
Einfluss von Ausdauertraining auf die Expression von Entkopplungsprotein-3 (UCP-3) in der Skelettmuskulatur¹

Günther Strobel (Projektleiter),
Olaf Bender, Peter Weber, Patrick Lemmin, Henning Budde

Universitätsmedizin Charité Berlin
Institut für Sportmedizin

1 Problemstellung

Es wird vermutet, dass Entkopplungsproteine (UCPs) bei Aktivierung ein Protonenleck in der inneren Mitochondrienmembran katalysieren und damit zur Entkopplung der Thermogenese vom ATP-Bedarf und von der ATP-Bildung führen (Arsenijevic et al., 2000; Noland et al., 2003). UCPs ermöglichen so die Energiebereitstellung aus Brennstoffen, unabhängig vom ATP-Bedarf und könnten eine wichtige Rolle in der Regulation des Energieverbrauchs und für die Effizienz der Energiebereitstellung spielen. Aufgrund dieser Funktion werden sie als potenzielle Kandidatengene zur Regulation von Übergewicht betrachtet und stehen in den letzten Jahren im Fokus der Forschung. Gleichzeitig könnten sie über die Beeinflussung der ATP-Ausbeute bei der Energiebereitstellung die körperliche Leistungsfähigkeit beeinflussen.

Die vorliegende Studie untersuchte die Frage, ob ein acht Wochen dauerndes Ausdauertraining die Expression von UCP-3 im M. vastus lateralis beeinflusst. Zudem wurde die Frage untersucht, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der UCP-3-Expression vor und nach Training und den die Thermogenese beeinflussenden Hormonen Adrenalin und Noradrenalin.

2 Methode

Die Studie wurde kontrolliert und randomisiert durchgeführt. 24 Probanden nahmen an der Studie teil, von denen ein Proband aus der Trainingsgruppe und einer aus der Kontrollgruppe verletzungs- oder krankheitsbedingt ausgeschieden sind. Es wurde ein achtwöchiges Lauftraining zur Verbesserung der aeroben Ausdauer durchgeführt. Vor und am Ende des Trainings wurde ein Stufentest auf dem Laufband durchgeführt. Blutentnahmen und Muskelbiopsien erfolgten vor und nach dem Training in Ruhe und nach Stufentest.

¹ VF 0407/01/25/2002-2004

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin wurden über HPLC bestimmt. RNA-Isolierung, Konzentrationsbestimmung von Nukleinsäuren mittels Absorptionsspektrometrie, Nukleinsäureanalyse mittels Gelelektrophorese und Vermehrung von Gensequenzen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) wurden am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik durchgeführt. Für die mRNA-Bestimmung von UCP-3 aus Muskelgewebe wurde eine Realtime quantitative PCR in einem Light-Cycler eingesetzt. Zudem wird die Realtime PCR als Multiplex-Anwendung eingesetzt, was die gleichzeitige Untersuchung der Expression mehrerer Gene aus einer Probe erlaubte.

3 Ergebnisse

Das Ausdauertraining führte bei der Trainingsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der aeroben Ausdauerleistungsfähigkeit (Tabelle 1). Die Katecholaminkonzentrationen im venösen Blut in Ruhe und nach stufenweisem Belastungstest blieben durch das Training unverändert (Tabelle 2).

Tab. 1: Trainingscharakteristika

	Trainingsgruppe (n = 11)		Kontrollgruppe (n = 11)	
	vor Training	nach Training	vor Training	nach Training
Ruheherzfrequenz [bpm]	64 ± 3	61 ± 3	66 ± 4	67 ± 4
VO ₂ max [ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹]	47.8 ± 4.3	52.7 ± 3.9 *	45.8 ± 4.6	46.3 ± 4.2
3000-m-Lauf [sek]	734 ± 164	693 ± 147 *	756 ± 149	742 ± 138
Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung. * Signifikant unterschiedlich zum Zeitpunkt vor Training.				

Tab. 2: Katecholaminkonzentrationen und Ausdauertraining

	Trainingsgruppe (n = 11)		Kontrollgruppe (n = 11)	
	vor Training	nach Training	vor Training	nach Training
Adrenalin Ruhe [nmol.l ⁻¹]	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.12 ± 0.05	0.15 ± 0.04
Adrenalin Belastung	2.4 ± 0.31	2.6 ± 0.26	2.75 ± 0.23	2.63 ± 0.23
Noradrenalin Ruhe [nmol.l ⁻¹]	1.55 ± 0.16	1.26 ± 0.14 *	1.84 ± 0.21	2.04 ± 0.20
Noradrenalin Belastung	18 ± 3.1	19.4 ± 3.7	17.8 ± 2.6	18.6 ± 2.4
Daten sind Mittelwerte ± Standardfehler. * Signifikant unterschiedlich zum Zeitpunkt vor Training.				

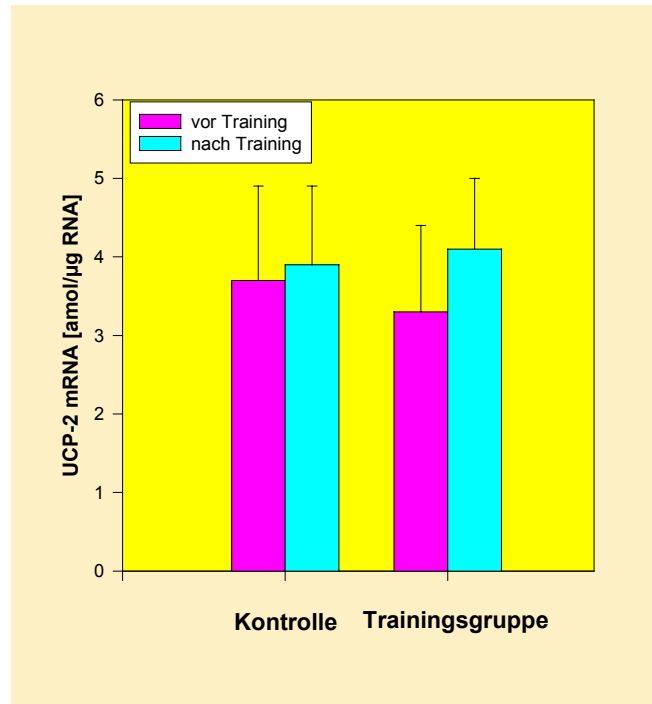


Abb. 1: Effekt eines Acht-Wochen-Ausdauertrainings auf die Expression von UCP-3 mRNA im *M. vastus lateralis* (Daten sind Mittelwerte ± Standardfehler)

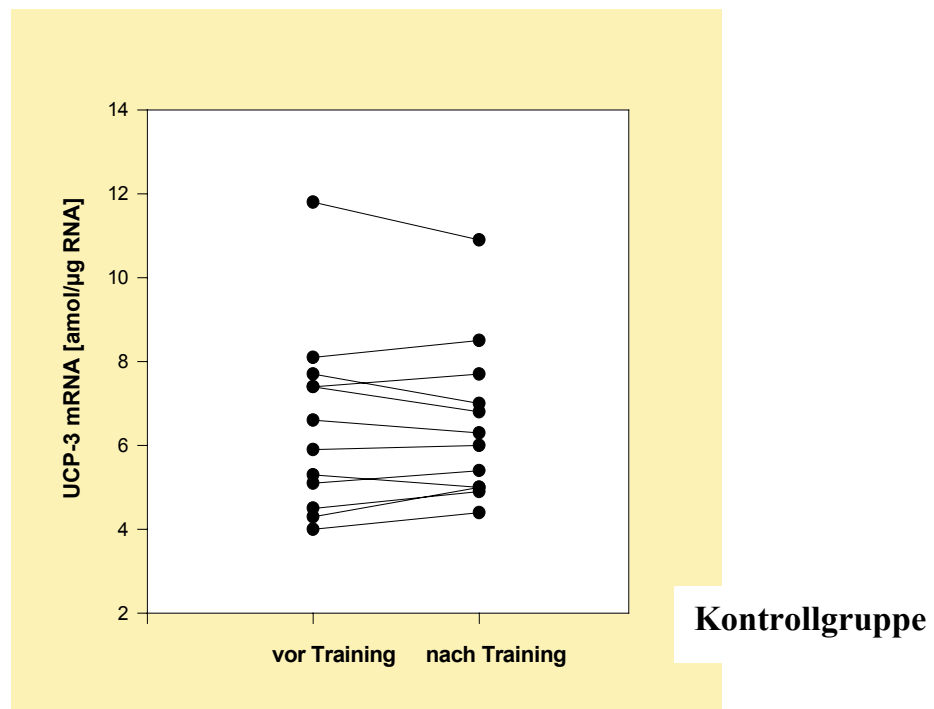


Abb. 2: UCP-3 mRNA-Konzentration im *M. vastus lateralis* der einzelnen Probanden in Ruhe zu Beginn und am Ende des Acht-Wochen-Untersuchungszeitraumes für die Kontrollgruppe

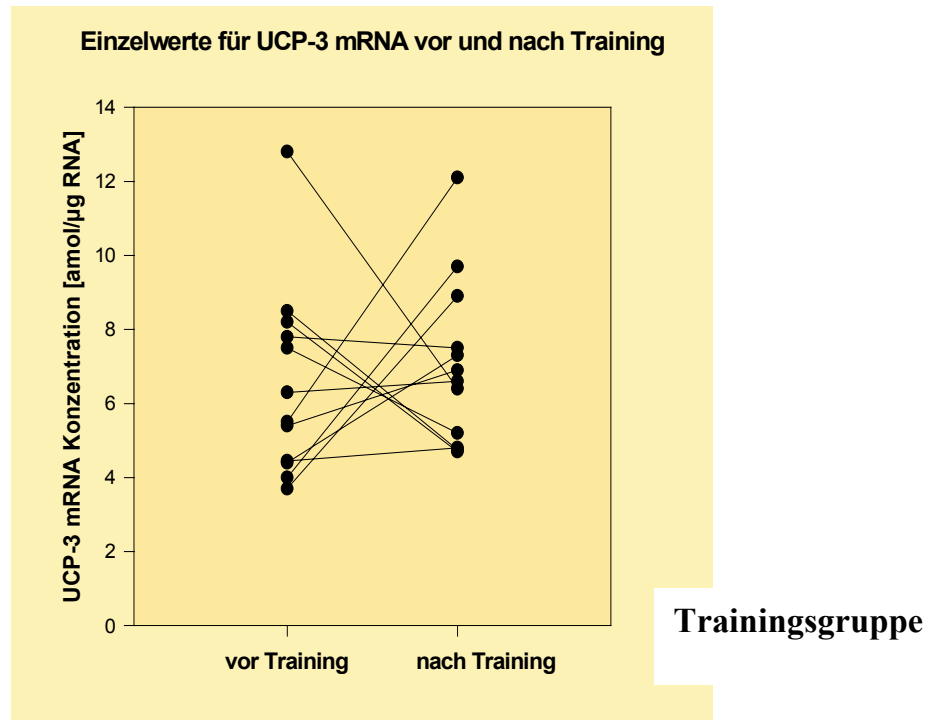


Abb. 3: UCP-3 mRNA-Konzentration im *M. vastus lateralis* der einzelnen Probanden in Ruhe zu Beginn und am Ende des Acht-Wochen-Trainingszeitraumes für die Trainingsgruppe

Abbildung 1 zeigt weder für die Kontroll- noch für die Trainingsgruppe signifikante Unterschiede in der UCP-3 mRNA Expression vor und nach Training. Allerdings finden sich deutliche interindividuelle Unterschiede. Zum einen zeigen sie sich vor Training: die UCP-3 Expression schwankt für die Trainingsgruppe zwischen 3.3 und 12.9 amol.µg mRNA. Zum anderen zeigt sie sich auch in der Ansprechbarkeit auf Training. Während in der Kontrollgruppe keine Veränderungen während des Untersuchungszeitraumes auftreten (Abbildung 2), finden sich in der Trainingsgruppe für fünf Probanden Anstiege in der Genexpression von UCP-3 mRNA von bis zu 150 % und bei vier Probanden eine Verminderung um bis zu 50 % (Abbildung 3).

4 Diskussion

Das wesentliche Ergebnis dieser Studie ist der deutliche interindividuelle Unterschied in der UCP-3 mRNA-Expression im *M. vastus lateralis* zwischen den Probanden. Dieser zeigt sich sowohl unter Ruhebedingungen als auch in der Ansprechbarkeit auf Training (Strobel, 2003). Dies stimmt mit einer anderen Studie überein, die ebenfalls auf eine Beeinflussung der UCP-3-Aktivität durch Training hinweist. Es konnte eine erhöhte UCP-3-Expression im Skelettmuskel von untrainierten Vpn aber nicht von trainierten Vpn nachgewiesen werden (Noland et al., 2003). Überraschend ist bei der vorliegenden Studie,

dass Training bei einigen Probanden eine gesteigerte Genexpression von UCP-3 zur Folge hatte. Im Gegensatz dazu führte Training in zwei kürzlich veröffentlichten Studien zu einer signifikanten Reduktion des UCP-3-Proteingehalts (Russell et al., 2003) und der Konzentration an UCP-3 mRNA (Schrauwen et al., 1999; Schrauwen, 2002; Russell et al., 2002). Der niedrigere UCP-3-Proteingehalt wurde als Adaptation an das Training im Sinne einer verbesserten Effizienz der aeroben ATP-Produktion gewertet (Russell et al., 2003). Allerdings: keine dieser Studien arbeitete mit einer Kontrollgruppe.

Wenn man der Hypothese folgt, dass eine Erhöhung der UCP-3 mRNA-Expression zu einer gesteigerten Thermogenese und verminderter ATP-Resynthese führt (Giacobino, 2001), würde dies für diejenigen Probanden mit gesteigerter Expression nach Training bedeuten, dass ihre Effizienz der Energiebereitstellung sich verschlechtert hätte. Gleichzeitig wären diese Probanden aber auch diejenigen, die hinsichtlich Gewichtsreduktion durch Ausdauertraining stärker profitieren sollten, als diejenigen mit herabgesetzter UCP-3 mRNA-Genexpression.

5 Literatur

- Arsenijevic, D., Onuma, H., Pecqueur, C., Raimbault, S., Manning, B.S., Miroux, B., Couplan, E., Alves-Guerra, M.C., Gubern, M., Surwit, R., Bouillaud, F., Richard, D., Collins, S. & Ricquier, D. (2000). Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nature Gen*, 26, 435-439.
- Giacobino, J.P. (2001). Uncoupling protein 3 biological activity. *Biochemical Society Transactions*, 774-777.
- Noland, R.C., Hickner, R.C., Jimenez-Linan, M., Vidal-Puig, A., Zheng, D., Dohm, G.L. & Cortright, R.N. (2003). Acute endurance exercise increases skeletal muscle uncoupling protein-3 gene expression in untrained but not trained humans. *Metabolism*, 52 (2), 152-158.
- Russell, A., Wadley, G., Snow, R., Giacobino, J.P., Muzzin, P., Garnham, A., Cameron-Smith, D. (2002). Slow component of [V]O₂ kinetics: the effect of training status, fibre type, UCP3 mRNA and citrate synthase activity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 (2), 157-164.
- Russell, A.P., Somm, E., Praz, M., Crettenand, A., Hartley, O., Melotti, A., Giacobino, J.P., Muzzin, P., Gobelet, C. & Deriaz, O. (2003). UCP3 protein regulation in human skeletal muscle fibre types I, IIa and IIx is dependent on exercise intensity. *J Physiol*, 1; (550) (Pt 3), 855-861.
- Schrauwen, P., Troost, F.J. Xia, J., Ravussin, E. (1999). Skeletal muscle UCP2 and UCP3 expression in trained and untrained male subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 (9), 966-972.

Schrauwen, P., Hesselink, M.K., Vaartjes, I., Kornips, E., Saris, W.H., Giacobino, J.P. & Russell, A. (2002). Effect of acute exercise on uncoupling protein 3 is a fat metabolism-mediated effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282, (1), E11-17.

Strobel, G. (2003). Rolle der Entkopplungsproteine. *Dt Z Sportmed*, 54, 24.