

解偶联蛋白与动物的能量代谢*

刘 丽¹, 田建云², 李琦华¹, 贾俊静^{1**}, 余红心¹,
Mark Jois³, Graham H McDowell³

(1. 云南农业大学, 云南省动物营养与饲料重点实验室, 云南 昆明 650201;

2. 德宏州潞西市畜牧局兽医工作站, 云南 潞西 678400;

3. 澳大利亚拉筹伯大学, 维多利亚 墨尔本 3086)

摘要: 动物需要能量来维持生命活动, 所需的能量主要来源于食物里的碳水化合物、脂肪和蛋白质。即使在体重平衡(非生产、生长状态)动物仍需要能量来维持体重、体温恒定及肌肉的基本活动。最新发现的线粒体内膜转运蛋白质, 具有调节能量代谢的作用, 它们的活动增加了动物的基础代谢率, 这类蛋白质被称为解偶联蛋白(Uncoupling Proteins, UCPs)。UCPs 作为质子通道驱散氧化呼吸时形成的 H^+ 梯度, 降低了线粒体膜电位差 $\Delta\mu H^+$, 从而增加呼吸产热, 阻止 ATP 的形成。目前已至少发现有 5 种 UCPs (UCP1, UCP2, UCP3, UCP4 和 UCP5), 这个家族的蛋白质已经在人类、哺乳动物、禽类、鱼、真菌、甚至在植物不同组织的线粒体内膜上被发现。

关键词: 解偶联蛋白; 能量代谢; 基础代谢率; 氧化磷酸化作用

中图分类号: S 852.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-390X(2006)04-0504-07

Uncoupling Proteins and Energy Metabolism in Animals

LIU Li¹, TIAN Jian-yun², LI Qi-hua¹, JIA Jun-jing¹,
YU Hong-xin¹, Mark Jois³, Graham H McDowell³

(1. Animal Nutrition and Feed Laboratory of Yunnan Province, Y A U, Kunming 650201, China;

2. Institute of Veterinary of Luxi, Dehong Prefecture of Yunnan Province, Luxi 678400, China;

3. La Trobe University, Australia, Vic 3086)

Abstract: Animals require energy to support requirements for maintenances life activity. The animal derives energy by partial or complete oxidation of carbohydrates, fats and proteins ingested. Even in non-productive states, animals need energy for sustaining the body, keeping a stable body temperature, and for maintaining muscular activity. Located in the inner membrane of mitochondria, uncoupling proteins (UCPs) form a family of mitochondrial anion transporters affect energy metabolism and their activity increase basal metabolic rate because UCPs can act as leaks in mitochondrial inner membranes allowing protons to leak into the matrix thus dissipating the proton gradient during electron transport chain, uncoupling respiration from ATP production and allowing the dissipating of heat^[1,2]. Up to now, there have been identified five UCPs (UCP1, UCP2, UCP3, UCP4 and UCP5) family members in inner membrane of mitochondria including in human, mammals, birds, fish, fungi and even in plants.

Key words: uncoupling proteins; energy metabolism; basal metabolic rate; oxidative phosphorylation

糖、脂肪和蛋白质在组织细胞内分解释放能量, 这些分解释放的能量通过氧化磷酸化作用, 直

接或间接地转移到三磷酸腺苷(ATP)这种高能化合物中储存。当机体需要消耗能量时, ATP 随时水

收稿日期: 2006-03-22

* 基金项目: 云南省科技厅自然科学基金项目资助(2003C0048M); 云南省动物营养与饲料重点实验室开放基金

作者简介: 刘丽(1973-), 女, 湖南桑植人, 硕士研究生, 主要从事动物营养研究。

** 通讯作者

解生成二磷酸腺苷(ADP)和无机磷,并释放出能量供机体利用。氧化磷酸化作用是还原型烟酰胺嘌呤二核苷酸(NADH)和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂)通过与氧化呼吸链的电子传递相联系的合成ATP的作用。此作用的发生机制很早就提出化学渗透假说(Chemismotic hypothesis)。由电子传递氧化释放的能量用于将H⁺离子泵出线粒体外形成一种电化学质子(H⁺)梯度。质子穿过位于线粒体内膜的ATP合成酶流到线粒体,同时,生成ATP。然而,科学家发现细胞在静止或不工作时(ATP的合成很少时),仍有氧化呼吸链的电子传递,这是由于呼吸链里质子泄漏而导致,这种现象被命名为质子泄漏现象^[1]。根据报道,质子泄漏大概消耗了机体25%~40%基础代谢中的自由能^[2]。质子泄漏现象显著地增加了动物的基础代谢率,增加了动物的维持能量需要^[3]。

进一步的研究质子泄漏现象发现,一种叫解偶联剂(Uncoupling agents)的物质使电子传递但不合成ATP。它们使线粒体解偶联通过运送H⁺离子跨越线粒体内膜,使质子梯度消失,电子传递产生的能量以热的形式散失—增加质子泄漏。20世纪70~90年代,法国和美国的科学家先后发现在线粒体内膜的一些蛋白质扮演了解偶联剂的作用,被称为解偶联蛋白(Uncoupling Proteins, UCPs),UCPs作为质子通道驱散氧化呼吸时形成的H⁺梯度,即降低了线粒体膜电位差 $\Delta\mu\text{H}^+$,从而增加呼吸产热,阻止ATP的形成。这种热量损失增加了动物的维持能量需要(或者说增加了基础代谢率)。大概有25%ATP中的代谢能是由于质子泄漏现象而被转化成热量的形式散失的^[4]。文章针对UCPs对能量代谢的作用做简要的综述,仅供参考。

1 解偶联蛋白基因概述

1.1 解偶联蛋白基因的国内外研究进展

早在1961~1964年,人们就发现啮齿动物体内褐色脂肪组织(Brown adipose tissue, BAT)对寒冷刺激、休眠、采食诱导时能产生热量,对维持体温有重要作用。通过比较在冷热环境下小鼠褐色脂肪组织线粒体内发现了一类分子量为32 kD的功能未知的蛋白质,其表达量能被冷诱导,随着温度上升表达量下降^[5,6]。将这个32 kD的蛋白纯化和测序,并将cDNA克隆^[7,8],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偶联作用,增加细胞产热^[9,10]。研究证实这个渗透孔是位于线粒体内膜的一种蛋白质,该蛋白质具有解离呼吸链氧化磷酸化偶联的功能,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偶联蛋白1(UCP1)^[11]。

FLEURY等发现在人类线粒体中发现一种蛋白,与棕色脂肪组织的UCP1有59%的同源性,因此命名为UCP2,UCP2在所有组织中表达。人类UCP2与鼠体内发现的UCP2具有95%的同源性。UCP1和UCP2都有3个线粒体转运蛋白修饰位点和核苷酸结合位点。同时定位于人的第11号染色体和鼠的第7号染色体上。UCP2负面的调节胰岛素分泌,表明UCP2可能与糖尿病有关^[12,13]。在转基因鼠上发现UCP2和UCP3表达降低体脂肪。UCP2在能量代谢中起到了重要的作用,已经被列为研究人类肥胖症的目标基因^[14]。UCPs家族的另一成员—UCP3已被发现,UCP3主要表达在骨骼肌和脂肪组织,UCP3与UCP2具有72%的同源性^[15]。UCP3可能参与脂肪酸的代谢^[16],但对于是否参与能量代谢的研究报道很少。

另一种具有解偶联活性的蛋白质在脑中发现,称之为UCP4,与其它UCPs的同源性只有30%左右^[17]。果蝇脑部的UCP已被克隆,被命名为DMUCP5(*Drosophila melanogaster* UCP5),与哺乳动物的UCPs有相同的生理功能,DMUCP5具有解离呼吸链氧化磷酸化偶联的功能^[18]。植物中以及真菌中的UCPs已逐渐被发现,LALOI^[19]等首次克隆到马铃薯的UCP,称之为StUCP(*Solanum tuberosum* UCP)。StUCP可能与适应环境的冷热刺激有关。拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)中的UCP(AtUCP)同源物也很快被克隆^[20]。最近,UCP1和UCP2基因在水稻中也被克隆出(GenBank分类号分别为AB049997, AB049998)。到目前为止,UCPs在植物中的生理功能还不清楚。UCPs家族成员是一类在线粒体内膜上广泛表达的载体蛋白。解偶联蛋白的序列同源性和结构的相似性暗示他们是从共同的祖先型进化而来,或是由基因重复产生的。解偶联蛋白属于线粒体的载体系列蛋白,存在于真菌、原生动物、植物、鱼和哺乳动物等不同的生物体中。表1是UCPs的主要特征、表达部位与同源性。

表 1 人类及动植物中 UCPs 的主要特征、表达部位与同源性

Tab. 1 The characteristics, distribution and identity of UCPs in human, animals and plants

解偶联蛋白 UCP	分子量/Da Molecular masses	氨基酸/n Amino Acids	存在部位 distribution	与 UCP1 同源性/% with UCP1	与 UCP2 同源性/% with UCP2	等电点 PI
mUCP	33 117	306	BAT	100	56	9.3
rUCP1	33 080	306	BAT	—	57	9.2
hUCP1	32 873	306	BAT	—	57	9.3
mUCP2	33 342	308	All tissues	59	100	9.8
rUCP2	33 245	308	All tissues	57	—	9.7
hUCP2	33 098	308	All tissues	59	—	9.7
mUCP3	33 779	307	Sk. m., BAT	54	73	9.6
rUCP3	33 884	307	Sk. m., BAT	54	72	9.6
hUCP3	34 084	311	Sk. m.	57	72	9.3
StUCP	32 327	305	All organs	41	43	9.4
AtUCP	32 531	305	All organs	41	46	9.6

MUCP, 大鼠 UCP; rUCP, 小鼠 UCP; hUCP, 人 UCP; BAT, 褐色脂肪组织; All tissues, 所有组织; Sk. m., 骨骼肌; All organs, 所有器官; StUCP, 马铃薯 UCP; AtUCP, 拟南芥 UCP;

1.2 解偶联蛋白的基因定位与分子结构

至今为止,在哺乳动物体内已识别出 5 种解偶联蛋白质:UCP1,UCP2,UCP3,BMCP1/UCP4 和 UCP5。UCPs 的共同特征是每个单体均有 3 个由 100 个氨基酸组成的重复序列,并且每个单体均具有 6 个穿膜结构域,每个结构域都有线粒体载体信号基序。小鼠、大鼠和人的 UCPs 基因结构已逐渐报道,人的 UC P1 基因全长有 918 个核苷酸,包含 6 个外显子,编码 306 个氨基酸。小鼠、大鼠和人的 UCP1 分别定位于 8,19 和 4 号染色体^[21-23]。人的 UCP2 基因定位于 11 号染色体(11 q13),全长 8.7 kb,分子量为 33 098 D,编码 308 个氨基酸,由 8 个外显子和 7 个内含子组成。第 2 个内含子中含一个开放阅读框架,其 5' 端的两个外显子不翻译,另外 6 个外显子各编码 UCP2 的一个跨膜单位。在人的 UCP2 基因上游 140 bp 处有一强的顺式作用元件,可增强 UCP2 的转录活性^[24]。人的 UCP3 基因包含 7 个外显子^[25],UCP2 和 UCP3 基因紧密连锁以基因簇的形式存在于染色体上,小鼠和人的 UCP2 分别在 UCP3 的下游 7,8 kb 处,分别定位于染色体 11q13 处,介于 D11sq11 和 D11sq16 之间。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^[26]。鸡 UCP(avUCP)基因的全部 5 个内含子,发现都是 GT-AG 类型的内含子,avUCP 基因的结构和小鼠的 UCP2 基因结构一致^[27]。UCP4 被标志在 6p11.2 - q12 上,与 Marker SHGC - 34952 相

近^[17]。

2 UCPs 与能量代谢

2.1 UCPs 及其解偶联作用

当前大量的研究结果显示,在人类和鼠线粒体内膜的解偶联蛋白 UCPS (主要是 UCP1,UCP2,UCP3)具有调节能量代谢的作用,它们的活动增加了动物的基础代谢率。UCP2/UCP3 与静息能量代谢率高度相关。UCP2 在老鼠肝脏细胞中正常表达,但是在瘦素蛋白(Leptin)缺乏型的 ob/ob 基因型老鼠中可以被诱导表达,被诱导表达 UCP2 的个体的肝脏线粒体的质子泄漏现象显著提高。UCP2 基因重组入酵母菌中后发现,酵母菌线粒体合成 ATP 的偶联效率降低,产热增加。UCP2 基因通过 pXU1 质粒导入肌细胞中,线粒体膜电位随着 UCP2 表达增加而降低。当 UCP2 整合到脂质体内,发现 UCP2 具有催化质子返流的活性^[28,29]。推测 UCP2 可作为质子通道驱散氧化呼吸时形成的质子梯度,从而刺激呼吸活动,阻止 ATP 合成,促进能量以热能的形式发散,即降低细胞氧化底物产生 ATP 的效率,这有利于肥胖者在非应激状态下平衡细胞的能量需求^[30]。据报道,在肥胖的人和鼠身上没有发现 UCPs 基因 mRNA 表达,相反在瘦的人和瘦型鼠身上,有相当高的 UCPs 基因 mRNA 表达^[31]。在野生的鼠(Rats)转入人的线粒体内膜的 UCP3 的基因,研究的结果显示,该鼠变得相当能吃,它们消耗的食物比对照组增加 50%,而与对照组(没

有转入 UCP3 基因的鼠)相比体重却下降^[32]。在人类的医学临床研究上,已经把 UCPs 的基因作为一个医治肥胖症的目标基因^[33-34]。UCP2, UCP3 甚至与肥胖、胰岛素抵抗甚至糖尿病的发生有关^[35]。图 1 为 UCPs 在 BAT 的解偶联作用的生理途径。

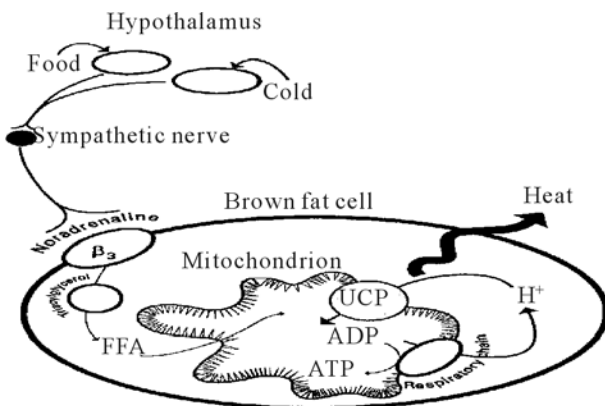


图 1 BAT细胞的产热作用:当受冷或食物的刺激时,UCPs可作为质子通道驱散氧化呼吸时形成的质子梯度(H^+),从而刺激呼吸活动,阻止ATP合成,促进能量以热能的形式散发,降低细胞氧化底物产生ATP的效率
(摘自Nedergaard & Cannon,1992,Doloo,1999)

Fig. 1 Schematic diagram illustrating how brown adipose tissue generates heat. When activated by cold or diet, the uncoupling protein in brown fat cells protons(H^+) to pass through the inner mitochondrial membranes, thereby abolishing the proton gradient needed to drive ATP synthesis. FFA, free fatty acid. Adapted from Nederaard & Cannon

2.2 UCPS 参与脂肪酸代谢

一些研究表明 UCPs 在增加机体能耗时会促进脂肪酸的氧化^[36,37]。UCPs 一方面作为脂肪酸阴离子的转运载体,促进脂肪酸阴离子穿过线粒体内膜进入线粒体基质中进行氧化^[38],另一方面通过增强解偶联活性促进脂肪酸的氧化^[39,40]。UCP1 作为脂肪酸阴离子转运载体,将不能透过线粒体膜的脂肪酸阴离子由线粒体内转运到线粒体外,脂肪酸阴离子在线粒体外通过与 H^+ 结合而重新进入线粒体,并被再氧化成脂肪酸阴离子,如此重复而线粒体内膜两侧浓度梯度被消除,正常情况下,从 NADH 的氧化磷酸化途径可生成 3 个 ATP 分子,即 P/O 比率为 3,当存在 UCP1 时,由于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,ADP 不能生成 ATP,结果这部分能量转化为热量的形式

消耗。1997 年 ENERBACK 等^[41]的小鼠解偶联蛋白(UCP1)基因敲除试验证实了 UCP 的解离氧化磷酸化偶联的功能,揭示了 UCP 在体内供热代谢途径中的机理以来,很快引起了遗传学家和营养学家们的关注^[42]。

人体和动物试验均证实,UCP3 mRNA 表达与血浆游离脂肪酸(NEFA)浓度有正相关,血浆 NEFA 浓度的增加经常伴有脂肪酸氧化的提高,因此 UCP3 与脂肪酸氧化密切相关^[43]。一些研究表明 UCP2 和 UCP3 对脂肪酸代谢比对能量代谢的作用更大^[44]。这些不同的报道结果可能与动物的品种、日粮组成的差异和 UCPs 基因多态性有关。禁食降低 UCP1 和 UCP3 基因 mRNA 在鼠的白色脂肪组织中的表达,而增加鼠和人类骨骼肌中 UCP2 和 UCP3 基因 mRNA 表达和血浆中 NEFA 的浓度^[45]。饲喂高脂日粮,显著增加人类和鼠 UCP2 和 UCP3 基因 mRNA 在白色脂肪组织中的表达,同时使血浆中 NEFA 浓度上升^[46]。富含 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸的鱼油可以上调肝细胞 UCP2 mRNA 表达,增加机体能耗,防止肥胖的发生^[47]。增加日粮中共轭亚油酸的含量可降低鼠脂肪组织的 UCP1 和 UCP3 mRNA 表达,增加骨骼肌和脂肪组织的 UCP2 mRNA 表达和脂肪酸的氧化^[48]。

2.3 UCPs 与畜禽能量代谢

对于畜禽生产来说,UCPs 基因是一个负面影响畜牧业经济生产的基因,它们的活动导致质子泄漏现象,增加机体产热,从而增加了动物的基础代谢率,即增加了动物的维持能量需要^[3]。

RAIMBAUL^[49]和他的同事们构建了禽(鸡和鸭)解偶联蛋白基因(简称 avUCP)的 cDNA 文库,研究发现 avUCP 仅表达在骨骼肌里。通过分析不同品系(饲料转化效率高的和转化效率低的)鸡和不同条件(温度、胰高血糖素处理)下 avUCP 的基因 mRNA 表达水平,结果显示饲料转化效率低品系鸡的 mRNA 表达是饲料转化效率高品系鸡的 1.3 倍;低温(4℃)组鸭的 avUCP 基因的 mRNA 表达是常温(25℃)的 3.6 倍;胰高血糖素处理组鸭 avUCP 基因的 mRNA 表达是对照组的 2.6 倍。鸡、小鸭和蜂鸟 avUCP 基因参与机体产热作用的调控^[50]。鸡被断食 48 h,骨骼肌的 avUCP 基因 mRNA 表达增加 260%;当注射瘦身素时,avUCP 基因 mRNA 表达随之而增加。avUCP 基因 mRNA 表达与血浆甘油三酯、自由脂肪酸、胰岛素、胰岛素样影

响因子 I 与 II 有密切的联系。在骨骼肌中 avUCP 可能参与脂肪酸代谢^[51]。日粮蛋白含量显著影响 avUCP 基因 mRNA 表达,低蛋白日粮增加骨骼肌的 avUCP 基因 mRNA 表达,同时发现能量的利用效率降低^[52]。

2000 年 DAMON M^[53]和他的同事们克隆了猪的解偶联蛋白 2 和解偶联蛋白 3 基因 cDNA,并进行基因表达的分析(RT-PCR 产品定量分析),研究显示,这些解偶联蛋白基因可能参与猪能量代谢的调控。与在人类和鼠上研究相同,禁食显著地增加猪背最长肌的 UCP2 和 UCP3 基因 mRNA 的表达^[54]。在商品仔猪上的研究显示,饲喂低蛋白日粮组仔猪的机体热增耗和基础代谢率显著地高于高蛋白日粮组的,出现了日粮诱导的机体产热作用(diet-induced thermogenesis, DIT),从而增加了仔猪的维持能量需要量,同时发现低蛋白日粮组仔猪的 UCP2 和 UCP3 基因 mRNA 的表达显著增加^[55,56]。绵羊的 UCP1 和 UCP2 已经被克隆,注射瘦身素影响绵羊 UCP1 基因 mRNA 表达,绵羊的 UCPs 可能参与机体调热作用^[57,58]。牛的 UCP2 和 UCP3 已经被克隆^[59],但对牛更深研究报道尚少。

综上所述,UCP 具有解偶联活性,能降低线粒体膜电位,限制 ATP 合成,增加产热,参与糖及脂肪酸的利用;与能量代谢、体重调节关系密切;同时,UCP 与氧化应激、脂质过氧化、炎症反应、发热、细胞增殖、凋亡等过程也有密切联系。UCPs 由于其在能量代谢和机体中的特殊地位,受到了许多研究者的重视。但 UCPs 对不同种类的动植物、不同生长阶段的生理机理、以及在畜牧业经济中的作用还需要深入研究。

[参考文献]

- [1] BRAND M D, CHIEN L F, AINSCOW E K, et al. . The cause and functions of mitochondrial proton leak [J]. *Biochemica et Biophysica Acta*, 1994, 1187: 132 - 139.
- [2] FLEURY C, NEVEROVA M, COLLINSS, et al. . Uncoupling protein -2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia [J]. *Nat. Gene*, 1997, 15: 269 - 272.
- [3] PORTER R K, BRAND M D. Body mass dependence of H⁺ leak in mitochondria and its relevance to metabolic rate [J]. *Nature*, 1993, 362: 628 - 630.
- [4] ROLFE D, BRAND M D. Contribution of mitochondrial proton leak to skeletal muscle respiration and to standard metabolic rate [J]. *American Journal of Physiology*, 1996, 276: 1380 - 1389.
- [5] RICQUIER D, GERVAIS C, KADERJ C, et al. . Partial purification by guanosine-5'diphosphate agarose affinity chromatography of the 32,000 molecular weight polypeptide from mitochondrial of brown adipose tissue [J]. *FEBS Letter*, 1978, 101(1): 35 - 38.
- [6] JACOBSSON A, TADLER S U, LOTZER GMAK, et al. . Mitochondrial uncoupling protein from mouse brown fat. Molecular cloning, genetic mapping and mRNA expression [J]. *Biol. Chem.*, 1985, 260(30): 16250 - 16254.
- [7] RIDLEY R G, PATEL H V, ERBER G E, et al. . Complete nucleotide and derived amino acid sequence of cDNA encoding the mitochondria uncoupling protein of rat brown adipose tissue; lack of a mitochondrial targeting presequence [J]. *Nucleic Acids Res*, 1986, 14: 4025 - 4035.
- [8] BOUILAUD F, WEISSENBACH J, RICQUIER D. Complete cDNA-derived amino acid sequence of rat brown fat uncoupling protein [J]. *Biol. Chem.*, 1986, 261: 1487 - 1490.
- [9] RICQUIER D, BOUILAUD F. The mitochondrial uncoupling protein; structural and genetic studies [J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.*, 1997, 56: 83 - 108.
- [10] HEATON G M, WAGENVOORD R J, KEMP A J, et al. . Brown-adipose-tissue mitochondria: photoaffinity labelling of the regulatory site of energy dissipation [J]. *Eur. Biochem*, 1978, 82(2): 515 - 521.
- [11] LIN C S, KLINGENBERG M. Isolation of the uncoupling protein from brown adipose tissue mitochondria [J]. *FEBS Letter*, 1980, 113(2): 299 - 303.
- [12] FLEURY C, NEVEROVA M, COLLINS S, et al. . Uncoupling protein -2: a novel gene linked to obesity and pherinsulinemia [J]. *Nat. Genet*, 1997, 15: 269 - 272.
- [13] ZHANG C Y, BAFFY G, PERRET P, et al. . Uncoupling protein -2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes [J]. *Cell*, 2001, 105(6): 745 - 755.
- [14] BOUCHARD C, PERUSSE L, CHAGONO Y C, et al. . Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(11): 1887 - 1889.
- [15] BOSS O, SAMEC S, PAOLONI-GIACOBINO A. Un-

- coupling protein - 3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression [J]. FEBS Lett, 1997, 408(1):39 - 42.
- [16] SAMEC, SEYDOUX J, DULLOO A G. Skeletal muscle heterogeneity in fasting-induced upregulation of genes encoding UCP2, UCP3, PPARgamma and key enzymes of lipid oxidation [J]. Pflugers Arch, 2002, 445(1):80 - 86.
- [17] MAO W, YU XX, ZHONG A, et al. . UCP4, a novel brain specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells [J]. FEBS Lett, 1999, 443(3):326 - 330.
- [18] YIH-WOEI C F, Adolfo SB, et al. . Functional Characterization of Drosophila Mitochondrial Uncoupling Protein [J]. Bioenerg Biomembr, 2004, 36(3):219 - 228.
- [19] LALOI M K, LEIN M, Riesmeier J W, et al. . Plant Cold-induced Uncoupling Protein [J]. Nature, 1997, 389(6647):135 - 136.
- [20] DANIEL R, FREDRIC B. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP [J]. Biochem. , 2000, 345:161 - 179.
- [21] KOZAK, L P, BRITTON J H, KOZAK U C, et al. . The mitochondrial uncoupling protein gene: Correlation of axon structure to transmembrane domains [J]. Biol. Chem. , 1988, 263:12274 - 12277.
- [22] HILBERT P L I, NDPAINTEKNER K, BECKMANN J S, et al. . Chromosomal Mapping of Two Genetic Loci Associated with Blood Pressure Regulation in Hereditary Hypertensive Rats [J]. Nature, 1991, 353(6344):521 - 529.
- [23] CASSARD A M, BOUILLAUD F, MATEI M G, et al. . Human UCP1, UCP2 and UCP3 sequence alignment [J]. Mol Cell Biochem. , 1990, 43:255 - 264.
- [24] 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.
- [25] JEZEK P, URBANKOVA E. Specific sequence of motifs of mitochondrial uncoupling proteins [J]. IUBMB Life, 2000, 49(1):63 - 70.
- [26] PECQUEUR C, CASSARD-DOULCIER A M, RAIMBAULT S, et al. . Functional organization of the human uncoupling protein - 2 gene and juxtaposition to the uncoupling protein - 3 gene [J]. Biochem. Biophys. Res. Commun. , 1999, 255(1):40 - 46.
- [27] GONG D W, HE Y, REITMAN M L. Genomic organization and regulation by dietary fat of the uncoupling protein3 and2 genes [J]. Biochem. Biophys. Res. Commun. , 1999, 256:27 - 32.
- [28] RICQUIER C, BOUILLAUD F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP [J]. Biochem. , 2000, 345:161 - 172.
- [29] MARTI A, LARRARTE E, NOVO F J, et al. . UCP2 muscle gene transfer modifies mitochondrial membrane potential [J]. Int. J. Obes Relat Metab Disord. , 2001, 25(1):68 - 74.
- [30] CHAVIN K D, YANG S, LIN HZ, et al. . Obesity induces expression of uncoupling protein - 2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion [J]. Biol. Chem. , 2000, 274(9):5692 - 5700.
- [31] SCARPACE P J, MATHENY M, POLLOCK B H, et al. . Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure [J]. Am J Physiol. , 1997, 273:226 - 230.
- [32] CLAPHAM J C, ARCH J R S, CHAPMAN H, et al. . Mice over expressing human uncoupling protein - 3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean [J]. Nature, 2000, 406:415 - 418.
- [33] GONG D, HE Y, KARAS M, et al. . Uncoupling protein - 3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta 3 - adrenergic agonists, and leptin [J]. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272:24129 - 24132.
- [34] RYU J, KIM M S, KIM C H, et al. . DHEA administration increase brown fat uncoupling protein 1 levels in obese OLETF rats [J]. Biochemical and Biophysical Research Communication, 2003, 303:726 - 731.
- [35] CHAN C B, DE-LEO D, JOSEPH J W, et al. . Increased uncoupling protein - 2 levels in beta cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action [J]. Diabetes, 2001, 50(6):1302 - 1310.
- [36] ZHANG C Y, PERRET P. Uncoupling protein 2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity beta cell dysfunction and type 2 diabetes [J]. Cell, 2001, 105(6):745 - 755.
- [38] BOIVIN M, CAMIRAND A, CARLI F. Uncoupling protein 2 and 3 messenger ribonucleic acids in adipose tissue and skeletal muscle of healthy ales: variability factors affecting expression and relation to measures of metabolic rate [J]. Clin Genet, 2000, 85:1975 - 1983.

- [39] HONG Y, FINK B D, Dillon J S, et al. . Effects of adunoviral over expression of uncoupling protein2 and 3 on mitochondria respiration in insulinoma cells[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(1) : 249 – 256.
- [40] HELENA C P, LIN H Z, YANG S Q, et al. . lipids up-regulate uncoupling protein 2 expression in rat hepatocytes [J]. *Gastroenterology*, 1999, 116(5) : 1184 – 1193.
- [41] ENERBACK S, JACOBSSON A, SIMPSON E M. et al. . Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese[J]. *Nature*, 1997, 387:90 ~ 94.
- [42] GURA T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes[J]. *Science*, 1998, 280(5368) : 1369 – 1370.
- [43] SCHRAUWEN P, HESSELINK M, BLAAK et al. . Uncoupling protein3 content is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2001, 50:2870 – 2873.
- [44] SAMEC S, SEYDOUX J, DULLOO A G. Skeletal muscle heterogeneity in fasting-induced preglucation of genes encoding UCP2, UCPs and key regulators of lipid oxidation [J]. *International Journal of Obesity* 25, Supplement. 2001, 2:49.
- [45] GONG D, HE Y, KARAS M, et al. . uncoupling protein – 3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, beta 3 – adrenergic agonists and leptin [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(39) : 24129 – 24132.
- [46] KHALFALLAH Y, FAGES S, LAVILLE M, et al. . Regulation of uncoupling protein – 2 and uncoupling protein – 3 mRNA expression during lipid infusion in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue [J]. *Diabetes*, 2000, 49(1) : 25 – 31.
- [47] CHAVIN K D, YANG S. Obesity induces expression of uncoupling protein 2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion [J]. *Bio Chem.*, 1999, 274(9) : 5692 – 5700.
- [48] TAKAHASHI Y, KUSHIRO M, SHINOHARA K, et al. . Dietary conjugated linoleic acid reduces body fat mass and affects gene expression of proteins regulating energy metabolism in mice [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology B-Biochemistry & Molecular Biology*, 2002, 133(3) : 395 – 404.
- [49] RAIMBAULT S, DRIDI S, DENJEAN F, et al. . An uncoupling protein homologue putatively involved in facultative muscle thermogenesis in birds [J]. *Biochemical Journal*, 2001, 353(3) : 441 – 444.
- [50] VIANNA C, HAGEN T, ZHANG C Y, et al. . Cloning and functional characterization of an uncoupling protein homology in hummingbirds [J]. *Physiology and Genomics*, 2001, 5(3) : 137 – 145.
- [51] CHRISTINA M, EVOCK C, POCH S M, et al. . Expression of an uncoupling protein gene homolog in chickens [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.*, 2002, 133(2) : 345 – 358.
- [52] COLLIN A, MALHEIROS R D, MORAES V M B, et al. . Effects of dietary macronutrient content on energy metabolism and uncoupling protein mRNA expression in broiler chickens [J]. *British Journal of Nutrition*, 2003, 90:261 – 269.
- [53] DAMON M, VINCENT A, HERPIN P, et al. . First evidence of uncoupling protein – 2 (UCP – 2) and – 3 (UCP – 3) gene expression in piglet skeletal muscle and adipose tissue [J]. *Gene*, 2000, 246:133 – 141.
- [54] SPURLOCK M, SHAOQUAN Q J, GODAT R L, et al. . Change in the expression of uncoupling proteins and adipose tissue and skeletal muscle during feed deprivation [J]. *Journal of Nutrition Biochemistry*, 2001, 12:81 – 87.
- [55] JIA J, JOIS M, MCDOWELL G H. Diet induced changes in organ weights and Uncoupling protein Gene expression in piglets [J]. *Animal Production*, 2002, 24:315.
- [56] JIA J, JOIS M, MCDOWELL G H. Tissue expression of uncoupling protein in piglets fed a low protein diet: a role for UCP2 and UCP3 in diet [J]. *Animal Science*, 2005, 81:283 – 293.
- [57] EALEY K N, EL-SOHEMY A, ARCHER M C. Effects of dietary conjugated linoleic acid on the expression of uncoupling proteins in mice and rats [J]. *Lipids*, 2002, 37(9) : 853 – 861.
- [58] MOSTYN A, BISPHAM J, PEARCE S, et al. . Differential effects of leptin on thermoregulation and uncoupling protein abundance in the neonatal lamb [J]. *FASEB Journal*, 2002, 16(11) : 1438 – 1440.
- [59] STONE R T, REXROAD I I, SMITH T P L. Bovine UCP2 and UCP3 map to BTA 15 [J]. *Animal Genetics*, 1999, 30(5) : 378 – 381.