

·学科进展·

线粒体解耦联蛋白(uncoupling protein, UCP)与体内供热

赵兴波* 李 宁† 吴常信*

(* 中国农业大学动物科技学院,北京 100094;† 中国农业大学农业生物技术国家重点实验室,北京 100094)

[摘 要] 综述了 UCP(解耦联蛋白家族)的结构、功能及研究进展。

[关键词] 解耦联蛋白,能量平衡,氧化磷酸化

自 1997 年 Enerback 等人^[1]的小鼠解耦联蛋白(UCP1)基因敲除实验证实了 UCP 的解离氧化磷酸化耦联的功能,揭示了 UCP 在体内供热代谢途径中的机制以来,很快引起了遗传学家和营养学家们的关注^[2]。在同一年里,UCP 家族的另外两个成员——UCP2 和 UCP3 的发现进一步引起了人们对 UCP 家族结构和功能研究的兴趣。解耦联蛋白基因家族参与机体能量代谢,对机体能量平衡涉及的体重(肥胖)、静止代谢率和食物转化效率等性状具有显著的影响^[3]。

1 UCP 家族的发现

早在 70 年代,人们就发现冬眠哺乳动物如熊和耐寒的啮齿动物能利用体内褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT,也称红脂)产生热量维持体温的现象。法国巴黎国家科学研究中心的科学家 Ricquier 通过比较冷热环境下小鼠体内的变化发现了一类分子量为 32 kD 的功能未知的蛋白质^[4]。Nicholls 和他的同事们通过标记细胞混合物注入 BAT 内,发现 BAT 的线粒体内膜存在一质子通透性很强的渗透孔,可解离呼吸链氧化磷酸化耦联作用产生热量^[5]。稍后的研究证实这个渗透孔是位于线粒体内膜的一种蛋白质,也就是 Ricquier 发现的功能未知的蛋白质,由于该蛋白质具有解离呼吸链氧化磷酸化耦联的功能,使 BAT 中的能量以钠泵的形式消耗产生热量,所以将这个未知蛋白称为解耦联蛋白(uncoupling protein, UCP)^[6]。由于人类及大多数哺乳动物的脂肪组织为白色脂肪组织(white adi-

pose tissue, WAT,也称白脂),BAT 仅婴儿体内有少量存在,人类仅 6 月龄前婴儿存在少量 BAT,因此 BAT 中的 UCP 产热作用对人类及大多数动物意义并不大。

1997 年 California 大学 Davis 分校 Warden 的研究小组在 BAT 以外的其他组织中发现了一种具有 UCP 功能的蛋白质,因此将 BAT 中存在的 UCP 称为 UCP1,将新发现的 UCP 称为 UCP2^[7];在同一年内,瑞士 Genva 大学 Giacobino 的研究小组^[8]、波士顿哈佛医学院 Lowell 的研究小组^[9]和马里兰 NIDDK 实验室 Reitman 的研究小组^[10]分别独立发现了 UCP 家族的另一成员——UCP3。新近在人脑组织中还发现了特异表达的 UCP4,基因定位于人 6p11.2-q12 位置,但结构和功能有待深入研究^[11]。

2 UCP 基因的结构与功能

目前清楚的 UCP 蛋白有 3 种。

研究的时间最长、结构和功能最为清楚的是人的 UCP 基因家族(表 1)。

UCP1 存在于人类及动物体内 BAT 中,人类 UCP1 基因约 13 kb,由 6 个外显子组成,物理定位在 4q31 区域^[12];小鼠 UCP1 基因定位于 8-37 位置。

UCP2 广泛存在于动物脑、肌肉、白脂等组织中^[13,14];UCP3 在骨骼肌、脂肪组织(包括白脂和红脂)中表达最为显著^[8]。研究发现,UCP2 和 UCP3 基因紧密连锁以基因簇的形式存在于染色体上,因此研究者们推测这两个基因可能是起源于同一祖先基因或是同一基因的重复扩增。人 UCP2 基因为

本文于 2000 年 3 月 30 日收到

8.7 kb,共有 8 个外显子,与 UCP1 有 59% 的相似性^[15];UCP3 存在两种转录形式,UCP3S 和 UCP3L,UCP3L 为 312 氨基酸组成的 34 kD 的蛋白质,UCP3S 在 C 端较 UCP3L 缺失了 37 个氨基酸残基,UCP3L 与 UCP1 有 57% 的相似性^[8],人 UCP2 和 UCP3 基因

相距约 6 000 bp,氨基酸相似性为 71%,UCP2/3 基因簇定位在人染色体 11q13 位置^[16,17]。小鼠的 UCP2/3 定位于 7 号染色体距着丝点 50cM 的位点^[18],大鼠的定位于 1 号染色体^[19],猪定位在 9p21-p24 位置^[20],牛的 UCP2/3 基因定位于 BTA15^[21]。

表 1 人 UCP 基因家族的结构特征

基因	特异表达组织	基因组基因大小	外显子数	基因定位	编码氨基酸	氨基酸相似性
UCP1	红脂	13 kb	6	4q31	307	
UCP2	脑、肌肉、白脂等组织	8.7 kb	8	11q13	309	UCP1:UCP2 = 59%
UCP3	骨骼肌、白脂、红脂	~ 5.25 kb	6-7	11q13	UCP3S = 275 UCP3L = 312	UCP1:UCP3 = 57% UCP2:UCP3 = 71%

几乎与 UCP1 发现的同时,英国丹地大学(Dundee)的生化家 Nicholls 的研究小组发现了线粒体作为体内能量“动力站”(powerhouse)的功能,线粒体内膜呼吸链(或称电子传递链)的氧化作用产生质子流,通过与磷酸化的耦联作用生产体内能量物质 ATP 为细胞活动提供能量^[22]。正常情况下,从 NADH 的氧化磷酸化耦联途径可生成 3 个 ATP 分子,即 P/O 比率为 3,当存在解耦联剂时,由于解耦联剂(UCP 即为体内的解耦联剂)可使正常紧密联系的氧化过程与磷酸化过程发生松解甚至完全拆离,相应地使 P/O 比率下降或变为 0,结果这部分能量转化为热量的形式消耗。

白喉毒素是真核生物蛋白质合成的抑制剂,研究发现,白喉毒素 A 链的转基因小鼠体内 UCP 含量低,小鼠表现肥胖^[23]。1997 年 Enerback 等制备了 UCP1 基因敲除的小鼠,小鼠表现为易受寒冷刺激,证实了 UCP 的氧化磷酸化解耦联功能,由于实验小鼠并不表现为肥胖,研究者认为这是由于小鼠体内 UCP2 和 UCP3 还在发挥作用的缘故^[1]。

通常情况下 UCP 与嘌呤核苷酸结合(亲和力依次为:GTP > ATP > GDP > TDP)以非活性态存在不发挥功能作用^[24],当体内需要额外热量时,刺激神经元释放神经递质去甲肾上腺素,引发一系列反应释放抑制因子,激活 UCP 活性。研究表明,甲状腺素、去甲肾上腺素兴奋剂、糖皮质激素、肥胖基因产物(leptin)和绝食状态均可调节 UCP2 和 UCP3 活性解离线粒体内膜呼吸链氧化磷酸化耦联作用,减少 ATP 生成的数量,降低 P/O 比率,加快体内代谢速度,产生热量^[25]。据估测,机体约有 25% 的能量通过氧化磷酸化解耦联作用从合成 ATP 转化为产生热量^[26,27]。

3 UCP 与体内供热、肥胖的研究进展

由于 UCP 具有氧化磷酸化解耦联产生热量的

功能,研究者们推测 UCP 对增重(肥胖)和能量转化效率存在显著作用。

在人 UCP 研究中,基因连锁分析表明,UCP2/3 所定位的 11q13 区域的微卫星标记与机体静止代谢率紧密连锁^[28]。UCP2 基因 5' 端侧翼序列缺少 TATA 盒和 CAAT 盒的启动序列,但在 5' 端 75bp 上游存在一很强的顺式调控增强子^[29],基因突变研究发现 UCP2 基因碱基序列的改变与体重指数(body mass index, BMI)、静止代谢率(resting metabolic rates, RMR)、脂肪百分含量(percentage of fat, PF)连锁。NIDDK 实验室的 Walder^[30]发现 Pima 印度人群 UCP2 基因的外显子 4 存在 Ala/Val 的错义突变和外显子 8 3' 端不翻译区 45bp 的插入或缺失以及 UCP3 基因外显子 3 的 C/T 同义突变。UCP2 基因和 UCP3 基因突变人群具有较高的静止代谢率,在老年人群中发现与肥胖相关^[31,32]。通过调节瘦蛋白(leptin)的活性控制体重^[33],在缺乏食物的情况下,机体往往动用 UCP 甚至动用储存脂肪维持体温,在正常情况下,机体关闭 UCP 活性以节约能量利用^[34]。

小鼠 UCP2/3 定位于 7 号染色体,基因连锁分析表明 7 号染色体上存在影响热量产生、食物转化效率和皮下及性腺脂肪沉积的数量性状位点(Quantitative Traits Loci, QTL)^[35]。整合入 UCP2 和 UCP3 基因的酵母和小鼠肌肉细胞 UCP2 和 UCP3 含量明显增高,线粒体质子流的通透性也显著增加,同时发现 UCP2 基因突变的酵母细胞耗氧量增加这些研究结果都预示了 UCP 氧化磷酸化解耦联作用对能量转化效率的影响;此外,研究者们通过突变分析发现小鼠 UCP2/3 基因与肥胖和 II 型糖尿病有关^[7],但稍后的研究发现 UCP2/3 基因与肥胖及能量代谢关系密切,与 II 型糖尿病关系不大^[33]。

1998 年 Duke 大学 Collins 的研究小组以高脂食物饲喂 3 个不同品系的小鼠, A/J, black Kalas 和

C57 black,发现 A/J 和 black Kalas 品系小鼠并没有肥胖,但 C57 black 品系小鼠却迅速肥胖了起来,基因检测表明,A/J、black Kalas 小鼠和 C57 black 小鼠的 UCP2 基因的调节区存在差异,A/J 和 black Kalas 小鼠的 UCP2 基因的 mRNA 含量极高,对高脂食物敏感,而 C57 black 小鼠 UCP2 基因的 mRNA 含量则保持不变,这一研究结果进一步预示了 UCP 对体重(肥胖)和能量转化效率的作用^[36]。目前,研究者们正在研究制备 UCP2/UCP3 基因敲除的动物模型以确证 UCP 对肥胖和能量转化效率的作用及影响程度。科学家们预言,一旦 UCP 的功能作用得到确证,UCP 将成为人类肥胖控制最有希望的药物^[37]。

参 考 文 献

- [1] Enerback S, Jacobsson A, Simpson E M et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*, 1997, **387**: 90—94.
- [2] Gura T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science*, 1998, **280**(5368):1 369—1 370.
- [3] Ricquier D, Bouillaud F. The mitochondrial uncoupling protein: structural and genetic studies. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 1997, **56**:83—108.
- [4] Ricquier D, Gervais C, Kader J C et al. Partial purification by guanosine-5'-diphosphate-agarose affinity chromatography of the 32, 000 molecular weight polypeptide from mitochondria of brown adipose tissue. *FEBS Lett.*, 1978, **101**(1):35—38.
- [5] Heaton G M, Wagenvoort R J, Kemp A J et al. Brown-adipose-tissue mitochondria: photoaffinity labelling of the regulatory site of energy dissipation. *Eur. J. Biochem.*, 1978, **82**(2):515—521.
- [6] Lin C S, Klingenberg M. Isolation of the uncoupling protein from brown adipose tissue mitochondria. *FEBS Lett.*, 1980, **113**(2):299—303.
- [7] Fleury C, Neverova M, Collins S et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat. Genet.*, 1997, **15**(3):269—272.
- [8] Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett.*, 1997, **408**(1):39—42.
- [9] Solanes G, Vidal-Puig A, Cruijic D et al. The human uncoupling protein-3 gene. Genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts. *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**(41):25 433—25 436.
- [10] Gong Dawei, He Y, Karas et al. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, β 3-adrenergic agonists, and leptin. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, **272**(39):24 129—24 132.
- [11] Mao W, Yu X X, Zhong A. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells. *FEBS Lett.*, 1999, **443**(3):326—330.
- [12] Cassard A M, Bouillaud F, Mattei M G et al. Human uncoupling protein gene: structure, comparison with rat gene, and assignment to the long arm of chromosome 4. *J. Cell Biochem.*, 1990, **43**(3):255—264.
- [13] Ricquier D. Uncoupling protein-2 (UCP2): molecular and genetic studies. *Int. J. Obes Relat Metab Disord*, 1999, **23** Suppl 6: S38—42.
- [14] Horvath T L, Warden C H, Hajos M et al. Brain uncoupling protein 2: uncoupled neuronal mitochondria predict thermal synapses in homeostatic centers. *J. Neurosci.*, 1999, **19**(23):10 417—10 427.
- [15] Warden C. Genetics of uncoupling proteins in humans. *Int. J. Obes Relat Metab Disord*, 1999, **23** Suppl (6): S46—48.
- [16] Yamada M, Hashida T, Shibusawa N et al. Genomic organization and promoter function of the mouse uncoupling protein 2 (UCP2) gene. *FEBS Lett.*, 1998, **432**(1—2):65—69.
- [17] Boss O, Giacobino J P, Muzzin P. Genomic structure of uncoupling protein-3 (UCP3) and its assignment to chromosome 11q13. *Genomics*, 1998, **47**(3):425—426.
- [18] Yoshitomi H, Yamazaki K, Tanaka I. Cloning of mouse uncoupling protein 3 cDNA and 5'-flanking region, and its genetic map. *Gene*, 1998, **215**(1):77—84.
- [19] Kaisaki P J, Woon P Y, Wallis R H et al. Location of tub and uncoupling proteins (UCP) 2 and 3 to a region of rat Chromosome 1 linked to glucose intolerance and adiposity in the Goto-Kakizaki (GK) type 2 diabetic rat. *Mammalian Genome*, 1998, **9**:910—912.
- [20] Werner P, Neuenschwander S, Stranzinger G. Characterization of the porcine uncoupling proteins 2 and 3 (UCP2 & UCP3) and their localization to chromosome 9 p by somatic cell hybrids. *Anim Genet.*, 1999, **30**(3):221—224.
- [21] Stone R T, Rexroad CE 3rd, Smith TP. Bovine UCP2 and UCP3 map to BTA15. *Anim Genet.*, 1999, **30**(5):378—381.
- [22] Nicholls D G. The bioenergetics of brown adipose tissue mitochondria. *FEBS Lett.*, 1976, **61**(2):103—110.
- [23] Lowell B B, S-Susulic V, Hamann A et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown. *Nature*, 1993, **366**(6457):740—742.
- [24] Klingenberg M, Huang S G. Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*, 1999, **1415**(2):271—296.
- [25] Schrauwen P, Walder K, Ravussin E. Human uncoupling proteins and obesity. *Obes. Res.*, 1999, **7**(1):97—105.
- [26] Rolfe D F, Brand M D. Contribution of mitochondrial proton leak to skeletal muscle respiration and to standard metabolic rate. *American Journal of Physiology*, 1996, **271**, C1 380—1 389.
- [27] Porter R K, Andrews J F. Effects of leptin on mitochondrial 'proton leak' and uncoupling proteins: implications for mammalian energy metabolism. *Proc. Nutr. Soc.*, 1998, **57**(3):455—460.
- [28] Bouchard C, Perusse L, Chagnon Y C et al. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in human. *Human Molecular Genetics*, 1997, **6**:1 887—1 889.
- [29] Tu N, Chen H, Winnikes U. Molecular cloning and functional characterization of the promoter region of the human uncoupling protein - 2 gene. *Biochem. Biophys Res. Commun*, 1999, **265**(2):326—334.
- [30] Walder K, Norman R A, Hanson R L et al. Association between un-

- coupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima indians. *Hum. Mol. Genet.*, 1998, **7**(9):1 431—1 435.
- [31] Tu N, Chen H, Winnikes U. Structural organization and mutational analysis of the human uncoupling protein-2 (hUCP2) gene. *Life Sci.*, 1999, **64**(3):PL41—50.
- [32] Urhammer S A, Dalggaard L T, Sorensen T I et al. Organisation of the coding exons and mutational screening of the uncoupling protein 3 gene in subjects with juvenile-onset obesity. *Diabetologia*, 1998, **41**(2): 241—244.
- [33] Cassell P G, Neverova M, Janmohamed S et al. An uncoupling protein 2 gene variant is associated with a raised body mass index but not Type II diabetes. *Diabetologia*, 1999, **42**(6):688—692.
- [34] Bouillaud F. UCP1, UCP2 and UCP3: are they true uncouplers of respiration? *Int. J. Obes. Relat. Metab Disord*, 1999, **23** Suppl(6): S19—23.
- [35] Moody D E, Pomp D, Nielsen M K et al. Identification of QTL influencing traits related to energy balance in selection and inbred lines of mice. *Genetics*, 1999, **152**:699—711.
- [36] Surwit R S, Wang S, Petro A E et al. Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1998, **95**(7):4 061—4 065.
- [37] Berger A, Brand M, O'Rahilly S. Uncoupling proteins: the unraveling of obesity? Increased understanding of mechanisms may lead, in time, to better drugs. *B. M. J.*, 1998, **317**(7173):1 607—1 608.

MITOCHONDRIAL UNCOUPLING PROTEINS: RESPONSIBLE FOR HEAT PRODUCTION

Zhao Xingbo* Li Ning† Wu Changxin*

(* Department of Animal Science and technology, China Agricultural University, Beijing 100094;

† National Laboratories for Agrobiotechnology, China Agricultural University, Beijing 100094)

Abstract Uncoupling proteins(UCPs) are mitochondrial membrane transporters involved in thermogenesis. Metabolized energy is converted into heat by uncoupling of the oxidation and phosphorylation on respiration chain from ATP synthesis. UCPs affect body weight gain (obesity), resting metabolic rates and feed intake, which are all involved in energy balance. In this paper, the research development, structures and functions of UCPs are reviewed.

Key words uncoupling proteins, energy balance, oxidative phosphorylation

·期刊介绍·

《新物理学报》(New Journal of Physics)是英国物理学会(Institute of Physics)主办的、经过同行评议的专业性刊物。它只有网络版,没有印刷版,对所有读者都是免费的,网址为 <http://www.njp.org>

该刊旨在通过互联网以最便捷、最有效的形式服务于全球物理学界。

该刊的经济来源出自作者支付的版面费。网刊的形式为读者和作者都提供了便利。它既缩短了出版周期,又扩大了知识传播的广度和深度,并为作者提供诸如文章浏览量、下载量的数据统计等。



New Journal of Physics