

Received: 2015.07.21
Accepted: 2016.02.04
Published: 2016.12.31

Genetyczne uwarunkowania zaburzonej ekspresji termogeniny (UCP1) w otyłości prowadzącej do zespołu metabolicznego*

Genetic background of aberrant thermogenin expression (UCP1) in obesity leading to metabolic syndrome

Małgorzata Stosio¹, Agata Witkowicz¹, Anna Kowalska^{1,2}, Lidia Karabon¹

¹ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

² Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

Streszczenie

Wzajemne powiązanie zespołu metabolicznego z chorobami układu sercowo-naczyniowego określa się mianem zespołu kardiometabolicznego. W Europie zachorowalność oraz śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia jest największa spośród wszystkich schorzeń. Dlatego istotne wydaje się poszukiwanie nowych i alternatywnych sposobów leczenia otyłości, która jest główną przyczyną rozwoju cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego. W ostatnich latach stwierdzono u osób dorosłych obecność brunatnej tkanki tłuszczowej (BAT), zdolnej do wytwarzania ciepła w procesie spalania tłuszczów. Skierowało to uwagę badaczy na możliwość wykorzystywania regulacji aktywności BAT w leczeniu otyłości. Wykazano możliwość przekształcania białej tkanki tłuszczowej w tkankę „beżową”, tzn. tkankę pełniącą funkcję BAT. Najlepiej scharakteryzowanym markerem brunatnej tkanki tłuszczowej jest białko termogenina 1 (uncoupling protein 1, UCP1), która wykazuje zdolność do rozpraszania energii w postaci ciepła, co stanowi podstawę termogenezy bezdrżeniowej. Ekspresja białka UCP1 jest indukowana przez receptor β 3-adrenergiczny (β 3-adrenergic receptor; β 3-AR). Liczne badania wykazują, że ich nieprawidłowe funkcjonowanie może zaburzać prawidłowy metabolizm tłuszczów. Zaburzona ekspresja białek UCP1 czy β 3-AR może być uwarunkowana genetycznie, dlatego ukazało się wiele prac opisujących związki polimorfizmów w genach kodujących te białka z otyłością i z zespołem metabolicznym. W artykule podsumowano doniesienia literaturowe opisujące następujące polimorfizmy genu *UCP1*: A-3826G, A-1766G, Met229Leu, Ala64Thr oraz dodatkowo polimorfizm Trp64Arg genu receptora β 3-adrenergicznego, ich wzajemne relacje oraz ich związek z występowaniem zespołu metabolicznego

Słowa kluczowe:

brunatna tkanka tłuszczowa (BAT) • termogeneza bezdrżeniowa • termogenina (UCP1) • polimorfizmy DNA genu *UCP1* • zespół metaboliczny

Summary

Cardiovascular and metabolic disturbances individually and interdependently lead to chronic pathological conditions observed in cardio-metabolic diseases (CMDs). In Europe, the morbidity and mortality caused by cardiovascular disease are the highest among all diseases. Therefore, it seems important to search for new and alternative therapies for obesity, which is the main cause of type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular disease (CD). Great attention has been paid to the role of brown adipose tissue in fat burning and the possibility of transformation of the white adipose

*Praca była wykonana w ramach funduszy z grantu U-GENE, 7. PR UE PEOPLE Marie Curie International Research Staff Exchange Scheme (IRSES) numer 319010.

	tissue to cells with brown adipose tissue function as a potential form of treatment of obesity. The best-characterized marker of brown adipose tissue is uncoupling protein 1 (UCP1), which has the ability to dissipate energy as heat in the process called non-shivering thermogenesis. Numerous studies have shown that altered expression of this protein can lead to disturbances in fat metabolism. One possible reason for the aberrant expression of UCP1 may be inherited variations in the gene encoding that protein. Therefore, several studies investigating the role of polymorphisms in the gene encoding UCP1 in susceptibility to obesity or metabolic syndrome have been performed. Here we summarize the results of studies describing the associations between the <i>UCP1</i> gene polymorphisms A-3826G, A-1766G, Met229Leu and Ala64Thr and polymorphism Trp64Arg in the β 3-AR gene, their correlations and their associations with the occurrence of metabolic syndrome.
Keywords:	brown adipose tissue (BAT) • non-shivering thermogenesis • thermogenin (uncoupling protein 1; UCP1) • gene polymorphism • metabolic syndrome
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1227677
Word count:	4507
Tables:	1
Figures:	3
References:	117

Adres autorki: dr hab. Lidia Karabon, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L Hirszfelda we Wrocławiu, ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: lkarabon@iitd.pan.wroc.pl

Wykaz skrótów: **ADP** – adenozy-5'-difosforan (adenosine diphosphate), **ATP** – adenozy-5'-trifosforan (adenosine triphosphate), **β 3-AR** – receptor β ₃-adrenergiczny (β ₃-adrenergic receptor), **BAT** – brunatna tkanka tłuszczowa (brown adipose tissue), **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index), **cAMP** – cykliczny adenozy-3',5'-monofosforan (3',5' – cyclic adenosine monophosphate), **CLs** – kardiolipiny (cardiolipins), **FADH2** – dinukleotyd flawinoadeninowy (postać zredukowana) (flavin adenine dinucleotide), **HDL** – lipoproteina wysokiej gęstości (high-density lipoprotein), **HNE** – 4-hydrokso-2-nonenal, **LCFA** – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (long-chain fatty acids), **LDL** – lipoproteina niskiej gęstości (low-density lipoprotein), **mRNA** – informacyjny RNA (messenger RNA), **myf5** – mięśniowy czynnik transkrypcyjny (myogenic factor five) **NADH** – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (forma zredukowana) (nicotinamide adenine dinucleotide), **RMR** – spoczynkowe tempo metabolizmu (resting metabolic rate), **TG** – triacyloglicerole (triacylglycerols), **UCP1** – termogenina (uncoupling protein 1), **UCP2**, **UCP5** – homologi termogeniny (uncoupling protein 2, uncoupling protein 5), **VLDL** – lipoproteina bardzo małej gęstości (very low density lipoprotein), **WAT** – biała tkanka tłuszczowa (white adipose tissue), **WHR** – wskaźnik dystrybucji tkanki tłuszczowej, stosunek obwodu talii do obwodu bioder (waist-hip ratio).

WSTĘP

Zespół metaboliczny, obejmujący głównie otyłość oraz cukrzycę typu 2, może doprowadzić do chorób układu sercowo-naczyniowego [11,79]. W 2010 r. choroby układu krążenia stanowiły przyczynę 29,6% wszystkich zgonów na świecie. Szacuje się, że w Europie co roku umiera z tego powodu około 4 mln osób. Stanowi to prawie połowę wszystkich zgonów w Europie, a prawdopodobieństwo wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego jest najwyższe spośród wymienianych dolegliwości spotykających europejską populację [79].

Otyłość brzuszna (zwaną również otyłością trzewną lub wisceralną) określa się jako nadmierny rozrost tkanki

tłuszczowej w okolicy żołądka, jelit oraz występujących tam narządów wewnętrznych i jest uważana za główną przyczynę wielu chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego [8,116]. Podstawą w diagnozowaniu zespołu metabolicznego jest współwystępowanie przynajmniej trzech z wymienionych zaburzeń: otyłość wisceralna (z obwodem w talii powyżej 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn), hipertriglicerydemia (przekraczająca 150 mg/dl), obniżone stężenie cholesterolu HDL we krwi (poniżej 50 mg/dl u kobiet i 40 mg/dl u mężczyzn), hiperglikemia na czczo (powyżej 100 mg/dl) i nadciśnienie tętnicze (powyżej 130/85 mm Hg) [26].

W badaniach nad leczeniem otyłości skupiono się przede wszystkim na opracowaniu odpowiedniej diety, opartej na



ograniczeniu spożycia pokarmów oraz na zwiększonym zużyciu energii przez wzmożony wysiłek fizyczny [1]. Odkrycie obecności brunatnej tkanki tłuszczowej u osób dorosłych [39] oraz wykazanie na modelu mysim, że zaburzenia jej metabolizmu mogą doprowadzić do otyłości [44], skierowało uwagę badaczy na możliwość wykorzystania regulacji metabolizmu tej tkanki w leczeniu otyłości, a w konsekwencji również cukrzycy, czy też chorób układu sercowo-naczyniowego [49].

BUDOWA ORAZ FUNKCJA BIAŁEJ I BRUNATNEJ TKANKI TŁUSZCZOWEJ

U człowieka można rozróżnić dwa główne typy tkanki tłuszczowej: białą (WAT) oraz brunatną (BAT). Komórki tkanki tłuszczowej BAT i WAT, nie wywodzą się z tych samych komórek prekursorowych [67]. Mezenchymalne komórki macierzyste mogą wykazywać ekspresję wczesnego czynnika transkrypcyjnego myf5 (myogenic factor five), co powoduje ich dalsze różnicowanie w kierunku komórek mięśniowych oraz brunatnych komórek tłuszczowych. W przypadku braku ekspresji myf5 komórki mogą się różnicować w kierunku białej tkanki tłuszczowej [64,86].

Oba typy tkanki tłuszczowej różnią się zasadniczo funkcją, morfologią i umiejscowieniem w organizmie [92].

Najważniejszą funkcją białej tkanki tłuszczowej (WAT) jest magazynowanie energii w postaci triacylogliceroli, podczas gdy brunatna tkanka tłuszczowa bierze udział w procesie regulacji termogenezy bezdrżeniowej [92].

Termogeneza bezdrżeniowa to jeden ze sposobów regulacji temperatury ciała u zwierząt stałocieplnych. W odróżnieniu od termogenezy wynikającej z „drżenia” mięśni szkieletowych, czyli zamiany ATP w energię kinetyczną, termogeneza bezdrżeniowa zachodzi w BAT i polega na zmianie gradientu elektrochemicznego, w wyniku której zamiast syntezy ATP energia uwalniana jest w postaci ciepła [7].

Triacyloglicerole (triglicerydy – TG) magazynują energię, która jest następnie wykorzystana do syntezy ATP lub wydzielania ciepła. W WAT triglicerydy są umiejscowione w jednym pęcherzu, który wraz z ich gromadzeniem się zwiększa objętość, a to powoduje spychanie organelli komórkowych na obrzeża komórki [92]. Natomiast w BAT triacyloglicerole gromadzą się w licznych pęcherzykach, co ułatwia dostęp do tych związków podczas procesu termogenezy [7].

Istotną różnicą między WAT i BAT jest też liczba mitochondriów i struktura ich błony [92]. W komórkach BAT występuje znacznie większa liczba mitochondriów, które zawierają w wewnętrznej błonie białko termogeninę (uncoupling protein 1, UCP1). Białko to bezpośrednio odpowiada za wytwarzanie energii w postaci ciepła [78,110]. Uznaje się, że termogenina jest markerem obecności brunatnej tkanki tłuszczowej [111]. Charakterystyczna obecność białka UCP1 w błonie mitochondriów (około 10%) w BAT przyczynia się również do

zmniejszonego wytwarzania ATP przez zahamowanie ekspresji syntazy ATP [61,62]. Badania sugerują, że białko to może występować również w innych tkankach (np. mięśniach), ale w o wiele mniejszej ilości niż w BAT [20].

Bogate unaczynienie brunatnej tkanki tłuszczowej usprawnia cyrkulację ciepła w organizmie, natomiast liczne połączenia nerwowe z BAT umożliwiają szybką reakcję komórek na zmiany temperatury [61].

Ilość brunatnej tkanki tłuszczowej w przeciwieństwie do białej jest zależna od płci (więcej jest u kobiet), wieku i masy ciała [16,81,82,106]. Początkowo uważano, że BAT występuje jedynie u noworodków i zanika z wiekiem, jednak liczne późniejsze badania wykazały jej obecność również u osób dorosłych [18,39,70]. Obecnie uznaje się, że jej ilość zmniejsza się z wiekiem [39] oraz wzrostem masy ciała [81,82,106]. Zwiększona dystrybucja BAT w organizmie noworodków i dzieci do lat 10 jest związana z niedojrzałością mechanizmu regulacji termogenezy. U osób dorosłych zmniejsza się występowanie brunatnej tkanki tłuszczowej, jednak stwierdzono jej obecność wzdłuż naczyń międzybrownych, na szyi, wokół nerek i nadnerczy [39]. Uważa się, że jej prawidłowe funkcjonowanie może zapobiegać występowaniu otyłości oraz insulinooporności [12,61].

Nadmierny rozrost białej tkanki tłuszczowej jest powiązany z licznymi chorobami metabolicznymi, np. cukrzycą typu 2 oraz problemami układu sercowo-naczyniowego [9,84,117]. Wzrost ilości wolnych kwasów tłuszczowych, pochodzących z pęcherzyków lipidowych WAT podwyższa stężenie glukozy uwalnianej z wątroby oraz wytwarzanie lipoprotein o bardzo małej gęstości (very low density lipoprotein, VLDL) [94]. BAT może regulować równowagę energetyczną poprzez metabolizm kwasów tłuszczowych i rozproszenie energii w postaci ciepła [110]. Uważa się, że prawdopodobnie termogeniczne właściwości BAT mogą wpływać na metabolizm TG, redukując nadmierne gromadzenie tłuszczu, przez co mogą zmniejszać ryzyko otyłości i zachorowania na cukrzycę typu 2. Zdolność spalania tłuszczów przez BAT może być wykorzystana jako nowa strategia terapeutyczna w walce z otyłością oraz chorobami zespołu metabolicznego [91].

Okazuje się, że u osobników szczupłych zwiększenie ekspresji genu *UCP1* oraz aktywności BAT w wyniku działania niskiej temperatury, nie wpływa na obniżenie masy ciała, gdyż wzrost tempa metabolicznego jest równoważony zwiększonym spożyciem pokarmów. Natomiast u osób otyłych wzrost ilości BAT i stężenia UCP1 pozytywnie wpływa na zmniejszenie masy [91]. Uważa się, że BAT bierze udział w regulacji homeostazy energii u dorosłych, w wyniku czego 1-2% całkowitej energii jest zużywane na procesy związane z aktywnością BAT. Jest to wprawdzie niewielki wydatek energetyczny, ale trwający przez lata może zapobiegać nadwadze [53,66]. Rzeczywiście wykazano, że osoby pozbawione tkanki BAT mają średnio 6 kg tłuszczu więcej w stosunku do osób posiadających tę tkankę [113].

BEŻOWE KOMÓRKI TŁUSZCZOWE

Potencjał BAT w zapobieganiu otyłości, cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego zwrócił uwagę badaczy na możliwość zmiany stosunku ilości brunatnej tkanki tłuszczowej do białej [88]. Odkrycie komórek brunatnego tłuszczu w WAT oraz ekspresji mRNA białka UCP1 w tych komórkach wskazały na możliwość przemiany WAT w komórki z funkcją charakterystyczną dla BAT [54].

Udowodniono, że niska temperatura oraz stymulacja receptorów β -adrenergicznych nie tylko sprzyja zwiększonej ekspresji białka UCP1 w BAT, ale również umożliwia różnicowanie dojrzałych białych komórek tłuszczowych w brunatne oraz zwiększa ekspresję UCP1 w WAT. Jest to proces zwany transdyferencją lub „brązowieniem” tkanki, a powstałe komórki często określa się mianem beżowych (beige/brite adipose tissue) [54]. Proces umożliwia zwiększenie liczby brunatnych komórek tłuszczowych przez aktywację swoistych genów [88]. Beżowe komórki są uważane za postać pośrednią między białymi i brunatnymi komórkami tłuszczu. [88]. Inne badania sugerują natomiast, że jest to odrębna klasa tkanki tłuszczowej [112]. Komórki beżowej tkanki tłuszczowej wywodzą się z komórek niemających czynnika transkrypcyjnego myf5, ale pod wpływem odpowiednich bodźców stymulujących, takich jak niska temperatura czy odpowiednie środki farmakologiczne, są w stanie przekształcić się w komórki brunatne [88].

Wykazano, że pozbawienie myszy brunatnej tkanki tłuszczowej prowadzi do przejścia termogenicznych funkcji przez komórki beżowe i dalszą transdyferencję WAT. Jest to zastępcza postać obrony przeciwko niekorzystnym zmianom temperaturowym, czy innym czynnikiem, które zwiększają obecność noradrenaliny [71,97,102].

Brązowienie WAT następuje również pod wpływem innych czynników, takich jak wzmoczony wysiłek, dysfunkcja mięśni, brak niektórych aminokwasów [4,19,36,58,85]. Sugeruje to, że beżowa tkanka tłuszczowa może pełnić jeszcze inne funkcje poza termogenezą [13,27]. Zwiększenie liczby i aktywności beżowych komórek, podczas procesu brązowienia białej tkanki tłuszczowej, może być obiecującym sposobem zwalczania otyłości i chorób z nią związanych. Jednak są konieczne dalsze badania dotyczące pełnego poznania mechanizmu transdyferencjacji oraz dokładne zrozumienie roli beżowej tkanki tłuszczowej [50,88].

TERMOGENINA – UCP1

Białko termogenina, czyli białko rozprzegające (uncoupling protein, UCP1) należy do rodziny białek przenośnikowych, zlokalizowanych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej [28]. UCP1 jest 33 kDa białkiem, które wpływa na lokalne stężenie protonów, zmieniając gradient pH wytwarzany w wyniku fosforylacji oksydacyjnej, co ostatecznie prowadzi do uwolnienia energii w postaci ciepła [6].

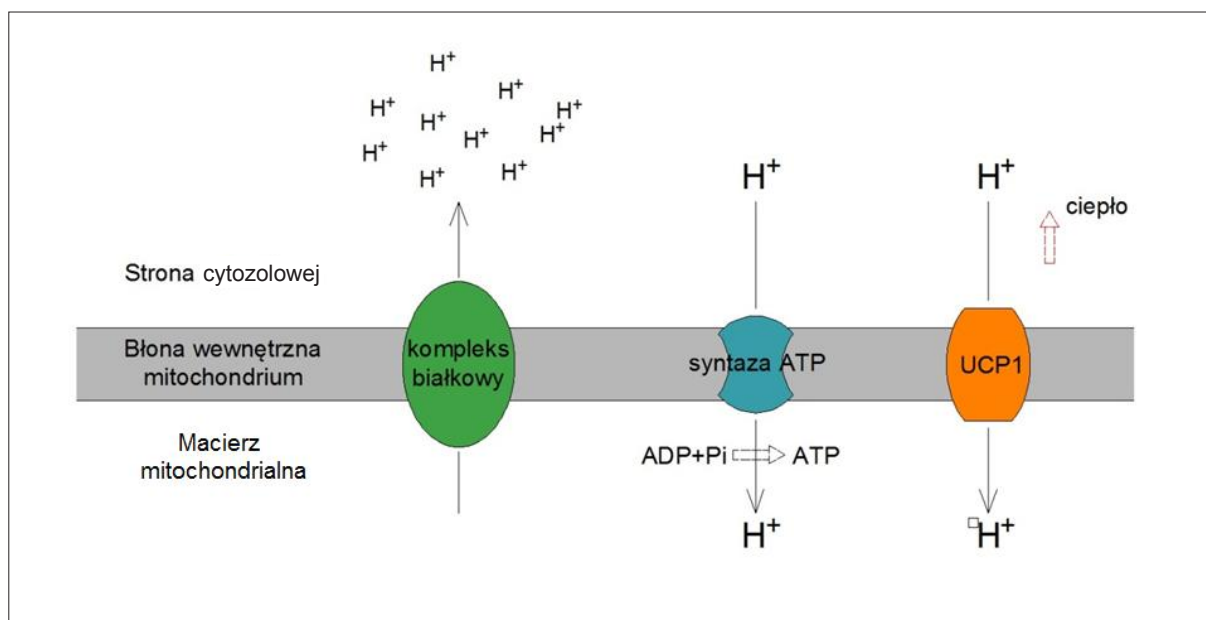
UCP1 może występować w postaci monomeru, dimeru lub tetrameru. Z badań wynika, że na postać występowania białka ma wpływ jego stężenie oraz skład błony, co nie wyklucza koegzystowania wszystkich postaci w błonie mitochondrialnej. Okazuje się, że wraz ze wzrostem stężenia białka, dąży ono do postaci zasocjowanych z błoną [45]. Najbardziej prawdopodobną postacią białka jest jednak homodimer [60]. Obecnie struktura białka UCP1 nie jest jeszcze dokładnie poznana i opisana, choć wiadomo, że zawiera trzy powtarzające się domeny złożone z dwóch α -helikalnych, transmembranowych, hydrofobowych regionów [20,45,63].

Ponieważ UCP1 jest białkiem transmembranowym, jego struktura i funkcja w dużej mierze zależy od otaczających ją fosfolipidów. Kardiolipiny (cardiolipins, CLs) są głównymi składnikami lipidowymi wewnętrznej błony mitochondrialnej. Wykazano, że mogą mieć wpływ na niektóre białka przenośnikowe oraz ich funkcje transportowe [34,55,83]. Mutacje prowadzące do niskiej ekspresji CLs lub ich zmian strukturalnych mogą wywołać liczne zaburzenia. Możliwe zatem, że obecność CLs i ich stężenie może mieć istotne znaczenie w funkcjonowaniu białka UCP1 [14,45,96]. Udowodniono już, że obecność CLs wpływa na inne homologi termogeniny (UCP2 oraz UCP5) [46].

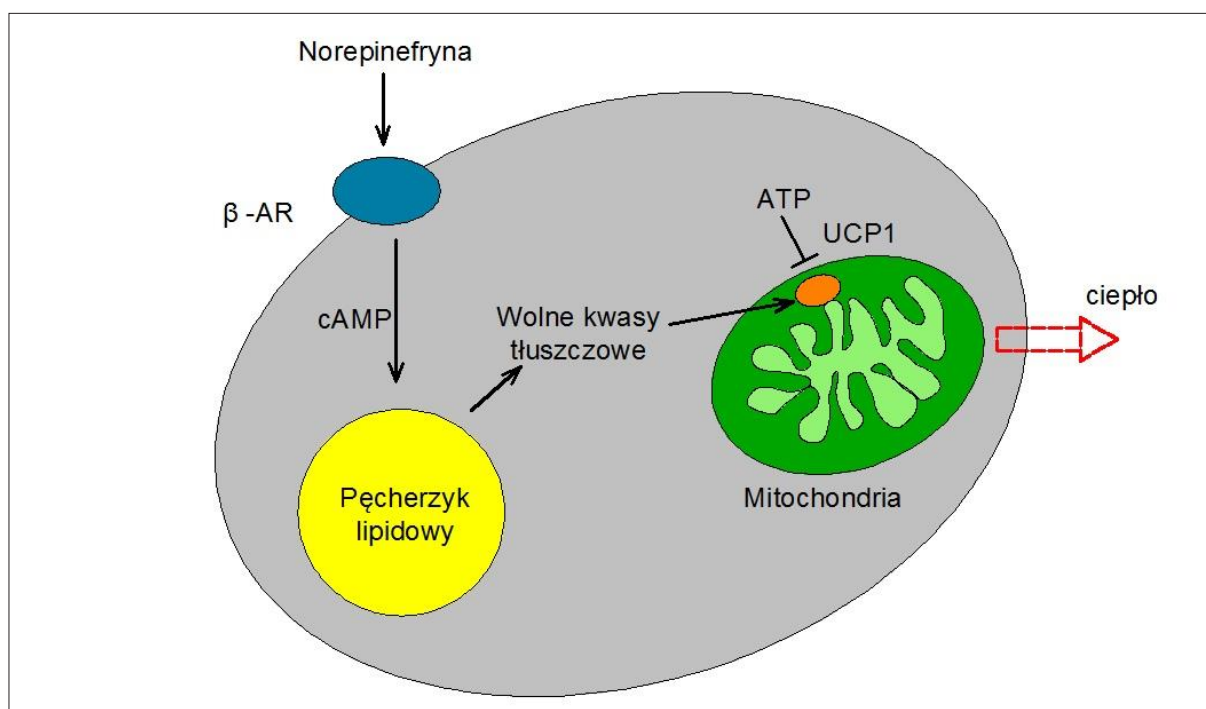
W zrozumieniu roli BAT oraz funkcji UCP1 niezbędne jest poznanie zależności między szlakiem fosforylacji oksydacyjnej a procesem wytwarzania energii w postaci ciepła. Ze względu na ogromne zapotrzebowanie organizmu na ATP konieczne jest jego odzyskiwanie i ponowna synteza z ADP. Główny proces powtórnego wytwarzania ATP to fosforylacja oksydacyjna. Odbywa się w mitochondriach komórkowych, a kompleks białkowy biorący udział w tym procesie jest umiejscowiony w wewnętrznej błonie mitochondrialnej (podobnie jak UCP1). Fosforylacja oksydacyjna składa się z dwóch etapów. Najpierw w wyniku przeniesienia elektronów z NADH i/lub FADH₂ na tlen cząsteczkowy dochodzi do wypompowania protonów z macierzy mitochondrialnej i wytworzenia gradientu elektrochemicznego. Następnie w drugim etapie synteza cząsteczki ATP zachodzi dzięki przepływowi protonów z powrotem do macierzy przez syntazę ATP. W przypadku obecności białka UCP1 w błonie mitochondrialnej, możliwe jest wykorzystanie powstałego gradientu elektrochemicznego nie na syntezę ATP, a na wytwarzanie ciepła. Białko termogenina wykazuje zdolność do przenoszenia protonów w poprzek błony (do macierzy) z pominięciem etapu wytworzenia cząsteczki ATP (ryc.1) [3,101].

Podczas przenoszenia elektronów na tlen cząsteczkowy, w procesie fosforylacji oksydacyjnej, możliwe jest powstanie wolnych rodników. Związki te występują w komórkach w równowadze z biochemicznymi antyoksydantami. W przypadku zaburzenia równowagi dochodzi do tzw. stresu oksydacyjnego, co wywołuje wiele negatywnych zmian w komórce, a nawet jej śmierć. Zmiany te obserwuje się w patogenezie wielu chorób, w tym cukrzycy typu 2 [6]. UCP1 pozwala na szybszy





Ryc. 1. Przepływ elektronów w poprzek wewnętrznej błony mitochondrialnej w brunatnej tkance tłuszczowej. Kompleks białkowy wraz z syntazą ATP biorą udział w fosforylacji oksydacyjnej, która prowadzi do syntezy cząsteczek ATP z wykorzystaniem gradientu elektrochemicznego. Natomiast białko UCP1 może wykorzystać powstały gradient do wytwarzania energii w postaci ciepła (wg [6], zmodyfikowano)



Ryc. 2. Schemat wytwarzania ciepła w komórkach brunatnej tkanki tłuszczowej stymulowany przez układ współczulny. Norepinefryna przyłącza się do receptora beta-adrenergicznego (β -AR), który uruchamia proces lipolizy i uwolnienia wolnych kwasów tłuszczowych, które bezpośrednio wpływają na aktywację białka UCP1 w mitochondriach. ATP jest natomiast inhibitorem UCP1 (wg [49], zmodyfikowano)

przepływ elektronów przez wewnętrzną błonę, redukując potencjał błonowy i tym samym zmniejszając wytwarzanie wolnych rodników. Wykazano, że białko UCP1 lub jego homologi chronią przed stresem oksydacyjnym, o czym świadczy to, że bezpośrednim aktywatorem

UCP1 jest jeden z głównych markerów stresu oksydacyjnego: 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) [5,21,22].

Ekspresja białka oraz jego prawidłowe funkcjonowanie jest ściśle związane z układem współczulnym.

W obniżonej temperaturze jeden z neuroprzekazników (norepinefryna zwana noradrenaliną) jest przyłączany do receptorów β_3 -adrenergicznych. Są to transmembranowe białka, których stymulacja powoduje aktywację cykazy adenylanowej oraz wzrost stężenia cAMP, co zapoczątkowuje lipolizę i uwolnienie ścisłych regulatorów ekspresji i funkcji białka [10]. Ekspresja termogeniny jest aktywowana przez wolne kwasy tłuszczowe, natomiast hamowana przez nukleotydy purynowe (występujące po stronie cytosolowej mitochondriów), które przyłączają się do białka uniemożliwiając transport protonów w poprzek błony [2,20]. Aktywacja wewnątrzkomórkowych kaskad białkowych przez wzrost stężenia cAMP doprowadza do rozkładu triacylogliceroli obecnych w pęcherzykach BAT (ryc. 2). Produktami lipolizy są długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (long-chain fatty acids, LCFA), które mogą stymulować mitochondrialną biogenezę w jądrze komórek tłuszczowych lub przyłączyć się do białka UCP1 po stronie cytoplazmatycznej, znieść hamujące działanie nukleotydów purynowych i zwiększyć aktywność tego białka. LCFA wydają się idealnym czynnikiem kontrolującym, ponieważ są końcowym produktem stymulacji niskimi temperaturami [25,49,56,91].

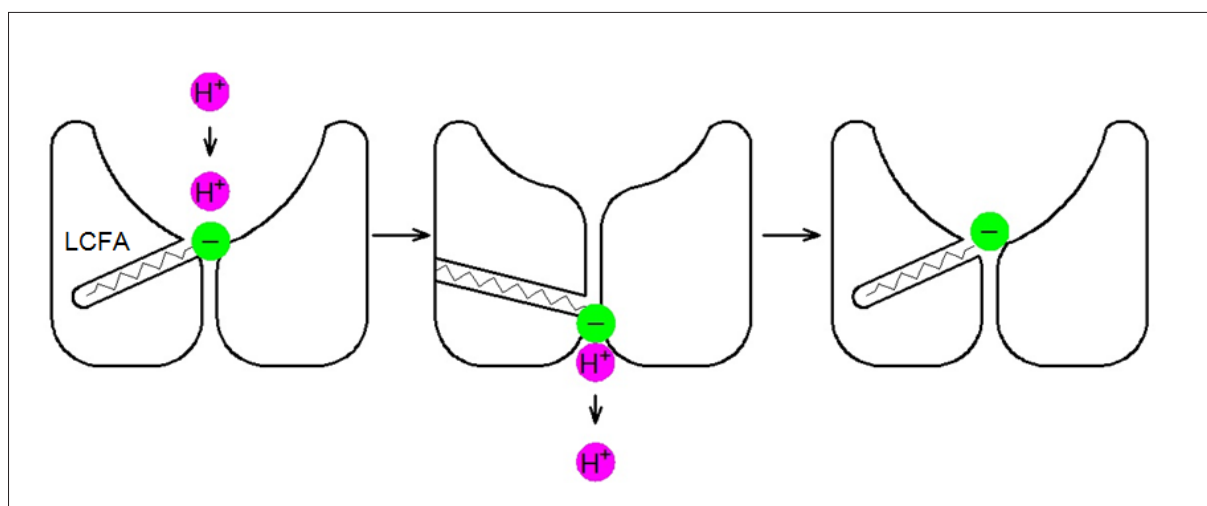
Aktywacja UCP1 wymaga wysokiego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (musi być około 100-krotnie wyższe niż stężenie ATP). Sugeruje to, że w warunkach fizjologicznych aktywność UCP1 jest niska, a nadmierna ekspresja tego białka może być cytotoksyczna dla brunatnych komórek tłuszczowych i może prowadzić do atrofii BAT [49].

Początkowo proponowano dwa modele opisujące transport protonów w poprzek błony dzięki UCP1. W pierwszym modelu UCP1 jest przenośnikiem anionów kwasów tłuszczowych, które łączą się z protonem

i stają się nienaładowane. W tej postaci są transportowane do macierzy mitochondrialnej i uwalniane. Drugi model zakłada dwudomenową strukturę białka oraz przenoszenie protonów w poprzek błony dzięki właściwościom buforującym grupy karboksylowej kwasów tłuszczowych [2]. Obecnie uważa się, że UCP1 działa na zasadzie symportera H^+ /anionów kwasów tłuszczowych (ryc. 3) [25].

Mechanizm działania i aktywność UCP1 są zależne od obecności i właściwości jonowych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych [49]. Model zbadany przez zespół Fedorenki wskazuje, że długołańcuchowe kwasy tłuszczowe przyłączają się do białka UCP1 po stronie cytosolowej. Proton dołącza się do białka tylko w obecności wcześniej związanego ujemnie naładowanego kwasu tłuszczowego. W tej konfiguracji dochodzi do konformacyjnych zmian białka i proton jest przenoszony przez wewnętrzną błonę do macierzy mitochondrialnej. Uwolnienie protonu umożliwia powrót białka do stanu początkowego, ale tylko wtedy, gdy długołańcuchowy kwas tłuszczowy nie odłączy się od UCP1. Takie rozwiązanie sprzyja przeniesieniu kolejnego protonu ze strony cytosolowej w kolejnym cyklu [25].

Poznanie funkcji białka UCP1 jest niezbędne do zrozumienia roli brunatnej tkanki tłuszczowej w organizmie, jednak należy zwrócić uwagę, że termogeneza BAT jest również inicjowana przez inne czynniki, w tym defekty w fosforylacji oksydacyjnej, wchłanianie kwasów tłuszczowych i ich metabolizm oraz mitochondrialną biogenezę. Poziom mRNA nie zawsze odzwierciedla ilość i aktywność UCP1, a więc nie zawsze jest powiązany z aktywnością termogeniczną tkanki [77]. Dlatego stwierdzenie, że UCP1 jest głównym markerem aktywności termogenicznej BAT jest zbyt dużym uproszczeniem. Niektóre badania wykazują, że mimo braku ekspresji białka UCP1 w komórkach tłuszczowych organizm



Ryc. 3. Model białka UCP1 jako symportera kwasów tłuszczowych/ H^+ . Aniony długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCFA) dołączają się do białka. Umożliwia to przyłączenie się protonu do UCP1. W tej konfiguracji następuje zmiana konformacji białka, która umożliwia przeniesienie kompleksu LCFA z H^+ do macierzy mitochondrium. Odłączenie protonu umożliwia powrót białka do stanu początkowego (wg [25])



potrafi się przystosować do zmian temperaturowych, co sugeruje, że istnieją jeszcze inne mechanizmy odpowiedzialne za funkcję termogenezy [91]. Jednak termogenina 1 odgrywa istotną rolę w utrzymaniu metabolicznej i energetycznej równowagi, a także w regulacji termogenezy i zmniejszaniu liczby wolnych rodników wytwarzanych przez mitochondria. Czynniki te są związane z patogenezą otyłości oraz cukrzycą typu 2 [2,17]. Mimo obecności strukturalnych homologów białka UCP1 (UCP2 do UCP5), wydaje się, że opisywane białko jako jedyne jest zdolne do adaptacyjnej bezdrzeniowej termogenezy [49]. Dlatego bardzo istotne wydaje się zachowanie prawidłowej funkcji opisanego białka [17].

ZWIĄZEK ZMIENNOŚCI GENETYCZNEJ *UCP1* Z RYZYKIEM WYSTĄPIENIA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Otyłość oraz cukrzyca typu 2 są chorobami uwarunkowanymi wieloczynnikowo, których rozwój jest determinowany w dużej mierze przez czynniki środowiskowe [59]. Jednak liczne badania wykazują, że zwiększone BMI oraz sekrecja insuliny jest powiązana z czynnikami genetycznymi [23,37,43,100,108].

Zwrócono uwagę na geny kodujące białko UCP1 oraz receptory adrenergiczne, jako geny potencjalnie związane z predyspozycją do otyłości i chorób z nią związanych.

Gen *UCP1* zajmuje 9 kb region na chromosomie 4 (region 4q28-q31) i składa się z 6 eksonów i 5 intronów [17]. Do ekspresji genu dochodzi przez stymulację receptorów adrenergicznych wywołanych niską temperaturą, przez agonistów receptora β 3-adrenergicznego, cAMP, retinoidy oraz hormony tarczycy (ryc. 4) [2,17,90].

Pierwszym opisanym polimorfizmem genu *UCP1* jest zamiana adeniny na guaninę (A→G) w -3826 pozycji od kasety TATA w rejonie promotorowym (A-3826G, rs1800592) [10,80]. Polimorfizm ten nie jest główną przyczyną rozwoju otyłości, ale uznaje się, że zamiana allelu A na G sprzyja dodatkowemu zwiększeniu masy ciała, zwłaszcza u osób, które już wykazują problemy z nadwagą [18].

Innymi polimorfizmami, które podejrzewa się o związek z otyłością, cukrzycą typu 2 i innymi chorobami związanymi z niewłaściwą gospodarką lipidową są: polimorfizm A-1766G (rs3811791) w regionie flankującym 5' [52] oraz niesynonimiczny polimorfizm Ala64Thr (rs45539933), gdzie następuje wymiana nukleotydu G→A w pozycji +1068 od miejsca startu, w eksonie 2 genu *UCP1*. Zmienia to aminokwas alaninę na treoninę [48]. Innym polimorfizmem jest Met229Leu (rs2270565), który powoduje zamianę aminokwasu: metioniny na leucynę [72].

Istotny wpływ na stymulację białka UCP1 ma także receptor β -adrenergiczny, którego nieprawidłowe funkcjonowanie zaburza pracę białka. Dlatego polimorfizm Trp64Arg receptora β -adrenergicznego, który zmienia

oddziaływania białko-receptor i wykazuje synergiczny efekt z polimorfizmem A-3826G [15], również był obiektem zainteresowania naukowców.

Wyniki dotychczas opublikowanych badań zostały podsumowane w tabeli 1 i omówione w kolejnych rozdziałach.

POLIMORFIZM A-3826G W REJONIE PROMOTOROWYM GENU *UCP1*

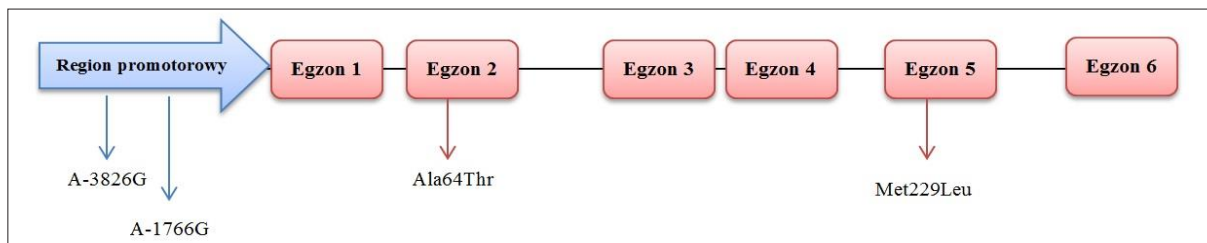
Pierwsze badania wskazujące na istnienie polimorfizmu A-3826G, czyli zamiany A→G (rs1800592) przeprowadzili Oppert i wsp. w populacji kanadyjskiej. Wykazały one, że obecność allelu G jest związana ze zwiększoną masą ciała [80]. Z badań Kogure i wsp. wynika, że w populacji japońskiej obecność allelu G w miejscu polimorficznym A-3826G przyczynia się do spalania 200 kcal dziennie mniej w porównaniu do osób nieposiadających tego wariantu genetycznego [57].

Jednak wyniki kolejnych badań związku opisywanego polimorfizmu z otyłością, czy cukrzycą, przeprowadzone wśród innych populacji, nie były jednoznaczne.

Wykazano, że allel G jest związany ze zmniejszoną ekspresją mRNA białka UCP1, wskazując na funkcjonalną rolę polimorfizmu A-3826G [24]. O istotnej roli tego polimorfizmu świadczy wiele obserwacji prowadzonych wśród osób otyłych [15,30,38,40,75,89]. Wykazano częstsze występowanie wariantu G wśród kobiet otyłych, a także wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 [40,51].

Nosiciele allelu G są mniej podatni na redukcję masy ciała, co potwierdzają badania przeprowadzone wśród otyłych Japończyków [57]. W badaniu tym osoby o różnych genotypach i podobnym BMI były leczone odpowiednio dobraną dietą oraz zestawem ćwiczeń fizycznych przez trzy miesiące. Wykazano, że homozygoty GG miały większe trudności ze zmniejszeniem masy ciała [57]. Podobne wyniki otrzymano w grupie otyłych Francuzów [31]. Wzrost BMI oraz stężenia glukozy skorelowany z allelem G był również zauważony u australijskich kobiet z nadwagą [40]. Natomiast w badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii wykazano, że większy odsetek genotypu GG występuje u mężczyzn niż u kobiet [89]. Kolejne badania przeprowadzone wśród Turków pokazują, że wzrost stężenia cholesterolu całkowitego powiązany z wyższym BMI oraz mniejsze stężenie HDL są obserwowane u osób o genotypie GG [87]. W badaniach przeprowadzonych wśród mieszkańców wschodnich części Azji stosunek LDL/HDL jest istotnie zwiększony u osób o genotypie GG, co sugeruje zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [48]. Natomiast badania wśród młodych Japończyków wskazują, że to heterozygoty AG mają najwyższe BMI w odniesieniu do osób o pozostałych genotypach [75].

Mimo licznych badań wykazujących związek polimorfizmu A-3826G z zespołem metabolicznym, są również



Ryc. 4. Schemat genu *UCP1* z zaznaczonym regionem promotorowym oraz 6 egzonami. Strzałkami zaznaczono opisywane polimorfizmy z uwzględnieniem regionu, w którym się znajdują

Tabela 1. Podsumowanie doniesień literaturowych dotyczących związku polimorfizmów genów *UCP1* i *β3-AR* z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego lub zaburzeń prowadzących do rozwoju tego schorzenia.

Polimorfizm	Badana populacja	Charakterystyka	Wyniki	Ref.
A-3826G	populacja kanadyjska (263 osoby)	BMI, procentowa zawartość tłuszczu w organizmie oraz tkanki tłuszczowej podskórnej	udowodnienie istnienia polimorfizmu A-3826G genu UCP	[80]
A-3826G Trp64Arg	populacja japońska (113 otyłych kobiet)	wiek, BMI, wskaźnik WHR, zawartość tkanki tłuszczowej	mniejsza podatność na redukcję masy ciała u osób z genotypem GG i mutacją Trp64Arg	[57]
A-3826G	populacja kaukaska (153 osoby chorobliwie otyłe)	BMI, biopsja tkanki tłuszczowej	zmniejszona ekspresja mRNA genu <i>UCP1</i> , występujący polimorfizm może wpływać na czynniki trans działające na gen <i>UCP1</i>	[24]
A-3826G Trp64Arg	populacja francuska (238 osób chorobliwie otyłych, 91 osób zdrowych)	przyrost masy ciała	allel G związany z dużym przyrostem masy ciała, otyłość wynika z występowania obu polimorfizmów	[15]
A-3826G	populacja hiszpańska (159 osób otyłych, 154 osoby zdrowych)	cechy związane z zespołem metabolicznym	allel G związany z większym BMI, większą procentową zawartością tłuszczu, wyższym ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym krwi	[30]
A-3826G	populacja hiszpańska (332 osoby)	BMI, WHR, stężenie glukozy, insuliny, leptyny we krwi, profil lipidowy,	częstsze występowanie allelu G w u osób otyłych, niż u osób z masą prawidłową ciała	[89]
A-3826G Trp64Arg	populacja japońska (214 mężczyzn)	BMI, insulinooporność	wyższe BMI u osób z allelem G, niż u osób bez tego allelu	[38]
A-3826G	populacja australijska (526 otyłych kobiet)	BMI, cukrzyca typu 2, stężenie glukozy i insuliny we krwi, profil lipidowy	allel G związany z wyższym BMI oraz większym poziomem glukozy we krwi niż w genotypie AA	[40]
A-3826G	populacja japońska (251 młodych mężczyzn)	BMI, poziom całkowitego cholesterolu, HDL, TG, stężenie glukozy we krwi, profil lipidowy	podwyższona masa ciała i BMI u osób z genotypem AG w stosunku do homozygot AA i GG	[75]
A-3826G	populacja polska (118 otyłych osób)	profil lipidowy, stężenie glukozy insuliny, leptyny we krwi	zwiększony poziom TG i zmniejszony poziom HDL oraz insuliny u osób z genotypem GG	[51]
A-3826G Trp64Arg	populacja francuska (163 osoby z nadwagą)	BMI, masa ciała na początku badań i po 2,5 miesiącach	występowanie polimorfizmu związane z trudnościami ze zmniejszeniem masy ciała Trp64Arg <i>β3-AR</i> – brak związku	[31]
A-3826G	populacja turecka (271 osób)	BMI, ciśnienie krwi, stężenie glukozy we krwi, profil lipidowy	genotyp GG związany z podwyższonym BMI i zwiększonym poziomem cholesterolu	[87]
A-3826G Trp64Arg	populacja niemiecka (1020 osób)	BMI, cukrzyca typu 2, poziom glukozy we krwi, profil lipidowy	brak związku	[95]
A-3826G	populacja szwedzka (674 osoby otyłe, 311 osób zdrowych)	otyłość	brak związku	[32]
A-3826G	populacja duńska (379 osób)	otyłość, wskaźnik WHR, insulinooporność, stężenie glukozy we krwi, profil lipidowy	brak związku	[105]
A-3826G Trp64Arg	populacja fińska (72 osoby z cukrzycą typu 2, 123 osoby zdrowe)	BMI, stężenie glukozy i insuliny we krwi, ciśnienie krwi	brak związku	[99]



A-3826G Trp64Arg	populacja japońska (3013 osób)	ogólne badania zdrowotne, BMI, WHR, analiza tkanki tłuszczowej trzewnej (badania wykonywano w zależności od pory roku – sezon zimowy i letni)	wpływ polimorfizmu genu UCP1 na nadmierne gromadzenie się tkanki tłuszczowej trzewnej czego przyczyną jest zwiększona aktywność BAT w próbach pobranych w miesiącach zimnych	[76]
A-1766G	populacja koreańska 387 kobiet otyłych	wskaźnik WHR, BMI, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej	wpływ allelu G na podwyższony wskaźnik WHR, BMI oraz zawartość tkanki tłuszczowej	[52]
Ala64Thr Met229Leu	populacja niemiecka (293 dzieci otyłych, 134 dzieci zdrowych)	BMI, otyłość	występowanie polimorfizmów związane z ryzykiem pojawienia się otyłości we wczesnych latach życia	[35]
A-3826G, A-1766G Ala64Thr	populacja koreańska (1593 osób po udarze mózgu, 587 osób zdrowych)	parametry antropometryczne, poziom glukozy, TG, HDL w surowicy	związek polimorfizmów A-3826G oraz A-1766G z pojawieniem się otyłości, występowaniem cukrzycy typu 2, polimorfizmy mogą stanowić marker do wykrywania chorób metabolicznych	[68]
A-3826G Ala64Thr	populacja niemiecka (162 osoby)	BMI, wiek, tolerancja glukozy, WHR, ciśnienie krwi	występowanie polimorfizmu Ala64Thr związane z wyższym wskaźnikiem WHR i występowaniem cukrzycy typu 2 (wpływ ten zaobserwowano u kobiet)	[42]
A-3826G			A-3826G – brak związku	
A-1766G Ala64Thr	populacja koreańska (453 otyłych kobiet)	dystrybucja tłuszczu w organizmie	A-1766G – zależność zwiększonej masy tłuszczowej ciała od występowania polimorfizmu Ala64Thr – zależność mniejszej ilości tkanki tłuszczowej, niższego WHR od występowania polimorfizmu	[98]
A-3826G Met229Leu	populacja indyjska (812 osób z cukrzycą typu 2, 990 osób zdrowych)	cukrzyca typu 2	wpływ występowania obu polimorfizmów na ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2	[107]
Met229Leu	populacja japońska (320 osób z cukrzycą typu 2, 250 osób zdrowych)	cukrzyca typu 2, BMI, wiek	wpływ mutacji na rozwój cukrzycy typu 2	[72]
Trp64Arg	-	spoczynkowe tempo metabolizmu (RMR), poziom aktywności fizycznej, całkowity wydatek energetyczny	RMR niższe w homozygotach Arg64 niż Trp64	[109]
Trp64Arg	populacja japońska (199 osób)	2-godzinna ekspozycja na zimno, poziom tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej w okolicach brzucha	wpływ występowania obu polimorfizmów na zależną od wieku aktywność BAT (nadmierne gromadzenie się tkanki tłuszczowej)	[114]
Trp64Arg	populacja fińska (170 otyłych kobiet)	spoczynkowe tempo metabolizmu (RMR), utrata masy pod wpływem diety	brak związku	[29]
Trp64Arg	18 prób tłuszczu całkowitego pobranego z sieci większej podczas histerektomii	-	polimorfizm Trp64Arg β3-AR związany z obniżoną aktywnością lipolityczną	[103]
Trp64Arg	populacja japońska (86 osób)	BMI, wiek, wzrost, rozkład tłuszczu i utlenianie węglowodanów podczas spoczynku i wysiłku fizycznego	wpływ polimorfizmu Trp64Arg β3-AR na obniżenie tempa metabolizmu tłuszczu zarówno podczas spoczynku jak i podczas wysiłku fizycznego	[73]
Trp64Arg	populacja japońska (88 otyłych kobiet, 100 kobiet zdrowych)	masa ciała początkowa oraz po zastosowaniu diety i ćwiczeń, BMI, wskaźnik WHR,	obecność mutacji związana z obniżeniem RMR i trudnościami ze zmniejszeniem masy ciała	[115]
Trp64Arg	populacja kanadyjska (522 osoby) populacja szwedzka (385 otyłych kobiet)	ogólne badania zdrowotne, BMI, WHR, % zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie	brak związku	[33]
Trp64Arg	populacja australijska (686 osób starszych)	masa ciała, BMI, ciśnienie krwi	większa masa ciała i wyższe BMI u kobiet posiadających mutację w stosunku do kobiet homozygotycznych u mężczyzn – brak związku	[65]
Trp64Arg	populacja japońska (36 osób)	analiza składu ciała, informacje dotyczące diety, historii rodziny, stylu życia	brak związku – otyłość wynika z braku aktywności fizycznej	[93]

doniesienia niepotwierdzające tej tezy. Niezależne badania wśród populacji duńskiej, szwedzkiej, polskiej oraz niemieckiej nie wykazały wpływu opisywanego polimorfizmu na występowanie otyłości [32,51,95,104]. Pojawiają się również badania, które nie wykazały wpływu żadnego z genotypów polimorfizmu A-3826G na ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 [38,89,95,99,105].

Jednym z głównych czynników wpływających na zwiększoną aktywność BAT jest niska temperatura. W okresie zimowo-wiosennym trzewna tkanka tłuszczowa zwiększa się, co tłumaczy się zmniejszoną aktywnością fizyczną oraz większym spożyciem pokarmów w tym okresie [47]. W badaniach przeprowadzonych przez zespół Nakayama wykazano, że u osób z allelem G dochodzi do zmniejszonej aktywności BAT, co powoduje gromadzenie się tłuszczu. Natomiast w sezonie letnim ekspresja UCP1 jest zmniejszona. Okazuje się wówczas, że obecność polimorfizmu A-3826G nie wpływa znacząco na gromadzenie się tkanki tłuszczowej [76]. W świetle tych doniesień wydaje się, że jedną z przyczyn niejednoznacznych wyników badań opisywanych w literaturze może być brak uwzględnienia warunków temperaturowych (wpływu pór roku) na aktywność BAT. Istotne jest również zwrócenie uwagi, że obserwowane różnice w uzyskanych wynikach mogą być spowodowane strefą klimatyczną, w której badania zostały przeprowadzone.

Ponadto stwierdzono, że redukcja tkanki tłuszczowej z udziałem BAT jest widoczna z pewnym opóźnieniem. Dlatego badania wykonane w miesiącu doświadczalnym i kolejnym różnią się od siebie [76].

Istotnym elementem, który należy wziąć pod uwagę są populacyjne różnice w częstości występowania genotypów. Częstość genotypu GG jest dwukrotnie wyższa w populacji azjatyckiej w porównaniu z rasą kaukaską, co może mieć wpływ na odmienne wyniki uzyskiwane w badaniach różnych populacji [48].

POLIMORFIZM A-1766G W REJONIE PROMOTOROWYM GENU UCP1

Polimorfizm A-1766G (rs3811791), w którym następuje zamiana adeniny na guaninę znajduje się w pozycji – 1766 od miejsca startu transkrypcji genu UCP1 oraz około 2 kb od polimorfizmu A-3826G [52]. Sugeruje się, że polimorfizm A-1766G występuje w regionie genu bogatym w czynniki regulujące transkrypcję genu, jednak aby potwierdzić tę hipotezę potrzebne są dodatkowe badania [52].

Wykazano w populacji koreańskiej, że osoby posiadające genotypy AG oraz GG w A-1766G charakteryzują się istotnie wyższym wskaźnikiem WHR (stosunek obwodu tali do obwodu bioder, który świadczy o otyłości brzusznej), BMI, zwiększoną masą, czy większą masą tkanki tłuszczowej w stosunku do homozygot AA [52,98].

W tych samych badaniach [52] zwrócono również uwagę na wzajemne oddziaływanie między polimorfizmami

A-1766G oraz A-3826G. Ze względu na ich występowanie w tym samym regionie genu (promotorze) analizowano trzy haplotypy: G-G, G-A, A-A (haplotyp A-G, w którym G pochodzi od polimorfizmu A-1766G występuje zbyt rzadko, by brać go pod uwagę w analizie). Osoby posiadające haplotyp G-G wykazywały największą procentową ilość trzewnej tkanki tłuszczowej. Natomiast osoby z haplotypem G-A, w którym allel G pochodzi od polimorfizmu A-3826G, również wykazują zwiększoną procentową ilość trzewnej tkanki tłuszczowej, jednak mniejszą w stosunku do haplotypu G-G. Wykazany wzajemny związek między polimorfizmami może częściowo wyjaśniać zróżnicowane wyniki badań prowadzonych nad polimorfizmem A-3826G [52]. Wydaje się, że badania powinny obejmować kilka polimorfizmów jednocześnie, aby uzyskać pełniejsze pokrycie genu i bardziej jednoznaczne wyniki.

Badania przeprowadzone przez zespół Kima oraz Shina [52,98] wykazują, że polimorfizm A-1766G istotnie wpływa na gospodarkę tłuszczową oraz zaburzenia w jej akumulacji. Wymagane są natomiast dalsze badania, aby potwierdzić tę tezę, również wśród innych populacji, w tym europejskiej.

POLIMORFIZM Ala64Thr W EKSONIE 2 GENU UCP1

Mutacja punktowa, w której następuje zamiana G na A, znajduje się na +1068 pozycji w eksonie 2 genu UCP1. W białku następuje wówczas zamiana alaniny w pozycji 64 na treoninę. Badania wykazały związek tego polimorfizmu z otyłością trzewną, większym BMI oraz opornością na insulinę [35,74]. W populacji niemieckiej wykazano, że zamiana alaniny na treoninę w pozycji 64 jest związana ze wzrostem wskaźnika WHR oraz zwiększoną akumulacją tłuszczów u kobiet [42]. Jednak badania przeprowadzone wśród Kóreanek nie potwierdziły tych zależności, a wręcz przeciwnie, wykazano zmniejszoną ilość tkanki tłuszczowej oraz niższe WHR u kobiet posiadających treoninę [98]. Brak związku tego polimorfizmu z występowaniem zaburzeń metabolizmu wykazały badania przeprowadzone w grupie pacjentów po udarze mózgu [68].

Nieliczne badania i rozbieżność w wynikach sugerują, że wpływ tego polimorfizmu na funkcję białka nie jest jeszcze szczegółowo zbadany i pozostaje niejasny.

POLIMORFIZM Met229Leu W EKSONIE 5 GENU UCP1

Polimorfizm Met229Leu w eksonie 5 białka UCP1 (rs2270565) fenotypowo przejawia się zastąpieniem metioniny przez leucynę w strukturze białka. Badania dotyczące tego polimorfizmu są nieliczne [35,72,107].

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym, mających na celu zbadanie wpływu zamiany metioniny na treoninę w białku UCP1, nie zaobserwowano wystąpienia różnic funkcjonalnych przy takiej zamianie aminokwasu [72].

Badania przeprowadzone przez Hamanna i wsp. w grupie dzieci i młodzieży w populacji niemieckiej, nie



wykazały związku polimorfizmu Met229Leu z podatnością na występowanie otyłości [35].

Prace przeprowadzone przez Moriego i wsp. wśród chorych na cukrzycę typu 2 oraz w grupie kontrolnej wskazywały, że chorzy częściej posiadają genotyp Met/Leu oraz Leu/Leu w porównaniu do osób zdrowych, co sugeruje związek tego polimorfizmu z ryzykiem zachorowania na to schorzenie [72]. Natomiast, wyniki przedstawione przez Vimalleswaran i wsp. nie wykazały wpływu tego polimorfizmu na wystąpienie podatności na cukrzycę typu 2, wykazano jednak że w połączeniu z innymi polimorfizmami, Met229Leu jako część haplotypu, istotnie wpływa na ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2, mimo iż poszczególne polimorfizmy nie wykazały takiego związku [107].

POLIMORFIZM TRP64ARG GENU RECEPTORA β 3-ADRENERGICZNEGO (β 3-AR)

Podobnie jak UCP1, receptor β 3-adrenergiczny (β 3-AR) jest ekspresjonowany w BAT (a także w WAT). Jego zwiększona stymulacja wpływa pozytywnie na ekspresję UCP1, zwiększając termogenezę. Odgrywa on istotną rolę w indukcji lipolizy i regulacji homeostazy energii [48]. Polimorfizm Trp64Arg jest związany z występowaniem otyłości oraz z zaburzeniami sekrecji insuliny w różnych populacjach [48]. Częstość występowania tego polimorfizmu (rs4994) jest relatywnie wysoka u Japończyków i została powiązana z częstszym występowaniem cukrzycy typu 2 [109].

W niektórych pracach wykazano synergiczne działanie polimorfizmu A-3826G oraz Trp64Arg, co zwiększa efekt wywoływany przez pojedyncze polimorfizmy i znacząco wpływa na zmniejszenie tempa metabolizmu [15,99]. Obecność tych polimorfizmów jest ujemnie skorelowana z aktywnością BAT wśród dorosłych Japończyków [114]. Wpływa na zwiększenie masy ciała, mniejsze tempo metabolizmu i problemy ze schudnięciem [15,29,57]. Badania w grupie mężczyzn populacji japońskiej dotyczące polimorfizmu A-3826G wykazały, że polimorfizm ten jest słabo skorelowany z występowaniem otyłości, a mutacja receptora β 3-AR nieznacznie wpływa na stężenie triglicerydów we krwi [38]. Podobny brak efektu wykazały badania wśród rasy kaukaskiej [95]. Trudno zatem na podstawie obecnego stanu wiedzy wyciągnąć jednoznaczne wnioski.

Sam polimorfizm Trp64Arg w genie β 3-AR jest związany ze zmniejszonym utlenianiem tłuszczów. Ćwiczenia u osób zdrowych powodują zwiększenie utleniania lipidów, przez sprawną cyrkulację katecholamin, które są odpowiedzialne za ułatwienie lipolizy w WAT. Proces jest inicjowany przez sygnały pochodzące od β 3-AR. Zwiększona lipoliza powoduje uwolnienie wolnych kwasów tłuszczowych i przeniesienie energii do mięśni szkieletowych [69]. Substytucja tryptofanu na argininę zmniejsza wewnątrzkomórkowy poziom cAMP, stymulowanego przez katecholaminy. Osłabia to aktywność lipazy, zmniejsza lipolizę i termogenezę [103].

Badania przeprowadzone w populacji japońskiej wykazały, że do wykorzystania energii zmagazynowanej w postaci lipidów potrzeba długotrwałych ćwiczeń w przypadku braku argininy w miejscu 64 [73]. Należy również zwrócić uwagę, że ekspresja β 3-AR jest czterokrotnie wyższa w tkance tłuszczowej trzewnej niż podskórnej [41]. Ponieważ u mężczyzn dominuje otyłość powiązana głównie z pierwszym rodzajem tkanki tłuszczowej, natomiast u kobiet drugim, prawdopodobnie polimorfizm Trp64Arg będzie miał większe znaczenie u mężczyzn [73].

Badania przeprowadzone przez zespół Yoshidy wykazały, że homozygoty z obecną substytucją tryptofanu na argininę oraz heterozygoty polimorfizmu Trp64Arg w genie β 3-AR spalają 200 kcal dziennie mniej w porównaniu do homozygot posiadających w tym samym miejscu tryptofan [115].

Część badań nie wykazuje jednak związku polimorfizmu w genie β 3-AR z problemami metabolicznymi [33,65], sugerując większe znaczenie braku aktywności fizycznej wśród osób otyłych i z cukrzycą niż skłonności genetyczne [93]. Potrzebne są dalsze badania, aby określić jednoznaczny wpływ tego polimorfizmu na otyłość i choroby z nią powiązane.

WNIOSKI

Liczba osób dotkniętych chorobami układu sercowo-naczyniowego na świecie jest alarmująca. Za przyczynę rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego uważa się przede wszystkim otyłość oraz cukrzycę typu 2.

Obecnie leczenie nadwagi i otyłości koncentruje się na opracowaniu odpowiednio zbilansowanej diety oraz zwiększeniu zużycia energii przez wzmoczony wysiłek fizyczny. Wykazanie, że nieprawidłowy metabolizm brunatnej tkanki tłuszczowej i zaburzone funkcje termogenezy prowadzą do otyłości wśród myszy, skierowało uwagę na możliwość wykorzystania aktywacji BAT w leczeniu otyłości u ludzi.

Bardzo ważna wydaje się beżowa tkanka tłuszczowa, która powstaje w wyniku ekspresji odpowiednich genów, w tym genu białka UCP1 w dojrzałej białej tkance tłuszczowej. Zdolność do transdiferencjacji WAT w BAT umożliwia zmianę stosunku niekorzystnych adipocytów białego tłuszczu do adipocytów brunatnej tkanki tłuszczowej, odpowiedzialnej głównie za proces termogenezy. Wydaje się, że beżowa tkanka tłuszczowa może zastąpić funkcję BAT w przypadku jej nieobecności. Sugeruje się również, że ze względu na aktywację tej grupy komórek czynnikami, które nie prowadzą do aktywacji UCP1 przez szlak receptorów adrenergicznych, beżowe komórki mogą stanowić zupełnie odrębną klasę komórek tłuszczowych i mogą również pełnić nieznane dotychczas funkcje w organizmie. Dlatego procesy brązowienia oraz różnicowania adipocytów WAT w beżowe komórki tłuszczowe są obecnie intensywnie badane.

Głównym markerem BAT oraz białkiem odpowiedzialnym za bezdrżeniową termogenezę jest UCP1. Wydaje się, że jego prawidłowe funkcjonowanie jest niezbędne do zachowania równowagi metabolicznej i odpowiedniej masy ciała, czy stężenia glukozy. Badanie zmienności genu *UCP1* związanej z zaburzoną ekspresją i/lub funkcją białka, może określić genetyczne podłoże otyłości i przyczynić się do poszerzenia wiedzy na temat zespołu metabolicznego.

Przeprowadzono wiele badań nad związkiem polimorfizmów z podatnością na otyłość i cukrzycę typu 2. W wielu pracach wykazano związek polimorfizmów: A-3826G, A-1766G, Met229Leu oraz Ala64Thr ze zmniejszoną ekspresją białka UCP1, zwiększonym BMI, niekorzystnym stosunkiem LDL/HDL, zwiększonym stężeniem glukozy. Zdecydowana większość badań została jednak przeprowadzona w populacji azjatyckiej. Kilku polimorfizmów DNA nie analizowano dotąd w populacjach

europejskich. Niektóre badania przeprowadzone wśród Europejczyków nie wykazały związku otyłości, czy cukrzycy typu 2 ze zmianami w genie *UCP1*. Jednak badania te zostały przeprowadzone w stosunkowo niewielkiej liczbie osób.

Otyłość, czy cukrzyca typu 2 są chorobami o wieloczynnikowej etiologii, w których podatność genetyczna odgrywa dużą rolę. Część badań wskazuje na synergistyczny wpływ kilku polimorfizmów DNA: A-3826G w *UCP1* oraz Trp64Arg w genie receptora β -adrenergicznego, związek dwóch polimorfizmów DNA w promotorze genu *UCP1*: A-3826G oraz A-1766G. Wzajemne oddziaływania między polimorfizmami mogą wyjaśnić kwestię skrajnie różnych wyników otrzymanych w niezależnych badaniach oraz pogłębić omawiany temat. Pełne wyjaśnienie wpływu genetycznej zmienności *UCP1* na ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego wymaga jednak dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Arciero P.J., Gentile C.L., Martin-Pressman R., Ormsbee M.J., Everett M., Zwicky L., Steele C.A.: Increased dietary protein and combined high intensity aerobic and resistance exercise improves body fat distribution and cardiovascular risk factors. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, 2006; 16: 373-392
- [2] Azzu V., Brand M.D.: The on-off switches of the mitochondrial uncoupling proteins. *Trends Biochem. Sci.*, 2010; 35: 298-307
- [3] Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.: Fosforylacja oksydacyjna, *Biochemia*. red. Szwedzka-Kulińska Z., Jarmołowski A., Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009; 530-533
- [4] Bostrom P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Bostrom E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Hojlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M.: A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012; 481: 463-468
- [5] Brand M.D., Affourtit C., Esteves T.C., Green K., Lambert A.J., Miwa S., Pakay J.L., Parker N.: Mitochondrial superoxide: production, biological effects, and activation of uncoupling proteins. *Free Radic. Biol. Med.*, 2004; 37: 755-767
- [6] Brondani L.A., Assmann T.S., Duarte G.C., Gross J.L., Canani L.H., Crispim D.: The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2012; 56: 215-225
- [7] Cannon B., Nedergaard J.: Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.*, 2004; 84: 277-359
- [8] Carey D.G.: Abdominal obesity. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1998; 9: 35-40
- [9] Carey V.J., Walters E.E., Colditz G.A., Solomon C.G., Willett W.C., Rosner B.A., Speizer F.E., Manson J.E.: Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1997; 145: 614-619
- [10] Cassard-Doulcier A.M., Bouillaud F., Chagnon M., Gelly C., Dionne F.T., Oppert J.M., Bouchard C., Chagnon Y., Ricquier D.: The Bcl I polymorphism of the human uncoupling protein (ucp) gene is due to a point mutation in the 5'-flanking region. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996; 20: 278-279
- [11] Castro J.P., El-Atat F.A., McFarlane S.I., Aneja A., Sowers J.R.: Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2003; 5: 393-401
- [12] Cederberg A., Gronning L.M., Ahren B., Tasken K., Carlsson P., Enerback S.: *FOXC2* is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance. *Cell*, 2001; 106: 563-573
- [13] Chechi K., Carpentier A.C., Richard D.: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2013; 24: 408-420
- [14] Chicco A.J., Sparagna G.C.: Role of cardiolipin alterations in mitochondrial dysfunction and disease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2007; 292: C33-C44
- [15] Clement K., Ruiz J., Cassard-Doulcier A.M., Bouillaud F., Ricquier D., Basdevant A., Guy-Grand B., Froguel P.: Additive effect of A \rightarrow G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the β -adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996; 20: 1062-1066
- [16] Cypess A.M., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A.B., Kuo F.C., Palmer E.L., Tseng Y.H., Doria A., Kolodny G.M., Kahn C.R.: Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 1509-1517
- [17] Dalgaard L.T., Pedersen O.: Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia*, 2001; 44: 946-965
- [18] Del Mar Gonzales-Barroso M., Ricquier D., Cassard-Doulcier A.M.: The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. *Obes. Rev.*, 2000; 1: 61-72
- [19] Du Y., Meng Q., Zhang Q., Guo F.: Isoleucine or valine deprivation stimulates fat loss via increasing energy expenditure and regulating lipid metabolism in WAT. *Amino Acids*, 2012; 43: 725-734
- [20] Ehtay K.S.: Mitochondrial uncoupling proteins – what is their physiological role? *Free Radic. Biol. Med.*, 2007; 43: 1351-1371
- [21] Ehtay K.S., Esteves T.C., Pakay J.L., Jekabsons M.B., Lambert A.J., Portero-Otin M., Pamplona R., Vidal-Puig A.J., Wang S., Roebuck S.J., Brand M.D.: A signalling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. *EMBO J.*, 2003; 22: 4103-4110
- [22] Ehtay K.S., Roussel D., St-Pierre J., Jekabsons M.B., Cadenas



- S., Stuart J.A., Harper J.A., Roebuck S.J., Morrison A., Pickering S., Clapham J.C., Brand M.D.: Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature*, 2002; 415: 96-99
- [23] Elbein S.C., Hasstedt S.J., Wegner K., Kahn S.E.: Heritability of pancreatic β -cell function among nondiabetic members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 1398-1403
- [24] Esterbauer H., Oberkofler H., Liu Y.M., Breban D., Hell E., Krempler F., Patsch W.: Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects: the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus. *J. Lipid Res.*, 1998; 39: 834-844
- [25] Fedorenko A., Lishko P.V., Kirichok Y.: Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*, 2012; 151: 400-413
- [26] Fisher M.: Cardiometabolic disease: the new challenge? *Pract. Diab. Int.*, 2006; 23: 95-97
- [27] Fisher F.M., Maratos-Flier E.: Stress heats up the adipocyte. *Nat. Med.*, 2013; 19: 17-18
- [28] Fisler J.S., Warden C.H.: Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutr. Metab.*, 2006; 3: 38
- [29] Fogelholm M., Valve R., Kukkonen-Harjula K., Nenonen A., Hakkarainen V., Laakso M., Uusitupa M.: Additive effects of the mutations in the β 3-adrenergic receptor and uncoupling protein-1 genes on weight loss and weight maintenance in Finnish women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 4246-4250
- [30] Forga L., Corbalan M., Marti A., Fuentes C., Martinez-Gonzalez M.A., Martinez A.: Influence of the polymorphism 03826 A \rightarrow G in the UCP1 gene on the components of metabolic syndrome. *An. Sist. Sanit. Navar.*, 2003; 26: 231-236
- [31] Fumeron F., Durack-Bown I., Betoulle D., Cassard-Doulcier A.M., Tuzet S., Bouillaud F., Melchior J.C., Ricquier D., Apfelbaum M.: Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and β 3 adrenoceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996; 20: 1051-1054
- [32] Gagnon J., Lago F., Chagnon Y.C., Perusse L., Naslund I., Lissner L., Sjostrom L., Bouchard C.: DNA polymorphism in the uncoupling protein 1 (UCP1) gene has no effect on obesity related phenotypes in the Swedish Obese Subjects cohorts. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1998; 22: 500-505
- [33] Gagnon J., Mauriege P., Roy S., Sjostrom D., Chagnon Y.C., Dionne F.T., Oppert J.M., Perusse L., Sjostrom L., Bouchard C.: The Trp64Arg mutation of the β 3 adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec Family Study and Swedish Obese Subjects cohorts. *J. Clin. Invest.*, 1996; 98: 2086-2093
- [34] Haines T.H.: A new look at Cardiolipin. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1788: 1997-2002
- [35] Hamann A., Tafel J., Busing B., Munzberg H., Hinney A., Mayer H., Siegfried W., Ricquier D., Greten H., Hebebrand J., Matthaei S.: Analysis of the uncoupling protein-1 (UCP1) gene in obese and lean subjects: identification of four amino acid variants. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1998; 22: 939-941
- [36] Hasek B.E., Stewart L.K., Henagan T.M., Boudreau A., Lenard N.R., Black C., Shin J., Huypens P., Malloy V.L., Plaisance E.P., Krajcik R.A., Orentreich N., Gettys T.W.: Dietary methionine restriction enhances metabolic flexibility and increases uncoupled respiration in both fed and fasted states. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010; 299: R728-R739
- [37] Hasstedt S.J., Hoffman M., Leppert M.F., Elbein S.C.: Recessive inheritance of obesity in familial non-insulin-dependent diabetes mellitus, and lack of linkage to nine candidate genes. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997; 61: 668-677
- [38] Hayakawa T., Nagai Y., Taniguchi M., Yamashita H., Takamura T., Abe T., Nomura G., Kobayashi K.: Phenotypic characterization of the β 3-adrenergic receptor mutation and the uncoupling protein 1 polymorphism in Japanese men. *Metabolism*, 1999; 48: 636-640
- [39] Heaton J.M.: The distribution of brown adipose tissue in the human. *J. Anat.*, 1972; 112: 35-39
- [40] Heilbronn L.K., Kind K.L., Pancewicz E., Morris A.M., Noakes M., Clifton P.M.: Association of -3826 G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women. *Diabetologia*, 2000; 43: 242-244
- [41] Hellmer J., Marcus C., Sonnenfeld T., Arner P.: Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75: 15-20
- [42] Herrmann S.M., Wang J.G., Staessen J.A., Kertmen E., Schmidt-Petersen K., Zidek W., Paul M., Brand E.: Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio. *J. Mol. Med.*, 2003; 81: 327-332
- [43] Herskind A.M., McGue M., Sorensen T.I., Harvald B.: Sex and age specific assessment of genetic and environmental influences on body mass index in twins. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996; 20: 106-113
- [44] Himms-Hagen J., Desautels M.: A mitochondrial defect in brown adipose tissue of the obese (ob/ob) mouse: reduced binding of purine nucleotides and a failure to respond to cold by an increase in binding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1978; 83: 628-634
- [45] Hoang T., Smith M.D., Jelokhani-Niaraki M.: Expression, folding, and proton transport activity of human uncoupling protein-1 (UCP1) in lipid membranes: evidence for associated functional forms. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 36244-36258
- [46] Hoang T., Smith M.D., Jelokhani-Niaraki M.: Toward understanding the mechanism of ion transport activity of neuronal uncoupling proteins UCP2, UCP4, and UCP5. *Biochemistry*, 2012; 51: 4004-4014
- [47] Iwata K., Iwasa M., Nakatani T., Yano Y., Mifujii-Moroka R., Hara N., Akamatsu M., Ishidome M., Takei Y.: Seasonal variation in visceral fat and blood HbA1c in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2012; 96: e53-e54
- [48] Jia J.J., Tian Y.B., Cao Z.H., Tao L.L., Zhang X., Gao S.Z., Ge C.R., Lin Q.Y., Jois M.: The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Mol. Biol. Rep.*, 2010; 37: 1513-1522
- [49] Kajimura S., Saito M.: A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.*, 2014; 76: 225-249
- [50] Keipert S., Jastroch M.: Brite/beige fat and UCP1 – is it thermogenesis? *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1837: 1075-1082
- [51] Kiec-Wilk B., Wybranska I., Malczewska-Malec M., Leszczynska-Golabek L., Partyka L., Niedbal S., Jabrocka A., Dembinska-Kiec A.: Correlation of the -3826A >G polymorphism in the promoter of the uncoupling protein 1 gene with obesity and metabolic disorders in obese families from southern Poland. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2002; 53: 477-490
- [52] Kim K.S., Cho D.Y., Kim Y.J., Choi S.M., Kim J.Y., Shin S.U., Yoon Y.S.: The finding of new genetic polymorphism of UCP-1 A-1766G and its effects on body fat accumulation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1741: 149-155
- [53] Klaus S., Casteilla L., Bouillaud F., Ricquier D.: The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. *Int. J. Biochem.*, 1991; 23: 791-801
- [54] Klaus S., Ely M., Encke D., Heldmaier G.: Functional assessment of white and brown adipocyte development and energy metabolism in cell culture. Dissociation of terminal differentiation and thermogenesis in brown adipocytes. *J. Cell Sci.*, 1995; 108: 3171-3180
- [55] Klingenberg M.: Cardiolipin and mitochondrial carriers. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1788: 2048-2058
- [56] Klingenberg M.: Uncoupling proteins – how do they work and how are they regulated. *IUBMB Life*, 2001; 52: 175-179

- [57] Kogure A., Yoshida T., Sakane N., Umekawa T., Takakura Y., Kondo M.: Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and β 3-adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese. *Diabetologia*, 1998; 41: 1399
- [58] Koh Y.J., Park B.H., Park J.H., Han J., Lee I.K., Park J.W., Koh G.Y.: Activation of PPAR γ induces profound multilocularization of adipocytes in adult mouse white adipose tissues. *Exp. Mol. Med.*, 2009; 41: 880-895
- [59] Kopelman P.G.: Obesity as a medical problem. *Nature*, 2000; 404: 635-643
- [60] Kozak L.P., Harper M.E.: Mitochondrial uncoupling proteins in energy expenditure. *Annu. Rev. Nutr.*, 2000; 20: 339-363
- [61] Kozak L.P., Anunciado-Koza R.: UCP1: its involvement and utility in obesity. *Int. J. Obes.*, 2008; 32, Suppl. 7: S32-S38
- [62] Kramarova T.V., Shabalina I.G., Andersson U., Westerberg R., Carlberg I., Houstek J., Nedergaard J., Cannon B.: Mitochondrial ATP synthase levels in brown adipose tissue are governed by the c-Fo subunit P1 isoform. *FASEB J.*, 2008; 22: 55-63
- [63] Krauss S., Zhang C.Y., Lowell B.B.: The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2005; 6: 248-261
- [64] Kuhn E., Binart N., Lombes M.: Brown, white, beige: the color of fat and new therapeutic perspectives for obesity. *Ann. Endocrinol.*, 2012; 73, Suppl. 1: S2-S8
- [65] Kurabayashi T., Carey D.G., Morrison N.A.: The β 3-adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women. Effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure, and reproductive history in an elderly Australian population. *Diabetes*, 1996; 45: 1358-1363
- [66] Lean M.E.: Brown adipose tissue in humans. *Proc. Nutr. Soc.*, 1989; 48: 243-256
- [67] Lidell M.E., Betz M.J., Dahlqvist L.O., Heglund M., Elander L., Slawik M., Mussack T., Nilsson D., Romu T., Nuutila P., Virtanen K.A., Beuschlein F., Persson A., Borga M., Enerback S.: Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat. Med.*, 2013; 19: 631-634
- [68] Lim J.H., Ko M.M., Moon T.W., Cha M.H., Lee M.S.: Association of the UCP-1 single nucleotide polymorphism A-3826G with the dampness-phlegm pattern among Korean stroke patients. *BMC Complement. Altern. Med.*, 2012; 12: 180
- [69] Lonnqvist F., Krief S., Strosberg A.D., Nyberg S., Emorine L.J., Arner P.: Evidence for a functional β 3-adrenoceptor in man. *Br. J. Pharmacol.*, 1993; 110: 929-936
- [70] Manieri M., Murano I., Fianchini A., Brunelli A., Cinti S.: Morphological and immunohistochemical features of brown adipocytes and preadipocytes in a case of human hibernoma. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2010; 20: 567-574
- [71] Meyer C.W., Willershauser M., Jastroch M., Rourke B.C., Fromme T., Oelkrug R., Heldmaier G., Klingenspor M.: Adaptive thermogenesis and thermal conductance in wild-type and UCP1-KO mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010; 299: R1396-R1406
- [72] Mori H., Okazawa H., Iwamoto K., Maeda E., Hashiramoto M., Kasuga M.: A polymorphism in the 5' untranslated region and a Met229->Leu variant in exon 5 of the human UCP1 gene are associated with susceptibility to type II diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2001; 44: 373-376
- [73] Morita E., Taniguchi H., Sakaue M.: Trp64Arg polymorphism in β 3-adrenergic receptor gene is associated with decreased fat oxidation both in resting and aerobic exercise in the Japanese male. *Exp. Diabetes Res.*, 2009; 2009: 605139
- [74] Nagase T., Aoki A., Yamamoto M., Yasuda H., Kado S., Nishikawa M., Kugai N., Akatsu T., Nagata N.: Lack of association between the Trp64 Arg mutation in the β 3-adrenergic receptor gene and obesity in Japanese men: a longitudinal analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 1284-1287
- [75] Nakano T., Shinka T., Sei M., Sato Y., Umeno M., Sakamoto K., Nomura I., Nakahori Y.: A/G heterozygote of the A-3826G polymorphism in the UCP-1 gene has higher BMI than A/A and G/G homozygote in young Japanese males. *J. Med. Invest.*, 2006; 53: 218-222
- [76] Nakayama K., Miyashita H., Yanagisawa Y., Iwamoto S.: Seasonal effects of UCP1 gene polymorphism on visceral fat accumulation in Japanese adults. *PLoS One*, 2013; 8: e74720
- [77] Nedergaard J., Cannon B.: UCP1 mRNA does not produce heat. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1831: 943-949
- [78] Nicholls D.G., Locke R.M.: Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol. Rev.*, 1984; 64: 1-64
- [79] Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M.: Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.*, 2014; 35: 2929
- [80] Oppert J.M., Vohl M.C., Chagnon M., Dionne F.T., Cassard-Doulcier A.M., Ricquier D., Perusse L., Bouchard C.: DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1994; 18: 526-531
- [81] Ouellet V., Routhier-Labadie A., Bellemare W., Lakhali-Chaieb L., Turcotte E., Carpentier A.C., Richard D.: Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96: 192-199
- [82] Pfannenberger C., Werner M.K., Ripkens S., Stef I., Deckert A., Schmadl M., Reimold M., Haring H.U., Claussen C.D., Stefan N.: Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes*, 2010; 59: 1789-1793
- [83] Pfeiffer K., Gohil V., Stuart R.A., Hunte C., Brandt U., Greenberg M.L., Schagger H.: Cardiolipin stabilizes respiratory chain supercomplexes. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 52873-52880
- [84] Pischon T., Boeing H., Hoffmann K., Bergmann M., Schulze M.B., Overvad K., van der Schouw Y.T., Spencer E., Moons K.G., Tjønneland A., Halkjaer J., Jensen M.K., Stegger J., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C. i wsp.: General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 2105-2120
- [85] Plaisance E.P., Henagan T.M., Echlin H., Boudreau A., Hill K.L., Leonard N.R., Hasek B.E., Orentreich N., Gettys T.W.: Role of β -adrenergic receptors in the hyperphagic and hypermetabolic responses to dietary methionine restriction. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010; 299: R740-R750
- [86] Pownall M.E., Gustafsson M.K., Emerson C.P.Jr.: Myogenic regulatory factors and the specification of muscle progenitors in vertebrate embryos. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2002; 18: 747-783
- [87] Proenza A.M., Poissonnet C.M., Ozata M., Ozen S., Guran S., Palou A., Strosberg A.D.: Association of sets of alleles of genes encoding β 3-adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 93-100
- [88] Rajan S., Gupta A., Beg M., Shankar K., Srivastava A., Varshney S., Kumar D., Gaikwad A.N.: Adipocyte transdifferentiation and its molecular targets. *Differentiation*, 2014; 87: 183-192
- [89] Ramis J.M., Gonzalez-Sanchez J.L., Proenza A.M., Martinez-Larrad M.T., Fernandez-Perez C., Palou A., Serrano-Rios M.: The Arg64 allele of the β 3-adrenoceptor gene but not the -3826G allele of the uncoupling protein 1 gene is associated with increased leptin levels in the Spanish population. *Metabolism*, 2004; 53: 1411-1416
- [90] Ricquier D.: Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc. Nutr. Soc.*, 2005; 64: 47-52
- [91] Roman S., Agil A., Peran M., Alvaro-Galve E., Ruiz-Ojeda F.J., Fernandez-Vazquez G., Marchal J.A.: Brown adipose tissue and novel therapeutic approaches to treat metabolic disorders. *Transl. Res.*



2015; 165: 464-479

[92] Saely C.H., Geiger K., Drexel H.: Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, 2012; 58: 15-23

[93] Saitoh S., Shimoda T., Hamamoto Y., Nakaya Y., Nakajima S.: Correlations among obesity-associated gene polymorphisms, body composition, and physical activity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2015; 19: 66-71

[94] Saltiel A.R., Kahn C.R.: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001; 414: 799-806

[95] Schaffler A., Palitzsch K.D., Watzlawek E., Drobnik W., Schwer H., Scholmerich J., Schmitz G.: Frequency and significance of the A→G (-3826) polymorphism in the promoter of the gene for uncoupling protein-1 with regard to metabolic parameters and adipocyte transcription factor binding in a large population-based Caucasian cohort. *Eur. J. Clin. Invest*, 1999; 29: 770-779

[96] Schlame M., Towbin J.A., Heerdt P.M., Jehle R., DiMauro S., Blanck T.J.: Deficiency of tetralinoleoyl-cardiolipin in Barth syndrome. *Ann. Neurol.*, 2002; 51: 634-637

[97] Schulz T.J., Huang P., Huang T.L., Xue R., McDougall L.E., Townsend K.L., Cypess A.M., Mishina Y., Gussoni E., Tseng Y.H.: Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat. *Nature*, 2013; 495: 379-383

[98] Shin H.D., Kim K.S., Cha M.H., Yoon Y.: The effects of UCP-1 polymorphisms on obesity phenotypes among Korean female subjects. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 335: 624-630

[99] Sivenius K., Valve R., Lindi V., Niskanen L., Laakso M., Uusitupa M.: Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and β 3-adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 514-519

[100] Sorensen T.I., Price R.A., Stunkard A.J., Schulsinger F.: Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ*, 1989; 298: 87-90

[101] Souza B.M., Assmann T.S., Kliemann L.M., Gross J.L., Canani L.H., Crispim D.: The role of uncoupling protein 2 (UCP2) on the development of type 2 diabetes mellitus and its chronic complications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2011; 55: 239-248

[102] Ukropec J., Anunciado R.P., Ravussin Y., Hulver M.W., Kozak L.P.: UCP1-independent thermogenesis in white adipose tissue of cold-acclimated *Ucp1*^{-/-} mice. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 31894-31908

[103] Umekawa T., Yoshida T., Sakane N., Kogure A., Kondo M., Honjyo H.: Trp64Arg mutation of β 3-adrenoceptor gene deteriorates lipolysis induced by β 3-adrenoceptor agonist in human omental adipocytes. *Diabetes*, 1999; 48: 117-120

[104] Urhammer S.A., Fridberg M., Sorensen T.I., Echwald S.M., Andersen T., Tybjaerg-Hansen A., Clausen J.O., Pedersen O.: Studies of genetic variability of the uncoupling protein 1 gene in Caucasian subjects with juvenile-onset obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 4069-4074

[105] Urhammer S.A., Hansen T., Borch-Johnsen K., Pedersen O.: Studies of the synergistic effect of the Trp/Arg64 polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene and the -3826 A→G variant of the

uncoupling protein-1 gene on features of obesity and insulin resistance in a population-based sample of 379 young Danish subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 3151-3154

[106] van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommel J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J.: Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 1500-1508

[107] Vimalaswaran K.S., Radha V., Ghosh S., Majumder P.P., Rao N.R., Mohan V.: A haplotype at the UCP1 gene locus contributes to genetic risk for type 2 diabetes in Asian Indians (CURES-72). *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2010; 8: 63-68

[108] Vogler G.P., Sorensen T.I., Stunkard A.J., Srinivasan M.R., Rao D.C.: Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *Int. J. Obes. Relat Metab Disord.*, 1995; 19: 40-45

[109] Walston J., Andersen R.E., Seibert M., Hilfiker H., Beamer B., Blumenthal J., Poehlman E.T.: Arg64 β 3-adrenoceptor variant and the components of energy expenditure. *Obes. Res.*, 2003; 11: 509-511

[110] Wijers S.L., Saris W.H., van Marken Lichtenbelt W.D.: Recent advances in adaptive thermogenesis: potential implications for the treatment of obesity. *Obes. Rev.*, 2009; 10: 218-226

[111] Wójcik B.: Brunatna tkanka tłuszczowa u dorosłego człowieka: występowanie i funkcja. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 2011; 7: 34-40

[112] Wu J., Bostrom P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., Khandekar M., Virtanen K.A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., van Marken Lichtenbelt W.D., Hoeks J., Enerback S. i wsp.: Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 2012; 150: 366-376

[113] Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M., Okamoto-Ogura Y., Kamaya T., Kawai Y., Miyagawa M., Tsujisaki M., Saito M.: Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity*, 2011; 19: 1755-1760

[114] Yoneshiro T., Ogawa T., Okamoto N., Matsushita M., Aita S., Kamaya T., Kawai Y., Iwanaga T., Saito M.: Impact of UCP1 and β 3AR gene polymorphisms on age-related changes in brown adipose tissue and adiposity in humans. *Int. J. Obes.*, 2013; 37: 993-998

[115] Yoshida T., Sakane N., Umekawa T., Sakai M., Takahashi T., Kondo M.: Mutation of β 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet*, 1995; 346: 1433-1434

[116] Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937-952

[117] Zhang C., Rexrode K.M., van Dam R.M., Li T.Y., Hu F.B.: Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*, 2008; 117: 1658-1667

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.