

EXERCÍCIO FÍSICO, PROTEÍNA DESACOPLADORA-3 E TERMOGÊNESE

Adilson Domingos dos Reis Filho¹,
 Roberto Carlos Vieira Junior²,
 Fabrício Azevedo Voltarelli^{2,3}

RESUMO

As proteínas de desacoplamento mitocondrial desempenham importante papel no metabolismo energético, destarte, o gene da UCP-3 pode ser um bom alvo de investigação no que se refere à regulação da composição corporal em resposta ao treinamento físico. O presente estudo objetivou revisar as evidências científicas relacionadas ao exercício físico, proteína desacopladora-3 e termogênese. Realizou-se revisão nas bases de dados PubMed/MedLine, EBSCOhost, HighWire, Cochrane e Scielo. Foram identificados resultados importantes quanto aos efeitos do exercício aeróbio sobre a expressão da UCP-3 agudamente, no entanto, o efeito crônico do exercício ainda necessita de outras investigações. Os estudos com exercícios anaeróbios, além de escassos, são divergentes quanto ao aumento da expressão proteica de UCP-3. Ainda, verificaram-se diferenças na expressão proteica de UCP-3, quanto ao tipo de exercício, intensidade, volume, duração, se contínuo ou intervalado e em relação ao modelo de estudo, se animal ou em humanos. Também, destaca-se a escassez de informação quanto à relação entre a expressão proteica de UCP-3 com a termogênese e esta por sua vez com o controle ponderal.

Palavras-chave: Exercício, Termogênese, Mitocôndria.

1-Faculdade de Educação Física da Universidade de Cuiabá (UNIC), Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG), Núcleo de Aptidão Física, Informática, Metabolismo, Exercício Físico e Saúde (NAFIMES/UFMT).

2-Programa de Pós-Graduação em Biociências/Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Núcleo de Aptidão Física, Informática, Metabolismo, Exercício Físico e Saúde (NAFIMES/UFMT).

ABSTRACT

Exercise, uncoupling protein-3 and thermogenesis

The mitochondrial uncoupling proteins play an important role in energy metabolism, thus, the gene for UCP-3 can be a good target for research regarding the regulation of body composition in response to physical training. This study aimed to review the scientific evidence related to exercise, uncoupling protein-3 and thermogenesis. Review was made on databases PubMed/MedLine, EBSCOhost, HighWire, Cochrane and Scielo. We identified important results about the effects of aerobic exercise on the expression of UCP-3 acutely, however, the chronic effect of exercise still needs further investigation. Studies with anaerobic exercises are few and divergent as to increased protein expression of UCP-3. Still, there were differences in protein expression of UCP-3, the type of exercise, intensity, volume, duration, whether continuous or interval and in relation to the study design, whether animal or human. Also, there is a dearth of information regarding the relationship between protein expression of UCP-3 with thermogenesis and this in turn with weight control.

Key words: Exercise, Thermogenesis, Mitochondria.

3-Faculdade de Educação Física da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Programa de Pós-Graduação em Educação Física, UFMT. Núcleo de Aptidão Física, Informática, Metabolismo, Exercício Físico e Saúde (NAFIMES/UFMT).

E-mail:
reisfilho.adilson@gmail.com

Endereço para correspondência:
 Adilson Domingos dos Reis Filho. Rua
 República da Argentina, n.559, aptº 104, bloco
 05, Residencial San Martin, Bairro Jardim
 Tropical, Cuiabá-MT. CEP: 78065-198.

INTRODUÇÃO

A descoberta, em 1997, de novas proteínas de desacoplamento mitocondrial exigiu a revisão dos mecanismos moleculares da termogênese e a sua potencial contribuição para a patogênese da obesidade (Ricquier e Bouillaud, 2000).

Atualmente, sabe-se da existência de cinco isoformas das proteínas desacopladoras (UCP). A proteína desacopladora-1 (UCP-1), localizada na membrana mitocondrial interna possui a função de desacoplar o mecanismo de fosforilação oxidativa da cadeia respiratória, produzindo calor ao invés de energia na forma de ATP (Klaus e colaboradores, 1991).

Essa proteína é exclusivamente expressa no tecido adiposo marrom, o qual é abundantemente encontrado em recém-nascidos e praticamente ausente em indivíduos adultos (Lanouette e colaboradores, 2002).

As demais isoformas de UCPs foram descobertas recentemente em seres humanos, sendo a UCP-2 expressa em vários tecidos, tais como, o tecido adiposo branco, o fígado, músculo esquelético, coração, placenta, pulmão, rins e pâncreas (Bao e colaboradores, 1998); a UCP-3 é expressa principalmente no músculo esquelético, a UCP-4 expressa exclusivamente no cérebro humano e também em tecido nervoso de roedores, por fim, a UCP-5, que apresenta maior abundância no cérebro e testículos, tanto de seres humanos como de camundongos (Yu e colaboradores, 2000).

A UCP-3, encontrada em abundância no músculo esquelético, desempenha papel importante na homeostase e na oxidação de substratos, tais como, os lipídios e a glicose (Boss e colaboradores, 1998).

Assim, o músculo esquelético é considerado um importante tecido termogênico, particularmente em virtude do direcionamento do gradiente de prótons do espaço intermembranas na direção da UCP e desta forma gerando calor ao invés da ressíntese de ATP (Boschini e Garcia Júnior, 2005).

Sabe-se que a UCP-3 possui duas variantes, sendo a UCP-3L a isoforma longa e a UCP-3S a isoforma curta (Lanouette e colaboradores, 2002).

Contudo, suas especificidades ainda não foram totalmente elucidadas,

principalmente quanto à sua sensibilidade ao exercício físico crônico.

Devido ao seu importante papel no metabolismo energético e à sua elevada expressão no músculo esquelético, o gene da UCP-3 pode ser um bom alvo de investigação no que se refere à regulação da composição corporal em resposta ao exercício físico regular (Lanouette e colaboradores, 2002), visto que, na literatura especializada encontram-se evidências sobre o decréscimo da UCP-3 em indivíduos obesos, e, conseqüentemente a redução de termogênese e gasto calórico (Giacobino, 1999).

Destarte, o presente estudo objetivou revisar as evidências científicas relacionadas ao exercício físico, à proteína desacopladora-3 e a termogênese.

Como procedimento de busca, foi realizada revisão sobre a relação entre exercício físico, proteína desacopladora-3 (UCP-3) e termogênese. Dois dos pesquisadores realizaram busca booleana de forma independente com os seguintes descritores: exercício, UCP-3, termogênese, exercise, uncoupling protein, uncoupling protein-3 e themogenesis; foram separados os trabalhos conduzidos de forma controlada e randomizada, tanto em modelo animal quanto em seres humanos. A seleção de artigos ocorreu com a avaliação dos títulos e resumos (abstracts) nas bases de dados PubMed/MedLine, EBSCOhost, HighWire, Cochrane e Scielo.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: a) realização de exercício físico (aeróbio, anaeróbio ou combinado), b) intervenção (aguda ou crônica) e c) desfecho (aumento ou redução da expressão proteica ou gênica de UCP-3 e aumento ou redução da termogênese).

Foram excluídos os artigos que não possuíam em sua metodologia a intervenção com exercício físico, os não randomizados e os de revisão não sistemática e/ou de meta-análise.

Os trabalhos foram elencados de acordo com os seus níveis de evidência, segundo a classificação do Center for Evidence Based Medicine de Oxford, disponível em (www.cebm.net). Após a escolha dos artigos, foi realizada leitura crítica e sistemática acerca dos métodos utilizados e dos resultados encontrados; desta forma, foi possível a ordenação dos aspectos mais

importantes de cada estudo. Para melhor organização, os resultados foram separados em estudos com modelo animal e estudos com seres humanos, conduzidos a partir de protocolos de exercícios tanto aeróbios quanto anaeróbios ou combinado.

Proteínas Desacopladoras (UCP)

As UCPs são proteínas desacopladoras, presentes na membrana mitocondrial interna; sua função é dissipar o gradiente de prótons e desacoplar a fosforilação oxidativa da síntese de adenosina trifosfato (ATP).

No processo de síntese de trifosfato de adenosina (ATP), a cadeia respiratória transporta prótons através da membrana interna da mitocôndria para o espaço intermembranas, criando um gradiente de prótons. No retorno dos prótons para a matriz mitocondrial, as proteínas ATP-sintases, numa reação acoplada, utilizam a energia para fosforilar o ADP (+Pi) e re-sintetizar o ATP. Assim como a ATP-sintase, a UCP também está localizada na membrana interna e serve como um canal alternativo para que os prótons atravessem de volta para a matriz. Quando a UCP é estimulada, a energia não é aproveitada para a fosforilação do ADP, gerando apenas calor (Boschini e Garcia Júnior, 2005).

Tais proteínas são conhecidas há algum tempo, principalmente por estarem relacionadas à indução de termogênese pelo tecido adiposo marrom em roedores (Ricquier e Bouillaud, 2000). Dentre as proteínas pertencentes às famílias de UCPs, estão: a UCP-1, que é associada à termogênese e encontra-se no tecido adiposo marrom (Depieri e colaboradores, 2004), no timo de ratos e camundongos (onde sua função fisiológica ainda não foi muito investigada), no músculo liso do aparelho digestivo, no útero e no aparelho reprodutor masculino (Nibbelink e colaboradores, 2001; Carroll e colaboradores, 2005); a UCP-2 é encontrada no músculo esquelético de humanos, coração, placenta, pulmão, fígado, rins, pâncreas e tecido adiposo branco (Boss e colaboradores, 1998); a UCP-3 no músculo estriado esquelético de seres humanos e tecido adiposo marrom e músculo esquelético de roedores, sendo expressa em duas isoformas, uma curta (UCP-3S) e outra longa (UCP-3L) (Bao e

colaboradores, 1998; Kusuhara e colaboradores, 2005); além destas, ainda foram descobertas a UCP-4 e UCP-5, as quais estão presentes no sistema nervoso central em humanos e ratos (Sanchis e colaboradores, 1998; Argyropoulos e Harper, 2002).

As UCPs podem constituir novos alvos no desenvolvimento de drogas para modular a oxidação de diferentes substratos, particularmente o tecido adiposo por intermédio da dissipação do gradiente de prótons da cadeia transportadora de elétrons. Ainda, Ricquier e Bouillaud (2000) sugerem que a UCP desempenha papel importante no controle da produção de radicais livres pelas mitocôndrias e, também, em resposta a agentes oxidantes.

Desta forma, o aumento da expressão ou mesmo atividade da UCP, poderia exercer função adjuvante no sistema antioxidante e assim reduzir os efeitos deletérios provocados pelas EROS.

Alguns estudos verificaram rápida transcrição de UCP-3 em resposta ao exercício físico, e, também, sugerem que outras modificações no metabolismo da gordura/glicose estejam relacionadas à expressão do gene de UCP-3 durante o exercício físico moderado (Kusuhara e colaboradores, 2005; Bézaire e colaboradores, 2007).

Contudo, é escasso na literatura estudos que analisaram os efeitos de exercícios físicos com demandas energéticas distintas, como por exemplo, os exercícios de natureza aeróbia versus anaeróbia, ou mesmo exercícios combinados (aeróbio e anaeróbio) sobre a expressão da UCP-3 e a relação desta com o metabolismo de substratos energéticos.

O gasto energético pode ser subdividido em duas categorias de termogênese: obrigatória e facultativa. Na categoria obrigatória, tem-se como o maior componente da termogênese a taxa metabólica basal, a qual pode ser mensurada em repouso e no estado pós-absortivo em um ambiente termoneutro.

Também é considerado como um processo termogênico obrigatório a porção da termogênese induzida pela dieta resultante da digestão, absorção e metabolismo de nutrientes (Bao e colaboradores, 1998).

Já a termogênese facultativa ocorre em situações especiais, como durante

exercícios físicos e/ou baixas temperaturas, isto em decorrência da ativação de UCPs encontradas no tecido adiposo marrom e durante o gasto energético no músculo esquelético (Argyropoulos e Harper, 2002).

Segundo Ricquier e Bouillaud (2000), a regulação da temperatura corporal é essencial e promove desafios aos mecanismos de termólise ou termogênese, os quais passam por processos de termorregulação não só induzidos pela exposição ao frio ou calor, e hibernação em algumas espécies, mas também por uma variedade de situações fisiológicas e fisiopatológicas, as quais resultam em mudanças na temperatura corporal. Tais situações incluem jejum, ingestão de diferentes tipos de alimentos, exercícios físicos, hipo e hipertireoidismo, consumo de álcool, infecção, tumores malignos, a hipertermia maligna e o hipermetabolismo severo da síndrome de Luft (acoplamento defeituoso entre os mecanismos de respiração e fosforilação) (Ricquier e Bouillaud, 2000).

Além da sua possível parcela de contribuição no controle ponderal, as UCPs parecem também estar relacionadas com algumas situações patológicas, como por exemplo, o diabetes mellitus.

A fisiopatologia do diabetes mellitus tem sido estreitamente associada a uma variedade de alterações na histologia, bioquímica e função mitocondrial.

Destarte, o aumento das EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERONs) mitocondriais, resultariam em estresse oxidativo e danos às células, ao passo que estes acarretam a diminuição da capacidade de metabolizar lipídios bem como o seu acúmulo a nível de intramiócito; além disso, pode ocorrer diminuições da densidade

mitocondrial e dos conteúdos de proteínas desacopladoras (UCPs), o que se caracteriza prejuízo à função mitocondrial (Lumini e colaboradores, 2008).

Exercício Físico, UCP-3 e Termogênese

Das bases de dados investigadas, foram encontrados sete artigos na PubMed/MedLine; 274 artigos na EBSCOhost; 227 artigos na HighWire; Cochrane (nenhum artigo) e Scielo sete artigos.

Do montante de artigos selecionados na primeira etapa, 82 foram escolhidos para leitura sistematizada e posterior apresentação dos resultados.

Dos 82 artigos elencados na primeira revisão, apenas 12 contemplaram os critérios de inclusão; destes, seis foram desenvolvidos com modelo animal e seis com seres humanos.

Experimentos com modelo animal

No Quadro 1 são apresentadas as sínteses dos seis artigos que desenvolveram seus experimentos com modelo animal (ratos).

Lumini e colaboradores (2008) relataram alterações importantes na expressão de UCP-3 mediada pelo exercício físico, tanto agudo como cronicamente.

Dentre estas adaptações, foram observados aumentos na expressão de UCP-3 no músculo esquelético de ratos após 200 minutos de natação ou corrida intermitente; além disso, observou-se aumento nos níveis de RNAm da UCP-3 em músculo esquelético de ratos após uma hora de corrida em esteira rolante; porém, os níveis de UCP-3 retornaram aos valores basais após 24 horas do fim do exercício.

Quadro 1 - Estudos realizados com modelo animal.

Autor	Animais	Treinamento	Intensidade	Duração	Parâmetros	Resultados
Cortright e colaboradores (1999)	Ratos machos e fêmeas Sprague-Dawley	Corrida em esteira (agudo e crônico)	28-32 m/min	Uma série com 2 horas	Expressão proteica de UCP-2 e UCP-3 no músculo esquelético	↑ agudo da expressão de UCP-3 no <i>gastrocnemius</i> , 63% (fibras vermelhas) e 252% (fibras brancas). ↔ na expressão de UCP-3 cronicamente.
Zhou e colaboradores (2000)	Ratos machos Sprague-Dawley	Natação	-----	30 até 200 min	Expressão proteica de UCP-3 e CPT-1 no músculo esquelético	↑ de 290% (30 min); 310% (100 min) e 670% (200 min) da expressão de UCP-3 em relação ao grupo controle.

Vidal-Puig e colaboradores (2000)	Ratos selvagens e nocaute p/ UCP-3 (espécie não determinada)	Corrida em esteira	10m/min por 10 min; 30m/min até a exaustão	2 horas	Massa corporal, Tolerância ao exercício, Oxidação de AGL no músculo esquelético	Não houve alteração dos parâmetros analisados, mesmo em animais nocaute p/ UCP-3.
Jones e colaboradores (2003)	Ratos machos Wistar	Natação	-----	2-3 horas	Expressão proteica de UCP-3 no músculo esquelético	↑ de 35% após (18h), 63% (3 dias) e 84% (10 dias).
Hildebrandt e colaboradores (2003)	Ratos machos Sprague-Dawley	Corrida em esteira	a) 20m/min; b) 20m/min; c) 30m/min	a) 45 min; b) 3 horas; c) 45 min ou até a exaustão	Expressão proteica de UCP-3 e CPT-1 no músculo esquelético	Houve similar regulação da UCP-3 para os protocolos (45 min) e (3h).
Kusuhara e colaboradores (2005)	Ratos machos Wistar	Corrida em esteira	17m/min	a) 5 min; b) 20 min; c) 60 min	Expressão proteica de UCP-3 no músculo esquelético	a) ↑ de 232% (<i>soleus</i>) e de 185% (<i>gastrocnemius</i>); b) similar ao grupo controle 104% (<i>soleus</i>) e 97% (<i>gastrocnemius</i>); c) 196% (<i>soleus</i>) e 193% (<i>gastrocnemius</i>). 3h pós-exercício houve ↑ de 200% (<i>soleus</i>) e 237% (<i>gastrocnemius</i>).

Corroborando ao exposto anteriormente, Cortright e colaboradores (1999) identificaram agudamente aumento na expressão de UCP-3 no valor de 252% e 63% nas fibras do tipo I e tipo II, respectivamente, em tecido muscular de ratos submetidos ao treinamento de corrida em esteira rolante se comparados a animais mantidos sedentários.

Contudo, neste mesmo estudo, não foram observadas maiores expressões de UCP-3 cronicamente.

Ainda, quanto aos efeitos crônicos do exercício sobre a expressão da UCP-3, verificam-se lacunas importantes em relação aos estudos realizados com modelo animal, como por exemplo, o tipo de ergômetro

utilizado, espécie, e natureza dos exercícios. Tais limitações dificultam a interpretação dos resultados e suas comparações com outros estudos.

Experimentos com seres humanos

Considerando os critérios de inclusão adotados no presente estudo, foram localizados seis artigos: Tonkonogi e colaboradores (2000); Pilegaard e colaboradores (2000); Schrauwen e colaboradores (2001); Lanouette e colaboradores (2002); Russel e colaboradores (2003) e Fernström e colaboradores (2004).

Quadro 2 - Estudos realizados com seres humanos.

Autor	Indivíduos	Treinamento	Intensidade	Duração	Parâmetros	Resultados
Tonkonogi e colaboradores (2000)	4 mulheres e 4 homens saudáveis	Cicloergômetro	a) 70% VO ₂ pico; b) 100% VO ₂ pico; c) 50% VO ₂ pico	a) 30min; b) 5 séries de 2min; c) 5 séries 4min	Expressão proteica de UCP-2 e UCP-3 no músculo esquelético	Não promoveu aumento da expressão proteica de UCP-2 e UCP-3.
Pilegaard e colaboradores (2000)	10 homens saudáveis	Cicloergômetro unilateral; Cicloergômetro	a) 70% do valor alcançado no teste de exaustão; b) 60% VO ₂ máx	a) em média 69 min; b) 4 horas	Expressão proteica de UCP-3, PDK4 e HO-1 no músculo esquelético	a) ↑ maior entre 1-2h pós-exercício; b) ↑ na expressão de UCP-3, PDK4 e HO-1.
Schrauwen e colaboradores (2001)	7 homens saudáveis	Cicloergômetro	50% VO ₂ máx	2 horas	Expressão proteica de UCP-3 no músculo esquelético	Não houve aumento na expressão de UCP-3 agudamente.
Lanouette e colaboradores (2002)	336 Homens e 442 mulheres	Cicloergômetro	a) 55% VO ₂ máx; 75% VO ₂ máx	a) 30min; b) 50 min	Expressão proteica de UCP-3 no músculo esquelético	↑ de UCP-3 após 20 semanas de exercício regular.

Fernström e colaboradores (2004)	a) 5 homens e 4 mulheres; b) 4 homens e 4 mulheres	Cicloergômetro a) agudo e b) crônico	a) 70% VO ₂ pico; b) 70% VO ₂ pico + treino intervalado	a) 75min; b) 30min + 30min	Expressão proteica de UCP-3 no músculo esquelético; Citrato Sintase	↓ (aguda e cronicamente) na expressão de UCP-3. ↑ (agudo) de 43% da Citrato Sintase.
Russel e colaboradores (2003)	30 homens saudáveis	a) <i>Endurance</i> ; b) <i>Sprint</i>	a) 70-80% VO ₂ máx; b) 90-100% da velocidade máxima	a) 40 min; b) entre 16-40 sprints de 40-80m.	Expressão proteica de UCP-3 nas fibras tipo I, IIa e IIx	a) ↓ UCP-3 nas fibras I (54%), IIa (29%) e IIx (16%); b) ↓ UCP-3 nas fibras I (24%), IIa (31%) e IIx (26%).

No que se refere a estudos efetuados com seres humanos, foram observadas reduções na expressão proteica da UCP-3 após a intervenção com exercício físico. Sob esse aspecto, Russel e colaboradores (2003) observaram redução de 46% na expressão da UCP-3 no músculo de atletas de *endurance* em relação a indivíduos sedentários. Os autores demonstraram, ainda, que ocorre expressão proteica menor em fibras do tipo I do que nas fibras tipo IIa, e, destas para a IIx.

Ainda, Russel e colaboradores (2003) relataram que no exercício de *endurance* entre 70-80% VO₂máx ocorre decréscimo na expressão proteica de UCP-3 muscular, particularmente nas fibras do tipo I, e, que em *sprint* de 40-80m a redução na expressão proteica de UCP-3 para o mesmo tipo de fibra ocorre, porém em menor quantidade.

Fernström e colaboradores (2004) também identificaram diferença entre os efeitos agudos e crônicos do exercício de resistência aeróbia sobre a expressão da UCP-3 em músculo esquelético de seres humanos, demonstrando, dessa forma, que há redução significativa da UCP-3 após treinamento crônico aeróbio quando relacionado à citrato sintase (enzima marcadora de volume mitocondrial).

A possível associação entre UCP-3, metabolismo energético, obesidade e diabetes induziram alguns pesquisadores (Schrauwen e colaboradores, 2001) a investigar a expressão da UCP-3 e a sua relação com os mecanismos de obesidade e resistência à insulina. Aparentemente, o exercício físico, em especial o de natureza aeróbia, atua na regulação da expressão de UCP-3 no músculo esquelético, que por sua vez contribui com a regulação do metabolismo energético e controle ponderal.

Contudo, ainda não se sabe, ao certo, qual a verdadeira contribuição do processo crônico de contração muscular sobre a UCP-3 e/ou quais as vias de regulação da mesma

quando diferentes tipos de exercícios físicos são aplicados.

O Quadro 2 apresenta as sínteses dos seis trabalhos que utilizaram seres humanos como voluntários.

Em relação ao exposto anteriormente, Schrauwen e colaboradores (2002) relataram que durante e após exercício aeróbio agudo o gasto energético, os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres (AGL), bem como a sua oxidação (β -oxidação), mostraram-se aumentados.

Tais aumentos ocorreram concomitantemente à ocorrência de aumento na expressão proteica de UCP-3 pós-exercício (efeito agudo do exercício), no entanto, está relação não foi esclarecida pelos autores.

Embora possa se levantar a hipótese de que a maior expressão de UCP-3 agudamente esteja relacionada ao aumento da termogênese e esta por sua vez com a estimulação da enzima óxido nítrico sintase e posteriormente com o óxido nítrico, um potente vasodilatador, para que na sequência do exercício de *endurance* o músculo possa receber maior aporte de oxigênio e AGL para a manutenção do metabolismo aeróbio (Hirabara e colaboradores, 2006).

CONCLUSÃO

Embora existam informações importantes quanto aos efeitos do exercício de natureza aeróbia quando analisado agudamente sobre a expressão proteica da UCP-3, são escassos e ainda conflitantes os estudos que investigaram o exercício anaeróbio sobre a mesma, tanto aguda quanto cronicamente.

Ainda, verificaram-se diferenças na expressão proteica de UCP-3, quanto ao tipo de exercício, intensidade, volume, duração, se contínuo ou intervalado e em relação ao modelo de estudo, se animal ou em humanos.

Também, destaca-se a escassez de informação quanto à relação entre a expressão proteica de UCP-3 com a termogênese e esta por sua vez com o controle ponderal.

REFERÊNCIAS

- 1-Argyropoulos, G.; Harper, M. E. Invited Review: Uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol*. Vol. 92. p.2187-2198. 2002.
- 2-Bao, S.; Kennedy, A.; Wojciechowski, B.; Wallace, P.; Ganaway, E.; Garvey, W. T. Expression of mRNAs encoding uncoupling proteins in human skeletal muscle: effects of obesity and diabetes. *Diabetes*. Vol. 47. p.1935-1940. 1998.
- 3-Bézaire, V.; Seifert, E. L.; Harper, M. E. Uncoupling protein-3: clues in an ongoing mitochondrial mystery. *FASEB J*. Vol. 21. p.312-324. 2007.
- 4-Boschini, R. P.; Garcia Júnior, J. R. Regulação da expressão gênica das UCP2 e UCP3 pela restrição energética, jejum e exercício físico. *Rev Nutr*. Vol. 18. p.753-764. 2005.
- 5-Boss, O.; Samec, S.; Desplanches, D.; Mayet, M. H.; Seydoux, J.; Muzzin, P.; Giacobino, J. P. Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the rat. *Faseb J*. Vol. 12. p.335-339. 1998.
- 6-Carroll, A. M.; Haines, L. R.; Pearson, T. W.; Fallon, P. G.; Walsh, C. M.; Brennan, C. M.; Breen, E. P.; Porter, R. K. Identification of a Functioning Mitochondrial Uncoupling Protein 1 in Thymus. *J Biol Chem*. Vol. 280. p.15534-15543. 2005.
- 7-Cortright, R. N.; Zheng, D.; Jones, J.P.; Fluckey, J. D.; DiCarlo, S. E.; Grujic, D.; Lowell, B. B.; Dohm, G. L. Regulation of skeletal muscle UCP-2 and UCP-3 gene expression by exercise and denervation. *Am J Physiol*. Vol. 276. p.E217-221. 1999.
- 8-Depieri, T. Z.; Pinto, R. R.; Catarin, J. K.; De Carli, M. C.; Garcia Júnior, J. R. UCP-3: regulation of genic expression on skeletal muscle and possible role on body weight control. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. Vol. 48. p.337-344. 2004.
- 9-Fernström, M.; Tonkonogi, M.; Sahlin, K. Effects of acute and chronic endurance exercise on mitochondrial uncoupling in human skeletal muscle. *J Physiol*. Vol. 554. p.755-763. 2004.
- 10-Giacobino, J. P. Effects of dietary deprivation, obesity and exercise on UCP3 mRNA levels. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Vol. 23. p.S60-63. 1999.
- 11-Hirabara, S. M.; Silveira, L. R.; Abdulkader, F. R.; Alberici, L. C.; Procopio, J.; Carvalho, C. R.; Pithon-Curi, T. C.; Curi, R. Role of fatty acids in the transition from anaerobic to aerobic metabolism in skeletal muscle during exercise. *Cell Biochem Funct*. Vol. 24. p.475-481. 2006.
- 12-Hildebrandt, A. L.; Pilegaard, H.; Neuffer, P. D. Differential transcriptional activation of select metabolic genes in response to variations in exercise intensity and duration. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 285. p.E1021-1027. 2003.
- 13-Jones, T. E.; Baar, K.; Ojuka, E.; Chen, M.; Holloszy, J. O. Exercise induces an increase in muscle UCP3 as a component of the increase in mitochondrial biogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 284. p.E96-101. 2003.
- 14-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*. Vol. 23. p.791-801. 1991.
- 15-Kusuhara, K.; Tobe, T.; Negoro, T.; Abe, T. A rapid up-regulation in ucp3 transcriptional activity in response to moderate intensity exercise in rat skeletal muscle. *J Sports Sci Med*. Vol. 4. p.170-178. 2005.
- 16-Lanouette, C. M.; Yvon, C. C.; Rice, T.; Pérusse, L.; Muzzin, P.; Giacobino, J. P.; Gagnon, J.; Wilmore, J. H.; Leon, A. S.; Skinner, J. S.; Rao, D. C.; Bouchard, C. Uncoupling protein 3 gene is associated with body composition changes with training in

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpfex.com.br

Heritage study. *J Appl Physiol*. Vol. 92. p.1111-1118. 2002.

17-Lumini, J. A.; Magalhães, J.; Oliveira, P. J.; Ascensão, A. Beneficial effects of exercise on muscle mitochondrial function in diabetes mellitus. *Sports Med*. Vol. 38. p.735-750. 2008.

18-Nibbelink, M.; Moulin, K.; Arnaud, E.; Duval, C.; Pénicaud, L.; Casteilla, L. Brown fat UCP1 is specifically expressed in uterine longitudinal smooth muscle cells. *J Biol Chem*. Vol. 276. p.47291-47295. 2001.

19-Pilegaard, H.; Ordway, G. A.; Saltin, B.; Neufer, P. D. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 279. p.E806-814. 2000.

20-Ricquier, D.; Bouillaud, F. Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. *J Physiol*. Vol. 529. p.3-10. 2000.

21-Russell, A. P.; Somm, E.; Praz, M.; Crettenand, A.; Hartley, O.; Melotti, A.; Giacobino, J. P.; Muzzin, P.; Gobelet, C.; Dériaz, O. UCP3 protein regulation in human skeletal muscle fibre types I, IIa and IIx is dependent on exercise intensity. *J Physiol*. Vol. 550. P.855-861. 2003.

22-Sanchis, D.; Fleury, C.; Chomiki, N.; Gubern, M.; Huang, Q.; Neverova, M.; Grégoire, F.; Easlick, J.; Raimbault, S.; Lévi-Meyrueis, C.; Miroux, B.; Collins, S.; Seldin, M.; Richard, D.; Warden, C.; Bouillaud, F.; Ricquier, D. BMCP1, a novel mitochondrial carrier with high expression in the central nervous system of humans and rodents, and respiration uncoupling activity in recombinant yeast. *J Biol Chem*. Vol. 273. p.34611-34615. 1998.

23-Schrauwen, P.; Hesselink, M. K.; Blaak, E. E.; Borghouts, L. B.; Schaart, G.; Saris, W. H.; Keizer, H. A. Uncoupling protein 3 content is decreased in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. Vol. 50. p.2870-2873. 2001.

24-Schrauwen, P.; Hesselink, M. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J Exp Biol*. Vol. 205. p.2275-2285. 2002.

25-Tonkonogi, M.; Walsh, B.; Svensson, M.; Sahlin, K. Mitochondrial function and antioxidative defence in human muscle: effects of endurance training and oxidative stress. *J Physiol*. Vol. 528. p.379-388. 2000.

26-Vidal-Puig, A. J.; Grujic, D.; Zhang, C. Y.; Hagen, T.; Boss, O.; Ido, Y.; Szczepanik, A.; Wade, J.; Mootha, V.; Cortright, R.; Muoio, D. M.; Lowell, B. B. Energy metabolism in uncoupling protein 3 gene knockout mice. *J Biol Chem*. Vol. 275. p.16258-16266. 2000.

27-Yu, X. X.; Mao, W.; Zhong, A.; Schow, P.; Brush, J.; Sherwood, S. W.; Adams, S. H.; Pan, G. Characterization of novel UCP5/BMCP1 isoforms and differential regulation of UCP4 and UCP5 expression through dietary or temperature manipulation. *Faseb J*. Vol. 14. p.1611-1618. 2000.

28-Zhou, M.; Lin, B. Z.; Coughlin, S.; Vallega, G.; Pilch, P. F. UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Vol. 279. p.E622-629. 2000.

Recebido para publicação 23/01/2013
Aceito em 02/02/2013