



Departament de Bioquímica i Biologia Molecular
Facultat de Biologia
Universitat de Barcelona
Programa de Doctorat de Biomedicina, Bienni 1999-2001

ESTUDI DE LA REGULACIÓ TRANSCRIPCIONAL DEL GEN DE LA PROTEÏNA DESACOBLADORA UCP-3

Memòria presentada per a optar al grau de Doctora en Bioquímica per
Neus Pedraza Gonzalez

Vist-i-plau dels directors

Dr. Francesc Villarroya Gombau
Professor Titular de Bioquímica
i Biologia Molecular

Dra. Gemma Solanes Garcia
Investigadora Ramón y Cajal

ÍNDEX

I. INTRODUCCIÓ	1
1. La proteïna desacobladora UCP3	3
1.1. Les proteïnes desacobladores	3
1.2. La proteïna desacobladora UCP3	4
1.2.1. La proteïna UCP3	4
1.2.2. El gen <i>UCP3</i>	5
1.2.3. Distribució tissular d'UCP3	6
1.3. Regulació de l'expressió del gen <i>UCP3</i>	7
1.3.1. Situacions fisiològiques o patològiques	7
El fred	8
La dieta	8
El període perinatal	10
L'alletament	11
L'exercici	11
L'obesitat i la diabetis	12
1.3.2. Reguladors de l'expressió gènica d' <i>UCP3</i>	14
La via adrenèrgica	15
La leptina	16
Els àcids grassos no esterificats	16
Les hormones tiroïdals	17
L'àcid retinoic	18
La insulina	19
1.4. Funció d'UCP3	19
El desacoblament	20
La termogènesi	20
La taxa metabòlica	21
Protecció contra les espècies reactives de l'oxigen	21
L'oxidació d'àcids grassos	22
2. Els receptors nuclears	24
2.1. Generalitats	24
2.2. Classificació dels receptors nuclears	25
2.3. Estructura dels receptors nuclears	26
2.4. Els receptors de retinoides	27

2.5. Els receptors activats per proliferadors peroxisomals	32
2.5.1. Generalitats	32
2.5.2. Patró d'expressió dels diferents PPAR	33
2.5.2. Activadors dels PPAR	34
2.5.3. Efectes dels PPAR	35
2.6. Els receptors d'hormones tiroïdals	36
2.7. Interaccions entre les vies de senyalització dels receptors nuclears i amb altres vies de senyalització	38
3. Els coreguladors	41
3.1. Generalitats	41
3.2. Coactivadors	41
3.3. Corepressors	44
4. La miogènesi	46
4.1. Generalitats	46
4.2. Reguladors positius de la miogènesi	47
4.3. Reguladors negatius de la miogènesi	52
II. OBJECTIUS	55
III. RESULTATS	59
1. The Human Uncoupling Protein-3 Gene Promoter Requires MyoD and is induced by Retinoic Acid in muscle cells	61
2. Functional relationship between MyoD and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Dependent Regulatory Pathways in the Control of the Human Uncoupling Protein-3 Gene Transcription	81
3. Developmental and Tissue-specific involvement of PPAR α in the control of Mouse UCP3 Gene Expression	99
4. Thyroid Hormones directly activate the expression of the Human and Mouse Uncoupling Protein-3 Genes through a Thyroid Response Element in the proximal promoter region	129

IV. RESUM GLOBAL	167
V. CONCLUSIONS	185
VI. BIBLIOGRAFIA	189
VII. ANNEX	225

ABREVIATURES

ACS	<i>acyl CoA synthetase</i>
BMCP1	<i>brain mitochondrial carrier protein-1</i>
BMI	índex de massa corporal, <i>body mass index</i>
cFABP	<i>cytosolic fatty acid binding protein</i>
ChIP	immunoprecipitació de cromatina, <i>chromatin immunoprecipitation</i>
CPT1/2	<i>carnitine palmitoyl transferase-1/-2</i>
EMSA	<i>electrophoretic mobility shift assay</i>
FAT/CD36	<i>fatty acid transporter</i>
HAT	histona acetil transferasa, <i>histone acetyl transferase</i>
HDAC	histona deacetilasa, <i>histone deacetylase</i>
HRE	element de resposta a hormones, <i>hormone response element</i>
KO	<i>knock-out</i>
LCAD	<i>long chain acyl CoA dehydrogenase</i>
LPL	lipoproteïna lipasa, <i>lipoprotein lipase</i>
MCAD	<i>medium chain acyl CoA dehydrogenase</i>
MEF	factor miogènic potenciador, <i>myogenic enhancer factor</i>
MHC	cadena pesada de la miosina, <i>myosin heavy chain</i>
MRF	<i>muscle regulatory factors</i>
MyoD	<i>myogenic determination gene D</i>
NEFA	àcids grassos no esterificats, <i>nonesterified fatty acid</i>
NR	receptor nuclear, <i>nuclear receptor</i>
PPAR	receptor activat per proliferadors peroxisomals, <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>
PPRE	element de resposta als receptors activats per proliferadors peroxisomals, <i>peroxisome proliferator-activated receptor-response element</i>
RA	àcid retinoic, <i>retinoic acid</i>
RAR	receptor de l'àcid retinoic, <i>retinoic acid receptor</i>
RXR	receptor del retinoide X, <i>retinoid X receptor</i>
RARE	element de resposta a l'àcid retinoic, <i>retinoic acid-response element</i>
QTL	<i>quantitative trait loci</i>
T ₃	3,5,3'-L-triiodotironina
T ₄	tiroxina, 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina
TAB	teixit adipós blanc
TAM	teixit adipós marró
TH	hormona tiroïdal, <i>thyroid hormone</i>
TR	receptor d'hormona tiroïdal, <i>thyroid hormone receptor</i>
TRE	element de resposta al receptor d'hormona tiroïdal, <i>thyroid hormone receptor-response element</i>
UCP	proteïna desacobladora, <i>uncoupling protein</i>
UCP	gen de la proteïna desacobladora

