مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۴۱/هفته سوم مرداد ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۲/۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۴/۱۰

عملکرد Uncoupling proteinها در بافت‌های مختلف

دکتر مسعود فریدونی[۱]، زهره عباسی[۲]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: یک سلول برای انجام فعالیت‌های خود نیازمند انرژی است. میتوکندری‌ها ماشین تولید انرژی در سلول هستند. UCPs (Uncoupling protein)، پروتئین‌هایی هستند که در غشای داخلی میتوکندری وجود دارند و باعث نشت پروتون از فضای بین دو غشا به ماتریکس میتوکندری می‌شوند. پر واضح است که تغییر در شیب پروتونی موجود در عرض غشای داخلی میتوکندری، تولید (Adenosine triphosphate) ATP را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این مقاله نقش این پروتئین‌ها در بافت‌های مختلف منجمله بافت‌های محیطی و عصبی مرکزی مرور شده است.

روش‌ها: مطالعه‌ی کنونی با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Elsevier، NCBI و EBSCO به بررسی ۶۳ مقاله منتشرشده پرداخت تا عملکرد UCPها را در بافت‌های مختلف تشریح کند.

یافته‌ها: مطالعات مختلف نشان داده‌اند که UCPها انواع مختلفی دارند و هر نوع از آن‌ها بر اساس بافتی که در آن قرار گرفته‌اند باعث تغییراتی در فعالیت سلول می‌شوند.

نتیجه‌گیری: مطالعات در زمینه‌ی نقش این پروتئین‌ها در سیستم عصبی بیشتر به محیط In vitro محدود می‌شود و نیاز به بررسی‌های بیشتر در رابطه با نقش این پروتئین‌ها در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک در شرایط In vivo احساس می‌شود. بررسی عملکردهای فیزیولوژیک این پروتئین‌ها می‌تواند راهکارهای جدیدی را برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو بگشاید.

واژگان کلیدی: Uncoupling protein، میتوکندری، ATP،فعالیت سلولی

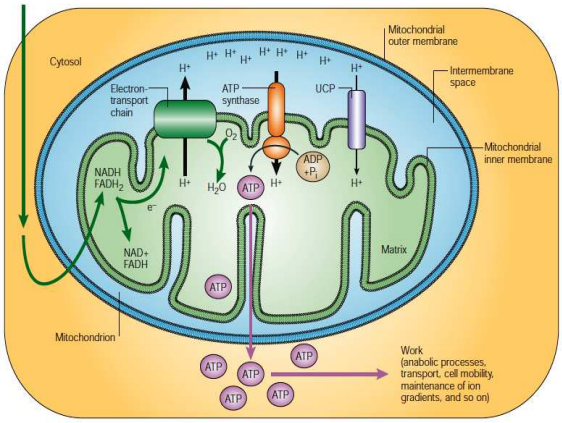
ارجاع: فریدونی مسعود، عباسی زهره. **عملکرد Uncoupling proteinها در بافت‌های مختلف.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۴۱): ۹۲۲-۹۰۳

مقدمه

میتوکندری‌ها در سیتوپلاسم تمام سلول‌های یوکاریوتی وجود دارند و برای بقا و عملکرد سلول حیاتی می‌باشند. آن‌ها مهم‌ترین اندامک برای تبدیل انرژی نهفته‌ی موجود در مولکول‌های غذایی به منظور ذخیره‌ی انرژی به شکل ATP هستند. سوبستراهای غذایی به واسطه‌های متابولیک شکسته می‌شوند، وارد میتوکندری می‌شوند و متحمل فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌گردند (۱). فسفریلاسیون اکسیداتیو (شکل ۱) عبارت است از جفت شدن انتقال الکترون از میان زنجیره‌ی انتقال الکترون با پمپ شدن فعال پروتون‌ها در عرض غشای داخلی میتوکندری. هنگام انتقال الکترون‌ها در طول زنجیره‌ی انتقال الکترون، پروتون‌ها از ماتریکس میتوکندری به

۱- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲- دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مسعود فریدونی
Email: fereidoni@um.ac.ir

فضای بین دو غشا پمپ می‌شوند. این فرآیند یک شیب الکتروشیمیایی تولید می‌کند که به عنوان نیروی محرکه‌ی پروتون (Proton-motive force) شناخته می‌شود. این نیرو، پروتون‌ها را از میان ATP سنتتاز (Adenosine triphosphate) عبور می‌دهد و منجر به تشکیل ATP می‌شود.



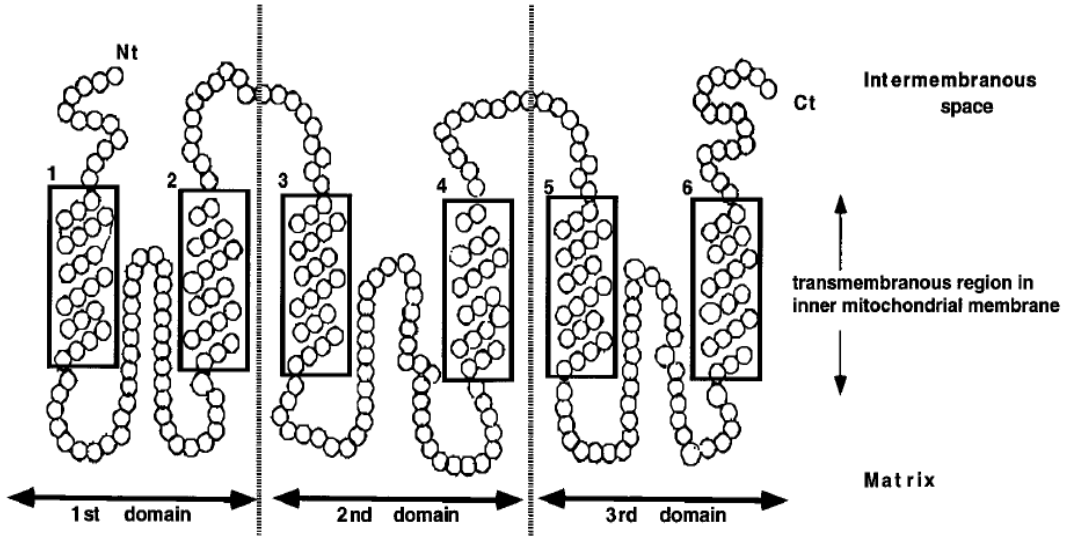
شکل ۱. فسفریلاسیون اکسیداتیو در سلول‌های پستانداران. انتقال الکترون‌ها در طول زنجیره‌ی انتقال الکترون، باعث پمپ شدن پروتون‌ها از ماتریکس میتوکندری به فضای بین دو غشا می‌شود. انرژی ذخیره‌شده در این شیب پروتون باعث سنتز ATP توسط ATP سنتاز می‌شود. نشت پروتون، که تا حدی توسط UCPها وساطت می‌شود، سنتز ATP را از اکسیداسیون جدا می‌کند و باعث اتلاف انرژی می‌شود (۲).

اما فسفریلاسیون اکسیداتیو هرگز، نه در In vivo و نه در In vitro، به طور کامل جفت نمی‌شود (۲-۱). کاهش جفت‌شدگی بین اکسیداسیون و فسفریلاسیون باعث می‌شود که الکترون‌ها بدون سنتز ATP منتقل شوند. جدا شدن در غیاب عوامل جدا کننده‌ی مصنوعی، ناشی از نشت پروتون‌ها از فضای بین دو غشا به ماتریکس میتوکندری است که نیروی محرکه‌ی پروتون را از بین می‌برد و حتی در سرعت طبیعی اخراج پروتون، تعداد پروتون‌هایی را که از میان ATP سنتاز جریان می‌یابند، کاهش می‌دهد. بنابراین انرژی حاصل از اکسیداسیون سوبستراها تلف می‌شود و به شکل گرما آزاد می‌گردد. این امر منجر به کشف اولین عملکرد زیستی تنفس جفت‌نشده (نشت پروتون) در بافت چربی قهوه‌ای (Brown adipose tissue یا BAT) شد. در بافت چربی قهوه‌ای، انرژی تولیدشده از اکسیداسیون سوبستراها به وسیله‌ی نشت کنترل‌شده‌ی پروتون از میان UCP1 (Uncoupling protein) برای تولید حرارت مصرف می‌شود (۱). تا زمان کشف یک پروتئین جداکننده‌ی گیاهی در غده‌های سیب زمینی (Solanum tuberosum uncoupling protein یا StUCP)، اعتقاد بر این بود که UCP1 طی تکامل، در پستانداران نیازمند به ترموژنز سازشی، به دست آمده است. از آن موقع تاکنون، همولوگ‌های UCP1 در تمام بافت‌های پستانداران و در دنیای یوکاریوتی به استثنای مخمرها یافت شده است (۳).

ساختار پروتئین‌های جداکننده

پروتئین‌های جداکننده که توسط DNAی هسته‌ی کد می‌شوند (۴) و وزن مولکولی آن‌ها در حالت مونومری ۳۱ تا ۳۴ کیلودالتون می‌باشد (۲)، خانواده‌ای از پروتئین‌های ناقل آنیون در غشای داخلی میتوکندری هستند و ویژگی‌های ساختاری مشترکی با سایر اعضای این ابر خانواده دارند (شکل ۲).

این پروتئین‌ها دارای یک ساختار سه بخشی با سه تکرار ۱۰۰ اسید آمینه هستند و هر بخش دارای دو قطعه‌ی هیدروفوب عبوری از غشا می‌باشد. دو هلیکس عبوری از غشا در هر تکرار به وسیله‌ی یک لوپ هیدروفیل بلند به یکدیگر متصل می‌شوند.



شکل ۲. ساختار پروتئین‌های جداکننده در غشای داخلی میتوکندری. اعضای خانواده‌ی ناقل آنیون که UCPها را نیز شامل می‌شوند، از سه دمین با حدود ۱۰۰ اسید آمینه و ۲ ناحیه‌ی ترانس ممبران تشکیل شده‌اند (۶).

ناقل‌های آنیونی و کانال‌های پروتئینی متکی به شکل‌گیری قطعات آلفا هلیکس با ۱۲ ناحیه‌ی عبوری از غشا هستند. واحد عملکردی UCPها همودایمری است که به وسیله‌ی دو زیر واحد مشابه، که با هم حاوی ۱۲ هلیکس عبوری از غشا هستند، شکل گرفته است (۶-۵، ۲-۱).

انواع UCPها

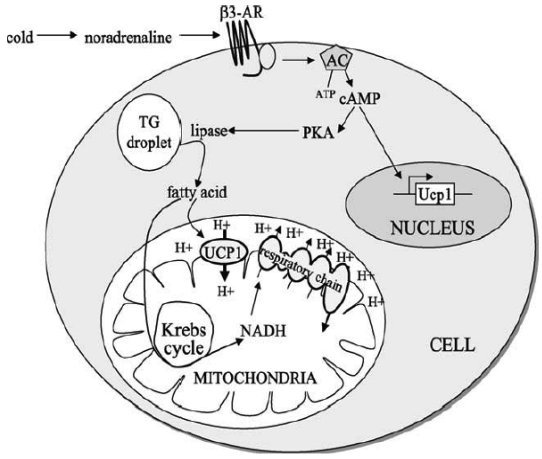
پروتئین‌های جداکننده در بافت‌های مختلف عبارت هستند از UCP1، UCP2 و UCP3. UCP1 بیشتر از ۱۰ درصد پروتئین‌های غشای داخلی میتوکندری را تشکیل می‌دهد و UCP2 و UCP3 در غلظت‌های بسیار کم (۰/۱ تا ۰/۰۱ درصد پروتئین‌های غشای داخلی میتوکندری) وجود دارند (۷). عملکرد اصلی UCP1 تولید حرارت سازشی در BAT است. موش‌های فاقد UCP1 نمی‌توانند دمای بدن خود را طی قرار گرفتن در معرض سرما حفظ کنند (۸). این پروتئین هیچ نقش حفاظتی در مقابل آسیب اکسیداتیو در این بافت ایفا نمی‌کند (۹). UCP2 و UCP3 در ترموژنز سازشی نقشی ندارند؛ اما می‌توانند هنگام فعال شدن توسط افکتورهای اندوژن و اگزوژن، ترموژنیک باشند (۷). پیشنهاد شده است که UCP2 و UCP3 به دلیل شباهت به UCP1 و توزیع بافتی، یعنی حضور در بافت چربی سفید و عضله، می‌توانند باعث مقاومت در برابر چاقی شوند (۱۰)؛ اما کار کردن با آن‌ها به تنهایی نمی‌تواند راهی برای مقابله با چاقی باشد؛ چرا که، حیوانات با UCP2/UCP3 غیرفعال شده، چاق نیستند (۱۱). با گذشت ۱۰ سال از شناسایی همولوگ‌های UCP1 (UCP2 و UCP3) هنوز هیچ توافقی درباره‌ی عملکرد آن‌ها حاصل نشده است و مناقشاتی وجود دارد که آیا این همولوگ‌ها حتی به صورت فیزیولوژیک هم فعالیت جداکنندگی بارز دارند یا خیر (۱۲) و این که آیا نشت پروتون اثر اصلی این UCPها است یا این که این عملکرد غیر

ضروری و موازی با انتقال یک سوبسترای آنیونی ناشناخته است (۱۱). از یک طرف شواهدی قوی وجود دارد که UCP2 و UCP3 با جدا کنندگی خفیف (Mild uncoupling) سرعت جریان الکترون را در زنجیره‌ی انتقال الکترون بیشتر می‌کنند و باعث کاهش پتانسیل غشا و در نتیجه کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species یا ROS) می‌شوند. بنابراین "فرضیه‌ی جدا کنندگی" (Uncoupling hypothesis) مطرح شد. بر اساس این فرضیه UCPها با فعالیت جداکنندگی خود باعث حفاظت در برابر آسیب اکسیداتیو می‌شوند. طبق تئوری آسیب اکسیداتیو، پیری حاصل آسیب اکسیداتیو ناشی از تجمع ROS در میتوکندی است. بدین طریق UCPها از کاهش پیشرونده‌ی عملکرد فیزیولوژیک طی پیری، جلوگیری به عمل می‌کند (۱۳). در همین زمینه فرضیه‌ای تحت عنوان "جداکنندگی برای بقا" (Uncoupling-to-servive) وجود دارد که توسط Brand ارائه شده است. این فرضیه بیان می‌کند که افزایش جداکنندگی باعث افزایش مصرف اکسیژن، کاهش تولید ROS، کاهش آسیب اکسیداتیو و در نتیجه افزایش طول عمر می‌شود (۱۴). از طرف دیگر مشاهداتی وجود دارد که نمی‌توان آن‌ها را با فعالیت نشت پروتون این پروتئین‌ها توضیح داد. اول این که UCP2 در ماکروفاژها، بدون فعالیت جداکنندگی، برای اکسیداسیون مؤثر گلوتامین ضروری است. دومین نکته این که UCP2 در فیبروبلاست‌های جنینی موش، بدون فعالیت جداکنندگی، باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و شیفت متابولیک از اکسیداسیون گلوکز به اکسیداسیون اسید چرب می‌شود. سوم این که UCP2 در نورون‌های هیپوتالاموسی طی گرسنگی مسؤول شیفت متابولیک از اکسیداسیون گلوکز به اکسیداسیون اسید چرب می‌باشد. بنابراین فرضیه‌ای تحت عنوان "فرضیه‌ی متابولیک" (Metabolic hypothesis) مطرح شد که جدا از فرضیه‌ی جداکنندگی است. بر اساس این فرضیه UCP2 و UCP3 می‌توانند آنیون‌هایی مثل پیرووات را به طور مستقیم از میتوکندری خارج کنند و یا از تبدیل پیرووات به استیل CoA جلوگیری به عمل آورند و بدین وسیله سرعت سیکل کربس را کنترل نمایند. این فرضیه بیان می‌کند که UCP2 ورود الکترون‌ها به زنجیره‌ی تنفسی را تنظیم می‌کند. در نتیجه، تعدیل اکسیداسیون گلوکز به وسیله UCP2 راهی برای کنترل ROS میتوکندریایی بدون هیچ فعالیت جداکنندگی است (۱۵). همچنین بر اساس این فرضیه UCP2 به عنوان یک کلید متابولیک عمل می‌کند. در غیاب UCP2 سلول‌ها متابولیسم خود را به گلیکولیز تغییر می‌دهند و بر عکس افزایش بیان UCP2 (به عنوان مثال هنگام گرسنگی) همراه با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب است (۱۲).

UCP1

کشف UCP1 در BAT به مطالعات مربوط به بررسی مکانیسم ترموژنز در این بافت برمی‌گردد. عملکرد گرمازایی این بافت در حدود سال‌های ۱۹۶۴ـ۱۹۶۱ به وسیله‌ی تحقیقات مختلف به اثبات رسید (۱۶). BAT در یک فرآیند سازشی در پستانداران به نام ترموژنز غیر لرزشی، که به عنوان ترموژنز تنظیم‌شونده (۱۷-۱۶) یا متابولیک (۱۸) نیز نامیده می‌شود، دخالت دارد که با قرار گرفتن در معرض سرما و فعال شدن

گیرنده‌های β_3-آدنرژیک القا می‌شود (شکل ۳).



شکل ۳. مکانیسم عمل UCP1 در آدیپوسیت‌ها طی قرار گرفتن در معرض سرما (۲۰)

تولید حرارت حاصل یک فرایند جداشده‌ی مخصوص در میتوکندری‌های آدیپوسیت‌های قهوه‌ای است. این جداشدگی به دلیل وجود UCP1 است که پیش از این به عنوان UCP یا ترموژنین شناخته می‌شد (۲۰-۱۹). جالب است که تعداد میتوکندری‌ها در BAT بسیار زیاد است و ATP سنتاز نیز به مقدار کمی در میتوکندری‌های این بافت بیان می‌شود (۲). از طرفی BAT در نزدیکی رگ‌های خونی بزرگ قرار گرفته است (۱۶) و بدین ترتیب برای ترموژنز تخصصی شده است.

UCP1 در سایر بافت‌ها

این پروتئین علاوه بر BAT در میتوکندری تیموسیت‌ها نیز بیان می‌شود و احتمال دارد نقش آن تنظیم جریان متابولیک و تنظیم تولید گونه‌های فعال اکسیژن باشد (۲۱). UCP1 به مقدار بسیار کمی در لایه‌های عضلات صاف طولی تمام اندام‌های پریستالتیک بدن (از جمله کل مسیر گوارشی، پیشاب‌راه، و اندام‌های گنادی مانند اپیدیدیم و وازدفران در نرها و رحم در ماده‌ها) بیان می‌شود. اما بیان UCP1 در خارج از بافت چربی به حدی نیست که اهمیت ترموژنیک داشته باشد. پیشنهاد شده است که UCP1 در این بافت‌ها ممکن است در ترموژنز و استراحت لایه‌های عضلات صاف طولی نقش داشته باشد (۲۲، ۵).

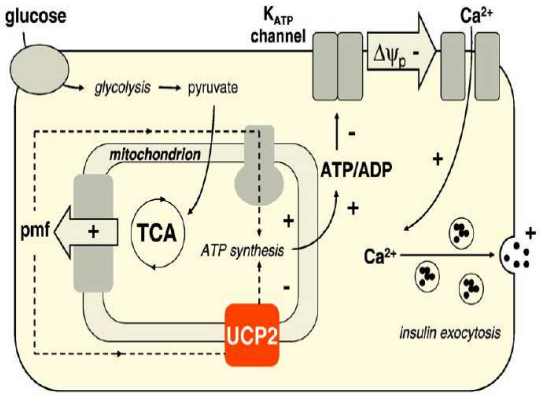
UCP2

UCP2 که در سال ۱۹۹۷ کشف شد و توالی اسید آمینه‌ی آن ۵۹ درصد مشابه UCP1 است (۲۳)، در بافت‌های مختلفی وجود دارد. mRNAی UCP2 در جزایر پانکراس، قلب، بافت چربی قهوه‌ای و سفید، معده، بیضه و به مقدار کمتر در کلیه، کبد و عضله‌ی اسکلتی وجود دارد (۵).

UCP2 در جزایر لانگرهانس لوزالمعده

UCP2 هم در سلول‌های α و هم در سلول‌های β جزایر لانگرهانس بیان می‌شود. بیان UCP2 در سلول‌های α برای حفظ ترشح مقادیر مناسب گلوکاگون در پاسخ به گلوکز و برای پاسخ‌های سلولی به تحریکات استرس‌آور ضروری است. فقدان UCP2 نه فقط باعث اختلال در ترشح گلوکاگون جفت‌شده با گلوکز می‌شود، بلکه بقای سلول‌های α را نیز تحت شرایط فیزیولوژیک طبیعی و طی استرس متابولیک مختل می‌کند (۲۴). نقش این پروتئین در سلول‌های β کاهش ترشح انسولین است (شکل ۴). سلول‌های β گلوکز را از طریق متابولیسم آن و افزایش حاصل در نسبت ATP/ADP حس می‌کنند.

افـــــزایش نســـــبت ATP/ADP کانـــــال K_{ATP} (ATP-sensitive potassium channel) را مـی‌بنـدد، باعـث عـدم خـروج پتاسـیم، دپلاریزاسـیون غشـای پلاسمایی، جریان کلسیم به داخل سلول β و در نتیجه شروع ترشح انسولین می‌شود. طی گرسـنگی، UCP2 با فعالیت نشت پروتون خود، تولیـد ATP را کـاهش می‌دهد و در نتیجه ترشح انسولین وابسـته بـه گلـوکز (GSIS یا Glucose-stimulated insulin secretion) را در سطح پایین حفظ می‌کند. بنابراین افـزایش بیـان UCP2 در سلول‌هـای β، ترشـح انسـولین را کـاهش می‌دهد که سرانجام باعـث از دسـت رفـتن عملکـرد سـلول‌هـای β و ایجـاد دیابـت نـوع ۲ مـی‌شـود (۲۶-۲۵، ۱۰). مقدار این پروتئین در جزایر پانکراسی ایزوله‌شده از بیمـاران مبـتلا بـه دیابـت تـا ۲۴ درصـد بیشتر از نمونه‌های سالم است (۲۷). چـاقی و مقاومـت به انسولین از جمله مواردی هستند کـه باعـث افـزایش بیان UCP2 می‌شوند؛ چـون در ایـن دو مـورد غلظـت اسیدهای چرب و غلظت قند خون، که فعال‌کننده‌هـایی برای UCP2 هستند، افزایش می‌یابد (۲۵).

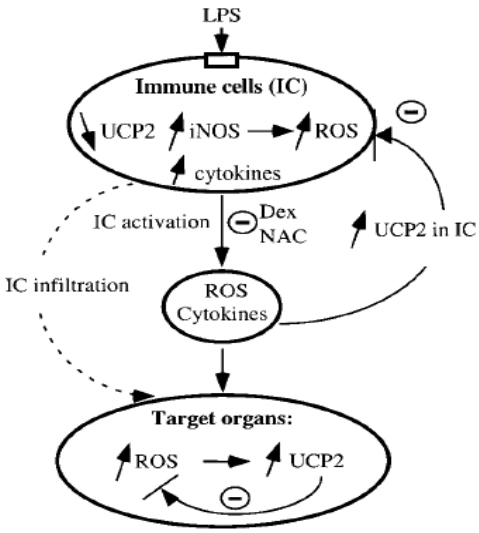


شکل ۴. حضور UCP2 در سلول β باعث کاهش راندمان فسفریلاسیون اکسیداتیو و در نتیجه کاهش ترشح انسولین می‌شود (۲۵).

UCP2 در پاسخ‌های ایمنی

مـوش‌هـای بـا UCP2 غیرفعـال (Knockout) شـده نسبت به موش‌های تیـپ وحشـی، مقاومـت افـزایش یافته‌ای نسبت به عفونت‌های میکروبی نشان می‌دهند. غیرفعال کردن UCP2 به چنـد طریـق در ایجـاد ایـن مقاومت نقش دارد. اول، باعـث افـزایش تولیـد ROS در ماکروفاژها و در نتیجـه افـزایش توانـایی آن‌هـا در نابودسازی عامل عفونت می‌شود. دوم، باعث افـزایش ترشح سیتوکاین‌ها می‌گردد و سوم، مهاجرت و بسـیج شدن سـلول‌هـای ایمنـی را افـزایش مـی‌دهـد (۱۵). UCP2 در پاسخ به التهـاب ایجـادشـده بـه وسـیله‌ی لیپوپلی‌ساکارید نیز تنظیم می‌شود. تنظیم UCP2 از دو مرحله تشکیل شده است (شکل ۵). طی فـاز اولیـه‌ی پاسخ بـه لیپـو پلـی سـاکارید، UCP2 در ماکروفاژهـا دچار تنظیم کاهشـی مـی‌شـود، بنـابراین تولیـد ROS افزایش می‌یابد که منجر به فعال شـدن ماکروفاژهـا و ترشح سیتوکاین‌های پیش التهابی، و در نتیجـه ایجـاد یک شوک عفونی مـی‌شـود. طـی فـاز تـأخیری، ایـن سیتوکاین‌های پیش التهـابی یـک اسـترس اکسـیداتیو سیستمیک القا می‌کنند و نیاز بـه خنثـی کـردن اثـرات سمی التهـاب و جلـوگیری از تحریـک بـیش از حـد سلول‌های ایمنی وجـود دارد. در ایـن مرحلـه تنظـیم افزایشی بیان UCP2 طـی یـک فیـدبک منفـی باعـث کـــاهش تولیـــد ROS در ســـلول‌هـــای ایمنـــی مـــی‌شـــود (۲۸). همچنـــین در حیوانـــات EAE (Experimental autoimmune encephalomyelitis) (یـک مـدل حیـوانی بـرای Multiple sclerosis)، موش‌های با UCP2 غیرفعال شده نسبت به موش‌های تیپ وحشی بیماری‌های بیشتری نشان می‌دهند (۱۵). علت این است که در موش‌های تیپ وحشی، UCP2

در نخاع ملتهب موش‌های مبتلا به MS، دچار تنظیم افزایشی می‌شود. این افزایش مقدار UCP2 در آسیب‌های فعال MS ممکن است تلاش نورون‌ها به منظور حفاظت از خود در مقابل فرآیندهای التهابی را نشان دهد (۲۹).



شکل ۵. تنظیم دو مرحله‌ای UCP2 در مدل لیپو پلی‌ساکارید (۲۸)

UCP2 در قلب و عروق خونی

بیان بیش از حد UCP2 در کاردیومیوسیت‌ها از بارگیری بیش از حد کلسیم توسط میتوکندری ممانعت به عمل می‌آورد. به علاوه با کاهش تولید ROS در میتوکندری، سلول‌های قلبی را از مرگ سلولی القاشده به وسیله‌ی استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۳۱-۳۰). تولید سوپر اکسید در میتوکندری سلول‌های اندوتلیال، فعالیت eNOS (Endothelial nitric oxide synthase) را که با تولید نیتریک اکساید باعث اتساع عروق می‌شود، مهار می‌کند. چون UCP2 به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی منفی تولید ROS شناخته می‌شود و چون باعث مهار تجمع مونوسیت‌ها در دیواره شریان می‌شود، می‌تواند باعث حفاظت در برابر آترواسکلروز شود (۳۲، ۱۰).

UCP2 و سرطان

بیان UCP2 در سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد. ممکن است افزایش بیان UCP2، به عنوان تنظیم‌کننده‌ی معکوس تولید ROS، بخشی از پاسخ‌های سازشی جدیدی باشد که استرس اکسیداتیو را در سلول‌های سرطانی تنظیم می‌کنند (۳۲). بنابراین UCP2 می‌تواند با کاهش تولید ROS از سرطان جلوگیری کند. اما در مرحله‌ی پیشرفت سرطان قادر به کاهش تولید ROS در سلول‌های سرطانی نیست، چون مشاهده شده است که در این مرحله با وجود افزایش UCP2، ROS نیز افزایش می‌یابد (۳۳). از طرف دیگر، این پروتئین با کاهش پتانسیل غشای میتوکندری باعث افزایش مقاومت سلول‌های سرطانی به داروهای شیمیایی می‌شود (۳۵-۳۴). احتمال دارد که UCP2 در لاغری سرطان هم نقش داشته باشد. از آن جا که در سلول‌های سرطانی لیپولیز افزایش می‌یابد و UCP2 باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود، به نظر می‌رسد که این اثر UCP2 با لیپولیز مشاهده‌شده در سرطان اثر سینرژیک داشته باشد و باعث مصرف پیشرونده‌ی لیپیدها و در نتیجه لاغری شود (۳۴، ۳۲). افزایش بیان UCP2 می‌تواند در بیان ژن‌های مربوط به تشکیل عروق خونی و بنابراین تحریک رشد تومور نیز نقش داشته باشد (۳۳).

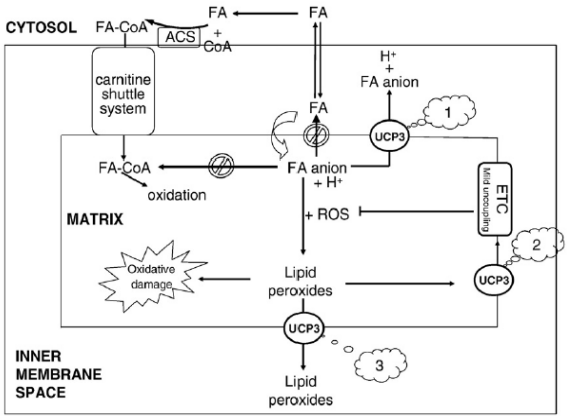
UCP3

این پروتئین که توالی اسید آمینه‌ی آن ۵۷ درصد مشابه UCP1 و ۷۳ درصد مشابه UCP2 است (۵)،

چند ماه پس از کشف UCP2 شناسایی شد (۳۶). UCP3 در عضله‌ی اسکلتی و قلب (۵) و BAT بیان می‌شود. فقدان آن در BAT ترموژنز غیر لرزشی را مختل می‌کند، ولی این مسأله دخالت مستقیم این پروتئین در ترموژنز را به طور قطعی نشان نمی‌دهد. افزایش مقدار UCP3 همواره باعث افزایش جداکنندگی نمی‌شود. پیشنهاد شده است که نقش اصلی UCP3 حفاظت در برابر ROS است. همچنان که نشان داده‌اند که حیوانات با UCP3 غیرفعال شده، آسیب اکسیداتیو بیشتری نشان می‌دهند و حیوانات بیش از حد بیان‌کننده‌ی UCP3 تولید ROS کاهش‌یافته‌ای طی پیری دارند (۳۷).

UCP3 در عضله‌ی اسکلتی

این پروتئین ممکن است در تولید ROS و در متابولیسم اسیدهای چرب در میتوکندری‌های عضله‌ی اسکلتی دخیل باشد. اما عملکرد فیزیولوژیک دقیق UCP3 هنوز به طور کامل شناخته نشده است. این پروتئین در حالت طبیعی در ترموژنز و مصرف انرژی نقشی ندارد؛ اما تحت شرایط خاصی (مانند تیمار با اکستازی) می‌تواند به طور چشمگیری ترموژنیک باشد (۵). برخی مطالعات نشان می‌دهند که ممکن است UCP3 باعث افزایش انتقال و اکسیداسیون اسیدهای چرب شود و بدین طریق میتوکندری را از اثرات سمی پراکسیدهای اسید چرب محافظت کند (شکل ۶). هنگامی که مقدار اسیدهای چرب از ظرفیت سلول برای اکسیداسیون آن‌ها بیشتر باشد، وارد ماتریکس میتوکندری می‌شوند. در فرضیه‌ی اول پیشنهاد می‌شود که UCP3 آنیون‌های اسید چرب را از ماتریکس دور می‌کند. بدین طریق از پراکسیداسیون آن‌ها توسط ROS جلوگیری به عمل می‌آورد. بر اساس فرضیه‌ی دوم UCP3 از طریق جداکنندگی خفیف به طور مستقیم تولید ROS را کاهش می‌دهد و بدین طریق از پراکسیداسیون اسیدهای چرب ممانعت می‌کند. در فرضیه‌ی سوم بیان می‌شود که UCP3 به عنوان ناقل آنیون‌های پراکسید اسید چرب عمل می‌کند (۳۸). اما یک مطالعه نشان داده است که UCP3 ترانسپورتر اسید چرب نیست، بلکه تنها از طریق کاهش استرس اکسیداتیو میتوکندریایی باعث افزایش سرعت و ظرفیت اکسیداسیون اسید چرب می‌شود (۳۷).



شکل ۶. فرضیه‌های مربوط به عملکرد UCP3 (۳۸)

UCP3 در قلب

مقدار این پروتئین در قلب در مقایسه با عضله‌ی اسکلتی کم است. نقش فیزیولوژیک UCP3 در قلب، با وجود تأثیر مهم یک پروتئین جداکننده در این بافت به شدت چربی‌سوز، به درستی کشف نشده است. با توجه به ارتباط بین UCP3 در قلب و دسترسی به اسیدهای چرب و با توجه به افزایش مقدار اسیدهای چرب پلاسما طی نارسایی قلبی، این احتمال می‌رود که UCP3 در قلب، مشابه عضله‌ی

اسکلتی، باعث محافظت قلب در برابر اثرات زیان‌بار احتمالی ناشی از تجمع چربی در داخل میتوکندری می‌شود (۳۸).

UCP3 در سایر بافت‌ها

UCP3 در نورون‌ها نیز وجود دارد و باعث حفاظت از نورون‌ها در مقابل استرس اکسیداتیو می‌شود. بیان UCP3ی نورونی در وضعیت دیابتی دچار نقص می‌شود. نقص در بیان UCP3 در نورون‌ها می‌تواند باعث افزایش پتانسیل غشای میتوکندری، افزایش تولید ROS و بدین طریق پیشرفت آسیب عصبی در دیابت شود (۳۹).

انواع UCPها در بافت‌های عصبی

این پروتئین‌ها عبارت هستند از UCP2، UCP4 و BMCP1/UCP5 که عملکرد و اهمیت فیزیولوژیک آن‌ها هنوز مشخص نیست. UCPهای عصبی از طریق نشت کنترل‌شده‌ی پروتون، در حفاظت عصبی (Neuroprotection) و تعدیل عصبی (Neuromodulation) در بسیاری از بیماری‌ها و فرایندهای فیزیولوژیک عصبی نقش دارند (۱). عملکردهای مربوط به UCPهای سیستم عصبی تا زمانی که فعالیت انتقالی این پروتئین‌ها و الگوی بیان آن‌ها تحت شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک روشن نشود، دشوار باقی خواهد ماند. دلیل این که داده‌های مربوط به توزیع این پروتئین‌ها کم است عبارت هستند از: فقدان آنتی‌بادی‌های مخصوص و قابل اطمینان به علت طبیعت بسیار آب‌گریز این پروتئین‌ها، شباهت توالی زیاد بین اعضای خانواده‌ی ناقل آنیون در میتوکندری و دسترسی بسیار کم به پروتئین‌های قرارگرفته در غشای داخلی میتوکندری. بیشتر مطالعات مربوط به UCPها، به تعیین mRNAی آن‌ها محدود می‌شود. بیشترین رونوشت‌های UCP2 در نخاع و بصل‌النخاع، و بیشترین مقدار mRNAی UCP4 در کورتکس یافت می‌شود. رونوشت‌های BMCP1 در سرتاسر مغز وجود دارند، در حالی که هرگز در نخاع یافت نمی‌شوند (۴۰).

UCP2

این پروتئین هم در مغز و هم در نخاع بیان می‌شود. در موش، mRNAی UCP2 اغلب در هیپوتالاموس، سیستم لیمبیک، مخچه، شبکه‌ی کروئید و ساقه‌ی مغز بیان می‌شود. تفاوت‌هایی در بیان UCP2 بین گونه‌ها وجود دارد. mRNAی UCP2 در مخچه‌ی موش زیاد ولی در مخچه‌ی رت کم است؛ در حالی که بیان آن در هیپوکامپ رت زیاد ولی در هیپوکامپ موش کم می‌باشد (۱).

UCP2 در مغز

UCP2 بر خلاف UCP4 و UCP5، در مراکز هومئوستاتیک نواحی تحت قشری که در تنظیم مرکزی فرآیندهای اتونومیک، اندوکرین و متابولیک دخیل هستند، بیان می‌شود (۴۱). بیان این پروتئین در هسته‌ی دم‌دار و هیپوکامپ نشان می‌دهد که این پروتئین ممکن است در یادگیری و حافظه نقش داشته باشد (۴۲). در هیپوتالاموس نیز همراه با نوروپپتید Y، هورمون آزادکننده‌ی کورتیکوتروپین، اکسی‌توسین و وازوپرسین بیان می‌شود. در هیپوفیز هم زوایا آکسونی تولیدکننده‌ی وازوپرسین و

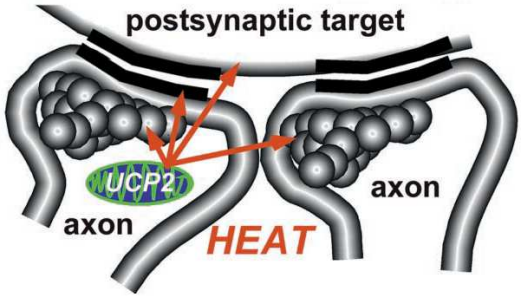
اکسی‌توسین در لوب خلفی و سلول‌های POMC (Proopiomelanocortin) در لوب قدامی UCP2 را بیان می‌کنند. بیان UCP2 همراه با آکسون‌های آزادکننده‌ی اکسی‌توسین و وازوپرسین نشان‌دهنده‌ی نقش احتمالی این پروتئین در تنظیم عملکردهایی مثل شیردهی و هومئوستاز آب است (۴۱، ۴۳).

UCP2 و ترموژنز

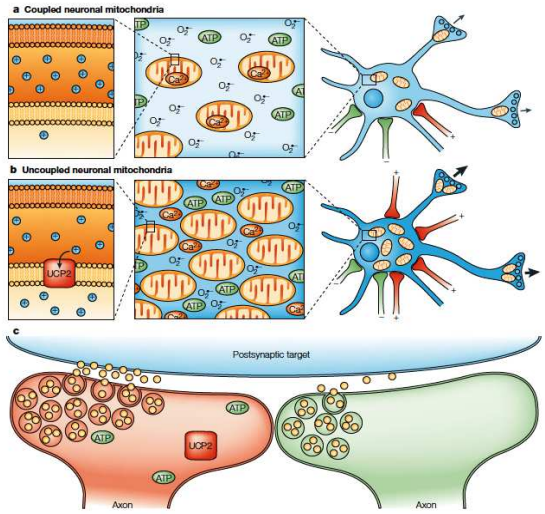
اندازه‌گیری دمای داخل جمجمه یک شیب دمایی پشتی شکمی را نشان می‌دهد؛ به نحوی که نواحی شکمی‌تر مغز بیشترین دما را دارند. بیان UCP2 با این شیب دمایی منطبق است که نشان می‌دهد جداکنندگی میتوکندریایی به واسطه‌ی UCP2 ممکن است در این پدیده شرکت کند. پیشنهاد شده است که در مدارهای خاصی از مغز، ممکن است سیناپس‌هایی (Thermal synapses) وجود داشته باشد که در آن‌ها به منظور تعدیل انتقال عصبی حرارت تولید می‌شود (شکل ۷). تولید حاد حرارت در پایانه‌های آکسونی می‌تواند به طور مستقیم انتقال سیناپسی را با تحت تأثیر قرار دادن تشکیل و انتقال وزیکول‌های سیناپسی، آزادسازی و بازجذب نوروترانسمیتر و تغییر ساختار سوم تعدیل‌کننده‌های عصبی شتاب دهد و پتانسیل غشای پس سیناپسی را نیز به طور مستقیم تحت تأثیر قرار دهد (۴۱).

UCP2 و تولید ATP

القای جداکنندگی میتوکندریایی از طریق UCP2، مقدار ATP را در سلول‌های عصبی افزایش می‌دهد (شکل ۸).

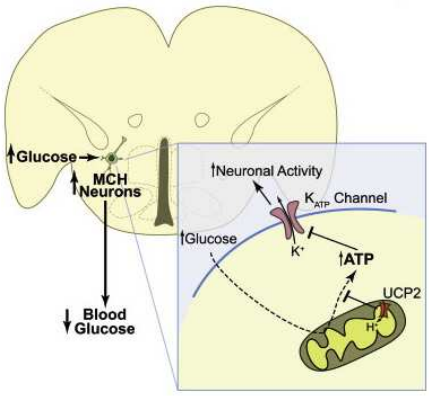


شکل ۷. حضور UCP2 در ترمینال‌های آکسونی. ارتباط بارز بین UCP2، جداکنندگی میتوکندریایی و دمای موضعی مغز نشان می‌دهد که حرارت تولیدشده به وسیله‌ی UCP2 در پایانه‌های پیش‌سیناپسی اثر مستقیمی بر دمای آکسونی دارد و باعث تعدیل وقایع پیش‌سیناپسی و پس سیناپسی می‌شود (۴۱).



شکل ۸. مکانیسم پیشنهادی که UCP2 از طریق آن عملکرد نورونی را تنظیم می‌کند. a) افزایش تولید ROS و افزایش جریان کلسیم به داخل میتوکندری در میتوکندری‌های جفت‌شده باعث از دست رفتن عملکرد نورون‌ها می‌شود. بنابراین پلاستیسیته‌ی سیناپسی و انتقال عصبی را محدود می‌کند. b) جداکنندگی ممتد در نورون‌های جفت‌نشده منجر به تکثیر میتوکندری‌ها و تولید ATPی بیشتر در هر سلول می‌شود. بنابراین، نورون‌های جفت‌نشده مسؤول نوسانات دینامیک در فعالیت نورون‌ها و سازش سریع و کارآمد از طریق افزایش پلاستیسیته ی سیناپسی و انتقال عصبی می‌باشند. c) مکانیسم‌های القاشده به وسیله ی UCP2 که باعث افزایش انتقال عصبی می‌شوند (سمت چپ). جداکنندگی باعث تولید حرارت موضعی و افزایش مقدار ATP می‌شود و بدین وسیله انتقال عصبی را پیش می‌برد (۱).

در ایـن بـاره پیشـنهاد شـده اسـت کـه اگرچـه جداکنندگی حاد به دلیل کـاهش عبـور پروتـون‌هـا از میان ATP سـنتاز تولیـد ATP را در هـر میتوکنـدری سرکوب می‌کنـد، UCP2 در درازمـدت سـبب تکثیـر میتوکندری‌ها در نـورون‌هـا و بـدین ترتیـب افـزایش ATP در یک سلول می‌شود (۴۴، ۲-۱). هر چنـد، در یک مطالعه مشاهده شد که مـوش‌هـای بـیش از حـد بیـانکننـده‌ی UCP2 هـیچ تغییـری در تعـداد میتوکندری‌ها در سـلول‌هـای دوپـامینی مـاده‌ی سـیاه نشان نمی‌دهند؛ ولی تعداد میتوکندری‌ها در موش‌های با UCP2 غیر فعال شده نسبت بـه مـوش‌هـای تیـپ وحشی به شدت کـاهش یافتـه بـود (۴۵). UCP2 بـا کاهش حاد تولید ATP در تحریک‌پذیری نورون‌هایی که به وسیله‌ی گلـوکز فعـال مـی‌شـوند، نـورون‌هـای POMC در هسـته‌ی arcuate و نـورون‌هـای MCH (Melanin-concentrating hormone) در هیپوتالاموس جانبی، نقش دارد. کـاهش تولیـد ATP، باعث باز شدن کانال‌هـای K_{ATP}، هایپرپلاریزاسـیون و در نتیجه کاهش برانگیختگی این نورون‌هـا مـی‌شـود (شکل ۹) (۴۷-۴۶).



شکل ۹. تحریک‌پذیری نورون‌های MCH (در هیپوتالاموس جانبی) توسط UCP2 (۴۶)

UCP2 و تنظیم تولید ROS

تولید ROS در میتوکنـدری بـه شـدت در ارتبـاط بـا پتانسیل غشـای میتوکنـدری و بسـیار حسـاس بـه آن مـی‌باشـد (شـکل ۸، a و b). UCP2 بـا جداکننـدگی خفیف خود تولید گونه‌های فعـال اکسـیژن را کـاهش می‌دهد (۱).

UCP2 و هومئوستاز کلسیم

میتوکندری‌ها ظرفیت بالایی برای جذب کلسیم دارنـد و جایگاه مهم ذخیره‌ی کلسیم در سلول‌ها مـی‌باشـند. جریان رو به داخـل و خـارج کلسـیم در میتوکنـدری وابسته به پتانسیل غشـای داخلـی میتوکنـدری اسـت. افزایش پتانسـیل غشـای میتوکنـدری باعـث افـزایش جریان کلسیم به داخل میتوکندری می‌شود، در حـالی کـه کـاهش شـدید آن کلسـیم را از میتوکنـدری آزاد می‌کند. چون UCP2 پتانسـیل غشـای میتوکنـدری را تنظیم می‌کند، بنابراین منطقی است پیشنهاد کنـیم کـه این پروتئین در انتقال کلسیم تأثیر دارد (شـکل ۸، a و b) (۴). از آن جا که میتوکنـدری‌هـا در ترمینـال‌هـای پـیش‌سیناپسـی فـراوان هسـتند، و میـزان کلسـیم ترمینال‌های آکسونی برای انتقال، الحاق، آزادسـازی و بازجذب وزیکول‌ها مهم است، تنظیم غلظـت کلسـیم پیش‌سیناپسی توسط UCPها به طور مستقیم بر انتقال نورونی اثر می‌گذارد (۱).

UCP2 و پلاستیسیته‌ی سیناپسی

UCP2 در میتوکندری‌هـای متمرکـز در آکسـون‌هـا و ترمینـال‌هـای آکسـونی بـا افـزایش تولیـد ATP، در تشکیل و انتقال وزیکـول‌هـای سیناپسـی، آزادسـازی نوروترانسـمیتر و در نتیجـه پلاستیسـیته‌ی سیناپسـی

نقش دارد (شکل ۸، c). افزایش تعداد آکسون‌ها همراه با افزایش بیان UCP2 در مدل‌های خاصی نشان‌دهنده‌ی اهمیت UCP2 در چنین مکانیسم‌هایی است. نشان داده شده است که عملکرد UCP2 برای سازش بیوانرژتیک مناسب نورون‌ها در افزایش فعالیت نورونی و افزایش پلاستیسیته‌ی سیناپسی در پاسخ به ورزش ضروری است. تغییر در متابولیسم میتوکندری هنگام ورزش همراه با افزایش تعداد میتوکندری‌ها و سیناپس‌ها در هیپوکامپ است و وابسته به بیان UCP2 می‌باشد؛ چون چنین تغییراتی در موش‌های با UCP2 غیر فعال شده مشاهده نمی‌گردد. بنابراین ورزش باعث القای بیان mRNAی UCP2 در هیپوکامپ می‌شود (۴۸).

UCP2 و حفاظت عصبی

اثرات نوروپروتکتیو UCP2 در مقابل آسیب ناشی از سمیت تحریکی که در صرع اتفاق می‌افتد، مربوط به اثرات چندگانه‌ی آن بر متابولیسم میتوکندری و متعاقب آن متابولیسم سلولی است. UCP2 باعث دپلاریزاسیون جزیی غشای داخلی میتوکندری می‌شود که همراه با کاهش سرعت جذب کلسیم و کاهش سرعت تولید ROS است. در نتیجه احتمال نفوذپذیری غشای میتوکندری و فعال شدن آبشارهای مرگ سلولی را کاهش می‌دهد. از طرفی با تحریک تکثیر میتوکندری‌ها در نورون‌ها باعث مقاومت سلولی در برابر نورودژنراسیون می‌شود (۴۹، ۱). جالب است که بیان و عملکرد UCP2 در مغز نوزادان تازه متولدشده توسط تغذیه از شیر غنی از چربی مادر افزایش می‌یابد. جایگزین کردن یک رژیم غذایی کم چرب، بیان UCP2 و فعالیت جداکنندگی را کاهش می‌دهد و باعث آسیب نورون‌ها می‌شود. این مسأله بر ارزش تغذیه‌ی نوزادان با شیر مادر و جلوگیری از شیوع صرع تأکید می‌کند (۱). UCP2 در حفظ عملکرد طبیعی سلول‌های دوپامینرژیک نیز نقش دارد و کاهش مقدار UCP2 ممکن است افراد را مستعد ابتلا به بیماری پارکینسون با علل محیطی کند. یک علت احتمالی این است که UCP2 با کاهش تولید H_2O_2 آزادسازی دوپامین را تحت تأثیر قرار می‌دهد؛ چون H_2O_2 آزادسازی دوپامین را سرکوب می‌کند. علت دیگر، اهمیت UCP2 در تولید تیروزین هیدروکسیلاز است. این محتمل‌ترین حالت است، چون UCP2 باعث بیوژنز میتوکندری‌ها و متعاقب آن افزایش ATP در بافت‌های عصبی می‌شود. کاهش مقدار ATP در موش‌های با UCP2 غیر فعال شده، توانایی سلول‌ها را در تولید تیروزین هیدروکسیلاز به خطر می‌اندازد. به علاوه کاهش تعداد میتوکندری‌ها و کاهش مقدار ATP، از طریق فعال کردن کانال‌های K_{ATP}، توانایی آزادسازی دوپامین را در ترمینال‌های عصبی به مخاطره می‌اندازد. فعال شدن کانال‌های K_{ATP}، از طرف دیگر سرعت تحریک‌پذیری سلول‌های دوپامینی را نیز کاهش می‌دهد. این نقص‌ها با یکدیگر باعث ایجاد اختلالات حرکتی مشابه بیماری پارکینسون می‌شوند (۵۰). بیان غیر طبیعی UCP2 و UCP4، با توجه به نقش آن‌ها در تنظیم غلظت کلسیم در سلول‌های عصبی، ممکن است در پاتوژنز بیماری آلزایمر دخیل باشد (۵۱). از دست رفتن عملکرد میتوکندری، که به شدت در ارتباط با بارگیری بیش از حد کلسیم در داخل سلول و مقادیر اضافی رادیکال‌های آزاد می‌باشد، فاکتور مهمی در بیماری آلزایمر است (۵۲). نقش UCP2 در سکته‌ی

ناشی از ایسکمی مغز همچنان مورد بحث است. افزایش بیان ژن‌های UCP2 و UCP5 آسیب نورونی را در مدل‌های سکته‌ی مغزی و آسیب مغزی ناشی از ضربه کاهش می‌دهد. حذف ژن UCP2 باعث افزایش شدید مرگ بافتی، سرکوب ژن‌های نوروپروتکتیو و افزایش مقدار پروتئین‌های التهابی پس از آسیب ایسکمی می‌شود (۵۳). UCP2 در آسیب حاد مغزی نیز القا می‌شود و فعال شدن سیگنال آپوپتوزی caspase-3 را سرکوب می‌کند که نشان‌دهنده‌ی نقش این پروتئین در حفاظت عصبی است (۴).

UCP2 در نخاع

الگوی بیان UCP2 نشان می‌دهد که این پروتئین در نواحی مربوط به رفلکس‌های اتونومیک و عملکردهای حسی (نخاع و بصل‌النخاع) عمل می‌کند (۵۴). UCP2 در جوندگان و پریمات‌ها در شاخ خلفی نخاع در ناحیه‌ی substantia gelatinosa همراه با آوران‌های ماده‌ی P بیان می‌شود و به نورون‌های غنی از گیرنده‌های NMDA (N-Methyl-D-aspartate) انتقال می‌یابد که هر دو تحریکات دردزا را وساطت می‌کنند. بیان UCP2 در آوران‌های حسی اولیه در نخاع نشان می‌دهد که این جداکننده‌ی میتوکندریایی در احساس درد و دما دخیل است (۵۵). حیواناتی که مقادیر مختلفی از UCP2 را بیان می‌کنند، پاسخ‌های مختلفی به شاخص‌های حسی می‌دهند. نشان داده شده است حیواناتی که UCP2 را بیش از حد بیان می‌کنند، آستانه ی درد بیشتری دارند (۵۶). مکانیسم‌هایی که UCP2 از طریق آن‌ها حساسیت به درد و اتانول را تنظیم می‌کند شناخته نشده است، اما ممکن است مربوط به تنظیم غلظت ATP، هومئوستاز کلسیم و تولید رادیکال‌های آزاد باشد که در احساس درد و دما دخیل هستند (۵۵، ۱).

UCP4

این پروتئین در سال ۱۹۹۹ شناسایی شد (۵۷) و توالی اسید آمینه‌ی آن ۲۹ درصد مشابه UCP1، ۳۳ درصد مشابه UCP2 و ۳۴ درصد مشابه UCP3 است (۵۸).

UCP4 و ترموژنز

مقدار UCP4 تا زمان تولد به طور پیوسته افزایش ولی بعد از آن کاهش می‌یابد. نتایج آزمایش‌ها از عملکرد فرضی UCP4 در ترموژنز حمایت نمی‌کنند، چون نیاز به تنظیم حرارت ثابت است ولی بیان UCP4 در حیوانات بالغ کاهش می‌یابد (۴۰).

UCP4 و تنظیم تولید ATP

بیان بیش از حد UCP4 در سلول‌ها در شرایط طبیعی کشت در مقایسه با سلول‌های شاهد باعث افزایش مقدار ATP می‌شود. علت افزایش مقدار ATP معلوم نیست. در مطالعات اولیه پیشنهاد شد که UCP4 باعث شیفت سازشی تولید ATP از تنفس میتوکندریایی به گلیکولیز می‌شود (۵۹). اما باید توجه کرد که بازده تولید ATP در گلیکولیز بسیار کمتر از فسفریلاسیون اکسیداتیو است و سلول‌های عصبی فقط زمانی به مسیر کم بازده گلیکولیز شیفت پیدا می‌کنند که فسفریلاسیون اکسیداتیو در آن‌ها مختل شده باشد. هنگامی که مقدار ATP به اندازه‌ی کافی بالا باشد، این سلول‌ها تمایلی به مسیرهای ناکارآمد تولید ATP، مثل گلیکولیز، ندارند. بنابراین هیچ دلیلی

وجود ندارد که بیان بیش از حد UCP4 خود به تنهایی، باعث شیفت متابولیسم از فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز شود. با توجه به این که دو عامل اصلی تولید ATP در فسفریلاسیون اکسیداتیو پتانسیل غشای میتوکندری و دسترسی به ADP است، به نظر می‌رسد که افزایش مقدار ATP در سلول‌های بیش از حد بیان کننده‌ی UCP4 فقط به دلیل افزایش پتانسیل غشای میتوکندری در این سلول‌ها باشد (۶۰).

UCP4 و تنظیم تولید ROS

بیان بیش از حد UCP4 تولید پایه‌ی ROS را در میتوکندری نورون‌های کشت‌شده کاهش می‌دهد و تشکیل آن‌ها را پس از قرار گرفتن این نورون‌ها در معرض سموم عصبی محدود می‌کند (۱). در زمینه‌ی نقش UCP4 در تنظیم تولید ROS نیاز به تحقیقات بیشتری است (۴۰).

UCP4 و هومئوستاز کلسیم

با افزایش بیان UCP4 در نورون‌ها، غلظت کلسیم در داخل میتوکندری نسبت به سلول‌های شاهد کمتر است. بنابراین این پروتئین در تنظیم هومئوستاز کلسیم در میتوکندری نورون‌ها نقش دارد (۵۹).

UCP4 و تمایز سلولی

UCP4 در روز ۱۴ جنینی (که هم‌زمان با شروع نوروژنز است) در مغز مشاهده می‌شود، ولی پس از تولد مقدار آن صرف نظر از کورتکس در تمام نواحی کاهش می‌یابد. این مطالعات نشان می‌دهند که UCP4 یک عملکرد ویژه در تکامل، مانند تمایز سلول‌های عصبی، دارد (۴۰).

UCP4 در سایر بافت‌ها

mRNAی UCP4 در قلب، طحال، معده، روده، ریه، تیموس، عضله‌ی اسکلتی، غده‌ی آدرنال، بیضه، کبد، کلیه و بافت چربی سفید نیز یافت شده است، ولی بیان آن در این بافت‌ها در سطح پروتئین ثابت نشده است (۴۰). بیان بیش از حد UCP4 در سلول‌های پری‌آدیپوسیت تمایز آن‌ها به آدیپوسیت را مهار می‌کند، تکثیر این سلول‌ها را تحریک می‌کند و آن‌ها را از آپوپتوز القاشده به علت فقدان سرم محافظت می‌نماید (۶۱).

UCP5

این پروتئین در سال ۱۹۹۸ تحت عنوان BMCP1 شناسایی شد (۶۲) و توالی آسید آمینه‌ی آن ۳۴ درصد مشابه UCP1، ۳۸ درصد مشابه UCP2 و ۳۹ درصد مشابه UCP3 است (۵۸). بیان بیش از حد UCP5 نشت پروتون را افزایش می‌دهد و پتانسیل غشای میتوکندری و تولیدATP را کاهش می‌دهد که نشان‌دهنده‌ی فعالیت جداکنندگی این پروتئین است (۶۳). اطلاعات کمی درباره‌ی عملکرد UCP5 وجود دارد. بیان BMCP1 در عقده‌های قاعده‌ای (هسته‌های دم‌دار و پوتامن) نشان‌دهنده‌ی نقش احتمالی این پروتئین در کنترل اعمال حرکتی است. ممکن است کاهش بیان ژن BMCP1 در حیوانات پیر همراه با اختلال شناختی مربوط به پیری باشد، چون ناحیه‌ی کورتکس مقدار زیادی از این ژن را بیان می‌کند (۵۴). همچنین به علت بیان فراوان UCP5 در مغز و به علت تغییر میزان بیان آن تحت استرس‌های مختلف، ممکن است UCP5 در پاسخ‌های سازشی به بیماری‌های عصبی مختلف مهم باشد (۶۳).

UCP5 و ترموژنز

بر اساس عملکرد UCPها، انرژی حاصل از اکسیداسیون سوبستراها به شکل حرارت اتلاف می‌شود. اگر چه هیچ شاهد مستقیمی مبنی بر نقش UCP5 در ترموژنز بدن وجود ندارد، اما در مدل‌های کشت سلولی که UCP5 بیش از حد بیان می‌شود، اصل جداکنندگی همچنان حفظ می‌شود و ترموژنز چشمگیری هم می‌تواند روی دهد. اگر چه هر گونه حرارت تولیدشده به سرعت توسط محیط کشت اتلاف می‌گردد (۶۳).

UCP5 و تنظیم تولید ATP

تحت شرایط طبیعی محیط کشت، بیان بیش از حد UCP5 باعث دپلاریزاسیون غشای داخلی میتوکندری و کاهش مقدار ATP در داخل سلول می‌شود. حتی با اضافه کردن ADP (که تولید ATP را هم در سلول‌های شاهد و هم در سلول‌های بیش از حد بیان‌کننده‌ی UCP5 افزایش می‌دهد) مقدار ATP در سلول‌های بیش از حد بیان‌کننده‌ی UCP5 کمتر از سلول‌های شاهد است. بنابراین UCP5 دارای فعالیت جداکنندگی است، شیب پروتون در میتوکندری را اتلاف می‌کند و سنتز ATP را از اکسیداسیون سوبسترا جدا می‌نماید. اما مقدار ATP پس از قرار گرفتن سلول‌های بیش از حد بیان‌کننده‌ی UCP5 در معرض سمومی که باعث دپلاریزاسیون غشا و اختلال در سنتز ATP می‌شوند (MPP+ و دوپامین)، حفظ می‌گردد. احتمال دارد که حفظ مقدار ATP در این سلول‌ها پس از قرار گرفتن در معرض سموم، به علت شیفت سازشی در متابولیسم انرژی از فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز باشد. احتمال دیگر برای حفظ مقدار ATP، القای بیوژنز میتوکندری در هر سلول به منظور افزایش تولید کلی ATP می‌باشد. اما این احتمال در آزمایشات انجام‌شده کم است (۶۳).

UCP5 و تنظیم تولید ROS

بیان UCP5 تولید میتوکندریایی ROS را کاهش می‌دهد. کاهش پتانسیل غشای میتوکندری پس از بیان بیش از حد UCP5 باعث کاهش بارز استرس اکسیداتیو تحت سمیت MPP+ و دوپامین می‌شود. چنین خواص آنتی‌اکسیدانی بیان بیش از حد UCP5، نقش مهمی در حفاظت عصبی در مقابل آسیب اکسیداتیو بازی می‌کند (۶۳).

UCP5 و هومئوستاز کلسیم

تعدیل جریان کلسیم به وسیله‌ی UCP5 که می‌تواند در بقای نورون‌ها نیز شرکت کند، نیازمند تحقیقات بیشتری است (۶۳).

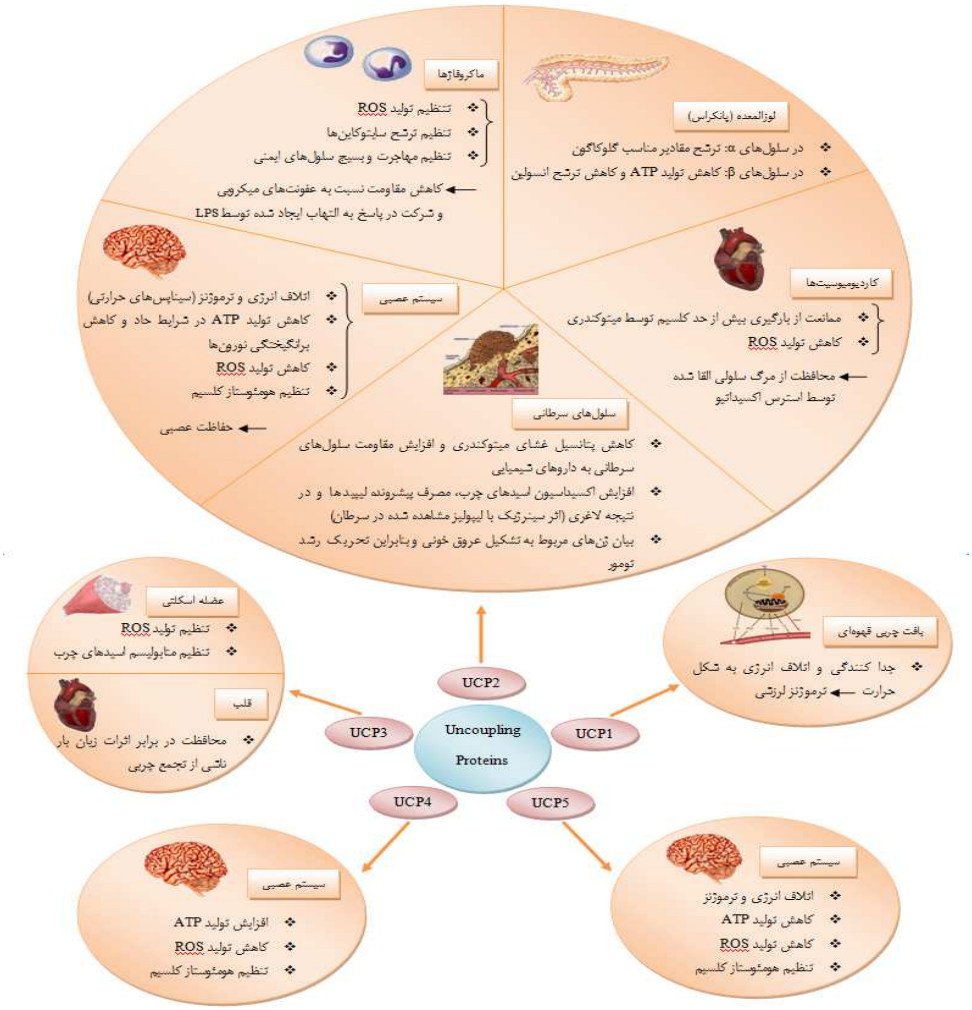
UCP5 در سایر بافت‌ها

مقدار mRNAی UCP5 علاوه بر مغز در بیضه نیز فراوان است. از آن جا که mRNAی UCP5 با دست‌کاری دما تغییر می‌کند و از آن جا که دمای بیضه برای اسپرماتوژنز طبیعی حیاتی است، بنابراین UCP5 می‌تواند در تنظیم دمای موضعی بیضه نقش داشته باشد (۵). mRNAی UCP5 به مقدار کمتری در بافت‌های دیگر مثل بافت چربی (۶۲)، کبد (۵۸)، کلیه، رحم، قلب، ریه، معده، و عضله اسکلتی هم وجود دارد (۵).

نتیجه‌گیری

Uncoupling proteinها خانواده‌ای از پروتئین‌های

ناقل آنیون در غشای داخلی میتوکندری‌ها هستند که هدایت پروتون از میان آن‌ها باعث جدا شدن فسفریلاسیون از اکسیداسیون و در نتیجه کاهش تولید و میزان سلولی ATP می‌شود. در بافت چربی قهوه‌ای، UCP1 با کاهش تولید انرژی و اتلاف آن به شکل حرارت باعث ترموژنز لرزشی می‌شود. در سلول‌های β در جزایر لانگرهانس، UCP2 با کاهش تولید ATP باعث کاهش ترشح انسولین و در ماکروفاژها با کاهش تولید ROS باعث کاهش مقاومت به عفونت‌های میکروبی می‌شود. از طرفی در سلول‌های سرطانی، ضمن افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و پیشبرد لاغری، با افزایش بیان ژن‌های مربوط به تشکیل عروق خونی می‌تواند باعث تحریک رشد تومور شود. نقش اصلی UCP3 حفاظت در برابر ROS و تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب در میتوکندری‌های عضله‌ی اسکلتی است. در سیستم عصبی مرکزی نیز UCP4 و UCP5 و به خصوص UCP2 می‌توانند با تنظیم تولید ATP، تنظیم تولید ROS و تنظیم غلظت کلسیم در میتوکندری، اثرات نوروپروتکتیو داشته باشند. مجموع عملکردهای UCPها را می‌توان به طور خلاصه در شکل ۱۰ ملاحظه نمود.



شکل ۱۰. مجموعه‌ای از عملکردهای UCPها (طرح از نویسندگان)

در نهایت با توجه به این که مطالعات در زمینه‌ی نقش این پروتئین‌ها در سیستم عصبی بیشتر به محیط In vitro محدود می‌شود، نیاز به بررسی‌های بیشتر در رابطه با نقش این پروتئین‌ها در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک در شرایط In vivo احساس می‌شود. بررسی عملکردهای فیزیولوژیک این پروتئین‌ها می‌تواند راهکارهای جدیدی را برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو بگشاید.

References

1. Andrews ZB, Diano S, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling proteins in the CNS: in support of function and survival. Nat Rev Neurosci 2005; 6(11): 829-40.
2. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6(3): 248-61.
3. Sluse FE, Jarmuszkiewicz W, Navet R, Douette P, Mathy G, Sluse-Goffart CM. Mitochondrial UCPs: new insights into regulation and impact. Biochim Biophys Acta 2006; 1757(5-6): 480-5.
4. Fleury C, Sanchis D. The mitochondrial uncoupling protein-2: current status. Int J Biochem Cell Biol 1999; 31(11): 1261-78.
5. Horvath TL, Diano S, Barnstable C. Mitochondrial uncoupling protein 2 in the central nervous system: neuromodulator and neuroprotector. Biochem Pharmacol 2003; 65(12): 1917-21.
6. Echtay KS. Mitochondrial uncoupling proteins--what is their physiological role? Free Radic Biol Med 2007; 43(10): 1351-71.
7. Brand MD, Esteves TC. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. Cell Metab 2005; 2(2): 85-93.
8. Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. Nature 1997; 387(6628): 90-4.
9. Cannon B, Shabalina IG, Kramarova TV, Petrovic N, Nedergaard J. Uncoupling proteins: a role in protection against reactive oxygen species--or not? Biochim Biophys Acta 2006; 1757(5-6): 449-58.
10. Fisler JS, Warden CH. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. Nutr Metab (Lond) 2006; 3: 38.
11. Nedergaard J, Cannon B. The 'novel' 'uncoupling' proteins UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions. Exp Physiol 2003; 88(1): 65-84.
12. Pecqueur C, Alves-Guerra C, Ricquier D, Bouillaud F. UCP2, a metabolic sensor coupling glucose oxidation to mitochondrial metabolism? IUBMB Life 2009; 61(7): 762-7.
13. Harper ME, Bevilacqua L, Hagopian K, Weindruch R, Ramsey JJ. Ageing, oxidative stress, and mitochondrial uncoupling. Acta Physiol Scand 2004; 182(4): 321-31.
14. Brand MD. Uncoupling to survive? The role of mitochondrial inefficiency in ageing. Exp Gerontol 2000; 35(6-7): 811-20.
15. Emre Y, Nubel T. Uncoupling protein UCP2: when mitochondrial activity meets immunity. FEBS Lett 2010; 584(8): 1437-42.
16. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. Biochem J 2000; 345 Pt 2: 161-79.
17. Ricquier D, Miroux B, Cassard-Doulcier AM, Levi-Meyrueis C, Gelly C, Raimbault S, et al. Contribution to the identification and analysis of the mitochondrial uncoupling proteins. J Bioenerg Biomembr 1999; 31(5): 407-18.
18. Ricquier D, Bouillaud F. Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. J Physiol 2000; 529 Pt 1: 3-10.
19. Palou A, Pico C, Bonet ML, Oliver P. The uncoupling protein, thermogenin. Int J Biochem Cell Biol 1998; 30(1): 7-11.
20. Mozo J, Emre Y, Bouillaud F, Ricquier D, Criscuolo F. Thermoregulation: what role for UCPs in mammals and birds? Biosci Rep 2005; 25(3-4): 227-49.
21. Carroll AM, Haines LR, Pearson TW, Fallon PG, Walsh CM, Brennan CM, et al. Identification of a functioning mitochondrial uncoupling protein 1 in thymus. J Biol Chem 2005; 280(16): 15534-43.
22. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev 2004; 84(1): 277-359.
23. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. Nat Genet 1997; 15(3): 269-72.
24. Diao J, Allister EM, Koshkin V, Lee SC,

Bhattacharjee A, Tang C, et al. UCP2 is highly expressed in pancreatic alpha-cells and influences secretion and survival. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(33): 12057-62.
25. Affourtit C, Brand MD. On the role of uncoupling protein-2 in pancreatic beta cells. Biochim Biophys Acta 2008; 1777(7-8): 973-9.
26. Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. Cell 2001; 105(6): 745-55.
27. Anello M, Lupi R, Spampinato D, Piro S, Masini M, Boggi U, et al. Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients. Diabetologia 2005; 48(2): 282-9.
28. Alves-Guerra MC, Rousset S, Pecqueur C, Mallat Z, Blanc J, Tedgui A, et al. Bone marrow transplantation reveals the in vivo expression of the mitochondrial uncoupling protein 2 in immune and nonimmune cells during inflammation. J Biol Chem 2003; 278(43): 42307-12.
29. Vogler S, Goedde R, Miterski B, Gold R, Kroner A, Koczan D, et al. Association of a common polymorphism in the promoter of UCP2 with susceptibility to multiple sclerosis. J Mol Med (Berl) 2005; 83(10): 806-11.
30. Teshima Y, Akao M, Jones SP, Marban E. Uncoupling protein-2 overexpression inhibits mitochondrial death pathway in cardiomyocytes. Circ Res 2003; 93(3): 192-200.
31. Turner JD, Gaspers LD, Wang G, Thomas AP. Uncoupling protein-2 modulates myocardial excitation-contraction coupling. Circ Res 2010; 106(4): 730-8.
32. Nubel T, Ricquier D. Respiration under control of uncoupling proteins: Clinical perspective. Horm Res 2006; 65(6): 300-10.
33. Valle A, Oliver J, Roca P. Role of uncoupling proteins in cancer. Cancers 2010; 2(2): 567-91.
34. Baffy G. Uncoupling protein-2 and cancer. Mitochondrion 2010; 10(3): 243-52.
35. Derdak Z, Mark NM, Beldi G, Robson SC, Wands JR, Baffy G. The mitochondrial uncoupling protein-2 promotes chemoresistance in cancer cells. Cancer Res 2008; 68(8): 2813-9.
36. Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, Rossier C, Dulloo A, Seydoux J, et al. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. FEBS Lett 1997; 408(1): 39-42.
37. Azzu V, Jastroch M, Divakaruni AS, Brand MD. The regulation and turnover of mitochondrial uncoupling proteins. Biochim Biophys Acta 2010; 1797(6-7): 785-91.
38. Nabben M, Hoeks J. Mitochondrial uncoupling protein 3 and its role in cardiac- and skeletal muscle metabolism. Physiol Behav 2008; 94(2): 259-69.
39. Gustafsson H. Uncoupling proteins: regulation by IGF-1 and neuroprotection during hyperglycemia in vitro [PhD Thesis]. Stockholm, Sweden: Department of Neurochemistry and Neurotoxicology, Arrhenius Laboratories for Natural Sciences, Stockholm University; 2004.
40. Smorodchenko A, Rupprecht A, Sarilova I, Ninnemann O, Brauer AU, Franke K, et al. Comparative analysis of uncoupling protein 4 distribution in various tissues under physiological conditions and during development. Biochim Biophys Acta 2009; 1788(10): 2309-19.
41. Horvath TL, Warden CH, Hajos M, Lombardi A, Goglia F, Diano S. Brain uncoupling protein 2: uncoupled neuronal mitochondria predict thermal synapses in homeostatic centers. J Neurosci 1999; 19(23): 10417-27.
42. Richard D, Rivest R, Huang Q, Bouillaud F, Sanchis D, Champigny O, et al. Distribution of the uncoupling protein 2 mRNA in the mouse brain. J Comp Neurol 1998; 397(4): 549-60.
43. Diano S, Urbanski HF, Horvath B, Bechmann I, Kagiya A, Nemeth G, et al. Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) in the nonhuman primate brain and pituitary. Endocrinology 2000; 141(11): 4226-38.
44. Diano S, Matthews RT, Patrylo P, Yang L, Beal MF, Barnstable CJ, et al. Uncoupling protein 2 prevents neuronal death including that occurring during seizures: a mechanism for preconditioning. Endocrinology 2003; 144(11): 5014-21.
45. Andrews ZB, Horvath B, Barnstable CJ, Elsworth J, Yang L, Beal MF, et al. Uncoupling protein-2 is critical for nigral dopamine cell survival in a mouse model of Parkinson's disease. J Neurosci 2005; 25(1): 184-91.
46. Kong D, Vong L, Parton LE, Ye C, Tong Q, Hu X, et al. Glucose stimulation of hypothalamic MCH neurons involves K(ATP) channels, is modulated by UCP2, and regulates peripheral glucose homeostasis. Cell Metab 2010; 12(5): 545-52.
47. Parton LE, Ye CP, Coppari R, Enriori PJ, Choi B, Zhang CY, et al. Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. Nature 2007; 449(7159): 228-32.

48. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. J Neurosci 2008; 28(42): 10766-71.
49. Deierborg T, Wieloch T, Diano S, Warden CH, Horvath TL, Mattiasson G. Overexpression of UCP2 protects thalamic neurons following global ischemia in the mouse. J Cereb Blood Flow Metab 2008; 28(6): 1186-95.
50. Andrews ZB, Rivera A, Elsworth JD, Roth RH, Agnati L, Gago B, et al. Uncoupling protein-2 promotes nigrostriatal dopamine neuronal function. Eur J Neurosci 2006; 24(1): 32-6.
51. Wu Z, Zhao Y, Zhao B. Superoxide anion, uncoupling proteins and Alzheimer's disease. J Clin Biochem Nutr 2010; 46(3): 187-94.
52. Wu Z, Zhang J, Zhao B. Superoxide anion regulates the mitochondrial free Ca2+ through uncoupling proteins. Antioxid Redox Signal 2009; 11(8): 1805-18.
53. Haines BA, Mehta SL, Pratt SM, Warden CH, Li PA. Deletion of mitochondrial uncoupling protein-2 increases ischemic brain damage after transient focal ischemia by altering gene expression patterns and enhancing inflammatory cytokines. J Cereb Blood Flow Metab 2010; 30(11): 1825-33.
54. Mizuno T, Miura-Suzuki T, Yamashita H, Mori N. Distinct regulation of brain mitochondrial carrier protein-1 and uncoupling protein-2 genes in the rat brain during cold exposure and aging. Biochem Biophys Res Commun 2000; 278(3): 691-7.
55. Horvath B, Spies C, Warden CH, Diano S, Horvath TL. Uncoupling protein 2 in primary pain and temperature afferents of the spinal cord. Brain Res 2002; 955(1-2): 260-3.
56. Horvath B, Spies C, Horvath G, Kox WJ, Miyamoto S, Barry S, et al. Uncoupling protein 2 (UCP2) lowers alcohol sensitivity and pain threshold. Biochem Pharmacol 2002; 64(3): 369-74.
57. Mao W, Yu XX, Zhong A, Li W, Brush J, Sherwood SW, et al. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells. FEBS Lett 1999; 443(3): 326-30.
58. Adams SH. Uncoupling protein homologs: emerging views of physiological function. J Nutr 2000; 130(4): 711-4.
59. Liu D, Chan SL, de Souza-Pinto NC, Slevin JR, Wersto RP, Zhan M, et al. Mitochondrial UCP4 mediates an adaptive shift in energy metabolism and increases the resistance of neurons to metabolic and oxidative stress. Neuromolecular Med 2006; 8(3): 389-414.
60. Chu AC, Ho PW, Kwok KH, Ho JW, Chan KH, Liu HF, et al. Mitochondrial UCP4 attenuates MPP+ - and dopamine-induced oxidative stress, mitochondrial depolarization, and ATP deficiency in neurons and is interlinked with UCP2 expression. Free Radic Biol Med 2009; 46(6): 810-20.
61. Zhang M, Wang B, Ni YH, Liu F, Fei L, Pan XQ, et al. Overexpression of uncoupling protein 4 promotes proliferation and inhibits apoptosis and differentiation of preadipocytes. Life Sci 2006; 79(15): 1428-35.
62. Sanchis D, Fleury C, Chomiki N, Goubern M, Huang Q, Neverova M, 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(51): 34611-5.
63. Kwok KH, Ho PW, Chu AC, Ho JW, Liu HF, Yiu DC, et al. Mitochondrial UCP5 is neuroprotective by preserving mitochondrial membrane potential, ATP levels, and reducing oxidative stress in MPP+ and dopamine toxicity. Free Radic Biol Med 2010; 49(6): 1023-35.

Journal of Isfahan Medical School Received: 25.02.2013

Vol. 31, No. 241, 3rd Week, August 2013 Accepted: 01.07.2013

The Function of Uncoupling Proteins in Various Tissues

Masoud Fereidoni PhD[1], Zohreh Abbasi MSc[2]

Review Article

Abstract

Background: A cell requires energy to do its work. Mitochondria are the energy-producing machines of the cell. Uncoupling proteins (UCPs) located in the inner mitochondrial membrane cause a proton leak from the intermembrane space to the matrix. Clearly, the changes in the proton gradient across the inner membrane affect ATP production. In this paper, the role of these proteins in different tissues as well as peripheral and central nervous tissues has been reviewed.

Methods: This study has reviewed 63 publications explaining the various functions of UCPs in different tissues using PubMed, Elsevier, NCBI and EBSCO databases.

Findings: Several studies have shown that UCPs, based on the type of tissue, change the cell activity.

Conclusion: Studies related to UCPs roles in the nervous system are mostly restricted to the in-vitro situations; thus more investigation seems to be needed to reveal the UCPs actions in the in-vivo conditions of physiologic and pathologic studies. These studies potentially can open some new therapeutic strategies and hopes to cure neurodegenerative diseases.

Keywords: Uncoupling proteins, Mitochondria, ATP, Cell activity

Citation: Fereidoni M, Abbasi Z. **The Function of Uncoupling Proteins in Various Tissues.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(241): 903-22

1- Associate Professor, Department of Biology, School of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2- PhD Student, Department of Biology, School of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Masoud Fereidoni PhD, Email: fereidoni@um.ac.ir