

Hnědá tuková tkáň: tuk, který pálí tuk

V křídové části tohoto čísla *Živy* najdete na str. 168–169 článek pojednávající o významu „klasické“, tzv. bílé tukové tkáně – bohatě napěchované zásobními lipidy, které jí dodávají typickou nažloutlou barvu. Vedle ní se však u savců vyskytuje hnědá tuková tkáň, která se od té bílé liší morfologií i funkcí. Slouží primárně k produkci tepla a udržování stálé tělesné teploty. Její schopnost uvolňovat velké množství energie budí pozornost výzkumníků pro svůj potenciál přispět k boji s obezitou a metabolickým syndromem.

Boj s chladem

Předkové dnešních savců byla malá zvířata žijící ve stínu dinosaurů. Již tehdy si patrně savci udržovali poměrně vysokou stálou tělesnou teplotu kolem 37 °C. Potřebovali k tomu dobrou tepelnou izolaci (jakou jim poskytla srst, případně vrstvy podkožního bílého tuku) a také zdroj tepla. Teplo se přirozeně uvolňuje při normálním provozu organismu. Toto v zásadě odpadové teplo např. stačí k tomu, aby se lehce oblečený člověk cítil komfortně v prostředí o teplotě zhruba 20 °C (říkáme, že 20 °C je pro lehce oblečeného člověka termoneutrální teplotou). Při nižších teplotách sáhneme po teplejším oblečení, abychom snížili tepelné ztráty, nebo začneme teplo produkovat cíleně.

Nejnámějším způsobem produkce tepla je svalová činnost. Energie uvolněná spalováním sacharidů a lipidů je ve svalu využívána mimo jiné pro konání svalové práce. Převody energie v rámci buňky ale neprobíhají s dokonalou účinností a část energie se proto při práci ztrácí ve formě tepla, které v podstatě mimoděk zahřívá organismus. Během práce svalů tak vzniká teplo, a naopak produkce většího množství tepla svalem vyžaduje svalovou práci. Proto se při intenzivní práci nevyhnutelně přehříváme a cennou energii ztrácíme třeba pocením, zatímco v chladu se naprázdno třese, abychom se zahřáli.

Práce je ovšem spojena se svalovou únavou. Pro organismy, které jsou nízkým teplotám vystavovány dlouhodobě, by tak byl svalový třes značně nepohodlný a vyčerpávající. Do problémů se dostávají zejména drobní savci, kteří mají velmi nízký poměr tělesného objemu, produkujícího teplo, a povrchu těla, kterým se teplo ztrácí (viz také pracovní list na webových stránkách *Živy*). Např. termoneutrální teplota pro organismus velikosti myši je celých 30 °C – při jakékoli nižší teplotě musí myš teplo aktivně vyrábět. V podmínkách mírného klimatického pásu by se tak myši záhy „utrásly“, kdyby měly spoléhat jen na třesovou termogenezi. Naštěstí se u savců vyvinuly i mechanismy netřesové termogeneze, za které je z velké míry odpovědná právě hnědá tuková tkáň. Díky ní mohou i malí savci osídlovat nehostinná prostředí a процитat z hibernace trvající řadu týdnů. Hnědý tuk drobných druhohorních prasavců mohl také představovat rozhodující evoluční výhodu v okamžiku, kdy jiné organismy začaly na konci křídly podléhat klimatickým změnám (možná spojeným s pádem asteroidu).

Mitochondrie a hospodaření s energií

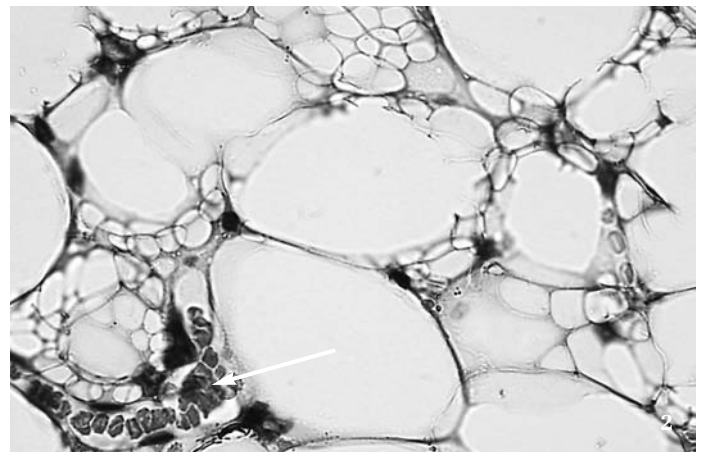
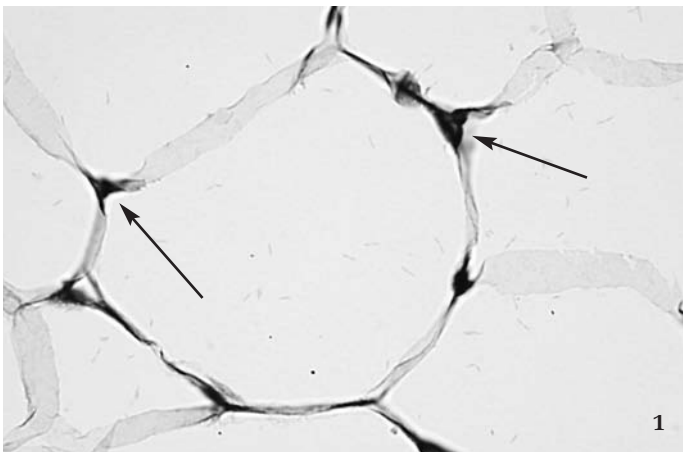
Jak bylo zmíněno, produkce tepla je větší, než bychom chtěli, ale nevyhnutelným vedlejším produktem nezbytných chemických

reakcí. Sacharidy, lipidy a v menší míře i proteiny jsou v buňkách oxidovány s cílem uložit výslednou energii do podoby energeticky bohatých vazeb v molekule adenosintrifosfátu (ATP), které pak mohou být využity k pohonu dalších procesů v buňce (např. k výše probírané svalové práci).

Závěrečné kroky spalování sacharidů i lipidů spojené s produkcí většiny ATP probíhají ve specializovaných buněčných organelách – mitochondriích. Výroba ATP je zde s oxidací živin pevně spřažena prostřednictvím elektrochemického potenciálu na vnitřní mitochondriální membráně. Tento potenciál vzniká pumpováním protonů ven z mitochondrie. Jako pumpy zde slouží jednotlivé proteinové komplexy dýchacího řetězce ve vnitřní mitochondriální membráně, přes něž protéká proud elektronů generovaný oxidací živin. Protony mají tendenci dostat se zpět do nitra mitochondrie. Membrána je pro ně neprostopupná, takže musejí využít proteinové kanály nebo přenašeče. Ve většině buněk protony procházejí zpět do mitochondrie kanálem v komplexu ATP syntázy (též zvané komplex V). Díky proudu protonů pak ATP syntáza vytváří ATP. Je-li spotřeba ATP různými buněčnými procesy příliš pomalá, dojde k hromadění ATP, enzymatický komplex ATP syntáza se zastaví a protony se nemohou dostat zpět do mitochondrie. Tím se zbrzdí i oxidace živin, která celý proces pohání. Produkce tepla je tak většinou limitována kapacitami ke spotřebě ATP.

To ale neplatí pro hnědou tukovou tkáň, v jejích mitochondriích je oxidace živin „odpřažena“ od produkce ATP. Mitochondriální membrána obsahuje velice málo komplexů ATP syntázy, zato se v ní nachází unikátní proteinový kanál UCP1 (uncoupling protein 1 – odpřahovací protein 1), který v otevřeném stavu odpřahuje dýchací řetězec od produkce ATP právě tím, že

1 a 2 Histologický snímek podkožní tukové tkáně myši chované v termoneutrální teplotě (obr. 1) a v chladu (2). Na prvním snímku velké uniloculární tukové buňky – adipocyty, na druhém se objevují menší tukové kapénky – dochází k hnědnutí. Tmavě hematoxylín – jádra; světle šedě eozin – cytoplazma (viz šipky vlevo), hlavně erytrocyty; neobarvené – tukové kapénky. Navíc je zde vidět několik cév s červenými krvinkami (označených bílou šipkou vpravo). Barevné verze obr. 1 a 2 zařazeny na webu *Živy*. Snímky K. Bardové



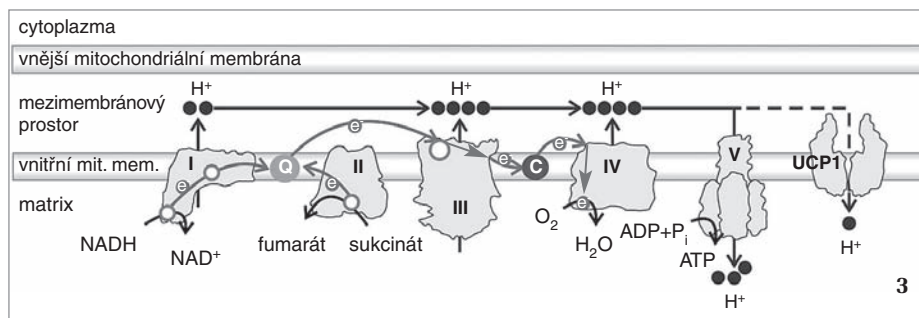
propouští protony přes membránu a ty tak nemusejí čekat na průchod ATP syntázou.

Za normálních okolností je UCP1 zavřený. Otevírá se v přítomnosti volných mastných kyselin. Vyhodnotí-li mozek, že je záhodno začít produkovat teplo, vyšle prostřednictvím sympatického nervstva signál do hnědé tukové tkáně. Na nervových zakončeních dochází k výlevu noradrenalinu, který stimuluje adrenergní receptory tukových buněk (zejména beta3 adrenergní receptory). Podobně jako v bílé tukové tkáni, i tady spouští adrenergní stimulace lipolýzu. Z tukových kapének se uvolňují mastné kyseliny a jsou spalovány v mitochondriích. Spalování může běžet naplno, bez omezení pomalou ATP syntázou, protože mastné kyseliny zároveň otevírají UCP1. Kromě vlastních zásob začne hnědá tuková tkáň přijímat i mnoho glukózy a mastných kyselin z krve. Ačkoli hnědý tuk představuje zpravidla jen velmi malý tělesný orgán, může mít jeho aktivita dalekosáhlé dopady na celotělový energetický výdej, glykémii i hladinu lipidů v krvi.

Různé odstíny hnědí

Hnědá tuková tkáň tedy ve svých mitochondriích obsahuje speciální protein, který jí umožňuje odpřažené spalování živin. Kromě toho má k rychlé a masivní termogenezi řadu morfologických uzpůsobení. Přísun lipidů, glukózy i kyslíku je zajištěn bohatým cévním zásobením. Hojně prokvený je spolu se zvýšeným počtem mitochondrií (obsahujících cytochromy s navázaným železem) odpovědné za typicky hnědavou barvu tkáně (také umožňuje rychlý transport tepla do těla). Dále jsou oproti bílému tuku hnědé adipocyty schopné nastartovat lipolýzu v masivnějším měřítku, protože zpravidla obsahují řadu menších tukových kapének (jsou multilokulární), čímž se zvětšuje jejich povrch přítupný lipolytickým enzymům.

Největší depot hnědého tuku se u hladavců nachází v mezilopatkové oblasti. Tato tkáň pravděpodobně ontogeneticky vzniká z podobných buněk jako myocyty kosterního svalu (tedy druhého klíčového termogenního orgánu). Bílá a hnědá tuková tkáň se však nemusejí vždy odlišovat tak zřetelně, jak jsme si zatím nastínili. Ve skutečnosti mezi oběma typy adipocytů existuje kontinuum přechodných forem. Pokud např. laboratorní hladavci žijí dlouhodobě v tepelném komfortu termoneutralní zóny, nepotřebná hnědá tuková tkáň postupně bělá (whitening) – četné drobné tukové kapénky se slévají do jedné velké a klesá množství mitochondrií i UCP1. Ocitne-li se naopak myš na delší dobu ve výrazně chladnějším prostředí, začínou se morfologicky hnědé adipocyty (včetně UCP1) objevovat i v jinak bílých tukových depech, např. v podkoží (hnědnutí – browning). Takové tukové buňky stojící kdesi mezi hnědými a bílými adipocyty označujeme za béžové, tedy na pomezí obou odstínů, nebo též anglickým zkratkovým slovem brite (z brown-in-white). Není dosud zcela jednoznačně prokázáno, zda mohou bílé adipocyty volně přecházet v hnědé (jakýmsi procesem „transdiferenciace“), nebo zda jde vždy o speciální oddělenou buněčnou populaci, která však začne být nápadná teprve po stimulaci, např. chladem.



Hnědý tuk u člověka: naděje i zklamání

Hnědá tuková tkáň, soustředěná mimo jiné v mezilopatkové oblasti (jak jsme zvyklí od hladavců), je klíčová i pro přežití lidských novorozenců. Postupně však dítě roste, zvyšuje se jeho fyzická aktivita, klesají tepelné ztráty a svaly získávají schopnost plně dorovnávat občasný nedostatek tepla třesem. Tím klesá stimulace hnědých dep a adipocyty bělají. Donesla se mělo za to, že dospělí lidé jsou už hnědého tuku zcela prostí. V r. 2009 však vzbudilo velkou pozornost několik studií ukazujících přítomnost aktivního hnědého tuku u dospělých jedinců. Při použití pozitronové emisní tomografie stačilo vystavit pacienty mírnému chladu a už se začaly objevovat nápadně metabolicky aktivní struktury zejména v okolí páteře, aorty a klíčních kostí. Dodnes pokračuje debata, zda je obdobou tohoto lidského hnědého tuku u myši spíše hnědá nebo béžová tuková tkáň – a která z těchto tkání tedy představuje lepší model pro studium lidské termogeneze.

Odhalení hnědého tuku u dospělých vedlo k vzrůstajícímu zájmu široké odborné veřejnosti včetně farmaceutických společností. Pokud se totiž v těle dospělých lidí vyskytuje tkáň schopná prakticky nemezeně spalovat obrovské množství lipidů i glukózy, mohla by její aktivace významně ovlivnit energetickou bilanci a napomoci v boji s obezitou a příbuznými onemocněními. Pravidelný chladový stres však není příliš lákavým terapeutickým nástrojem. Pozornost se proto zaměřuje spíše na výzkum látek s potenciálem zvyšovat množství UCP1 v existujícím hnědém tuku a zejména pak způsobovat hnědnutí další bílé tukové tkáně. Podobné vlastnosti byly v průběhu poslední dekády připsány celé řadě molekul, zda se však některá z nich vyvine v příští pilulku proti obezitě, je značně nejisté. I kdyby se podařilo farmakologicky zvýšit energetický výdej pomocí otevření UCP1, lze očekávat, že doprovodným efektem bude zvýšený pocit hladu, který, bude-li ukojen, příznivé dopady na tělesnou hmotnost přinejmenším částečně neutralizuje.

Přesto naděje přetrvává. Léky proti obezitě pracující na podobném principu už na trhu jednou byly. Ve 30. letech 20. století byl u pracovníků některých muničních skladů zaznamenán pokles hmotnosti a přehřívání těla. Dělo se tak kvůli působení dinitrofenolu používaného v explozivních směsích. Dinitrofenol neovlivňuje UCP1, ale umožňuje přímý přenos protonů přes mitochondriální membránu ve všech tkáních. Nová látka proti obezitě pak byla skutečně po nějakou dobu užívána v klinické praxi, než byla stažena pro fatální riziko předávkování a neblahé vedlejší účinky především na srdeční sval. Odpra-

3 Schéma dýchacího řetězce a zapojení odpřahovacího proteinu 1 (UCP1). Při katabolických reakcích se elektrony (e⁻, šedé body) z oxidovaného substrátu (lipidu nebo sacharidu) dostávají na elektronové přenašeče NADH a FADH₂ (FAD je součástí komplexu II, v obr. není zakreslen) a skrze ně vstupují do dýchacího řetězce na vnitřní mitochondriální membráně. Z komplexu I a II elektrony na komplex III dále přenáší ubiquinon (koenzym Q, v obr. označen Q). Z komplexu III elektrony pokračují skrze cytochrom c (v obr. C) na komplex IV, kde jsou použity k redukcí kyslíku na vodu. Při průchodu elektronů přes komplex I, III a IV jsou z mitochondriální matrixi do mezimembránového prostoru čerpány protony (H⁺, černé body), čímž vzniká elektrochemický gradient. Protony jsou zpět do matrixi propouštěny skrze komplex V a jejich energie se přitom využije k tvorbě adenosin trifosfátu (ATP) z adenosin difosfátu (ADP) a anorganického fosfátu (P_i). Alternativně mohou protony procházet přes odpřahovací protein 1, přičemž se veškerá energie uvolní ve formě tepla (UCP1). Orig. R. Bošková, upraveno podle: R. Zhou-Zhao a kol. (2019)

hovat plošně mitochondrie ve všech orgánech tedy patrně není dobrý nápad, UCP1 by však mohl umožnit soustředit spalování kalorií konkrétně do tukové tkáně, která je na tento proces fyziologicky adaptována.

Ve snaze dokonale porozumět termogenezi bylo navrženo i několik dalších mechanismů produkce tepla nezávislejších ani na UCP1, ani na svalové práci. Můžeme k nim zařadit např. cyklické uvolňování a opětnou esterifikaci mastných kyselin v bílé tukové tkáni (viz již zmiňovaný článek na str. 168–169), upouštění vápníku ze sarkoplazmatického retikula svalů nebo hydrolyzu fosfokreatinu v hnědé a béžové tukové tkáni. Oproti elegantnímu odpřažení respiračního řetězce pomocí UCP1 od syntézy ATP mají všechny tyto mechanismy fungovat tak, že spotřebovávají zvýšené množství ATP. Nakolik skutečně přispívají k produkci tepla a negativní energetické bilanci, není ale přesně popsáno.

Otvírání proteinového kanálu UCP1 tak stále představuje unikátní mechanismus, kterým se savci mohou jednoduše zahřívát, aniž by zbytečně produkovali ATP. Lidské UCP1 navíc v posledních letech silně poutá pozornost řady badatelů a třeba jednou umožní navázat na úspěchy zavrženého dinitrofenolu v boji s obezitou.

Seznam použité literatury a materiály k výuce najdete na webové stránce Živý.