

РОЛЯ НА ДЕКУПЕЛУВАЩИТЕ ПЕПТИДИ В ТЕРМОРЕГУЛАЦИЯТА, ОКСИДАТИВНИЯ СТРЕС, ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И ДИАБЕТА

К. Икономова

Национална многопрофилна транспортна болница "Цар Борис III" – София

THE ROLE OF UNCOUPLING PROTEINS IN THERMOREGULATION, OXIDATIVE STRESS, OBESITY AND DIABETES

K. Ikonomova

National Transport Hospital "Tsar Boris III" – Sofia

Резюме:	<p>Декупелуващите пептиди (UCPs) са членове на семейството на митохондриалните преносители. Разположени са по вътрешната митохондриална мембрана и спомагат за обратния пренос на протони по дихателната верига. Тези протеини имат способността да декупелуват (разделят) кислородната консумация от окислителното фосфорилиране, като по този начин образуваната енергия не се насочва за синтеза на АТФ, а се отделя като топлина. Те играят основна роля в терморегулацията, продукцията на топлина и в поддържането на базална метаболитна скорост. У бозайниците досега са идентифицирани 5 декупелуващи пептиди (uncoupling proteins) – от UCP-1 до UCP-5. UCP-1 играе основна роля в разпъването на дихателната верига. Той е експресиран в кафявата мастна тъкан и е от съществено значение в термогенезата при животни в хибернация и новородени. При възрастни UCP-1 играе важна роля в регулацията на телесното тегло и енергоразхода. UCP-2 е широко експресиран в тъканите на възрастни животни и хора. В отговор на липиден прием експресията му в бялата мастна тъкан се покачва. В тази връзка UCP-2 се счита за регулатор на енергийния баланс, телесното тегло и терморегулацията. UCP-3 са експресирани основно в скелетните мускули, които са източник на 40% от общата телесна термогенеза. UCP-3 играе основна роля в регулацията на енергоразхода. UCP-4 и 5 са експресирани в мозъка и нервната тъкан и участват в множество процеси, свързани с невротрансмисията и термогенезата. Освен в терморегулацията и енергоразхода декупелуващите пептиди участват в антиоксидантната защита на организма и развитието на диабет тип 2. Антиоксидантната им активност се свързва с намаляване на мембранныя потенциал в митохондриите. По този начин генерирането на свободни радикали спада под критичното ниво. При пациенти с диабет UCP-2 и UCP-3 се свързват с намаление на инсулиновата секреция и с индукция на оксидативен стрес. При активацията на UCP-2 в бета-клетките на панкреаса намалява стимулираната от глюкоза инсулинова секреция. При диабет се отбелязва намаление на UCP-3 в скелетните мускули, като тази редукция води до глюкозноиндуциран оксидативен стрес. Декупелуващите пептиди са обещаваща мишена за лекарствено повлияване на затлъстяването и свързаните с него заболявания.</p>
Ключови думи:	декупелуващи пептиди, терморегулация, затлъстяване, диабет, антиоксиданти
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р К. Икономова, Национална многопрофилна транспортна болница "Цар Борис III", бул. „Княгиня Мария-Луиза” № 108, 1233 София</i>
Summary:	<p>Uncoupling proteins (UCPs) are members of the family of mitochondrial transporter proteins. They are situated on the inner mitochondrial membrane and contribute to the proton re-uptake in the respiratory chain. The UCPs are capable of uncoupling oxygen consumption from oxidative phosphorylation, thus directing the produced energy not to the ATP synthesis, but to its release as heat.</p>

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>The UCPs play a major role in thermoregulation, heat generation and maintenance of the basal metabolic rate. In mammals, 5 uncoupling proteins are identified, from UCP-1 to UCP-5. The UCP-1 plays a major role in respiratory chain uncoupling. It is expressed in the brown adipose tissue and is of essential importance for the thermogenesis in hibernated animals and newborns. In adults, the UCP-1 plays an important role in body weight regulation and energy expenditure. The UCP-2 is highly expressed in many tissues of the adult animals and humans. After lipid consumption, the UCP-2 expression is increased in the white adipose tissue. In relation to this, the UCP-2 is considered to be a regulator in the energy balance, body weight and thermoregulation. The UCP-3 is expressed mainly in skeletal muscles, which are the source of 40% of total body thermogenesis. The UCP-3 plays a main role in the regulation of energy expenditure. The UCP-4 and UCP-5 are expressed mainly in brain and neurons. They participate in multiple processes associated with neurotransmission and thermogenesis. Besides thermogenesis and energy expenditure, the UCPs participate in the antioxidant protection of the body and the development of type 2 diabetes mellitus. Their antioxidant activity is related a decrease in the mitochondrial membrane potential. Thus, the generation of free oxygen radicals falls below the critical level. In patients with type 2 diabetes, the UCP-2 and UCP-3 are associated with the reduction of insulin secretion and the induction of oxidative stress. Upon activation of UCP-2 in beta cells of the pancreas, the glucose-stimulated insulin secretion decreases. In diabetes, UCP-3 reduction in skeletal muscle occurs, which results in glucose-induced oxidative stress. Uncoupling proteins are a promising target in the medicinal management of obesity and related diseases.</p> <p>uncoupling proteins, thermoregulation, antioxidant protection, obesity, type 2 diabetes mellitus</p> <p><i>K. Ikonomova, M. D., National Transport Hospital "Tsar Boris III", 108, Knyaginya Maria-Luiza Blvd., Bg – 1233 Sofia</i></p>
--	--

ВЪВЕДЕНИЕ

Декупелуващите пептиди принадлежат към групата на анионните транспортни молекули, разположени по вътрешната митохондриална мембрана. Тези протеини имат способността да декупелуват (разделят) кислородната консумация от окислителното фосфорилиране, т.е. от синтеза на АТФ. Процесът се свързва с активен пренос на протони от интермембранното пространство към матрикса на митохондриите. Това води до намаляване на мембрания потенциал и съхранената енергия не се насочва за синтез на АТФ, а се освобождава като топлина [23].

Декупелуващите пептиди се активират от свободните мастни киселини и се инхибират от пуриновите нуклеотиди. Освен у животни декупелуващите пептиди са описани и при някои растения и микроорганизми [9].

Досега са описани 45 гена, кодиращи декупелуващи пептиди. Те се групират в 6 семейства. Повечето от описаните гени са при бозайници, но UCP гени са намерени в риби, птици и растения [8, 19].

У бозайниците досега са идентифицирани 5 декупелуващи пептида – от UCP-1 до UCP-5. Те са изградени от около 300 аминокиселини и молекулното им тегло е около 35 kDa.

Протеин	Брой аминокиселини	Мол. тегло (kDa)	Разпределение
UCP1	307	33	Кафява мастна тъкан
UCP2	309	33	Далак, бял дроб, стомах, черва, бяла мастна тъкан, макрофаги, бета-клетки на панкреас, мозък
UCP3	312	34	Скелетни мускули, кафява мастна тъкан, нервни ганглии, гръбначен мозък
UCP4	323	36	Мозък
UCP5	325	36	Мозък, сърце, бъбреци

UCP-1

UCP-1 е първият изолиран пептид и е познат под наименованието термогенин. Този протеин е разпространен изключително в кафявата мастна тъкан, където участва в продукцията на топлина чрез индуцирана от студ, незъзвеща (non-shivering) термогенеза. Този вид термогенеза е широко разпространен при гризачите, при животни, излизащи от зимен сън, у новородени. Процесът се характеризира с увеличение на адипоцитната метаболитна активност вследствие на студово натоваарване. След студова стимулация както в бялата, така и в кафявата мастна тъкан складираните триглицериди се разграждат до глицерол и мастни киселини [6]. В кафявата мастна тъкан обаче основното количество мастни киселини веднага се окислява в митохондриите и с помощта на декупелуващите пептиди се отделя голямо количество топлина, а не се синтезира АТФ. Капацитетът на тази термогенеза е 4 пъти по-голям при студово аклиматизирани животни в сравнение с неаклиматизираните [3, 21].

Активността на UCP-1 се регулира съобразно нуждите на терморегулацията, поради което и декупелуващите пептиди не са постоянно активирани. Бета-адренергичните сигнали са основни стимулатори на термогенезата. След стимулация се стига до хидролиза на триглицеридите и освобождаване на мастни киселини, които активират UCP-1. Счита се, че на транскрипционно равнище активатори на UCP-1 са катехоламини, тиреоидни хормони, ретиноиди и тиазолидиндиони. Пуриновите нуклеотиди – АТФ, АДФ, GTP, GDF – инхибират дейността на UCP-1 [20].

UCP-2 и UCP-3

UCP-2 е представен в много тъкани – слезка, бял дроб, стомах, черва, бяла мастна тъкан, както и в структури на нервната тъкан – хипоталамус, кортикални неврони, гръбначен мозък. UCP-3 се счита специфичен само за мускулната тъкан, въпреки че е открит в ниски нива в кафявата мастна тъкан и нервната тъкан [18].

Установено е, че UCP-2 и UCP-3 регулират енергийния разход и телесното тегло. Мишки със свръхекспресия на UCP3 имат намалена мастна маса и са по-слаби в сравнение с техните диви предшественици. Обаче мишки, дефицитни за UCP-2 и UCP-3, не са нито затлъстели, нито имат намалена метаболитна скорост, а енергоразходът им е непроменен. Тези данни показват, че UCP-2 и UCP-3 не са пряко включени в контрола на енергийния метаболизъм, а

ефектът им върху телесната маса е индиректен, вероятно свързан с неуточнена функция върху протенов синтез. UCP-3 се експресират изключително в скелетната мускулна, а не в критични органи като сърце и бял дроб. Поради този факт те се смятат за обещаваща мишена в създаването на антиобезни препарати, целящи увеличена термогенеза [17].

Напоследък изследвания показват, че UCP-2 участват в регулацията на инсулиновата секреция и в макрофагеалната функция [14]. Супероксидно медирана активация на UCP-2 причинява дисфункция на бета-клетките на панкреаса. UCP-2 негативно регулира инсулиновата секреция и е главната връзка между затлъстяването, бетаклетъчната дисфункция и диабет тип 2 [16].

UCP-4 и UCP-5

Тези протеини са по-далечни родственици на основната група декупелуващи пептиди, показващи аминокиселинна идентичност в 35-40% с UCP-3. UCP-4 е представен изключително в мозъка, докато UCP-5 освен в мозъка е представен и в бъбреците и сърцето [18].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ С ДЕФИЦИТ НА ДЕКУПЕЛУВАЩИ ПЕПТИДИ

Селекционирането на мишки с дефицит на декупелуващи пептиди е позволило да се направи анализ на физиологичната роля на тези протеини. Животни с дефицит на UCP-1 са чувствителни на студ, но не са затлъстели. При мишки с дефицит на UCP-2 няма ефект върху целия енергиен метаболизъм, но се наблюдава намаление в антиоксидантната способност на организма. Макрофагите на мишки с дефицит на UCP-2 генерират повече супероксидни радикали в сравнение с обикновени мишки. При животни с генетичен дефицит на UCP-2 в бета-клетките на панкреаса се установява увеличено ниво на АТФ и увеличена инсулинова секреция. Отбелязва се, че UCP-2 действа като негативен регулатор на инсулиновата секреция. При животни с дефицит на UCP-3 не се отбелязват промени в енергийния метаболизъм, но в митохондриите на скелетните мускули е засилено образуването на АТФ [7].

UCPs КАТО АНТИОКСИДАНТИ

В клетките кислородните радикали се генерират в електронната верига на митохондриите. Тези процеси са най-изявени, когато дишането и

мембранният потенциал са ниски. В тези случаи UCPs действат като антиоксиданти чрез умерено разпрягане на дихателната верига. По този начин се намалява мембранният потенциал под критичното ниво за генериране на свободни кислородни радикали [6].

Идеята за антиоксидантната роля на UCPs се формулира след експерименти, демонстриращи, че инхибиторът на UCPs гуанидин-дифосфат увеличава продукцията на H_2O_2 – в митохондриите. Установено е, че при мишки с дефицит на UCP-2 и UCP-3 продукцията на реактивни кислородни радикали е увеличена, а оксидативните увреди са по-високи в сравнение с нормални мишки. Наличието на O_2 - в митохондриалния матрикс активира продукцията на UCP-1, UCP-2 и UCP-3, показвайки съществуването на негативна обратна връзка с продукцията на реактивни кислородни радикали [13]. Натрупаните данни сочат, че една от основните физиологични функции на декупелуващите пептиди е участието им в клетъчната защита срещу оксидативния стрес.

UCPs и ДИАБЕТ. UCP2 и ГЛЮКОЗНО-СТИМУЛИРАНА ИНСУЛИНОВАТА СЕКРЕЦИЯ

Панкреасната бета-клетка е способна да адаптира инсулиновата секреция към нивото на екстрацелуларната глюкоза. Глюкозният транспортер GLUT-2 медира поемането на глюкозата от бета-клетките. Установено е, че глюкокиназата е първият ензим от гликолитичната верига и играе роля на глюкозен сензор. Метаболизмът на глюкозата в гликолизата и цитратния цикъл води до образуване на АТФ и отделяне на топлина. Увеличената АТФ продукция инхибира АТФ чувствителните калиеви канали и предизвиква намаление в деполяризацията на клетъчната мембрана. Деполяризацията на мембраната спомага за отварянето на калциевите канали, увеличение на вътреклетъчния калций и екзоцитоза на инсулиновите гранули [4]. Счита се, че хипогликемичният ефект на сулфанилурейните препарати е свързан с инхибиране на калиевите канали и стимулиране синтеза на инсулин [2].

Увеличената експресия на UCP-2 води до намаляване синтеза на АТФ, като енергията се отделя във вид на топлина. При този процес инхибирането на калиевите канали е затруднено, потиска се отварянето на калциевите канали и вътреклетъчният калций намалява. Отделянето на инсулинова гранула е затруднено чрез потискане процеса на глюкозностимулираната инсулинова секреция [10].

Увеличената експресия на UCP-2 в бета-клетките се свързва както с предимства, така и с недостатъци. От една страна, се наблюдава намалена продукция на реактивни кислородни радикали (полезен ефект). От друга страна, се стига до намалена инсулинова секреция (неблагоприятен ефект). Тези резултати трябва да се преценят много внимателно, тъй като UCP-2 са потенциална мишена в лечението на диабета [26]. Трябва да се установи дали подобряването в инсулиновата секреция вследствие намаляване на експресията на UCP-2 не ще увреди бета-клетката от увеличена продукция на супероксидни радикали. Необходимо е да се уточни дали генетични варианти на гена за UCP-2 могат да повлияят инсулиновата секреция. В тази връзка вече са направени генетични проучвания при различни етнически групи и при пациенти със затлъстяване и диабет. Установено е, че полиморфизмът в промотера на гена за UCP-2 допринася за вариация в инсулиновата секреция при глюкозотолерантни пациенти. При лица с 886A/A генотип в промотера на UCP-2 гена се установява инсулинова резистентност и повишен риск от диабет тип 2. При японци полиморфизмът в 866G/D промотера на UCP-2 гена променя експресията му в бета-клетките на панкреаса и модулира клиничен профил на диабет тип 2 [11].

Счита се, че един от основните регулатори на UCP-2 експресията са свободните мастни киселини. Увеличените свободни мастни киселини, свързани със затлъстяването и инсулиновата резистентност, вероятно модулират експресията на UCP2 гените [22].

UCP-3 и ГЛЮКОЗНОИНДУЦИРАН ОКСИДАТИВЕН СТРЕС

Биохимични изследвания показват, че хипергликемията активира клетъчната протеинкиназа C с последващ синтез на НАДН оксидазата. Повишената оксидазна активност генерира продукция на реактивни кислородни радикали. Тези процеси са в основата на индуцирания от глюкоза оксидативен стрес [13].

Експресията на декупелуващи пептиди се повлиява от диабетното състояние. UCP-3 са представени предимно в мускулите и се приемат като част от клетъчната защита срещу глюкозно-индуцирания оксидативен стрес. При пациенти с диабет е установено намаление в експресията на UCP-3 в скелетната мускулатура, а при някои форми на диабет са установени мутации в UCP-3 гена. Бъдещите изследвания ще покажат дали UCP-3 са подходяща мишена за терапевтично повлияване на пациенти с диабет тип 2 [12].

UCPs – ФУНКЦИИ В НЕРВНАТА СИСТЕМА

Четири от декупелуващите пептиди са представени в нервната система (UCP 2-5). Те участват в множество процеси, свързани с регулацията на симпатиковата невротрансмисия и контрола на мозъчната температура [15]. Установено е, че експресията на UCP-2 и UCP-5 се покачва с напредване на възрастта и при състояния, свързани с исхемия. Преобладаващо е становището, че невропротективните ефекти на декупелуващите пептиди са свързани с антиоксидантните им свойства [5].

Установено е, че прогресията на диабетната невропатия може да се коригира или намали по пътя на увеличената експресия на UCP-1 и UCP-3 в периферните нерви. Счита се, че UCP-1 и UCP-3 предпазват невроните от глюкозно-индуцираната продукция на реактивни кислородни радикали [1, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Декупелуващите пептиди са протеини, които са свързани с термогенезата, енергоразхода и регулацията на телесното телло. Освен това те се очертават като модулатори в продукцията на свободни радикали, играещи съществена роля в антиоксидантната защита на клетката. Свърхекспресията или намалената експресия на определени декупелуващи пептиди са от важно значение за патогенезата на инсулиновата резистентност и диабет тип 2. Декупелуващите пептиди са обещаваща мишена за лекарствено повлияване на затлъстяване, диабет, стареене, исхемични увреждания на мозъка, сърцето и други жизненоважни органи.

Библиография

1. Andrews, Z. B. Uncoupling protein-2 and the potential link between metabolism and longevity. – *Curr. Aging Sci.*, 3, 2010, № 2, 102-112.
2. Boudina, S. et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. – *Diabetes*, 56, 2007, № 10, 2457-2466.
3. Cannon, B. et J. Nedergaard. Studies of thermogenesis and mitochondrial function in adipose tissues. – *Methods Mol. Biol.*, 456, 2008, 109-121.
4. Cardoso, A. R., B. B. Queliconi et A. J. Kowaltowski. Mitochondrial ion transport pathways: role in metabolic diseases. – *Biochim. Biophys. Acta*, 1797, 2010, № 6-7, 832-838.
5. Dietrich, M. O. et T. L. Horvath. The role of mitochondrial uncoupling proteins in lifespan. – *Pflugers Arch.*, 459, 2010, № 2, 269-275.
6. Divakaruni, A. S., D. M. Humphrey et M. D. Brand. Fatty acids change the conformation of uncoupling protein 1. – *J. Biol. Chem.*, 2012.

7. Feldmann, H. M. et al. UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. – *Cell. Metab.*, 9, 2009, № 2, 203-209.
8. Hughes, J. et F. Criscuolo. Evolutionary history of the UCP gene family: gene duplication and selection. – *BMC Evol. Biol.*, 8, 2008, 306.
9. Jarmuszkiwicz, W. et al. Mitochondrial uncoupling proteins in unicellular eukaryotes. – *Biochim. Biophys. Acta*, 1797, 2010, № 6-7, 792-799.
10. Jezek, P., M. Jaburek et K. D. Garlid. Channel character of uncoupling protein-mediated transport. – *FEBS Lett.*, 584, 2010, № 10, 2135-2141.
11. Jia, J. J. et al. The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. – *Obes. Rev.*, 10, 2009, № 5, 519-526.
12. Jiang, N. et al. Upregulation of uncoupling protein-3 in skeletal muscle during exercise: a potential antioxidant function. – *Free Radic. Biol. Med.*, 46, 2009, № 2, 138-145.
13. Mailloux, R. J. et M. E. Harper. Mitochondrial proclivity and ROS signaling: lessons from the uncoupling proteins. – *Trends Endocrinol. Metab.*, 23, 2012, № 9, 451-458.
14. Mattiasson, G. et P. G. Sullivan. The emerging functions of UCP2 in health, disease, and therapeutics. – *Antioxid Redox. Signal*, 8, 2006, № 1-2, 1-38.
15. Mehta, S. L. et P. A. Li. Neuroprotective role of mitochondrial uncoupling protein 2 in cerebral stroke. – *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 29, 2009, № 6, 1069-1078.
16. Pecqueur, C. et al. UCP2, a metabolic sensor coupling glucose oxidation to mitochondrial metabolism? – *IUBMB Life*, 61, 2009, № 7, 762-767.
17. Porter, R. K. Studies on the function and regulation of mitochondrial uncoupling proteins. – *Adv. Exp. Med. Biol.*, 748, 2012, 171-184.
18. Ramsden, D. B. et al. Human neuronal uncoupling proteins 4 and 5 (UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction. – *Brain Behav.*, 2, 2012, № 4, 468-478.
19. Rial, E. et R. Zardoya. Oxidative stress, thermogenesis and evolution of uncoupling proteins. – *J. Biol.*, 8, 2009, № 6, 58.
20. Ricquier, D. Uncoupling protein 1 of brown adipocytes, the only uncoupler: a historical perspective. – *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2, 2011, 85.
21. Robbins, D. et Y. Zhao. New aspects of mitochondrial uncoupling proteins (UCPs) and their roles in tumorigenesis. – *Int. J. Mol. Sci.*, 12, 2011, № 8, 5285-5293.
22. Schönfeld, P. et L. Wojtczak. Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species. – *Free Radic. Biol. Med.*, 45, 2008, № 3, 231-241.
23. Sluse, F. E. Uncoupling proteins: molecular, functional, regulatory, physiological and pathological aspects. – *Adv. Exp. Med. Biol.*, 942, 2012, 137-156.
24. Wu, Z., Y. Zhao et B. Zhao. Superoxide anion, uncoupling proteins and Alzheimer's disease. – *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 46, 2010, № 3, 187-194.
25. Yonezawa, T. et al. Nutritional and hormonal regulation of uncoupling protein 2. – *IUBMB Life*, 61, 2009, № 12, 1123-1131.
26. Zaninovich, A. A. Role of uncoupling proteins UCP1, UCP2 and UCP3 in energy balance, type 2 diabetes and obesity. Synergism with the thyroid]. – *Medicina (B Aires)*, 65, 2005, № 2, 163-169.

Постъпил за печат на 17 септември 2012 г.