

ROL DE LAS PROTEINAS DESACOPLANTES UCP1, UCP2 Y UCP3 EN EL GASTO ENERGETICO, DIABETES TIPO 2 Y OBESIDAD SINERGISMO CON LA TIROIDES

ANGEL A. ZANINOVICH

Centro de Investigaciones Tiroideas (CONICET), Centro de Medicina Nuclear, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen La formación de tejido graso resulta del balance entre la ingestión y el consumo de energía, lo cual destaca la importancia del estudio de los factores que controlan el gasto energético. La hormona tiroidea es conocida desde hace tiempo como el principal regulador del metabolismo basal, a través de la estimulación del consumo de oxígeno en las células. El descubrimiento de la grasa parda y de la proteína desacoplante-1 (UCP1) demostró la importancia de este tejido para la regulación del consumo energético en mamíferos. La proteína desacoplante-2 (UCP2) se expresa en muchos tejidos y tendría una acción protectora de la función celular, al preservar el potencial de membrana afectado por el superóxido. La proteína desacoplante-3 (UCP3) estaría vinculada a la producción de calor, facilitando la combustión de ácidos grasos en la cadena respiratoria mitocondrial, pero no parece participar en el control del gasto energético. El exceso de UCP3 en ratones transgénicos disminuyó la grasa corporal y aumentó la sensibilidad a la insulina seguido de hipoglucemia, sugiriendo así un futuro, hipotético uso de esta proteína en la diabetes 2 y en la obesidad. Los estudios que se realizan sobre estas proteínas y sobre hormonas del tejido adiposo blanco como la leptina, adiponectina, resistina, de péptidos hipotalámicos como neuropeptido Y, CRF, hormona alfa-melanocítica y péptidos regulados por cocaína y anfetamina (CART), muestran resultados promisorios para una futura aplicación en el control del gasto energético en humanos y con ello en la prevención o el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2.

Palabras clave: proteínas desacoplantes, termogénesis, diabetes tipo 2, obesidad, tiroides

Abstract *Role of uncoupling proteins UCP1, UCP2 and UCP3 in energy balance, type 2 diabetes and obesity. Synergism with the thyroid.* Accumulation of fat in the tissues results from the balance between energy intake and expenditure. The thyroid hormones have long been known to be the main regulators of basal metabolism through its stimulation of oxygen consumption in cells. The discovery of brown adipose tissue (BAT) and its unique activity of heat production and dissipation through the action of uncoupling protein-1 (UCP1) during cold stress, showed the relevance of this tissue for energy expenditure in lower mammals. UCP1 is only expressed in BAT through the synergistic action of norepinephrine (NE) and thyroid hormones in animals exposed to cold and to a lesser degree after meals. The uncoupling protein-2 (UCP2) is found in many tissues and exerts dual effects: it protects cells function from damage caused by reactive oxygen species (ROS). On the other hand, the uncoupling induced by UCP2 in mitochondria of pancreatic β cells decreases ATP synthesis and impairs insulin secretion in response to glucose. Hyperlipidemia also prevents insulin secretion through a similar pathway, leading to hyperglycemia. The uncoupling protein-3 is found mostly in skeletal muscle and BAT and its absence did not alter heat production or body temperature. This protein would export fatty acids outside the mitochondrial matrix for combustion in tissues where fat is the main fuel. In humans, the uncoupling proteins may not play a leading role in energy regulation. However, intensive studies on these and other factors influencing energy expenditure, appetite and glucose metabolism are taken place worldwide and may soon provide more clues on the mechanisms regulating energy balance and their use in the prevention or treatment of human obesity and diabetes type 2.

Key words: uncoupling proteins, thermogenesis, type 2 diabetes, obesity, thyroid

La prevalencia de la obesidad en naciones de alto o mediano desarrollo socio-económico, entre las cuales se encuentra la Argentina, crece en forma alarmante, au-

mentando la morbilidad y mortalidad asociadas a las numerosas complicaciones que acarrea, como la hiperlipidemia, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y aterosclerosis.

La diferencia entre la energía que se ingiere con los alimentos y la que se consume en las células determina la acumulación o la pérdida de tejido graso. Varias sustancias participan en los complejos mecanismos que

Recibido: 21-V-2004

Aceptado: 11-XI-2004

Dirección postal: Dr. Angel A. Zaninovich, Hospital de Clínicas José de San Martín, Avda. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 5950-8645 e-mail: azaninovich@sinectis.com.ar

controlan el peso corporal a través del aumento o disminución del consumo de energía. El factor conocido desde hace largo tiempo como el principal regulador del consumo basal de energía es la hormona tiroidea y más de 100 años atrás ya se describió la influencia de la tiroides en el consumo de oxígeno¹. Esta observación llevó a que el consumo basal de oxígeno o metabolismo basal, fuera usado durante décadas como índice de la función de la glándula tiroides. Con el descubrimiento en las décadas de los 50 a los 70 de la primera proteína desacoplante, descrita como *uncoupling protein-1* (UCP1) y de la termogénesis inducida en la grasa parda por la norepinefrina (NE), aumentó el interés por esta proteína por su posible aplicación para promover el consumo de energía en el hombre. Las hipótesis sosteniendo que la termogénesis estimulada por UCP1 en grasa parda es un componente importante del gasto energético que reduce el tejido adiposo bajo ciertas circunstancias y que, por oposición, la deficiente función de la grasa parda conduciría a la obesidad, han sido largamente discutidas^{2,3}. Se estimuló así la investigación sobre esta y otras proteínas desacoplantes que fueron descubiertas posteriormente, como la UCP2^{4,5}, UCP3⁶⁻⁸, UCP4^{9,10} y BMCP1 (llamada UCP5 por algunos autores)^{11,12}. Es probable que existan hasta 29 miembros de esta familia de proteínas desacoplantes, pero la mayor parte de ellas no han sido aún identificadas¹³. El interés por estas proteínas se basó en la presunción de que podrían producir el desacople entre oxidaciones y fosforilaciones de la mitocondria, como lo hace la UCP1, activando de esa forma el consumo de energía. Esta interpretación no ha sido confirmada por la experimentación y en la actualidad el interés está centrado más en UCP2 y UCP3. A diferencia de la UCP1, el desacople de la mitocondria producido por UCP2 y UCP3 no es esencial para el control del balance energético, pero ambas proteínas son de gran interés por su homología con la UCP1, por expresarse en tejidos muy importantes para el gasto energético tales como el músculo esquelético, hígado y grasa parda, por participar en el metabolismo de los lípidos y en la producción de calor a través de mecanismos distintos al desacople mitocondrial, porque tendrían efectos relevantes en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2 y de la obesidad y, finalmente, por proteger a las células de la disfunción y muerte causadas por las especies reactivas del oxígeno (ROS).

Proteína desacoplante-1

La temperatura corporal, que en animales homeotérmicos, como el hombre, es generalmente varios grados superior a la del medio ambiente, requiere para su mantenimiento la activación de mecanismos de producción y conservación de calor que compensen su pérdida cons-

tante por disipación al medio externo. A temperatura termoneutral —aquella en que la producción obligatoria de calor es suficiente para mantener la temperatura corporal sin recurrir a termogénesis adaptativa para obtener calor extra, como ocurre en el frío— la tiroides es el principal regulador del gasto energético a través de mecanismos que modulan el consumo de oxígeno en la mitocondria de diversos tejidos, en particular el músculo esquelético y el hígado¹⁴. Estos efectos estarían mediados por la activación o inhibición de genes que codifican enzimas de la cadena respiratoria, como la citocromo c₁ o la ADP-translocasa¹⁵. La tiroides también puede estimular el consumo de energía promoviendo la expresión de la sintasa mitocondrial del óxido nítrico. La sintasa regula el consumo de oxígeno mitocondrial a través de la liberación de óxido nítrico, que se une en forma reversible al Cu⁺⁺ de la citocromo oxidasa e inhibe su actividad respiratoria¹⁶⁻¹⁹. Estudios recientes demostraron un aumento de la transcripción y actividad de esta sintasa en músculo e hígado de ratas hipotiroideas y una disminución en ratas hipertiroideas²⁰, reflejando así que la sintasa del óxido nítrico es un importante vector de los efectos termogénicos de las hormonas tiroideas.

La tiroides participa en la termogénesis adaptativa o facultativa, actuando en forma sinérgica con la NE en situaciones en que el organismo requiere calor adicional para mantener la normotermia durante la exposición al frío. Esta acción promueve la expresión de UCP1 en grasa parda²¹⁻²⁶ y UCP3 en músculo esquelético y grasa parda^{6,8} de mamíferos, al igual que activa el consumo de oxígeno en otros tejidos²⁷. El proceso de adaptación al frío está bajo el control del hipotálamo, que activa al sistema nervioso simpático y la secreción de NE y promueve la expresión de UCP1^{28,29}. La UCP1 se expresa únicamente en mitocondria de grasa parda y desacopla las óxido-reducciones de la fosforilación del ADP, en particular cuando la grasa parda es estimulada en el frío vía las fibras simpáticas que la inervan, y en menor grado después de una excesiva ingestión de alimentos. El desacople no se produce sin estimulación simpática, pero tampoco ocurre en ausencia de hormona tiroidea.

Otras hormonas, como la leptina y la insulina, son potentes estimuladores de la expresión de UCP1 y la termogénesis en grasa parda^{30,35}. La leptina contribuye de este modo a aumentar el consumo de energía, lo cual, unido a su capacidad de reducir el apetito y disminuir la ingestión de alimentos, la convierten en una hormona importante para el posible tratamiento de la obesidad. No obstante, los pacientes obesos no tienen insuficiencia de leptina sino que, por el contrario, poseen una elevada concentración de esta hormona en la circulación que resulta de un estado de resistencia a la leptina. La insulina, otra importante promotora de la expresión de UCP1 y del consumo de energía, tiene una marcada acción trófica sobre la grasa parda, que explica la atrofia

de este tejido, la disminución del consumo energético y la pérdida de peso de ratas diabéticas^{33, 36-38}.

El mecanismo de la acción desacoplante de la UCP1 no es bien conocido. Se ha sugerido que actúa directamente como translocador de protones hacia adentro (*inward*) de la mitocondria³⁹ mientras que otros autores consideran que actúa como *outward* transportador de aniones de ácidos grasos, que captan protones fuera de la matriz mitocondrial y re-entran a través de la membrana lipídica interna, liberando a los protones en la matriz^{40, 41}. En ambas hipótesis, el resultado final es la entrada de protones en la matriz mitocondrial y la producción de un gradiente de protones seguido de disipación del gradiente y estimulación del consumo de oxígeno en la cadena respiratoria independiente del proceso de síntesis de ATP, el cual se reduce marcadamente. De esta forma, la energía producida en la mitocondria por los procesos de óxido-reducción se elimina casi totalmente en forma de calor. El aumento del gasto energético en estas condiciones conduce a la pérdida de peso del animal durante los primeros días de permanencia en el frío, que luego se compensa con una mayor ingestión de alimento. Corresponde indicar que a pesar del rol crucial de la UCP1 en estimular el consumo de energía, la ausencia de esta proteína en ratones transgénicos no produjo obesidad⁴².

Este mecanismo hormonal de producción y disipación de energía por la acción de UCP1 es conocido como *nonshivering thermogenesis* para diferenciarlo de la termogénesis que se produce inicialmente por tiritar (*shivering*) el músculo esquelético al colocar al animal en el frío. Luego de pocas horas, la producción de calor en la grasa parda tiene un rol dominante en reemplazar *shivering* por termogénesis *nonshivering* como la principal fuente de calor adicional para evitar la hipotermia. Pero el hombre tiene poca grasa parda y la UCP1 no contribuye significativamente a la regulación del gasto energético en humanos excepto en el recién nacido⁴³. No obstante, la fisiología de la termo-regulación en los roedores es muy similar a la del hombre, lo que permite estudiar con mayor amplitud los factores que controlan el balance energético.

Aun cuando se ha demostrado que la hormona tiroidea es crucial para iniciar la síntesis de UCP1 y la producción de calor en respuesta al frío, no existe evidencia de que la tiroides sea esencial en sostener la expresión de UCP1 y el consumo de energía durante la exposición prolongada al frío. Nuestros estudios demostraron que en ratas normales expuestas al frío durante cuatro meses, período durante el cual desarrollaron la máxima actividad termogénica en todos los tejidos, la remoción de la tiroides no suprimió la acción de la NE sobre la síntesis de UCP1^{25, 26}. Las ratas hipotiroideas adaptadas al frío tenían un aumento de la concentración mitocondrial de UCP1 y del consumo de oxígeno a niveles similares a

los observados en ratas normales expuestas al frío. Además, aumentaron de peso y estaban normotérmicas. Estos resultados demostraron por primera vez que los mamíferos adaptados al frío pueden consumir energía y mantener la producción de calor en ausencia de hormona tiroidea. En estas circunstancias, el control de la termogénesis lo realiza el sistema nervioso simpático a través de la NE y la termogénesis *nonshivering*.

Los resultados en músculo esquelético e hígado de estas mismas ratas hipotiroideas demostraron que la tiroides tiene un rol determinante en la termogénesis del músculo y del hígado, tanto a temperatura ambiente como en el frío, pero solamente en presencia de NE²⁶. Cuando la actividad de la NE fue inhibida por la administración conjunta de bloqueadores alfa- y beta-adrenérgicos, se produjo un colapso termogénico que hizo descender en 10° la temperatura corporal de ratas normales o hipotiroideas en el lapso de una hora. Esta caída brusca fué causada por el cese de la producción de calor y por el aumento de su disipación al medio externo debido a la vasodilatación periférica inducida por el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos. Esta acción de la NE, que no era conocida en animales hipotiroideos, permite preservar la temperatura corporal y la sobrevida en situaciones en que la provisión de hormona tiroidea ha cesado y la generación de calor se detiene.

La síntesis de UCP1 también puede ser bloqueada por tóxicos ambientales como el cadmio y el zinc. Ambos metales pesados tienen gran afección por los grupos sulfhidrilos de la enzima 5'-deiodinasa tipo 2, a la que se unen inhibiendo la deiodinación de T4 a T3⁴⁴⁻⁴⁷. El cadmio también puede bloquear la termogénesis por otro mecanismo, inhibiendo la secreción hipotalámica de TRH seguida de depresión de la secreción de TSH y de la función tiroidea⁴⁸.

Se puede concluir que la acción de hormona tiroidea es central para estimular el consumo de energía en las células a través de variados mecanismos. Durante la adaptación al frío, esta actividad depende de la presencia de NE, sin la cual el consumo de energía y la producción de calor colapsan casi de inmediato^{25, 26}.

Proteína desacoplante-2

El gen de la UCP2 fue descubierto recientemente y podría tener un rol significativo en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2 y de la obesidad, aunque la evidencia hasta el presente es sólo incipiente. A diferencia de la UCP1, que se expresa únicamente en grasa parda, la UCP2 se expresa en varios tejidos de variadas funciones, como músculo esquelético, células β del páncreas, pulmón, placenta, riñón, cerebro, hipotálamo e hipófisis. En ratones normales UCP2 se expresa en grasa parda y grasa blanca y en altos niveles en corazón y riñón⁴. Tam-

bién se encontró UCP2 mRNA en las regiones supra-óptica, paraventricular, supraquiasmática y núcleo arcuato del hipotálamo de primates no humanos^{49,50}. No existe evidencia de que la expresión de UCP2 sea regulada por temperaturas bajas o por estimulación del receptor β_3 -noradrenérgico, pero sería regulada por la leptina³⁰ y por los ácidos grasos ingeridos en la dieta^{4,51}. Esta interpretación concuerda con los resultados en ratones transgénicos deficientes en UCP2, que no desarrollaron intolerancia al frío⁵².

Estudios recientes le asignan a UCP2 un rol relevante en la regulación de la función de las células β y en la insuficiente secreción de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa. Krauss y col.⁵³ demostraron que la hiperglucemia aumenta la producción de superóxido mitocondrial, una forma de ROS que estimula la expresión del gen de UCP2 en las células β del páncreas y en otros tejidos⁵⁴. El desacople de la mitocondria inducido por UCP2 disminuye la concentración de ATP en las células β y con ello dificulta la secreción de insulina en respuesta a la glucosa^{53,55}. Este efecto se pudo prevenir reduciendo el superóxido o anulando el gen de UCP2. La acción depresora del superóxido sobre la secreción de insulina no se produjo en ratones transgénicos sin UCP2, sugiriendo así que los efectos nocivos del superóxido sobre las células β fueron causados a través de aumentar la actividad de UCP2. La hiperlipidemia crónica también produce pérdida de masa y de función de las células β ^{56,57} y afecta la secreción de insulina a través del mecanismo superóxido-UCP2 descrito^{58,59}. Estos hallazgos se correlacionan con la estimulación que induce la hiperlipidemia en la expresión de UCP2 en los islotes^{58,59}. En la diabetes experimental se observan diversas alteraciones del metabolismo lipídico⁶⁰.

En otros tejidos, la UCP2 tendría una acción protectora sobre la función celular. La sobreexpresión de UCP2 en el miocardio de ratón generada por un vector viral conteniendo UCP2 humana, protegió a los cardiomiocitos de la pérdida del potencial de membrana y muerte celular causados por ROS o por una sobrecarga de Ca^{++} ⁶¹. Resultados similares se obtuvieron en hígado de ratón, donde la falta o insuficiencia de UCP2 aceleró la producción de ROS en el hepatocito y dificultó la regeneración hepática luego del daño celular, mientras que el aumento de la expresión de UCP2 redujo la concentración de ROS y estimuló el crecimiento hepático⁶².

Proteína desacoplante-3

Esta proteína se expresa principalmente en músculo esquelético y en menor grado en grasa parda. Basado en su homología con la UCP1 y su expresión en músculo, se sugirió que la UCP3 tiene un rol importante en la regulación del gasto energético y en el control del peso

corporal^{63,64}. Es interesante observar que la expresión de esta proteína se produce en tejidos cuyo metabolismo es muy dependiente de la oxidación de ácidos grasos. Los resultados de investigaciones en animales y en humanos sugieren que la UCP3 influye en el balance energético y en el metabolismo lipídico por su acción sobre el músculo esquelético, aunque tendría un rol menor en la producción de calor en grasa parda, ya que no se obtuvo respuesta termogénica a la NE en adipocitos pardos de ratones transgénicos que no expresaban UCP1 pero tenían UCP3 normal⁶⁵. La expresión del gen en músculo esquelético está regulada por la T3, los agonistas del receptor β_3 -adrenérgico y la leptina, pero no por el frío⁶⁻⁸. En la grasa parda, en cambio, el frío estimula la expresión de UCP3 mRNA y también lo hacen la T3 y la leptina^{8,31}. Factores tales como ácidos grasos^{66,67}, ejercicio⁶⁸ y ayuno⁶⁹ son fuertes promotores de la expresión de UCP3 en músculo esquelético. En pacientes con diabetes tipo 2, Schrauwen y col.⁷⁰ demostraron un descenso del 50% de los niveles de UCP3 mRNA en músculo esquelético, lo cual refleja un posible rol de la UCP3 en la homeostasis de la glucosa.

Otros trabajos demostraron que aun cuando la UCP3 tiene actividad desacoplante, su ausencia no afectó la respiración mitocondrial del músculo, la temperatura corporal durante el frío, el peso corporal, la oxidación de ácidos grasos o la termogénesis inducida por frío^{63,64}. Estos resultados sugieren que la UCP3 no tendría un rol mayor en la respuesta termogénica al frío o en la regulación del peso corporal. Nuestros estudios en ratas hipotiroideas aclimatadas al frío durante 4 meses concuerdan con estos resultados al demostrar que el consumo de oxígeno mitocondrial en músculo hipotiroideo, que no posee UCP3, fue tres veces mayor al de los controles hipotiroideos a temperatura ambiente²⁶. Los altos niveles de consumo de oxígeno y la normotermia de las ratas hipotiroideas en el frío reflejan que tenían actividad termogénica normal en ausencia de UCP3 y de hormona tiroidea.

La evidencia experimental descrita refuerza la opinión de que la capacidad desacoplante de UCP3 no está involucrada directamente en el control del consumo de energía, pero participaría en la producción de calor activando el metabolismo de los lípidos a través de la oxidación de ácidos grasos en tejidos donde estos ácidos son el principal sustrato de la cadena respiratoria, como sucede en grasa parda y músculo esquelético. En este contexto, Himms-Hagen y col.⁷¹ postularon un rol fisiológico de UCP3 como exportadora de aniones de ácidos grasos desde la mitocondria de músculo y grasa parda, una función en la que no participa la propiedad desacoplante de la proteína.

En conclusión, en los últimos años se ha logrado considerable progreso para la comprensión de la actividad de las proteínas desacoplantes en el balance energético

co. El rol crítico de estas proteínas en la regulación del consumo de energía en mamíferos menores expuestos a bajas temperaturas y, en mucho menor grado, por exceso de ingestión de energía, parece estar circunscripto a la UCP1⁷². Las otras proteínas desacoplantes participan en la producción de calor a través de variados mecanismos vinculados al metabolismo de los lípidos pero no son centrales en el control del consumo de energía ni durante una emergencia térmica. En cambio, tendrían funciones relevantes en otros procesos como en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2 y en la obesidad, y una función protectora contra el daño celular producido por el exceso de ROS mitocondrial. Las investigaciones en curso sobre estas proteínas y sobre hormonas del tejido adiposo blanco como la leptina, adiponectina, resistina, de péptidos como neuropéptido Y, la hormona alfa-MSH, CRF, y de péptidos regulados por cocaína y anfetamina (CART), están mostrando resultados promisorios que permiten avizorar en un futuro mediato un conocimiento más preciso de los mecanismos que modulan el gasto energético y su posible aplicación en la prevención o tratamiento de pacientes con obesidad o diabetes tipo 2.

Agradecimiento: Los estudios de este Laboratorio citados en la bibliografía han sido hechos en parte en colaboración con la Facultades de Medicina y de Ciencias Naturales de la Universidad de Graz, Austria, con el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hong Kong y con el Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI) del CONICET y financiados con subsidios del CONICET (PIP 0013/94-96 y 4002/96-98), del *Österreichischen Nationalbank*, Viena, Austria (*Grants* 4308 y 5326) y fondos privados.

Bibliografía

- Magnus-Levy A. Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluss der Tiroidea sowie unter verschiedenen pathologische Zustand. *Berlin Klin Wochschr* 1895; 32: 650-3.
- Himms-Hagen J, Ricquier D. *Brown Adipose Tissue*. In: Bray GA, Bouchard James WPT, Eds. New York: Marcel Dekker Inc, 1998; pp 415-41.
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis and obesity. *Prog Lipid Res* 1989; 1828: 67-115.
- Fleury C, Neverova M, Collins S, et al. Uncoupling protein-2: A novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269-72.
- Gimeno RE, Dembski M, Weng X, et al. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog: A potential molecular mediator of human thermogenesis. *Diabetes* 1997; 46: 900-6.
- 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.
- Gong DW, He Y, Karas M, Reitman M. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, (3-adrenergic agonists, and leptin. *J Biol Chem* 1997; 272: 24129-32.
- Larkin S, Mull E, Miao W, et al. Regulation of the third member of the uncoupling protein family, UCP3, by cold and thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 222-7.
- Mao W, Yu XX, Zhong A, et al. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells. *FEBS Lett* 1999; 443: 326-30 (published erratum appeared in *FEBS Lett* 1999; 449: 293).
- Yu XX, Mao W, Zhong A et al. Characterization of novel UCP5/BMCP1 isoforms, and differential regulation of UCP4 and UCP5 expression through dietary or temperature manipulation. *FASEB J* 2000; 14: 1611-8.
- Sanchis DW, Fleury C, Chomiky N, 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: 34611-5.
- Kondou S, Hidaka S, Yoshimatsu H, Tsuruta Y, Itateyama E, Sakata T. Molecular cloning of rat brain mitochondrial carrier protein-1 cDNA and its up-regulation during postnatal development. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1457: 182-9.
- Jezeq P, Engstova H, Zackova M, et al. Fatty acid cycling mechanism and mitochondrial uncoupling proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1365: 319-27.
- Davis PJ. Cellular actions of thyroid hormones. In: The Thyroid, Braverman LE & Utiger RD, eds. Philadelphia, PA: Lippincott, 1991; pp 190-203.
- Pillar TM, Seitz HJ. Thyroid hormone and gene expression in the regulation of mitochondrial respiratory function. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 231-9.
- Brown GC. Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and cell function by inhibiting cytochrome oxidase. *FEBS Lett* 1995; 369: 136-9.
- Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C, Riobo N, Schöpfer F, Boveris A. Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat heart mitochondria and submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys* 1996; 328: 85-92.
- Poderoso JJ, Peralta J, Lisdero C, et al. Nitric oxide regulates oxygen uptake and hydrogen peroxide release by the isolated beating rat heart. *Amer J Physiol* 1998; 274: C112-19.
- Boveris A, Poderoso JJ. Regulation of oxygen metabolism by nitric oxide. In: Nitric Oxide, Biology and Pathobiology, Ignarro L (ed), San Diego, CA: Academic, 2000; pp 355-68.
- Carreras MC, Peralta J, Converso D, et al. Modulation of liver mitochondrial nitric oxide synthase is implicated in the thyroid-dependent regulation of oxygen uptake. *Amer J Physiol* 2001; 281: H2282-8.
- Bianco AC, Silva JE. Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue. *J Clin Invest* 1987; 79: 295-300.
- Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid* 1995; 5: 481-92.
- Cageao LF, Noli MI, Mignone IR, Ricci CR, Hagmüller K, Zaninovich AA. Relative roles of the thyroid hormones and noradrenaline in the thermogenic activity of brown adipose tissue in the rat. *J Endocrinol* 1995; 145: 579-85.
- Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000; 404: 652-60.
- Zaninovich AA, Raices M, Rebagliati I, Ricci C, Hagmüller K. Brown fat thermogenesis in cold-acclimated rats is not abolished by the suppression of thyroid function. *Amer*

- J Physiol* 2002; 283: E496-E502.
26. Zaninovich AA, Rebagliati I, Raíces M, Ricci C, Hagmüller K. Mitochondrial respiration in muscle and liver from cold-acclimated hypothyroid rats. *J Appl Physiol* 2003; 95: E1584-90.
 27. Cageao LF, Mignone I, Ricci CR, et al. Efectos del frío sobre la respiración mitocondrial del miocardio de ratas hipotiroideas tratadas con triiodotironina. *Medicina (Buenos Aires)* 1991; 51: 331-4.
 28. Nichols D, and Locke RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol Rev* 1984; 64: 1-64.
 29. Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J* 1990; 4: 2890-8.
 30. Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tallmer N. Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure. *Amer J Physiol* 1997; 273: E226-30.
 31. Scarpace PJ, Matheny M, Moore RL, Kumar MV. Modulation of uncoupling protein 2 and uncoupling protein 3: regulation by denervation, leptin and retinoic acid treatment. *J Endocrinol* 2000; 164: 331-7.
 32. Gomez-Ambrosi J, Froehbeck G, Martinez JA. Leptin, but not a beta 3-adrenergic agonist upregulates muscle uncoupling protein-3 messenger RNA expression: short-term thermogenic interactions. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 992-7.
 33. Géloen A, Trayhurn P. Regulation of the level of uncoupling protein in brown adipose tissue by insulin. *Amer J Physiol* 1990; 258: R418-24.
 34. Entingh AJ, Taniguchi CM, Kahn CR. Bi-directional regulation of brown adipogenesis by the insulin receptor. *J Biol Chem* 2003; 278: 33377-83.
 35. Valverde AM, Arribas M, Mur C, et al. Insulin-induced up-regulated uncoupling protein-1 expression is mediated by insulin receptor substrate 1 through the phosphatidylinositol 3-kinase/Act signaling pathway in fetal brown adipocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 10221-31.
 36. Hidaka S, Yoshimatsu H, Kakuma T, et al. Tissue-specific expression of the uncoupling protein family in streptozotocin-induced diabetic rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 224: 172-7.
 37. Hammann A, Flier JS, Lowell BB. Decreased brown fat markedly enhances susceptibility to diet-induced obesity, diabetes and hyperlipidemia. *Endocrinology* 1996; 137: 21-9.
 38. Zaninovich AA., Brown JT, Bromage N, Matty AJ: Metabolismo de la tiroxina en la rata diabética. *Medicina (Buenos Aires)* 1976; 36: 447-53.
 39. Klingenberg M, Huang SG. Structure and function of the uncoupling protein from brown adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1415: 271-6.
 40. Garlid KD, Jaburek M, Jeseck P. The mechanism of proton transport mediated by mitochondrial uncoupling protein. *FEBS Lett* 1998; 438: 10-14.
 41. Jaburek M, Varecha M, Gimeno RE, et al. Transport function and regulation of mitochondrial uncoupling proteins 2 and 3. *J Biol Chem* 1999; 274: 26003-7.
 42. Enerbäck S, Jacobsson A, Simpson EM, et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997; 387:90-4.
 43. Zaninovich AA. Hormonas tiroideas, obesidad y termogénesis en grasa Parda. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 597-602.
 44. Pavia M, (Jr), Paier B, Hagmüller K, Zaninovich AA. El cinc inhibe la conversión de tiroxina en triiodotironina en grasa parda *in vitro*. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59: 265-8.
 45. Paier B, Hagmüller K, Noli MI, Stiegler C, Zaninovich AA. Changes induced by cadmium administration on thyroxine deiodination and sulfhydryl groups in rat liver. *J Endocrinology* 1993; 138: 219-24.
 46. Noli MI, Pavia MA, Mignone I, Hagmüller K, Zaninovich AA. Cadmium chloride prevents the rise in rat brown adipose tissue mitochondrial respiration in response to acute cold stress. *Environ Contam Toxicol* 1998; 61:31-7.
 47. Paier B, Pavia MA, Jr, Hansi C, Noli MI, Hagmüller K, Zaninovich AA. Cadmium inhibits the *in vitro* conversion of thyroxine to triiodothyronine in rat brown adipose tissue. *Environ Contam Toxicol* 1997; 59: 164-70.
 48. Pavia MA, Jr, Paier B, Noli MI, Hagmüller K, Zaninovich AA. Evidence suggesting that cadmium induces a non-thyroidal illness syndrome in the rat. *J Endocrinol* 1997; 154: 113-7.
 49. Diano S, Urbanski HF, Horvath B, et al. Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) in the nonhuman primate brain and pituitary. *Endocrinology* 2000; 141: 4226-38.
 50. Richard D, Rivest R, Huang Q, et al. Distribution of the uncoupling protein 2 mRNA in the mouse brain. *J Comp Neurol* 1998; 397: 549-60.
 51. Chevillotte E, Rieusset J, Roques M, Desage M, Vidal H. The regulation of uncoupling protein-2 gene expression by w-6 polyunsaturated fatty acids in human skeletal muscle cells involves multiple pathways, including the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor β . *J Biol Chem* 2001; 276: 10853-60.
 52. Hagen T, Vidal-Puig A. Mitochondrial uncoupling proteins in human physiology and disease. *Minerva Med* 2002; 93: 41-57.
 53. Krauss S, Chen-Yu Zhang, Scorrano L, et al. Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic β cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1831-42.
 54. Echtay KS, Roussel D, St-Pierre J, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 2002; 415: 96-9.
 55. Roussel S, Alves-Guerra MC, Mozo J, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 1): S130-5.
 56. Joseph JW, Koshkin V, Zhang Ch, et al. Uncoupling protein 2 knockout mice have enhanced insulin secretory capacity after a high-fat diet. *Diabetes* 2002; 51: 3211-3219.
 57. Koshkin V, Wang X, Scherer PE, Chan CB, Wheeler MB. Mitochondrial functional state in clonal pancreatic beta-cells exposed to free fatty acids. *J Biol Chem* 2003; 278: 19709-15.
 58. Medvedev AV, Robidoux J, Bai X, et al. Regulation of the uncoupling protein-2 gene in INS-1 beta-cells by oleic acid. *J Biol Chem* 2001; 277: 42639-44.
 59. Lameloise N, Muzzin P, Prentki M, Assimakopoulos-Jeannot F. Uncoupling protein-2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin secretion? *Diabetes* 2001; 50: 803-9.
 60. Tacconi GID, Ariel Igal R. Acylglycerol synthesis in liver of type II diabetic rats fed a diet supplemented with either N-6 or N-3 fatty acids. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 233-7.
 61. Teshima Y, Akao M, Jones SP, Marbeln E. Uncoupling protein-2 overexpression inhibits mitochondrial death pathway in cardiomyocytes. *Circ Res* 2003; 93: 192-200.
 62. Cheng G, Polito CC, Haines JK, et al. Decrease of intracellular ATP content downregulated UCP2 expression in mouse hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 573-80.
 63. Gong DW, Monemdjou S, Gavrilova O, et al. Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein-3. *J Biol Chem* 2000; 275: 16251-7.

64. Vidal-Puig AJ, Grujic D, Zhang Chen Yu, et al. Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. *J Biol Chem* 2000; 275: 16258-66.
65. Matthias A, Ohlson BE, Fredriksson JM, Jacobsson A, Nedergaard J, Cannon B. Thermogenic responses in brown-fat cells are fully UCP1-dependent. UCP2 and UCP3 cannot substitute for UCP1 in adrenergically or fatty acid induced thermogenesis. *J Biol Chem* 2000; 275: 25073-81.
66. Weigle DS, Selfridge LE, Schwartz MW, et al. Elevated free fatty acids induce uncoupling protein 3 expression in muscle: a potential explanation for the effect of fasting. *Diabetes* 1998; 47: 298-302.
67. Brun S, Carmona SC, Mampel T, et al. Uncoupling protein-3 gene expression in skeletal muscle during development is regulated by nutritional factors that alter circulating non-esterified fatty acids. *FEBS Lett* 1999; 453: 205-9.
68. Boss O, Samec C, Desplanches D, Mayet MH, Seydoux J, Muzzin P. Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the rat. *FASEB J* 1998; 12: 335-9.
69. Millet L, Vidal H, Andrealli F, et al. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest* 1997; 100: 2665-70.
70. Schrauwen P, Hesselink MKC, Blaak EE, et al. Uncoupling protein-3 content is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2870-73.
71. 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; 26: 78-84.
72. Nedergaard J, Golozoubova V, Matthias A, Asadi A, Jacobsson A, Cannon B. UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1504: 82-106.

Meditación de cuaresma

[. . .]

*El universo está lleno de horrores,
de vórtices oscuros y esplendentes,
pero nada sería sin las mentes
armadas con los cinco receptores.*

[. . .]

Juan Carlos Dávalos (1887-1959)

Poesía, prosa: cuentos, ensayos, relatos. Salta: Hernán Javier Dávalos y Arturo Dávalos, 2001, p 52