, že UCP proteiny hrají potenciální roli jako tkáňově specifické modulátory produkce ROS, ATP produkce během apoptózy a buněčného stárnutí.

## Zapojení do imunitní odpovědi – zánětu

Zánět je jedním z nejdůležitějších patofyziologických procesů buňky, během kterého mitochondrie vytvářejí ve zvýšené míře volné kyslíkové radikály (ROS). UCP2 se hojně vyskytuje ve slezině, plicích a izolovaných makrofázích, což nasvědčuje roli UCP2 v imunitní nebo zánětlivé odpovědi. Výzkum imunitní odpovědi na infekci *Toxoplasma gondii* u myši s knock-outem UCP2 genu (UCP2 -/-) ukázal úplnou rezistenci vůči patogenu na rozdíl od letality u „wild-type“ myši. Důvodem bylo, že makrofágy UCP2 -/- myši vytvářely více ROS, čímž docházelo k lepší odpovědi imunitního systému na infekci [17].

Byla také popsána down-regulace UCP2 v imunitních buňkách během jejich aktivace v časných stadiích odpovědi na bakteriální polysacharidy. Následně dochází k up-regulaci UCP2 exprese v pozdních stadiích, což umožní ochranu všech buněk proti oxidačnímu stresu [17].

## UCP2 a diabetes mellitus typ 2

UCP2 mRNA je exprimována v Langerhansových ostrůvcích pankreatu a v mitochondriích  $\beta$ -buněk bylo prokázáno detekovatelné množství UCP2 proteinu, který hraje roli v regulaci sekrece inzulínu [7]. Navíc lokalizace UCP2 genu na 11. chromozomu v oblasti 11q13 u lidí je spojena s výskytem hyperinzulinémie a obezity [5].

Sekrece inzulínu je řízena množstvím glukózy vstupující do  $\beta$ -buněk usnadněnou difuzí prostřednictvím GLUT-3 přenašeče, jehož aktivace nezávisí na inzulínu. Glukóza se poté metabolizuje za vzniku ATP, a zvyšuje se tak poměr ATP/ADP. ATP uzavírá ATP-senzitivní draslíkové kanály a následně omezené vytékání  $K^+$  pak depolarizuje buněčnou membránu. To otevírá napěťově řízené vápníkové kanály v cytoplazmatické membráně, extracelulární  $Ca^{2+}$  vstupuje do buněk a aktivuje  $Ca^{2+}$  dependentní proteinkinázy, které pak spouštějí sekreci inzulínu exocytózou [4].

Vzhledem k tomu, že UCP2 zvyšuje permeabilitu vnitřní mitochondriální membrány pro protony, a snižuje tak syntézu ATP, snižuje také tvorbu ATP v rámci glukózového metabolismu v buňkách pankreatu. Následkem toho dochází k zhoršení glukózou stimulované sekrece

inzulinu, tzn. UCP2 je tedy jejím negativním regulátorem [2, 4]. Zvýšení UCP2 exprese proto vede k potlačení glukózou-stimulované sekrece inzulínu, a může se tak podílet na nedostatku inzulínu u diabetu typu 2, zatímco absence UCP2 sekreci inzulínu zvyšuje [7].

Zhang et al. zjistili, že myši s knockoutem UCP2 měly vysoké hladiny ATP a zvýšenou glukózou stimulovanou sekreci inzulínu, což ukazuje na nepřítomnost odpřažení respirace [20]. Transkripce UCP2 v  $\beta$ -buňkách se zvyšuje také působením mastných kyselin. Byla proto vyslovena hypotéza, že obezita, jež je považována za hlavní rizikový faktor v patogenezi diabetu 2. typu, navozuje diabetes nadměrnou aktivací UCP2. Tato hypotéza je též silně podpořena poznatkem, že vystavení pankreatických buněk expozici oleátu vede nejen k nárůstu množství UCP2 mRNA a snížené sekreci inzulínu po glukózových podnětech, ale také k odpřažení s následným snížením mitochondriálního membránového potenciálu [11].

Polymorfismus -866G/A v UCP2 genu zvyšuje jeho transkripční aktivitu a je asociován se zvýšeným rizikem diabetes mellitus 2. typu u obézních lidí. Navíc UCP2 exprese signifikantně koreluje s inzulínovou rezistencí [8, 17]. Lze tedy říci, že snížení exprese UCP2 by bylo při léčbě diabetu velmi prospěšné. Na druhou stranu UCP2 reguluje tvorbu ROS, a tak by mohla nízká úroveň exprese UCP2 v  $\beta$ -buňkách vést ke zvýšení tvorby ROS. Naopak zvýšená exprese UCP2 by v rámci rozvoje diabetu 2. typu byla spíše rizikovým faktorem.

## Regulace tělesné hmotnosti

Expresce UCP2 mRNA v bílé tukové tkáni myší rezistentních k obezitě (A/J) je vyšší než u myší náchylných k obezitě (B6). Kromě toho při vysokém podílu tuku v potravě došlo u druhu A/J ke zvýšení exprese UCP2 mRNA, zatímco u druhu B6 ne. Chybějící zvýšení UCP2 u druhu B6 svědčí o přispívání UCP2 v jejich vnímavosti k obezitě [5]. U myší krmených rybím olejem na rozdíl od myší krmených převážně sacharidy došlo ke zvýšení UCP2 mRNA v játrech a UCP3 mRNA v kosterní svalovině [22]. U lidí G/A polymorfismus v UCP2 promotorové oblasti se zdá, že je signifikantně asociován se zvýšenou expresí mRNA v tukové tkáni, a tím se sníženým rizikem obezity u lidí středního věku [17]. UCP2 se tedy může podílet na regulaci rozvoje obezity, respektive zvýšená exprese UCP2 by toto riziko mohla snižovat. Přesto větší význam v regulaci tělesné hmotnosti má zvýšená exprese UCP3, neboť se ukazuje, že UCP3 hraje významnou roli v regulaci energetického metabolismu [17].

## Prevence aterosklerózy

UCP2 je také přítomný v makrofágách, které se významně podílejí na rozvoji aterosklerózy, a navíc je významným regulátorem produkce ROS, jež se podílí na tvorbě aterosklerotického plátu a arteriálním záně-

tu. Na rozvoji aterosklerózy se také podílí hypertenze a vysoká hladina glukózy v krvi. Vzhledem k těmto skutečnostem byla zkoumána možnost zapojení UCP2 v prevenci rozvoje aterosklerózy. Blanck et al. pozorovali, že UCP2  $-/-$  myši oproti UCP2  $+/+$  myším měly výrazně zvýšenou velikost aterosklerotické léze v hrudní aortě a aortálním sinu z důvodu zvýšeného oxidačního stresu. Zvýšená exprese UCP2 v cévních buňkách je potenciálně preventivním nástrojem působícím proti rozvoji a progresi aterosklerózy u pacientů s diabetem a hypertenzí, zejména díky snížení produkce ROS v buňkách, respektive mitochondriích [17, 20]. Lze tedy říci, že UCP2 může být zapojen v prevenci aterosklerotických procesů, tj. zvýšená exprese UCP2 by mohla mít pozitivní vliv.

## UCP a rakovina

Přežití maligně transformovaných buněk závisí na adaptivních mechanismech včetně modulace odpovědi na oxidační stres a získání lékové rezistence. Léková rezistence tumorových buněk je hlavním problémem v dosažení úspěšné protinádorové léčby. Navíc buňky rezistentní na léčbu exprimují vysoké hladiny mitochondriálního UCP2. Zvýšená exprese UCP2 se nachází u většiny nádorů tlustého střeva a míra exprese se zdá, že koreluje se stupněm neoplastických změn. Zvýšená exprese byla také prokázána v buňkách hepatokarcinomu, v aktivovaných myších buňkách myeloidní leukémie apod. Tyto nálezy mohou podporovat úvahu o roli UCP2 jako negativního regulátoru produkce ROS, která je součástí nové adaptivní odpovědi, pomocí které je modulován oxidační stres v nádorových buňkách. U skupiny vzácných nádorů štítné žlázy byla popsána up-regulace UCP2 mRNA a signifikantně nižší syntéza ATP z důvodu defektu spřažení oxidační fosforylace pravděpodobně způsobeném mitochondriální hyperplazií [17].

## Závěr

Všechny buňky za normálních podmínek produkují reaktivní kyslíkové radikály, které aktivují odpřahující proteiny. V případě nadměrné produkce ROS dochází ke vzniku oxidačního stresu a následně k možné progresi různých onemocnění a také k akceleraci stárnutí. Uncoupling proteiny jsou zejména důležité pro vytvoření mírného odpřažení oxidační fosforylace, což umožní regulovat produkci ROS v mitochondriích. Zdá se, že UCP2 by mohl být zajímavým potenciálním cílem pro léčbu diabetu 2. typu, možná i obezity, ale i jiných např. degenerativních onemocněních.

## Literatura

1. Carmona, M. C., Valmaseda, A., Brun, S. et al. Differential regulation of uncoupling protein-2 and uncoupling protein-3 gene expression in brown adipose tissue during development

- and cold exposure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 243, p. 224–228.
2. **Brand, M. D., Esteves, T. C.** Physiological function of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell. Metab.*, 2005, 2, p. 85–93.
  3. **Bouchard, C., Pérusse, L., Chagnon, Y. C., Warden, C., Ricquier, D.** Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum. Mol. Genet.*, 1997, 6, 11, p. 1887–1889.
  4. **Echtay, K. S.** Mitochondrial uncoupling proteins – What is their physiological role? *Free Radic. Biol. Med.*, 2007, 43, p. 1351–1371.
  5. **Fleury, C., Neverova, M., Collins, S. et al.** Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat. Genet.*, 1997, 15, p. 269–272.
  6. **Hodný, Z., Kolářová, P., Rossmeisl, M. et al.** High expression of uncoupling protein 2 in foetal liver. *FEBS Lett.*, 1998, 425, p. 185–190.
  7. **Chan, C. B., Saleh, M. C., Koshkin, V., Wheeler, M. B.** Uncoupling Protein 2 and Islet Function. *Diabetes*, 2004, 53, Suppl. 1, p. S136–S142.
  8. **Ježek, P.** Possible physiological role of mitochondrial uncoupling proteins – UCPn. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2002, 34, p. 1190–1206.
  9. **Ježek, P., Žáčková, M., Růžička, M., Škobisová, E., Jabůrek, M.** Mitochondrial Uncoupling Proteins – Facts and Fantasies. *Physiol. Res.*, 2004, 53, Suppl. 1, s. S199–S211.
  10. **Krauss, S., Zhang, Ch. Y., Lowell, B. B.** The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005, 6, s. 248–261.
  11. **Lameloise, N., Muezzin, P., Prentki, M., Assimacopoulos-Jeannet, F.** Uncoupling protein 2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin secretion? *Diabetes*, 2001, 50, p. 803–809.
  12. **Larrouy, D., Laharrague, P., Carrera, G. et al.** Kupffer cells are a dominant site of uncoupling protein 2 expression in rat liver. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 235, p. 760–764.
  13. **Lowell, B. B., Bachman, E. S.** Beta-Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis and obesity. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 32, p. 29385–29388.
  14. **Matsuda, J., Hosoda, K., Itoh, H. et al.** Cloning of rat uncoupling protein-3 and uncoupling protein-2 cDNAs: their gene expression in rats fed high-fat diet. *FEBS Lett.*, 1997, 418, p. 200–204.
  15. **Mikulová, R., Hainer, V.** Uncoupling proteiny. *Časopis lékařů českých*, 2001, 140, p. 387–391.
  16. **Négre-Salvayre, A., Hirtz, C., Carrera, G. et al.** A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation. *FASEB J.*, 1997, 11, s. 809–815.
  17. **Nübel, T., Ricquier, D.** Respiration under Control of Uncoupling Proteins: Clinical Perspective. *Horm. Res.*, 2006, 65, p. 300–310.
  18. **Ricquier, D., Bouillaud, F.** Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. *J. Physiol.*, 2000, 529, 1, p. 3–10 A.
  19. **Ricquier, D., Bouillaud, F.** The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J.*, 2000, 345, p. 161–179 B.
  20. **Rousset, S., Alves-Guerra, M.C., Mozo, J. et al.** The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*, 2004, 53, s. 130–135.
  21. **Saleh, M. C., Wheeler, M. B., Chan, C. B.** Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. *Diabetologia*, 2002, 45, p. 174–187.
  22. **Tsuboyama-Kasaoka, N., Takahashi, M., Kim, H., Ezaki, O.** Up-regulation of liver uncoupling protein-2 mRNA by either fish oil feeding or fibrates administration in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257, 3, p. 879–885.
  23. **Vidal-Puig, A., Solanes, G., Grujic, D., Flier, J.S., Lowell, B.B.** UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1997, 235, p. 79–82.
  24. **Walder, K., Norman, R. A., Hanson, R. L. et al.** Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima indians. *Hum. Mol. Genet.*, 1998, 7, 9, p. 1431–1435.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620820.

Do redakce došlo 13. 5. 2009.

Adresa pro korespondenci:  
Mgr. Radka Bolehovská  
Fakultní nemocnice Hradec Králové  
Ústav klinické biochemie a diagnostiky  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: bolehrad@fnhk.cz