



Mitochondrial Uncoupling Proteins in the Brain: Their Structure, Function and Physiological Roles

[Beyindeki Mitokondriyal Eşleşme Bozucu Proteinler: Yapısı, İşlevi Ve Fizyolojik Roller]

Yavuz Erden¹, Suat Tekin², Sevda Kirbag¹, Suleyman Sandal²

¹ Department of Biology, Faculty of Science, Firat University, Elazığ, Turkey

² Department of Physiology, School of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

Abstract

Uncoupling proteins (UCPs) which belong to mitochondrial anion carrier family are important because of their special distribution to different tissues and their intrinsic physiological function at those tissues. The UCP1 found in the brown fat tissue and being the most well-known member of this family takes in charge for arranging energy metabolism and body temperature. Other members of UCPs family (UCP2, UCP4 and UCP5) demonstrate a broad spread in neural field. Neural UCPs participate in regulating neuroendocrine functions, in forming free radicals production, in conveying neuroprotection and neurotransmission in central nervous system. The aim of this compilation is to provide a better understanding of physiological roles of neural UCPs.

Key Words: Uncoupling proteins, brain, mitochondria, neurodegeneration, calcium regulation, oxidative stress

(Rec.Date: Nov 04, 2014

Accept Date: Nov 07, 2014)

Corresponding Author: Yavuz Erden, Department of Biology, Faculty of Science, Firat University, Elazığ, Turkey

E-mail: byerden@gmail.com **Phone:** +90 536 947 2104



Mitochondrial Uncoupling Proteins in the Brain: Their Structure, Function and Physiological Roles

[Beyindeki Mitokondriyal Eşleşme Bozucu Proteinler: Yapısı, İşlevi ve Fizyolojik Roller]

Yavuz Erden¹, Suat Tekin², Sevda Kirbag¹, Suleyman Sandal²

¹ Department of Biology, Faculty of Science, Fırat University, Elazığ, Turkey

² Department of Physiology, School of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey

Özet

Mitokondriyal anyon taşıyıcı protein ailesinden olan eşleşme bozucu proteinler (UCP), farklı dokulara özgü dağılımları ve bu dokulardaki kendilerine özgü fizyolojik işlevleri nedeniyle önemlidirler. Kahverengi yağ dokuda bulunan ve bu ailenin en tanınmış üyesi olan UCP1, enerji metabolizması ile vücut sıcaklığının düzenlenmesinde görev alır. UCP ailesinin diğer üyeleri (UCP2, UCP4 ve UCP5) nöronal alanda geniş yayılım gösterir. Nöronal UCP'ler merkezi sinir sisteminde nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesi, serbest radikal oluşumu, nöroproteksiyon ve sinaptik iletimde görev alırlar. Bu derlemenin amacı nöronal UCP'lerin sahip olduğu fizyolojik rollerin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: Eşleşme bozucu proteinler, beyin, mitokondri, nörodejenerasyon, kalsiyum regülasyonu, oksidatif stres

(Rec.Date: Nov 04, 2014

Accept Date: Nov 07, 2014)

Corresponding Author: Yavuz Erden, Department of Biology, Faculty of Science, Fırat University, Elazığ, Turkey

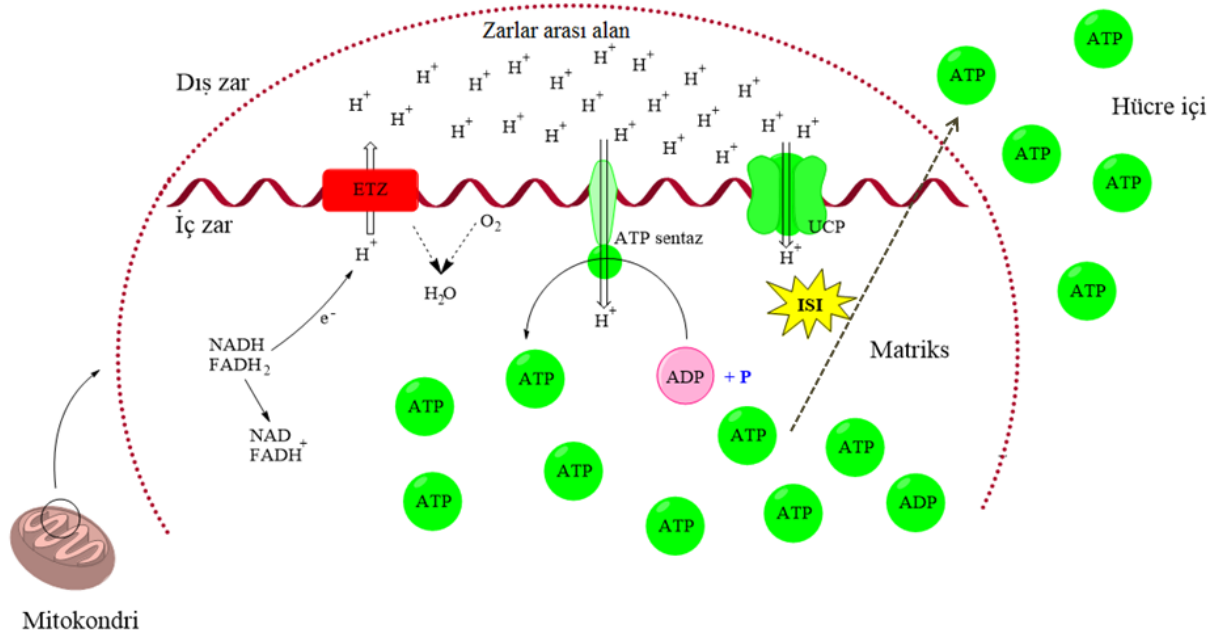
E-mail: byerden@gmail.com **Phone:** +90 536 947 2104

Giriş

Bütün ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan mitokondriler, hücrenin hayatta kalması ve işlevi için önemli yapılardır. Bu yapılar besin içerisindeki depolanmış enerjinin canlı hücrelerde kullanılabilir ATP formuna dönüştürmede önemlidir [1]. Organik besin molekülleri yağlar, karbonhidratlar ve proteinler gibi gıda kaynaklarından elde edilir. Bu makro moleküllerden, yağlar serbest yağ asitlerine, proteinler aminoasitlere ve karbonhidratlarda basit şekerlere enzimler tarafından metabolize olmalıdır. Bu metabolik ara ürünler mitokondri içerisine taşınarak oksidatif fosforilasyona uğrar. Oksidatif fosforilasyon süresince iç mitokondriyal zarın üzerinde bir proton gradyanı meydana gelir [2]. Proton gradyanı ile üretilen potansiyel enerji mitokondri iç zarı üzerinde bulunan ATP sentaz tarafından ATP sentezinde kullanılır. ATP sentezi zarlar arasında oluşan proton gradyanıyla doğrudan ilişki içerisindedir [3].

Mitokondriyal taşıyıcı proteinler ailesinden olan eşleşme bozucu proteinler (uncoupling proteinler; UCP) mitokondrinin iç zarında sentezlenir [4]. Bu proteinler mitokondriyal zarın fonksiyonunda ve hücresel enerji düzenlenmesinde rol almaktadır [5,6]. Yağ asitleri ve glukoz tarafından aktivitesi artan UCP'ler, purin nükleotidleri tarafından inhibe edilir [7,8]. UCP'ler mitokondrinin zarlar arası alanındaki protonları mitokondri matriksi içerisine taşıyarak, mitokondriyal proton gradiyentini azaltır ve sonuç olarak oksidatif fosforilasyon aracılığı ile ATP üretimini kısmen engellemiş olur (Şekil 1) [9,10]. Protonlar UCP'ler üzerinden matriks içerisine geçerken depolanan enerji ısı olarak açığa çıkar. Farklı vücut dokularında dağılım gösteren bu protein grubunun 5 üyesi vardır. Kahverengi yağ dokuya özgü UCP1, vücut sıcaklığının korunmasında (titremesiz termogenez) ve yağ dokusu içerisinde depolanmış enerjinin kullanılmasında görev alır [11,12]. UCP2; dalak, pankreas adacık hücreleri, akciğer, mide, beyaz yağ doku, beyin ve periferik nöronların arka kök gangliyonlarında eksprese edilir [11-15]. UCP3 öncelikle iskelet kasında olmak üzere az miktarda sinir hücrelerinde tespit edilmiştir [12,15,16]. Yapılan çalışmalar ile UCP4 ve UCP5'in (BMCP1; Beyin mitokondriyal taşıyıcı protein-1 olarak da bilinir) merkezi sinir sisteminde yüksek düzeyde bulunduğu, ayrıca UCP5'in testis dokusunda varlığı belirtilmiştir [17-19]. Yaptığımız bir çalışmamız ile UCP2, UCP3, UCP4 ve UCP5'in beyinde hipotalamus, hipofiz, hipokampus, serebellum, striatum ve kortekste dağılım gösterdiğini belirledik [20,21].

Merkezi alanda yayılım gösteren UCP'ler hakkında yapılan çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu proteinlerin hangi fizyolojik süreçlerde etkin olarak görev aldığı hala tam olarak bilinmemektedir. Bu derlemenin amacı merkezi sinir sistemi üzerinde dağılım gösteren UCP2, UCP4 ve UCP5'in fizyolojik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesini sağlamaktır.



Şekil 1. Mitokondriyal enerji düzenlenmesi ve UCP'lerin rolü. Elektron taşıma zinciri (ETZ) boyunca elektronların aktarılması, mitokondriyal matrikste bulunan sabit sayıdaki protonun mitokondrinin iç zarından geçerek, zarlar arası alanda birikmesine ve iç zara karşı bir proton gradientinin oluşmasına neden olur. Protonlar zarlar arası alandan matrikse doğru geri aktarıldıkça, proton gradientinde depolanan enerji ATP sentaz tarafından ADP'den ATP sentezlemek için kullanılır. Mitokondrinin iç zarı üzerinde yer alan UCP'ler zarlar arasında bulunan bu protonları mitokondri matriksine kendi üzerlerinden taşırlar. UCP'ler tarafından gerçekleştirilen bu aktarım süresinde, ATP sentazdaki proton akışı azalır ve ATP sentezi kısmen engellenir. UCP'ler üzerinden protonların taşınması sürecinde, proton gradyanında depo olan enerji ısı olarak açığa çıkar.

UCP Homolojisi

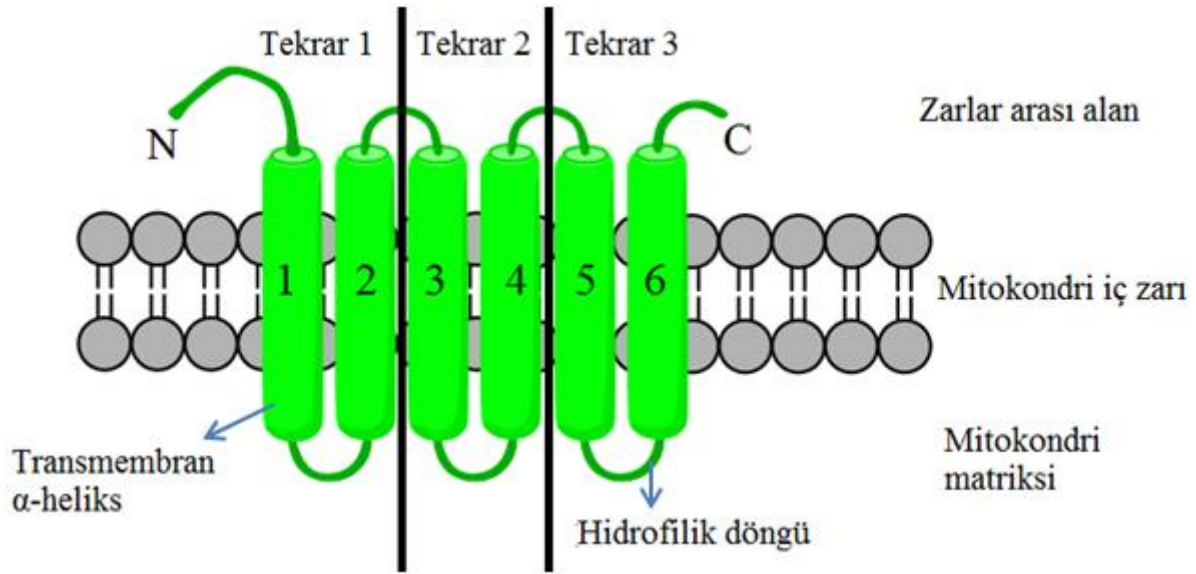
UCP1 arketip eşleşme bozucu protein olarak kabul edilir ve UCP'lerin anlaşılmasında bu protein hakkındaki çalışmalar oldukça önemlidir [10,22]. UCP2 ve UCP3, UCP1 ile yakından ilişkilidir ve yapısal olarak her ikisinde yaklaşık %60 benzerlik gösterir. Bunun aksine UCP4 ve UCP5 bu üç proteinden (UCP1-3) yapısal olarak daha farklıdır ve homoloji olarak UCP1 ile sadece %30 civarında benzerliğe sahiptir (Tablo) [5].

Tablo 1. UCP1'in diğer UCP'ler ile homolojisi [5].

Protein	% Özdeşlik
UCP1	100
UCP2	59
UCP3	57
UCP4	30
UCP5 (BMCP1)	33

Yapısal Özellikleri

Şimdiye kadar sadece UCP2'nin kristal yapısını belirlemeye yönelik birtakım çalışmalar mevcut olmasına karşın [23], genel olarak UCP'lerin sahip olduğu kristal yapının mitokondri iç zarında bulunan ADP/ATP taşıyıcı proteinler ile benzer olduğu düşünülmektedir [24,25]. Buna göre UCP'ler her biri yaklaşık 100 aminoasitten oluşan üç tekrarlı bir yapıya sahiptir. Her bir tekrar transmembran α -heliksi oluşturan iki hidrofobik bölge içerir. Tekrarları oluşturan α -heliksler, mitokondrinin iç zarından matriks tarafına doğru yönlendirilmiş uzun bir hidrofilik döngü (ilmik) ile birbirine bağlanır (Şekil 2). Fonksiyonel UCP'lerin iki özdeş alt birimden oluşan bir dimer olduğu düşünülmektedir [26]. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, α -heliks demetlerinin UCP çekirdeğinde hidrofilik bir kanal oluşturduğunu ve bu çekirdeğe erişimin hidrofilik döngüler tarafından oluşturulan kapılar aracılığı ile kontrol edildiği öngörüsü oluşmuştur [27].



Şekil 2. UCP'lerin üçlü tekrardan oluşmuş yapısının şematik gösterimi [5]. UCP'ler mitokondri iç zarı boyunca uzanan ve her biri iki α -heliks yapısına sahip üç tekrardan meydana gelmektedir. Herbir tekrar iki transmembran α -heliks yapısına sahiptir ve bu yapılar uzunca bir hidrofilik döngü (ilmik) ile birbirine bağlı haldedir.

UCP'ler ve Merkezi Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemi vücudun organizasyonunu gerçekleştiren, çevresel uyarılara karşı cevap oluşturmamızı sağlayan ve içerisinde yüz milyonlarca sinirsel bağlantıyı barındıran oldukça karmaşık bir yapıdır. Bu yapı içerisinde yer alan nöronlar işlevleri gereği mitokondri yoğunluğu fazla olan hücrelerdir. Nöronal ağ içerisinde yer alan mitokondriler başta sinirsel ileti için gerekli olan enerjiyi üretmenin yanı sıra, nöronal yaşamın devamı için gerekli olan kalsiyum dengesini de sağlayan bir yapıdır.

Merkezi Sinir Sistemindeki UCP'lerin Rolü

Mikro Ortam Sıcaklığı

Kahverengi yağ doku içerisindeki UCP1 vücut sıcaklığının düzenlenmesinde anahtar protein olmasına karşın, bu süreçte UCP2-5 çok az katkıda bulunur [19,28-30]. Nöronal UCP'ler presinaptik sinir terminallerindeki mikro ortamın sıcaklığını etkileme yeteneğindedir. Gerçekten de UCP'lerce zengin merkezi sinir sistemi bölgelerinin (hipotalamus gibi) lokal sıcaklıkları, UCP'lerce yoksun diğer alanlara kıyasla daha yüksektir. Örneğin hipotalamus ile karşılaştırıldığında striatum ve talamustaki lokal sıcaklık yaklaşık %2.7 oranında daha düşüktür. Nöronal mikro ortamda gözlenen bu sıcaklık artışının artan UCP aktivitesi ile ilişkili olduğu ve ortamdaki ısı üretiminin UCP'lerce etkilendiği gösterilmiştir [31]. Ayrıca beyin içerisine uygulanan ajanların vücudun sıcaklık merkezi olarak bilinen hipotalamus içerisinde yer alan UCP'lerin ifade düzeylerini etkileyerek vücut sıcaklığını arttırabileceği düşünülmektedir [20]. UCP'lerin nöronal mitokondrilerdeki ifade düzeyi göz önüne alındığında, akson terminalinde bulunan sinaptik veziküllerin sayısı arttıkça UCP aktivasyonuna bağlı olarak sıcaklık oluşumu gözlenir. Bu presinaptik sıcaklık değişiminin sinir iletimi ve nörotransmitter salınımı ile geri alımı süreçlerinden etkilendiğini, özellikle hipotalamik alanda meydana gelen mikro sıcaklık değişimlerinin periferik sıcaklık üzerine etki edebileceğini varsayabiliriz.

Kalsiyum Regülasyonu

Mitokondriler hücre içerisine kalsiyum alımı ve kalsiyumun depolanmasında önemli bir yere sahiptir. Mitokondriyal kalsiyumun içe veya dışa akımı (potansiyel-odaklı kalsiyum uniporter yoluyla) iç mitokondriyal zarın potansiyeline bağlıdır [32]. Mitokondriyal zarın potansiyelindeki önemli bir artış mitokondri içine kalsiyum girişine, bunun aksine önemli bir düşüş ise mitokondriyal kalsiyumun serbest bırakılmasına neden olur. Mitokondri içerisinde önemli sitozolik kalsiyum tamponlarını barındırır, çünkü alınan kalsiyum diğer ikinci haberci moleküllerine benzer şekilde metabolize olmaz. Bu nedenle, hücre içi kalsiyum homeostazının düzenlenmesi oldukça önemlidir [33]. Stout ve ark. nöronal hücre kültürüne kısa süreli uygulanan eşleşme bozucu (uncoupling) ajanların mitokondriyal zarın potansiyelini düşürerek kalsiyum girişini engellediğini ve hücre ölümünü önlediğini göstermişlerdir [34]. Diğer bir araştırmada ise kardiyomiyositlerde UCP2 düzeyindeki artışa bağlı olarak mitokondriyal zar potansiyelinin kısmen düştüğü ve buna bağlı olarak mitokondriyal kalsiyum girişinin azaldığı

bildirilmiştir [35]. Nöronal UCP'lerin mitokondriyal zar potansiyelini düzenleyici etkisi, nöronal kalsiyum homeostazının korunmasına temel oluşturmaktadır. Bu bakımdan UCP'lerin hem presinaptik kalsiyum seviyesinin ve akson terminalindeki kalsiyum ortamının düzenlenmesinde hem de doğrudan sinir iletiminin gerçekleşmesinde etkili olması beklenir.

ATP Üretimi ve Mitokondriyal Biyogenez

Hücresinin enerji üretiminde UCP'ler oldukça önemli proteinlerdir. UCP'lerin aktivasyonu ATP sentaz tarafından kullanılan proton gradyanını azaltır ve bu durum ATP üretiminde azalma ile sonuçlanır. Örneğin pankreatik beta hücrelerindeki UCP2 düzeyinin artışı ATP/ADP oranının azalmasına ve bu durum sonuç olarak daha az insülin salgılanmasına neden olur [36]. Fakat kas ve nöronlarda bu durum biraz farklıdır. Mitokondriyal eşleşmemişliğin artması hipokampus ve kas dokuda ATP ve ADP seviyesini yükseltir [37,38]. Wu ve ark. kas hücrelerindeki UCP2 aracılı mitokondriyal eşleşmemişliğin artması sonucu ATP üretiminin de arttığını bildirmektedir [39]. Coppola ve ark. ise UCP2 aktivasyonu sonrası nöropeptid Y (NPY) ve agouti-ilişkili peptid (AgRP) nöronlarında mitokondri biyogenezinin artış gösterdiğini rapor etmişlerdir [40].

Normalde mitokondriyal eşleşmemişlik mitokondri başına ATP üretimini azaltmaktadır. Buna rağmen UCP'ler sinir, yağ ve kas hücreleri gibi bazı yapılarda mitokondriyal biyogenez tetikler ve böylece belirgin şekilde hücrede üretilen ATP miktarı artmış olur [37, 39, 41, 42]. Nöron hücrelerinde bulunan UCP'lerin hangi yollar üzerinden mitokondri biyogenezini teşvik ettiği henüz bilinmemektedir. Nöronal ve kas dokuda mitokondriyal biyogenezin oluşması ve ATP üretiminin artması olaylarında farklı UCP'lerin görev alması, bu proteinlerin dokuya özgü roller üstlendiğinin bir göstergesi olabilir.

Reaktif Oksijen Türleri ve UCP'ler

Nöronal UCP'ler reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltarak, buna bağlı oluşan oksidatif stres ile nörodejeneratif hasarın önlenmesinde önemli yapılardır. Mitokondriyal zar potansiyelindeki bir artış iç mitokondriyal zarın yakınında ROS üretimini teşvik etmektedir, buda moleküler oksijene elektron taşıma zinciri bileşenlerinden "rastgele" tek elektron transfer reaksiyonlarını artırır [43]. UCP2 yoluyla artmış mitokondriyal eşleşmemişlik ROS üretimini veya oksidatif stresi azaltır, farmakolojik ve fiziksel hareketlere tepki olarak nöron koruyucu etki gösterir [37,44,45]. UCP2'nin ROS üretimini inhibe etme özelliği apoptozu baskılamak, bunun

aksine UCP2 inhibisyonu ROS birikimi ile birlikte apoptoz belirteci olan tümör nekroz faktör alfa ekspresyonunda artışa neden olmaktadır [46,47]. Benzer şekilde, UCP2 ve UCP3'ün aşırı ekspresyonu nöronal mitokondri sayısını düzenler ve lipid peroksidasyonu ile serbest radikallerin oluşumunu engeller [37,40]. Nöronal alanda yayılım gösteren UCP4 ve UCP5'inde UCP2'ye gibi ROS üretimini engellemektedir. UCP4'ün aşırı ekspresyonu nöron kültüründe bazal mitokondriyal ROS üretimini azaltır ve nevrotoxinlere maruz kaldıktan sonra ROS üretimini sınırlar [48]. Benzer şekilde UCP5 ifade eden hücrelerde mitokondriyal ROS üretimi baskılanmış ve mitokondriyal eşleşmemişlik artmıştır [12]. Mevcut bilgiler ışığında UCP'lerin farklı dokulardaki oksidatif ürünleri ve buna bağlı doku hasarını azaltabilecek proteinler olduğunu söyleyebiliriz.

Sinaptik İletim ve Plastisite

Sinaptik iletim sırasında nöronlar, iyon gradyanları ve ATP kullanımındaki dalgalanmanın bir sonucu olarak oksidatif ve metabolik stres ile tekrarlanan nöbetlere maruz kalmaktadır. Mitokondri, sinaptik iletkenliğin devamı için ATP üretimini ve kalsiyum homeostazını düzenleyen bir yapıdır [49]. Sinaptik fonksiyon, UCP ekspresyonunu etkileyen hipotermi, hipertermi ve oksidatif stres gibi durumlar karşısında değişmektedir [50-53]. Bu nedenle UCP2, UCP4 ve UCP5'in mitokondriyal zar potansiyelini ve serbest radikal üretimini azaltıcı özellikleri ile nöronlarda mitokondriyal biyogenezi geliştirmeleri, bu proteinlerin sinapslarda lokal sıcaklık değişimi, ATP ve ROS üretimi ile kalsiyum düzenlenmesinde değişiklik yapabileceğini gösterir. Yamada ve ark. PC12h hücre serilerinde aşırı UCP2 aktivasyonunun hücre içi ATP seviyesini azaltarak dopamin salgılanmasını inhibe ettiğini göstermişlerdir [54]. UCP'lerin aşırı ekspresyonu mitokondriyal zar potansiyelini değiştireceği ve ATP konsantrasyonunu düşüreceği için hücrenin fonksiyonunda önemlidir. Bu nedenle, ATP seviyesi ve dopamin salgılanmasındaki azalma şaşırtıcı değildir [44]. Araştırmacılar sınırlı bir süre boyunca akut fazda aktive olan UCP'ler ile kronik fonksiyonunu sürdüren nöronal UCP'ler arasında belirgin bir farklılığın olduğunu belirtmektedir. Akut olarak (mitokondriyal çoğalma gerçekleşmeden önce) artan mitokondriyal eşleşmemişlik ATP üretimini azaltacağından mitokondri fonksiyonu olumsuz etkilenir [33]. Ancak sinir hücrelerinde uzun süreli olarak devam eden mitokondriyal eşleşmemişlik mitokondriyal çoğalmayı tetikler. Bu durum artan mitokondri sayısına paralel olarak ATP üretiminde genel bir artışla sonuçlanmaktadır [37]. Artan ATP miktarına bağlı olarak

nörotransmitter salınımının devam edeceği ve sinaptik yorulmanın gecikeceği göz ardı edilmemelidir.

Morfolojik plastisite dentritik uzantılar içerisindeki mitokondriyal hareketlilik ile ilişkilidir ve mitokondrilerin dendritik dağılımı sinapslara destek için önemlidir. Dentritlerdeki mitokondriyal dağılımı sinaptik etkinliğin hareketliliği ve mitokondrinin füzyon/füzyon dengesi kontrol eder [55,56]. Bu durum mitokondrinin doğrudan sinaps düzenlenmesinde önemli roller üstlendiğini göstermektedir. Ayrıca UCP'lerin mitokondri çoğalmasını teşvik ettiği düşünüldüğünde, nöronal alanda etkin olan başta UCP2 ve diğer UCP'lerin doğrudan sinaptik plastisiteyi etkileyebileceklerini varsaymak mantıklı olacaktır.

Ağrı Duyarlılığı

Ağrı hissi, duyarlılığı ve toleransı santral ve periferik mekanizmalar içerir. Nöronal UCP'ler subkortikal bölgelerde ve omurilikte gösterilmiş olup, özellikle UCP2 çeşitli beyin bölgelerindeki primer duyuşal aferentlerinin yoğun olarak bulunduğu alanlarda ifade edilmektedir [57,58]. Omuriliğin dorsal boynuzunda UCP2 ile birlikte nonspesifik uyarılara aracılık eden P maddesi ve glutamat reseptörlerinin (NMDA) ekspresyonu belirlenmiştir [59, 60]. Bu çalışmalar UCP2'nin ağrı ve sıcaklık regülasyonuna dahil olduğunu göstermektedir. UCP2'nin aşırı ekspresyonu farelerde ağrı eşiğini artırmaktadır. Harvard ve ark. UCP2 nakavt farelerde artmış etanol hassasiyetine kıyasla vahşi tip farelerde etanol duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir [61]. Ayrıca etanol ile indüklenen ağrı ve sıcaklık hissi bozuklukları ile UCP2 düzeyi ters korelasyon göstermektedir [59]. Bu bulgular UCP2 aktivasyonunun alkol zehirlenmelerinde iyileşme sürecini hızlandırabileceğini, bunun aksine UCP2 inhibisyonunun ise alkole olan toleransı azaltabileceğini göstermektedir. UCP2'nin hangi mekanizmalar üzerinden bu süreçlere etki ettiği kesin olarak bilinmemektedir. Fakat UCP2 aracılığı ile düzenlenen bazı olayların (ATP konsantrasyonu, kalsiyum homeostazı ve serbest radikal üretimi) bu süreçlerde etkili olduğu düşünülmektedir [62,63]. Ağrının iletimi ve algılanması gibi süreçlerde UCP3, UCP4 ve UCP5'in rolünü açıklayan herhangi bir bilgiye rastlanılmamıştır.

Nöronendokrin Fonksiyon

In situ hibridizasyon kullanılarak yapılan çalışmalar, UCP2 mRNA'sının bol miktarda fare, sıçan ve insan olmayan primatların hipotalamus, hipofiz bezi, limbik sistem, serebellum, koroid

pleksus ve beyin sapında ifade olduğunu göstermiştir [57,64]. Hipotalamusta yer alan arkuat, dorsomedial, paraventriküler, suprakiazmatik ve ventromedial çekirdekler UCP2'nin fazla eksprese edildiği yerlerdir [57,65]. Merkezi hormonal kontrolü sağlayan hipotalamus ve hipofiz bezinde yüksek düzeyde UCP2 mRNA varlığı, bu proteinin endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğunu gösterir. Kong ve ark. kan glikoz düzeyi tarafından uyarılan hipotalamik melanin konsantre edici hormon nöronlarında UCP2 mRNA düzeyinin azaldığını bildirmiştir [66]. Stevanovic ve ark. enerji homeostazında önemli bir yere sahip olan ghrelin hormonunun sentezinde hipotalamik UCP2 yoğunluğunun modüle edici bir role sahip olduğunu rapor etmişlerdir [67]. Bir diğer çalışmada ise eksojen ghrelin uygulamasının hipotalamik UCP2 ifadesini arttırdığını belirtmiştir. Araştırmacılar eksojen ghrelin uygulaması gerçekleştirdikleri normal farelerde hipotalamik NPY düzeyinin arttığını, buna karşın UCP2 nakavt farelerde ise NPY düzeyinde bir değişikliğin olmadığını belirlemişlerdir [68]. Ayrıca UCP'ler dolaylı yollardan hipotalamus ve hipofizdeki hormon salınımını kontrol edebilir. Örneğin ghrelin hormonu hipofiz bezinden büyüme hormonu sentezini uyarır [69]. Dolaşımdaki büyüme hormonu başta kas ve yağ doku gelişimi olmak üzere birçok anabolik sürecin gerçekleşmesinde önemlidir. Bütün bu kanıtlar nöronal alanda yer alan UCP'lerin homeostatik süreçlerde etkin rol aldığını göstermektedir.

Nörodejenarasyonda UCP'ler

Sinaptik plastisite ve sinaptik nörotransmisyonlar üzerine nöronal UCP'lerin etkileri henüz tam olarak tespit edilememiştir. Mevcut kanıtlar mitokondriyal homeostazın sürdürülebilmesinde ve hücre içi ROS üretiminde UCP'lerin hayati öneme sahip proteinler olduğunu göstermektedir [70,71]. Mitokondriyal kalsiyum akını ve kalsiyum homeostazının korunması mitokondriyal zar potansiyeli ile doğrudan ilişkili bir süreçtir [32]. Nöronal UCP'lerin aktivasyonu mitokondriyal zar potansiyelini azaltarak mitokondri içerisine aşırı kalsiyum akışını engeller. Bu durum kalsiyum homeostazının dengelenmesinde ve nöronların hayat akışının devamında önemlidir. Yapılmış olan bazı *in vitro* çalışmalar mitokondriyal eşleşmemişliğin mitokondriyal kalsiyum yükünü azalttığını ve eksitotoksik hücre ölümünü inhibe ettiğini göstermiştir [34,72,73]. Buna ek olarak UCP'ler ROS üretimini baskılayarak, hücre içi oksidatif stres oluşumuna bağlı gerçekleşen hücre ölümlerini de önler. Diano ve ark. UCP2 transfer edilen PC12 hücrelerinde, H₂O₂ ve NO ile indüklenen oksidatif stres kaynaklı ölümlerin engellendiğini belirtmiştir [37]. Ayrıca UCP2'nin aşırı ifadesi fare hipokampal CA1 hücrelerinde nöronal hayatta kalmayı

arttırmış ve kainik aside (deneysel epilepsi modellerinde kullanılan güçlü bir merkezi sinir sistem uyararı) maruz kaldıktan sonra oluşan oksidatif stresi de azaltmıştır [33, 74]. Kwonk ve ark. nöron hücre kültüründe UCP5'in aşırı ekspresyonu sonrası mitokondriyal membran potansiyelinin, ATP üretiminin ve hücre canlılığının korunduğunu ve buna karşı süperoksit üretiminin azaldığını rapor etmişlerdir [75]. Sonuç olarak UCP'lerin mitokondriyal kalsiyum dengesini sağlayarak ve oksidatif stresi engelleyerek hücre canlılığının devamında etkili olduğunu göstermektedir.

Nöronal UCP'lerin eksikliği mitokondriyal disfonksiyonu artırır ve sonuçta nörodejeneratif patolojiyi etkileyen olumsuzluklar plastisite ve sinir iletimini etkileyebilir. Nöronal UCP'lerin hücre canlılığı üzerine olumlu etkileri yapılan birçok çalışma ile ortaya konulmuştur [71,76]. Örneğin hayvanlarda oluşturulan nörodejenaratif hastalık modelleri sonrası beyindeki UCP2 regülasyonunun nöron koruyucu olarak etki gösterdiği belirtilmektedir [77,78]. Bechmann ve ark. beyin lezyonları sonrası UCP2 indüksiyonu nöron ve mikrogliya alt tiplerinde bir apoptoz belirteci olan kaspaz-3 ifadesi ile ters ilişki gösterdiğini bulmuşlardır [79]. Bütün bunlara ek olarak epilepsi [74], parkinson [41], şizofreni [80,81], multipl skleroz [82] ve alzheimer [83] gibi nöropatolojik süreçlerde UCP'lerin birtakım roller üstlenebileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Dong ve ark. UCP5 geninde görülen tekli nükleotid polimorfizmlerinin aterosklerotik plak oluşumu ile ilişkili olduğunu belirtmektedir [84]. Yasuno ve ark. rs660339 ve rs10807344 risk alleli (Şizofreni etiyolojisinde bu iki nokta UCP2 ve UCP4 tutulumuna işaret eder) taşıyan homozigot bireylerin şizofreniye yakalanma risklerinin normal bireylere kıyasla 7.6 kat arttığını bildirmiştir [81]. Andrews ve ark. UCP2 nakavt farelerin uygulanan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP; Substantia nigra'daki dopaminerjik nöronları tahrip eden bir ajan) nörotoksik ajanına karşı daha duyarlı olduğu göstermiştir [41]. Aynı çalışmada UCP2-nakavt farelere MPTP uygulamasından sonra substantia nigra'daki dopaminerjik nöron kaybının vahşi tip farelere göre daha fazla olduğu ve strial dopamin içeriğinin azaldığı araştırmacılar tarafından rapor edilmektedir [41]. Yapılan diğer çalışmalarda ise UCP2, UCP4 ve UCP5 seviyesini arttıran diyet kısıtlaması ve 2-deoksiglukoz verilmesinin davranışsal sonuçları geliştirdiği ve Parkinson hastalığı modellerinde dopaminerjik nörodejenerasyonu azalttığı bildirilmektedir [85-87]. Bütün bu sonuçlar UCP'lerin hücrel stres faktörlerini engellediğini, dopamin işlevi için önemli olduğunu, nöronların zararlı endojen veya eksojen toksinlere karşı duyarlılığı azalttığını ve nörodejenaratif hastalıklara karşı koruyucu rollerinin olduğunu göstermektedir.

Yapılan araştırmalar insan yaşamını olumsuz etkileyen ve henüz tedavisi kesin olarak bulunamayan birçok nörolojik hastalığın gelişiminde mitokondrilerin doğrudan veya dolaylı olarak etki edebileceğini göstermektedir. Nöron hücrelerindeki mitokondriyal yoğunluk ve bu organelin fizyolojik işlevi nöronların canlılığını etkileyen önemli bir faktördür. Nöronal canlılığın sağlıklı bir şekilde devamı mevcut birçok nörodejenaratif hastalığın önlenmesinde oldukça önemlidir. Mevcut literatür bilgileri doğrultusunda UCP'lerin mitokondriyal proliferasyonu arttırdığı ve oksidatif stresi azaltarak hücre ölümünü geciktirdiği düşünülürse, bu proteinlerin nörodejenaratif hasarın kısmen de olsa engellenmesinde rol oynayabileceği söylenebilir.

Sonuç

Mitokondriler sadece hücrelerin enerji ihtiyaçlarını karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda birçok fizyolojik sürecin gerçekleşmesinde rol oynayan yapılardır. Nöronal alanda bulunan UCP'ler hakkında bilinenler oldukça kısıtlı düzeyde olmasına rağmen, mevcut bilgiler bu proteinlerin sinir hücrelerinde önemli görevler üstlendiğini bildirmektedir. Mevcut çalışmalar deneysel modeller ve spesifik nöron kültürleri üzerine yoğunlaşmış durumdadır. Nöronal UCP'ler üzerine yapılacak olan yeni araştırmalar, hala çok az bir kısmı aydınlatılmış olan bu alana önemli katkılar sağlayacaktır. Yeni çalışmaların kliniğe uyarlanabilir olması insan sağlığı için oldukça önemli bir husustur. Öncelikli olarak bu kapsamda yapılması planlanan çalışmalar, UCP'lerin dokuya özgü hangi görevleri üstlendiğini aydınlatmalıdır. UCP2 aktivasyonu pankreatik beta hücrelerinde ATP üretimini ve insülin sekresyonunu azaltırken, nöronal alanda mitokondriyal biyogenezi ve ATP üretimini arttırmaktadır. Bu durum aynı UCP'lerin farklı dokularda farklı fizyolojik süreçlerin gerçekleştirilmesinde etkin olabileceğini göstermektedir. UCP'lerin fizyolojik ve moleküler işleyişlerini anlayabilmemiz, nöronal alanda meydana gelebilecek hasarlara karşı başarılı tedavi stratejilerini üretmemize katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Das AM. Regulation of the mitochondrial ATP-synthase in health and disease. Mol Genet Metab. 2003;79(2):71-82.
2. Robbins D, Zhao Y. New aspects of mitochondrial Uncoupling Proteins (UCPs) and their roles in tumorigenesis. Int J Mol Sci. 2011;12(8):5285-93.
3. Toda C, Diano S. Mitochondrial UCP2 in the central regulation of metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(5):757-64.

4. Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier AM, Bouillaud F, Ricquier D. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S130-5.
5. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(3):248-61.
6. Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:585897.
7. Brand MD, Esteves TC. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metab*. 2005;2(2):85-93.
8. Modrianský M, Murdza-Inglis DL, Patel HV, Freeman KB, Garlid KD. Identification by Site-directed Mutagenesis of Three Arginines in Uncoupling Protein That Are Essential for Nucleotide Binding and Inhibition. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(40):24759-62.
9. Garlid KD, Jaburek M, Jezek P. Mechanism of uncoupling protein action. *Biochem Soc Trans*. 2001;29(Pt 6):803-6.
10. Echtay KS. Mitochondrial uncoupling proteins--what is their physiological role? *Free Radic Biol Med*. 2007;43(10):1351-71.
11. Boss O, Muzzin P, Giacobino JP. The uncoupling proteins, a review. *Eur J Endocrinol*. 1998;139(1):1-9.
12. Kim-Han JS, Reichert SA, Quick KL, Dugan LL. BMCP1: a mitochondrial uncoupling protein in neurons which regulates mitochondrial function and oxidant production. *J Neurochem*. 2001;79(3):658-68.
13. Budd SL, Tenneti L, Lishnak T, Lipton SA. Mitochondrial and extramitochondrial apoptotic signaling pathways in cerebrocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(11):6161-6.
14. Yamasaki H, Sasaki H, Ogawa K, Shono T, Tamura S, Doi A, Sasahara M, Kawashima H, Nakao T, Furuta H, Nishi M, Nanjo K. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866G/A affects peripheral nerve dysfunction in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(4):888-94.
15. Hong Y, Fink BD, Dillon JS, Sivitz WI. Effects of adenoviral overexpression of uncoupling protein-2 and -3 on mitochondrial respiration in insulinoma cells. *Endocrinology*. 2001;142(1):249-56.
16. Vincent AM, Brownlee M, Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;959:368-83.
17. Sanchis D, Fleury C, Chomiki N, Goubert M, Huang Q, Neverova M, Gregoire F, Easlick J, Raimbault S, Levi-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*. 1998;273(51):34611-5.
18. Mao W, Yu XX, Zhong A, Li W, Brush J, Sherwood SW, Adams SH, Pan G. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells. *FEBS Lett*. 1999;443(3):326-30.

19. Yu XX, Mao W, Zhong A, Schow P, Brush J, Sherwood SW, Adams SH, Pan G. Characterization of novel UCP5/BMCP1 isoforms and differential regulation of UCP4 and UCP5 expression through dietary or temperature manipulation. *FASEB J*. 2000;14(11):1611-8.
20. Erden Y. Sıçanlarda intraserebroventriküler irisin uygulamasının beyindeki eşleşme bozucu (uncoupling) protein ailesi üzerine etkileri. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ, 2014.
21. Tekin S, Erden Y, Etem E, Tektemur A, Kirbag S, Sandal S. Effect of intracerebroventricular irisin injection on the uncoupling protein expression in the rat brain. *Acta Physiologica*. 2014;211:157-.
22. Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol Rev*. 1984;64(1):1-64.
23. Berardi MJ, Shih WM, Harrison SC, Chou JJ. Mitochondrial uncoupling protein 2 structure determined by NMR molecular fragment searching. *Nature*. 2011;476(7358):109-13.
24. Pebay-Peyroula E, Dahout-Gonzalez C, Kahn R, Trezeguet V, Lauquin GJ, Brandolin G. Structure of mitochondrial ADP/ATP carrier in complex with carboxyatractyloside. *Nature*. 2003;426(6962):39-44.
25. Miroux B, Frossard V, Raimbault S, Ricquier D, Bouillaud F. The topology of the brown adipose tissue mitochondrial uncoupling protein determined with antibodies against its antigenic sites revealed by a library of fusion proteins. *EMBO J*. 1993;12(10):3739-45.
26. Klingenberg M, Appel M. The uncoupling protein dimer can form a disulfide cross-link between the mobile C-terminal SH groups. *Eur J Biochem*. 1989;180(1):123-31.
27. Arechaga I, Ledesma A, Rial E. The mitochondrial uncoupling protein UCP1: a gated pore. *IUBMB Life*. 2001;52(3-5):165-73.
28. Nedergaard J, Cannon B. The 'novel' 'uncoupling' proteins UCP2 and UCP3: what do they really do? Pros and cons for suggested functions. *Exp Physiol*. 2003;88(1):65-84.
29. Cline GW, Vidal-Puig AJ, Dufour S, Cadman KS, Lowell BB, Shulman GI. In vivo effects of uncoupling protein-3 gene disruption on mitochondrial energy metabolism. *J Biol Chem*. 2001;276(23):20240-4.
30. Yu XX, Barger JL, Boyer BB, Brand MD, Pan G, Adams SH. Impact of endotoxin on UCP homolog mRNA abundance, thermoregulation, and mitochondrial proton leak kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(2):E433-46.
31. Horvath TL, Warden CH, Hajos M, Lombardi A, Goglia F, Diano S. Brain uncoupling protein 2: uncoupled neuronal mitochondria predict thermal synapses in homeostatic centers. *J Neurosci*. 1999;19(23):10417-27.
32. Nicholls DG, Ward MW. Mitochondrial membrane potential and neuronal glutamate excitotoxicity: mortality and millivolts. *Trends Neurosci*. 2000;23(4):166-74.
33. Andrews ZB, Diano S, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling proteins in the CNS: in support of function and survival. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(11):829-40.

34. Stout AK, Raphael HM, Kanterewicz BI, Klann E, Reynolds IJ. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci.* 1998;1(5):366-73.
35. Teshima Y, Akao M, Jones SP, Marban E. Uncoupling protein-2 overexpression inhibits mitochondrial death pathway in cardiomyocytes. *Circ Res.* 2003;93(3):192-200.
36. Langin D. Diabetes, insulin secretion, and the pancreatic beta-cell mitochondrion. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1772-4.
37. Diano S, Matthews RT, Patrylo P, Yang L, Beal MF, Barnstable CJ, Horvath TL. Uncoupling protein 2 prevents neuronal death including that occurring during seizures: a mechanism for preconditioning. *Endocrinology.* 2003;144(11):5014-21.
38. Garcia-Martinez C, Sibille B, Solanes G, Darimont C, Mace K, Villarroya F, Gomez-Foix AM. Overexpression of UCP3 in cultured human muscle lowers mitochondrial membrane potential, raises ATP/ADP ratio, and favors fatty acid vs. glucose oxidation. *FASEB J.* 2001;15(11):2033-5.
39. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, Troy A, Cinti S, Lowell B, Scarpulla RC, Spiegelman BM. Mechanisms Controlling Mitochondrial Biogenesis and Respiration through the Thermogenic Coactivator PGC-1. *Cell.* 1999;98(1):115-24.
40. Coppola A, Liu ZW, Andrews ZB, Paradis E, Roy MC, Friedman JM, Ricquier D, Richard D, Horvath TL, Gao XB, Diano S. A central thermogenic-like mechanism in feeding regulation: an interplay between arcuate nucleus T3 and UCP2. *Cell Metab.* 2007;5(1):21-33.
41. Andrews ZB, Horvath TL, Barnstable CJ, Elsworth J, Yang L, Beal MF, Roth RH, Matthews RT, Horvath TL. Uncoupling protein-2 is critical for nigral dopamine cell survival in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2005;25(1):184-91.
42. Rossmeisl M, Barbatelli G, Flachs P, Brauner P, Zingaretti MC, Marelli M, Janovská P, Horáková M, Syrový I, Cinti S, Kopecký J. Expression of the uncoupling protein 1 from the aP2 gene promoter stimulates mitochondrial biogenesis in unilocular adipocytes in vivo. *European Journal of Biochemistry.* 2002;269(1):19-28.
43. Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett.* 1997;416(1):15-8.
44. Horvath TL, Diano S, Leranth C, Garcia-Segura LM, Cowley MA, Shanabrough M, Elsworth JD, Sotonyi P, Roth RH, Dietrich EH, Matthews RT, Barnstable CJ, Redmond DE, Jr. Coenzyme Q induces nigral mitochondrial uncoupling and prevents dopamine cell loss in a primate model of Parkinson's disease. *Endocrinology.* 2003;144(7):2757-60.
45. Sullivan PG, Dube C, Dorenbos K, Steward O, Baram TZ. Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death. *Ann Neurol.* 2003;53(6):711-7.
46. Derdak Z, Mark NM, Beldi G, Robson SC, Wands JR, Baffy G. The mitochondrial uncoupling protein-2 promotes chemoresistance in cancer cells. *Cancer Res.* 2008;68(8):2813-9.

47. Degasperi GR, Romanatto T, Denis RG, Araujo EP, Moraes JC, Inada NM, Vercesi AE, Velloso LA. UCP2 protects hypothalamic cells from TNF-alpha-induced damage. *FEBS Lett.* 2008;582(20):3103-10.
48. Mattson MP, Liu D. Mitochondrial potassium channels and uncoupling proteins in synaptic plasticity and neuronal cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;304(3):539-49.
49. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature.* 2004;430(7000):631-9.
50. Voehringer DW, Hirschberg DL, Xiao J, Lu Q, Roederer M, Lock CB, Herzenberg LA, Steinman L. Gene microarray identification of redox and mitochondrial elements that control resistance or sensitivity to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(6):2680-5.
51. Aihara H, Okada Y, Tamaki N. The effects of cooling and rewarming on the neuronal activity of pyramidal neurons in guinea pig hippocampal slices. *Brain Res.* 2001;893(1-2):36-45.
52. Smythies J. Redox mechanisms at the glutamate synapse and their significance: a review. *Eur J Pharmacol.* 1999;370(1):1-7.
53. Scarpace PJ, Matheny M, Borst S, Tumer N. Thermoregulation with age: role of thermogenesis and uncoupling protein expression in brown adipose tissue. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994;205(2):154-61.
54. Yamada S, Isojima Y, Yamatodani A, Nagai K. Uncoupling protein 2 influences dopamine secretion in PC12h cells. *J Neurochem.* 2003;87(2):461-9.
55. Li Z, Okamoto K, Hayashi Y, Sheng M. The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses. *Cell.* 2004;119(6):873-87.
56. Zinsmaier KE, Babic M, Russo GJ. Mitochondrial transport dynamics in axons and dendrites. *Results Probl Cell Differ.* 2009;48:107-39.
57. Diano S, Urbanski HF, Horvath B, Bechmann I, Kagiya A, Nemeth G, Naftolin F, Warden CH, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2) in the nonhuman primate brain and pituitary. *Endocrinology.* 2000;141(11):4226-38.
58. Rupprecht A, Sittner D, Smorodchenko A, Hilse KE, Goyn J, Moldzio R, Seiler AE, Brauer AU, Pohl EE. Uncoupling protein 2 and 4 expression pattern during stem cell differentiation provides new insight into their putative function. *PLoS One.* 2014;9(2):e88474.
59. Horvath B, Spies C, Warden CH, Diano S, Horvath TL. Uncoupling protein 2 in primary pain and temperature afferents of the spinal cord. *Brain Res.* 2002;955(1-2):260-3.
60. Morris R, Cheunsuang O, Stewart A, Maxwell D. Spinal dorsal horn neurone targets for nociceptive primary afferents: do single neurone morphological characteristics suggest how nociceptive information is processed at the spinal level. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004;46(2):173-90.
61. Horvath B, Spies C, Horvath G, Kox WJ, Miyamoto S, Barry S, Warden CH, Bechmann I, Diano S, Heemskerk J, Horvath TL. Uncoupling protein 2 (UCP2) lowers alcohol sensitivity and pain threshold. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(3):369-74.

62. Ding Y, Cesare P, Drew L, Nikitaki D, Wood JN. ATP, P2X receptors and pain pathways. *J Auton Nerv Syst.* 2000;81(1-3):289-94.
63. Mogil JS. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(14):7744-51.
64. Richard D, Rivest R, Huang Q, Bouillaud F, Sanchis D, Champigny O, Ricquier D. Distribution of the uncoupling protein 2 mRNA in the mouse brain. *J Comp Neurol.* 1998;397(4):549-60.
65. Richard D, Clavel S, Huang Q, Sanchis D, Ricquier D. Uncoupling protein 2 in the brain: distribution and function. *Biochem Soc Trans.* 2001;29(Pt 6):812-7.
66. Kong D, Vong L, Parton LE, Ye C, Tong Q, Hu X, Choi B, Bruning JC, Lowell BB. Glucose stimulation of hypothalamic MCH neurons involves K(ATP) channels, is modulated by UCP2, and regulates peripheral glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2010;12(5):545-52.
67. Stevanovic DM, Grefhorst A, Themmen AP, Popovic V, Holstege J, Haasdijk E, Trajkovic V, van der Lely AJ, Delhanty PJ. Unacylated ghrelin suppresses ghrelin-induced neuronal activity in the hypothalamus and brainstem of male rats. *PLoS One.* 2014;9(5):e98180.
68. Andrews ZB, Liu Z-W, Wallingford N, Erion DM, Borok E, Friedman JM, Tschop MH, Shanabrough M, Cline G, Shulman GI, Coppola A, Gao X-B, Horvath TL, Diano S. UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals. *Nature.* 2008;454(7206):846-51.
69. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012;61(12):1725-38.
70. Baffy G, Derdak Z, Robson SC. Mitochondrial recoupling: a novel therapeutic strategy for cancer[quest]. *Br J Cancer.* 2011;105(4):469-74.
71. Peixoto PM, Kim HJ, Sider B, Starkov A, Horvath TL, Manfredi G. UCP2 overexpression worsens mitochondrial dysfunction and accelerates disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Cell Neurosci.* 2013;57:104-10.
72. Nicholls DG, Budd SL. Mitochondria and neuronal glutamate excitotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1366(1-2):97-112.
73. Billups B, Forsythe ID. Presynaptic mitochondrial calcium sequestration influences transmission at mammalian central synapses. *J Neurosci.* 2002;22(14):5840-7.
74. Clavel S, Paradis E, Ricquier D, Richard D. Kainic acid upregulates uncoupling protein-2 mRNA expression in the mouse brain. *Neuroreport.* 2003;14(16):2015-7.
75. Kwok KH-H, Ho PW-L, Chu AC-Y, Ho JW-M, Liu H-F, Yiu DC-W, Chan K-H, Kung MH-W, Ramsden DB, Ho S-L. Mitochondrial UCP5 is neuroprotective by preserving mitochondrial membrane potential, ATP levels, and reducing oxidative stress in MPP+ and dopamine toxicity. *Free Radical Biology and Medicine.* 2010;49(6):1023-35.
76. Chaturvedi RK, Flint Beal M. Mitochondrial diseases of the brain. *Free Radic Biol Med.* 2013;63:1-29.

77. Deierborg T, Wieloch T, Diano S, Warden CH, Horvath TL, Mattiasson G. Overexpression of UCP2 protects thalamic neurons following global ischemia in the mouse. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28(6):1186-95.
78. Mattiasson G, Shamloo M, Gido G, Mathi K, Tomasevic G, Yi S, Warden CH, Castilho RF, Melcher T, Gonzalez-Zulueta M, Nikolich K, Wieloch T. Uncoupling protein-2 prevents neuronal death and diminishes brain dysfunction after stroke and brain trauma. *Nat Med.* 2003;9(8):1062-8.
79. Bechmann I, Diano S, Warden CH, Bartfai T, Nitsch R, Horvath TL. Brain mitochondrial uncoupling protein 2 (UCP2): a protective stress signal in neuronal injury. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(3):363-7.
80. Mouaffak F, Kebir O, Bellon A, Gourevitch R, Tordjman S, Viala A, Millet B, Jaafari N, Olie JP, Krebs MO. Association of an UCP4 (SLC25A27) haplotype with ultra-resistant schizophrenia. *Pharmacogenomics.* 2011;12(2):185-93.
81. Yasuno K, Ando S, Misumi S, Makino S, Kulski JK, Muratake T, Kaneko N, Amagane H, Someya T, Inoko H, Suga H, Kanemoto K, Tamiya G. Synergistic association of mitochondrial uncoupling protein (UCP) genes with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(2):250-3.
82. Szolnoki Z, Kondacs A, Mandi Y, Bodor A, Somogyvari F. A homozygous genetic variant of mitochondrial uncoupling protein 4 exerts protection against the occurrence of multiple sclerosis. *Neuromolecular Med.* 2009;11(2):101-5.
83. Wu Z, Zhao Y, Zhao B. Superoxide anion, uncoupling proteins and Alzheimer's disease. *J Clin Biochem Nutr.* 2010;46(3):187-94.
84. Dong C, Della-Morte D, Wang L, Cabral D, Beecham A, McClendon MS, Luca CC, Blanton SH, Sacco RL, Rundek T. Association of the sirtuin and mitochondrial uncoupling protein genes with carotid plaque. *PLoS One.* 2011;6(11):e27157.
85. Conti B, Sugama S, Lucero J, Winsky-Sommerer R, Wirz SA, Maher P, Andrews Z, Barr AM, Morale MC, Paneda C, Pemberton J, Gaidarova S, Behrens MM, Beal F, Sanna PP, Horvath T, Bartfai T. Uncoupling protein 2 protects dopaminergic neurons from acute 1,2,3,6-methyl-phenyl-tetrahydropyridine toxicity. *J Neurochem.* 2005;93(2):493-501.
86. Sullivan PG, Rippy NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol.* 2004;55(4):576-80.
87. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 1999;57(2):195-206.