

# 解偶联蛋白与肥胖及 2 型糖尿病发病的关系

万春玲<sup>1</sup>,张铁梅<sup>2</sup>,王 沥<sup>1</sup>,杨 泽<sup>2</sup>,金 锋<sup>1</sup>

(1. 中国科学院遗传与发育生物学研究所,北京,100101;

2. 卫生部北京医院,卫生部北京老年医学研究所老年医学重点实验室,北京,100730)

**摘要:**解偶联蛋白(UCPs)是线粒体内膜上的一种转运蛋白,它能够降低线粒体内膜上的质子梯度,使底物氧化和 ADP 磷酸化解偶联,减少 ATP 的产生。基于其功能,解偶联蛋白基因被视为肥胖病及 2 型糖尿病的重要候选基因。UCP 同系物过表达的遗传工程小鼠表现出对饮食导致的肥胖具有耐受性,同时 *UCP2* 基因 3'非翻译区的 45bp 插入/缺失以及 *UCP3* 基因 C-55T 多态与肥胖表型的相关性等研究结论支持这一假说。本文对 *UCP* 基因与多基因控制的肥胖病及 2 型糖尿病发病的相关研究进行综述和讨论。

**关键词:**解偶联蛋白;肥胖;2 型糖尿病;能量代谢;基因多态

中图分类号:R394

文献标识码:A

文章编号:0253-9772(2003)02-0211-10

## Role of Uncoupling Proteins in the Pathogenesis of Obesity and Type II Diabetes

WAN Chun-Ling<sup>1</sup>,ZHANG Tie-Mei<sup>2</sup>,WANG Li<sup>1</sup>,YANG Ze<sup>2</sup>,JIN Feng<sup>1</sup>

(1. Institute of Genetics and Developmental Biology,Chinese Academy of Sciences,Beijing 100101,China;

2. Beijing Institute of Geriatrics,Beijing Hospital,Key Laboratory of Geriatrics,

Ministry of Health of P. R. China,Beijing 100730,China)

**Abstract:**Uncoupling proteins (UCPs) are mitochondria carrier proteins, which are able to dissipate the proton gradient of the inner mitochondria membrane. The uncoupling procedure reduces the amount of ATP generated through an oxidation of fuels. Therefore,UCPs are suggested as candidate genes for human obesity or type II diabetes mellitus. Experimental evidences, that genetically engineered mice over expressing different UCP homologues were resistant to diet-induced obesity and 45bp insertion polymorphism in the *UCP2* 3'untranslated region and C-55T in *UCP3* promoter region were associated with obesity related phenotype,supported the hypothesis. The roles of *UCP* genes in polygenic obesity and type II diabetes are evaluated and discussed in this paper.

**Key words:**uncoupling proteins; type II diabetes mellitus; obesity; energy metabolism; gene polymorphism

肥胖的定义是机体内脂肪贮存过多。大量证据表明,肥胖对健康和长寿具有不良作用,1997 年世界卫生组织将肥胖明确宣布为疾病。

近年来,在肥胖病的研究中已经揭示了大量不同基因座的单基因效应,科学家们根据基因组比较学已经在人基因组上确定了与动物中获得的所有肥胖相关染色体位点相应的位置。2001 年 2 月,加拿大 Laval 大学 Louis Perusse 研究

小组发表了第七版人类肥胖基因图谱,人类全部染色体中仅 Y 染色体上没有与肥胖表型相关或连锁的位点,目前位点数目已超过 250 个<sup>[1]</sup>。在确定了的诸多肥胖相关基因中,解偶联蛋白同系物显得尤为重要。

人体在能量代谢方向与速率上的差异是造成体重不同的原因之一。无论是婴儿、儿童还是成年人,能量消耗的多少比能量摄入的高低对体重的影响更显著。成年人的能量

收稿日期:2002-07-25;修回日期:2002-10-30

基金项目:中国科学院创新工程基金、973 研究项目(G2000057007)、863 计划项目(2002AA223031)资助

作者简介:万春玲(1974-),女,江苏人,博士生,研究方向:分子医学遗传学

通讯作者:金 锋(1956-),男,博士,副研究员,研究方向:分子人类学。E-mail:jinfeng@genetics.ac.cn

消耗由三部分组成:基础能量消耗、身体活动的能量消耗和食物的热效应。基础能量消耗是维持人体最基本生命活动所必须的能量消耗,它占总能量消耗的60%~75%。身体活动的能量消耗和食物的热效应分别是指肌肉活动所消耗的能量和摄入食物引起的能量消耗(包括消化、吸收及食物代谢过程中中间物质的转化等消耗的能量)。基础能量消耗由包括身体构成、各种激素含量、交感神经活动等多种因素共同决定,不同个体间的差异有其遗传背景。通过计算家庭间的基础代谢率而得出能量消耗的遗传率在0.26到0.70之间。质子渗透是基础代谢的最大组成部分<sup>[2,3]</sup>。

解偶联蛋白(uncoupling proteins, UCPs)是线粒体内膜上参与质子转运的蛋白质,线粒体内质子梯度的解偶联是导致能量以热的形式消耗掉的关键因素,同时它对呼吸作用的控制、底物氧化的激活、防止活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的损伤有重要影响。它特殊的生理功能引起了国内外众多学者的关注<sup>[4]</sup>。

## 1 解偶联蛋白家族成员及基因染色体定位

生物体中广泛地存在着线粒体阴离子载体蛋白(mitochondrial anion carrier protein, MACP), MACP是一类同源蛋白,其特征是具有6个穿膜的 $\alpha$ -螺旋,并且在奇数螺旋区和基质区连接处有一段特有的氨基酸序列。解偶联蛋白是MACP家族中的一个亚类,目前已发现了5个同系物,它们的第一、二、四 $\alpha$ -螺旋区和第二基质区的编码序列上有这类蛋白的特征序列<sup>[5]</sup>。

棕色脂肪组织是存在于几乎所有哺乳动物体内的一种产热器官。这一器官是摄食引起产热和寒冷导致非寒颤性产热的主要部位。棕色脂肪组织代谢旺盛,这一组织由内含丰富线粒体和大量脂肪颗粒的脂肪细胞组成。该组织控制着成人体中1%~2%的能量平衡,它的缺陷会导致每年1~2千克的体重增加。主要位于棕色脂肪组织线粒体内膜的UCP1是决定该组织产热功能的关键物质。在人类新生儿及幼龄啮齿动物中,UCP1介导的能量消耗占机体总能量消耗的大部分,以后棕色脂肪组织逐渐退化。

UCP1早在1978年就被纯化。它是位于线粒体内膜上的一个二聚体蛋白,包含306个氨基酸,由6个跨膜区组成。它能趋散由氧化磷酸化形成的质子梯度,将化学能转化为热能散发出来。1985年克隆了人类UCP1基因,并定位于4号染色体q31上<sup>[6]</sup>。

由于在成年人体内只有很少的棕色脂肪组织,UCP1对人体的能量消耗来说,显得不那么重要。在不表达UCP1组织的线粒体中仍存在着质子渗透的事实,说明有其他蛋白质能承担质子转运。不同研究小组先后发现UCP2和UCP3,接着又有UCP4、UCP5/BMCP1这两个同系物被发现。

1997年, Fleury等发现了UCP2基因,并将其定位于人类染色体11q13。德国Lentes研究小组在已发表的人UCP2全长cDNA序列的基础上,用PCR和序列分析法,获得UCP2的基因结构<sup>[7]</sup>。UCP2基因长8.4kb,有8个外显子。该蛋白广泛存在于骨骼肌、心脏、胎盘、肝、胰、肾等各种组织及免疫细胞中,在白色脂肪组织中它的表达量很高。UCP2在小鼠脑中不同区域都有表达,在下丘脑中的表达量大,在饥饿和寒冷时小鼠脑中UCP2表达量没有发生改变<sup>[8]</sup>。

UCP3与UCP2基因紧密连锁,在人的11号染色体上这两个基因只相隔6000bp。UCP3基因主要在骨骼肌中表达。位于外显子6和内含子6连接处的第一个密码子是终止密码子,人的UCP3蛋白以长短两种形式存在:UCP3L(long isoform)和UCP3S(short isoform),这两种蛋白分别包含312个和275个氨基酸,区别在于两者的C端有无37个氨基酸残基<sup>[9]</sup>。从UCP3S对酵母生长的抑制作用比UCP3L弱来看,UCP3S的解偶联活性低于UCP3L。

人体中UCP4主要在脑内表达,参与脑细胞的凋亡,而UCP5表达广泛,在脑和睾丸内表达量大<sup>[10]</sup>,它们和UCP2、UCP3一样也有清除体内ROS的功能。当暴露于寒冷的环境中时小鼠脑中UCP4表达量明显上升<sup>[11]</sup>。

UCP5有三种存在形式:长型、短型和含插入片段的短型。在体外这三种形式的UCP5降低线粒体跨膜电势差的能力是不一样的。

也有研究者认为UCP4与UCP5不是解偶联蛋白,而仅是线粒体内膜上的其他类似膜转运蛋白。

## 2 解偶联蛋白的功能

根据化学渗透学说的理论,在线粒体中,氧化作用的发生伴随着NADH和FADH<sub>2</sub>的还原,NADH和FADH<sub>2</sub>将氢以质子的形式脱下,电子沿着线粒体膜上的电子传递链转移,其结果是将质子从线粒体基质泵入内外两层膜间,形成一个跨内膜的质子梯度。这一梯度形成的渗透势趋动质子通过ATP合成酶返回线粒体基质,过程中所释放的能量使ADP磷酸化,合成ATP(图1)。当ATP用于细胞生命活动时,它的水平迅速下降,同时ADP的浓度相应升高,这时无论从热力学还是动力学方面都有利于氧化磷酸化的进行,氧化磷酸化作用的进行和细胞对ATP的需要相适应。当ADP缺乏时,因为缺乏磷酸受体而不能发生磷酸化作用,质子不能通过ATP合成酶返回到基质中,内膜内外的质子梯度升高,抑制电子传递和NAD<sup>+</sup>和FADH的还原。这时底物的氧化和ATP的合成偶联不充分,这是由质子渗透或质子顺电子传递链的滑动造成的,线粒体呼吸作用处于状态IV。解偶联蛋白就是一种承担转运质子穿过线粒体内膜的载体蛋白。

电子传递链的高通量会降低半醌基等中间基团的半

衰期,这些中间基团将电子传递到氧,产生 ROS。因此质子渗透还有另一个作用:在机体需要的能量很少和 ADP 供给不足时,氧化磷酸化解偶联,减少自由基产生。这对人体是有利的,避免氧自由基伤害,机体为此所必须付出的代价是能量通过解偶联蛋白的作用以热的形式被消费<sup>[12]</sup>。UCP2 和 UCP3 基因剔除小鼠的巨噬细胞和骨骼肌中氧自由基的含量上升<sup>[13,14]</sup>。由此,人们推测解偶联蛋白与细胞凋亡和衰老有关。

通过手术切除小鼠棕色脂肪组织,去除 UCP1 的实验证明:该蛋白质在小鼠的能量平衡中扮演重要角色<sup>[15]</sup>。

UCP1<sup>-/-</sup> 小鼠和野生型相比,其棕色脂肪组织线粒体呼吸偶联作用更强。UCP1 基因剔除小鼠并没有像预期那样出现肥胖的症状,但是有对寒冷刺激敏感的特点<sup>[16]</sup>。实际上 UCP2 剔除小鼠也不表现出肥胖,对饮食导致肥胖不存在抵抗性,体温正常。Arsenijevic 的剔除实验没有发现 UCP2 对维持小鼠体温和正常体重有大的影响<sup>[13]</sup>。Zhang 等发现 UCP2 剔除小鼠患有高胰岛素血症<sup>[17]</sup>。来自于两种不同品系的 UCP3 剔除小鼠线粒体的能量偶联由于质子渗透的下降而上升,但在正常饮食构成和高脂肪饮食的条件下都没有表现出肥胖<sup>[14,18]</sup>。

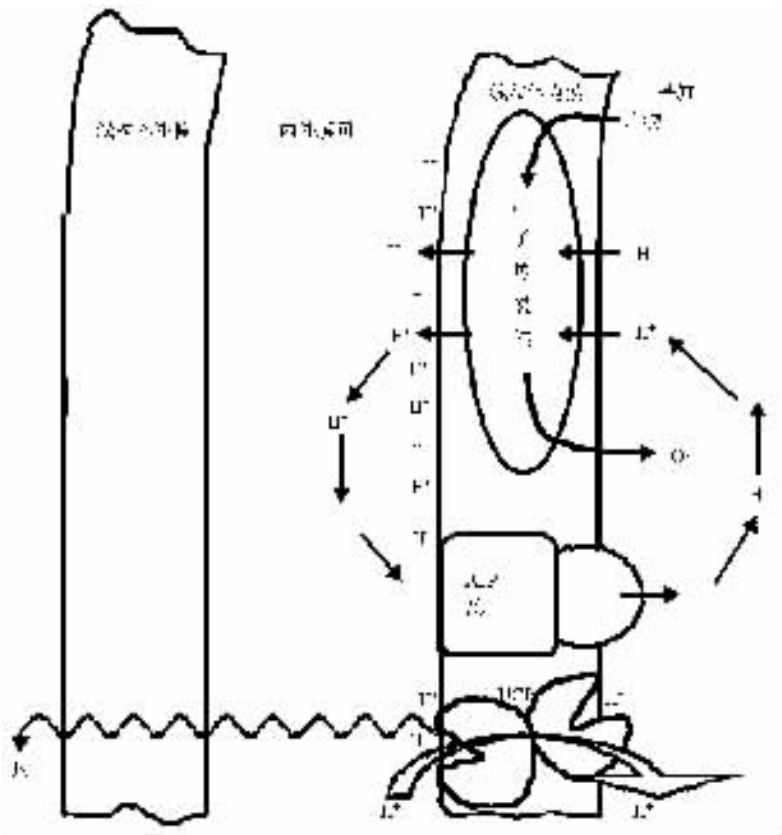


图 1 线粒体内膜上解偶联蛋白及 ATP 酶作用模式图

Fig.1 Mechanism schematic map of uncoupling protein and ATPase

除了基因剔除实验,转基因技术在 UCP 功能的研究中也有广泛的应用。

在小鼠白色脂肪组织中表达 UCP1 时,预期小鼠会有消瘦的表型。这种预期结果并未发生,但喂食高饱和脂肪含量的食物时,这种小鼠表现出肥胖抗性<sup>[19]</sup>。在白色脂肪组织中 UCP1 的表达量并不大,但它的确能降低线粒体的膜电势<sup>[20]</sup>。UCP1 在骨骼肌中的异位表达,对 UCP1-skim 小鼠的表型影响很大,UCP1-skim 小鼠有更高的葡萄糖耐量,当喂食高脂肪含量的食物时,这一变化更为明显<sup>[24]</sup>。UCP1-skim 小鼠和在骨骼肌中过量表达 UCP3 的小鼠(UCP3-

skim)在表型上是相似的,但两者有一个差别:在骨骼肌中大量表达 UCP3 才能产生高的葡萄糖耐量,但只要有较低量 UCP1 的表达就能产生这一特征<sup>[22]</sup>。骨骼肌中 UCP1 和 UCP3 在活性上的明显差别可能是由于该组织中缺乏 UCP1 的抑制剂或是 UCP3 的激活剂;另一种可能是 UCP1 消除线粒体的质子梯度比 UCP3 更有效。

在正常大鼠的胰岛和胰岛素瘤细胞中,由腺病毒介导的 UCP2 过量表达抑制了葡萄糖刺激的胰岛素分泌<sup>[23,24]</sup>。但在糖尿病型的肥胖大鼠中,UCP2 过量表达反而促进了胰岛素的分泌<sup>[25]</sup>。在过量表达 UCP2 mRNA 的胰岛内胰岛素的

含量是正常的<sup>[23]</sup>。由此看来,UCP2 可能并不抑制胰岛素的生物合成,而对胰岛素分泌起调节作用,UCP2 活性的上调或下调会影响葡萄糖的体内平衡。

在有氧条件下 UCP2 和 UCP3 转化的酵母细胞生长严重受到抑制。酵母中 UCP2 和 UCP3 的过表达使线粒体膜去极化,有氧呼吸效率下降<sup>[26,27]</sup>。人体中 UCP3 基因在骨骼肌中的表达和非酯化脂肪酸含量以及 24 小时的能量消耗有关<sup>[28,29]</sup>。

尽管 UCP4 和 UCP5 与另外三个解偶联蛋白的同源性较低,但二者具有补偿 UCP2 和 UCP3 缺乏的功能。在酵母中表达 UCP4 和 UCP5,降低了线粒体的膜电势<sup>[10,30]</sup>。在哺乳动物的培养细胞中表达 UCP5 时,同样线粒体膜电势下降。在不同的组织中 UCP5 以不同的亚型存在,它们在降低膜电势效力上有所不同。C57BL/6J 小鼠禁食 24 小时,其肝脏中 UCP5 的表达显著下降,在喂食之后又恢复到正常水平,在脑组织中 UCP5 的表达没有变化。由 UCP4 和 UCP5 的分布、功能来看,它们可能与组织特异性的温度调节和代谢调节有关<sup>[31]</sup>。

### 3 解偶联蛋白的分子进化

从氨基酸水平看,人类 UCP2 和 UCP3 蛋白间的同源性高达 71%,UCP1 与 UCP2 和 UCP3 间的同源性分别是 55% 和 57%;UCP4、UCP5 与 UCP3 同源性分别为 36% 和 38%。这 5 种同系物中前三种属于一个亚类,后两种属于另一亚类。这些同系物在蛋白质或核苷酸序列上存在着明显的保守区。这一类基因的结构也是类似的,UCP2 编码区各外显子、内含子的排列与 UCP1 的完全一致。解偶联蛋白的序列同源性和结构的相似性暗示它们是从共同的祖先型进化而来,或是由基因重复产生的<sup>[32]</sup>。解偶联蛋白属于线粒体的载体系列蛋白,存在于真菌、原生动、植物、鱼和哺乳动物等不同的生物体中。从解偶联蛋白在不同有机体中的广泛分布来看,这一类蛋白质在动物、植物和真菌分化之前就已经存在了。从分子、生物化学和系统发生学的角度综合分析,UCP2 可能是这一类基因的祖先型<sup>[33]</sup>。而 Hanak P 通过比较果蝇属、秀丽新小杆线虫属等低等生物基因组中与 UCP 同源性高的区段的序列,发现在 Arabidopsis 中一段序列与 UCP4 最为接近,而和 UCP1、UCP2 和 UCP3 的序列相似性较低,他推论 UCP4 为 UCPs 的祖先类型<sup>[34]</sup>。

解偶联蛋白在不同种、属物种及不同组织中的广泛存在,从另一个方面说明了它生物学功能的重要性。

## 4 解偶联蛋白:肥胖及 2 型糖尿病的发病相关候选基因

### 4.1 mRNA 表达方面的证据

#### 4.1.1 UCP mRNA 表达的调节

由于难以获得 UCPs 特异性抗体,几乎所有的有关 UCPs 表达的研究都忽视转录后的调节作用,用其 mRNA 的含量而不是蛋白质的含量来研究基因的表达。Pecqueur 指

出 UCP2 除了有转录水平上的调节外,还存在翻译水平上的调节<sup>[35]</sup>,体内 UCP2 mRNA 含量不能代表其蛋白水平,应当慎用 mRNA 含量推测蛋白含量或蛋白活性。

解偶联蛋白的表达受到一系列刺激物的调节。胰岛素对棕色脂肪组织中的 UCPs mRNA 及骨骼肌中 UCP3 mRNA 水平有明显的上调作用<sup>[36]</sup>。甲状腺素、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、脂多糖 (LPS)、 $\beta$ 3-激动剂 ( $\beta$ 3-agonist)、过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR) 激动剂对 UCPs 表达存在着不同程度的上调作用。瘦素、糖皮质激素对 UCPs 表达的调节程度不大。UCP2 和 UCP3 在酵母细胞内的过量表达比 UCP1 较少地受核苷酸和非酯化脂肪酸的调节<sup>[37,38]</sup>。这一现象的原因可能由于是 UCP2 和 UCP3 的内在特性,也可能是由于线粒体膜上缺少 UCP2 和 UCP3 的调节物。

寒冷可以大大提高 UCP1 的表达,但对 UCP2 和 UCP3 的转录只能提高两倍<sup>[39]</sup>。

耐力训练从理论上讲是能逐渐减少 UCP2 和 UCP3 的表达,因为机体更需要将能量用于运动而不是产热,这一设想也得到了实验的支持:大鼠的慢性运动 (chronic exercise) 会抑制骨骼肌中 UCP3 的表达<sup>[40]</sup>;有耐力训练的人比缺乏训练的人骨骼肌中 UCP2 和 UCP3 含量分别是接近和偏低<sup>[41]</sup>。

许多不容易发生肥胖的小鼠品系,对高脂肪含量食物的反应是其白色脂肪组织中的 UCP2 上升,但有肥胖倾向的小鼠品系,其 UCP2 增加不明显<sup>[29]</sup>。高脂肪含量食物还能提高骨骼肌中 UCP3 的水平<sup>[42]</sup>。提示 UCP2 和 UCP3 在抗肥胖的机制中起一定的作用。长期的饥饿或限制进食导致啮齿动物骨骼肌中 UCP3 上升<sup>[43]</sup>。人在短期节食期间,白色脂肪中的 UCP2 和 UCP3 含量上升,随时间推移,含量恢复常态<sup>[44]</sup>。饥饿状态下人和啮齿动物体内骨骼肌中 UCP2、UCP3 量与血浆中非酯化脂肪酸的浓度是相关的<sup>[45]</sup>,表明 UCP2 和 UCP3 参于脂质代谢。

甲状腺素、寒冷、 $\beta$ 3-肾上腺素激动剂和高脂饮食提高了 UCPs 的表达水平,说明 UCPs 参与能量消耗的调节。因为寒冷、饥饿和高脂饮食等环境条件需要体内的脂质氧化,呼吸链活性提高,ROS 含量上升,因而 UCP2 和 UCP3 在这些环境条件下被诱导表达与 UCP2 和 UCP3 减少 ROS 形成的假说是相吻合的。此外也不排除另一种可能性,空腹时运动较少,肌肉所需热量不足,UCP2 和 UCP3 表达的上调是为满足产热的需求。在啮齿类动物中观察到:限量的饮食使动物的寿命延长了多至 65%<sup>[46]</sup>,加上 UCP2 和 UCP3 的解偶联作用会降低 ROS 的产生,由此人们不禁推论解偶联蛋白与“瘦与长寿”的现象有关。

#### 4.1.2 UCP 在肥胖和 2 型糖尿病患者中的表达

成人的棕色脂肪除了在颈后等特定部位存在外,还零散分布于白色脂肪组织中,其量约为白色脂肪的 1/200<sup>[47]</sup>。肥胖组人腹膜内脂肪中 UCP1 mRNA 的含量比正常体重组低

50%<sup>[48]</sup>;与瘦人对照组相比,肥胖组人腹膜内白色脂肪组织中 *UCP2* mRNA 的含量也较低;而皮下脂肪中 *UCP2* mRNA 的表达在两组人中并无差别<sup>[49]</sup>。

胖、瘦两组人的比较发现:肥胖不影响骨骼肌中 *UCP3* 的表达量,并且 *UCP3S* 和 *UCP3L* 的含量也是接近的<sup>[44]</sup>。在曾经肥胖但体重已经降低者体内,骨骼肌 *UCP3* mRNA 水平也降低到瘦人对照组以下<sup>[50]</sup>,这可以部分解释这些人代谢率的下降。

2 型糖尿病病人骨骼肌中 *UCP2* 和 *UCP3* mRNA 比体重相当的正常人更高<sup>[51,52]</sup>。饥饿不能诱导 2 型糖尿病病人骨骼肌中 *UCP2* 和 *UCP3* mRNA 的表达<sup>[51]</sup>,而非糖尿病人在饥饿或低能量饮食的情况下,骨骼肌中 *UCP2* 和 *UCP3* mRNA 的量都有所上升<sup>[43~51]</sup>。说明 *UCP* 表达对饥饿的反应在两类人中是不同的。

除上述的结果之外,还有一些不同报道。不同研究结果上存在差别的可能原因有样本量大小不同、人群遗传结构差异、体内激素内环境的个体特征、生活习惯及饮食结构不同等。

#### 4.2 染色体连锁分析方面的证据

*UCP2* 和 *UCP3* 基因在 11 号染色体上距离很近,都位于 11q13,在染色体连锁分析中难以区分这两个基因座,通常将这两个基因座作为一个来考虑。在小鼠中与肥胖相关的数量性状位点包含这两个基因所在的位置<sup>[53]</sup>。在 GK 大鼠中,这一位置也被列入葡萄糖耐受低和肥胖的相关染色体位置<sup>[54]</sup>。连锁分析得到的染色体区域很大,可能包含上百个基因,其中有的基因的功能尚无知晓。

与实验动物相比,有更多的工作在人类中展开。有的研究是直接分析 *UCP2* 和 *UCP3* 所在的区域和肥胖及 2 型糖尿病的关系<sup>[55,56]</sup>,在加拿大人中发现 *UCP2* 与 *UCP3* 基因附近区域与静息代谢率(resting metabolic rate, RMR)相关<sup>[55]</sup>;还有的连锁分析是在全基因组范围中进行,在 Pima 地区印第安人群中的连锁分析得出 11q21~22 与肥胖、24 小时的代谢率和体重指数(body mass index, BMI)性状相关<sup>[57]</sup>;在芬兰人中的连锁分析显示 11q13 与 2 型糖尿病、空腹血清胰岛素水平存在弱关联<sup>[58]</sup>。

在染色体连锁分析的众多研究中,并不是多数文章支持 *UCP* 基因所在的区域与这两种疾病相关。这并不意味着 *UCP* 在这两类疾病的发生中不重要,连锁分析的一个缺陷就是难于检测到突变生成的影响不显著的基因,它更适于找到突变能对某一特定性状造成大的改变的基因。

### 5 *UCPs* 遗传多态与肥胖及 2 型糖尿病相关表型的关联

*UCPs* 在调节 ROS、葡萄糖的体内平衡和体重上起重要作用。由此可以推论这一系列基因本身或其调控区的突变一定会在代谢上产生影响:基因结构变化导致的蛋白功能和量的减弱导致肥胖,反之表现出消瘦,对  $\beta$  细胞造成影响或

是因肥胖产生的影响都与 2 型糖尿病的易感性相关。

#### 5.1 *UCP1* 基因

1994 年 Oppert 在法国白人中发现 *UCP1* 基因启动子区的 A-3826G 突变与在低能量饮食条件下经历一段时间后体重自然增加有关<sup>[59]</sup>。提示 *UCP1* 在体重调节中可能起作用。

Esterbauer 等在肥胖病人中检测了 *UCP1* 基因的表达水平,发现 -3826A→G 不同基因型与腹膜内 *UCP1* mRNA 含量有很强的相关性<sup>[60]</sup>。等位基因 G 与较低的 *UCP1* 表达量相关。这种相关性可以解释 19.3% 的个体间差异。进一步在瘦人中研究 *UCP1* 的 -3826A→G 多态与表达量的关系将可能更深入地了解该基因在肥胖病中的作用。

Schaffler 等在 1020 个白人中调查得出:AA, AG 和 GG 基因型的频率分别是 57.0%, 35.4% 和 7.6%, 等位基因 A 和 G 的频率分别是 0.75 和 0.25<sup>[61]</sup>。Cassard-Doulcier 等在另一个白人群中得到的频率是 0.72 和 0.28<sup>[62]</sup>。

Urhammer 分析了健康的白人青年中幼年肥胖和对胰岛素敏感性<sup>[63]</sup>。在这一研究中, -3826a→g 突变频率是 25.3%。该突变的携带者与非携带者在 BMI、体脂含量、腰臀比(waist hip ratio, WHR)及童年和青春期体重增加上没有表现出差异。研究还发现了 5 个错义突变 Arg40Trp、Ala64Thr、Val137Met、Met229Leu、Lys257Asn 和两个外显子 1 的同义突变。其中, Ala64Thr 和 Met229Leu 两个多态位点都不位于功能区,这两个位点不同基因型分布频率在胖人、正常对照和瘦人对照三组中没有明显不同。64 和 229 位密码子在大鼠、小鼠、仓鼠、兔等啮齿类动物中都是保守的,暗示这两个残基在 *UCP1* 蛋白调节体脂贮存的功能中起重要作用,其中 229 号氨基酸存在于该蛋白的穿膜区上。另外三个错义突变 Arg40Trp、Val137Met 和 Lys257Asn 的发生频率很低。40 和 137 位密码子是在许多物种中存在的保守位点,这两个位点位于 *UCP1* 基因的线粒体转运蛋白基序(mitochondrial carrier protein motif)上。257 的残基在啮齿类及人科动物中并非保守位点,这一位点临近推定的 *UCP1* 蛋白 C 端核酸结合区。这项研究最终并没有证明 *UCP1* 基因的稀有变异型是否对早发性肥胖产生影响。作者认为在丹麦血统的白人中, *UCP1* 基因的编码区突变不是造成早发性肥胖的常见因素。

Pihlajamäki 在家族性高脂血症人中的调查未发现 A-3826G 与血脂异常及胰岛素抵抗有关<sup>[64]</sup>。

从分化期间的 3T3-L1 脂肪细胞核中提取的一种未知脂肪细胞因子可以特异性地结合到 *UCP1* 远端启动子区,突变的启动子区并不能消除这种结合能力。这一研究说明 *UCP1* 启动子区的这一突变在肥胖病及糖尿病的发病机制中不起主要作用<sup>[61]</sup>。

在白人中进行的多项研究得出的 *UCP1* 基因负 3826 号核苷酸多态型的频率十分接近,在肥胖病人和正常对照间频

率没有不同,这一多态只是肥胖的一个弱作用因子。只有个别研究的结论支持它与肥胖可能相关<sup>[65,66]</sup>。

A-3826G 在中国人 2 型糖尿病患者中与男性的腹部内脏脂肪面积、女性股部皮下脂肪面积有关<sup>[67]</sup>。

很多学者在研究肥胖病的分子机制时,对  $\beta 3$ -AR Trp64Arg 多态和 UCP1 基因启动子区 A-3826G 突变这两个位点一起调查。这是因为  $\beta 3$ -AR 和 UCP1 是棕色脂肪组织中表达的与产热有关的两个主要的蛋白质。UCP1 基因的表达及活性由交感神经系统调节,而  $\beta 3$ -AR 的信号传导通路参与了 UCP1 激活的过程。

在法国人和芬兰人中的两项研究得出  $\beta 3$ -AR Trp64Arg 与 UCP1 -3826 A→G 二者对增加体重和降低基础代谢率具有协同作用<sup>[68,69]</sup>,更多的实验不支持这两者间有协同作用<sup>[64,70,71]</sup>。UCP1 多态只是肥胖的一个弱作用因子是导致这种结果的可能原因之一。

## 5.2 UCP2 基因

UCP2 基因通过对人体脂肪氧化及能量平衡调控对机体的体脂分布产生影响,由 UCP2 在人体内普遍存在的特点来看,在决定基础代谢率方面它可能会很重要。

Urhammer 等率先在 UCP2 基因突变位点与肥胖的关系方面展开研究<sup>[72]</sup>。位于 4 号外显子的一个单点突变 C164T 导致了 UCP2 蛋白的第 55 位氨基酸由 Ala 转变为 Val,在丹麦人群中,Ala55Val 多态位点在幼年发病的肥胖病人、正常对照以及瘦人对照三组人中的频率分别是 48.3%、45.6% 和 45.5%。在这三组的不同年龄段中 A55V 变异携带者与非携带者的 BMI 没有不同。这一突变位点没有表现出与 BMI、WHR、总体脂、儿童期及成年期的体重增加有关。作者得出结论:UCP2 基因的 A55V 多态不牵涉到白人肥胖症的发病机制。

郑以漫等调查了 UCP2 基因 Ala55Val 变异与中国人脂代谢、体脂含量及分布的关系,该变异与中国女性股部皮下脂肪面积及 BMI 相关<sup>[73]</sup>。

Walder K 等在对 UCP2 进行序列分析时找到两个相关的多态位点:外显子 4 的 A55V 和外显子 8 非翻译区 45bp 的插入/缺失,这两个多态位点的杂合子比纯合子 24 小时静息代谢率高。插入/缺失多态位于 3' 非翻译区内终止密码子下游 150bp 后,插入/缺失多态的位置提示它可能会影响 UCP2 mRNA 的稳定性,然而在 23 个随机选择的 Pima 地区印第安人中它并不影响骨骼肌的 UCP2 mRNA 表达量。进一步进行的对 790 个 Pima 地区印第安人的分析中发现在大于 45 岁的人中 UCP2 的插入/缺失多态杂合子的 BMI 最低。Walder K 等认为 UCP2 基因对年青 Pima 地区印第安人静息代谢率产生影响,这种影响会在他们以后的身体总脂肪含量上表现出来<sup>[74]</sup>。

英国学者 Cassell 等调查了 UCP2 基因外显子 8 的多态性对体重调节及对糖尿病的影响,在一个 453 人的南印度人

群体女性组中,该位点与 BMI 相关。在另一个男女均有的当地小群体中,这种关联得到重现。在英国极端肥胖女性中,该多态与饥饿血清瘦蛋白浓度有关,UCP2 基因外显子 8 的变异可能通过瘦素影响体重<sup>[75]</sup>。

美国国家儿童健康及人体发育研究所调查 6~10 岁儿童身体组成、静息代谢率与 UCP2 基因型之间的关联。插入型等位基因携带者的 BMI 远远高于非携带者,他们的 body circumferences、皮褶厚度和总体脂明显高于 del/del 者。A55V 与 BMI 和身体组成没有明显关联<sup>[76]</sup>。

在南印度人、Pima 地区印地安人、美国的黑人、白人中的研究一致地说明,UCP2 基因外显子 8 的多态影响 BMI 和静息代谢率。UCP2 基因外显子 8 的插入/缺失多态可能与儿童期发病的肥胖有关,它影响儿童的体重。

## 5.3 UCP3 基因

关于 UCP3 基因突变与肥胖病的关联研究多数是集中在 UCP3 启动子区的突变上,人们认为启动子区的突变与 BMI 的增加和脂质特性的改变有关。

在报道了骨骼肌 UCP3 mRNA 表达与 Pima 地区印地安人的睡眠时的代谢率(sleeping metabolic ratio, SMR)有确定的相关性之后<sup>[28]</sup>,Schrauwen 等又展开了 UCP3 启动子区的遗传变异是否与 UCP3 基因表达有关的研究<sup>[77]</sup>。通过对近端启动子的直接测序,在启动子区推定的 TATA 框前 6bp,即转录起始位点前 55bp 处发现了存在 T 取代了 C 的突变。在 18 个男性个体中,T 携带者个体骨骼肌 UCP3 mRNA 表达量明显高于 C/C,这一多态在能量平衡的调节中可能有重要的生理作用。

Otabe 等曾报道了一个 UCP3 的 Tyr99Tyr 沉默突变,该突变与 BMI 有关,作者提出了在此基因近处存在着一个可能导致肥胖的未知突变的假说<sup>[78]</sup>。为证明这一假说,作者在法国肥胖病人 UCP3 基因上游 1kb 处寻找突变。他们共检测到 3 个稀有突变及一个多态:-439A 的插入、C-155T、C-55T 和外显子 1 的 G+5A,其中 C-55T 与 Tyr99Tyr 连锁不平衡。负 55 位置的突变频率在肥胖组及对照组中相似,这与 Schrauwen 的研究结果是一致的。在分组分析中,肥胖组和对照组中该位点都表现出与 BMI 相关:T/T 的 BMI 高于 C/C 或 C/T。根据活动量将肥胖者分组后发现:CC 型个体的 BMI 与运动量负相关,CT 和 TT 型个体中则没有这种关联,看来 C-55T 多态影响运动对体重的作用效果<sup>[79]</sup>。

Cassell 等从病理生理学的角度研究了 UCP3 的 C-55T 对糖尿病及肥胖病的相关性状的影响<sup>[80]</sup>。在分析 85 个南印度、150 个欧洲 2 型糖尿病先证者家庭成员身体组成时,发现在女性个体中等位基因 T 与高的 WHR 相关。在南印度城市居民中的群体调查(population-based survey)中,此项结果得到重复。来自三个不同人群的数据都一致地支持等位基因 T 与高的 WHR 相关,这表明 UCP3 基因的 C-55T 多

态位点或其他与该位点连锁不平衡的位点影响女性的体脂分布。

Halsall 等调查了一个包含 91 个肥胖儿童和 419 个来自 Ely 岛的白种成年人<sup>[81]</sup>。他们用单链构象多态的方法筛查了 UCP3 基因的编码区,在这一人群中 21% 的人带有一 55T。运用多项回归法分析 C-55T 位点不同基因型与肥胖的人体测量学指标、能量及生化指标间的联系,发现携带者的 BMI 明显低于非携带者。

Chung 等在 UCP3 基因上确定了 9 个突变位点,包括 Val9Met、Val102Ile、Arg282Cys 和一个外显子 6、内含子 6 间拼接位点 (splice site) exon 6 ivs G+1A。这一拼接位点的突变使不能合成 UCP3L 型的 mRNA。传播不平衡检验 942 例美洲黑人 UCP3 基因的拼接位点突变,发现该位点对他们的身体组成没有明显的影响。不同基因型个体骨骼肌线粒体的解偶联活性、呼吸氧化酶活性、耗氧量、静息及运动时的呼吸熵等都没有不同。突变纯合个体的股外侧肌中检测不到 UCP3L 型的 mRNA,但有 UCP3S 的过量表达<sup>[82]</sup>。看来人体中 UCP3S 和 UCP3L 一样具有解偶联作用,或是其他解偶联蛋白能够补偿 UCP3L 生物活性的缺乏。

## 6 结论与展望

有关解偶联蛋白基因多态及其在肥胖及 2 型糖尿病发生中的作用研究存在一个突出问题:有些研究的结论难以重复。主要原因如下:(1)肥胖病为复杂的多基因遗传病,多个不同的基因同时起作用,而每个基因所起的作用不同,同时环境因素对疾病的发生也起到重要作用。基因和环境背景影响单个基因的外显率,因此在检验单个基因多态与疾病关系时难以达到显著性水平。(2)由于肥胖病的发生过程较长,人群中很多个体处于亚临床状态,这些个体如进入对照组,必然降低易感基因检出效率。同时,样本不足以及病例入选不严格,都可能得出假阴性结果。(3)遗传异质性和种族差异也是肥胖基因定位困难的重要原因。目前肥胖易感基因定位研究中多数是采用群体关联的方法来推测候选基因是否是疾病的易感基因。关联分析能相对保证微效易感位点不被忽略,同时它可用于研究基因与基因之间、基因与环境之间的相互作用。但这种分析方法往往可能由于病例组和对照组来自标记因子频率不同的群体而导致虚假的结论。

在肥胖病的分子遗传学机制上,有很多重要的问题尚未解决。其中包括肥胖病是否有其主效基因、各相关基因对肥胖的贡献率有多大、不同人群中同一基因在能量代谢中发挥的不同效用等。目前有必要进一步寻找肥胖相关基因中有功能的突变型,探究其对病理、生理过程的影响,这方面的研究进展必将推动利用这些基因改变能量消耗的肥胖病治疗进程。我们可以假设肥胖表型可能由一系列生化代谢方面的改变造成,而这些改变与多个不同基因位点的变化相关。

同时,多个不同基因位点的变化会导致某些特定生理代谢指标的改变,那么相应生理代谢指标变化也许比疾病本身更能代表基因的效应。从这种思路出发,可能为肥胖病的研究提供一个新的切入点。

不同种族和民族的人有各自的体质特征,判定中国人超重和肥胖的科学标准是什么,这即是一个科学命题,又是面对我国几亿人健康需求的现实问题。国际生命科学学会中国办事处组织邀请了各领域的科学家组成了“中国肥胖问题工作组”,对来自全国的 24 万人资料的横断面分析和 7 万多人资料的前瞻性分析,并于 2001 年 6 月在北京召开了百余名专家参加的“中国人群肥胖与疾病危险研讨会”进行了专题讨论,提出了“中国成人体重指数分类的建议”,即 18.5~23.9 为适宜范围,24.0~27.9 为超重,28.0 以上为肥胖<sup>[83]</sup>。

在中国人中研究肥胖遗传决定因素有自己的优势。中国人群与世界上其他地区的人群基因交流少,遗传背景上有相对的单质性;南北方人群在纬度上跨度很大,有各自的体质特征;在生活习惯及饮食构成上也与白种人有明显不同。世界各地人群的遗传异质性和中国的肥胖及 2 型糖尿病的现状决定了一定要有中国人自己的疾病遗传学研究积累。

## 参考文献 (References):

- [1] Peruses L, Chagnon Y C, Weisnagel S J, *et al.* The human obesity gene map: the 2000 update [J]. *Obes Res*, 2001, 9(2): 135~169.
- [2] Brand M D, Brindle K M, Buckingham J A, *et al.* The significance and mechanism of mitochondria proton conductance [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23 Suppl 6: S4~11.
- [3] Rolfe DF, Newman JM, Buckingham JA, *et al.* Contribution of mitochondrial proton leak to respiration rate in working skeletal muscle and liver and to SMR [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(3 Pt 1): C692~699.
- [4] Dalgaard L T, Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(8): 946~65.
- [5] Hanak P, Jezek P. Mitochondrial uncoupling proteins and phylogeny—UCP4 as the ancestral uncoupling protein [J]. *FEBS Lett*, 2001, 495(3): 137~141.
- [6] Aquila H, Link T A, Klingenberg M. The uncoupling protein from brown fat mitochondrial ADP/ATP carrier. Analysis of sequence homologies and of folding of the protein in the membrane [J]. *EMBP J*, 1985, 4: 2369~2376.
- [7] Lentens K U, Tu N, Chen H, *et al.* Genomic organization and mutational analysis of the human UCP2 gene, a prime candidate gene for human obesity [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 1999, 19: 229~244.
- [8] Richard D, Rivest R, Huang Q, *et al.* Distribution of the uncoupling protein 2 mRNA in the mouse brain [J]. *J Comp Neurol*, 1998, 397(4): 549~560.

- [9] Solanes G, Vidal—Puig A, Grujic D, *et al.* The human uncoupling protein—3 gene. Genomic structure, chromosomal localization, and genetic basis for short and long form transcripts [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 25433~25436.
- [10] Sanchis D, Fleury C, Chomiki N, *et al.* BMCP1, a novel mitochondrial carrier with high expression in the central nervous system of humans and rodents, and respiration uncoupling activity in recombinant yeast [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273 (51): 34611~34615.
- [11] Yu X X, Mao W, Zhong A, *et al.* Characterization of novel UCP5/BMCP1 isoforms and differential regulation of UCP4 and UCP5 expression through dietary or temperature manipulation[J]. *FASEB J*, 2000, 14(11): 1611~1618.
- [12] Diehl A M, Hoek J B. Mitochondrial uncoupling; role of uncoupling protein anion carriers and relationship to thermogenesis and weight control “the benefits of losing control” [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 1999, 31: 493~506.
- [13] Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, *et al.* Disruption of the uncoupling protein—2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production[J]. *Nat Genet*, 2000, 26: 435~439.
- [14] Vidal—Puig AJ, Grujic D, Zhang C Y, *et al.* Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knock—out mice[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 16258~16266.
- [15] Lowell B B, Susulic V, Hamann A, *et al.* Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue[J]. *Nature*, 1993, 366: 740~742.
- [16] Enerback S, Jacobsson A, Simpson E M, *et al.* Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold—sensitive but not obese [J]. *Nature*, 1997, 387(6628): 27~28.
- [17] Zhang C Y, De—Leo D, Joseph J. Uncoupling protein 2 negatively regulates insulin secretion[J]. *Molecular Endocrinology*, 2000, 14 [Suppl. 1]: 274~274.
- [18] Gong D W, Monemdjou S, Gavrilova O, *et al.* Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein — 3 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 16251~16257.
- [19] Kopecky J, Clarke G, Enerback S, *et al.* Expression of mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96: 2914~2923.
- [20] Baumruk F, Flachs P, Horakova M, *et al.* Transgenic UCP1 in white adipocytes modulates mitochondrial membrane potential [J]. *FEBS Lett*, 1999, 444: 206~210.
- [21] Li B, Nolte L A, Ju J S, *et al.* Skeletal muscle respiratory uncoupling prevents diet—induced obesity and insulin resistance in mice[J]. *Nat Med*, 2000, 6: 1115~1120.
- [22] Clapham J C, Arch J R, Chapman H, *et al.* Mice overexpressing human uncoupling protein—3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean[J]. *Nature*, 2000, 406: 415~418.
- [23] Chan C B, MacDonald P E, Saleh M C, *et al.* Overexpression of uncoupling protein 2 inhibits glucose—stimulated insulin secretion from rat islets[J]. *Diabetes*, 1999, 48: 1482~1486.
- [24] Hong Y, Fink B D, Dillon J S, *et al.* Effects of adenoviral overexpression of uncoupling protein—2 and —3 on mitochondrial respiration in insulinoma cells[J]. *Endocrinology*, 2001, 142: 249~256.
- [25] Wang M Y, Shimabukuro M, Lee Y, *et al.* Adenovirus—mediated overexpression of uncoupling protein—2 in pancreatic islets of Zucker diabetic rats increases oxidative activity and improves beta—cell function[J]. *Diabetes*, 1999, 48: 1020~1025.
- [26] Fleury C, Neverova M, Collins S, *et al.* Uncoupling protein—2; A novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia[J]. *Nat Genet*, 1997, 15: 269~272.
- [27] Zhang C Y, Hagen T, Mootha V K, *et al.* Assessment of uncoupling activity of uncoupling protein 3 using a yeast heterologous expression system[J]. *FEBS Lett*, 1999, 449: 129~134.
- [28] Boss O, Bobbioni—Harsch E, Assimakopoulos—Jeannot F, *et al.* Uncoupling protein—3 expression in skeletal muscle and free fatty acids in obesity[J]. *Lancet*, 1998, 351(9120): 1933~1933.
- [29] Schrauwen P, Walder K, Ravussin E. Human uncoupling proteins and obesity[J]. *Obes Res*, 1999, 7(1): 97~105.
- [30] Mao W, Yu X X, Zhong A, *et al.* UCP4, a novel brain—specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells[J]. *FEBS Lett*, 1999, 443: 326~330.
- [31] Yu X X, Mao W, Zhong A, *et al.* Characterization of novel UCP5/BMCP1 isoforms and differential regulation of UCP4 and UCP5 expression through dietary or temperature manipulation[J]. *FASEB J*, 2000, 14(11): 1611~1618.
- [32] Ricquier D, Bouillaud F. Mitochondrial uncoupling proteins; from mitochondria to the regulation of energy balance[J]. *Journal of Physiology*, 2000, 529(1): 3~10.
- [33] Erlanson—Albertsson C. Uncoupling proteins—a new family of proteins with unknown function[J]. *Nutr Neurosci*, 2002, 5 (1): 1~11.
- [34] Hanak P, Jezek P. Mitochondrial uncoupling proteins and phylogenesis—UCP4 as the ancestral uncoupling protein [J]. *FEBS Lett*, 2001, 495(3): 137~141.
- [35] Pecqueur C, Alves—Guerra M—C, Gelly C, *et al.* Uncoupling protein 2, in vivo distribution, induction upon oxidative stress, and evidence for translational regulation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 8705~8712.
- [36] 金军华, 张铁梅, 张恩毅, 等. 禁食及胰岛素水平对大鼠解偶联蛋白—1、2、3 基因表达的影响[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2000, 16(3): 394~399.
- [37] Hagen T, Zhang C Y, Vianna C R, *et al.* Uncoupling proteins 1 and 3 are regulated differently[J]. *Biochemistry*, 2000, 39(19): 5845~5851.
- [38] Jabaurek M, Varecha M, Gimeno R E, *et al.* Transport function



- and regulation of mitochondrial uncoupling protein 2 and 3[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274:26003~26007.
- [39] Lin B, Coughlin S, Pilch P F. Bidirectional regulation of uncoupling protein-3 and GLUT-4 mRNA in skeletal muscle by cold[J]. *Am J Physiol*, 1998, 275:E386~E391.
- [40] Boss O, Samec S, Desplanches D, *et al.* Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the rat[J]. *FASEB J*, 1998, 12(3):335~339.
- [41] Schrauwen P, Troost F J, Xia J, *et al.* Skeletal muscle *UCP2* and *UCP3* expression in trained and untrained male subjects [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23(9):966~972.
- [42] Matsuda J, Hosoda K, Itoh H, *et al.* Cloning of rat uncoupling protein-3 and uncoupling protein-2 cDNAs: their gene expression in rats fed high-fat diet[J]. *FEBS Lett*, 1997, 418(1-2):200~204.
- [43] Boss O, Samec S, Kuhne F, *et al.* Uncoupling protein-3 expression in rodent skeletal muscle is modulated by food intake but not by changes in environmental temperature [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(1):5~8.
- [44] Millet L, Vidal H, Andreelli F, *et al.* Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(11):2665~2670.
- [45] Weigle D S, Selfridge L E, Schwartz M W, *et al.* Elevated free fatty acids induce uncoupling protein 3 expression in muscle: a potential explanation for the effect of fasting [J]. *Diabetes*, 1998, 47(2):298~302.
- [46] Weindruch R, Walford R L, Fligiel S, *et al.* The retardation of aging in mice by dietary restriction; longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake[J]. *J Nutr*, 1986, 116(4):641~654.
- [47] Bouillaud F, Villarroya F, Hentz E, *et al.* Detection of brown adipose tissue uncoupling protein mRNA in adult patients by a human genomic probe[J]. *Clin Sci (Colch)*, 1998, 75:21~27.
- [48] Oberkofler H, Dallinger G, Liu Y M, *et al.* Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and nonobese humans[J]. *J Lipid Res*, 1997, 38:2125~2133.
- [49] Oberkofler H, Liu Y M, Esterbauer H, *et al.* Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans[J]. *Diabetologia*, 1998, 41:940~946.
- [50] Vidal-Puig A, Rosenbaum M, Considine R C, *et al.* Effects of obesity and stable weight reduction on *UCP2* and *UCP3* gene expression in humans[J]. *Obes Res*, 1999, 7:133~140.
- [51] Vidal H, Langin D, Andreelli F, *et al.* Lack of skeletal muscle uncoupling protein 2 and 3 mRNA induction during fasting in type-2 diabetic subjects[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277:E830~E837.
- [52] Bao S, Kennedy A, Wojciechowski B, *et al.* Expression of mRNAs encoding uncoupling protein 3 is reduced in skeletal muscle: effects of obesity and diabetes[J]. *Diabetes*, 1998, 47:1935~1940.
- [53] Warden C H, Fisler J S, Pace M J, *et al.* Coincidence of genetic loci for plasma cholesterol levels and obesity in a multifactorial mouse model[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(2):773~779.
- [54] Gauguier D, Froguel P, Parent V, *et al.* Chromosomal mapping of genetic loci associated with non-insulin dependent diabetes in the GK rat[J]. *Nat Genet*, 1996, 12(1):38~43.
- [55] Bouchard C, Perusse L, Chagnon Y C, *et al.* Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans[J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(11):1887~1889.
- [56] Elbein S C, Leppert M, Hasstedt S. Uncoupling protein 2 region on chromosome 11q13 is not linked to markers of obesity in familial type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 1997, 46(12):2105~2107.
- [57] Norman R A, Thompson D B, Foroud T, *et al.* Genomewide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians: suggestive linkage at chromosome 11q21-q22. Pima Diabetes Gene Group[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 60(1):166~173.
- [58] Watanabe R M, Ghosh S, Langefeld C D, *et al.* The Finland-United States investigation of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetics (FUSION) study. II. An autosomal genome scan for diabetes-related quantitative-trait loci[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(5):1186~1200.
- [59] Oppert J M, Vohl M C, Chagnon M, *et al.* DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat[J]. *Int J Obes*, 1994, 18:526~531.
- [60] Esterbauer H, Oberkofler H, Liu Y M, *et al.* Uncoupling protein-1 mRNA expression in obese human subjects; the role of sequence variations at the uncoupling protein-1 gene locus [J]. *J. Lipid Res*. 1998, 39:834~844.
- [61] Schaffler A, Palitzsch K D, Watzlawek E, *et al.* 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[J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(9):770~779.
- [62] Cassard-Doulier A M, Gelly C, Fox N, *et al.* Tissue-specific and beta-adrenergic regulation of the mitochondrial uncoupling protein gene: control by cis-acting elements in the 5'-flanking region[J]. *Mol Endocrinol*, 1993, 7:497~506.
- [63] Urhammer S A, Fridberg M, Sorensen T I, *et al.* Studies of genetic variability of the uncoupling protein 1 gene in Caucasian subjects with juvenile-onset obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(12):4069~4074.
- [64] Pihlajamäki J, Rissanen J, Valve R, *et al.* Different regulation of free fatty acid levels and glucose oxidation by the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and the promoter variant (A-3826G) of the uncoupling protein 1 gene in familial combined hyperlipidemia [J]. *Metabolism*, 1998, 47(11):1397~1402.

- [65] Proenza A M, Poissonnet C M, Ozata M, *et al.* Association of sets of alleles of genes encoding beta3 - adrenoreceptor, uncoupling protein 1 and lipoprotein lipase with increased risk of metabolic complications in obesity[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24(1): 93~100.
- [66] Heilbronn L K, Kind K L, Pancewicz E, *et al.* Association of -3826 G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women[J]. *Diabetologia*, 2000, 43(2): 242~244.
- [67] 郑以漫, 项坤三, 贾平伟, 等. UCP 基因 A→G(-3826) 变异与中国人 2 型糖尿病脂代谢、体脂含量及分布的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14: 224~227.
- [68] Clement K, Ruiz J, Cassard - Doucier A M, *et al.* Additive effect of A-->G(-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the 8Symbol3 - adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity[J]. *Int J Obesity*, 1996, 20: 1062~1066.
- [69] Valve R, Heikkinen S, Rissanen A, *et al.* Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3 - adrenergic receptor genes on basal metabolic rate in obese Finns[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(3): 357~361.
- [70] Urhammer S A, Hansen T, Borch - Johnsen K, *et al.* Studies of the synergistic effect of the Trp/Arg64 polymorphism of the beta3 - 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 3151~3154.
- [71] Hayakawa T, Nagai Y, Taniguchi M, *et al.* Phenotypic characterization of the beta3 - adrenergic receptor mutation and the uncoupling protein 1 polymorphism in Japanese men[J]. *Metabolism*, 1999, 48(5): 636~640.
- [72] Urhammer S A, Dalgaard L T, Sorensen T I, *et al.* Mutational analysis of the coding region of the uncoupling protein 2 gene in obese NIDDM patients; impact of a common amino acid polymorphism on juvenile and maturity onset forms of obesity and insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 1997, 40: 1227~1230.
- [73] 郑以漫, 项坤三, 张蓉, 等. 解偶联蛋白 2 基因 Ala55Val 变异与中国人脂代谢、体脂含量及分布的关系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2000, 17: 97~100.
- [74] Walder K, Norman R A, Hanson R L, *et al.* Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2 - UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians[J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7: 1431~1435.
- [75] Cassell P G, Neverova M, Janmohamed S, *et al.* An uncoupling protein 2 gene variant is associated with a raised body mass index but not Type II diabetes[J]. *Diabetologia*, 1999, 42: 688~692.
- [76] Yanovski J A, Diamant A L, Sovik K N, *et al.* Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy expenditure in lean and obese African American, white, and Asian children[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(6): 1405~1420.
- [77] Schrauwen P, Xia J, Walder K, *et al.* A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region; effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male non - diabetic Pima Indians[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23: 1242~1245.
- [78] Otabe S, Clement K, Dubois S, *et al.* Mutation screening and association studies of the human uncoupling protein 3 gene in normoglycemic and diabetic morbidly obese patients[J]. *Diabetes*, 1999, 48(1): 206~208.
- [79] Otabe S, Clement K, Dina C, *et al.* A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity[J]. *Diabetologia*, 2000, 43: 245~249.
- [80] Cassell P G, Saker P J, Huxtable S J, *et al.* Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 (UCP3) gene influences fat distribution in women of European and Asian origin[J]. *Diabetologia*, 2000, 43: 1558~1564.
- [81] Halsall D, Luan J, Saker P, *et al.* Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity; the c - 55t promoter polymorphism [J]. *Journal of Obesity*, 2001, 25: 472~477.
- [82] Chung W K, Luke A, Cooper R S, *et al.* Genetic and physiologic analysis of the role of uncoupling protein 3 in human energy homeostasis[J]. *Diabetes*, 1999, 48: 1890~1895.
- [83] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值: 适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. *中华流行病学杂志*. 2002, 23: 5~10.