

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**EXPRESSÃO DA PROTEÍNA DESACOPLADORA
MITOCONDRIAL UCP-3 E CONTROLE DE PESO CORPORAL**

**Susanna Souto Vieira
Dayanne da Costa Maynard**

Brasília, 2021

Data de apresentação: 06/07/2021

Local: Sala 3

Membro da banca: Pollyanna Ayud Ferreira de Rezende e Ana Lúcia Ribeiro Solomon

INTRODUÇÃO

A Obesidade é definida como acúmulo excessivo de gordura acima do ideal e está associada ao aumento da morbidade e mortalidade constituindo importante gatilho para outros distúrbios metabólicos (KUCZMARSKI, 1994). É um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, e apesar dos avanços científicos, têm aumentado em taxas alarmantes (FRIEDMAN, 2000).

O estudo de mecanismos para controle do ganho ponderal de peso tem sido objeto de interesse de pesquisas, haja vista que, a obesidade e o sobrepeso são condições multifatoriais e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), constitui o principal fator de risco para mortalidade precoce, isso porque, o excesso de peso está diretamente associado ao aumento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (PRÉCOMA *et al.*, 2019). Ainda segundo a OMS, a obesidade juntamente com a inatividade física constitui um dos mais graves problemas de saúde pública no mundo, estima-se que mais de 2 bilhões de pessoas estejam acima do peso. No Brasil, mais de 55% da população tem sobrepeso e aproximadamente 20% obesidade (índice de massa corporal – IMC acima de $30\text{kg}/\text{m}^2$) (BRASIL, 2019).

O desenvolvimento da obesidade é consequência do prolongado desbalanço energético entre gasto e consumo tendo como desfecho principal o aumento da incidência das DCNT, que são as principais causas de morte no mundo, os custos relacionados ao tratamento destas doenças sobrecarregam os sistemas de saúde e economia dos países. No Brasil, só no ano de 2018, os custos totais do Sistema Único de Saúde (SUS) com as DCNT mais prevalentes, (hipertensão arterial, diabetes e obesidade) chegaram a 3,4 bilhões de reais, sendo que se atribui somente a obesidade 41% desses gastos, além disso, grande parte dos custos atribuídos à hipertensão arterial e diabetes estão associados a obesidade já que, 74% dos hipertensos e 75% dos diabéticos apresentavam excesso de peso (NILSON *et al.*, 2020), ainda, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2019, 40,3% dos brasileiros adultos são insuficientemente ativos, ou seja, realizam menos de 150 minutos semanais de atividade física, dessa forma, fatores externos como ambiente obesogênico e sedentarismo são mais

relevantes para o desenvolvimento de agravos à saúde relativos a obesidade do que os fatores genéticos.

Com isso, tem sido estudado amplamente os mecanismos moleculares de regulação da termogênese induzida por sinais externos e recebidos por sensores celulares de energia capazes de ativar reguladores de proteínas envolvidas no metabolismo energético. A termogênese adaptativa é um processo fisiológico em resposta a estímulos externos, em que a energia não utilizada no *turnover* da Adenosina trifosfato (ATP) nos processos biológicos, é dissipada em forma de calor. Esse mecanismo termodinâmico ocorre principalmente nas mitocôndrias do tecido adiposo marrom (TAM) e músculo esquelético, sendo atribuído à biogênese mitocondrial e à atividade de proteínas desacopladoras mitocondriais (ROTHWELL; STOCK, 1979).

Humanos adultos apresentam quantidades ínfimas de TAM, ao passo que o tecido muscular esquelético corresponde a aproximadamente 40% da massa corporal (ZURLO *et al.*,1990), dessa forma, mecanismos que induzam incrementos na atividade termogênica deste tecido é uma estratégia interessante no controle e combate a obesidade.

As células de organismos vivos obtêm grande parte de sua energia para realizar trabalho através da respiração celular. A oxidação de substratos energéticos fornece energia para síntese de biomoléculas e formação do gradiente eletroquímico mitocondrial. O metabolismo energético dos carboidratos, proteínas e gorduras é controlado enzimaticamente e fornece energia para síntese de ATP. Na respiração celular, a energia armazenada no ATP é utilizada, a partir da sua hidrólise, para processos biológicos dentro da célula (LEHNINGER, 2014).

O equilíbrio termodinâmico do gasto energético acontece quando a energia que entra no organismo é igual a seu gasto. O desequilíbrio desse sistema, quando a ingestão calórica excede seu gasto, a longo prazo, pode levar à obesidade. O gasto total de energia, pode ser obtido pela soma do gasto de energia basal, gasto de energia induzido pela atividade física e termogênese (LOWELL; SPIEGELMAN, 2000).

Em geral, a respiração mitocondrial é uma reação acoplada, onde a energia liberada na reoxidação de coenzimas reduzidas é utilizada para fosforilação de adenosina difosfato (ADP) em ATP e uma pequena porcentagem é dissipada em forma de calor, exceção a isso, são as células do tecido adiposo marrom e ME que foram descritas com alta capacidade de produzir calor, característica atribuída à grande quantidade de mitocôndrias além da existência de um mecanismo desacoplador atribuído à atividade das proteínas desacopladoras mitocondriais (UCP) (RICQUIER, 2017).

O aumento da expressão gênica da UCP-3 está associado à biogênese mitocondrial que é uma resposta adaptativa a estímulos externos que induzem a atividade de fatores de regulação transcricional que a partir da expressão coordenada do DNA genômico e mitocondrial aumentam a transcrição de genes mitocondriais e, conseqüentemente de suas respectivas proteínas (NEMOTO; SATO, 2001).

A indução do processo de biogênese mitocondrial leva ao aumento no consumo de oxigênio mitocondrial impactando positivamente na termogênese, ambos os fenômenos celulares são regulados por proteínas que interagem com fatores regulatórios transcricionais, sugerindo uma relação interessante entre atividade termogênica e controle de peso corporal a partir de mecanismos moleculares. Assim como o processo de biogênese mitocondrial, a termogênese é um processo controlado por camadas de regulação em resposta a estímulos fisiológicos externos, dependente da atividade de co-reguladores e de fatores de transcrição que sinalizam para ativação do desacoplamento mitocondrial. Diante do exposto o objetivo desse trabalho foi revisar sobre os mecanismos de regulação molecular da expressão da proteína desacopladora mitocondrial UCP-3 no tecido muscular esquelético e sua relação com o controle de peso corporal.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo do tipo revisão de literatura para analisar, identificar e compreender os mecanismos de regulação molecular da expressão da proteína desacopladora mitocondrial UCP-3 no tecido muscular esquelético e sua relação com o controle de peso corporal.

Metodologia

Foram analisados estudos do tipo artigos científicos sobre o tema, foram selecionados estudos relativos ao tema, na língua portuguesa e inglesa, dos últimos 10 anos, em relação à pesquisa foram utilizados os descritores: UCP; UCP-3; obesidade/ obesity. Os arquivos foram pesquisados nas bases de dados PUBMED e SciELO

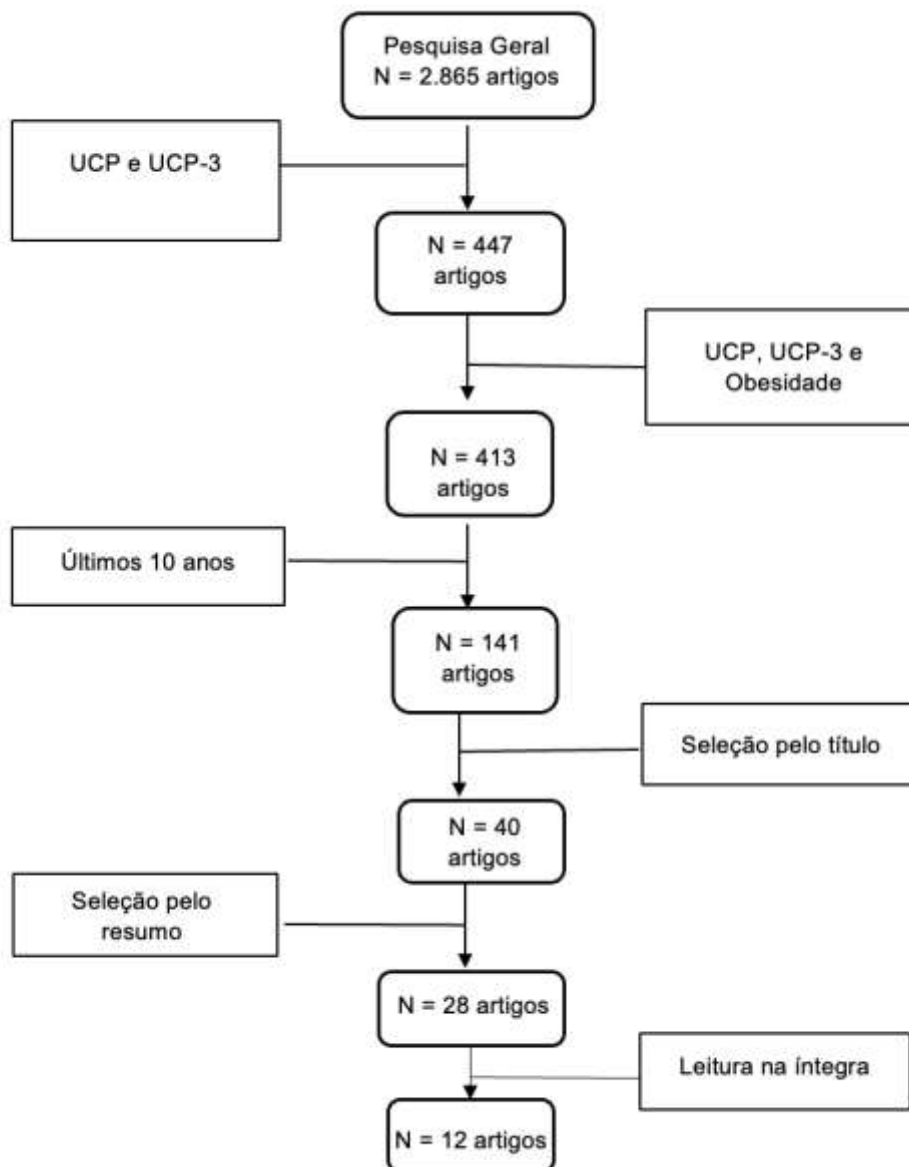
Análise de dados

Os estudos foram selecionados primeiramente com base no título, em seguida foram analisados seus resumos, sendo que, aqueles que se enquadraram no tema foram lidos na íntegra. Destes trabalhos, foram incluídos todos que trataram da expressão da UCP-3 e controle de peso corporal. Foi feita uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento dos subtemas que sintetizaram a produção do trabalho.

REVISÃO DA LITERATURA

Ao final da pesquisa, após leitura na íntegra e mediante os critérios de inclusão e exclusão de artigos, foram separados 12 artigos como mostra a figura 1. Dentre eles, 10 estudos foram selecionados por abordar especificamente o assunto para a presente revisão.

Figura 1. Organograma do levantamento de dados realizados para a presente pesquisa. Brasília DF, 2021.



Descoberta das UCPs

À luz dos estudos científicos conduzidos na década de 1960 sobre o mecanismo termogênico das células do tecido adiposo marrom (TAM), foi descoberta uma proteína mitocondrial neste tecido capaz de dissipar o gradiente de prótons da síntese de ATP, sem, contudo, fosforilar ADP, liberando energia na forma de calor. Os primeiros relatos da descoberta destas proteínas datam da década de 1970 com os trabalhos de Ricquier e Mory Hemon, 1979; Ricquier e Kader, 1976. Desde a década de 1970, após a identificação da primeira proteína desacopladora mitocondrial, sua função e mecanismo de ação têm sido amplamente investigados.

Ao longo de 20 anos, 5 isoformas de UCP foram identificadas com expressão em diferentes tecidos, demonstrando termogênese e atividade de desacoplamento em tecidos isentos de UCP-1 (BOSS; MUZZIN; GIACOBINO, 1998). UCP-1, a primeira proteína desacopladora mitocondrial identificada é expressa no tecido adiposo marrom de roedores, mamíferos pequenos, recém-nascidos, porém em pouca quantidade em adultos humanos. Sua atividade é regulada negativamente por nucleotídeos de purina, difosfato ou trifosfato e positivamente por ácidos graxos, além de induzir termogênese em recém-nascidos, roedores expostos ao frio e animais hibernantes (DEPIERI *et al.*, 2004). Em 1997 Gimeno *et al.*, identificaram pela primeira vez a expressão de um gene que codificava uma proteína homóloga à UCP-1. Chamada de UCPH (UCP Homóloga) e diferentemente de UCP-1, sua transcrição foi observada em diferentes tecidos, sobretudo no tecido adiposo branco e muscular esquelético de humanos. O trabalho destes pesquisadores foi de grande relevância e contribuição para o avanço do estudo dessa nova proteína.

Os autores demonstraram ainda que UCPH possuía propriedades de desacoplamento semelhantes à de UCP-1, que a transcrição do RNAm de UCPH foi regulado positivamente por ácidos graxos e que a expressão de UCPH reduziu o potencial eletroquímico de membrana ao dissipar a força próton-motriz. Foi denominada UCP-3 a proteína UCPH modificada com deleção de três aminoácidos (GIMENO *et al.*, 1997).

Proteínas desacopladoras, são proteínas carreadoras de prótons mitocondriais, presentes na membrana mitocondrial interna das células, responsáveis pelo desacoplamento entre a reação de fosforilação oxidativa e da síntese do ATP, dissipando em forma de calor a energia proveniente do deslocamento dos prótons do espaço intermembrana para a matriz mitocondrial, reduzindo a ressíntese do ATP (DOS REIS FILHO; VIEIRA JUNIOR; VOLTARELLI, 2013).

O desacoplamento mitocondrial diminui o potencial de membrana bem como a formação de espécies reativas de oxigênio (EROS), além de regular o metabolismo energético. Evidências sugerem que a expressão gênica da UCP-3 no tecido muscular esquelético, tenha papel determinante no metabolismo energético, termogênese adaptativa e pré-disposição para acúmulo de tecido adiposo branco, indicando uma forte correlação entre aumento de atividade de UCP3 e redução da massa adiposa corpórea. Estudos recentes têm demonstrado a função de UCP-3 em regular o metabolismo de ácidos graxos e produção de EROS, por sua participação na respiração mitocondrial, transporte de elétrons, vazamento de prótons, melhora da capacidade oxidativa máxima e aumento da oxidação de lipídios, controlando o estresse metabólico crônico através do vazamento de prótons, controle redox e respiração celular, estando sua atividade associada a adaptação da função mitocondrial face a sobrecarga lipídica, preservando a função mitocondrial (LIMA *et al.*, 2019).

Função e mecanismo de ação da UCP-3

Sendo amplamente expressa no músculo esquelético (ME), UCP-3 é transcrita em duas formas, UCP-3S (curta) e UCP3-L (longa), sua função é desacoplar a fosforilação oxidativa da síntese de ATP no músculo esquelético, produzindo calor, caracterizando diminuição na eficiência da produção de energia, culminando no aumento da oxidação de substratos energéticos lipídicos e glicídicos, contribuindo para aumento da termogênese adaptativa como mostra a figura 2 (DEPIERI *et al.*, 2004; LARKIN *et al.*, 1997;).

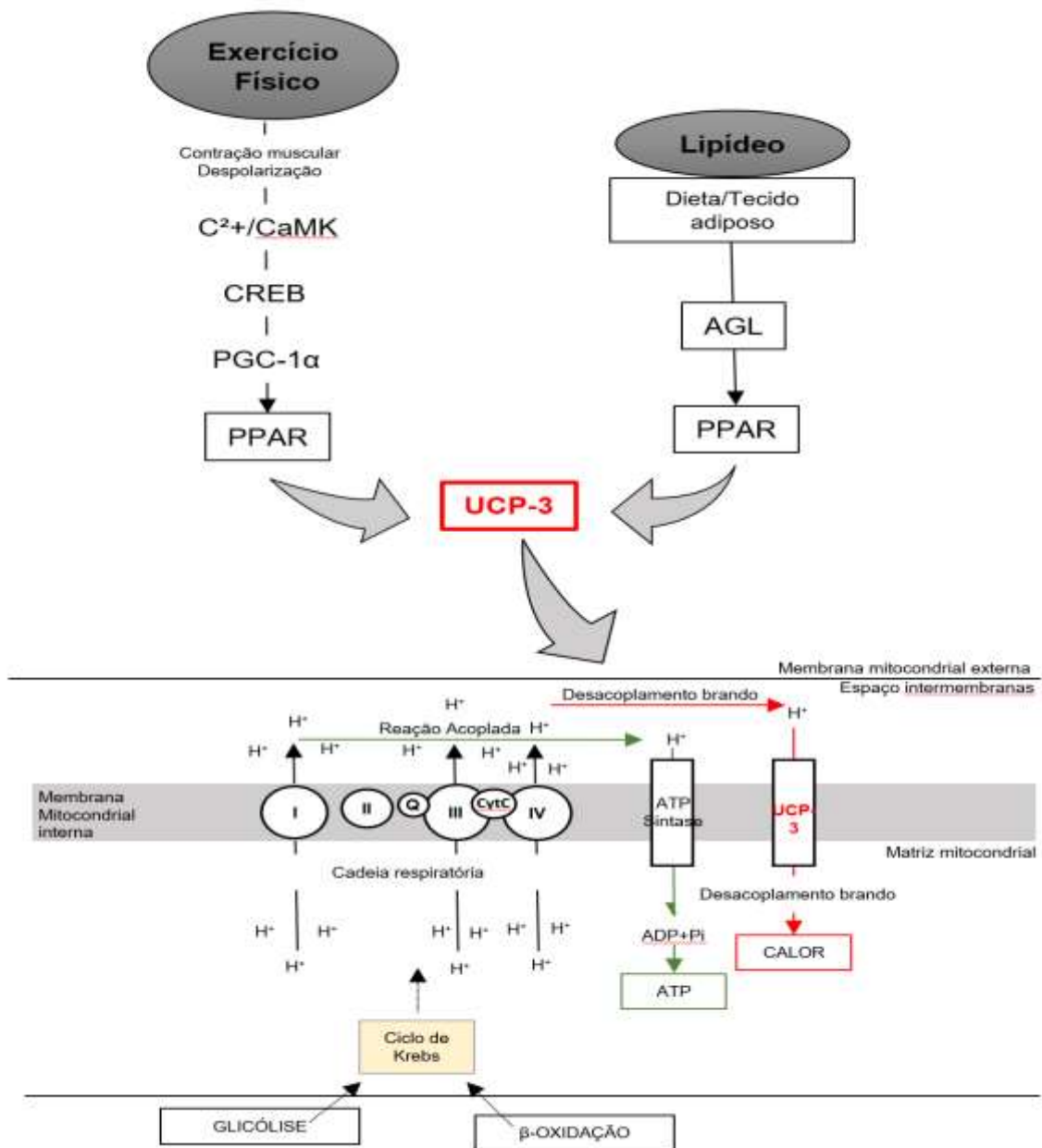
Devido à sua alta expressão no ME de humanos e similaridade com UCP-1, foi sugerido então, que UCP-3 pode atuar como mediadora na termogênese em humanos, bem como, papel relevante no controle do peso corporal já que, o tecido muscular esquelético é o grande responsável pela termogênese adaptativa em humanos, fenômeno atribuído à quantidade significativa de UCP-3 expressada neste tecido. A expressão de UCP-3 em humanos é controlada por uma série de mecanismos interdependentes que formam vias que regulam a atividade do seu promotor. O fator miogênico (Myod) atua na atividade do promotor de UCP-3, aumentando sua sensibilidade aos ácidos graxos e ao *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR), facilitando sua ligação no promotor, já os ácidos graxos podem induzir a expressão de UCP-3 através da ligação a PPAR. Myod e PPAR interagem apenas funcionalmente regulando a atividade do promotor do gene de UCP-3 (SOLANES *et al.*, 2003). Sua transcrição no músculo esquelético é regulada por sinais externos metabólicos como aumento da demanda energética já que a biogênese mitocondrial induzida por PGC-1 α é regulada pela razão ATP/AMP, pela exposição lipídica, já que os ácidos graxos induzem a expressão de UCP-3 mediante regulação de PPAR e por sinais hormonais, sobretudo pelo hormônio tireoidiano (BOUILLAUD; ALVES-GUERRA; RICQUIER, 2016; SOLANES *et al.*, 2003). Não obstante, os ácidos graxos também ativam a expressão do gene de UCP-3 a partir da ligação do complexo PGC-1 α /PPAR no promotor de UCP-3 no músculo esquelético (LIMA *et al.*, 2019).

A contração muscular induz produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) que ativam fatores de transcrição e co-ativadores como por exemplo PGC-1 α . De fato, o PGC1 α tem sua função mediada pelo aumento de óxido nítrico (NO) e AMPK, os quais durante o exercício, atuam conjuntamente regulando PGC-1 α (THIRUPATHI; DE SOUZA, 2017). Contudo, sua produção descontrolada pode levar ao estresse oxidativo, causando danos no sistema celular, para tanto, o tecido muscular possui também um sistema antioxidante regulatório formado por superóxido dismutase, enzimas catalases, glutathione peroxidase, vitamina E e ascorbato, que, quando bem expresso controla o

balanço redox protegendo a célula de danos (JACKSON; PYE; PALOMERO, 2007). Os elétrons advindos da oxidação de moléculas de ácido graxo e glicose, oriundos de dietas hipercalóricas, aumentam o potencial de membrana mitocondrial, levando a formação de EROS. Este aumento, seria mais pronunciado em indivíduos inativos, uma vez que o exercício físico constitui uma estratégia importante para indução do sistema antioxidante. A regulação dos níveis dessas espécies é fundamental para o balanço redox e preservação da função mitocondrial, o desequilíbrio desse sistema leva ao estresse oxidativo com desfechos potencialmente deletérios para o metabolismo energético, assim, o desenvolvimento de um aparato celular eficaz para essa regulação é imprescindível (LIMA *et al.*, 2019).

Nesse sentido, tem sido atribuído à atividade de UCP-3 parte do controle redox celular, haja visto que, UCP-3 é positivamente regulada quando a quantidade de ácido graxo disponível excede a capacidade de oxidação (SILVEIRA *et al.*, 2007), sua atividade de desacoplamento diminui o gradiente de prótons através do movimento flip-flop dos ácidos graxos e transporte de H^+ do espaço intermembrana, diminuindo o potencial da membrana mitocondrial e evitando o acúmulo de ácido graxo na matriz mitocondrial (SILVEIRA *et al.*, 2011), protegendo a célula de danos, distúrbios metabólicos e apoptose.

Figura 2. Integração dos estímulos fisiológicos externos exercício físico e dieta, regulação molecular em diferentes camadas e função da expressão de UCP-3 no músculo esquelético.



Fonte: Próprio autor.

Expressão da proteína desacopladora mitocondrial UCP-3 e controle de peso corporal

Devido à capacidade de diminuir o potencial de membrana e mediar o retorno dos prótons do espaço intermembranas para a matriz mitocondrial, UCP-3 pode modular a TMB a partir do aumento da termogênese no ME, fatores associados à redução de sua expressão e atividade estão relacionados com diminuição do gasto energético. Nesse sentido, vários estudos têm mostrado que mutações genéticas que caracterizam polimorfismos específicos no gene das UCPs, estão associados a mudanças no peso corporal, assim esta revisão se propôs a levantar trabalhos que apresentem dados sobre essa possível relação.

Brondani *et al.*, 2014, em uma meta-análise com 56 trabalhos, mostraram que alterações no polimorfismo relacionado ao local de início da transcrição do mRNA da UCP-3 no ME diminuiu sua expressão e função, estando associado ao aumento do IMC em asiáticos. Já para avaliar a influência de um polimorfismo do gene da UCP-3 no controle do peso corporal, 128 indivíduos obesos foram analisados de forma prospectiva, após intervenção de 12 semanas com dieta hipocalórica, sendo encontrado que todos os participantes obtiveram redução do peso corporal, contudo, o grupo sem mutação para o gene da UCP-3 apresentaram reduções significativamente maior em todos os parâmetros antropométricos analisados, IMC, peso de gordura, circunferência da cintura, relação cintura-quadril, colesterol LDL, colesterol total e níveis de leptina (DE LUIS *et al.*, 2013).

Em adição, tem sido demonstrado também que, indivíduos portadores de alelos específicos apresentam maior concentração de mRNA da UCP-3, por conseguinte maior expressão e atividade dessa proteína. Foi o que demonstrou o estudo de Gul *et al.*, 2017, com 268 crianças turcas, sendo 185 não obesas, demonstrando associação entre polimorfismos da UCP e obesidade, sendo que portadores desse polimorfismo apresentaram risco 2 vezes maior de desenvolver obesidade, os autores analisaram diferentes mutações no gene da UCP e encontraram que polimorfismos que diminuem a expressão das UCPs estão relacionados ao desenvolvimento da obesidade, além de que a sinergia

entre diferentes polimorfismos está associada ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos relacionados à obesidade como dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina. De Luís *et al.*, 2016, investigaram a influência do polimorfismo no promotor da UCP-3 na perda de peso corporal em 283 indivíduos obesos, divididos aleatoriamente em dois grupos, dieta padrão hipocalórica (DPHipo) e dieta hipocalórica com alto teor de proteína e baixo carboidrato (DHipoHPLC) por 9 meses, e encontraram que a perda de peso foi maior nos indivíduos que não apresentavam o polimorfismo, sendo essa diferença justificada pelos autores devido à função da UCP-3 na oxidação mitocondrial e homeostase energética.

As UCPs contribuem para o controle do peso corporal devido à sua importante função na homeostase do metabolismo energético, controle redox e metabolismo de ácidos graxos a partir do controle da lipotoxicidade celular frente à sobrecarga lipídica advinda da hiperalimentação, além disso, polimorfismos de genes relacionados ao metabolismo energético podem aumentar a disposição para o desenvolvimento da obesidade por diminuir a expressão e atividade da UCP-3, reduzindo o gasto total de energia, favorecendo o acúmulo de gordura. Dessa forma, e diante do exposto, o conhecimento de mecanismos que induzam a transcrição do mRNA da UCP-3, bem como aumento da sua expressão e atividade, constituem alvos terapêuticos interessantes para o controle do peso corporal e distúrbios metabólicos associados.

Estratégias de Controle de peso

Embora o mecanismo molecular de regulação da expressão de UCP-3 no tecido muscular esquelético não esteja totalmente elucidado, a literatura recente tem demonstrado que o exercício físico induz a expressão coordenada de co-ativadores, fatores de transcrição e mediadores nucleares e mitocondriais que desencadeiam uma cascata de sinalização que regula a expressão de PPAR, ativador principal da biogênese mitocondrial (LIMA *et al.*, 2018)

O exercício físico crônico (EFC) promove adaptações metabólicas sistêmicas no músculo esquelético, reguladas pelo coativador transcricional

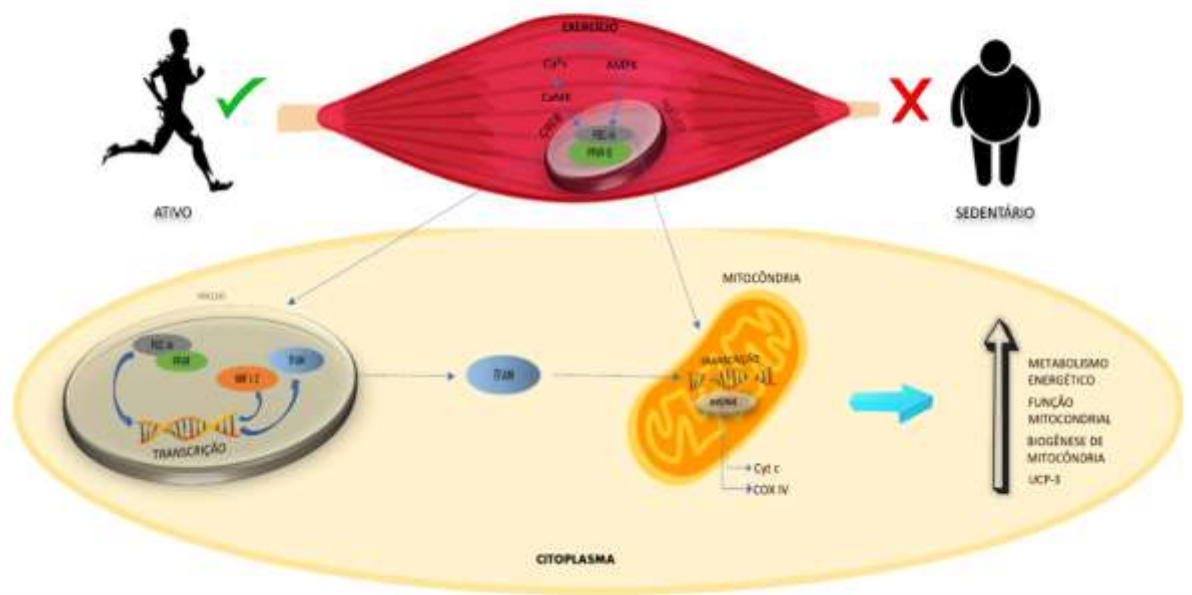
PGC-1 α , como mostra a figura 3, que envolvem melhora na capacidade oxidativa, tolerância ao exercício, metabolismo da glicose e de ácidos graxos, bem como na biogênese mitocondrial. PGC-1 α é um forte ativador da biogênese mitocondrial por sua capacidade de interagir com os fatores de transcrição nuclear NRF 1 e 2, PPAR e receptor relacionado ao estrogênio que controlam a expressão de genes nucleares que codificam proteínas mitocondriais (NUGEMPs), orquestrando a atividade e ativação de genes que regulam a transcrição de proteínas mitocondriais. PGC-1 α é necessário para a maioria das adaptações mitocondriais decorrentes da contração muscular (UGUCCIONI; HOOD, 2011).

PGC-1 α é regulado por AMPK, durante o exercício o aumento da demanda energética diminui a razão de ATP/AMP nas células musculares ativando AMPK, o aumento da fosforilação de AMPK desencadeia uma cascata de sinalizações que regulam a expressão de PGC-1 α , AMPK sinaliza para aumento da transcrição de PGC-1 α , aumentando o conteúdo de proteínas mitocondriais e sua função (IRRCHEER *et al.*, 2008), resultando em benefícios metabólicos como melhora da homeostase energética. Dessa forma, o exercício físico aumenta PGC-1 α que se liga no PPAR aumentando a expressão de genes oxidativos, o aumento da atividade do eixo PGC-1 α /PPAR aumenta a atividade transcricional de UCP-3 que são termogênicas (LIMA *et al.*, 2018). Portanto, as vias sinalizadoras já citadas, AMPK, CREB e NRF, culminam na ativação de PPAR e ERR que são fatores de transcrição capazes de induzir atividade de transcrição de UCP-3 e melhora da biogênese mitocondrial devido a maior ativação de PPAR e PGC-1 α , reguladores poderosos destes mecanismos. A ativação desse conjunto de fatores transcricionais aumenta a biogênese e a função mitocondrial, controlando o estresse oxidativo e atenuando os processos de morte celular.

A figura abaixo mostra o importante papel fisiológico de PGC-1 α em ativar NRF 1 e 2, ERR e PPAR, sendo, portanto, um poderoso regulador da biogênese e função mitocondrial, por isso sua atividade tem papel fundamental no tratamento de doenças metabólicas. Baixos níveis de PGC-1 α podem ser

associados a problemas metabólicos devido a diminuição do conteúdo e controle da função mitocondrial impactando negativamente na homeostase energética, a compreensão dos gatilhos celulares que sinalizam para ativação de ligantes co-ativadores transcricionais aumentando a expressão de fatores de transcrição que regulam a expressão e atividade de proteínas mitocondriais envolvidas na respiração celular, tem grande potencial terapêutico no tratamento de doenças metabólicas e controle da obesidade (LIMA *et al.*, 2019).

Figura 3 - Regulação molecular do processo de biogênese mitocondrial e expressão da UCP-3 induzidos pelo exercício físico. Cascata de regulação ativada por PGC-1 α , co-ativador de fatores de transcrição nuclear e mitocondrial, induzindo a transcrição e replicação do mtDNA, aumentando a expressão de genes que codificam proteínas envolvidas com os processos de função e biogênese mitocondrial.



Fonte: Próprio autor.

Em adição ao EFC, Wilson *et al.* (2020), investigaram o efeito sinérgico da combinação entre dieta jejum intermitente (JI) e treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) na expressão de vias moleculares relacionadas com metabolismo energético e controle de peso corporal. Eles compararam 3 grupos além do controle, 7 homens e 9 mulheres no grupo sem exercício e dieta hiperlipídica, 8 homens e 10 mulheres no grupo um com jejum intermitente e o terceiro 8 homens e 10 mulheres com a combinação JI+ HIIT, por 24 semanas. Foi encontrado que, no músculo esquelético, PGC-1 α e UCP-3 foram significativamente menores em homens e mulheres seguindo JI em comparação com o controle e com HIIT, a alimentação aguda por 3 dias com alto teor de gorduras também demonstrou diminuir a expressão de PGC-1 α , enquanto que o treinamento intervalado demonstrou aumentar a expressão de PGC-1 α , além disso a combinação JI+HIIT foi a que demonstrou maior efeito na expressão gênica da UCP-3 e PGC-1 α , sugerindo efeito preventivo no ganho de peso corporal em homens e mulheres que realizam JI e HIIT através de diferentes mecanismos.

Millet *et al.* (1997), investigaram o efeito do jejum em 8 indivíduos magros e 6 obesos em dieta hipocalórica por 5 dias na regulação da expressão da UCP-3 no músculo esquelético e encontraram que a restrição calórica induziu um aumento semelhante em ambos os grupos de 2-2,5 vezes nos níveis de mRNA da UCP-3, sugerindo que o JI com restrição calórica pode desempenhar um papel interessante no controle do balanço energético a partir da adaptação metabólica induzida pelo aumento da expressão da UCP-3.

Corroborando com o trabalho anterior, Cortes de Oliveira *et al.* (2018), avaliaram a influência da expressão gênica da UCP-3 na oxidação de substratos energéticos em 21 mulheres com obesidade grau III após intervenção com dieta hipocalórica, divididas em dois grupos, intervenção 11 mulheres obesas e controle com 10 mulheres eutróficas, durante 6 semanas em ambiente hospitalar controlado com dieta de 1200kcal/dia. Como resultado, todas as mulheres tiveram perda significativa de peso e a expressão da UCP-3 foi positivamente

correlacionada com a oxidação de carboidratos, sugerindo possível influência dessa proteína na perda de peso induzida por dieta hipocalórica.

Oliveira *et al.* (2016), em um estudo longitudinal, avaliaram a influência da expressão de UCP-1 e UCP-3 na oxidação de substratos energéticos lipídicos e glicídicos e possíveis alterações na composição corporal de mulheres obesas submetidas a cirurgia bariátrica. Para isso, foram avaliadas 13 mulheres com obesidade grau III (grupo I) em comparação com 10 mulheres saudáveis (grupo controle), através da análise da expressão gênica dessas proteínas. A oxidação de substrato foi analisada através de calorimetria indireta, e a expressão gênica foi analisada através de extração de RNA. A expressão gênica de UCP-3 foi a mesma antes e após 6 meses de cirurgia, no entanto, sua expressão foi associada ao aumento da oxidação de lipídeos e carboidratos após 6 meses de cirurgia, impactando positivamente no índice de massa corporal no pós-operatório, evidenciando assim o importante papel da UCP-3 na oxidação de ácidos graxos e sua função na proteção da função mitocondrial, corroborando com o que foi descrito por Cioffi *et al.* (2009), que relataram o papel protetor da atividade da UCP-3 contra danos celulares e lipotoxicidade frente a sobrecarga lipídica. Não obstante, Nabben *et al.* (2011), também demonstraram que UCP-3 tem papel importante na proteção contra disfunção mitocondrial induzida por sobrecarga lipídica após exposição por 8 semanas a dieta com alto teor de gordura.

Mexitalia *et al.* (2013), avaliaram a influência de polimorfismos de UCP-3 no gasto energético total de 76 crianças indonésias, com idade média de 12 anos, sendo 36 obesos e 40 saudáveis. Todas as crianças obesas apresentaram menor gasto energético em repouso comparadas com as saudáveis, análise obtida através de calorimetria indireta, além disso, elas também foram genotipadas, onde aquelas que possuíam alelo associado a maior expressão de UCP-3 apresentavam também maior gasto energético total. De fato, esses dados sugerem que, a expressão da UCP-3 está relacionada com aumento do gasto energético basal, sugerindo que diferenças na sua expressão gênica podem estar envolvidas na patogênese da obesidade.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se afirmar que os estudos disponíveis até então, mostram claramente o papel crucial da atividade da UCP-3 na regulação do metabolismo oxidativo mitocondrial. Em face de sua importância na homeostase mitocondrial, o conhecimento de mecanismos regulatórios envolvidos nesse processo, poderá ter repercussões significativas no desenvolvimento de novas terapias voltadas ao controle de distúrbios metabólicos. Para tanto, a caracterização dos fatores de transcrição, coativadores e co repressores transcricionais, bem como, de seus mecanismos de ação, são fundamentais para o controle da função mitocondrial que envolve uma rede complexa de sinalizações e eventos em diferentes camadas de regulação.

Especificamente, a capacidade de reduzir o potencial de membrana mitocondrial, controle do balanço redox, aumento da TMB e controle do peso corporal, conferem à UCP-3 um papel importante no tratamento de doenças metabólicas como a obesidade. Assim, a busca por mecanismos de indução de sua expressão que sejam independentes do exercício físico, podem configurar em uma estratégia importante para indução da expressão de UCP-3 no tecido muscular.

Considerando que a obesidade é uma doença crônica que está associada às principais causas de morte no mundo, e que sua prevalência tem crescido de forma alarmante, a identificação de mecanismos e estratégias para conter seu avanço é crucial, e, apesar de ter causas multifatoriais, sabe-se que o desequilíbrio prolongado entre gasto e consumo energético caracterizado por hábitos alimentares inadequados e níveis insuficientes de atividade física, levam ao acúmulo excessivo de gordura corporal, tendo como desfecho principal o surgimento de doenças metabólicas. De fato, a literatura tem mostrado que polimorfismos relacionados com maior ou menor expressão dessa proteína estão associados à suscetibilidade à obesidade, haja vista que, sua função está diretamente envolvida na regulação do metabolismo energético, a partir da modulação da oxidação de substratos energéticos e a ressíntese de ATP na

fosforilação oxidativa, diminuindo a eficiência energética celular, o que vai culminar no aumento do gasto energético total, contribuindo para perda de peso, apesar disso, o impacto desses polimorfismos na obesidade ainda tem sido discutido dado a heterogeneidade observada nas amostras estudadas.

Apesar do robusto corpo de evidências do importante papel da expressão da UCP-3 no metabolismo energético celular, ainda não está totalmente elucidado os mecanismos moleculares de controle de sua expressão no músculo esquelético. Compreender os fatores metabólicos e moleculares que modulam positivamente o metabolismo energético é fundamental para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos para a obesidade e doenças relacionadas, portanto, mais estudos são necessários, a fim de, estabelecer os caminhos moleculares de regulação da expressão da UCP-3 e seu impacto no metabolismo energético.

REFERÊNCIAS

BRONDANI, L. A. et al. Meta-analysis reveals the association of common variants in the Uncoupling Protein (UCP) 1-3 genes with body mass index variability. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1–3, 2014.

BOSS, O.; MUZZIN, P.; GIACOBINO, J. P. The uncoupling proteins, a review. **European Journal of Endocrinology**, v. 139, n. 1, p. 1–9, 1998.

BOUILLAUD, F.; ALVES-GUERRA, M. C.; RICQUIER, D. UCPs, at the interface between bioenergetics and metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 10, p. 2443–2456, 2016.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2019**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

CIOFFI, F. et al. Uncoupling proteins: A complex journey to function discovery. **BioFactors**, v. 35, n. 5, p. 417–428, 2009.

CORTES DE OLIVEIRA, C. et al. Influence of expression of UCP3, PLIN1 and PPARG2 on the oxidation of substrates after hypocaloric dietary intervention. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 4, p. 1383–1388, 2018.

DE LUIS, D. A. et al. Effect of -55CT Polymorphism of UCP3 on Insulin Resistance and Cardiovascular Risk Factors after a High Protein/Low Carbohydrate versus a Standard Hypocaloric Diet. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 68, n. 3, p. 157–163, 2016.

DEPIERI, T. Z. et al. UCP-3: regulation of genic expression on skeletal muscle and possible role on body weight control. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 48, n. 3, p. 337–344, 2004.

Fosforilação oxidativa e fotofosforilação. *In*: NELSON, David L. ; COX, Michael M. ; LEHNINGER, Albert L. Tradução Ana Beatriz Gorini da Veiga et. al. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. cap. 19, p.733-744.

FRIEDMAN, J. M. Dichotomous views on the causes of obesity. v. 404, n. April, p. 632–634, 2000.

GIMENO, R. E. et al. Cloning and Characterization of an Uncoupling Protein Homolog. **Diabetes**, v. 46, n. May, p. 900–906, 1997.

GUL, A. et al. Role of the Polymorphisms of Uncoupling Protein Genes in Childhood Obesity and Their Association with Obesity-Related Disturbances. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 21, n. 9, p. 531–538, 2017.

IRRCHEER, I. et al. AMP-Activated Protein Kinase-Regulated Activation of the PGC-1 α Promoter in Skeletal Muscle Cells. **PLoS ONE**, v. 3, n. 10, 2008.

JACKSON, M. J.; PYE, D.; PALOMERO, J. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 102, n. 4, p. 1664–1670, 2007.

KUCZMARSKI, R. J. Increasing Prevalence of Overweight Among US Adults. **Jama**, v. 272, n. 3, p. 205, 1994.

LIMA, T. I. et al. Role of NCoR1 in mitochondrial function and energy metabolism. **Cell Biology International**, v. 42, n. 6, p. 734–741, 2018.

LIMA, T. I. et al. Essential role of the PGC-1 α /PPAR β axis in Ucp3 gene induction. **Journal of Physiology**, v. 597, n. 16, p. 4277–4291, 2019.

LOWELL, B. B.; SPIEGELMAN, B. M. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 652–660, 2000.

MEXITALIA, M. et al. The role of uncoupling protein 2 and 3 genes polymorphism and energy expenditure in obese Indonesian children. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 26, n. 5–6, p. 441–447, 2013.

MILLET, L. et al. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 11, p. 2665–2670, 1997.

NABBEN, M. et al. Significance of uncoupling protein 3 in mitochondrial function upon mid- and long-term dietary high-fat exposure. **FEBS Letters**, v. 585, n. 24, p. 4010–4017, 2011.

NEMOTO, K.; SATO, K. I. A 2.5PPM fully integrated CMOS analog TCXO. **Proceedings of the Annual IEEE International Frequency Control Symposium**, v. 98, p. 740–743, 2001.

NILSON, E. A. F. et al. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 44, p. 1–7, 2020.

OLIVEIRA, B. A. P. et al. UCP1 and UCP3 expression is associated with lipid and carbohydrate oxidation and body composition. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, p. 1–11, 2016

PRÉCOMA, D. B. et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

RICQUIER, D. UCP1, the mitochondrial uncoupling protein of brown adipocyte: A personal contribution and a historical perspective. **Biochimie**, v. 134, p. 3–8, 2017.

RICQUIER, D.; KADER, J. C. Mitochondrial protein alteration in active brown fat: A sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoretic study. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 73, n. 3, p. 577–583, 1976.

RICQUIER, D.; MORY, G.; HEMON, P. Changes induced by cold adaptation in the brown adipose tissue from several species of rodents, with special reference to the mitochondrial components. **Canadian Journal of Biochemistry**, v. 57, n. 11, p. 1262–1266, 1979.

ROTHWELL, N. J.; STOCK, M. J. A role for brown adipose tissue in diet-induced
SILVEIRA, L. R. et al. Cellular Physiology Biochemistry and Biochemistry y Effect of Lipid Infusion on Metabolism and Force of Rat Skeletal Muscles During Intense Contractions. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 900, p. 213–226, 2007.

SILVEIRA, L. R. et al. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 5, p. 303–313, 2011.

SOLANES, G. et al. Functional Relationship between MyoD and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Dependent Regulatory Pathways in the Control of the Human Uncoupling Protein-3 Gene Transcription. **Molecular Endocrinology**, v. 17, n. 10, p. 1944–1958, 2003.

THIRUPATHI, A.; DE SOUZA, C. T. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 73, n. 4, p. 487–494, 2017.

UGUCCIONI, G.; HOOD, D. A. The importance of PGC-1 α in contractile activity-induced mitochondrial adaptations. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 300, n. 2, p. 361–371, 2011.

WILSON, ROBIN A. STATHIS, CHRISTOS G. HAYES, ALAN, COOKE, M. B. Intermittent Fasting and High-Intensity Exercise Elicit Sexual-Dimorphic and Tissue-Specific Adaptations in Diet-Induced Obese Mice. **Nutrients**, v. 12, p. 1764, 2020.

ZURLO, F. et al. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 5, p. 1423–1427, 1990.