

상대적 수영운동 강도가 흰쥐 갈색지방조직의 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현, 혈중 인슐린 및 혈당에 미치는 효과

윤진환* · 오명진 · 서태범 · 김종오 · 장문녀 · 박성태 · 김영표¹ · 유재현²

한남대학교 생활체육학과, ¹제주대학교 체육학과, ²삼육대학교 사회복지학부

Received October 7, 2008 / Accepted December 15, 2008

Effects of Relative Swimming Exercise Intensity on mRNA Expression of UCP-1, UCP-3 Brown Adipose Tissue and Blood Insulin, and Glucose in Rat. Jin-Hwan Yoon*, Myung-Jin Oh, Tae-beom Seo, Jong-Oh Kim, Moon-Nyeo Jang, Seong-Tae Park, Young-Pyo Kim¹ and Jae-Hyun Yoo². *Department of Sports Science, Hannam University, Daejeon, 306-791, Korea, ¹Department of Physical Education, Cheju University, Cheju, 690-756, Korea, ²Division of Social Welfare, Sahmyook University, Seoul, 139-742, Korea* - The purpose of this study was to investigate the UCP-1, UCP-3 mRNA expression in brown adipose tissue with glycometabolism according to intensity and duration of swimming in rat. F344 rat were randomly divided into three groups (n=10 in each group): control (CON), low-intensity swimming (LIS) groups, and high-intensity swimming (HIS) groups. Animals in the LIS group were forced to swim in swimming pool for 30min once a day for 8 consecutive weeks with a light intensity. In the HIS group, the rats repeated fifteen 20-s swimming bouts with a weight equivalent to 10% of body weight for 8weeks, respectively. The present result demonstrated that in LIS group, serum insulin and glucose levels significantly decreased in LIS group compared to CON. Brown adipose tissue UCP-1 and UCP-3mRNA expression was significantly increase in LIS group compared to CON and HIS groups. From those results, it can be suggested that low-intensity swimming may improve glycometabolism control by up-regulating UCP-1 and UCP-3mRNA expression.

Key words : Swimming exercise, F344 rat, UCP mRNA, adipose tissue, blood insulin

서 론

수영운동은 건강유지 및 체력증진을 위한 대표적인 운동으로 달리기 운동과 비교하여 물의 저항과 밀도, 부력 등의 특성에 의해 활동근 차이에 따른 기전적인 생리적 변화가 나타나지는 대표적인 운동으로 수영은 운동 중 심박출량이나 심박수의 변화 없이 조직으로 혈류량의 재분배를 유도하는 것으로 알려져 있다[39, 23]. 따라서 관절 및 인대, 근육 등에 낮은 부하를 주어 운동을 실시 할 수 있음으로 남·여, 노·소 누구나 즐길 수 있으며, 관절 및 근육 질환뿐만 아니라 각종 성인병의 증상 완화를 위한 운동처방으로 많이 활용되고 있다.

체내 지방조직은 크게 백색지방조직(white adipose tissue: WAT)과 갈색지방조직(brown adipose tissue: BAT)으로 구분되며, 체내 에너지 균형을 이루는데 서로 다른 역할을 한다. 백색지방조직은 중성지방의 형태로 에너지를 저장하는 반면, 갈색지방조직은 열 발생(thermogenesis)을 통한 에너지 소비 기능을 담당하고[8], 백색지방세포에 비해 크기가 작고 다량의 미토콘드리아를 보유하여 갈색을 띠며, 또한 갈색지방세포의 미토콘드리아 내막에는 특이적으로 발현되는 단백질인 uncoupling protein (UCP)이 존재하여 열 생성

반응을 유도한다[28].

운동과 같은 신체적 활동은 골격근과 갈색지방(brown adipose tissue)에서 미토콘드리아 효소 활성도(mitochondrial enzyme activity)를 증가시켜 조직 내의 에너지 대사를 조절한다[36]. 미토콘드리아에서 대사적인 운송체계는 mitochondrial carrier protein superfamily에 의해 조절되고, 이러한 군집들은 300개 이상의 아미노산을 포함하고 있으며, 기본적으로 6개의 transmembrane α -helices를 형성하여 33.2 kDa의 분자량을 보이는 UCP 단백질이다[43].

UCP는 열 생성에 관여하는 단백질 군으로 UCP-1에서 UCP-5까지 5가지 동위형태가 존재한다[17,34]. UCP1은 신생아 혹은 설치류에서 에너지소비에 주요한 역할을 하지만 성체의 경우 갈색지방세포가 거의 존재하지 않기 때문에 UCP-1에 의한 에너지소비는 경미할 수 있다. UCP-1이 발현되지 않는 조직의 미토콘드리아에는 그 기능을 대신하는 단백질이 있을 것으로 추정되며 이에 해당하는 단백질로 UCP-2와 UCP-3가 보고되고 있다[3,10]. UCP-2와 UCP-3의 아미노산 서열은 서로 95%의 유사성을 보이며, UCP-1과는 약 56%의 유사성을 가지고 있으므로 그 기능을 암시할 수 있다[21,22,41]. 이러한 UCP 동종단백질들 중에서 UCP-4와 UCP-5는 UCP-1~3와는 낮은 유사성을 보이고, recombinant yeast에서 uncoupling respiration 능력을 나타낸다[4,17].

쥐를 대상으로 한 연구에서 UCP-1의 발현을 유전적으로

*Corresponding author

Tel : +82-42-629-7990, Fax : +82-42-629-8402

E-mail : yoonjh@hannam.ac.kr

억제시킬 경우 당대사가 정상적으로 이루어지지 못하고[8], 골격근과 갈색지방에서 UCP-3 단백질을 유전적으로 과발현시킬 경우 혈중 인슐린과 당대사에 효율적이라고 보고된 바 있다[5]. 운동과 관련된 선행연구에 따르면, Oh 등[26]은 비만 쥐에게 수행한 수영 운동이 갈색지방의 UCP-1, UCP-2, UCP-3 mRNA 발현을 증가시켜 혈중 지질과 콜레스테롤 그리고 지방산을 감소시킨다고 보고하였고, 지구성 트레드밀 운동은 갈색지방에서 UCP mRNA의 발현을 증가시키고, UCP-3 mRNA와 체지방과의 상관성이 있음을 보고하였다[35,43]. 하지만 Boss 등[2]은 지구성운동이 쥐에서 UCP mRNA 발현이 감소된다고 보고하였는데 이는 장기간운동이 대사적 효율성을 증가시킨 결과라 보고하였다. Kraemer 등[15]의 연구에서는 장기간의 운동이 혈당조절과 인슐린감수성에 긍정적인 변화를 유발한다고 보고하였다.

그러나 선행연구에서는 운동에 의한 UCP 단백질과 mRNA의 발현을 확인하고, 이러한 단백질의 발현에 따른 대사적인 변화를 강조할 뿐 UCP의 발현에 관련한 운동 강도의 효과를 다룬 연구는 최소한 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 수영 운동 강도에 따라서 에너지 생산을 조절한다고 알려진 UCP-1과 UCP-3 mRNA의 발현이 갈색지방에 어떠한 변화가 나타나고, UCP mRNA 발현에 따른 당대사를 알아보기 위하여 혈중 인슐린과 혈당의 변화를 관찰하고자 하였다.

재료 및 방법

실험 대상

실험동물은 8주령의 F344계열의 흰쥐 수컷(218±15 g)을 이용하여 대조군(control: CON, n=10), 저강도 수영군(low-intensity swimming: LIS, n=10), 고강도 수영군(high-intensity swimming: HIS, n=10)으로 분류하였다. 실험동물은 전 실험기간을 통하여 고형사료와 물을 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 온도는 22-24°C, 습도는 50±10%가 유지되며 밤낮주기(12시간 light/ 12시간 dark)가 조절되는 동일한 환경에서 사육케이스(30×20 cm)를 이용하여 사육하였다.

운동 방법

수영운동그룹은 직경 1 m, 수심 50 cm에 수온 35±1°C의 실험동물용 수조에서 하루 10분간 1주일의 적응운동을 실시하였다. 저강도 운동그룹은 하루 30분 간 무 부하운동을 실시하였으며[27], 고강도 운동그룹은 매주 체중을 측정하여, 체중당 10%의 추를 꼬리부위에 부착하고, 하루에 20초 운동을 10초 간 휴식으로 15분 반복하여 수행하였다. 이와 같은 고강도 운동을 실시하였을 경우 선행연구와 같이 젖산이 약 11 mM 이상 증가하는 것을 확인하였다[37]. 모든 운동은 주당 5일, 8주간 실시하였으며, 처치기간동안 동일한 시간대에 운동을

실시하였다.

조직 적출 및 혈액 분석

운동은 조직적출 하루 전 중단하였으며, 물을 제외한 사료는 12시간 이상 공급하지 않았다. 각 그룹의 쥐들은 케타민(80 mg/kg)과 럼폰(5 mg/kg)의 혼합 용액을 복강에 주입(intraperitoneal injection)하여 마취시킨 후, 혈액을 heart puncture방법으로 채취하여 혈당을 측정(ACCU-CHEK, Roche Diagnostics, Germany)한 후, 3,000 rpm에서 15분간 원심분리 하였다. 혈청 인슐린농도는 효소면역 측정법인(enzyme immunoassay), 방사면역 측정법(RIA, radio immunoassay)으로 분석하였다. Interscapular region의 갈색지방조직을 적출하여 무게를 측정한 후, 이들 시료는 분석 시까지 -70°C에서 보관하였다.

RT-PCR 분석방법

Total RNA 분리

분리한 조직은 각 조직의 무게를 측정한 후 easy-blue™ total RNA extraction kit (cat no. 17061, intron, korea)을 사용하여 total RNA를 분리 하였다. 분리한 total RNA는 정량하여 각 샘플에서 5 µg을 cDNA 합성에 사용하였다.

cDNA 합성

각 total RNA를 5 µg 씩 tube에 넣은 뒤 95°C에서 5분 동안 denaturation 한 후 ice에서 식혔다. 이 tube에 1× reaction buffer, 2.5 mM dNTP, RNasin 25U, random primer 10 pmole, M-Mul V RTase 200 U (M7122, promega, USA)가 되도록 첨가하여 37°C에서 한 시간 동안 반응시켜 cDNA를 합성하였다.

PCR

합성한 cDNA 1 µl 를 template로 하고, 1× gotaq master mix (promega, up primer 10 pmole, down primer 10 pmole)가 되도록 첨가하여, 최종 volume 20 µl가 되도록 하여 PCR하였다[14,29].

Agarose gel 전기영동

agarose (cat # . 22025, phile korea tech. Korea) 0.6 g과 1× TAE 60 ml을 혼합하여 1%가 되도록 하여 전자레인지에서 녹인 후 EtBr 이 1 ng/ml이 되도록 첨가한 후 gel tray 에 넣고 굳혔다. 1% agarose gel 을 1× TAE buffer에 완전히 잠기게 놓은 후 PCR product를 DNA loading dye와 혼합하여 각 well에 loading 한 후 100 V, 30분 동안 전기영동 하여 UV illuminator를 이용하여 UCP-1과 UCP-3 mRNA band를 확인 후 디지털 카메라를 이용하여 사진을 찍었다.

자료 처리

본 연구의 자료 처리는 SPSS (14.0) 통계프로그램을 이용하

여 각 항목별 평균(mean)과 표준편차(standard deviation; SD)를 구하였고, 항목별 집단 간 차이검정은 일원변량 분산분석(one-way ANOVA)을 이용하였다. 유의차가 나타난 항목에 대한 사후검정은 Tukey HSD의 방법을 이용하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 설정하였다.

결 과

운동 강도에 따른 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현에 미치는 영향

수영운동 강도에 따라 갈색지방조직의 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현에 미치는 효과를 알아보기 위해 RT-PCR을 실시하였다. 이 분석에서 나타난 정성·양적 자료는 Fig. 1에서 나타난 바와 같다. UCP-1 mRNA 발현량을 살펴보면 집단 간에 유의한 차이가 나타났으며($p = 0.001$), 저강도 수영군(217355.8 ± 24132.45)은 대조군(82030.3 ± 2920.03) 및 고강도 수영군(96462.6 ± 7885.74)보다 유의하게 높은 결과가 나타났으며, 고강도 수영군은 대조군에 비해 증가하였으나 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

UCP-3 mRNA 발현량을 살펴보면 집단 간에 유의한 차이가 나타났으며($p = 0.001$), 저강도 수영군(207539.6 ± 23449.56)은 대조군(83011.7 ± 3182.05) 및 고강도 수영군(88019.6 ± 6549.2)보다 유의하게 높은 결과가 나타났으며, 고강도 수영군은 대조군에 비해 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

운동 강도에 따른 혈중 혈당 및 인슐린에 미치는 영향

수영운동 강도에 따라 측정된 혈중 혈당과 인슐린 농도는 Fig. 2와 같이 나타났다. 운동 강도에 따른 혈당수준의 결과를 살펴보면, 집단 간에 유의한 차이가 나타났으며($p = 0.032$), 대조군에 비해 저강도 수영군은 유의하게 낮게 나타났고, 고강도 수영군은 감소하였으나 통계적으로 유의하게 나타나지 않았다. 또한 혈중 인슐린수준에서는 집단 간에 유의한 차이가 나타났으며($p = 0.01$), 대조군과 비교해 저강도와 고강도 수영군에서 모두 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다. 하지만 저강도 수영군에 비해 고강도 수영군에서는 혈중 혈당과 인슐린 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

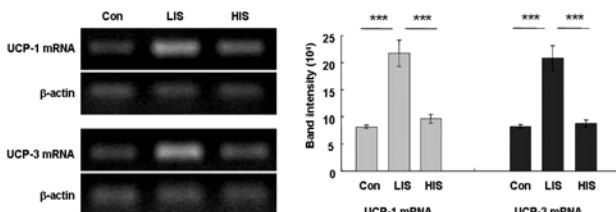


Fig. 1. Change of UCP-1 and UCP-3 induction levels in brown adipose tissue after low- and high-intensity swimming. β -actin is a loading control. (post-hoc: $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.00^{***}$)

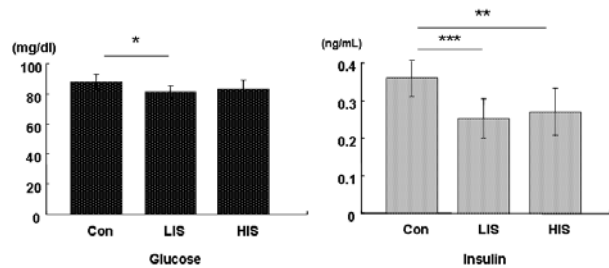


Fig. 2. Change of glucose and insulin levels after low- and high-intensity swimming. Con, control; LIS, low-intensity swimming; HIS, high-intensity swimming. (post-hoc : $p < 0.05^*$, $p < 0.01^{**}$, $p < 0.00^{***}$)

고 찰

규칙적인 신체활동과 운동을 실시하는 생활 습관은 인슐린 감수성을 향상시키고 골격근에서 유전자 발현을 증가시킬 수 있다.

본 연구는 8주간의 저강도와 고강도 수영운동을 운동 강도에 따라 처치한 후 갈색지방의 UCP-1, UCP-3 mRNA 발현과 혈당 그리고 혈중 인슐린 수준을 분석하여 관찰하였다.

에너지 소비에 따른 열 생산(thermogenesis)은 신체 활동과 같은 운동이나 식이섭취 없이 체온 유지에 필요한 기초 대사(minimal heat production)와 다양한 신체 내 생리적 환경에 따라 조절된다[20,32]. 열 생산에 기여하는 생물학적기전은 ATP 소모와 생산에 관련되어 있으며, 근육의 떨림에 의한 열 생산(shivering thermogenesis)으로 구분되어진다[25,32]. 즉 세포질 내 열 생산 기전과 미토콘드리아의 전자 수송(mitochondrial electronic transport)이 관여하고 있다. 갈색지방에 특이적으로 존재하는 UCP는 미토콘드리아 내막에 존재하여 열 생성을 증가시키고, 미토콘드리아의 양성자 누출(proton leak)에 대한 적절한 세포내 ATP를 유지하는데 중요한 역할과 UCP-1, 3의 활성화는 지방분해를 활성화 시키는 cyclic AMP의 양이 증가된다고 보고하고 있다[11]. 또한 UCP는 ATP 생성과 관련 없이 미토콘드리아 내막의 양성자 누출(proton leak)을 증가시키는 산화성 인산화(oxidative phosphorylation)와는 무관한 짝풀림 산화작용(uncoupling oxidation)을 유발하는 운반단백질(carrier protein)이다. 음식섭취와 추위환경에서의 열 발생은 UCP의 생리적 역할에 의해 유발되며 전체에너지 소모의 약 10%를 차지하고, 갈색지방에서 특이적으로 발현되는 UCP는 UCP-1, 3로 구분되며, 신체 에너지 항상성(body energy homeostasis)조절에 중요한 역할을 한다[1,16,19,33]. 걷기운동과 같은 저강도 운동은 당뇨병 환자의 근육에서 UCP-3 단백질 발현을 유의하게 증가시킨다.

본 연구 결과 저강도 수영군의 갈색지방에서 UCP-1, 3 mRNA 발현량이 대조군과 고강도 수영군보다 증가한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 지방을 우선적으로 에너지원으로 사용하는 생리적 역할에 작용하여 유리지방산 공급에 대한

대사적 적응이 증가된 것으로 예상되며, 저강도 운동 특성상 산화효소의 활성도와 미토콘드리아 수가 많은 지근(slow muscle)에 의한 운동형태의 효과라 생각된다[2,12,40,42]. 또한 고강도 수영군에서의 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현량이 저강도 운동보다 감소한 것은 고강도 운동에 의해 체내 글루코스 저장량이 감소함에 있어서 불필요한 에너지 소비를 줄여 에너지 효율을 증가시키기 위한 기능으로 운동 중 ATP 생산을 높이기 위해 UCP mRNA 발현이 감소된 것으로 추측된다. 즉 Tsuboyama-kasaoka 등[38]의 연구에서와 같이 탈신경을 유도한 쥐에서 UCP mRNA 발현량이 저하되었는데, 이는 UCP mRNA가 불필요한 에너지 손실을 감소시킴으로써 에너지 소비를 조절하는 역할이라고 보고하였다.

UCP-1과 UCP-3 mRNA의 과발현은 공복 시 혈당과 인슐린 농도를 낮추고 혈중 당 제거율이 높은 것으로 보고되고 있는데[5], 본 연구에서도 공복 시 혈당과 인슐린 농도가 UCP-1, UCP-3 mRNA 발현을 증가시킨 저강도 수영군에서 대조군 보다 낮게 나타났다. 이러한 결과는 운동 후에도 발열반응이 지속됨으로써 산소 소비량이 증가되어 에너지 소비를 증가시킨 결과로 에너지 소비가 glucose 이용률을 향상시켜 인슐린 민감도를 개선시킨 결과라 생각된다[5,24]. Schrauwen 등[35]과 Cortright 등[6]은 트레드밀 운동에 의해 UCP-3 mRNA 발현이 증가한다고 하였으며, 이러한 결과는 휴식 시 미토콘드리아 inner membrane에 축적된 지방산 anionic을 미토콘드리아 밖으로 방출시켜 지질산화를 유도하였기 때문이라고 보고하였다. UCP-1과 UCP-3 활성은 갈색지방의 열 생성을 유발하며, 체내 에너지 대사조절을 통한 체지방 저장을 조절하는 중요한 역할을 하고 당대사와 인슐린 저항성 조절에 중요한 기능을 담당한다[28]. 운동은 교감신경의 활성화에 의해 cAMP가 증가되고 lipolysis를 활성화하여 세포내에서 이용 가능한 유리 지방산을 증가시킴으로써 UCP-1과 UCP-3 mRNA를 자극하여 활성을 유도한다고 알려져 있다[27]. Clapham 등[5]은 UCP-3를 과 발현시킨 쥐에서 공복 시 혈당과 혈청 인슐린 수준을 낮추었다고 보고하였으며, Rippe 등[31]은 고지방식이 쥐에서 UCP-1의 증가에 따라 혈당과 인슐린 수준이 개선되었다고 보고하였다. 이러한 갈색지방의 UCP 발현은 짝퐁 작용으로 ATP 생산 없이 에너지를 활성화하여 지질산화를 도와 저강도 수영에서 에너지 소비율을 촉진하고 발열반응능력을 증가시키는 것으로 예상된다[22]. 또한 고강도 운동이 대조군에 비해 인슐린이 유의하게 감소하였으며, 혈당수준에서도 유의하지는 않았지만 감소한 것으로 나타났다. 중강도 이상의 고강도 운동 형태는 교감신경호르몬 반응이 증대되어 가인산 분해효소(glycogen phosphorylase)를 활성화시킴으로써 운동 중 간과 활동근에서 당원분해가 촉진됨에 따라 감소된 글리코젠을 운동 후 합성이 증가되면서 나타난 결과라 예상된다[12]. 하지만 고강도 수영군에서 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현이 저강도 수영군보다 낮게 나타났는데도 불구하고 혈중 혈당과

인슐린수준에는 차이가 없는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 당대사와 인슐린감수성에 대한 운동의 효과로 글루코스 수송체인 Glucose transporter-4 (GLUT-4)와 더욱 밀접한 관련을 가지고 있는데, 운동에 의한 GLUT-4 발현에 관련된 기전은 현재까지 잘 알려지고 있다[7,9]. 골격근에서 GLUT-4 발현은 글루코코티코이드(glucocorticoids), 성장 호르몬(growth hormone) 등과 같은 몇몇의 생리학적 변인에 의해 영향을 받으며, 근육에서 GLUT-4 발현 유도 기전의 자극은 성장인자(trophic factor)와 AMP kinase의 활성화에 의해 이루어진다[13,18]. 선행연구들에서 고강도 운동은 골격근에서 많은 양의 성장인자들의 발현을 촉진시키는데, 이러한 성장인자와 AMP kinase 활성 변화는 운동 강도와 운동시간에 밀접한 관련이 있으며, 특히 고강도 운동 시 두 요인들의 활성도가 촉진된다[30,37]. 그러므로 본 연구에서 고강도 운동 시 혈당의 감소는 골격근 내 GLUT4 증가에 의한 glucose transfer와 insulin activity 증가에 의해 glucose uptake 증가를 유도한 결과라 예측된다.

본 연구와 같이 UCP-1과 UCP-3 mRNA의 과발현 시킬 수 있는 매개체는 갈색지방의 열 생성을 촉진시켜 에너지 소모를 증가시킴으로써 당 대사를 조절하고 인슐린 저항성을 개선시킬 수 있을 것이라 생각된다. 또한 UCP의 특성상 신생아시 견갑부의 갈색지방이 성인이 되면서 퇴화되는데[22], 갈색지방의 긍정적인 기능을 유지하기 위한 방법으로 UCP의 발현에 대해 많은 연구가 이루어지고 있지만, 운동 형태와 기간 등의 다양한 연구는 아직까지 미비한 상태이므로 더욱 많은 연구가 요구된다. 결론적으로 본 연구결과 운동 강도에 따른 갈색지방 내 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현은 속근 섬유질의 동원율이 높은 고강도 수영군보다 지근 섬유질의 동원율이 높은 저강도 수영군에 의해 더 많이 발현되는 것을 관찰하였으며, 운동에 의해 발현된 UCP가 갈색지방의 열 생성을 촉진시켜 에너지 소모를 증가시킴으로써 당 대사를 조절하고 인슐린 저항성을 개선시킬 수 있을 가능성이 있다고 생각된다.

요 약

본 연구에서는 F344계 흰쥐를 대상으로 8주간 저강도 운동군과 고강도 운동군으로 나누어 수영운동을 실시하여, 갈색지방조직 내 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현을 관찰하고 혈당 및 인슐린 수준이 어떠한 변화를 나타내는지 알아보았다. 그 결과 저강도 수영을 실시한 그룹이 대조군과 고강도 운동그룹보다 갈색지방조직 내 UCP-1과 UCP-3 mRNA 발현이 증가되는 것을 관찰하였으며, 고강도 수영군에서 대조군 보다 인슐린 수준이 낮게 나타났으나 혈당에서는 유의한차가 나타나지 않았다. 하지만 저강도 수영군에서 대조군보다 혈당 및 인슐린 수준이 유의하게 감소하는 것을 관찰하였다. 이러한 결과는 저강도 수영운동이 갈색지방조직 내 UCP-1과 UCP-3 mRNA

발현을 증가시키고, 당대사를 활성화하여 인슐린민감도를 개선시킬 수 있음을 보여주는 결과이다.

감사의 글

이 논문은 2008년도 한남대학교 학술연구조성비 지원에 의하여 연구되었음(2008A107).

References

- Boss, O., T. Hagen, and B. B. Lowell. 2000. Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes*. **49**, 143-156.
- Boss, O., S. Samec, D. Desplanches, M. H. Mayet, J. Seydoux, P. Muzzin, and J. P. Giacobino. 1998. Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling proteins 1, 2, and 3 in the rat. *FASEB J.* **12**, 335-339.
- Boss, O., S. Samec, G. A. Paoloni, C. Rossier, A. Dulloo, J. Seydoux, P. Muzzin and J. P. Giacobino. 1997. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett.* **408**, 39-42.
- Cho, H. S., W. S. Kim, S. Y. Park, and J. B. Kim. 2002. Review: PPARs and UCPs - Two major regulator in Energy homeostasis. *Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology* **22**, 256-265.
- Clapham, J. C., J. R. Arch, H. Chapman, A. Haynes, C. Lister, G. B. Moore, V. Piercy, S. A. Carter, I. Lehner, S. A. Smith, L. J. Beeley, R. J. Godden, N. Herrity, M. Skehel, K. K. Changani, P. D. Hockings, D. G. Reid, S. M. Squires, J. Hatcher, B. Trail, J. Latcham, S. Rastan, A. J. Harper, S. Cadenas, J. A. Buckingham, M. D. Brand, and A. Abuin. 2000. Mice overexpressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* **406**, 415-418.
- Cortright, R. N., D. Zheng, J. P. Jones, J. D. Fluckey, S. E. DiCarlo, D. Grujic, B. B. Lowell, and G. L. Dohm. 1999. Regulation of skeletal muscle UCP-2 and UCP-3 gene expression by exercise and denervation. *Am. J. Physiol.* **276**, 217-221.
- Daugaard, J. R., J. L. Laustsen, B. S. Hansen, and E. A. Richter. 1999. Insulin action in growth hormone-deficient and age-matched control rats: effect of growth hormone treatment. *J. Endocrinol.* **160**, 127-135.
- Enerback, S. and J. Kozak. 1997. Mice lacking mitochondria uncoupling protein are cold sensitive but not obese. *Nature* **387**, 90-94.
- Ewart, H. S., R. Somwar, and A. Klip. 1998. Dexamethasone stimulates the expression of GLUT1 and GLUT4 proteins via different signalling pathways in L6 skeletal muscle cells. *FEBS Lett.* **425**, 179-183.
- Fleury, C., M. Neverova, S. Collins, S. Raimbault, O. Champigny, C. L. Meyrueis, F. Bouillaud, M. F. Seldin, R. S. Surwit, D. Ricquier, and C. H. Warden. 1997. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat. Genet.* **15**, 269-272.
- Foellmi, L. A., B. M. Wyse, D. Herron, J. Nedergaard, and R. F. Kletzien. 1996. Induction of uncoupling protein in brown adipose tissue. Synergy between norepinephrine and pioglitazone, an insulin-sensitizing agent. *Biochem. Pharmacol.* **52**, 693-701.
- Jeong, I. G. and J. H. Yoon. 2006. *Human Performance & Exercise Physiology*, pp. 80-115, Daekyung Books, Seoul.
- Holmes, B. F., E. J. Kurth-Kraczek, and W. W. Winder. 1999. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J. Appl. Physiol.* **87**, 1990-1995.
- Kambiz, M., J. P. David, and J. J. Bernard. 2004. BDNF rescues myosin heavy chain IIB muscle fibers after neonatal nerve injury. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **287**, 22-29.
- Kraemer, R. R., H. Chu, and V. D. Castracane. 2002. Leptin and exercise. *Exp. Biol. Med.* **227**, 701-708.
- Lin, B., S. Coughlin, and P. F. Pilch. 1998. Bidirectional regulation of uncoupling protein-3 and GLUT-4 mRNA in skeletal muscle by cold. *Am. J. Physiol.* **275**, 386-391.
- Mao, W., X. X. Yu, A. Zhong, W. Li, J. Brush, S. W. Sherwood, S. H. Adams, and G. Pan. 1999. UCP4, a novel brain-specific mitochondrial protein that reduces membrane potential in mammalian cells. *FEBS Lett.* **443**, 326-330.
- Megeney, L. A., M. A. Prasad, M. H. Tan, and A. Bonen. 1994. Expression of the insulin-regulatable transporter GLUT-4 in muscle is influenced by neurogenic factors. *Am. J. Physiol.* **266**, E813-816.
- Millet, L., H. Vidal, F. Andreelli, D. Larrouy, J. P. Riou, D. Ricquier, M. Laville, and D. Langin. 1997. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J. Clin. Invest.* **100**, 2665-2670.
- Mitchell, P. 1979. Keilins respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences. *Science* **1148**-1159.
- Mozo, J., Y. Emre, F. Bouillaud, D. Ricquier, and F. Criscuolo. 2005. Thermoregulation: what role for UCPs in mammals and birds?. *Biosci. Rep.* **25**, 227-249.
- Nagy, T. R., M. L. Blaylock, and W. T. Garvey. 2004. Role of UCP2 and UCP3 in nutrition and obesity. *Nutrition* **20**, 139-144.
- Nakao, C., T. Ookawara, T. Kizaki, S. O. Ishi, H. Miyazaki, S. Haga, Y. Sato, L. L. Ji, and H. Ohno. 2000. Effects of swimming training on three superoxide dismutase isoenzymes in mouse tissues. *J. Appl. Physiol.* **88**, 649-654.
- Nakatani, A., D. H. Han, P. A. Hansen, L. A. Nolte, H. H. Host, R. C. Hickner, and J. O. Holloszy. 1997. Effect of endurance exercise training on muscle glycogen supercompensation in rats. *J. Appl. Physiol.* **82**, 711-715.
- Nicholls, D. G., and R. M. Locke. 1984. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol. Rev.* **64**, 1-64.
- Oh, K. S., E. Y. Kim, M. Yoon, and C. M. Lee. 2007. Swim training improves leptin receptor deficiency-induced obesity and lipid disorder by activating uncoupling proteins. *Exp. Mol. Med.* **39**, 385-394.
- Ohishi, S., T. Kizaki, K. Toshinai, S. Haga, K. Fukuda, N. Nagata, and H. Ohno. 1996. Swimming training improves

- brown-adipose-tissue activity in young and old mice. *Mech. Ageing Dev.* **89**, 67-78.
28. Palou, A., C. Picó, M. L. Bonet, and P. Oliver. 1998. The uncoupling protein, thermogenin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **30**, 7-11.
 29. Raile, K., J. Klammt, A. Garten, S. Laue, M. Blüher, S. Kralisch, N. Kloting, and W. Kiess. 2006. Glucose regulates expression of the nerve growth factor (NGF) receptors TrkA and p75NTR in rat islets and INS-1E β - cells. *Regulatory Peptides* **135**, 30-38.
 30. Rasmussen, B. B., C. R. Hancock, and W. W. Winder. 1998. Postexercise recovery of skeletal muscle malonyl-CoA, acetyl-CoA carboxylase, and AMP-activated protein kinase. *J. Appl. Physiol.* **85**, 1629-1634.
 31. Rippe, C., K. Berger, C. Böiers, D. Ricquier, and C. E. Albertsson. 2000. Effect of high-fat diet, surrounding temperature, and enterostatin on uncoupling protein gene expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **279**, 293-300.
 32. Rolfe, D. F. S. and G. C. Brown. 1997. Cellular-energy utilization and molecular-origin of standard metabolic-rate in mammals. *Physiol.* **77**, 731-758.
 33. Samec, S., J. Seydoux, and A. G. Dulloo. 1998. Role of UCP homologues in skeletal muscles and brown adipose tissue: mediators of thermogenesis or regulators of lipids as fuel substrate? *FASEB J.* **12**, 715-724.
 34. Sanchis, D., C. Fleury, N. Chomiki, M. Goubern, Q. Huang, M. Neverova, F. Grégoire, J. Easlick, S. Raimbault, C. L. Meyrueis, B. Miroux, S. Collins, M. Seldin, D. Richard, C. Warden, F. Bouillaud, and D. Ricquier. 1998. 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.* **273**, 34611-34615.
 35. Schrauwen, P., W. H. Saris, and M. K. Hesselink. 2001. An alternative function for human uncoupling protein 3: protection of mitochondria against accumulation of non-esterified fatty acids inside the mitochondrial matrix. *FASEB J.* **15**, 2497-2502.
 36. Terada, S., I. Tabata, and M. Higuchi. 2004. Effect of high-intensity intermittent swimming training on fatty acid oxidation enzyme activity in rat skeletal muscle. *J. Physiol.* **54**, 47-52.
 37. Terada, S., T. Yokozeki, K. Kawanaka, K. Ogawa, M. Higuchi, O. Ezaki, and I. Tabata. 2001. Effects of high-intensity swimming training on GLUT-4 and glucose transport activity in rat skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* **90**, 2019-2024.
 38. Tsuboyama-Kasaoka, N., N. Tsunoda, K. Maruyama, M. Takahashi, H. Kim, S. Ikemoto, and O. Ezaki. 1998. Up-regulation of uncoupling protein 3 (UCP3) mRNA by exercise training and down-regulation of UCP3 by denervation in skeletal muscles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **247**, 498-503.
 39. Tuuri, G., M. Loftin, and J. Oescher. 2002. Association of swim distance and age with body composition in adult female swimmers. *Med. Sci. Sports Exerc.* **34**, 2110-2114.
 40. Vidal, H., D. Langin, F. Andreelli, L. Millet, D. Larrouy, and M. Laville. 1999. Lack of skeletal muscle uncoupling protein 2 and 3 mRNA induction during fasting in type-2 diabetic subjects. *Am. J. Physiol.* **277**, 830-837.
 41. Vidal, P. A., G. Solanes, D. Grujic, J. S. Flier, and B. B. Lowell. 1997. UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **235**, 79-82.
 42. Weigle, D. S., L. E. Selfridge, M. W. Schwartz, R. J. Seeley, D. E. Cummings, P. J. Havel, J. L. Kuijper, and H. B. Rio. 1998. Elevated free fatty acids induce uncoupling protein 3 expression in muscle: a potential explanation for the effect of fasting. *Diabetes* **47**, 298-302.
 43. Zhou, M., B. Z. Lin, S. Coughlin, G. Vallega, and P. F. Pilch. 2000. UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **279**, 622-629.