

Termogeneze: obrana před chladem i obezitou?

Schopnost organismů šetrně nakládat s energií je výsledkem dlouhodobých evolučních tlaků. V současné době relativního dostatku ale může tato vlastnost ústít v hromadění přebytku tuku spojené se zdravotními komplikacemi. Moderní věda se proto snaží obezitu léčit mimo jiné zvyšováním energetického výdeje. Energeticky velice náročným procesem je i udržování stálé tělesné teploty. Modulací fyziologických mechanismů produkce tepla by snad mohlo být možné dosáhnout kýžené negativní energetické bilance. I přes dlouhotrvající výzkum v této oblasti však stále přibývají nová překvapení. V poslední době se prosazuje názor, že vedle svalového třesu a netřesové termogeneze v hnědé tukové tkáni využívají savci řadu dalších mechanismů, které by mohly být v terapii obezity ještě užitečnější než ty klasické. Na následujících řádcích se budeme věnovat současnému stavu poznání problematiky termogeneze a střípkům, kterými k němu přispěli vědci z Laboratoře biologie tukové tkáně Fyziologického ústavu Akademie věd ČR.

Evoluční dilema

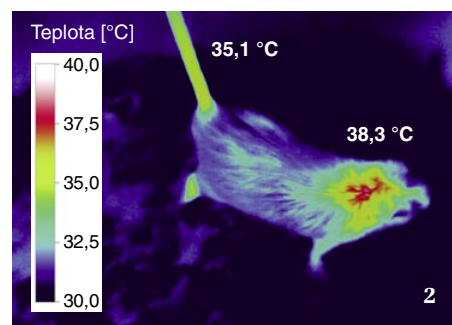
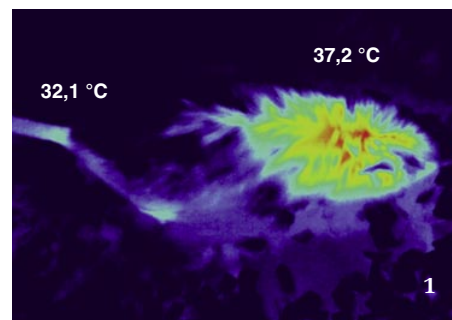
Jedním z problémů, který evoluce před organismy postavila, je optimální nastavení metabolismu. Na jedné straně je třeba s energií z potravy pracovat nanejvýš hospodárně, co největší množství zachytit v energeticky bohatých vazbách molekul adenosintrifosfátu (ATP) k dalšímu využití a omezit unikání energie ve formě tepla. Na druhé straně by mírné zahřátí nadbytečným teplem mohlo zlepšit fungování řady buněčných enzymů, iontových pump a přenašečů. Úkol jako pro chytrou horáky.

Aerobní organismy vyvinuly velice efektivní způsob výroby ATP – oxidační fosforylaci (obr. 3). Energií vysoce redukováných makromolekul (sacharidů, tuků a bílkovin) dokážou maximálně zužitkovat tím, že je oxidují až na oxid uhličitý. Jako konečný akceptor elektronů, které z těchto makromolekul odebírají, totiž využívají kyslík, jedno z vůbec nejsilnějších oxidačních činidel. Než se elektrony dostanou až ke kyslíku, procházejí sérií komplexů dýchacího řetězce ve vnitřní mitochondriální membráně, kde vyvolávají pumpování vodíkových kationtů (H^+) z nitra mitochondrie do mezimembránového prostoru (viz obr. 3). Tyto kationty jsou pak puze elektrochemickým gradientem zpět do matrix mitochondrie. Vnitřní mitochondriální membrána je pro ně ale neprostupná a jednou z mála cest, která se H^+ iontům naskytá, je kanálek v komplexu ATP syntázy. Při průchodu ATP syntázou vyvolávají H^+ ionty v komplexu konformační změny, které umožní výrobu ATP. Tok elektronů dýchacím řetězcem je tak prostřednictvím gradientu H^+ iontů spřažen s produkcí ATP. Jednotlivé biochemické kroky celého procesu však neprobíhají s absolutní účinností a část energie vždy uniká jako teplo. Čím rychleji je pak ATP v buňce spotřebovává-

no, tím rychleji může probíhat i oxidace živin a tím více tepla se uvolňuje.

Je tedy lepší šetřit energií a smířit se s tím, že tělesná teplota nedosahuje optimálních hodnot, takže např. nervová a svalová soustava pracují pomaleji, než by mohly? Nebo raději investovat nedostatkovou energii do zahřívání těla? Obě cesty jsou možné, jak dokumentují živočišové, kteří se po nich vydali. Mezi ty, kteří udržují obrát metabolismu na minimální úrovni a k zahřívání těla využívají přednostně teplo zvnějšku, patří i drobní plazi, kteří v mírném pásu tráví noci v podchlazení a ráno se prohřívají na osluněných kamenech. V určitých chvílích je ale výhodou mít mechanismus, jak se ohřát rychleji vlastními silami. Třeba čmeláci v chladných podmínkách upadají do strnulosti, vyžaduje-li to ale např. péče o snůšku nebo jiné naléhavé důvody, neváhají zvýšit spotřebu ATP a tím i tvorbu tepla prostřednictvím stahů mohutných letacích svalů.

Nejdále v investicích do produkce tepla zašli ptáci a savci, kteří udržují tělesnou teplotu v optimálním úzkém rozmezí takřka neustále. Obrát jejich metabolismu je řádově vyšší než u podobně velkých plazů. Toto očividné plýtvání jim však zjevně umožňuje úspěšnější získávání potravy, která zvýšené náklady bohatě pokryje. Vysoký obrát metabolismu ale není jedinou podmínkou úspěšného udržování stálé tělesné teploty. Teplotu je také třeba neustále monitorovat a její výchyly okamžitě normalizovat jak regulací výroby tepla, tak zbavováním se tepla. K tomu lze využít celou paletu nástrojů zahrnující změny v izolační vrstvě (napřimování chlupů, úpravy prokrvení tělního povrchu nebo třeba sezonní přepřevování), aktivní zvyšování tepelných ztrát (např. odparem potu nebo slin) a cílenou produkci tepla (termogenezi).



1 a 2 Infračervené snímky obnažené kůže myši po podání kontrolního roztoku (obr. 1) a roztoku fibroblastového růstového faktoru 21 (FGF21, obr. 2). Protože FGF21 silně stimuluje odpřahovací protein 1 (UCP1), má myš po podání FGF21 jednak výrazně zvýšenou teplotu mezilopatkové oblasti, kde se nachází největší depo hnědé tukové tkáně, jednak vyšší teplotu ocasu, kterým je odváděno přebytké teplo (viz srovnání vyznačených teplot v obr. 1 a 2). Blíže v textu a podrobněji s více obr. na webu Živy. Upraveno podle: S. Stanic a kol. (2024)

Ideálním termogenním orgánem jsou kosterní svaly. Svalový stah a jeho regulace jsou totiž energeticky velice náročné, a proto je rychlou aktivací svalu možno několikanásobně zvýšit metabolický obrát a tím i produkci tepla. K zahřátí přitom vede nejen svalová práce při fyzickém pohybu, ale i svalový třes (podobně jako u čmeláků). Třes lze navíc vhodně kombinovat s minimalizací tepelných ztrát změnou tělesného postoj (např. stočením se do klubíčka).

Klasická netřesová termogeneze

Placentální savci vyvinuli ještě jeden elegantní a zcela unikátní způsob, jak se zahřát. Místo aby urychlovali spotřebu ATP, odpřahnou jeho produkci od dýchacího řetězce. Mitochondrie hnědé tukové tkáně savců (blíže v Živě 2020, 4: LXXXIX–XC) obsahují speciální odpřahovací protein 1 (anglicky Uncoupling Protein 1, UCP1), který propouští vodíkové kationty přes vnitřní mitochondriální membránu nezávisle na ATP syntáze. Odpřažení dýchacího řetězce od ATP syntázy umožňuje roztočit oxidaci živin naplno a uvolnit veškerou energii jako teplo. Tuková tkáň obecně skladuje velké množství energie ve formě zásobních lipidů. Hnědá tuková tkáň obsahuje vedle toho i velký počet mitochondrií s UCP1, a je tedy ideálně vybavena k rychlé mobilizaci a spalování energetických zásob. Navíc je hnědá tuková tkáň umístěna blízko středu těla (typicky v mezilopatkové oblasti), a teplo se tak neztrácí do okolí. Menší depo hnědé tukové tkáně leží i podél aorty nebo

podklíčkových tepen, které teplo efektivně rozvádějí po těle.

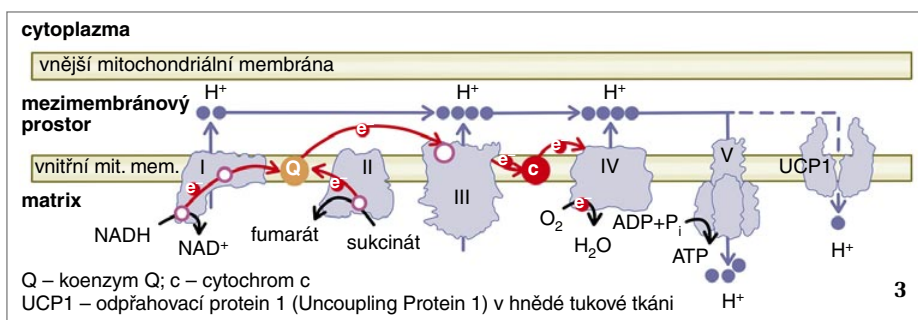
UCP1 je pro H^+ ionty prostupný pouze v aktivovaném stavu. K aktivaci dochází na popud termoregulačních mozkových center prostřednictvím sympatického nervstva vyplavujícího noradrenalin (obr. 5). Jakmile signál pomine, UCP1 se pro H^+ ionty opět rychle uzavírá. Není-li termogeneze delší dobu potřeba, množství UCP1 v hnědé tukové tkáni klesá. Dlouhodobá sympatická stimulace během chladové adaptace naopak podporuje výrobu nového UCP1, čímž dochází k navýšování termogenní kapacity. Díky této citlivé regulaci a ideálnímu umístění nepřijde teplo z hnědé tukové tkáně nazmar.

Hnědá tuková tkáň se velice hodí zejména drobným savcům, kterým oproti těm větším hrozí relativně větší tepelné ztráty. Udržovat se v teple pomocí netřesové termogeneze v hnědé tukové tkáni je cesta, jak uchovat svaly v pohotovosti pro případný útěk. U hibernujících savců zase UCP1 umožňuje rychlý a účinný návrat do provozní teploty. Hnědá tuková tkáň je důležitá i pro lidské novorozence, kteří ještě nemají vyvinutou dostatečnou svalovou kapacitu. A menší množství hnědé tukové tkáně bylo nalezeno i u dospělých lidí.

Termogeneze proti obezitě

Zatímco v průběhu větší evoluční historie byli naši předkové nuceni šetřit energií a ukládat si ji na horší časy mimo jiné v podobě tukových zásob, moderní doba přinesla opačné problémy. V časech všeobecného nadbytku snadno přesáhneme kapacitu pro bezpečné skladování tuku a nadbytečná kila začnou působit plejádou závažných zdravotních komplikací. Zdánlivě snadnou pomocí je zvýšená fyzická aktivita a pečlivě kontrovaná dieta. Zkušenost ale ukazuje, že se tělo opětovnému snižování hmotnosti všemožně brání. Ačkoli farmaceutický vývoj v poslední době dosáhl nepopíratelných pokroků ve vývoji látek, které omezování příjmu potravy usnadňují, máme stále co zlepšovat. Na úsilí o omezení kalorického příjmu reaguje tělo úspornějším energetickým výdejem – snížením bazálního obrátu metabolismu. Už nějakou dobu proto vzbuzuje nemalé naděje teoretická možnost stimulace netřesové termogeneze coby cesta, jak se se zpomalením metabolismu vypořádat a hubnutí dále usnadnit. Uvažme, že při soustavné dlouhotrvající chladové stimulaci se u myši začne UCP1 objevovat také v některých klasických tukových depech, kde se jinak normálně nevyskytuje. Nebylo by tedy možné proměnit i lidskou tukovou tkáň ze skladiště na spalovnu lipidů?

Tyto snahy byly v minulosti podpořeny rovněž konceptem navrhujičím, že jednou z fyziologických funkcí hnědé tukové tkáně je kontrola tělesné hmotnosti. Vedle chladových stimulů mělo k její aktivaci vést i hromadění tělesného tuku. Spekulovalo se, že jde o adaptaci na příjem potravy obsahující mnoho energie, ale nedostatek některých esenciálních živin. Takovou potravu by bylo nutno přijímat v nadbytku, zatímco by spalování přebytečných kalorií umožnilo vyhnout se negativním zdravotním dopadům. Pokud by UCP1 skutečně hrálo uvedenou roli v přírodě, bylo by snazší představit si jeho využití v terapii obezity.



Dnes je však tato teorie spíše zpochybňována. Hnědá tuková tkáň je ideální pro rychlé spouštění a opětovné tlumení termogeneze tváří v tvář měnící se vnější teplotě. Boj s pozitivní energetickou bilancí naproti tomu vyžaduje spíše dlouhodobé působení bez nutnosti okamžité regulace. Okamžitá aktivace a inaktivace UCP1 se dokonce ukázala být překážkou v pokusech snažících se léčit obezitu chladovou adaptací. Pokusné myši adaptované na chlad začaly po přemístění do normální teploty rychle tloustnout. K inaktivaci UCP1 totiž docházelo mnohem rychleji, než se zvířatům podařilo upravit podle nových podmínek množství přijímané potravy (Von Essen a kol. 2023).

Alternativní mechanismy netřesové termogeneze

V poslední době se často objevují více či méně silné doklady dalších mechanismů netřesové termogeneze nezávislých na UCP1. Podobně jako u svalové práce jde většinou o energeticky náročné procesy spotřebovávající množství ATP a urychlující tak oxidaci živin v mitochondriích. Přímou v buňkách tukové tkáně byla navržena existence kreatinového cyklu, při kterém je ATP využito k fosforylaci kreatinu, z něhož je fosfátová skupina vzápětí opět odštěpena. Výsledkem tak je pouze uvolněné teplo. Zdá se, že je tento proces rovněž stimulován sympatickým nervstvem a že může UCP1 v produkci tepla do jisté míry zastoupit.

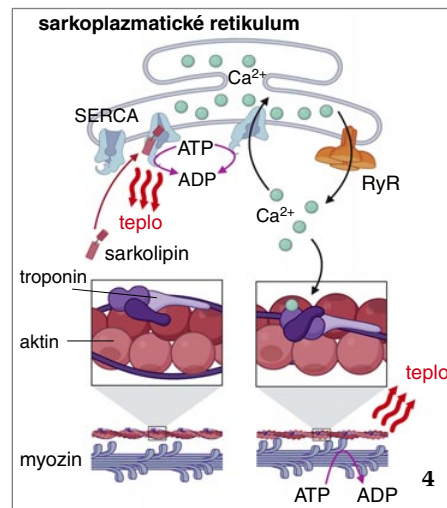
V tukových buňkách dochází také k nákladné syntéze zásobních lipidů triacylglycerolů a v případě potřeby k jejich opětovnému odbourávání na mastné kyseliny. Oba děje probíhají do jisté míry souběžně, což umožňuje citlivější regulaci množství vyplavovaných lipidů a zároveň uvolňuje určité množství tepla. Odbourávání triacylglycerolů (lipolýza) je opět spouštěno výlevem noradrenalinu. Díky tomuto energeticky nákladnému cyklu lipogeneze a lipolýzy, který významně urychluje mitochondriální metabolismus, mohou izolované tukové buňky bez UCP1 vykazovat srovnatelný metabolický obrát jako ty s UCP1 (Oeckl a kol. 2022). Stejný mechanismus možná také zvedá energetický výdej UCP1-deficientních myši po podávání některých látek stimulujících termogenezi, jako je fibroblastový růstový faktor 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21), což přispívá k snižování hmotnosti těchto pokusných zvířat (Stanic a kol. 2024, viz doplňující obr. na webové stránce Živy).

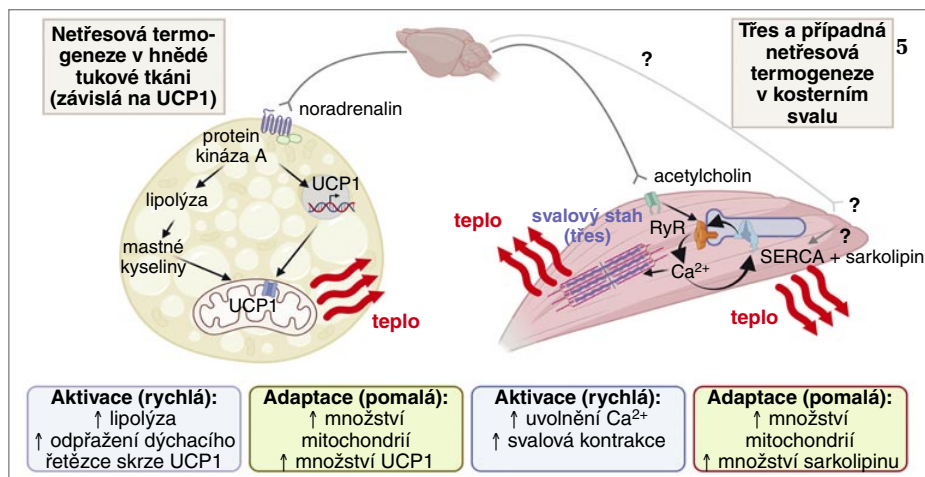
K produkci tepla může samozřejmě docházet i v jiných tkáních. Zajímavý je v tomto ohledu opět zejména kosterní sval, patrně evolučně nejstarší termogenní orgán. Dosud jsme se zmínili o produkci tepla třesem. Klasické dělení termogeneze na třesovou

a netřesovou ovšem ne vždy zohledňuje skutečnost, že svalový stah může spotřebovávat ATP a produkovat teplo, aniž by nutně muselo docházet k jakémukoli pohybu či chvění. Stejný účinek má totiž i zvýšení svalového napětí (tonu), tedy statické zatínání svalů. Studie spekulující o alternativních termogenních mechanismech se často snaží vyloučit roli svalu na základě pozorování svalového třesu, chvění. To však zřejmě není dostatečné, protože svalový kontraktilní aparát může produkovat teplo klasickým mechanismem, aniž by se vůbec pohnul. Přesnější, i když technicky dosti náročné je proto zaznamenávání elektrických impulsů, které stahování svalu vyvolávají.

Vápníkový cyklus ve svalu

Významná část metabolického obrátu svalu připadá na regulační procesy spouštějící svalový stah. V klidu se až polovina svalového ATP spotřebuje na udržování iontové rovnováhy. Podobně jako při odpřážení mitochondrií hnědé tukové tkáně stojí i na počátku svalového stahu nervový signál. Tentokrát jde ale o motorický nerv dráždící sval vyjitím acetylcholinu. Aktivace acetylcholinových receptorů na svalovém vlákně spouští sérii změn propustnosti svalové membrány pro různé ionty, ústící posléze v otevření ryanodinových receptorů (RyR) na membráně sarkoplazmatického retikula. V cisternách retikula je uloženo velké množství vápenatých iontů (Ca^{2+}), které přes otevřený RyR vniknou do cytoplazmy a vyvolají svalovou kontrakci. Aby však sval mohl zdárně pracovat, je posléze potřeba stah ukončit tím, že se Ca^{2+} z cytoplazmy vrátí proti koncentračnímu gradientu do sarkoplazmatického retikula. K tomu slouží vápníková pumpa SERCA (Sarco-Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase), spotřebovávající pro svou činnost velké množství ATP.





3 Schéma dýchacího řetězce s ATP syntázou a UCP1. Při oxidaci živin jsou elektrony (e⁻) předávány komplexům dýchacího řetězce buď přímo (např. ze sukcinátu na komplex II), nebo prostřednictvím redukováného elektronového přenašeče NADH. Při průchodu elektronů dýchacím řetězcem směrem ke komplexu IV a ke konečnému akceptoru (kyslíku) dochází k translokaci kationtů vodíku (H⁺) z mitochondriální matrix do mezimembránového prostoru. Tím vzniká elektrochemický gradient, který pak pohání syntézu ATP komplexem ATP syntázy. V hnědé tukové tkáni mohou H⁺ ionty pronikat zpět do mitochondriální matrix také prostřednictvím aktivovaného UCP1. Tímto způsobem dochází v hnědé tukové tkáni k odpáření oxidace živin od produkce ATP, takže aktivita ATP syntázy již nelimituje činnost dýchacího řetězce a metabolický obrát se tak maximalizuje. Upraveno podle: R. Zhou-Zhao a kol. (2019), P. Zouhar (Živa 2020, 4: LXXXIX–XC), orig. R. Bošková

4 Mechanismus třesové a předpokládané netřesové termogeneze ve svalu. Svalový stah je způsoben posunováním myozinových a aktinových filamentů za využití energie uvolněné rozkladem ATP na ADP. Část energie uniká jako teplo. Svalový stah je zahájen obnažením vazebných míst pro myozin na aktinovém filamentu. Ta jsou v klidovém stavu kryta proteinovým komplexem, jehož důležitou složkou je troponin vázající vápník (Ca²⁺). Stah nastává, pokud se na troponin váže Ca²⁺, jehož hladina v cytoplazmě je regulována výlevem ze sarkoplazmatického retikula skrze ryanodinový receptor RyR a zpětným odčerpáváním Ca²⁺ pumpou SERCA (Sarco-Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase), která rovněž spotřebovává ATP. Na SERCA se může vázat malý protein sarkolipin, blokující čerpání Ca²⁺, ale nebrzdící rozklad ATP. Veškerá energie ATP se tak při vazbě sarkolipinu uvolňuje jako teplo. Vytvořeno v Biorenderu (<https://BioRender.com/n08m588>). Orig. J. Kopecký (2025)

5 Termogeneze ve svalu a v hnědém tuku. V hnědém tuku spouští výlev noradrenalinu signalizační kaskádu vedoucí k okamžité aktivaci existujícího UCP1. Při dlouhodobějším působení noradrenalinu (typicky při adaptaci na chlad) pomalu narůstá termogenní kapacita skrze zvýšenou produkci UCP1. V kosterním svalu je okamžitý stah spouštěn výlevem acetylcholinu, který způsobuje uvolnění Ca²⁺

ze sarkoplazmatického retikula do cytoplazmy. Další teplo se uvolňuje při vazbě sarkolipinu na Ca²⁺ pumpu SERCA (viz obr. 4). Je možné, že pomalejší regulace množství sarkolipinu během chladové adaptace navíc moduluje svalovou kontraktilitu a celkovou produkci tepla. Upraveno podle: K. Bardová a kol. (2024)

U některých ryb jsou dobře popsány termogenní orgány odvozené od svalů, které sice postrádají kontraktilní aparát, zůstává však u nich zachováno cyklování Ca²⁺ mezi cytoplazmou a sarkoplazmatickým retikulem. Zatímco v savcích hnědém tuku generuje dýchací řetězec energii protonového gradientu, která je pak při návratu H⁺ do matrix skrze UCP1 přeměněna na teplo, v těchto specializovaných rybích orgánech vytváří zvýšená aktivita SERCA gradient Ca²⁺, jehož energie je simultánně uvolňována jako teplo při návratu Ca²⁺ do cytoplazmy přes ryanodinové kanály. Tyto orgány pak lokálně zahřívají některé obzvláště důležité části rybího těla, jako např. oči nebo centrální nervovou soustavu.

U savců se o podobné termogenní funkce vápníkového cyklu uvažuje u normálních, plně funkčních svalů. Měly by k tomu sloužit malé peptidy, které se vážou na pumpu SERCA a ovlivňují její činnost. Vazba peptidu sarkolipinu má bránit čerpání Ca²⁺, zatímco ATP se nadále spotřebovává (Smith a kol. 2002). Touto cestou by mělo být možno výrazně navýšit obrát rozkladu (a tím i syntézy) ATP, přičemž se veškerá energie uvolní jako teplo. Mechanismus byl navržen jako další z alternativ k termogenezi pomocí UCP1 a svalového třesu (Pant a kol. 2016). Není však zcela jisté, zda lze aktivitu SERCA od svalového třesu tak jednoznačně oddělit. Jde ostatně o součást regulační kaskády, která svalový třes normálně spouští. Omezení čerpání Ca²⁺ působením sarkolipinu by mohlo ovlivnit cytoplazmatickou koncentraci Ca²⁺ a tím i parametry svalové kontrakce. Peptid fosfolamban, který s pumpou SERCA interaguje v srdečním svalu, je znám tím, že skrze hladiny Ca²⁺ moduluje odpověď srdce na sympatickou stimulaci. Fosfolamban je aktivován rychlou fosforylací a může tak pružně reagovat na nervové impulzy. U sarkolipinu však žádná taková okamžitá regulace známa není. Aktivitu lze navýšit mnohem pomalejším a dlouhodobějším zvýšením jeho množství. Je proto možné, že zatímco svalová kontrakce produkuje teplo v reakci na okamžité potřeby

organismu, nárůst množství sarkolipinu moduluje termogenezi při dlouhodobějším chladu. V hnědém tuku zajišťuje adrenergní stimulace (působením noradrenalinu) jak okamžitě spuštění existujícího UCP1, tak dlouhodobější navýšení jeho množství. Ve svalu by naproti tomu mohla být okamžitá a dlouhodobá regulace částečně rozdělena mezi kontraktilní aparát a čerpání Ca²⁺ (viz Bardová a kol. 2024 a obr. 5). Nemožnost jednoduše a rychle ukončit termogenezi zprostředkovanou sarkolipinem by sice znamenala komplikaci při rychlém přechodu z chladu do tepla, mohla by ale být výhodou, pokud bychom se snažili sarkolipin ovlivňovat za účelem snižování hmotnosti. Periferní umístění většiny svalů oproti hnědé tukové tkáni je patrně navíc spojeno s vyššími ztrátami tepla do okolí, a tedy nutností spálit pro stejný termogenní účinek více živin.

Nakolik jednotlivé termogenní mechanismy přispívají k celkové produkci tepla a nakolik souvisejí s náchylností k obezitě, je předmětem bouřlivých diskuzí. V naší laboratoři jsme se rozhodli přispět k zodpovězení těchto otázek studiemi dvou inbredních myších kmenů s různou náchylností k obezitě, které pro nás představují model situace u různých tloušťkových lidí (Janovská a kol. 2023). Zatímco myši kmene C57BL/6 při dietě s vysokým obsahem tuku utěšeně tloustnou, myši kmene A/J jsou známé svou rezistencí k obezitě. Dříve byl tento rozdíl přisuzován vyššímu množství UCP1 v některých tukových depech A/J myši. Bylo to v souladu s výše popsanou hypotézou o významu hnědé tukové tkáně pro udržení tělesné hmotnosti. Ukázalo se ale, že u A/J myši adaptovaných na chlad reaguje UCP1 na podání noradrenalinu jen velmi slabě. Účinnější termogenezi v hnědém tuku tedy překvapivě disponují snadno tloušťnoucí myši C57BL/6. Jak se ale zahřívají myši A/J? Série nepřímých důkazů naznačuje, že by to mohlo být právě díky zvýšenému množství sarkolipinu v některých svazech. A možná, že tento energeticky náročnější a obtížnější ovladatelný způsob produkce tepla přispívá ke štíhlému fenotypu myši kmene A/J.

Závěrem

V porovnání s elegantním mechanismem UCP1 se alternativní cesty termogeneze jeví poněkud těžkopádné. Mohou sice patrně významně přispívat k udržování stálé tělesné teploty, je-li však k dispozici efektivní a snadno ovladatelný UCP1, sáhne organismus raději po něm. Stejně faktory, které znesnadňují využití alternativních mechanismů v okamžité reakci na chlad, by se však možná daly využít při prevenci či léčbě obezity. Pomalejší regulace by mohla snáze vést k energetickému deficitu, protože by termogenezi nešlo tak jednoduše utlumit. Ve výzkumu alternativních termogenních mechanismů jsme však stále spíše na začátku. Věříme, že jim v ne příliš vzdálené budoucnosti budeme rozumět podobně dobře, jako dnes rozumíme UCP1.

Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, č. LX22NPO5104) – financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Použitá literatura uvedena na webu Živa.