

## PROTEÍNAS DESACOPLANTES

En el año 1997 se anunció el descubrimiento de un gen y una proteína, UCP2, calificados por algunos como la panacea de la obesidad, cuya solución ya estaría casi al alcance de la mano. Es comprensible el interés por el tema, ya que la obesidad es una importante condición crónica que afecta a un elevado porcentaje de la población, siendo numerosas sus complicaciones médicas e implicaciones sociales, pero también hay que ser prudentes respecto al pronóstico de la aplicabilidad de los hallazgos científicos.

**BASES.** Primeramente, vamos a repasar unos primeros y elementales principios biológicos sobre el aprovechamiento de la energía en los seres humanos. En el hombre, se ha de cumplir que energía entrante = energía saliente ± energía como biomasa. Nuestra fuente de energía, la energía entrante, son los nutrientes: hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos de las proteínas, mientras que la energía saliente la podemos descomponer, a su vez, en dos componentes: a) calor; y b) energía química que, simplificando, sería tanto como decir ATP (adenosíntrifosfato), una molécula que funciona como una verdadera moneda energética, ya que la energía química del ATP se usa (generalmente mediante una hidrólisis) para convertirse en energía mecánica (actividad física), energía eléctrica (sistema nervioso), energía química (síntesis de nuestras propias moléculas), transportes de todo tipo, energía osmótica, etc.

El principal mecanismo de producción de ATP tiene lugar en nuestras mitocondrias, que son unas organelas celulares, y ello ocurre cuando unas moléculas de coenzimas o grupos prostéticos reducidos, procedentes del proceso del catabolismo de los nutrientes, son oxidadas con oxígeno molecular (que se convierte en agua), dando lugar a la producción de ATP. El oxígeno se reduce por los electrones procedentes de las coenzimas reducidas, mediante un flujo de electrones, que tiene lugar con la participación de diversos intermedios situados en la membrana interna mitocondrial: la cadena respiratoria. El ATP se produce por un proceso denominado fosforilación oxidativa.

Cada molécula de oxígeno que consumimos en la cadena respiratoria proporciona una determinada energía, parte usada para la síntesis de ATP, parte como calor. En general una cifra normal sería la de que por cada átomo de oxígeno se puedan producir 2,25 moléculas de ATP. Pero la cantidad exacta va a depender del grado de acoplamiento entre los dos procesos citados, de modo que si aumenta el desacoplamiento en lugar de 2,25 ATP la cifra puede rebajarse a un valor menor, lo que en la práctica significa que se liberará un mayor porcentaje de energía en forma de calor. Es decir, que dependiendo del grado de acoplamiento una misma cantidad de nutriente puede proporcionar una mayor o menor cantidad de energía útil.

**UCP.** Las reservas energéticas humanas radican, mayoritariamente, en las grasas del tejido adiposo. Las reservas grasas son necesarias para mantener nuestro metabolismo entre las comidas, mientras dormimos, cuando hay escasez de aporte energético o para cuando realizamos un gasto energético elevado (ejercicio).

Hay veces en las que el desacoplamiento no sólo no sería perjudicial sino beneficioso y necesario, si lo que se necesita es más calor. Tal fenómeno ocurre en los animales recién nacidos, incluso los humanos, en los animales que hibernan, o en los mamíferos más adaptados al frío. Incluso una planta como el dragón fétido (*Symplocarpus foetidus*) utiliza este mecanismo para calentar sus apéndices florales a fin de emitir moléculas olorosas que atraigan a los insectos que ayudan a fertilizar sus flores.

Por otra parte, los mamíferos poseemos dos tipos de tejido adiposo: blanco y pardo. La función del primero, con pocas mitocondrias, es la de almacenar energía en forma de grasas. La del segundo, con un gran número de mitocondrias, es la de generar calor. De ahí el gran interés suscitado en el año 1978 cuando se describió por vez primera la existencia de una proteína desacoplante, la UCP1, en las mitocondrias de las células

grasas del tejido adiposo pardo. Así se explicaba perfectamente su mayor capacidad de convertir la energía química en calor. Además, quedaba abierta la puerta para aproximarse con un nuevo enfoque a los tratamientos antiobesidad, mediante el estímulo de los procesos de desacoplamiento entre cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Pronto se comprobó, asimismo que, aunque la mayoría de los genes codificantes de las proteínas UCP se hallaban en mamíferos, también estaban presentes en peces, pájaros, plantas y, posiblemente, en hongos y protozoos, demostrando que era general el uso del fenómeno de desacoplamiento para generar calor en ciertas situaciones fisiológicas.

Todo parecía claro. Según ello, las proteínas UCP no deberían expresarse en células diferentes a las del tejido adiposo pardo. Y en estas otras células no debería haber desacoplamiento debido a lo que científicamente se denomina escape protónico mitocondrial (un flujo de protones a través de la membrana interna de las mitocondrias que no se asocia a la producción de ATP). Ambas presunciones demostraron ser falsas.

**DUDAS.** En efecto, el gen para la proteína desacoplante UCP1 resultó que, aparte del tejido adiposo pardo también se expresaba en el músculo liso intestinal de ratones pero lo más sorprendente está siendo el descubrimiento de la existencia de nuevos y diferentes miembros de la superfamilia de las proteínas desacoplantes. Todas se parecen, en mayor o menor grado, en su secuencia de aminoácidos, sugiriendo la existencia de un gen ancestral común del que evolutivamente proceden todos los demás. Por ahora, conocemos, aparte de la UCP-1: la UCP2, presente en un gran número de tejidos; la UCP3, en varios tejidos; la UCP4, sólo presente en tejido cerebral; y la UCP5, presente en cerebro y otros tejidos.

¿Cuál es el papel fisiológico de estas proteínas?. Aun quedan muchas sombras por aclarar. El fenómeno ya mencionado de escape protónico mitocondrial puede suponer hasta un 25% del gasto energético global en las células hepáticas, un 52% en las células del músculo esquelético y una media corporal global del 15-20% del metabolismo basal. ¿Cómo participan en este fenómeno las UCPs?.

La función más evidente para las UCPs es la termogénica de UCP1 en el tejido adiposo pardo, mediante un mecanismo molecular todavía no aclarado en sus más íntimos detalles. Sin embargo, el efecto desacoplador de las otras UCP es discutible. El hecho de que el gen de UCP2 esté situado en el cromosoma 11 humano, cerca de una región ligada a la obesidad y la diabetes, ha hecho pensar en otras posibilidades, pero la que parece más clara, tanto para UCP2 como para UCP3 es que contribuyen a disminuir la cantidad de los peligrosos radicales libres oxigenados procedentes del metabolismo de las grasas, retrasando el envejecimiento ocasionado por esos radicales. Respecto a UCP4 y UCP5 existen pocas hipótesis claras. En resumen, las UCPs son unas proteínas de gran interés fisiológico y patológico, sobre las que nos quedan muchas cosas por aprender. Se cree que también participan en la disminución de radicales libres

Algunas otras notas interesantes sobre las UCP:

- La investigación de que los ratones transgénicos en los que se inserta el gen humano de la proteína UCP1 muestran una longevidad mucho mayor que la de los controles ha llevado a suponer que el efecto desacoplador de esta proteína conduce a una menor producción de ATP por lo que la situación metabólica de los ratones es semejante a la misma que si estuviesen sometidos a una dieta hipocalórica. Es bien conocido que, prácticamente, en todas las especies vivas analizadas hasta ahora, las dietas hipocalóricas poseen un efecto positivo sobre el aumento de la longevidad.
- Una buena respuesta al frío es la de producir porcentualmente más calor metabólico. El frío activa al sistema nervioso simpático lo que conduce a la producción de hormonas que favorecen la liberación de ácidos grasos que son capaces de modular las UCPs. Existen datos sobre ello en el caso de UCP1, UCP2 y, sobre todo, de UCP3. En ratas sometidas a 8°C durante 8 semanas la UCP3 aumenta 1,6 veces y si se mantienen a 30°C, disminuye 1,4 veces.

En el músculo esquelético de ratas se produce una disminución de la UCP3 asociada al envejecimiento. Como la UCP3, a su vez, está relacionada con una acción controladora de la cantidad global de radicales libres oxigenados, ello podría ser una buena explicación para el hecho observado de que el envejecimiento va acompañado por una mayor producción de radicales libres oxigenados.

En resumen, el control del acoplamiento/desacoplamiento de la fosforilación oxidativa puede ser un fenómeno muy complejo. Valdría la pena recordar que en los años 20 se descubrió que una pequeña molécula, el 2,4 dinitrofenol (DNP) era un desacoplador de la fosforilación oxidativa y que podría producir pérdidas de peso. Lo que ocurrió lo relataba el gran bioquímico Efraim Racker, en 1929: “algunos médicos emprendedores empezaron a administrar DNP a pacientes obesos sin las debidas precauciones. Los resultados fueron sorprendentes. Desgraciadamente en algunos casos el tratamiento no eliminó solamente la grasa sino también a los propios pacientes, que murieron”. De ahí la necesidad de disponer siempre de las suficientes dosis de prudencia.