

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Magdaléna Máchová

Hnědá tuková tkáň a její pozitivní účinky

Brown adipose tissue and its positive effects

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitelka:

RNDr. Daniela Horníková, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 29.4.2024

Podpis:.....

Magdaléna Máchová

Poděkování:

Mé poděkování v první řadě patří mé vedoucí a školitelce paní RNDr. Daniele Horníkové, Ph.D. za velmi milý a vřelý přístup a za její pomoc, trpělivost a ochotu v průběhu psaní této bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala mé rodině, které mi byla plnou oporou v průběhu nejen psaní této práce ale i celého studia. V neposlední řadě mé poděkování patří i mým přátelům a nejbližším, jejichž podpora mě dovedla k napsání této závěrečné práce.

1.	Úvod	1
2.	Tuková tkáň.....	2
2.1.	Bílá tuková tkáň.....	3
2.2.	Růžová tuková tkáň	4
2.3.	Běžová tuková tkáň	4
2.3.1.	Hnědnutí tukové tkáně	5
2.4.	Hnědá tuková tkáň	6
2.4.1.	Netřesová termogeneze vyvolaná chladovou aklimací	9
2.4.2.	Netřesová termogeneze vyvolaná stravou	11
2.4.3.	Chronická aktivace β -adrenergních receptorů	12
3.	Hnědá tuková tkáň a kardiovaskulární systém	13
3.1.	Oxid dusnatý	14
3.2.	Adiponektin.....	14
3.3.	Kardiolipin	15
3.4.	Oxidativní stres a odpřahující protein 2	17
3.5.	Ateroskleróza.....	18
4.	Hormonální regulace	19
4.1.	Thyroidní hormony.....	19
4.2.	Irisin.....	20
5.	Terapeutický potenciál hnědé tukové tkáně.....	21
5.1.	Rakovina	21
5.2.	Osteoporóza	22
5.3.	Imunita	23
6.	Závěr	24
7.	Použitá literatura	25

Abstrakt

Hnědá tuková tkáň (BAT) je specializovaný typ tukové tkáně, která hraje významnou roli v netřesové termogenezi vyvolané nejčastěji po chladové aklimaci. Mnoho studií také zdůrazňuje roli BAT i v ovlivňování kardiovaskulárního systému a tím i obezity, diabetu mellitu 2. typu, aterosklerózy a inzulínové resistance. BAT má ochranný účinek proti oxidativnímu stresu a nedávné studie naznačují, že má také potenciální terapeutický význam pro léčbu rakoviny a osteoporózy, přičemž může hrát roli i v imunomodulačních účincích organismu.

Klíčová slova: hnědá tuková tkáň, netřesová termogeneze, chladová aklimace, β -adrenergní receptor, terapeutický potenciál

Abstract

Brown adipose tissue (BAT) is a specialized type of adipose tissue that plays an important role in non-shivering thermogenesis which is induced most often after cold acclimation. However, many studies have also highlighted the role of BAT in influencing the cardiovascular system and thus obesity, diabetes mellitus type 2, atherosclerosis, and insulin resistance. BAT has a protective effect against oxidative stress and recent studies suggest that it also has a potential therapeutic relevance for the treatment of cancer and osteoporosis, while it may also play a role in the body's immunomodulatory effects.

Key words: brown adipose tissue, non-shivering thermogenesis, cold acclimation, β -adrenergic receptors, therapeutic potential

Zkratky

acetyl CoA	acetylkoenzym A
ABCA1	ABC transportér A1
ABCG1	ABC transportér G1
ATP	adenosintrifosfát
BAT	hnědá tuková tkáň
β -AR	β -adrenergní receptor
BHTS	Barthův syndrom
cAMP	cyklický adenosin monofosfát
CDP-DAG	cytidin difosfát-diacylglycerol
CD36	protein z diferenciační skupiny 36
CREB	protein vážící se na element cAMP
Crls1	kardiolipinsyntáza
D2	dejodenázy typu II
DM2	diabetes mellitus 2
ETC	elektron transportní řetězec
FADH ₂	redukováná forma flavinadenindinukleotidu
Fndc5	proteinu 5 obsahující doménu fibronektinu typu III
GAPDH	glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenáza
GI trakt	gastrointestinální trakt
IMM	vnitřní mitochondriální membrána
IR	inzulínová rezistence
LCFA	volné mastné kyseliny s dlouhým řetězcem
MK	mastné kyseliny
mTORC1	mechanistický cíl rapamycinového komplexu 1
myf5	myogenní faktor 5
NADH+H ⁺	redukováná forma nikotinamidadenindinukleotidu
NE	noradrenalin

OMM	vnější mitochondriální membrána
PG	fosfatidylglycerol
PPARGC-1	koaktivátor 1 PPAR γ
PKA	protein kináza A
PPAR γ	peroxisomový proliferátor – aktivovaný receptor γ
PRDM16	PR/SET doména 16
ROS	reaktivní formy kyslíku
S6K	S6 kináza
SNS	sympatický nervový systém
T3	trijodthyronin
T4	tetraiodthyronin
TAG	triacylglyceroly
TCA	cyklus trikarboxylových kyselin
TMA	trimethylamin
TMAO	trimethylamin-N-oxid
UCP	odpřahující proteiny
UCP1	odpřahující protein 1
UCP2	odpřahující protein 2
WAT	bíla tuková tkáň

1. Úvod

Otužování neboli chladová aklimace je známá pro svůj příznivý vliv na organismus, a proto je s oblibou praktikována skoro ve všech zemích světa jak ve formě saun, ledových sprch nebo koupelí. Při chladové aklimaci dochází k aktivaci hnědé tukové tkáně (BAT), což je jedna ze čtyř typů tukové tkáně, která je primárně zodpovědná za tvorbu tepla. Tato vlastnost ji činí důležitou v oblasti termogeneze a energetického výdeje organismu, ale v posledních letech se začíná zkoumat i její významný vliv na kardiovaskulární systém (s ním spojenou obezitu) a na další systémy v organismu. To může mít velký terapeutický potenciál při léčbě kardiovaskulárních nebo kardiometabolických onemocnění, kterých ve světě rapidně přibývá. Z dat, které byly shromážděny roku 2015 vyplývá, že v tomto roce bylo více než 100 milionu dětí a 600 milionu dospělých obézních, což je dvakrát více, než bylo v roce 1980. Z toho lze předpokládat, že tento trend se bude nadále zvyšovat, což dokazují i fakta z roku 2015, kdy vysoký index tělesné hmotnosti (BMI) se celosvětově podílel na 4 milionech úmrtí (přičemž více než dvě třetiny těchto úmrtí byly způsobeny kardiovaskulárními chorobami) (The GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017).

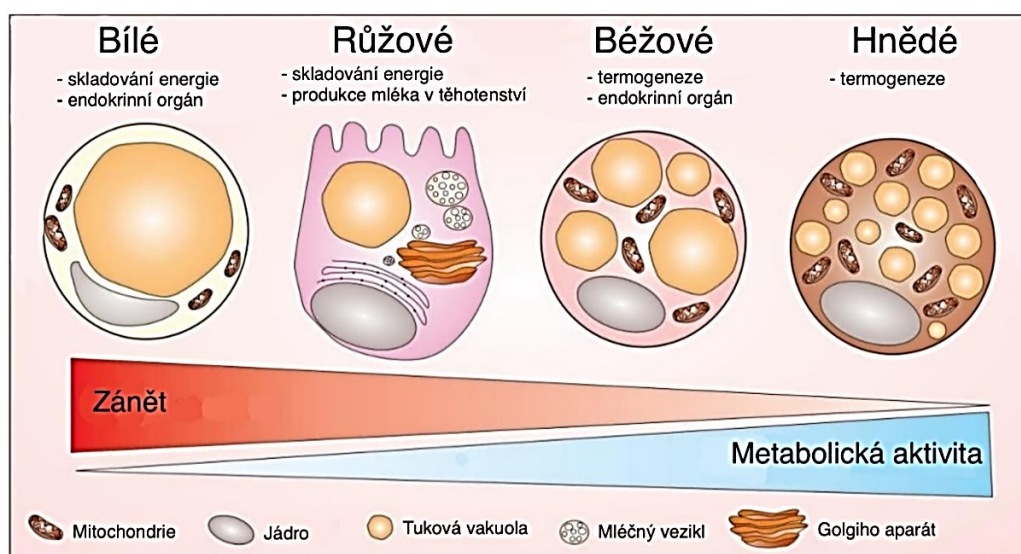
Cílem této bakalářské práce je popsat BAT a jeho příznivé účinky nejen na kardiovaskulární systém ale i na celý organismus.

2. Tuková tkáň

Tuková tkáň je tvořena adipocyty, což jsou buňky schopny ukládat velké množství tukových zásob (*Giordano et al., 2014). Tato tkáň se považuje za nejplastičtější orgán v těle, protože v reakci na změny energetické bilance organismu je schopna se několikanásobně zvětšit nebo zmenšit. To je zapříčiněno změnou počtu adipocytů, buď pomocí tvorby nových adipocytů prostřednictvím adipogeneze nebo odstraňováním těch starých. Pro udržení správné funkce tukové tkáně a udržení homeostáze jsou mimo adipocyty potřebné i preadipocyty, fibroblasty, endotelové a imunitní buňky (*Jokinen et al., 2017).

Tuková tkáň není jen místem ukládání přebytečné energie, ale je také považována za endokrinní orgán. Adipocyty lze označit za komplexní typ buněk, protože produkují řadu signálních molekul jako jsou cytokiny, hormony a růstové faktory. Tyto signální molekuly pak mají vliv nejen na sousední buňky, ale i na cílové tkáně zapojené do procesu energetického metabolismu, což může mít dopad na fyziologické a patologické procesy celého těla (*Coelho et al., 2013).

Adipocyty lze rozdělit do čtyř typů, bílé, růžové, béžové a hnědé adipocyty (viz obr. 1), které mají jiné morfologické vlastnosti a s tím související i jinou metabolickou aktivitu (*Corrêa et al., 2019).



Obrázek 1 - Typy adipocytů – jejich morfologické vlastnosti a funkce. Bílé adipocyty obsahují jednu velkou tukovou vakuolu, málo mitochondrií, mají nejmenší metabolickou aktivitu a zároveň největší predispozice k indukci zánětu. Hnědé adipocyty obsahují více, menších tukových vakuol, více mitochondrií, mají největší metabolickou aktivitu a zároveň nejmenší predispozice k zánětu. Růžové a béžové adipocyty jsou svými funkcemi a morfologií někde mezi bílými a hnědými adipocyty. Upraveno – (*Corrêa et al., 2019)

2.1. Bílá tuková tkáň

Bílá tuková tkáň (WAT) je tvořena bílými adipocyty, které jsou inervovány sympatickým nervovým systémem (SNS). Tyto buňky mají sférický tvar a většinu cytoplazmy zabírá tuková vakuola, přičemž viditelný je pouze tenký okraj cytoplazmy, ve kterém se převážně nachází protáhlé jádro (viz obr. 1). Z tohoto důvodu lze často také nalézt označení bílého adipocytu jako adipocytu unilokulárního (*Cinti, 2007; Giordano et al., 2006). Bílé adipocyty jsou též považovány za buňky s nejmenší metabolickou aktivitou, které mají zároveň největší predispozice k indukci zánětu.

Hlavní funkcí WAT u vyšších eukaryot je ukládání energie. V období energetického nadbytku WAT syntetizuje a skladuje energii v podobě triacylglycerolů (TAG). Naopak v období energetického nedostatku nebo po stimulaci SNS (např. prostřednictvím chladové aklimace) hydrolyzuje tyto TAG v procesu lipolýzy za vzniku mastných kyselin (MK), které jsou poté využívány jinými orgány jako zdroj energie (viz Kapitola 2.4.1). Pokud je interval energetického nedostatku delší např. několik týdnů, slouží WAT jako zásobárna energie a je důležitá pro přežití (např. hibernující zvířata) (*Gregoire et al., 1998; *Cinti, 2007). Další funkcí WAT je produkce resistinu (Vernochet et al., 2009) a hlavně leptinu, jehož produkce byla objevena roku 1994. Leptin je schopný ovlivňovat chování v oblasti příjmu potravy a je produkován ob geny¹, které jsou spojeny s obezitou (Zhang et al., 1994). Ob geny reagují na chladovou aklimaci přes SNS a studie naznačuje, že systém ob genů je nadále spojen s energetickým výdejem a také se sytostí (Trayhurn et al., 1995). Mimo tuto funkci v regulaci tělesné hmotnosti hraje leptin roli i v pohlavním zrání, sekreci růstových a tyreotropních hormonů a v procesu hnědnutí (viz. Kapitola 2.3.1) (Clément et al., 1998).

U lidí lze WAT klasifikovat dle jejího umístění do dvou typů: viscerální WAT, která se nachází okolo vnitřních orgánů, a podkožní WAT, která je umístěna pod kůží. Obě tyto skupiny jsou předmětem studia v souvislosti s rozvojem inzulínové rezistence (IR) a rizikem kardiometabolických onemocnění (*Reyes-Farias et al., 2021).

¹ Ob geny byly poprvé objeveny roku 1950 u myší, u kterých byla detekována spontánní autosomální recesivní mutace na šestém chromozomu (Ingalls, et al., 1950). Na těchto myších byla pozorována výrazná a progresivní obezita už od třetího týdne života s hyperinzulinemií a zvýšenou metabolickou účinností, což mělo za následek přírůstek hmotnosti nebo tuku (Johnson et al., 1972).

2.2. Růžová tuková tkáň

Růžová tuková tkáň, která je tvořena růžovými adipocyty, je s WAT podobná ve dvou vlastnostech. Obě tkáně produkují leptin (Smith-Kirwin et al., 1998) a mají jedno tukové úložiště. Nicméně toto tukové úložiště je o něco menší než ve WAT, protože v cytoplazmě jsou ještě navíc mléčné vezikuly (viz obr. 1). Tyto vezikuly vznikají během těhotenství v procesu zvaný jako alveologeneze, kdy dochází k přeměně bílých adipocytů na ty růžové. Získají tím schopnost produkovat a sekretovat mateřské mléko, takže je lze označovat za mléčné žlázy (De Matteis et al., 2009). Tuto mléčnou žlázu plnou adipocytů lze pod mikroskopem pozorovat jako růžovou – z toho plyne název růžové adipocyty (*Giordano et al., 2014).

2.3. Běžová tuková tkáň

Běžovou tukovou tkáň tvoří béžové adipocyty, které vznikají v podkožní tukové tkáni a jsou schopny buď energii ukládat, anebo ji vydat. Této vlastnosti vděčí díky svému širokému genovému programu, a hlavně přítomností odpřahujícího proteinu 1 (UCP1) (viz Kapitola 2.4). Béžové adipocyty mají v bazálním stavu jen minimální expresi genů spojených s termogenezí, včetně UCP1 a také málo mitochondrií (v tomto ohledu se podobají bílým adipocytům). Po stimulaci např. prostřednictvím chladové aklimace tyto buňky aktivují expresi UCP1 na úroveň, která je podobná expresi hnědých adipocytů a zmnoží mitochondrie (viz. obr. 1). Béžové adipocyty mají tedy schopnost přepínat mezi těmito stavy, což je činí jedinečnými od ostatních tukových buněk (Wu et al., 2012).

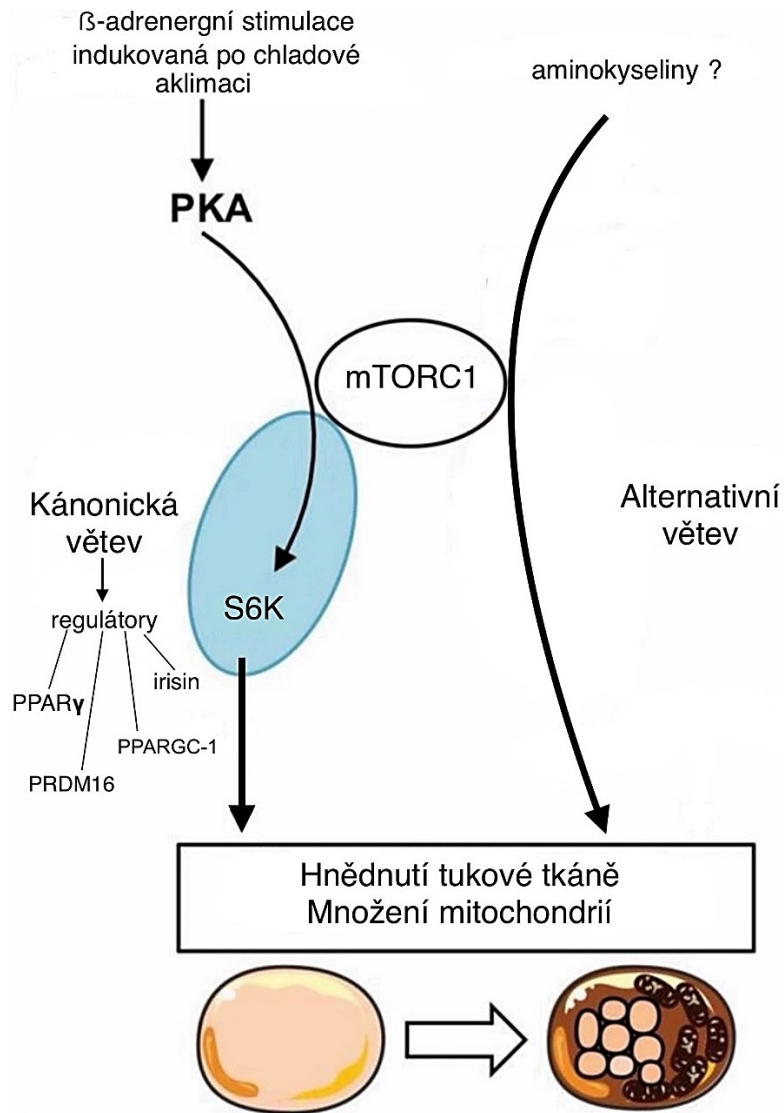
Běžové adipocyty vznikají v tzv. procesu hnědnutí, což je transformace bílých adipocytů. Tento proces lze indukovat chladovou aklimací, prostřednictvím stimulace β -adrenergických receptorů (β -AR) pomocí trijodthyroninu (T3), případně tetrajodthyroninu (T4) (viz Kapitola 4.1) nebo pomocí leptinu, který indukuje transformaci WAT prostřednictvím inervace SNS. Tyto všechny stimulace vedou k tomu, že se v adipocytech WAT indukuje exprese genů, které se podobají genům hnědých adipocytů. Po indukci těchto genů získají adipocyty mnoho biochemických a morfologických znaků BAT, jako je například přítomnost více menších tukových vakuol, více mitochondrií a termogenní metabolismus (viz Kapitola 2.4). Z toho důvodu

jsou někdy nazývané i jako indukované hnědé adipocyty. Lze také o tomto procesu hovořit jako o procesu maturace BAT z WAT, díky výše zmíněné transformaci bílých adipocytů do hnědých indukovaných adipocytů (*Lo et al., 2013; Wada et al., 2017; *Corrêa et al., 2019).

2.3.1. Hnědnutí tukové tkáně

Hnědnutí tukové tkáně zahrnuje v zásadě dvě možné cesty: kánonickou a alternativní větev (viz obr. 2). V kontextu této práce je zajímavější kánonická větev, protože ta je indukována v závislosti na stimulaci β -AR po chladové aklimaci. Tato stimulace aktivuje protein kinázu A (PKA), která fosforyluje mechanistický cíl rapamycinového komplexu 1 (mTORC1), který indukuje fosforylaci kinázy substrátu 6 (S6K). Tato fosforylace S6K poté vede k indukci hnědnutí a množení mitochondrií (Liu et al., 2016). Na druhé straně, alternativní větev obsahuje také mTORC1, ale tento proces je závislý nejspíše na aminokyselinách čili je od stimulace β -AR oddělený a v souvislosti této práce nezajímavý (Wada et al., 2017).

Tento složitý proces má samozřejmě i svoje regulátory, které kontrolují správný průběh hnědnutí (viz obr. 2). Jako jeden z hlavních regulátorů je peroxisomový proliferátor – aktivovaný receptor γ (PPAR γ), který se podílí na indukci genů podobných těm v BAT, jako je například UCP1 a zároveň na represi genů podobným těm ve WAT včetně např. resistinu (Vernochet et al., 2009). Dalším regulátorem je protein zvaný PR/SET doména 16 (PRDM16), který po expresi v bílých adipocytech aktivuje BAT fenotyp. Tato aktivace BAT fenotypu způsobí indukci exprese už několikrát zmíněného UCP1 a koaktivátoru 1 PPAR γ (PPARGC-1) (Seale et al., 2007). PPARGC-1 působí jako koaktivátor PPAR γ a také stimuluje mitochondriální biogenezi a respiraci, přičemž dále stimuluje expresi proteinu irisin. Většina těchto funkcí PPARGC-1 je aktivována po chladové aklimaci a následné indukci odpřahujícího proteinu 2 (UCP2), z čehož lze usoudit, že chladová aklimace je pro správnou funkci PPARGC-1 důležitá (Pere et al., 1998; Wu et al., 1999).

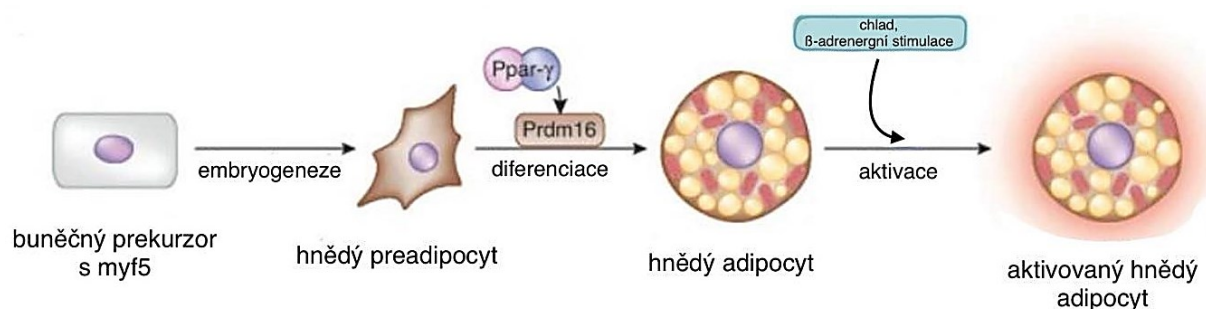


Obrázek 2 - Hnědnutí tukové tkáně a její regulátory. Rozdíl mezi kánonickou a alternativní větví v procesu hnědnutí. Kánonická větev je závislá na chladové aklimaci a alternativní nejspíše na aminokyselinách. Upraveno – (Wada et al., 2017)

2.4. Hnědá tuková tkáň

Hnědá tuková tkáň je tvořena hnědými adipocyty, které fungují jako jeden celek. Jejich činnost je řízena sympatickými nervovými vlákny dosahujícími ke každé buňce. Životaschopnost hnědého adipocytu je závislá na dostatečném přísunu kyslíku a substrátů (lipidů) kapilárami, které obklopují jednotlivé buňky (Fawcett, 1952; *Corrêa et al., 2019).

Vznik BAT je podmíněn existencí buněčného prekursoru, který exprimuje myogenní faktor 5 (myf5). Během embryogeneze se buňky s tímto prekurzorem mění na preadipocyty BAT. PRDM16 po aktivaci pomocí PPAR γ stimuluje diferenciaci hnědého preadipocytu na hnědý adipocyt. K aktivaci tohoto adipocytu už posléze dochází prostřednictvím chladové aklimace, která zapříčiní stimulaci β -AR (viz obr. 3). Pokud ale hnědý adipocyt zůstane nečinným, stává se z něj unilokulární adipocyt, který je pod světelným mikroskopem nerozlišitelný od bílého adipocytu (Heaton, 1972; Giorgio et al., 1994).

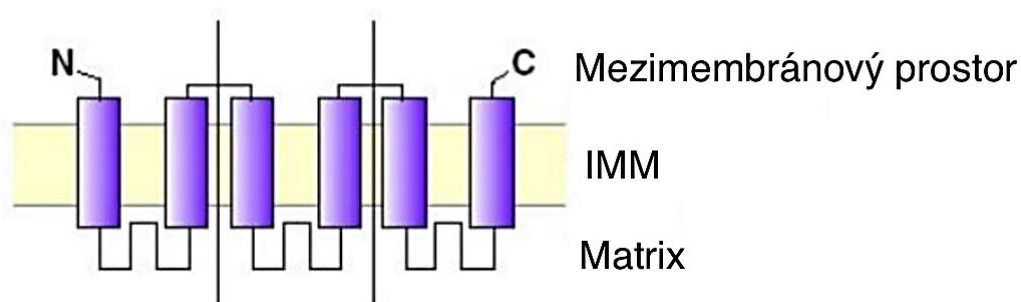


Obrázek 3 - Diferenciace hnědého adipocytu. Vznik aktivovaného hnědého adipocytu z prekurzoru myf5, pomocí PPAR γ , PRDM16 a stimulace β -AR nebo pomocí chladové aklimace. Upraveno – (*Harms et al., 2013)

Výše zmíněný PRDM16 je v diferenciaci hnědých adipocytů klíčový, jelikož jeho ztráta z prekurzorů hnědých preadipocytů způsobuje snížení exprese termogenních genů. Zároveň tato ztráta podporuje diferenciaci svalů prostřednictvím zvýšené exprese genů specifických pro svaly, protože faktor myf5 se exprimuje také v linii myogenních buněk a dříve se považoval za specifický faktor pouze této linie. Lze předpokládat, že nejenom přítomnost PRDM16 ale i jeho zvýšená exprese je v diferenciaci buněk klíčová, protože pokud se PRDM16 exprimuje ektopicky v myoblastech, dochází k indukci diferenciaci na hnědé adipocyty (Seale et al., 2008).

Hnědý adipocyt, jak už bylo naznačeno, je specifickou buňkou, který se od bílého adipocytu liší hned v několika vlastnostech. První odlišností je odlišnost histologická, kdy hnědý adipocyt má kulaté, většinou centrálně umístěné jádro a zrnitou cytoplazmu, která obsahuje více menších tukových vakuol. Z tohoto důvodu lze také najít označení hnědého adipocytu jako adipocytu multilokulárního (viz obr. 1). Druhou odlišností BAT a WAT jsou jejich mitochondrie, které se v BAT vyskytují ve větším počtu a mají více nahuštěné krysty než ty ve WAT. Na těchto krystách vnitřní mitochondriální membrány

(IMM) leží odpřahující proteiny (UCP), které jsou mitochondriálními protonovými přenašeči. Tyto proteiny se ve velkém počtu nachází právě v BAT a v menším počtu i v běžových adipocytech. Jejich funkce spočívá v odpřažení elektron transportního řetězce (ETC), což omezí syntézu mitochondriálního adenosintrifosfátu (ATP) a tím dojde ke tvorbě tepla místo energie v procesu netřesové termogeneze. UCP mají několik izoform, přičemž nejznámější je UCP1, což je dimer skládající se z identických podjednotek o velikosti 33 kDa. UCP1 se nachází v BAT a skládá se ze šesti α -helixových hydrofobních transmembránových domén (viz. obr. 4). Další významná izoforma je UCP2, která je z 59% homologní s UCP1 a kterou lze nalézt např. v plicích anebo v srdci. Předpokládá se, že funkce UCP2 zahrnuje regulaci tělesné hmotnosti a energetické bilance a dále hraje roli v obraně proti reaktivním formám kyslíku (ROS) (viz Kapitola 3.4) (Cassard et al., 1990; *Jezek et al., 1998; Ricquier et al. 1983). Mimo UCP leží na IMM i kardiolipin, který má vliv na efektivitu ETC. Pro ideální funkci tohoto elektronového transportu jsou potřeba 3 až 4 molekuly pevně vázaného kardiolipinu a aby byla zachována alespoň základní efektivita transportu, jsou nezbytné minimálně dva z těchto kardiolipinů. Pokud chybí pevně vázaný kardiolipin, aktivita elektronového transportu klesá na 40-50 % své původní aktivity (*Robinson, 1993) a při úplné ztrátě kardiolipinu dochází k ischemickému poškození srdce a s ním spojeným i oxidačním poškozením mitochondrií (Lesnefsky et al., 2001).



Obrázek 4 – Struktura UCP. UCP s vyznačenými šesti α -helixy. Upraveno – (*Ledesma et al., 2002)

Původně se předpokládalo, že BAT se vyskytuje pouze u malých savců, hibernujících zvířat a novorozenců. Studie však ukázaly, že funkční BAT je přítomen i u dospělých lidí (Marken Lichtenbelt et al., 2009). V prvních deseti letech života je aktivní BAT distribuován ve všech částech těla, ale s přibývajícím věkem postupně mizí

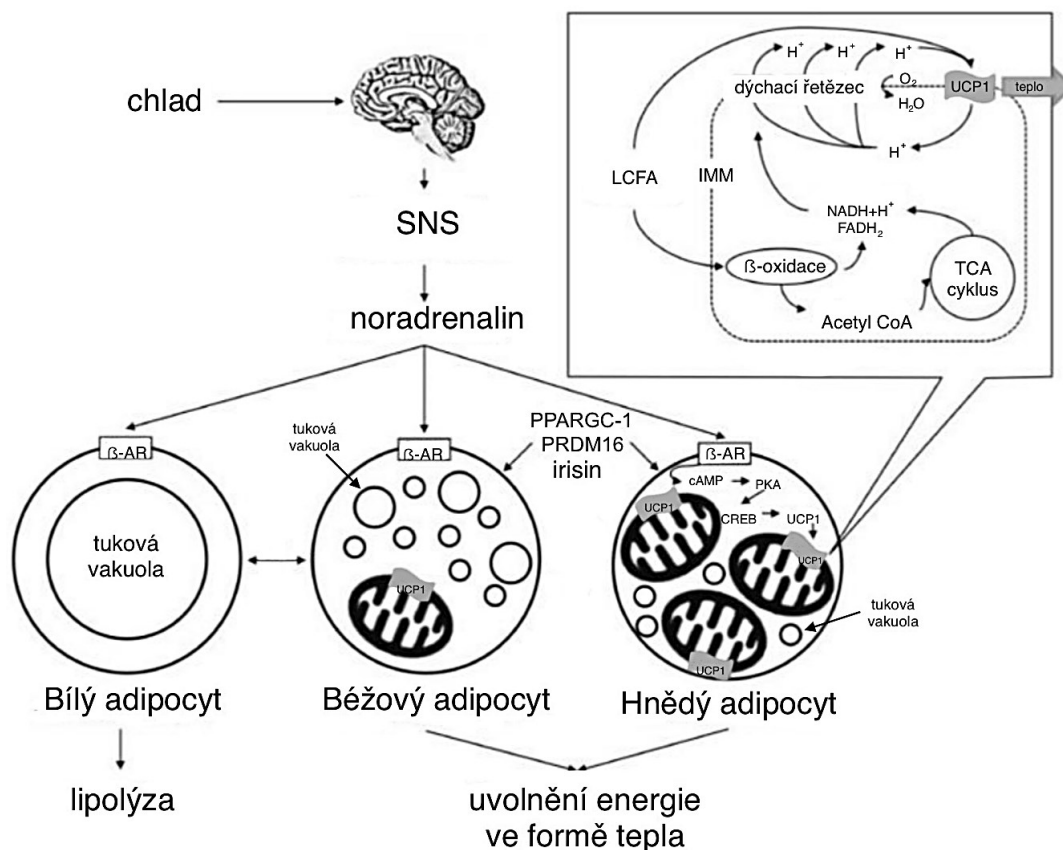
a jako první se ztrácí z periferněji položených oblastí, jako je např. přední břišní stěna. Naopak jako poslední mizí z hlouběji položených oblastí těla, jako je okolí ledvin, nadledvin, aorty a krku, kde může vydržet až do osmdesáti let věku (Heaton, 1972).

Funkcí, které BAT vykonává, je nepřeborné množství. Za zmínku stojí regulace tělesné teploty a energetické rovnováhy, dále hraje roli v boji proti obezitě, osteoporóze a rakovinnému bujení, má imunomodulační účinky a v neposlední řadě má příznivé účinky také na kardiovaskulární systém. Mimo tyto hlavní funkce má BAT i další, dá se říct vedlejší funkce, které k těm hlavním přispívají. Mezi tyto vedlejší funkce patří např. indukce zvýšené rychlosti růstu hnědých adipocytů (Bronnikov et al., 1992) nebo zodpovědnost za přírůstek plně diferencovaných buněk BAT z preadipocytárních prekurzorových buněk (Champigny et al., 1991).

2.4.1. Netřesová termogeneze vyvolaná chladovou aklimací

Jak bylo zmíněno výše, produkce tepla prostřednictvím netřesové termogeneze po chladové aklimaci je jedna z hlavních funkcí BAT (RE, 1961). Po chladové aklimaci dochází ke stimulaci SNS v hypotalamu pomocí senzoričkových nervů, která způsobí uvolnění noradrenalinu (NE). NE pak prostřednictvím stimulace β -AR indukuje tvorbu cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), který dále indukuje fosforylační kaskádu včetně aktivace PKA. PKA následně fosforyluje některé transkripční faktory, včetně proteinu vázícího se na element cAMP (CREB), který vyvolá transkripci UCP1, což zaktivuje BAT (*Corrêa et al., 2019). Tato aktivace BAT na mitochondriální úrovni spočívá v uvolňování volných mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCFA) z triglyceridových kapének. Jedna část z těchto uvolněných LCFA aktivuje UCP1, který díky této aktivaci zvyšuje vodivost IMM a transportuje druhou část LCFA do mitochondriální matrix. V matrix dochází k jejich β -oxidaci za vzniku redukované formy nikotinamidadeninukleotidu ($\text{NADH}+\text{H}^+$) a flavinadeninukleotidu (FADH_2) a také za vzniku acetylkoenzymu A (acetyl CoA). Acetyl Co-A dále vstupuje do cyklu trikarboxylových kyselin (TCA), který je také více známý pod označením citrátový cyklus. TCA produkuje další molekuly $\text{NADH}+\text{H}^+$ a FADH_2 , které následně předávají elektrony komplexům ETC na IMM, kde konečným akceptorem těchto elektronů je molekulární kyslík redukující se na vodu. Díky předávání elektronů vzniká energie, kterou využívají mitochondriální komplexy k transportu protonů do mezimembránového prostoru a transport těchto protonů zpátky do mitochondriální

matrix skrze V komplex ETC (ATP-syntázy) slouží pro syntézu ATP. Klíčová role UCP1 spočívá právě v umožnění opětovného vstupu protonů do mitochondriální matrix pomocí LCFA aniont/H⁺ symporteru a ne přes ATP-syntázu, čímž odpráhuje ETC, což nakonec vede k uvolnění značného množství chemické energie ve formě tepla. Tento proces lze označit za proces netřesové termogeneze (viz obr. 5) (*Nedergaard et al., 2011; Fedorenko et al., 2012).



Obrázek 5 – Vliv chladové aklimace prostřednictvím SNS na bílý, béžový a hnědý adipocyt.
*Mechanismus netřesové termogeneze prostřednictvím stimulace β -AR pomocí NE u hnědého a béžového adipocytu a proces hnědnutí a lipolýzy bílého adipocytu. Upraveno – (*Fenzl et al., 2014)*

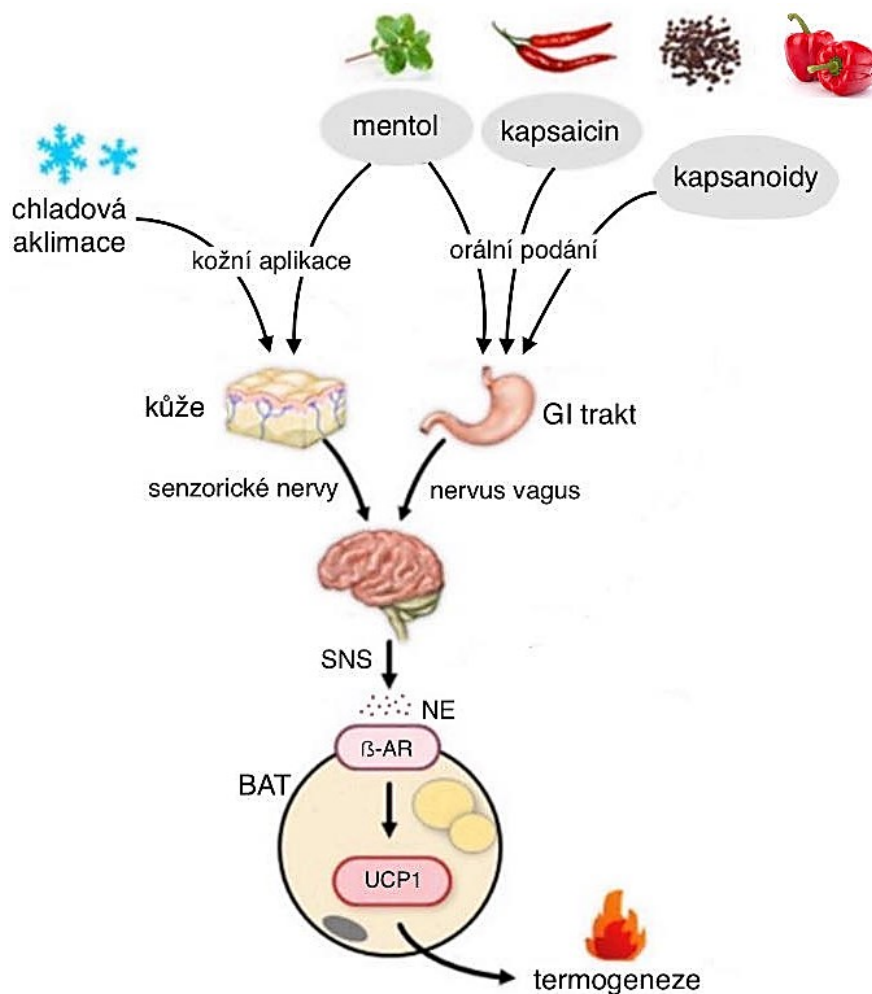
Vedlejším procesem této aktivace BAT je i zvýšení rychlosti spotřeby kyslíku touto tkání a biogeneze mitochondrií. Zvýšená rychlost spotřeby kyslíku pak zapříčiní snížení třesové termogeneze, která je normální reakcí v raných fázích chladové aklimace (Smith, 1964). Při biogenezi mitochondrií se syntetizuje více mitochondriálních proteinů a proteinů potřebných pro ETC. Tím dochází ke zvýšení kapacity oxidační respirace, která je doprovázena výraznou stimulací exprese UCP

genů, což zvyšuje samotnou kapacitu BAT. BAT je pak lépe schopen vykonávat proces netřesové termogeneze, což souvisí s tvorbou tepla (Klingenspor et al., 1996).

Výše popsáný proces lze nalézt nejenom v BAT ale i v béžových adipocytech, které po stimulaci β -AR získají charakteristiky BAT. Obě tyto tkáně jsou po stimulaci β -AR regulovány PRDM16 a irisinem (viz obr. 5). Bílý adipocyt se chová trochu rozdílně, protože po stimulaci pomocí NE dochází buď k procesu hnědnutí čili vznikne další béžový adipocyt, anebo k indukované lipolýze, což má následně vliv na obezitu.

2.4.2. Netřesová termogeneze vyvolaná stravou

Výše popsaná chladová aklimace je nejhlavnější cesta, jak stimulovat β -AR v BAT a tím vyvolat netřesovou termogenezi a udržet tělesnou teplotu. Existuje však ještě jedna cesta, jak stimulovat tyto receptory, a to je prostřednictvím stravy. Tato cesta byla popsána studiemi, které uvedly, že BAT se aktivuje také u hlodavců, kterým kromě základní stravy byla podávána i strava s vysokým obsahem tuků a chutnými potravinami jako byly například čokoládové sušenky, oslazené kondensované mléko, arašídové máslo nebo salám. Hlodavci se přejídali a jako mechanismus pro zachování energetické rovnováhy a omezení přírůstku hmotnosti zaktivovali BAT. Tento proces byl poté označován za termogenezi vyvolanou stravou (*Rothwell et al., 1979; Sclafani et al., 1976). To vedlo ke zkoumání vlivu stravy a konkrétních živin na aktivitu BAT až se došlo k závěru, že máta, papriky a pepř jsou po požití schopné vyvolat netřesovou termogenezi aktivací BAT. Máta působí prostřednictvím obsaženého mentolu buď po kožní aplikaci nebo po orálním požití. Pálivé papričky spolu s pepřem působí prostřednictvím kapsaicinu a sladké papriky také spolu s pepřem prostřednictvím kapsanoidů. Po požití se tyto látky dostávají do gastrointestinálního traktu (GI), kde dochází ke stimulaci nervus vagus. Ten stimuluje SNS a stejně jako u chladové aklimace, dochází k uvolnění NE, který pomocí stimulace β -AR indukuje netřesovou termogenezi BAT prostřednictvím mitochondriálních UCP1 (viz obr. 6) (*Saito et al., 2020). Pokud ale dochází k neustálé aktivaci β -AR, ať už prostřednictvím chladové aklimace nebo stravy, může dojít k porušení funkce kardiovaskulárního systému.

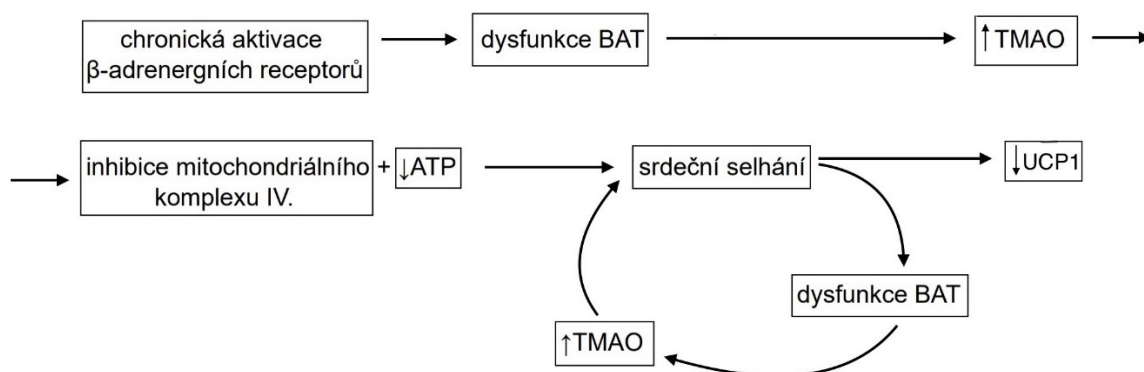


Obrázek 6 - Termogeneze indukovaná stravou. Proces netřesové termogeneze vyvolaný mentolem, kapsaicinem nebo kapsanoidy, který, stejně jako chladová aklimace, vyvolá pomocí NE přes β -AR stimulaci BAT a tím produkci tepla. Upraveno – (*Saito et al., 2020)

2.4.3. Chronická aktivace β -adrenergických receptorů

Při chronické aktivaci β -AR prostřednictvím NE, může dojít k dysfunkci BAT, která může vést až k srdečnímu selhání. Tato dysfunkce se vyznačuje oxidací cholinu na trimethylamin-N-oxid (TMAO), který je proaterogenní a tím pádem nežádoucí (na rozdíl od zdravého BAT, který cholin vycytává a metabolizuje ho). TMAO v hnědých adipocytech pak inhibuje mitochondriální komplex IV a snižuje ATP syntézu v srdečních tkáních, čímž potlačuje srdeční metabolismus, a to může vést k srdečnímu selhání. Srdeční selhání poté vede k větší dysfunkci BAT, což způsobí další produkci TMAO, což dále posílí srdeční selhání a tím vzniká začarovaný kruh. Samotné srdeční

selhání pak snižuje i hladiny UCP1 v BAT, čímž dochází ke snížení netřesové termogeneze (viz obr. 7). Zvýšené hladiny TMAO jsou tedy hrozbou pro kardiovaskulární systém, ale vzhledem k tomu, že jeho větší koncentrace můžou potenciálně způsobit dysfunkci i dalších orgánů s velkým množstvím mitochondrií, je pravděpodobné, že tento metabolit hraje roli v i sarkopenii (úbytek svalové hmoty) (Yoshida et al., 2022).



Obrázek 7 - Důsledek chronické β -adrenergní aktivace BAT na srdce. Při chronické stimulaci β .AR dochází k dysfunkci BAT, která produkuje TMAO, který způsobuje srdeční selhání. Srdeční selhání poté způsobuje další dysfunkci BAT, což toto selhání posiluje a dochází k začarovanému kruhu plus úbytku UCP1. Vlastní zpracování dle – (Yoshida et al., 2022)

3. Hnědá tuková tkáň a kardiovaskulární systém

Hnědá tuková tkáň pozitivně ovlivňuje kardiovaskulární systém hned v několika směrech a jako příklad stojí za zmínku snížení pravděpodobnosti výskytu koronárních onemocnění, cerebrovaskulárního onemocnění, hypertenze, aterosklerózy, srdečního selhání a oxidativního stresu (Becher et al., 2021; Marvanova et al., 2023). BAT také snižuje prevalenci kardiometabolických onemocnění jako je například diabetes mellitus 2. typu (DM2) spojeného s obezitou. Studie, která toto potvrdila, byla provedena na dvaceti čtyřech dospělých lidech (10 z nich bylo štíhlých a 14 bylo klasifikováno jako obézních/s nadváhou), kdy se měřila aktivita BAT po chladové aklimaci. Lidé byli sledováni od 9 h do 13 h, kdy ve standardním oděvu pobývali v pokoji kde bylo 22 °C po dobu jedné hodiny a 16 °C po dobu dvou hodin. Z výsledků bylo patrné, že aktivita BAT u obézních subjektů nebo subjektů s nadváhou byla nižší než u subjektů štíhlých.

Ukazatel nadváhy (BMI) a procento tělesného tuku měly významnou negativní korelaci s BAT (Marken Lichtenbelt et al., 2009).

V tomto propojení BAT, kardiovaskulárního systému a obezity hraje roli řada faktorů, ale v souvislosti této práce stojí za zmínku oxid dusnatý, adiponektin a kardiolipin.

3.1. Oxid dusnatý

Oxid dusnatý (NO) je nejmenší známá signální molekula, která je produkována NO syntázou (NOS) (Roberts, 2015) a jejíž velké koncentrace lze nalézt v zelené listové zelenině. NOS pro produkci NO využívá jako substráty L-arginin a molekulární kyslík a jako své kofaktory redukováný nikotinamidadenindinukleotidfosfát, flavinadenindinukleotid a flavinmononukleotid (*Förstermann et al., 2012).

Mezi základní funkce NO patří vazodilatace cév a také přispívání k procesu hnědnutí, což ho v kontextu kardiovaskulárního systému a BAT činí důležitým. Vazodilatační funkce NO je přínosná i v kontextu obézní tukové tkáně, která je charakteristická nedostatkem kyslíku (hypoxická tkáň) a tím pádem i větší pravděpodobností produkce ROS. Po stimulaci NO tato pravděpodobnost produkce ROS klesá, z čehož lze usoudit, že zvýšení koncentrace NO může fungovat jako adaptivní reakce na hypoxii, která je běžná u obézních subjektů (Roberts, 2015). Ztráta NOS vede k abnormálnímu cévnímu fenotypu, který pak nejspíše přispívá k faktorům kardiovaskulárních onemocnění jako je hypertenze, DM2, ateroskleróza (viz Kapitola 3.5) a s tím spojená obezita (Rudic et al., 1998). Pokud ale dojde k chladové aklimaci, tak se snižuje riziko nedostatku NO, jelikož po stimulaci β -AR dochází ke zvýšené produkci NO v BAT. Zvýšená koncentrace NO dále způsobí i lepší funkci BAT, tím pádem i lepší schopnost netřesové termogeneze (Saha et al., 2000).

3.2. Adiponektin

Adiponektin neboli Acrp30 protein, je protein, který se vytváří výhradně v adipocytech. Skládá se z kolagenní domény, signálního peptidu na N-konci, krátké variabilní oblasti a C-koncové globulární domény (Scherer et al., 1995). Tento protein

se primárně multimerizuje do tří forem různé molekulové hmotnosti, které jsou všechny vylučovány adipocyty do krevního oběhu (Hada et al., 2007), kde potlačují rozvoj aterosklerózy (Okamoto et al., 2002). Pokud je ho málo dochází k větší pravděpodobnosti vzniku DM2 a s ním spojenou obezitou, protože dochází k IR (kdy buňky nereagují na inzulín a zvyšuje se tím pádem hladina cukru v krvi), která poté také snižuje hladinu adiponektinu (Weyer et al., 2001). Další jeho funkcí je stimulace β -AR v BAT k vyšší aktivitě po chladové aklimaci, což vede k lepší termogenezi (Sun et al., 2020).

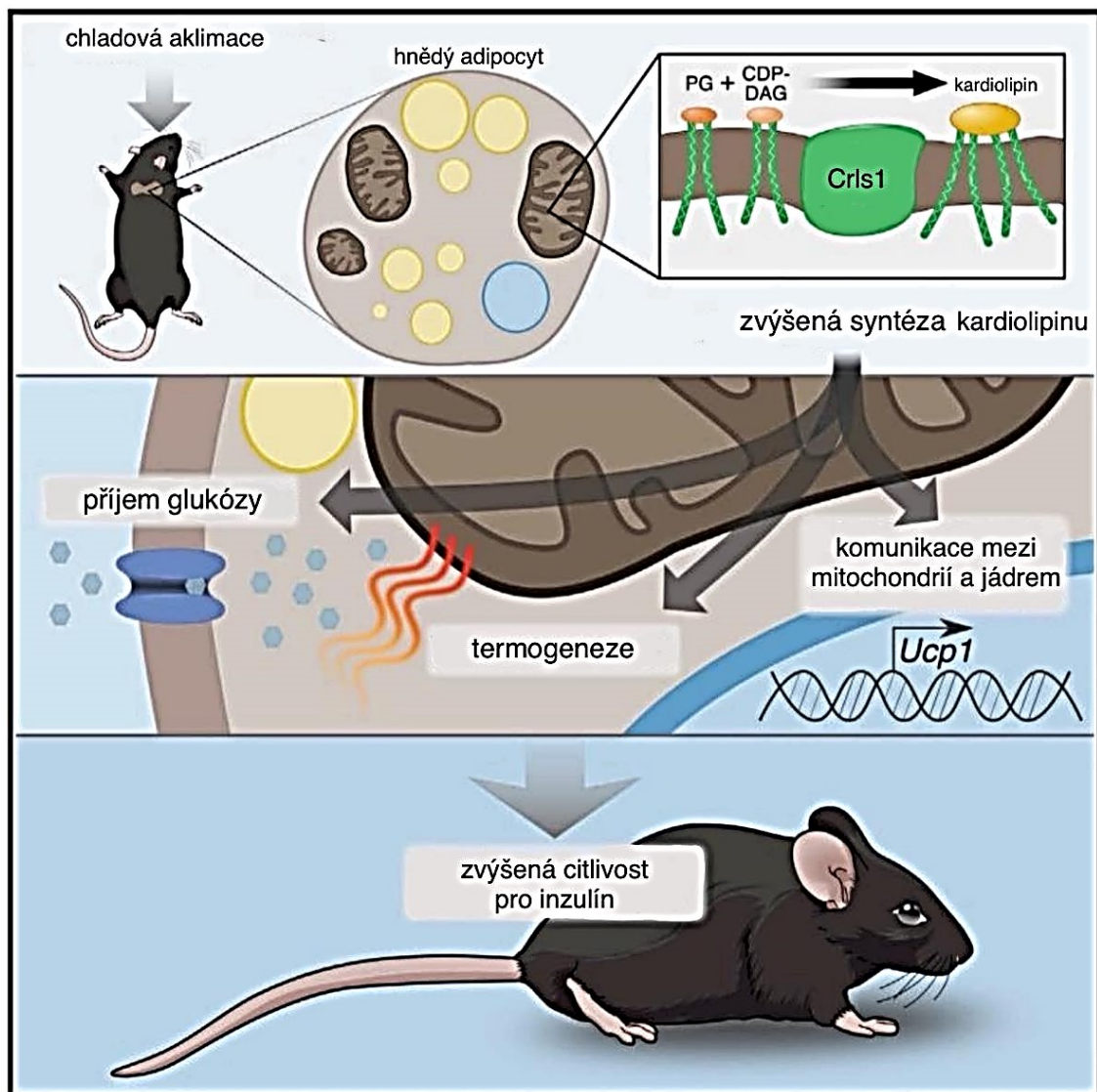
Na druhou stranu, pokud je adiponektinu příliš, dochází k nadměrné expresi jeho receptorů, což snižuje teplotu povrchu těla a expresi markerů jak pro hnědé adipocyty, tak i pro mitochondrie. To se děje jak v BAT, tak i ve WAT, který prošel hnědnutím (Chen et al., 2021), z čehož lze předpokládat, že adiponektin může hrát klíčovou roli i v tomto procesu maturace BAT z WAT (Jo et al., 2021).

3.3. Kardiolipin

Kardiolipin je fosfolipid vyskytující se v dimerní formě a který obsahuje čtyři acylové skupiny s dvěma zápornými náboji. Svůj název získal z tkáně, ze které byl poprvé izolován – hovězí srdce (Pangborn, 1942; *Daum et al., 1985).

Tento fosfolipid je syntetizován v IMM prostřednictvím kardiolipinsyntázy (Crls1), kdy dochází ke spojení cytidin difosfát-diacylglycerolu (CDP-DAG) a fosfatidylglycerolu (PG), přičemž tato syntéza je výrazně indukována v hnědé a béžové tukové tkáni po chladové aklimaci. Jak už bylo napsáno, snížení hladiny kardiolipinu narušuje funkci mitochondrií, ale i termogenezi a příjem glukózy v hnědé a béžové tukové tkáni, což má za následek IR spojenou s obezitou. To bylo potvrzeno ve studii provedené Sustarsicem a spol., kteří uvedli, že po snížení hladiny Crls1 v béžové a hnědé tukové tkáni (pomocí vyřazení genu pro Crls1), došlo ke snížení citlivosti vůči inzulínu této tkáně. To bylo dále podpořeno i zjištěním, kdy při depleci kardiolipinu v hnědých a béžových adipocytech došlo k utlumení vychytávání glukózy z krve do buněk, což způsobilo také IR. Sustarsic a spol. také prokázali, že inzulínovou citlivost lze zvýšit prostřednictvím chladové aklimace, kdy dochází k větší syntéze kardiolipinu díky Crls1. Více molekul kardiolipinu následně vede k netřesové termogenezi, zvýšené transkripci UCP1 v jádře a zvýšeného příjmu glukózy buňkou. Tento zvýšený příjem glukózy je

pak charakteristický zvýšenou citlivostí pro inzulín, takže může docházet ke snižování DM2 a tím i obezitě, protože je glukóza transportována z krve do buněk (viz obr. 8). Díky tomu lze předpokládat, že existuje spojení mezi IR a snížením hladiny CrIs1 v tuku diabetických subjektů, což naznačuje, že biosyntéza kardiolipinu v tukové tkáni by mohla přispívat ke glykemické rovnováze a tím by kardiolipin získal nový terapeutický potenciál v léčbě obezity (Sustarsic et al., 2018).



Obrázek 8 – Souvislost chladové aklimace a inzulínové citlivosti díky kardiolipinu. Při chladové aklimaci dochází ke zvýšené produkci kardiolipinu, což zvyšuje nejenom termogenní funkci BAT ale i příjem glukózy do BAT, čímž dochází ke snížení obezity díky zvýšené inzulínové citlivosti. Upraveno – (Sustarsic et al., 2018)

Nejen snížení hladiny kardiolipinu ale i jeho remodelace narušuje mitochondriální funkci. Toto narušení bylo prokázáno v souvislosti s Barthovým syndromem (BHTS) (Vreken et al., 2000), X-vázanou dědičnou poruchou, která je charakteristická kardiomyopatií, neutropenií (snížený počet neutrofilních granulocytů), skeletální myopatií a abnormálními mitochondriemi v buňkách srdečního svalu (Barth et al., 1983), jejíž nositelé mají intoleranci ke cvičení (Spencer et al., 2011). Příčinou BHTS jsou mutace v genu TAZ pro protein tafazin (Bione et al., 1996), kdy kvůli této mutaci dochází ke zmíněné remodelaci kardiolipinu (Xu et al., 2003). A protože se kardiolipin nachází na IMM, tato remodelace poté narušuje komplexy ETC (Fry et al., 1981), což způsobí nedostatek ATP, které je potřebné pro správnou funkci svalů a dochází právě např. ke kardiomyopatii. Dalším nepříznivým efektem remodelace kardiolipinu je indukce oxidativního stresu (Chen et al., 2008).

3.4. Oxidativní stres a odpřahující protein 2

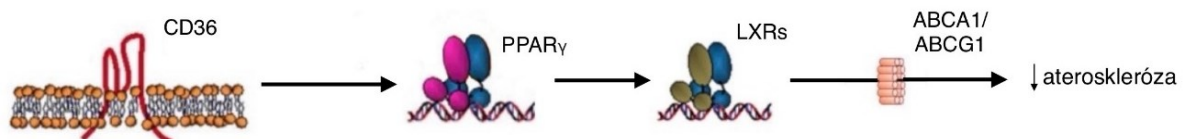
Je obecně známo, že oxidativní stres v podobě ROS, může být pro organismus škodlivý. V roce 2014 bylo zjištěno, že se to týká i BAT, kde oxidativní stres narušuje jeho fyziologickou funkci. To má za následek uvolňování mnoha zánětlivých faktorů a hormonů, které pocházejí právě z hnědých adipocytů a které negativně ovlivňují funkce cílových orgánů, jako jsou srdce a cévy. Toto nakonec může vést k vývoji srdečních a cévních onemocnění (*Lafontan et al., 2014).

Jedním z nepříznivých důsledků produkce ROS je indukce buněčné apoptózy, která byla pozorována na kardiomyocytech po poškození peroxidem vodíku. Při tomto pokusu byly izolované kardiomyocyty z 1-2 dnu starých potkanů vystaveny H₂O₂, což způsobilo indukci buněčné apoptózy, která je charakteristická produkcí dalších molekul ROS v mitochondriích, ztrátou membránového potenciálu na IMM, Ca²⁺ přetížení a zvýšení hladiny proapoptických markerů jako jsou například kaspázy. Pokud ale došlo k transdukcí molekul UCP2 do kardiomyocytů pomocí adenoviru, bylo možné pozorovat sníženou koncentraci jak ROS, tak Ca²⁺ přetížení, potlačování proapoptických kaspáz a zabránění ztráty membránového potenciálu na IMM. Z toho lze usoudit, že zvýšená exprese UCP2 chrání kardiomyocyty před apoptózou (Teshima et al., 2003). Další studie, která dokazuje ochranné účinky UCP2, byla provedena na cévních a ledvinových buňkách, u kterých po podání živin s vysokým obsahem soli

došlo ke zvýšení hladiny soli v jejich cytoplasmě, což zapříčinilo zvýšení hladiny ROS. UCP2 zde zprostředkovává proces autofágie, při kterém dochází k rozkladu poškozených makromolekul, a ne celé buňky, takže si buňka zachovává životaschopnost a je schopna dál vykonávat svoji funkci (Forte et al., 2021).

3.5. Ateroskleróza

Další hrozbou pro kardiovaskulární systém je ateroskleróza. Při ateroskleróze dochází k ukládání lipoproteinů, které nestihly být vychytány z krevního oběhu do buněk. Tímto ukládáním do stěny cév dochází k vytvoření lipidových plátů, které se mohou uvolnit do krevního oběhu, následně ucpat cévu prakticky kdekoliv v těle a tím způsobit trombózu. Pokud k ucpání dojde v srdeční cévě dochází k infarktu myokardu, pokud v mozkové cévě dochází k mrtvici. BAT v kontextu aterosklerózy má příznivé účinky, jelikož ji dokáže předcházet. Zvýšená aktivita BAT urychluje vychytávání lipoproteinů z krevního řečiště, čímž předchází ukládání těchto lipoproteinů do cév a tím i trombóze. Tento proces je spojen se zvýšenou endoteliální propustností a je závislý na lokální aktivitě proteinu z diferenciací skupiny 36 (CD36) (Bartelt et al., 2011; Berbeé et al., 2015; Falk, 2006). Přítomnost, respektive zvýšená exprese CD36, vede k indukci PPAR γ , který dále indukuje jaterní X receptory (LRXs). LRXs potom zvyšují expresi genů ABC transportéru A1 (ABCA1) a ABC transportéru G1 (ABCG1), což stimuluje vtok lipoproteinů z krve do buňky a tím dochází ke zmenšování aterosklerotických plátů ve stěně cév (viz obr. 9) (Chawla et al., 2001).



Obrázek 9 – Vliv CD36 na aterosklerózu. Zvýšení exprese CD36 vede ke snížení aterosklerotických plátů přes PPAR γ , LRXs a ABCA1/ABCG1. Upraveno – (*Maréchal et al., 2018)

4. Hormonální regulace

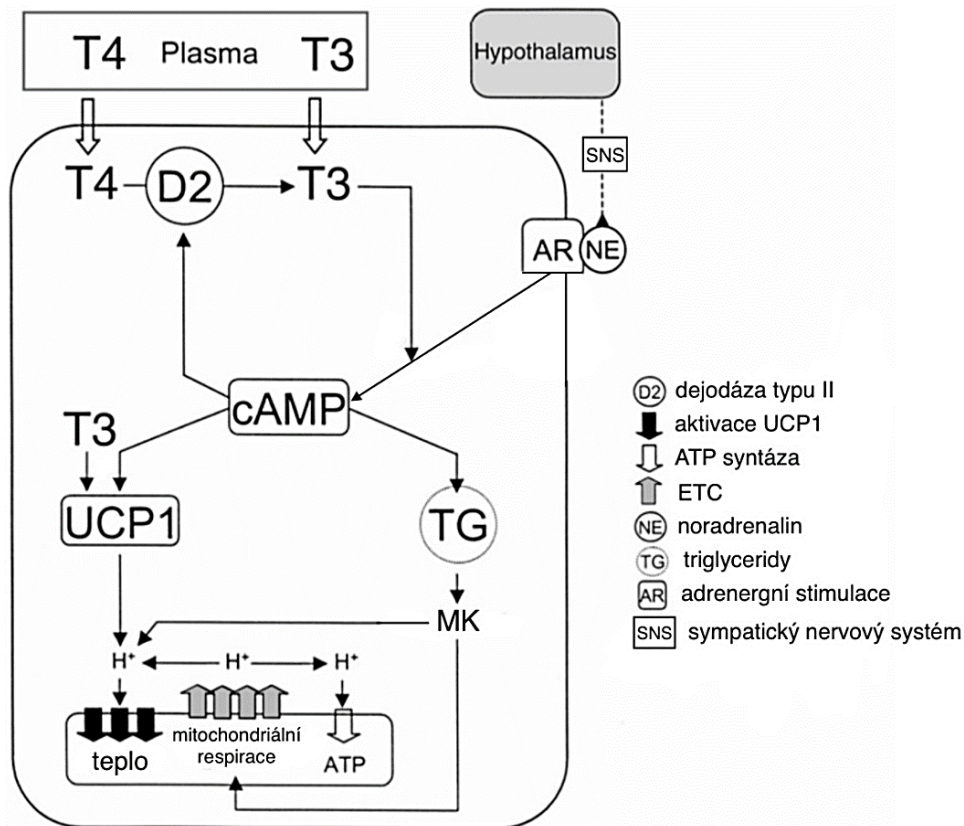
Mimo přímou stimulaci β -AR v BAT např. po chladové aklimaci, dochází ke stimulaci BAT i prostřednictvím hormonů, které hrají v aktivaci BAT důležitou roli. Thyroidní hormony a irisin jsou jedny z mála, které BAT takto ovlivňují, a které v kontextu této práce stojí za zmínku.

4.1. Thyroidní hormony

Thyroidní hormony jsou produkovány štítnou žlázou a mezi nejznámější patří T3 a T4. T4 je aktivován na T3 dejodenázou typu II (D2), což je enzym, který odstraňuje jód z T4 a tím ho činí aktivnějším. Oba dva tyto hormony se vyskytují v plazmě a jsou známé svými nezanedbatelnými účinky na rychlost metabolismu a kardiovaskulární systém (*Warner et al., 2012), přičemž po chladové aklimaci fungují synergicky se SNS a tím pádem i se stimulací BAT (Silva et al., 1983; Silva et al., 1985).

Tyto hormony působí po stimulaci SNS po chladové aklimaci, kdy dochází k uvolnění NE, který dále stimuluje BAT prostřednictvím stimulace β -AR a zvyšuje hladinu cAMP. Zvýšená hladina cAMP poté stimuluje D2, čímž dochází ke konverzi T4 na T3, takže se BAT stává hlavním zdrojem plazmatického T3. Zvýšená hladina T3 poté zpětně působí na BAT, kde prostřednictvím zvyšování hladiny cAMP zvyšuje koncentraci UCP1 anebo hladinu UCP1 zvyšuje přímo, čímž dochází ke zvyšování termogenní funkce BAT. Toto zvyšování termogenní funkce se vyznačuje větší produkcí tepla díky více molekulám UCP1, které odprahují ETC a větší mitochondriální respirací díky větší koncentraci cAMP, které vytváří MK β -oxidací triglyceridů (viz obr. 10) (Silva et al., 1983; Silva et al., 1985; Jesus et al., 2001; Alvarez-Crespo et al., 2016).

Mimo zvyšování termogenní funkce BAT mají thyroidní hormony i úlohu v procesu hnědnutí. Studie, které toto prokázaly se zaměřily jak na T3, tak na T4. První studie se zabývala infuzí T3 do bílých adipocytů, kdy došlo ke zmenšení těchto adipocytů a změně jejich morfologie tak, že se podobala morfologii hnědých adipocytů (Alvarez-Crespo et al., 2016). Druhá studie se zaměřila na T4, kde pozorovali, že zvýšení hladiny T4 korelovalo se zvýšením hladiny markerů hnědých adipocytů v procesu hnědnutí ve WAT (Martínez-Sánchez et al., 2017)



Obrázek 10 – Buňka hnědého adipocytu s vyznačenými mechanismy v cytoplazmě i v mitochondrii. Po stimulaci SNS dochází k produkci T3 a zvýšení termogenní funkce BAT. Upraveno – (Jesus et al., 2001)

4.2. Irisin

Další hormon, který výrazně ovlivňuje BAT a kardiovaskulární systém, je irisin který vzniká z proteinu 5 obsahující doménu fibronektinu typu III (Fndc5). Tento vznik je podmíněn existencí genu Fndc5, jehož struktura se v průběhu maturace na irisin mění. Nejprve je odstraněn signální peptid, díky čemuž protein začne zrát. Dále je proteolyticky štěpen a glykosylován, čímž se uvolní 112 aminokyselinový dlouhý polypeptid neboli hotový irisin (Boström et al., 2012).

Tento protein je ve velké míře uvolňován při pravidelné fyzické aktivitě do krve (Uysal et al., 2018) a díky krevnímu řečišti se irisin dostává do WAT, kde zvyšuje expresi UCP1 až padesátinásobně (i více). To vede ke zvýšené mitochondriální

respiraci a také indukci procesu hnědnutí (Boström et al. 2012). Dále irisin významně zvyšuje hladiny adiponektinu a snižuje produkci superoxidu, který může vyvolat oxidativní stres. Jedny z posledních jeho funkcí jsou zvýšení termogenní funkce tukové tkáně, výrazné zvýšení celkového energetického výdeje organismu (což vede k úbytku hmotnosti) a v neposlední řadě zlepšuje homeostázu glukózy, což zvyšuje odolnost vůči IR (Boström et al., 2012; Ningning et al., 2016).

Irisin má tedy řadu pozitivních účinků na fyzické zdraví, ale v roce 2018 bylo zjištěno, že ovlivňuje i to psychické. Ve studii bylo osmnáct dospělých myších samců umístěno do individuálních klecí s volným přístupem k vodě a krmivu při 12hodinovém světelném cyklu a konstantní pokojové teplotě (22 ± 1 °C). Myši byly rozděleny do dvou skupin, kontrolní a pokusná, přičemž pokusná skupina měla volný přístup k běžeckému kolečku, které se otáčelo dle jejich úsilí. Pokus trval šest týdnů plus jeden první týden na adaptaci. Výsledkem byla zvýšená hladina irisinu v BAT a WAT u pokusné skupiny. Současně se také prokázala velmi silná pozitivní korelace mezi hladinou irisinu ve WAT a nízkým výskytem úzkostlivého chování (Uysal et al., 2018). To dává irisinu velký potenciál k léčbě jak fyzických, tak i psychických obtíží.

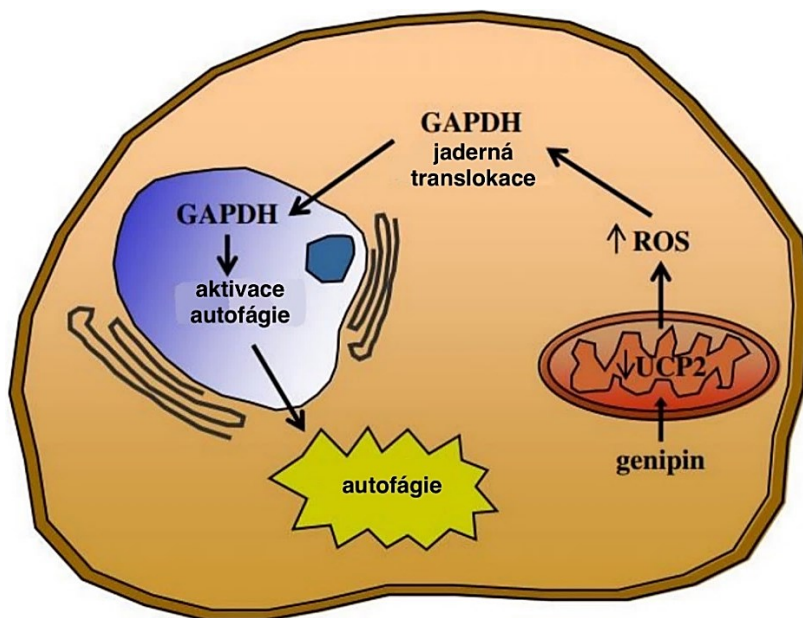
5. Terapeutický potenciál hnědé tukové tkáně

Terapeutický potenciál BAT v souvislosti s kardiovaskulárním systémem, obezitou, a i psychickým zdravím byl již několikrát zmíněn. V poslední době ale dochází ke zjištěním, že BAT dokáže pozitivně ovlivňovat i zbytek organismu například v boji proti rakovině, osteoporóze či dokáže zlepšovat imunitu.

5.1. Rakovina

Odpřahující protein 2 spolu s aktivní BAT hrají důležitou roli v rakovinném bujení. Dle studie Danda a spol., bylo naznačeno, že inhibice UCP2 v nádorových buňkách způsobuje jejich autofáгии. Pokud dojde k inhibici UCP2 pomocí látky zvané genipin (extrakt z rostliny jménem Gardénie jasmínovitá) (Mailloux et al., 2010), dojde k indukci ROS, která pak zapříčiní jadernou translokaci glykolytického enzymu glycerinaldehyd-3-

fosfát dehydrogenázy (GAPDH). GAPDH následně vyvolá autofágii nádorových buněk pankreatu (viz obr. 11). Díky tomu lze předpokládat, že inhibitory UCP2 mohou hrát roli v anti proliferčním mechanismu nádorových buněk a tím zpomalit průběh nádorového bujení (Dando et al., 2013).



Obázek 11 - Anti proliferční mechanismus nádorové buňky zprostředkovaný inhibicí UCP2. Genipin vyvolá inhibici UCP2, což vede ke zvýšené produkci ROS, která zapříčiní jadernou translokaci GAPDH a aktivaci autofágie. Upraveno – (Dando et al., 2013)

To bylo potvrzeno i nedávnou studií, která odhalila, že pokud pacientky s rakovinou měly BAT, která vykazovala aktivitu, došlo ke zlepšení jejich prognózy. Tato studie byla provedena na 79-ti pacientkách ve věku 31 až 82 let s histologicky prokázaným karcinomem prsu. U pacientek, které měly aktivní BAT, byl zjištěn nižší výskyt lymfatických uzlin a vzdálených metastáz než u pacientek s chybějící aktivní BAT. Toto naznačuje, že přítomnost aktivní BAT lze považovat za ukazatel nižší úrovně biologické agresivity (Pace et al., 2020).

5.2. Osteoporóza

Příznivé účinky BAT i v boji proti osteoporóze, a nejen rakovině byly prokázány teprve nedávno, kdy byla provedena studie na myších samcích, která předpokládá spojení mezi BAT a osteogenezí (nárůstem kostní hmoty). Myši byly náhodně

rozděleny do dvou skupin, kdy pokusná skupina byla vystavena teplotě 4 °C, zatímco kontrolní teplotě 23 °C. Pokus trval 28 dní, kdy na konci bylo zjištěno, že dochází ke snížení hladiny osteoklastů u pokusné skupiny, které jsou zodpovědné za úbytek kostní hmoty. Lze tedy předpokládat, že BAT může podporovat osteogenezi a tím zpomalit průběh osteoporózy. Mechanismus není ještě zcela znám, ale předpokládá se, že exosomy a mikroRNA mohou v tomto procesu hrát roli (Du et al., 2022).

5.3. Imunita

Imunomodulační účinky BAT po chladové aklimaci byly objeveny teprve velmi nedávno studií provedenou na dospělých potkanech. Potkaní samci byli umístěni v párech do dobře vystlaných klecí, aby se minimalizoval stres, přičemž měli volný přístup k vodě a potravě při denním cyklu 12/12 světlo/tma. Zvířata byla rozdělena do třech experimentálních skupin, které byly neustále vystaveny teplotě 9 ± 1 °C po dobu 1, 3 a 10 dnů a do jedné kontrolní skupiny, která měla po celou dobu experimentu teplotu 24 ± 1 °C. Studie potvrdila, že chladová aklimace stimuluje imunitní stav, což ji činí prospěšnou v rámci celého organismu a nejenom na úrovni kardiovaskulárního systému (Marvanova et al., 2023).

6. Závěr

V této práci bylo popsáno, že BAT po chladové aklimaci má významný, a hlavně pozitivní vliv na organismus. Výzkumy potvrzují, že tato tkáň hraje klíčovou roli v regulaci tělesné teploty a energetického metabolismu prostřednictvím netřesové termogeneze, což je její primární funkce. Kromě toho studie potvrzují, že stimulace β -AR v BAT je spojena se zlepšenou funkcí cév a metabolismu lipidů a glukózy, což jsou důležité faktory pro snížení rizika kardiovaskulárních a kardiometabolických onemocnění jako jsou například DM2, ateroskleróza nebo IR a s nimi i spojená obezita. Aktivace BAT je spojena i s imunomodulačními účinky, příznivými účinky na psychické zdraví a s bojem proti rakovině, osteoporóze a oxidačním stresem.

Závěrem lze říct, že znalosti, které o BAT víme, se stále prohlubují, a že existuje velký potenciál pro vývoj inovativních léčebných postupů, které by využily právě příznivé účinky BAT v boji proti kardiovaskulárním, kardiometabolickým, nádorovým a dalším onemocněním. Využití potenciálu BAT by mohlo nabídnout nové terapeutické přístupy k léčbě výše zmíněných onemocnění, a i tím snížit jejich prevalenci. Tato oblast výzkumu ale potřebuje další studie, které potvrdí dosud předpokládané účinky BAT a hlavně, které objeví mechanismy působení BAT na různé systémy v organismu.

7. Použitá literatura

* značí citaci sekundární literatury

Alvarez-Crespo, Mayte, Robert I. Csikasz, Noelia Martínez-Sánchez, Carlos Diéguez, Barbara Cannon, Jan Nedergaard, and Miguel López. (2016). Essential Role of UCP1 Modulating the Central Effects of Thyroid Hormones on Energy Balance. *Molecular Metabolism* 5(4):271–82. doi: 10.1016/j.molmet.2016.01.008

Barbatelli, Giorgio, Monika Heinzelmann, Plinio Ferrara, Manrico Morroni, and Saverio Cinti. (1994). Quantitative Evaluations of Gap Junctions in Old Rat Brown Adipose Tissue after Cold Acclimation: A Freeze-Fracture and Ultra-Structural Study. *TISSUE AND CELL* 26(5):667–76.

Bartelt, Alexander, Oliver T. Bruns, Rudolph Reimer, Heinz Hohenberg, Harald Ittrich, Kersten Peldschus, Michael G. Kaul, Ulrich I. Tromsdorf, Horst Weller, Christian Waurisch, Alexander Eychemüller, Philip L. S. M. Gordts, Franz Rinninger, Karoline Bruegelmann, Barbara Freund, Peter Nielsen, Martin Merkel, and Joerg Heeren. (2011). Brown Adipose Tissue Activity Controls Triglyceride Clearance. *Nature Medicine* 17(2):200–205. doi: 10.1038/nm.2297.

Becher, Tobias, Srikanth Palanisamy, Daniel J. Kramer, Mahmoud Eljalby, Sarah J. Marx, Andreas G. Wibmer, Scott D. Butler, Caroline S. Jiang, Roger Vaughan, Heiko Schöder, Allyn Mark, and Paul Cohen. (2021). Brown Adipose Tissue Is Associated with Cardiometabolic Health. *Nature Medicine* 27(1):58–65. doi: 10.1038/s41591-020-1126-7.

Berbeé, Jimmy F. P., Mariëtte R. Boon, P. Padmini S. J. Khedoe, Alexander Bartelt, Christian Schlein, Anna Worthmann, Sander Kooijman, Geerte Hoeke, Isabel M. Mol, Clara John, Caroline Jung, Nadia Vazirpanah, Linda P. J. Brouwers, Philip L. S. M. Gordts, Jeffrey D. Esko, Pieter S. Hiemstra, Louis M. Havekes, Ludger Scheja, Joerg Heeren, and Patrick C. N. Rensen. (2015). Brown Fat Activation Reduces Hypercholesterolaemia and Protects from Atherosclerosis Development. *Nature Communications* 6. doi: 10.1038/ncomms7356.

Bione, Silvia, Patrizia D'Adamo, Elena Maestrini, Agi K. Gedeon, Pieter A. Bolhuis, and Daniela Toniolo. (1996). A Novel X-Linked Gene, G4.5. Is Responsible for Barth Syndrome. *Nature Genetics* 12(4):385–89. doi: 10.1038/ng0496-385.

Boström, Pontus, Jun Wu, Mark P. Jedrychowski, Anisha Korde, Li Ye, James C. Lo, Kyle A. Rasbach, Elisabeth Almer Boström, Jang Hyun Choi, Jonathan Z. Long, Shingo Kajimura, Maria Cristina Zingaretti, Birgitte F. Vind, Hua Tu, Saverio Cinti, Kurt Højlund, Steven P. Gygi, and Bruce M. Spiegelman. (2012). A PGC1- α -Dependent Myokine That Drives Brown-Fat-like Development of White Fat and Thermogenesis'. *Nature* 481(7382):463–68. doi: 10.1038/nature10777.

Bronnikov, Gennady, Josef Houštěk, and Jan Nedergaard. (1992). β -Adrenergic, cAMP-Mediated Stimulation of Proliferation of Brown Fat Cells in Primary Culture: Mediation via B1 but Not via B3 Adrenoceptors. *Journal of Biological Chemistry* 267(3):2006–13. doi: 10.1016/s0021-9258(18)46046-2.

Cassard AM, Bouillaud F, Mattei MG, Hentz E, Raimbault S, Thomas M, and Ricquier D. (1990). The Mitochondrial Uncoupling Protein Gene. Correlation of Exon Structure to Transmembrane Domains. *J Cell Biochem* 43(3):255–64.

Champigny, Odette, Daniel Ricquier, Olivier Blondel, Rachel M. Mayerst, Martyn G. Briscoet, and Brian R. Hollowayt. (1991). β 3-Adrenergic Receptor Stimulation Restores Message and Expression of Brown-Fat Mitochondrial Uncoupling Protein in Adult Dogs. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* 88: 10774–10777

Chawla, Ajay, William A. Boisvert, Chih-Hao Lee, Bryan A. Laffitte, Yaacov Barak, Sean B. Joseph, Debbie Liao, Laszlo Nagy, Peter A. Edwards, Linda K. Curtiss, Ronald M. Evans, and Peter Tontonoz. (2001). A PPARgamma-LXR-ABCA1 Pathway in Macrophages Is Involved in Cholesterol Efflux and Atherogenesis. *Molecular Cell* 7:161–71.

Chen, Shuliang, Quan He, and Miriam L. Greenberg. (2008). Loss of Tafazzin in Yeast Leads to Increased Oxidative Stress during Respiratory Growth. *Molecular Microbiology* 68(4):1061–72. doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06216.x.

Chen, Yu Jen, Chiao Wei Lin, Yu Ju Peng, Chao Wei Huang, Yi Shan Chien, Tzu Hsuan Huang, Pei Xin Liao, Wen Yuan Yang, Mei Hui Wang, Harry J. Mersmann, Shinn Chih Wu, Tai Yuan Chuang, Yuan Yu Lin, Wen Hung Kuo, and Shih Torng Ding. (2021). Overexpression of Adiponectin Receptor 1 Inhibits Brown and Beige Adipose Tissue Activity in Mice. *International Journal of Molecular Sciences* 22(2):1–20. doi: 10.3390/ijms22020906.

*Cinti, Saverio. (2007). The Adipose Organ. Pp. 3–19 in *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. Humana Press.

Clément, Karine, Christian Vaisse, Najiba Lahlou, Sylvie Cabrolk, Veronique Pelloux, Dominique Cassuto, Micheline Gourmelenk, Christian Dina, Jean Chambaz, Jean-Marc Lacorte, Arnaud Basdevant, PierreBougnères, Yves Lebouck, Philippe Froguel, and Bernard Guy-Grand. (1998). A Mutation in the Human Leptin Receptor Gene Causes Obesity and Pituitary Dysfunction. *Nature*. 392

*Coelho, Marisa, Teresa Oliveira, and Ruben Fernandes. (2013). Biochemistry of Adipose Tissue: An Endocrine Organ. *Archives of Medical Science* 9(2):191–200.

*Corrêa, Luís Henrique, Gabriella Simões Heyn, and Kelly Grace Magalhaes. (2019). The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. *Cells* 8(7).

Dando, Ilaria, Claudia Fiorini, Elisa Dalla Pozza, Chiara Padroni, Chiara Costanzo, Marta Palmieri, and Massimo Donadelli. (2013). UCP2 Inhibition Triggers ROS-Dependent Nuclear Translocation of GAPDH and Autophagic Cell Death in Pancreatic Adenocarcinoma Cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1833(3):672–79.

*Daum, Günther, and Susanne E. Horvath. (1985). Lipids of Mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta*. 822:1-42

Du, Jingke, Zihao He, Mingming Xu, Xinhua Qu, Junqi Cui, Shuangyan Zhang, Shuhong Zhang, Hanjun Li, and Zhifeng Yu. (2022). Brown Adipose Tissue Rescues Bone Loss Induced by Cold Exposure. *Frontiers in Endocrinology* 12. doi: 10.3389/fendo.2021.778019.

Falk, Erling. (2006). Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 47(8 SUPPL.).

Fawcett, Don W. (1952). A Comparison of the Histological Organization and Cytochemical Reactions of Brown and White Adipose Tissues. *Journal of Morphology* 90(2):363–405. doi: <https://doi.org/10.1002/jmor.1050900208>.

Fedorenko, Andriy, Polina V. Lishko, and Yuriy Kirichok. (2012). Mechanism of Fatty-Acid-Dependent UCP1 Uncoupling in Brown Fat Mitochondria. *Cell* 151(2):400–413. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.010.

*Fenzl, Anna, and Florian W. Kiefer. (2014). Brown Adipose Tissue and Thermogenesis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* 19(1):25–37.

*Förstermann, Ulrich, and William C. Sessa. (2012). Nitric Oxide Synthases: Regulation and Function. *European Heart Journal* 33(7).

Forte, Maurizio, Franca Bianchi, Maria Cotugno, Simona Marchitti, Rosita Stanzione, Vittorio Maglione, Sebastiano Sciarretta, Valentina Valenti, Roberto Carnevale, Francesco Versaci, Giacomo Frati, Massimo Volpe, and Speranza Rubattu. (2021). An Interplay between UCP2 and ROS Protects Cells from High-Salt-Induced Injury through Autophagy Stimulation. *Cell Death and Disease* 12(10). doi: 10.1038/s41419-021-04188-4.

Fry, M., and D. E. Green. (1981). Cardiolipin Requirement for Electron Transfer in Complex I and III of the Mitochondrial Respiratory Chain. *Journal of Biological Chemistry* 256(4):1874–80. doi: 10.1016/s0021-9258(19)69888-1.

*Giordano, Antonio, Arianna Smorlesi, Andrea Frontini, Giorgio Barbatelli, and Saverio Cinti. (2014). White, Brown and Pink Adipocytes: The Extraordinary Plasticity of the Adipose Organ. *European Journal of Endocrinology* 170(5).

Giordano, Antonio, C. Kay Song, Robert R. Bowers, J. Christopher Ehlen, Andrea Frontini, Saverio Cinti, Timothy J. Bartness, and J. Chris-Topher Ehlen. (2006). White Adipose Tissue Lacks Significant Vagal Innervation and Immunohistochemical Evidence of Parasympathetic Innervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 291:1243–55. doi: 10.1152/ajpregu.00679.2005.-Con.

*Gregoire, Francine M., Cynthia M. Smas, and Sook Sul. (1998). Understanding Adipocyte Differentiation. *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*. 78(3):738-801

Hada, Yusuke, Toshimasa Yamauchi, Hironori Waki, Atsushi Tsuchida, Kazuo Hara, Hirokazu Yago, Osamu Miyazaki, Hiroyuki Ebinuma, and Takashi Kadowaki. (2007). Selective Purification and Characterization of Adiponectin Multimer Species from Human Plasma. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 356(2):487–93. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.03.004.

*Harms, Matthew, and Patrick Seale. (2013). Brown and Beige Fat: Development, Function and Therapeutic Potential. *Nature Medicine* 19(10):1252–63.

Heaton, Juliet M. (1972). The Distribution of Brown Adipose Tissue in the Human. *J. Anat.* 112:35-39

Ingalls, A. M., M. M. Dickie, and G. D. Snell. (1950). Obese, a New Mutation in the House Mouse. *J Hered* 41(12):317–18.

de Jesus, Lucia A., Suzy D. Carvalho, Mirian O. Ribeiro, Mark Schneider, Sung-Woo Kim, John W. Harney, P. Reed Larsen, and Antonio C. Bianco. (2001). The Type 2 Iodothyronine Deiodinase Is Essential for Adaptive Thermogenesis in Brown Adipose Tissue. *Journal of Clinical Investigation* 108(9):1379–85. doi: 10.1172/jci13803.

Jo, Danbi, Yujeong Son, Gwangho Yoon, Juhyun Song, and Oh Yoen Kim. (2021). Role of Adiponectin and Brain Derived Neurotrophic Factor in Metabolic Regulation Involved in Adiposity and Body Fat Browning. *Journal of Clinical Medicine* 10(1):1–16. doi: 10.3390/jcm10010056.

Johnson, P. R., and Jules Hirsch. (1972). Cellularity of Adipose Depots in Six Strains of Genetically Obese Mice. *Journal of Lipid Research* 13:2-11.

*Jokinen, Riikka, Sini Pirnes-Karhu, Kirsi H. Pietiläinen, and Eija Pirinen. (2017). Adipose Tissue NAD⁺-Homeostasis, Sirtuins and Poly(ADP-Ribose) Polymerases - Important Players in Mitochondrial Metabolism and Metabolic Health. *Redox Biology* 12:246–63.

Klingenspor, Martin, Marc Ivemeyer, Herbert Wiesinger, Kirsten Haas, Gerhard Heldmaier, and Rudolf J. Wiesner. (1996). Biogenesis of Thermogenic Mitochondria in Brown Adipose Tissue of Djungarian Hamsters during Cold Adaptation. *Biochem. J.* 316:607-613

*Lafontan, M. (2014). Adipose Tissue and Adipocyte Dysregulation. *Diabetes & Metabolism* 40(1):16–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.08.002>.

*Ledesma, Amalia, Mario García De Lacoba, and Eduardo Rial. (2002). The Mitochondrial Uncoupling Proteins. *Genome Biol* 3.

Lesnefsky, Edward J., Thomas J. Slabe, Maria S. K Stoll, Paul E. Minkler, Charles L. Hoppel, and Charles L. Hoppel Myocar-. (2001). Myocardial Ischemia Selectively Depletes Cardiolipin in Rabbit Heart Subsarcolemmal Mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 280:2770-2778

Liu, Dianxin, Marica Bordicchia, Chaoying Zhang, Huafeng Fang, Wan Wei, Jian Liang Li, Adilson Guilherme, Kalyani Guntur, Michael P. Czech, and Sheila Collins. (2016). Activation of MTORC1 Is Essential for β -Adrenergic Stimulation of Adipose Browning. *Journal of Clinical Investigation* 126(5):1704–16. doi: 10.1172/JCI83532.

*Lo, Kinyui Alice, and Lei Sun. (2013). Turning WAT into BAT: A Review on Regulators Controlling the Browning of White Adipocytes. *Bioscience Reports* 33(5):711–19.

Mailloux, Ryan J., Cyril Nii Klu Adjeitey, and Mary Ellen Harper. (2010). Genipin-Induced Inhibition of Uncoupling Protein-2 Sensitizes Drug-Resistant Cancer Cells to Cytotoxic Agents. *PLoS ONE* 5(10). doi: 10.1371/journal.pone.0013289.

*Maréchal, Loïze, Maximilien Laviolette, Amélie Rodrigue-Way, Baly Sow, Michèle Brochu, Véronique Caron, and André Tremblay. (2018). The CD36-PPAR γ Pathway in Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 19(5).

van Marken Lichtenbelt, Wouter D., Joost W. Vanhomerig, Nanda M. Smulders, Jamie M. A. F. L. Drossaerts, Gerrit J. Kemerink, Nicole D. Bouvy, Patrick Schrauwen, and G. J. Jaap Teule. (2009). Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *New England Journal of Medicine* 360(15):1500–1508. doi: 10.1056/NEJMoa0808718.

Martínez-Sánchez, Noelia, José M. Moreno-Navarrete, Cristina Contreras, Eva Rial-Pensado, Johan Fernø, Rubén Nogueiras, Carlos Diéguez, José Manuel Fernández-Real, and Miguel López. (2017). Thyroid Hormones Induce Browning of White Fat. *Journal of Endocrinology* 232(2):351–62. doi: 10.1530/JOE-16-0425.

Marvanova, Aneta, Petr Kasik, Barbara Elsnicova, Veronika Tibenska, František Galatik, Daniela Hornikova, Veronika Zvolška, Pavel Vebr, Petr Vodicka, Lucie Hejnova, Petr Matous, Barbara Szeiff Bacova, Matus Sykora, Jiri Novotny, Jiri Neuzil, Frantisek Kolar, Olga Novakova, and Jitka M. Zurmanova. (2023). Continuous Short-Term Acclimation to Moderate Cold Elicits Cardioprotection in Rats, and Alters β -Adrenergic Signaling and Immune Status. *Scientific Reports* 13(1). doi: 10.1038/s41598-023-44205-4.

De Matteis, Rita, Marcia Cristina Zingaretti, Incoronata Murano, Alessandra Vitali, Andrea Frontini, Ioanis Giannulis, Giorgio Barbatelli, Francesco Marcucci, Marica Bordicchia, Riccardo Sarzani, Elio Raviola, and Saverio Cinti. (2009). In Vivo Physiological Transdifferentiation of Adult Adipose Cells. *Stem Cells* 27(11):2761–68. doi: 10.1002/stem.197.

*Nedergaard, Jan, Tore Bengtsson, and Barbara Cannon. (2011). New Powers of Brown Fat: Fighting the Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism* 13(3):238–40.

Ningning, Hou, Liu Yihui, Han Fang, Wang Di, Hou Xiaoshuang, Hou Shuting, and Sun Xiaodong. (2016). Irisin Improves Perivascular Adipose Tissue Dysfunction via Regulation of the Heme Oxygenase-1/Adiponectin Axis in Diet-Induced Obese Mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 99:188–96.

Okamoto, Yoshihisa, Shinji Kihara, Noriyuki Ouchi, Makoto Nishida, Yukio Arita, Masahiro Kumada, Koji Ohashi, Naohiko Sakai, Ichihiro Shimomura, Hideki Kobayashi, Naoki Terasaka, Toshimori Inaba, Tohru Funahashi, and Yuji Matsuzawa. (2002). Adiponectin Reduces Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Circulation* 106(22):2767–70. doi: 10.1161/01.CIR.0000042707.50032.19.

*P. Jezek et Kd. Garlid. (1998). MAMMALIAN MITOCHONDRIAL UNCOUPLING PROTEINS. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 30(11):1163–68.

Pace, Leonardo, Emanuele Nicolai, Luca Basso, Nunzia Garbino, Andrea Soricelli, and Marco Salvatore. (2020). Brown Adipose Tissue in Breast Cancer Evaluated by [18F] FDG-PET/CT. *Molecular Imaging and Biology* 22(4):1111–15. doi: 10.1007/s11307-020-01482-z.

Pangborn, Mary C. (1942). ISOLATION AND PURIFICATION OF A SEROLOGICALLY ACTIVE PHOSPHOLIPID FROM BEEF HEART. *Journal of Biological Chemistry* 143(1):247–56. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)72683-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)72683-5).

Pere Puigserver, Zhidan Wu, Cheol Won Park, Reed Graves, Margaret Wright, and Bruce M. Spiegelman. (1998). A Cold-Inducible Coactivator of Nuclear Receptors to Adaptive Thermogenesis. *Cell* 92:829–39.

P.G. Barth H.R. Scholte J.A. Berden J.M. Van Der Klei-Van Moorsel I.E.M. Luyt-Houwen E.Th. Van'T Veer-Korthof J.J. Van Der Harten M.A. Sobotka-Plojhar. (1983). An X-Linked Mitochondrial Disease Affecting Cardiac Muscle, Skeletal Muscle and Neutrophil Leucocytes. *Journal of the Neurological Sciences* 62(1–3):327–55.

RE, Smith. (1961). Thermogenic Activity of the Hibernating Gland in the Cold-Acclimated Rat. *Physiologist* 4:113.

*Reyes-Farias, Marjorie, Julia Fos-Domenech, Dolors Serra, Laura Herrero, and David Sánchez-Infantes. (2021). White Adipose Tissue Dysfunction in Obesity and Aging. *Biochemical Pharmacology* 192.

Ricquier, Daniel, li Jean-Pierre BARLET, Jean-Michel Garel, Michele Combes-george, and Maurice P. Dubois. (1983). An Immunological Study of the Uncoupling Protein of Brown Adipose Tissue Mitochondria. *Biochem. J.* 210:859-866

Roberts, Lee D. (2015). Does Inorganic Nitrate Say No to Obesity by Browning White Adipose Tissue? *Adipocyte* 4(4):311–14. doi: 10.1080/21623945.2015.1005525.

*Robinson, Neal C. (1993). Functional Binding of Cardiolipin to Cytochrome c Oxidase. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* 25(2):153-163. doi: 10.1007/BF00762857.

*Rothwell, Nancy J., and Michael J. Stock. (1979). A Role for Brown Adipose Tissue in Diet-Induced Thermogenesis. *Nature* 281(5726):31–35. doi: 10.1038/281031a0.

Rudic, Radu Daniel, Edward G. Shesely, Nobuyo Maeda, Oliver Smithies, Steven S. Segal, and William C. Sessa. (1998). Endothelium-Derived NO in Vascular Remodeling Rapid Publication Direct Evidence for the Importance of Endothelium-Derived Nitric Oxide in Vascular Remodeling. *J. Clin. Invest.* 101(4):731-736

Saha, Shyamal Kumar, and Akihiro Kuroshima. (2000). Nitric Oxide and Thermogenic Function of Brown Adipose Tissue in Rats. *Japanese Journal of Physiology* 50(3):337–42.

- *Saito, Masayuki, Mami Matsushita, Takeshi Yoneshiro, and Yuko Okamatsu-Ogura. (2020). Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Frontiers in Endocrinology* 11.
- Scherer, Philipp E., Suzanne Williams, Michael Fogliano, Giulia Baldini, and Harvey F. Lodish. (1995). A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry* 270(45):26746–49. doi: 10.1074/jbc.270.45.26746.
- Sclafani, Anthony, and Deleri Springer. (1976). Dietary Obesity in Adult Rats Similarities to Hypothalamic and Human Obesity Syndromes. *Physiology & Behavior* 17:461–71.
- Seale, Patrick, Bryan Bjork, Wenli Yang, Shingo Kajimura, Sherry Chin, Shihuan Kuang, Anthony Scimè, Srikrupa Devarakonda, Heather M. Conroe, Hediye Erdjument-Bromage, Paul Tempst, Michael A. Rudnicki, David R. Beier, and Bruce M. Spiegelman. (2008). PRDM16 Controls a Brown Fat/Skeletal Muscle Switch. *Nature* 454(7207):961–67. doi: 10.1038/nature07182.
- Seale, Patrick, Shingo Kajimura, Wenli Yang, Sherry Chin, Lindsay M. Rohas, Marc Uldry, Geneviève Tavernier, Dominique Langin, and Bruce M. Spiegelman. (2007). Transcriptional Control of Brown Fat Determination by PRDM16. *Cell Metabolism* 6(1):38–54. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.001.
- Shogo Wada, and Zoltan Arany. (2017). Adipose Tissue Browning: MTOR Branches Out. *CELL CYCLE* 16(6):493–94. doi: 10.1101/gad.287953.116.
- Silva, J. E., and P. R. Larsen. (1983). Adrenergic Activation of Triiodothyronine Production in Brown Adipose Tissue. *Nature* 305(5936):712–13. doi: 10.1038/305712a0.
- Silva, J. E., and P. R. Larsen. (1985). Potential of Brown Adipose Tissue Type 11 Thyroxine 5'-Deiodinase as a Local and Systemic Source of Triiodothyronine in Rats. *J. Clin. Invest.* 76:2296–2305.
- Smith, Robert E. (1964). Brown Fat in the Rat: Adaptive Changes in Cold. *Helgoländer Wissenschaftliche Meeresuntersuchungen* 9(1):187–96. doi: 10.1007/BF01610032.
- Smith-Kirwin, Susan M., Darlise M. O'Connor, Jennifer Johnston, Elizabeth de Lancy, Sandra G. Hassink, and Vicky L. Funanage. (1998). Leptin Expression in Human Mammary Epithelial Cells and Breast Milk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83(5):1810. doi: 10.1210/jcem.83.5.4952.
- Spencer, Carolyn T., Barry J. Byrne, Randall M. Bryant, Renee Margossian, Melissa Maisenbacher, Petar Breitenger, Paul B. Benni, Sharon Redfearn, Edward Marcus, and W. Todd Cade. (2011). Impaired Cardiac Reserve and Severely Diminished Skeletal Muscle O₂ Utilization Mediate Exercise Intolerance in Barth Syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:2122–29. doi: 10.1152/ajpheart.00479.2010.-Barth.
- Sun, Lijuan, Jianhua Yan, Hui Jen Goh, Priya Govindharajulu, Sanjay Verma, Navin Michael, Suresh Anand Sadananthan, Christiani Jeyakumar Henry, S. Sendhil Velan, and Melvin Khee Shing Leow. (2020). Fibroblast Growth Factor-21, Leptin, and Adiponectin Responses to Acute Cold-Induced Brown

Adipose Tissue Activation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 105(3). doi: 10.1210/clinem/dgaa005.

Sustarsic, Elahu G., Tao Ma, Matthew D. Lynes, Michael Larsen, Iuliia Karavaeva, Jesper F. Havelund, Carsten H. Nielsen, Mark P. Jedrychowski, Marta Moreno-Torres, Morten Lundh, Kaja Plucinska, Naja Z. Jespersen, Trisha J. Grevenkoed, Barbara Kramar, Julia Peics, Jakob B. Hansen, Farnaz Shamsi, Isabel Forss, Ditte Neess, Susanne Keipert, Jianing Wang, Katharina Stohlmann, Ivan Brandslund, Cramer Christensen, Marit E. Jørgensen, Allan Linneberg, Oluf Pedersen, Michael A. Kiebish, Klaus Qvortrup, Xianlin Han, Bente Klarlund Pedersen, Martin Jastroch, Susanne Mandrup, Andreas Kjær, Steven P. Gygi, Torben Hansen, Matthew P. Gillum, Niels Grarup, Brice Emanuelli, Søren Nielsen, Camilla Scheele, Yu Hua Tseng, Nils J. Færgeman, and Zachary Gerhart-Hines. (2018). Cardiolipin Synthesis in Brown and Beige Fat Mitochondria Is Essential for Systemic Energy Homeostasis. *Cell Metabolism* 28(1):159-174.e11. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.003.

Teshima, Yasushi, Masaharu Akao, Steven P. Jones, and Eduardo Marbán. (2003). Uncoupling Protein-2 Overexpression Inhibits Mitochondrial Death Pathway in Cardiomyocytes. *Circulation Research* 93(3):192–200. doi: 10.1161/01.RES.0000085581.60197.4D.

The GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine* 377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.

Trayhurn, Paul, Jacqueline S. Duncan, and D. Vernon RAYNER. (1995). Acute Cold-Induced Suppression of Ob (Obese) Gene Expression in White Adipose Tissue of Mice: Mediation by the Sympathetic System. *Biochem. J.* 311:729-733

Uysal, Nazan, Oguz Yuksel, Servet Kizildag, Zeynep Yuce, Hikmet Gumus, Asli Karakilic, Guven Guvendi, Basar Koc, Sevim Kandis, and Mehmet Ates. (2018). Regular Aerobic Exercise Correlates with Reduced Anxiety and Increased Levels of Irisin in Brain and White Adipose Tissue. *Neuroscience Letters* 676:92–97. doi: 10.1016/j.neulet.2018.04.023.

Vernochet, Cecile, Sidney B. Peres, Kathryn E. Davis, Meghan E. McDonald, Li Qiang, Hong Wang, Philipp E. Scherer, and Stephen R. Farmer. (2009). C/EBP α and the Corepressors CtBP1 and CtBP2 Regulate Repression of Select Visceral White Adipose Genes during Induction of the Brown Phenotype in White Adipocytes by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonists. *Molecular and Cellular Biology* 29(17):4714–28. doi: 10.1128/mcb.01899-08.

Vreken, Peter, Fredoen Valianpour, Leo G. Nijtmans, Les A. Grivell, Barbara Plecko, Ronald J. A. Wanders, and Peter G. Barth. (2000). Defective Remodeling of Cardiolipin and Phosphatidylglycerol in Barth Syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 279(2):378–82. doi: 10.1006/bbrc.2000.3952.

Wada Shogo, Arany Zoltan. (2017). Adipose tissue browning: mTOR branches out. *Cell Cycle*. 16(6):493-494. doi: 10.1080/15384101.2017.1285634.

*Warner, Amy, and Jens Mittag. (2012). Thyroid Hormone and the Central Control of Homeostasis. *Journal of Molecular Endocrinology* 49(1).

Weyer, Christian, Antonio P. Tataranni, Sachiyo Tanaka, Tohru Funahashi, Kikuko Hotta, Yuji Matsuzawa, and Richard E. Pratley. (2001). Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *Clinical Diabetes and Nutrition Section*. 86(5):1930-1935. doi: 10.1210/jcem.86.5.7463.

Wu, Jun, Pontus Boström, Lauren M. Sparks, Li Ye, Jang Hyun Choi, An Hoa Giang, Melin Khandekar, Kirsi A. Virtanen, Pirjo Nuutila, Gert Schaart, Kexin Huang, Hua Tu, Wouter D. Van Marken Lichtenbelt, Joris Hoeks, Sven Enerbäck, Patrick Schrauwen, and Bruce M. Spiegelman. (2012). Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell* 150(2):366–76. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.

Xu, Yang, Richard I. Kelley, Thomas J. J. Blanck, and Michael Schlame. (2003). Remodeling of Cardiolipin by Phospholipid Transacylation. *Journal of Biological Chemistry* 278(51):51380–85. doi: 10.1074/jbc.M307382200.

Yoshida, Yohko, Ippei Shimizu, Atsuhiko Shimada, Keita Nakahara, Sachiko Yanagisawa, Minoru Kubo, Shinji Fukuda, Chiharu Ishii, Hiromitsu Yamamoto, Takamasa Ishikawa, Kuniyuki Kano, Junken Aoki, Goro Katsuomi, Masayoshi Suda, Kazuyuki Ozaki, Yutaka Yoshida, Shujiro Okuda, Shigeo Ohta, Shiki Okamoto, Yasuhiko Minokoshi, Kanako Oda, Toshikuni Sasaoka, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Yoshiaki Kubota, Norihiko Yoshimura, Shingo Kajimura, Maria Zuriaga, Kenneth Walsh, Tomoyoshi Soga, and Tohru Minamino. (2022). Brown Adipose Tissue Dysfunction Promotes Heart Failure via a Trimethylamine N-Oxide-Dependent Mechanism. *Scientific Reports* 12(1). doi: 10.1038/s41598-022-19245-x.

Zhang, Yiyang, Ricardo Proenca, Margherita Maffei, Marisa Barone, Lori Leopold, and Jeffrey M. Friedman. (1994). Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature* 372(6505):425–32. doi: 10.1038/372425a0.

Zhidan Wu, Pere Puigserver, Ulf Andersson, Chenyu Zhang, Guillaume Adelmant, Vamsi Mootha, Amy Troy, Saverio Cinti, Bradford Lowell, Richard C. Scarpulla, and Bruce M. Spiegelman. (1999). Mechanisms Controlling Mitochondrial Biogenesis and Respiration through the Thermogenic Coactivator PGC-1. *Cell*. 98(1): 115-124. doi: doi:10.1016/S0092-8674(00)80611-X.