



Peran biologis *Uncoupling Protein 2 (UCP2)* pada obesitas dan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2)

The biological role of uncoupling protein 2 (UCP2) in obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM)

T. Susmiarsih

Department of Biology, YARSI UNIVERSITY School of Medicine, Jakarta

KEYWORDS *fasting; insulin secretion; Ala55Val allele*

ABSTRACT *Obesity is a symptom or disorder determined by the interaction of several environmental and genetic factors. It is a result of imbalance between energy intake and expenditure. It is also suggested that obesity increases the risk of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). It has been reported that uncoupling protein 2 (UCP2) may influence the susceptibility to obesity and T2DM. The aims of this literature study is to elucidate the biological role of UCP2 in obesity and T2DM. UCP2 is a transporter of the mitochondrial inner membrane that can uncouple proton production from mitochondrial respiration, thereby dissipating energy as heat and affecting energy expenditure. UCP2 acts as a proton carrier activated by free fatty acids. Obesity and fasting can elevate plasma fatty acids. High plasma fatty acid levels can increase UCP2 mRNA levels suggesting the role of these protein in the metabolic adaptation to obesity and fasting. Moreover, UCP2 plays a role as a negative regulator of insulin secretion. In pancreatic beta cells the ratio of ATP/ADP is key signal for insulin release. Therefore, increase UCP2 expression, as seen in the pancreatic beta cell, might cause a decrease in intracellular ATP and results in the impairment of insulin secretion, which causes diabetes. Ala55Val allele of UCP2 gene, as single nucleotide polymorphisms (SNPs) may influence the susceptibility to obesity and T2DM. However, the association of this allele to obesity and diabetes is different in various populations.*

Obesitas merupakan suatu masalah kesehatan bagi sebagian besar negara di dunia, dengan prevalensi yang cenderung meningkat setiap tahun dan dapat memicu timbulnya sindroma metabolik lainnya, seperti diabetes mellitus tipe 2 (DMT2).

Obesitas adalah suatu gangguan atau gejala yang ditandai penimbunan lemak yang berlebih di bawah kulit. Sementara itu Diabetes mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit metabolik yang mempunyai ciri ditemukannya kadar glukosa darah yang tinggi (hiperglikemia) akibat adanya gangguan dalam sekresi insulin atau kerja insulin di jaringan target.

Selain dipengaruhi faktor lingkungan, faktor genetik diketahui turut berperan dalam patomekanisme penyakit obesitas dan DMT2. Banyak studi yang mengkaitkan kedua penyakit tersebut dengan genetik melalui mekanisme keseimbangan energi, terutama termogenesis dan homeostatis glukosa [Wu *et al.*, 2002]. Pengaturan keseimbangan energi dalam termogenesis terjadi di mitokondria. Mitokondria merupakan organel sel yang dapat menghasilkan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif (*oxidative phosphorylase, OXPHOS*).

Salah satu komponen mitokondria yang penting untuk mengatur jumlah ATP intraseluler adalah *uncoupling protein 2 (UCP2)*. Pengaturan jumlah ATP ini berperan terhadap proses termogenesis dan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Kedua proses tersebut menjadi dasar pemikiran biologi molekular dalam mempelajari patomekanisme obesitas dan diabetes. Makalah ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana peran biologis UCP2 pada obesitas dan diabetes.

Uncoupling Protein 2 (UCP 2)

UCP merupakan protein transporter membran dalam mitokondria yang memperantarai perpindahan gradien proton secara *uncoupling* yang dihasilkan oleh rantai respirasi sel untuk keperluan termogenesis [Ricquier dan Bouillaud, 2000; Rousset *et al.*, 2004].

Correspondence:

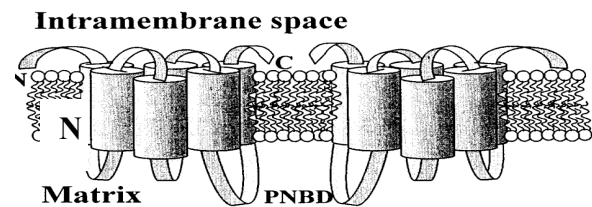
T. Susmiarsih, SSi, MSi, Department of Biology, YARSI University School of Medicine, Jakarta, Jalan Letjen. Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta Pusat, Telephone (021) 4206674-76, Facsimile: 4243171

UCP (yang diberi nama UCP1) diidentifikasi pertama kali pada tahun 1960 pada jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*, BAT) dari binatang mengerat dan bayi baru lahir. UCP1 ini berkontribusi dalam pengeluaran energi pada termogenesis. Pada individu dewasa dimana jumlah jaringan adiposa coklatnya lebih sedikit dibanding bayi, jumlah UCP1 juga sedikit sehingga dipikirkan ada UCP tipe lain yang berperan dalam pengeluaran energi. Selain itu, dipikirkan juga bahwa adanya kebocoran proton pada mitokondria yang tidak mengekspresikan UCP1 ternyata memberikan indikasi adanya protein lain yang mengkatalisis transpor proton, yang teridentifikasi pada tahun 1997 sebagai UCP2 dan UCP3. UCP2 ini memiliki asam amino yang identik 59% dengan UCP1, jumlah asam aminonya 309 dan berat molekul 33,2 kDa, sedangkan UCP3 memiliki homologi sekitar 73% dengan UCP2 [Riquier dan Bouillaud, 2000].

Pada manusia, UCP1 diekspresikan pada BAT dan UCP2 diekspresikan secara luas antara lain pada jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*, WAT), otot skelet, islet pankreas dan sistem saraf pusat, sedangkan UCP3 diekspresikan pada otot skelet dan BAT [Dalgaard dan Pedersen, 2001].

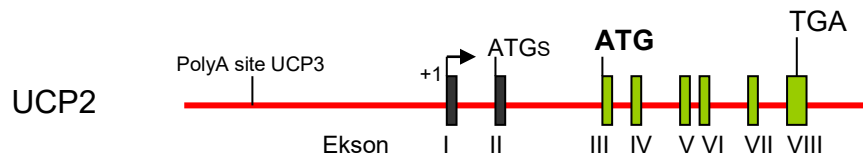
Struktur UCP terdiri atas 6 domain transmembran yang tersusun tripliket, domain-domain tersebut berikatan dengan segmen hidrofilik dari

membran sel (Gambar 1) [Dalgaard dan Pedersen, 2001; Rousset *et al.*, 2004].



Gambar 1. Struktur tiga dimensi UCP1. Struktur digambarkan sebagai protein dimerik pada membran mitokondria. Kedua ujung terminal N maupun C menghadap ruang intramembran. Protein terdiri dari enam heliks asam amino yang dihubungkan oleh loop; loop ketiga di daerah matriks mengandung *purine nucleotide binding domain* (PNBD) yang terlibat dalam regulasi aktivasi translokasi proton. Struktur UCP2 dan UCP3 diyakini serupa karena memiliki sekuens yang mirip [dikutip dari Dalgaard dan Pedersen, 2001].

Protein UCP2 disandi oleh gen yang terpeta-kan pada kromosom 11q 13,. Gen UCP2 ini terdiri atas 8 ekson dan 8 intron dimana ekson 1 dan 2 tidak ditranslasikan. Panjang gen UCP2 sebesar 8.7 kb (kilobasa) dan lokasinya terletak 7-8.2 kb arah hilir dari gen UCP3 (Gambar 2) [Argyropoulous *et al.*, 1998; Pecqueur *et al.*, 1999; Ricquier dan Bouillaud, 2000].



Gambar 2. Organisasi Gen UCP2. UCP2 terdiri dari 8 ekson, transkripsi dimulai dari ekson III, situs inisiasi transkripsi (ATG) terletak 7-8,2 kb hilir dari situs poliadenilasi UCP3 [dikutip dari Riquier dan Bouillaud, 2000]

Biologi rantai respirasi *uncoupling*

Rantai respirasi sel terjadi di dalam mitokondria. Mitokondria merupakan organel sel yang dapat menghasilkan ATP melalui proses fosforilasi oksidatif.

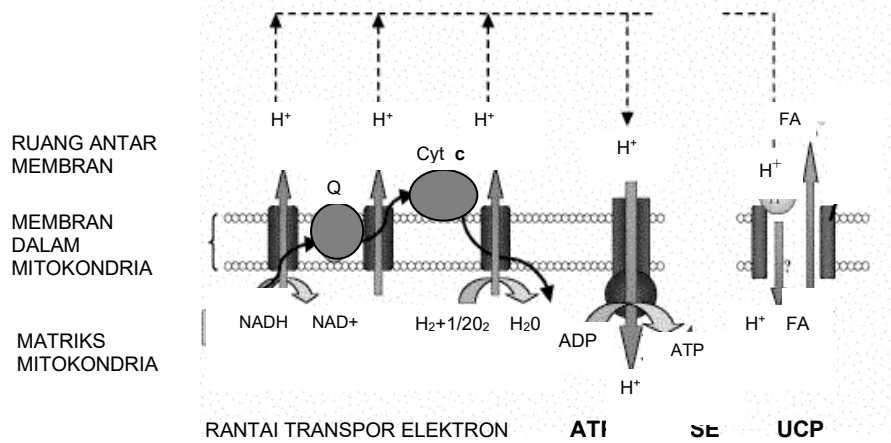
Proses fosforilasi oksidatif melibatkan lima kompleks enzim rantai respirasi (Gambar 3) yang bertanggung jawab dalam memproduksi ATP yaitu: kompleks I (NADH ubikuinon oksidoreduktase), kompleks II (suksinat ubikuinon oksidoreduktase), kompleks III (ubikuinon ferositokrom *c* oksidoreduktase), kompleks IV (ferositokrom *c* oksidase) dan kompleks V (ATP sintase). Secara bersama-sama kelima kompleks tersebut membentuk rantai transpor elektron. Elektron dari kompleks I dan II (berasal dari reaksi oksidasi NADH oleh kompleks I dan

oksidasi suksinat oleh kompleks II) ditransfer ke ubikuinon (koenzim Q, CoQ), kemudian ditransfer lagi ke kompleks III tereduksi. Elektron dari kompleks III ditransfer ke sitokrom *c*, kemudian sitokrom *c* ini dioksidasi kompleks IV. Elektron yang dihasilkan kompleks IV digunakan untuk mengubah O₂ menjadi H₂O [Shoffner dan Wallace, 1995].

Transfer elektron antara kompleks I,III dan IV disertai transpor proton dari matriks ke ruang antar membran dengan menggunakan energi bebas yang dilepaskan oleh masing-masing kompleks. Pemindahan proton ini mengakibatkan akumulasi proton pada ruang antar membran sehingga menimbulkan suatu gradien potensial proton. Keadaan ini dimanfaatkan oleh kompleks V untuk mensintesis ATP dari ADP dan Pi dengan menggunakan energi

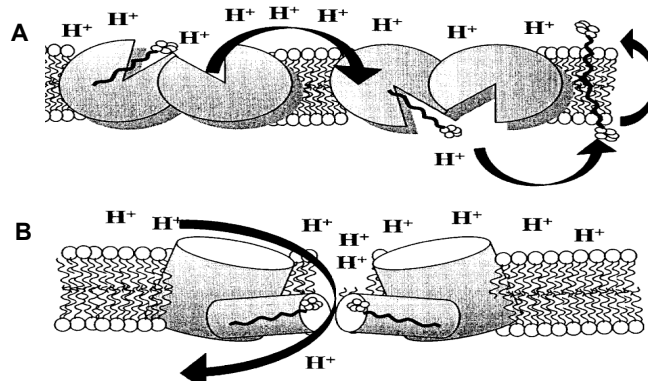
yang dilepaskan saat proton berpindah dari ruang antar membran ke matriks [Shoffner dan Wallace, 1995]. Selain kompleks V, ada protein lain yaitu UCP

yang dapat bersifat *uncoupled* proton pada saat ADP tidak tersedia lagi atau pada saat gradien proton meningkat [Schrauwen dan Hesselink, 2002].



Gambar 3. **Transduksi energi mitokondria.** Rantai transpor elektron menghasilkan gradien proton yang melintasi membran-dalam mitokondria. Proton dapat masuk ke membran-dalam mitokondria melalui ATP sintase (proton digunakan untuk mengkondensasi ADP dan Pi menjadi ATP) atau melalui UCP (transpor secara langsung atau sebagai anion transpor asam lemak, *fatty acid FA*) [dikutip dari Schrauwen dan Hesselink, 2002].

Bagaimana mekanisme transpor proton oleh UCP1 belum diketahui secara pasti (Gambar 4) namun ada 2 teori yang menerangkan: pertama, model protonofor asam lemak (model *flip flop*), disini UCP1 berlaku sebagai *anion transport fatty acid* yang dibawa dari sisi matriks ke ruang intramembran. Anion kemudian akan bergabung dengan proton, menjadi netral dan berbalik (*flip*) kembali ke membran dan melepaskan proton dalam matriks. Kedua, model *channel*, digambarkan UCP1 sebagai struktur dua domain, terdiri dari *pore domain* dan *gating domain* memungkinkan proton dapat melewatinya. Model perpindahan proton oleh UCP2 diyakini serupa karena memiliki sekuens yang mirip UCP1 [Dalgaard dan Pedersen, 2001].

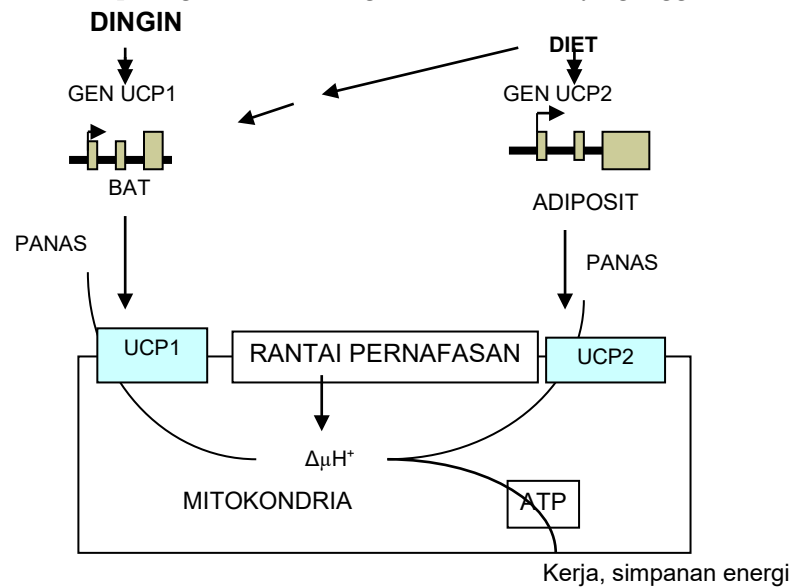


Gambar 4. **Model perpindahan proton oleh UCP1.** A. Model *flip flop* atau protonofor asam lemak, UCP1 bertindak sebagai pengantar anion asam lemak, yang ditransport dari sisi matriks ke ruang antar membran. Anion akan bergabung dengan proton, menjadi bermuatan netral dan berbalik (*flip*) melalui membran dan melepaskan proton ke matriks. B. Model *channel* (saluran), diduga UCP1 memiliki struktur dua domain, domain pori-pori dan domain gerbang, yang mempersilahkan proton melewati saluran tersebut. Gugus karboksi asam lemak berpartisipasi pada transpor proton ini dengan menyediakan kapasitas sebagai penyangga proton (*H⁺ buffering capacity*) [dikutip dari Dalgaard dan Pedersen, 2001].

UCP 2 dan Obesitas

Banyak penelitian yang dilakukan untuk mempelajari kaitan UCP2 dengan obesitas. Fleury *et al.* [1997] menerangkan bahwa UCP berfungsi sebagai transporter penting dalam termogenesis dan mengatur suhu tubuh

(Gambar 5). Enerback *et al.* [1997] membuktikan defisiensi UCP dengan cara *knocked out of gene* pada mencit menyebabkan sensitivitas terhadap dingin, hal ini mengindikasikan adanya gangguan termoregulasi.



Gambar 5. Pengaturan termogenesis oleh UCP. Pada kondisi dingin, UCP1 BAT berperan mengubah gradien proton yang berasal dari hasil rantai respirasi menjadi panas. Peran ini akan diganti oleh UCP2 adiposit jika dalam kondisi diet [Fleury *et al.*, 1997].

Fungsi UCP dengan cara mengubah gradien proton untuk menghasilkan panas merupakan dasar molekular pengeluaran energi yang penting untuk mempelajari sebab dan penanganan obesitas [Flier dan Lowell, 1997]. Rahilly [2001] menjelaskan bahwa pada obesitas, terjadi kelebihan energi yang disimpan di adiposit dan otot rangka. Penimbunan energi ini menstimulasi peningkatan ekspresi UCP2, dan peningkatan ekspresi ini menyebabkan bertambahnya energi pengeluaran yang berakibat menurunnya risiko obesitas. Boden [2005] juga menerangkan bahwa obesitas dapat meningkatkan kadar asam lemak. Peningkatan asam lemak ini akan menginduksi peningkatan ekspresi mRNA UCP2 di jaringan adiposa [Thompson dan Kim, 2004]. Oberkofler *et al.* [1997] berpendapat bahwa menurunnya energi pengeluaran pada obesitas dikaitkan dengan menurunnya ekspresi UCP2.

Rossmesl *et al.* [2000] menjelaskan bahwa jika terjadi hambatan sintesis asam lemak di adiposit oleh metabolit maka akan terjadi penurunan perpindahan proton oleh UCP. Hal ini dapat dipahami bahwa ketiadaan asam lemak sebagai penyangga proton dapat mengganggu kerja UCP. Tetapi masih menjadi suatu pertanyaan apakah variasi obesitas pada setiap individu erat kaitannya dengan perbedaan kadar metabolit (sebagai inhibitor sintesis asam lemak) yang dihasilkan.

UCP2 juga dipercaya dapat melakukan adaptasi metabolik selama puasa. Millet *et al.* [1997] membuktikan ekspresi mRNA UCP2 meningkat di jaringan adiposa tetapi tidak meningkat di otot rangka pada individu kurus dan gemuk yang puasa. Peningkatan kadar mRNA UCP2 selama puasa terjadi akibat berkurangnya asupan kalori dalam tubuh, protein ini diduga berperan terhadap adaptasi metabolik energi selama puasa.

Chaill [1970] menjelaskan bahwa asam lemak bebas akan meningkat pada saat puasa. Menurut Schrauwen *et al.* [1999] puasa merupakan suatu stimulator yang berpengaruh terhadap kadar mRNA UCP2, yang mungkin ada kaitannya antara asam lemak dengan ekspresi gen UCP2. Dibuktikan oleh Thompson dan Kim [2004] bahwa peningkatan asam lemak dapat meningkatkan ekspresi mRNA UCP2 di jaringan adiposa. Jadi dapatlah dipahami bahwa peningkatan asam lemak yang terjadi selama puasa dapat meningkatkan pengeluaran energi oleh UCP2, yang mendasari adanya adaptasi metabolik energi UCP2 selama puasa

UCP2 dan diabetes mellitus

Pengeluaran insulin dapat terjadi akibat peningkatan kadar glukosa darah melalui beberapa proses antara lain ambilan (*uptake*) glukosa melalui protein transporter GLUT2, fosforilasi glukosa oleh enzim glukokinase (GK), proses glikolisis yang mem-

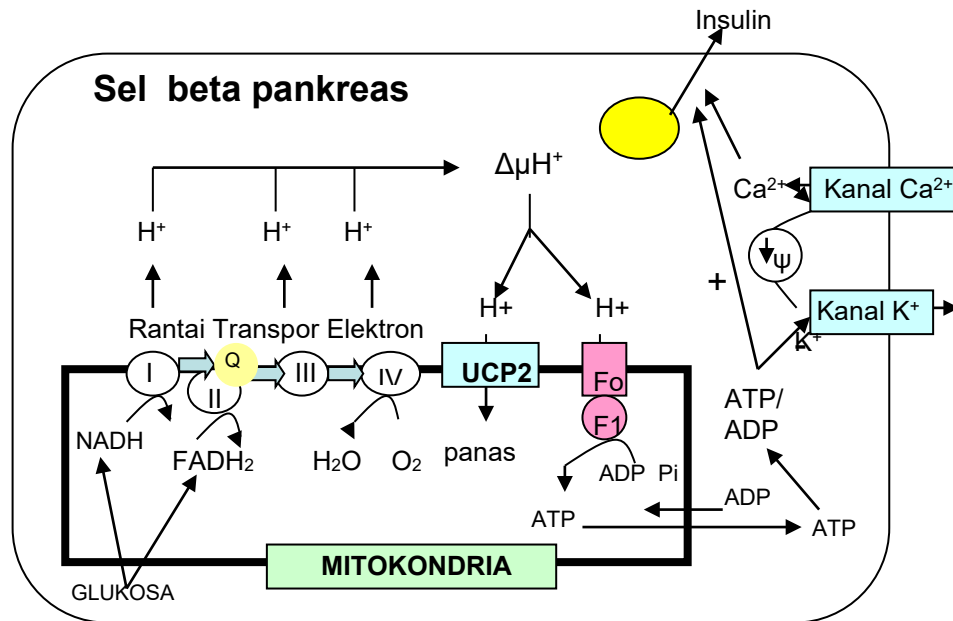
produksi NADH dan piruvat serta proses stimulasi fosforilasi oksidatif dari mitokondria (OXPHOS). Akhir proses OXPHOS akan menghasilkan peningkatan ATP. Peningkatan ATP ini dapat menyebabkan penutupan saluran ion K⁺ (*ATP-dependent K⁺ channel*). Penutupan saluran ion K⁺ menyebabkan depolarisasi membran potensial yang diikuti terbukanya saluran ion Ca²⁺ (*voltage-dependent Ca²⁺ channel*) sehingga ion Ca²⁺ dapat masuk ke dalam sel. Peningkatan kadar Ca²⁺ intraseluler menjadi penyebab atau pencetus pengeluaran hormon insulin [Gerbitz *et al.*, 1996].

UCP2 juga turut bertanggung jawab dalam sekresi insulin di sel beta pankreas (Gambar 6). UCP2 menghambat sekresi insulin dengan mengubah rasio ATP/ADP.

Studi yang dilakukan pada hewan dan manusia menunjukkan kadar mRNA UCP2 terkait dengan kadar asam lemak bebas plasma, pengeluaran energi dan sekresi insulin. Ekspresi UCP2 yang berlebihan di sel beta pankreas dapat menurunkan sekresi insulin [Chan *et al.*, 2001], sementara ketiadaan UCP2 dapat meningkatkan sekresi insulin [Zhang

et al., 2001]. Esterbauer *et al.* (2001) menambahkan bahwa penurunan UCP2 dapat mengakibatkan penurunan pengeluaran energi dan obesitas, selain itu dapat meningkatkan sekresi insulin, yang dianggap sebagai perlawanan terhadap diabetes mellitus tipe 2.

Ekspresi UCP2 yang berlebihan menyebabkan jumlah proton yang *uncoupled* dengan UCP2 meningkat dan proton yang *coupled* ATP sintase berkurang, kondisi ini mengurangi sintesis ATP. Penurunan jumlah ATP akan menurunkan energi potensial yang menyebabkan saluran Ca²⁺ tidak terbuka, sehingga ion Ca²⁺ tidak dapat masuk. Ketiadaan Ca²⁺ menyebabkan insulin dalam vesikula-vesikula tidak dapat disekresikan keluar [Langin, 2001; Zhang *et al.*, 2001]. Hal ini menjadi salah satu dasar pemikiran penyebab meningkatnya risiko diabetes pada individu yang mengalami obesitas. Karena pada obesitas ekspresi mRNA UCP2 berlebihan, UCP2 yang berlebihan ini dapat menyebabkan modulasi negatif atau hambatan sekresi insulin di sel beta pankreas [Rahilly, 2001; Zhang *et al.*, 2001].



Gambar 6. UCP2 menghambat sekresi insulin. Glukosa akan diurai dalam mitokondria menjadi NADH dan FADH₂, yang merupakan substrat berenergi tinggi. Pelepasan energi NADH terjadi secara bertahap melalui reaksi rantai respirasi sel, yang terdiri dari empat kompleks enzim (I,II,III,IV). Energi yang dilepas dimanfaatkan pada tiap tahap rantai respirasi oleh ATP sintase, untuk membuat satu molekul ATP dari ADP dan fosfat inorganik. Aktifasi ATP kemudian akan menutup saluran ion K (*ATP sensitive K channel*) dengan energi potensial (ψ) meningkat, selanjutnya akan membuka saluran Ca²⁺ (*voltage sensitive Ca²⁺ channel*). Sebagai akibatnya, Ca²⁺ mengalir masuk ke dalam sel. Kadar Ca²⁺ yang meningkat akan memicu pergerakan vesikel insulin ke arah membran. UCP2 akan mempengaruhi rasio ATP/ADP, dengan cara meng-*uncoupled* proton, akibatnya saluran K tetap terbuka, energi potensial menurun dan saluran Ca²⁺ tidak terbuka. Berkurangnya Ca²⁺ menyebabkan hambatan sekresi insulin. Ekspresi UCP2 yang berlebih di sel β pankreas menghambat pelepasan insulin [dikutip dari Zhang *et al.*, 2001; Langin *et al.*, 2001].

Hubungan Polimorfisme UCP2 dengan obesitas dan diabetes

Pengaturan ekspresi gen UCP sangat dipengaruhi oleh gen-gen yang terkait dengannya atau

juga gen UCP itu sendiri, sehingga dipikirkan bahwa mutasi atau polimorfisme gen yang terkait atau mutasi pada UCP itu sendiri akan mengubah pola ekspresinya dan selanjutnya akan berpengaruh terhadap fungsinya.

Beberapa mutasi pada gen UCP2 telah dilaporkan antara lain C895T di ekson 2, G694A di ekson 5, G253A di ekson 4, T-2723A dan G-1957A di daerah promotor. Mutasi yang paling banyak dilaporkan adalah mutasi C895T atau polimorfisme Ala55Val sedangkan mutasi G694A, G253A, mutasi pada daerah promotor T-2723A dan G-1957A merupakan varian yang jarang ditemukan. Esterbauer *et al.* [2001] menemukan varian dengan mutasi T-2723A dan G-1957A memiliki aktivitas transkripsi 22% lebih besar dibanding *wild type* tetapi mutasi ini tidak terkait dengan menurunnya risiko obesitas.

Studi hubungan polimorfisme Ala55Val dengan obesitas dan diabetes pada berbagai populasi menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Polimorfisme Ala55Val pada populasi Kaukasia Amerika, Afrika Amerika, Kaukasia Perancis dan Jepang tidak berkontribusi terhadap perkembangan obesitas dan diabetes [Argyropoulos *et al.*, 1998; Kubota *et al.*, 1998; Otabe *et al.*, 1998]. Pada beberapa etnis lain polimorfisme ini ditunjukkan berpengaruh terhadap obesitas maupun DMT2. Misal pada populasi Indian Pima, Ala55Val berkontribusi menurunkan laju metabolik dan meningkatkan risiko obesitas [Walder *et al.*, 1998]. Cassel *et al.* [1999] menemukan bahwa Ala55Val berkontribusi meningkatkan IMT (indeks massa tubuh) penderita DMT2 pada populasi India Selatan. Di China, Ala55Val berperan menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan IMT [Zheng *et al.*, 2001].

Hasil studi yang berbeda-beda pada berbagai populasi ini mungkin disebabkan variasi genetik Ala55Val gen UCP2 menghasilkan pengaruh yang berbeda pada beragam ras dalam hal pengeluaran energi [Kimm *et al.*, 2002]. Spekulasi ini dibuktikan oleh Warden dan Warden [2001] yang mengamati ras Afrika Amerika mempunyai tingkat pengeluaran energi lebih tinggi dari pada kulit putih sehingga insiden menjadi obesitas pada kulit putih tinggi.

KESIMPULAN

UCP2 berperan dalam patomekanisme obesitas dan diabetes mellitus melalui peranannya sebagai transporter *uncoupling* proton mitokondria.

1) Pada termogenesis, perpindahan proton oleh UCP2 menurunkan jumlah ATP dan meningkat-

kan energi pengeluaran berupa panas, hal ini berdampak menurunkan risiko obesitas.

2) Perpindahan proton juga dapat merubah rasio ATP/ADP yang dapat menyebabkan modulasi negatif atau hambatan sekresi insulin di sel beta pankreas, hal ini berdampak meningkatkan risiko diabetes.

Dari beberapa studi polimorfisme Ala55Val gen UCP2, ekspresi UCP2 dalam patogenesis obesitas dan diabetes menunjukkan pengaruh yang berbeda pada beragam populasi.

KEPUSTAKAAN

- Argyropoulos G, Brown AM, Peterson R, Likes CE, Watson DK, Garvey WT 1998. Structure and organization of the human Uncoupling Protein 2 gene and identification of a common biallelic variant in Caucasian and African-American subject. *Diabetes*. 47: 685-687.
- Boden G 2005. Free fatty acids and insulin secretion in humans. *Current Diabetes Report*. 54: 167-170.
- Cassell PG, Neverova M, Janmohamed S, Easlick J, Ramachandran A, Snehalatha C, Pecqueur C, Ricquier D, Warden C, Hitman GA 1999. An uncoupling protein 2 gene variant is associated with a raised body mass index but not Type II diabetes. *Diabetologia*. 42(6): 688-92.
- Chaill GF 1970. Starvation in man. *N Engl J Med*. 282: 668-675.
- Chan CB, De Leo D, Joseph JW, McQuaid TS, Ha XF, Xu F, Tsushima RG, Pennefather PS, Salapatek AM, Wheeler MB 2001. Increased uncoupling protein-2 levels in beta cells are associated with impaired glucose stimulated insulin secretion: mechanism of action. *Diabetes* 50: 1302-1310.
- Dalgaard LT, Pedersen O 2001. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia*. 44(8): 946-65.
- Enerback S, Jacobson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, Kozak LP 1997. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*. 387: 90-93.
- Esterbauer H, Schmetter C, Oberkofler H, Ebenbichter C, Sandhofer F, Ladurner G, Hell E, Strosberg AD, Patsch JR, Kempler F, Patsch W 2001. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle aged human. *Nat Genet* 28: 178-183.
- Fleury C, Neverova M, Collins S, Rimbault S, Champigny O, Meyrueis CL, Bouillaud F, Seldin MF, Surwit RS, Ricquier D, Warden CH 1997. Uncoupling protein 2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet*. 15: 269-272.
- Flier JS, Lowell B 1997. Obesity research springs a proton leak. *Nat Genet*. 15: 223-224.

- Gerbitz KD, Gempel K, Brdiczka D 1996. Mitochondria and Diabetes: genetic, biochemical and clinical implications of the cellular energy circuit. *Diabetes*. 45: 113-126.
- Kubota T, Mori H, Tamori Y, Okazawa H, Fukuda T, Miki M, Ito C, Fleury C, Bouillaud F, Kasuga M 1998. Molecular screening of Uncoupling Protein 2 gene in patient with noninsulin dependent diabetes mellitus or obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 83(8): 2800.
- Langin D 2001. Diabetes, insulin secretion, and the Pancreatic Beta-Cell Mitochondrion. *N. Engl J Med*. 345: 1772-1774.
- Millet L, Vidal H, Andreelli F, *et al.* 1997. Increased uncoupling protein-2 and -3 RNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest*. Dec 1;100(11): 2665-70.
- Oberkofler, Dallinger G, Liu YM, Hell E 1997. Uncoupling protein gene : quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non obese humans. *J Lipid Res*. 38: 2125-2133.
- Otabe S, Clement K, Rich N, Warden C, Pecqueur C, Neverova M, Rimbault S, Grand BG, Basdevant, Ricquier D, Froguel P, Vasseur F 1998. Mutation screening of the human UCP 2 gene in normoglycemic and NIDDM Morbidly obese patients. *Diabetes*. 47: 840-842.
- Pecqueur C, Cassard-Doulcier AM, Raimbault S, Miroux B, Fleury C, Gelly C, Bouillaud F, Ricquier D 1999. Functional organization of the human uncoupling protein 2 gene, and juxtaposition to the uncoupling protein 3 gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 255(1): 40-6.
- Rahilly SO 2001. Uncoupling protein 2: Adiposity angel and diabetes devil ? *Nature med*. 7: 770-772.
- Ricquier D, Bouillaud F 2000. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J*. 345(2): 161-79.
- Rossmesl M, Syrovyy I, Baumruk F *et al.* 2000. Decreased fatty acid synthesis due to mitochondrial uncoupling in adipose tissue. *The FASEB Journal*. 14: 1793-1800.
- Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard AM, Bouillaud F, Ricquier D 2004. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*. 53 (Suppl 1): S130-5.
- Schrauwen P, Hesselink M 2002. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J Exp Biol*. 205: 2275-2285.
- Schrauwen P, Walder K, Ravussin, E 1999. Human uncoupling protein and obesity. *Obes Res*. Jan;7(1): 97-105.
- Shoffner JM, Wallace DC 1995. Oxidative phosphorylation disease in the metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. Mc Graw Hill Inc New York. Vol 1: 1535-1609.
- Thompson MP, Kim D 2004. Links between fatty acids and expression of UCP2 and UCP3 mRNAs. *FEBS Lett*. Jun 18; 568(1-3): 4-9.
- Walder K, Norman RA, Hanson RL, Schrauwen P, Neverova M, Jenkinson CP, Easlick J, Warden CH, Pecqueur C, Rimbault S, Ricquier D, Harper M, Silver K, Shuldiner AR, Solanes G, Lowell BB, Chung WK, Leibel RL, Pratley R, Ravussin E 1998. Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima indians. *Hum Mol Genet*. 7(9): 1431-5.
- Wu S 2002. The synergistic effect of variants of ADRB3, UCP2 and PPAR 2 genes on body fat depots in Chinese individuals. Abstracts from the scientific session of the 4th symposium of MDIA, Shanghai, China: A22.
- Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, Hagen T, Vidal Puig J, Boss O, Kim YB, Zheng XX, Wheeler MB, Shulman GI, Chan CB 2001. Uncoupling protein 2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, β cell dysfunction and type 2 diabetes. *Cell*. 105: 745-755.
- Zheng Y, Xiang K, Zhang R, Jia W, Lu J, Tang J and Li J 2000. The association between A55V variant in UCP2 gene and body fat distribution, serum lipid profile in Chinese. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. Apr;17(2): 97-100.