

# Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen  
*Volume* **10**

Número  
*Number* **3**

Julio-Septiembre  
*July-September* **2002**

*Artículo:*

## Las proteínas desacoplantes en la patogenia de la obesidad

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**



## Artículo de revisión

# Las proteínas desacoplantes en la patogenia de la obesidad

Carlos Alberto Aguilar Salinas\*

\* Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

Correspondencia:  
Carlos Alberto Aguilar Salinas  
Vasco de Quiroga 15  
México D.F.  
Tel y Fax 5130002  
E-mail: caguilaralinas@yahoo.com

Fecha de recepción: 12-Julio-2002  
Fecha de aceptación: 13-Agosto-2002

### Resumen

Las proteínas desacoplantes (UCPs) son un mecanismo de regulación por el cual la energía es utilizada para generar calor o se evita la saturación de la cadena respiratoria. Existen al menos cinco de ellas; su distribución en los tejidos es distinta. Mientras que la UCP-1 se expresa sólo en la grasa parda, las UCP-2 y -3 lo hacen también en el tejido muscular. Por el contrario, las UCP-4 y -5 se encuentran predominantemente en el sistema nervioso central. En esta revisión, se describen los conocimientos actuales sobre su función y regulación. Pese a múltiples estudios existe poca evidencia que las ligue con la patogenia de la obesidad. Sin embargo, la sobre-expresión de algunas de ellas en el tejido muscular protege contra la obesidad y tiene un efecto benéfico sobre varios de los componentes del síndrome metabólico. Por ello, aún son vistas como posibles mecanismos por los que la obesidad puede ser tratada en el futuro.

**Palabras clave:** Proteínas desacoplantes, grasa parda, mitocondria, obesidad, termogénesis.  
Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 165-170.

### Abstract

*The uncoupling proteins constitute an adaptative mechanism by which either energy is used for generation of heat or the respiratory chain is protected against overflow. There are at least five forms of UCPs; its distribution varies widely among them. Meanwhile, UCP-1 is expressed mainly in the brown fat, the UCP-2 and -3 are found also in the muscle. On the other hand, UCP-4 and -5 are located mainly in the brain. In this review article, the current knowledge of the function and regulation of the UCPs is described. In spite of the publication of multiple studies in this field, there is no enough evidence to link the UCPs with the pathogenesis of obesity. However, the over-expression of some of them in the muscle protects mice against obesity and some of the components of the metabolic syndrome. The UCPs may be a future target for the treatment of obesity.*

**Key words:** Uncoupling protein, brown fatty, mitochondria, obesity.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 165-170.

## INTRODUCCIÓN

Los cambios en el peso dependen del balance entre los ingresos y los egresos de energía. El ingreso depende por completo de la ingesta de alimentos. En contraste, los egresos resultan de más de un proceso. Además de la consumida en el ejercicio, la energía se utiliza para la generación de calor, fenómeno indispensable para la vida. Este fenómeno explica un alto porcentaje de la tasa metabólica basal.<sup>1</sup> La generación de calor también se produce durante el consumo de alimentos o durante eventos de estrés como el frío o la fiebre (fenómenos conoci-

dos como termogénesis facultativa). La termogénesis obligatoria ocurre en todos los órganos; la facultativa se explica por eventos que ocurren en el músculo esquelético y en la grasa parda. Por lo anterior, los mecanismos que regulan la termogénesis pueden ser posibles blancos para el tratamiento de la obesidad.

La tasa metabólica basal es uno de los predictores para el desarrollo de la obesidad. Una tasa metabólica basal baja se asocia a una mayor probabilidad de ganar peso en los años siguientes. Los hijos de personas obesas tienen una tasa metabólica más baja que los hijos de sujetos delgados; esta observación sugiere que factores genéticos son

un determinante del consumo basal de energía. Otros factores que la regulan son la composición corporal, la concentración de las hormonas tiroideas o de los glucocorticoides y la actividad del sistema adrenérgico.

Los mecanismos moleculares que determinan la tasa metabólica basal son parcialmente conocidos. Cerca del 50% de ella es explicado por la pérdida de energía ocurrida en la mitocondria por acción de las proteínas desacopladoras (UCPs por sus siglas en inglés).<sup>2</sup> En esta revisión se describirá la fisiología de las UCPs y su posible participación en la patogénesis de la obesidad.

## PROTEÍNA DESACOPLADORA TIPO1 (UCP-1)

La mitocondria es el organelo responsable de la síntesis de ATP. Este fenómeno está determinado por el flujo de protones obtenidos de substratos reducidos (NADH y en menor medida FADH) derivados del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos.<sup>3</sup> Los electrones son cedidos por los substratos reducidos creando un gradiente en la membrana interna de la mitocondria. La energía generada es utilizada por la enzima ATP sintasa para la conversión de ADP en ATP, en presencia de oxígeno. La eficiencia del proceso no es perfecta; la mitocondria utiliza oxígeno aun en ausencia de ADP.<sup>4</sup> La parte final (etapa 4) de la cadena respiratoria se caracteriza por la generación de calor sin la producción de ATP. En esta fase el gradiente de protones se pierde, generando calor. Esta característica confiere ventajas al sistema. Permite mantener una cadena respiratoria sin saturación y disminuye la generación de radicales superóxido. En forma indirecta regula la concentración de NADH, factor determinante en la activación de la cetogénesis y la lipogénesis.

En la década de los 60s varios grupos identificaron que la grasa parda tenía como función principal la generación de calor. La grasa parda es responsable de la termogénesis en roedores o en animales que hibernan. Existe en todos los mamíferos. Sin embargo, su cantidad es inversamente proporcional al tamaño del animal.<sup>5</sup> En el humano, la grasa parda está presente al nacimiento. Los depósitos principales se localizan en la región interescapular, axilas, perirrenal y cercano a los vasos más importantes del tórax y el abdomen. Esto permite que el calor se irradie a los órganos más importantes. Sin embargo, la grasa parda se pierde con el crecimiento, encontrándose sólo remanentes en el adulto. Esta observación desalentó por años el estudio de la termogénesis.<sup>6</sup>

La grasa parda se caracteriza por la abundancia en mitocondrias que tienen una membrana interna redundante. Pese a ello, este tipo de adipocitos es poco eficiente para generar ATP y muy eficiente para generar calor. Esta observación sugería que la grasa parda contenía uno o más

compuestos que desacoplaban la cadena respiratoria. A finales de la década de los 70s, varios grupos demostraron que una proteína de 32 kDa localizada en la membrana interna de la mitocondria participaba en este proceso. Su nombre original fue "termogenina", sustituyéndose años después por el de proteína desacopladora tipo 1. En 1985 se identificó el gen que la codifica, localizado en el cromosoma 4q28-q31 del humano.<sup>7</sup> Estudios recientes se han enfocado en describir su regulación y el mecanismo por el que la UCP-1 aumenta la permeabilidad de la membrana interna de la mitocondria a los protones. La UCP-1 se expresa exclusivamente en la grasa parda. Su concentración aumenta con la exposición al frío, con la estimulación con catecolaminas, agonistas beta-3, retinoides y/o hormonas tiroideas. Es activada por la presencia de ácidos grasos libres y es inhibida por diversos nucleótidos.<sup>8</sup> Utiliza como cofactor a la ubiquinona (también conocida como coenzima Q). Su secuencia de aminoácidos sugiere que es un dímero acarreador de protones que modifica su estructura al entrar en contacto con diversos aniones (cloro, bromo, nitratos) y protones. Su estructura tridimensional se desconoce.<sup>9</sup> Sus extremos terminales están en el interior de la membrana. La proteína forma 6 hélices alfa-alfa, conectadas entre sí por una región que contiene el sitio al que se unen los nucleótidos que la inhiben. Los ácidos grasos juegan un papel fundamental en la actividad de la UCP-1, sin embargo se desconoce el mecanismo molecular por el que aumentan la actividad de la UCP-1. Se han propuesto dos posibles modelos para explicarlo. En el modelo flip-flop se postula que la UCP-1 une un ácido graso en el exterior de la membrana, lo transporta a través de la membrana hacia el interior de la mitocondria, donde se une a un protón que neutraliza la carga aniónica del ácido graso. El complejo es transportado nuevamente al exterior de la mitocondria. Otros autores han propuesto que la UCP-1 es un canal en el que los ácidos grasos facilitan el traslado de los protones hacia el exterior de la mitocondria. Los pros y contras de ambos modelos han sido motivo de revisiones recientes.<sup>10</sup> La participación de los ácidos grasos en su actividad es clave en el balance energético de la célula, ya que los ácidos grasos son la principal fuente de energía y por este mecanismo se previene la saturación de la cadena respiratoria. Las funciones de la UCP-1 y su regulación se esquematizan en la figura 1.

La importancia de la UCP-1 se demuestra al estudiar animales transgénicos deficientes de esta proteína.<sup>11</sup> Los ratones con este fenotipo no son obesos o hiperfágicos. Son muy sensibles al frío, observación que confirma la importancia de la UCP-1 en la termogénesis. Cuando se sobre-expresa su concentración en el tejido adiposo, los ratones no aumentan de peso cuando consumen una dieta alta en grasa. Su sobre-expresión en tejido muscular tiene efectos biológicos mayores. Este cambio resulta en resistencia al aumento de peso y niveles más bajos de

glucosa, insulina y colesterol, además de una tasa metabólica mayor en estado basal o durante el ejercicio. Al sobre-expresarla en tejido muscular de ratones Agouti (un modelo con resistencia a la leptina e hipertensión arterial), se induce disminución de la presión arterial y los cambios antes descritos.<sup>12</sup>

El papel de la UCP-1 en la patogenia de la obesidad humana parece menor. Su localización exclusiva en la grasa parda y la ausencia de este tipo de grasa en el adulto la descalifican como un determinante de la obesidad. Además su ausencia no es causa de obesidad. Sin embargo, su sobre-expresión convierte al sujeto en resistente al acúmulo de grasa. Por ello es un potencial mecanismo por el que la obesidad podría ser tratada. El interés por la UCP-1 renació cuando se describió que la pérdida de acoplamiento de la cadena respiratoria y la producción de ATP también ocurre en tejidos distintos a la grasa parda. En los hepatocitos, el 26% de la energía se pierde en procesos distintos a la generación de ATP. Este porcentaje es aún mayor en el tejido muscular (52%). Estos datos son prueba de la existencia de otras proteínas desacopladoras. Hasta la fecha se han descrito cuatro proteínas adicionales (UCP2, UCP3, UCP4 y UCP5). A partir de su descubrimiento en 1997, más de 400 artículos han sido publicados con relación a ellas. La estructura, función y regulación de algunas de ellas son parcialmente conocidas. En parte, estas limitaciones se deben a problemas metodológicos. Muchos de los estudios han medido sólo la expresión del mRNA, sin medir la concentración de la UCP. Datos recientes demuestran que la cantidad del mRNA puede no tener relación con la cantidad

o la actividad de la UCP. En los siguientes párrafos se describirán los conocimientos existentes sobre cada uno de ellos.

### PROTEÍNA DESACOPLADORA TIPO 2 (UCP-2)

La UCP-2 tiene una homología del 59% comparada con la estructura de la UCP-1. El gen se encuentra en el cromosoma 11p15.1, cerca de una región asociada a hiperinsulinemia. Se localiza en múltiples tejidos incluyendo el sistema inmune, la grasa parda, el músculo esquelético, el corazón, los riñones, el páncreas, el cerebro y los hepatocitos. Su dependencia a la presencia de ácidos grasos es significativamente menor que la observada con UCP-1.<sup>13</sup>

Su concentración en la grasa aumenta con el frío y por acción de las hormonas tiroideas, como sucede con la UCP-1. Sin embargo, se han descrito datos que sugieren que UCP-2 tiene funciones distintas. Por ejemplo, la expresión de UCP-2 en músculo esquelético aumenta durante el ayuno o con el consumo de dietas bajas en calorías, situación en que la tasa metabólica basal disminuye. Además la UCP-2 está aumentada en la grasa o el hígado de ratones obesos db/db, fenómeno que ha sido interpretado como un intento de compensación para inducir pérdida de energía. Su expresión en el cerebro no se modifica por la exposición al frío y no existe correlación entre la pérdida del gradiente de protones y la actividad de UCP-2. Recientemente se describió que la UCP-2 regula la secreción de insulina. La proteína se expresa en el páncreas y por su acción, disminuye la cantidad de ATP y la secreción de insulina.<sup>14</sup>

El ratón deficiente de UCP-2 no es obeso ni tiene resistencia al acúmulo de grasa inducido por la dieta. Además tiene una regulación normal de la temperatura, lo que indica que UCP-2 no es indispensable para la termogénesis obligatoria. Los animales tenían hiperinsulinemia y resistencia a la infección por toxoplasmosis (fenómeno explicado por aumento de la producción de radicales libres superóxido).

### PROTEÍNA DESACOPLADORA TIPO 3 (UCP-3)

La UCP-3 tiene una homología discretamente mayor por la UCP-1 que la UCP-2. Su gen se localiza cercano al de la UCP-2. Se expresa abundantemente en el tejido muscular y en la grasa parda, pero no se localiza en otros tejidos. Su respuesta fisiológica en el tejido adiposo es similar a la descrita para UCP-1. Sin embargo, el frío no modifica su expresión en el tejido muscular. El ayuno reduce su expresión en el músculo, sin embargo si se eleva la concentración de ácidos grasos, la cantidad de UCP3 aumenta a pesar del ayuno. También están regulados por los receptores nucleares PPAR gamma.

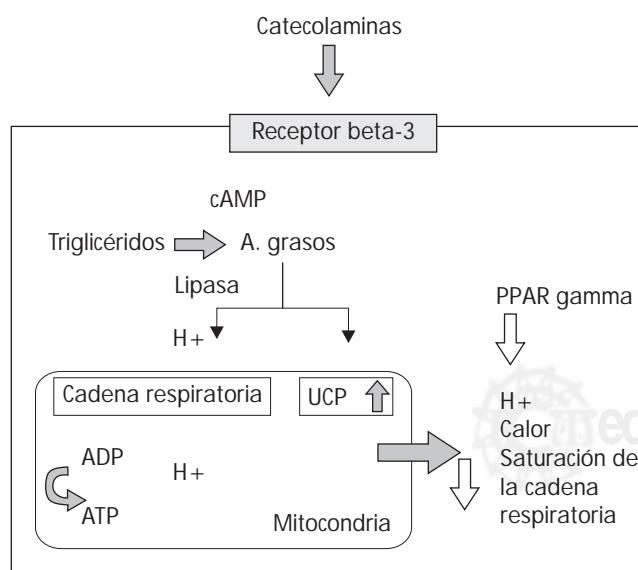


Figura 1. Mecanismo de acción y regulación de la UCP-1.

El gen de la UCP-3 en el humano resulta en 2 proteínas: una completa (conocida como forma larga) y otra que representa el 67% de la forma completa. La segunda se produce por cambios transcripcionales en el intrón 6 que resultan en un codón de paro. Se desconoce la razón para la existencia dos formas de UCP-3; algunos autores han observado menor actividad desacoplante con la forma corta.

La ausencia de la UCP-3 no modifica el peso y no causa problemas en la regulación de la temperatura corporal. La ausencia de UCP-3 no modifica el genotipo del ratón deficiente de UCP-1, lo que sugiere que la UCP-3 no tiene un papel importante en la regulación de la termogénesis. Sin embargo, como sucede con la ausencia de UCP-2, la falta de UCP-3 causa aumento de la producción de radicales libres. En contraste, la sobre-expresión de la UCP3 en el tejido muscular tiene consecuencias clínicas. Los animales pierden peso a pesar de tener hiperfagia. Hubo mejoría en la sensibilidad a la insulina como sucedió en el animal que sobre-expresa UCP-1 en el músculo, empero, este fenómeno sólo se observó cuando se alcanzaron concentraciones muy altas de UCP-3.

De lo anterior es claro que no se conoce con certeza su función. La mayoría de los autores propone que UCP-3 y probablemente UCP-2 actúan regulando la cantidad de ATP disponible en el interior de las células.<sup>15</sup> Al regular el flujo de protones de la cadena respiratoria, la UCP-3 funciona como un sistema de ajuste para la cantidad de ATP requerido de acuerdo a las demandas. Un sistema de este tipo es importante en tejidos como el músculo, en que las demandas de energía pueden modificarse en forma brusca. Fenómenos adaptativos similares han sido descritos en plantas. En concordancia con esta propuesta están los cambios observados en UCP-3 con la sobre-expresión del transportador de glucosa GLUT4. En este modelo transgénico, el aumento de la entrada de glucosa resulta en aumento de su utilización y generación de ATP. Como mecanismo compensatorio aumenta la expresión de la UCP3; su concentración estuvo en directa relación con la oxidación de glucosa. El ejercicio, situación que requiere de concentraciones altas de ATP, disminuye la expresión de la UCP2 y 3. Los casos con vida sedentaria tienen concentraciones mayores que la de los atletas. Observaciones similares han sido publicadas con condiciones que resultan en aumento de la utilización de ácidos grasos. El inicio de la lactancia resulta en expresión de UCP-3 en el músculo, proteína que está ausente al nacimiento. Esta respuesta es mediada por los receptores PPAR gama. Además la expresión de UCP2 está aumentada en el hepatocito de ratas Zucker, probablemente con el fin de evitar los efectos tóxicos del exceso de substratos y probablemente, para disminuir la generación de radicales libres superóxido que pueden facilitar

la esteatohepatitis no alcohólica, característica de estos animales. Finalmente, Himms-Hagen y Harper<sup>16</sup> propusieron que la UCP-3 es un mecanismo para exportar acyl CoA al exterior de la mitocondria; ahí es convertido nuevamente en ácidos grasos y coenzima A con la participación de una thioesterasa. Estos cambios permiten evitar la saturación de la cadena respiratoria cuando existe un exceso de aporte de substratos como los ácidos grasos.

### **PROTEÍNA DESACOPLADORA TIPO 4 (UCP-4)**

Tiene una homología menor con la UCP-1 que lo observado con las UCP2 y 3. Se expresa exclusivamente en el cerebro. Su concentración aumenta con la exposición al frío. Estas observaciones sugieren que la UCP4 participa en el control de la termogénesis en el sistema nervioso central.

### **PROTEÍNA DESACOPLADORA TIPO 5 (UCP-5) O BMCP1 (PROTEÍNA ACARREADORA MITOCONDRIAL DE CEREBRO TIPO 1)**

Su homología es cercana al 30% con las UCP 1-3. En su descripción original se pensó que se expresaba exclusivamente en el cerebro (por ello el nombre de proteína acarreadora mitocondrial de cerebro tipo 1). Sin embargo, estudios subsecuentes demostraron que también se expresa, aunque en concentraciones menores, en el hígado y otras células. Existen dos isoformas (corta y larga) de la UCP5. La isoforma larga se produce predominantemente en el cerebro; la corta en el resto de los tejidos. Este patrón, observado en el humano, es distinto en otras especies. El frío incrementa su expresión y su concentración es mayor en hepatocitos de ratones obesos. El ayuno disminuye su concentración en el hepatocito y la reanudación de los alimentos la incrementa.

### **LAS UCP'S EN HUMANOS CON DIABETES TIPO 2 Y/O OBESIDAD**

La cantidad de mRNA de UCP1 es 50% menor en grasa intraabdominal de sujetos obesos comparado contra controles. Sin embargo, esta observación debe ser interpretada con cuidado ya que la cantidad de grasa parda es mínima en el adulto. La misma tendencia ha sido descrita para el mRNA de UCP-2, sin embargo, existen resultados contradictorios al respecto.

La expresión de UCP-3 en músculo no es distinta entre obesos y delgados. Sin embargo, los sujetos delgados previamente obesos tienen una expresión menor de UCP3, hecho que pudiese estar relacionado con la menor tasa metabólica basal descrita en estos sujetos.

El ayuno aumenta la expresión de UCP 2 y 3 en músculo por igual en obesos y delgados. Esto contrasta con lo ob-

servado en personas con diabetes, en quienes el ayuno no modifica la expresión de estas proteínas. Se han descrito resultados contradictorios sobre la concentración de ambas proteínas desacopladoras en personas con diabetes.

A pesar de la poca evidencia funcional que liga a las UCPs con la obesidad, diversos grupos han buscado asociación entre variaciones genéticas de las UCPs y el acúmulo de grasa corporal. Varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) han sido descritos en el gen de la UCP-1 (*Cuadro I*), sin embargo, ninguno de ellos se ha asociado a la obesidad. Desde hace tiempo, la sustitución de adenina por guanina en la posición -3826 en el promotor del gen de UCP-1 se ha asociado a obesidad. La asociación parece ser indirecta, al interactuar con otros cambios en el receptor beta-3 adrenérgico (como el polimorfismo Trp64 Arg). En estudios transversales no hay diferencias entre los casos que tienen ambos cambios y los controles, sin embargo, esta combinación es un factor de riesgo para aumentar de peso en estudios prospectivos. La explicación del acúmulo de adiposidad es una menor tasa metabólica

**Cuadro I.** Variaciones genéticas de las UCP estudiadas en la patogenia de la obesidad.

Gen	Variante	Tipo de variante
UCP1 humana	-112 A > T	Región no transcrita
	Met229Ley	Mutación sin sentido
	X > Y	Región no transcrita
	W > Z	Región no transcrita
	Arg40Trp	Mutación sin sentido
	Ala64Thr	Mutación sin sentido
	Val137Met	Mutación sin sentido
UCP2 humana	Lys257Asn	Mutación sin sentido
	Ala55 Val	Mutación sin sentido
	-2723T > A	Promotor
	-1957 G > A	Promotor
	-866 G > A	Promotor
	-371 G > C	Promotor
UCP3 humana	Ins45pares de base	Promotor
	-439InsA	Promotor
	-155 C > T	Promotor
	-55 C > T	Promotor
	-5 G > A	Promotor
	Val9Met	Mutación sin sentido
	Arg70Trp	Mutación sin sentido
	Val102Ile	Mutación sin sentido
	Arg143*	Codon de paro
	Arg308Trp	Mutación sin sentido
Intron4 C > T		Intron
IVS6 + 1G > A		Interrupción exon 6

Modificado de Argyropoulos G, Harper ME. Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2187-2198.

basal. Al menos 11 estudios han estudiado esta relación obteniéndose resultados contradictorios.<sup>17</sup>

En estudios en animales, la región en que se encuentran la UCP-2 y -3 se asocia a resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y aumento de la adiposidad. Sin embargo, la región identificada es demasiado grande y múltiples genes pueden estar incluidos en ella. En indígenas pima esta región está asociada con las mismas anomalías. Estos datos no fueron confirmados en estudios de ligamiento que incluyen múltiples regiones del genoma. Asociaciones débiles han sido descritas con esta región y la tasa metabólica basal o la insulina de ayuno en poblaciones franco-canadienses y en finlandeses.

Existen dos polimorfismos de la UCP2 que son frecuentes: la substitución de alanina por valina en el codón 55 y la inserción de 45 pares de bases en una región no transcrita en el extremo 3'. Al menos 11 estudios han buscado, sin éxito, alguna asociación entre estos polimorfismos y la obesidad o la diabetes tipo 2.<sup>18</sup> Algunos autores han encontrado asociaciones con aumento de la masa corporal con ambos polimorfismos. Estudios *in vitro* sugieren que la inserción de 45 pares puede causar cambios en la estabilidad del mRNA.

Diversos polimorfismos de UCP3 han sido estudiados en la génesis de la diabetes tipo 2 sin éxito. Algunas mutaciones raras de UCP-3 han sido descritas en pacientes con obesidad mórbida (*Cuadro I*). Estas mutaciones han sido descritas exclusivamente en sujetos de origen africano. Pese a ello, su relación causal ha sido puesta en duda, ya que mutaciones, como la Arg282Cys que causan pérdida de función de la UCP-3, no causan obesidad. La presencia de mutaciones de UCP-3 en sujetos con obesidad extrema puede ser debida al azar, ya que la población en que se reportó era predominantemente afroamericanos de bajos recursos económicos.

Finalmente, algunos polimorfismos en el promotor de la UCP-3 parecen contribuir a explicar la variabilidad biológica de la tasa metabólica basal. En indígenas pima el alelo t en la posición -55 aumenta la expresión del mRNA en tejido muscular y esta variable se relaciona a la tasa metabólica basal. Este mismo alelo se asocia a una frecuencia mayor de dislipidemia y aumento del perímetro de la cintura en franceses. Se requiere de estudios adicionales para extender estas conclusiones a otras poblaciones.

## CONCLUSIONES

La evidencia presentada demuestra que las UCPs no juegan un papel importante en la obesidad humana. Pese a ello, son un campo de intensa investigación, ya que las UCP-2 y 3 parecen jugar un papel importante como determinantes de la utilización de energía. Los nuevos conocimientos obtenidos en los últimos 4 años han cambia-

do la visión sobre la regulación del consumo de energía. Sin embargo, estos conocimientos aún no tienen una aplicación a la práctica clínica. El uso de estos datos es posible que se de en el futuro ya que la sobre-expresión de las UCPs en el tejido muscular mejora la sensibilidad a la insulina e induce cambios benéficos en algunos de los componentes del síndrome metabólico. Por ello, las UCPs son potenciales blancos para el tratamiento farmacológico de la obesidad. Para el clínico interesado en el estudio de la obesidad, las UCPs siguen siendo un campo del que tiene que mantenerse al tanto.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. The uncoupling proteins, a review. *European Journal of Endocrinology* 1998; 139: 1-9.
2. Argyropoulos G, Harper ME. Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2187-2198.
3. Ricquier D, Boillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 2000; 345: 161-179.
4. Rolfe DF, Newman JM, Buckingham JA, Clark MG, Brand MD. Contribution of mitochondrial proton leak to respiration rate in working muscle and liver and to SMR. *Am J Physiol* 1999; 276: C692-C699.
5. Ricquier D, Miroux B, Larose M, Cassard AM, Bouillaud F. Endocrine regulation of uncoupling proteins and energy expenditure. *Int J Obesity* 2000; 24: Suppl2: S86-S88.
6. Klingenberg M, Echtay KS, Winkler E, Huang SG. Structure-function relationships in UCP1. *Int J Obesity* 2000; 24: Suppl2: S24-S29.
7. Dullo AG, Samec S, Seydoux J. Uncoupling protein 3 and fatty acid metabolism. *Biochem Soc Treans* 2001; 29: 785-91.
8. Dullo AG, Samec S. Uncoupling proteins: their role in adaptive thermogenesis and substrate metabolism reconsidered. *Br J Nutr* 2001; 86: 123-39.
9. Brand MD, Brindle KM, Buckingham JA, Harper JA, Rolfe DFS, Stuart JA. The significance and mechanism of mitochondrial proton conductance. *Int J Obesity* 2000; 24: Suppl2: S4-S11.
10. Argiles JM, Busquets S, López Soriano FJ. The role of uncoupling proteins in pathophysiological states. *Biochem Biophys Res Comm* 2002; 293: 1145-1152.
11. Schrauwen P, Walder K, Ravussin E. Human uncoupling proteins and obesity. *Obes Res* 1999; 7: 97-105.
12. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Li B, Nolte L, Feng C, Coleman T, Holloszy J, Semenkovich C. Respiratory uncoupling lowers blood pressure through a leptin dependent mechanism in genetically obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 961-968.
13. Kopecky J, Clarke G, Enerback S, Spieglerman B, Kozak L. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. *J Clin Invest* 1995; 96: 2914-2923.
14. Adams S. Uncoupling protein homologs: emerging views of the physiological function. *J Nutr* 2000; 130: 711-714.
15. Dalgaard LT, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 946-965.
16. Himms-Hagen J, Harper ME. Physiological role of UCP3 may be export of fatty acids from mitochondria when fatty acid oxidation predominates: an hypothesis. *Exp Biol Med* 2001; 226: 78-84.
17. Warden C. Genetics of uncoupling proteins in humans. *Int J Obesity* 2000; 24: Suppl2: S46-S48.
18. Chung WK, Luke A, Cooper RS. Genetic and physiologic analysis of the role of uncoupling protein 3 in human energy homeostasis. *Diabetes* 1999; 48: 1890-1895.