

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Študijný program: Biológia

Študijný odbor: Biológia



Martina Csomová

Maturácia hnedého tukového tkaniva

Maturation of brown adipose tissue

Bakalárska práca

Vedúci práce/Školiteľ:

doc. RNDr. Jitka Žurmanová, Ph.D

Praha, 2021

Prehlásenie:

Prehlasujem, že som svoju záverečnú prácu spracovala samostatne a uviedla som použité informačné zdroje a literatúru. Táto práca, ani jej podstatná časť, nebola predložená k získaniu iného alebo totožného akademického titulu.

V Prahe, 4.5.2021

Podpis:.....

Martina Csomová

Podakovanie

V prvom rade sa chcem poďakovať svojej školiteľke doc. RNDr. Jitke Žurmanovej, Ph.D. za ochotu, podporu, trpezlivosť a užitočné rady pri písaní mojej práce. Veľká vďaka patrí aj môjmu konzultantovi Bc. Františkovi Galatíkovi za jeho ochotu, pomoc a užitočné rady. Poďakovanie patrí aj mojej rodine za podporu a trpezlivosť pri štúdiu.

Abstrakt

Hnedé tukové tkanivo (BAT) je aktivované pod vplyvom adrenergného systému a tyroidných hormónov ako odpoveď organizmu na chladový stimul. Jeho hlavnou úlohou je pokryť tepelné straty organizmu a udržiavať stálosť vnútorného prostredia. BAT sa vo väčšom množstve nachádza u novorodencov, u ktorých tvorí 5 % celkovej hmotnosti. Bunky nachádzajúce sa v BAT obsahujú vysoký počet mitochondrií s vysokou respiračnou kapacitou, ale s malou aktivitou ATP-syntázy, to umožňuje tvorbu tepla namiesto ATP pri procese oxidácie glukózy. Následkom toho je netrasová termogenéza. Úlohou mojej práce je zhrnúť súčasné poznatky o vývoji hnedého tukového tkaniva a poukázať na markery pre jeho charakterizáciu. V práci budú zahrnuté rozdiely v maturácii tukového tkaniva u vybraných modelových organizmoch.

Kľúčové slová: hnedé tukové tkanivo, biele tukové tkanivo, béžové tukové tkanivo, netrasová termogenéza, rozpojovací proteín 1

Abstract

Brown adipose tissue (BAT) is activated under the influence of the adrenergic system and thyroid hormones in response to a cold stimulus. It's main task is to cover the body heat loss and maintain the stability of the internal environment. BAT is in most cases found in new-borns accounting for 5% of the whole body. Cells found in BAT contain a high number of mitochondria with high respiratory capacity but low ATP-synthase activity which allows the production of heat instead of ATP in process of glucose oxidation. The result is non-shivering thermogenesis. The task of my work is to summarize the current knowledge about the development of BAT and to point out the markers for its characterization. The work will also include differences in adipose tissue maturation in selected model organisms.

Key words: brown adipose tissue, white adipose tissue, beige adipose tissue, non-shivering thermogenesis, uncoupling protein 1

Zoznam použitých skratiek

<i>Skratka</i>	<i>Význam</i>
ATP	adenozíntrifosfát (<i>adenosine triphosphate</i>)
ADP	adenozíndifosfát (<i>adenosin diphosphate</i>)
Adrp	adipose differentiation-related protein
BAT	hnedé tukové tkanivo (<i>brown adipose tissue</i>)
BeAT	béžové tukové tkanivo (<i>beige adipose tissue</i>)
BMP (4,7,8B)	kostný morfogenetický proteín (<i>bone morphogenic protein</i>)
cAMP	cyklický adenosínmonofosfát (<i>cyclic adenosin monophosphate</i>)
FGF21	fibroblastový rastový faktor 21 (<i>fibroblast growth factor 21</i>)
IL-4/6	Interleukín 4/6 (<i>Interleukin 4/6</i>)
Mef 2	myocyt zosilňujúci faktor 2 (myocyte enhancer factor 2)
METTL 3/14	metyltransferase like proteins (3,14)
mRNA	messengerová ribonukleová kyselina (<i>messenger ribonucleic acid</i>)
miRNA	mikroRNA (<i>microRNA</i>)
Myf5/Myf6	myogénny faktor 5/6 (<i>myogenic factor 5/6</i>)
Myh 11	gén Myozín 11
NE	norepinefrín (<i>norepinephrine</i>)
NGF	nervový rastový faktor (<i>nerve growth factor</i>)
Pax7	spárovaný box 7 gén (<i>paired box 7</i>)
Pdgfra/ β	gén platelet-derived growth factor receptor α/β
PGC1- α	peroxizómový proliferátorom aktivovaný receptor gamma koaktivátor 1- α (<i>peroxisome proliferator-activated coactivator 1-α</i>)
PPAR α/γ	peroxizómový proliferátorom aktivovaný receptor α/γ (<i>peroxisome proliferator-activated receptor α/γ</i>)
PRDM16	PR doména obsahujúca 16 (<i>PR domain containing 16</i>)
RBP4	retinol binding protein 4
sLR11	soluble LDL receptor 11
Sma	gén smooth muscle actin
UCP	rozpojovací proteín (<i>uncoupling protein</i>)
VEGFA	vaskulárny endotelový faktor A (vascular endothelial growth factor A)
WAT	biele tukové tkanivo (<i>white adipose tissue</i>)
WTAP	Wilm's tumor 1-associating protein

Obsah

ÚVOD	1
1 TUKOVÉ TKANIVO.....	2
1.1 Ružové tukové tkanivo	3
1.2 Biele tukové tkanivo	3
1.3 Běžové tukové tkanivo	4
1.4 Hnedé tukové tkanivo	5
1.5 Uncoupling protein 1.....	6
2 TERMOGENÉZA A PRINCÍP TVORBY TEPLA V HNEDOM TUKOVOM TKANIVE.....	7
2.1 Fylogenetický vývoj hnedého tukového tkaniva a termogenézy	9
3 HNEDE TUKOVÉ TKANIVO U JEDNOTLIVÝCH ŽIVOČÍCHOV.....	9
3.1 Hnedé tukové tkanivo v prezimujúcich cicavcoch.....	10
3.2 Hnedé tukové tkanivo u prasiat	10
3.3 Hnedé tukové tkanivo u ľudí	11
4 BATOKÍNY	12
4.1 Regulácia imunitného systému v hnedom tukovom tkanive	13
4.1.1 Interleukín 6	13
4.2 Regulácia vaskularizácie v hnedom tukovom tkanive	14
4.2.1 Neuregulín 4.....	14
4.3 Regulácia termogenézy v hnedom tukovom tkanive	14
4.3.1 Trijódtyronín.....	14
4.3.2 Fibroblastový rastový hormón	15
4.4 Regulácia substrátovej využitia v hnedom tukovom tkanive	15
4.4.1 Prostaglandíny.....	15
4.5 Regulácia ďalších funkcií v hnedom tukovom tkanive	15
4.5.1 Kostné morfogenetické proteíny (BMP4, BMP7)	15
4.5.2 Retinol bindig protein 4.....	16
5 ONTOGENETICKÝ VÝVOJ HNEDEHO TUKOVÉHO TKANIVA.....	16
5.1 Transkripčná kontrola diferenciácie hnedého tukového tkaniva.....	17
5.2 RNA N ⁶ metyltransferázový komplex a jeho úloha v procese hnednutia	18
5.3 Hnednutie bieleho tukového tkaniva	19
ZÁVER	22
POUŽITÁ LITERATÚRA:.....	23

Úvod

Tukové tkanivo je spojivovým tkanivom človeka, ktorého vznik je podmienený nahromadením tuku v adipocytoch, tvorí u dospelého človeka 4 až 40 % celého tela. Keď sa vysloví pojem tukové tkanivo, tak sa toto slovné spojenie poväčšine spojí s niečím negatívnym, nakoľko jeho základom je slovo tuk, ktorý je pre ľudstvo nepriateľom a v dnešnej dobe sa ho chceme len zbaviť. Sú tuky naozaj nepriateľom človeka alebo sú pre naše telo oveľa dôležitejšie ako si predstavujeme? Pevne verím, že v tejto práci sa mi podarí aspoň niektorých čitateľov presvedčiť o možných pozitívnych vlastnostiach tukového tkaniva.

Adipocyty sú tukové bunky a ich funkciou je hromadiť tuk. To sa realizuje buď v jednej vakuole (univakuolárne), kedy sa tvorí biele tukové tkanivo, alebo hromadí tuk v menších množstvách vo viacerých vakuolách (multivakuolárne), kedy sa tvorí hnedé tukové tkanivo. Pôvodne vznikajú z nediferencovaných buniek mezenchýmu. Majú guľovitý tvar a ich farba závisí na množstve mitochondrií.

Okrem bieleho tukového tkaniva (WAT), ktoré najmä slúži na ukladanie energie vo forme triacylglycerolov, existujú aj iné tukové tkanivá, ktoré vykazujú termogénne vlastnosti. Medzi tieto tkanivá patrí hnedé tukové tkanivo (BAT) a béžové tukové tkanivo (BeAT). Tieto termogénne tukové tkanivá sa podieľajú na udržiavaní systémovej tepelnej aj energetickej homeostázy prostredníctvom netrasovej termogenézy. Netrasová termogenéza je nevyhnutná pre novorodencov, ktorí ešte nemajú vyvinuté svalstvo podieľajúce sa na trasovej termogenéze.

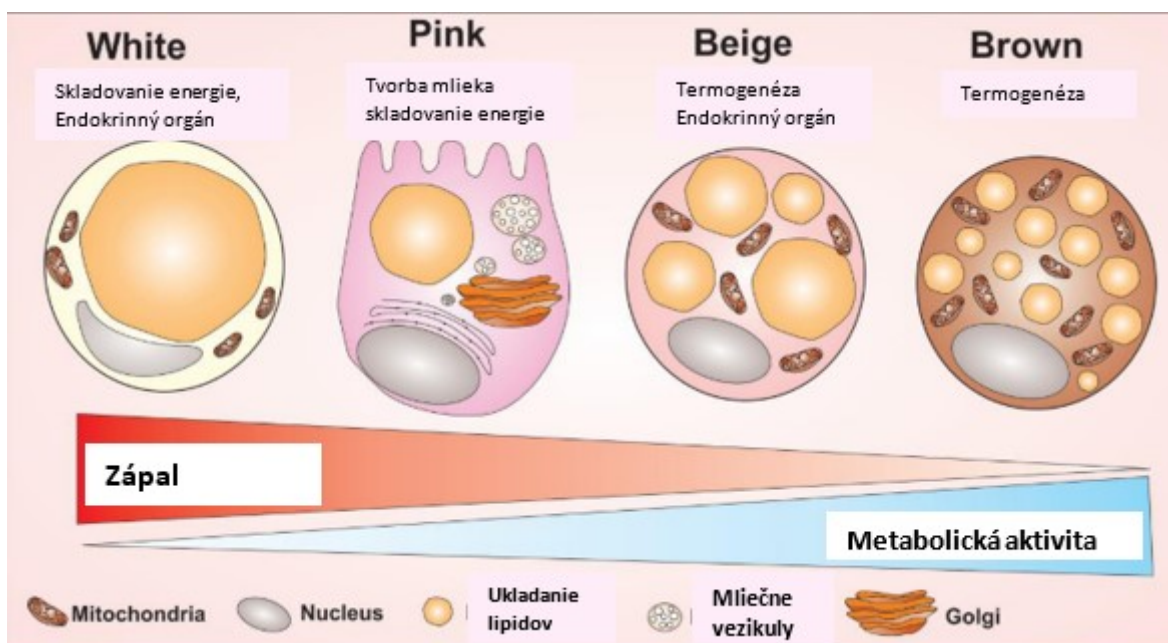
Hlavný rozdiel medzi WAT a BAT nachádzame v množstve mitochondrií. BAT ich má nekonečné množstvo a podieľajú sa na tvorbe tepla. V chladnom prostredí tak mitochondrie BAT namiesto vyrábania ATP (adenozíntrifosfát), slúžiaceho ako pohon pre niektoré biochemické deje, tvoria teplo prostredníctvom spaľovania tukov a cukrov.

V ďalších kapitolách mojej práce sa dozviete niečo hlbšie o rozpojovacom proteíne (UCP1), ktorý má dôležitú úlohu v termogenéze a podrobnejších rozdieloch medzi BAT, WAT, BeAT a nedávno objaveným ružovým tukovým tkanivom. Ďalej si objasníme rozdiely tukových tkanív medzi hibernujúcimi zvieratami, ošípanými a ľuďmi. Táto práca bude zahrňovať aj proces vývoja BAT a proces hnednutia WAT.

1 Tukové tkanivo

Tukové tkanivo je metabolicky dynamický orgán, ktorý syntetizuje veľké množstvo biologicky aktívnych látok regulujúcich metabolickú homeostázu. Tento orgán obsahuje okrem adipocytov aj iné bunkové typy ako krvné bunky, bunky endotelu, pericyty a prekursori tukových buniek (Cinti, 2001). Adipocyty tukového tkaniva sú rozdelené do štyroch typov buniek, ktoré majú odlišné morfológické a funkčné vlastnosti: biele, ružové, béžové a hnedé adipocyty (Obr. 1) (Pre prehľad Magalhaes, 2019).

V tele hlodavcov a ľudí existujú dva hlavné typy tukového tkaniva, ktorých funkcie sú opačné. Jedným z typov je biele tukové tkanivo (WAT), ktoré je známe ako zásobáreň energie vo forme triacylglycerolov a druhým typom je hnedé tukové tkanivo (BAT), ktorého hlavnou funkciou v tele je výdaj energie namiesto skladovania (Pre prehľad Frayn, 2010). Termogénne vlastnosti vykazuje okrem BAT aj prechodná forma béžové tukové tkanivo. Spoločne sa podieľajú u cicavcov na udržiavaní systémovej homeostázy pomocou netrasovej termogenézy (Pre prehľad Ikeda et al., 2018).



Obr. 1 Morfológický rozdiel medzi jednotlivými adipocytmi tukového tkaniva. Biely adipocyt je bunka s vysokým prozápalovým účinkom so schopnosťou produkovať bunky tiež s prozápalovým účinkom. V porovnaní s bielym adipocytom vykazuje ružový adipocyt vyššiu metabolickú aktivitu, ale nižšiu schopnosť regulovať zápal. Hnedý adipocyt obsahuje malé lipidové kvapky rozložené po celej bunke a vykazuje vysokú metabolickú aktivitu a nakoniec béžový adipocyt vykazuje najvyššiu metabolickú aktivitu spomedzi ostatných adipocytov vďaka vysokému počtu mitochondrií v bunke (Obrázok upravený podľa Magalhaes, 2019).

1.1 Ružové tukové tkanivo

U myši sa prednedávnom objavil nový typ tukového tkaniva, ružové tukové tkanivo. Hrá dôležitú úlohu pri produkcii mlieka počas tehotenstva myši, kedy je typický pre podkožné tukové zásoby. Jeho vznik je podmienený premenou WAT (Colaianni et al., 2015; Morrone et al., 2004). Ružový adipocyt je opísaný ako bunka s veľkým potenciálom aj na ukladanie energie ako WAT (Obr.1).

Pomenovanie dostalo toto tukové tkanivo vďaka eozinofilov (imunitné bunky, ktoré svoje meno dostali kvôli výraznému ružovému sfarbeniu histochemickým farbivom eozínom), ktoré sa v tomto tukovom tkanive nachádzajú v hojnom množstve. Eozinofiláciou sa aktivujú interleukín 4 (IL-4), makrofágy tukového tkaniva uvoľňujú katecholamíny, ktoré následne aktivujú β -adrenérgne receptory a aktivuje sa tvorba tepla (Colaianni et al., 2015; Rao et al., 2015).

1.2 Biele tukové tkanivo

WAT je tkanivo obsahujúce biele adipocyty, ktoré ukladajú energiu vo forme tuku (Taylor & Jones, 1979). Obsahuje obmedzený počet mitochondrií a unilokulárne lipidové kvapky (Obr.1). Jeho inervácia je sprostredkovaná sympatickým nervovým systémom (Bowers et al., 2004). Bazálna respiračná rýchlosť dýchania je v bielych tukových bunkách za prítomnosti cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) významne nižšia ako v prípade hnedých a béžových buniek (Wu et al., 2012). Biele adipocyty obsahujú jednu veľkú lipidovú kvapku, ktorá zaberá asi 90 % objemu bunky. Na periférii bunky sa nachádza stlačené jadro a cytoplazma vytvára veľmi tenký okraj. Organely sú slabo vyvinuté, mitochondrie malé, predĺžené a obsahujú náhodne organizované kristá (Giordano et al., 2014).

Pohľad na tradičný koncept WAT uskladňujúci energiu vo forme tuku sa výrazne zmenil, keď sa objavila funkcia uvoľňovania hormónu leptínu bielymi adipocytmi (Frederich et al., 1995). Leptín je známy ako hormón sýtosti, ktorý reguluje telesnú hmotnosť potlačením hladu. Je to 16k-kDa neglykozylovaný peptidový hormón, ktorý sa syntetizuje v tukových bunkách s cieľom regulovať telesnú hmotnosť prostredníctvom jeho receptora lokalizovanom v hypotalame (Pre prehľad Goberna & Najib, 2003; Lee et al., 2019).

Ako v ľudskom tele, tak aj v tele hlodavcov sa WAT nachádza na rôznych miestach. Jeho umiestnenie súvisí aj s typom WAT, pretože rozlišujeme dva typy. Jedným je viscerálny WAT, ktorý sa najčastejšie vyskytuje okolo vnútorných orgánov a úzko súvisí s inzulínovou rezistenciou. Má výhodné anatomické umiestnenie, ktoré mu umožňuje priamy odtok do portálnej žily. To umožňuje viscerálnemu WAT priame dodávanie voľných mastných kyselín, cytokínov a adipokínov do pečene. Druhým typom je subkutánný WAT, ktorý má v našom tele periférne umiestnenie a vyznačuje sa

zvýšenou citlivosťou na inzulín, čím znižuje riziko cukrovky typu B (Anderson et al., 1997; Arner et al., 1991; Hung et al., 2014; Sbarbati et al., 2010).

1.3 Běžové tukové tkanivo

U hlodavcov aj u ľudí bol nájdený podtyp adipocytu, ktorý sa označuje ako béžový alebo tzv. „*brite*“ adipocyt. Funkcie béžového tukového tkaniva (BeAT) sa sčasti prekrývajú aj s funkciami WAT a BAT (Wu et al., 2012). BeAT má dôležitý význam v energetickej homeostáze a je hojne testovaný jeho potenciál v terapii proti obezite. Béžové bunky sa morfológicky viac podobajú na BAT, ale exprimujú unikátne markery bunkového povrchu. Patrí sem transmembránový proteín 26 označovaný ako Tmem26 a klaster diferenciácie 137 označovaný ako CD137, ktoré sa exprimujú vo vyšších hladinách v zásobe inguinálneho WAT v porovnaní s medzilopatkovým BAT. BeAT sa okrem toho, že sa podieľa na termogenéze spolu s BAT, podieľa sa aj na regulácii glukózovej homeostázy.

Bola preukázaná odlišná regulácia uncoupling proteínu 1 (UCP1) v BAT ako UCP1 v BeAT, čo odhalilo odlišné vývojové mechanizmy biogenézy BeAT od mechanizmov hnedých adipocytov (Xue et al., 2007). Aklimatizáciou na chladový stimul sa sotva zvyšuje hladina messengerovej ribonukleovej kyseliny (mRNA) UCP1 v BAT, ale vedie k 200-násobnému zvýšeniu hladiny mRNA UCP1 v BeAT. Tento vysoký prírastok v BeAT je spôsobený kvôli nízkej počiatočnej hladiny mRNA UCP1 v BeAT a výsledné dosiahnuté hladiny sú oveľa nižšie ako v BAT (10 % z celkovej termogénnej kapacity BAT) (Pre prehľad Nedergaard & Cannon, 2013).

Běžové bunky vykazujú vysokú respiračnú kapacitu a neviazané dýchanie, vykazujú väčšiu citlivosť na cAMP. Tiež reagujú s veľmi veľkou indukciou expresie génu UCP1 na chladový stimul s dosiahnutím podobných úrovní pozorovaných v medzilopatkovom BAT (Sparks et al., 2012).

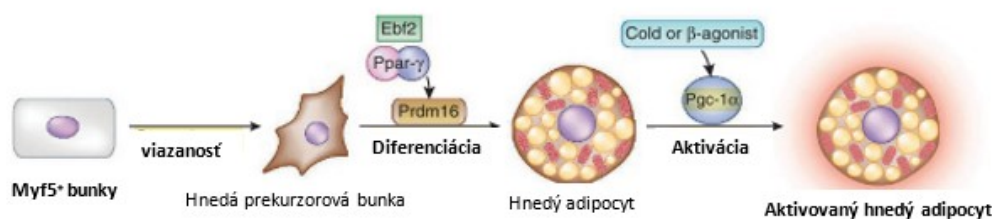
Je mysliteľné, že béžové adipocyty sú heterogénne v skladiskách WAT a existuje niekoľko podtypov béžových adipocytov vznikajúcich ako odpoveď na vonkajší stimul chladu. Odpoveďou na chladný stimul dochádza k diferenciácii béžových tukových adipocytov de novo z prekursorových buniek (Berry et al., 2016). Ďalšie štúdie preukázali, že béžové adipocyty vznikajú z progenitorov exprimujúcich gén smooth muscle actin (*Sma*), gén Myozín 11 (*Myh 11*), gén platelet-derived growth factor receptor alpha (*Pdgfra*) alebo gén platelet-derived growth factor receptor beta (*Pdgfrb*) (Berry et al., 2016; Pre prehľad Lee et al., 2012; Long et al., 2014; Vishvanath et al., 2016). Analýza mRNA transkriptov umožňuje od seba rozlíšiť jednotlivé typy tukových tkanív. Exprimované gény zahŕňajú vývojový transkripčný faktor T-box proteín 1, ako aj komponent lipidových metabolických dráh solute carrier family 27 member 1 a molekúl známych pri imunitných a zápalových reakčných cestách, ako je klaster diferenciácie 40 a klaster diferenciácie 137 (Sparks et al., 2012).

1.4 Hnedé tukové tkanivo

BAT je špecifický typ tuku, ktorý sa vo veľkej miere podieľa na udržiavaní stálej telesnej teploty hlavne u novorodencov a u prezimujúcich hlodavcov. Fyziologickou úlohou BAT je tvorba tepla odpojením fosforylačnej oxidácie, na ktorom sa podieľa UCP1 (Pre prehľad Cannon & Nedergaard, 2004).

BAT obsahuje obrovské množstvo mitochondrií a obsahuje malé tukové kvapky (Pre prehľad Magalhaes, 2019). Tieto mitochondrie sú typické zvýšenou hustotou krist nachádzajúcich sa na vnútornej membráne. Vďaka tomu majú adipocyty obrovskú schopnosť dýchať, oxidovať nasýtené substráty a redukované koenzýmy. Táto konkrétna štruktúra hnedých adipocytov navrhuje existenciu daného prepojenia medzi mitochondriou a mechanizmom produkcie tepla. Vo všetkých typoch mitochondrií, okrem mitochondrií BAT, je respirácia spojená so syntézou ATP, pretože elektrochemický gradient vytvorený počas reoxidácie redukovaných koenzýmov a spotrebe kyslíka je využívaný na fosforyláciu adenosíndifosfátu (ADP) na ATP (adenozíntrifosfát) a teplo vzniká ako vedľajší produkt. Počas toho v mitochondriách BAT prítomnosť UCP proteínu vo vnútornej mitochondriálnej membráne umožňuje namiesto obnovenia ATP vysokú produkciu tepla (Pre prehľad Cannon & Nedergaard, 2004; Pre prehľad Nicholls; Locke, 1984; Pre prehľad Ricquier, 2017).

Bunky BAT sú odvodené od myogénny faktor 5 (*Myf5*) pozitívnych buniek (Obr. 2), ktoré boli nájdené na určitých miestach v neaktívnom BAT. Tieto bunky sú odvodené od dermomytómov diferencovaných zo somitov, ktoré sú derivátom paraxiálneho mezodermu. Zo Sealových štúdií je teda jasné, že bunky BAT sú *Myf5* pozitívne a bunky WAT naopak *Myf5* negatívne (Seale, Bjork, et al., 2008).



Obr. 2 Vznik hnedých adipocytov z *Myf5* pozitívnych buniek. *Ebf* transcription factor 2 (*Ebf2*) spolu s peroxisome proliferator-activated receptor γ (*PPAR* γ) aktivuje PR domain containin 16 (*PRDM16*), ktorého aktivita vedie k vzniku hnedých buniek. Chladový stimul alebo norepinefrín (*NE*) vylučovaný sympatickými neurónmi aktivuje preoxizómového proliferátoru aktivovaného receptora gamma koaktivátoru 1- α (*PGC1- α*), ktorý je transkripčný koaktivátor regulujúci génové programovanie ako odpoveď na nejaký stimul (Obrázok upravený podľa Harms & Seale, 2013).

Schopnosť BAT tvoriť teplo bolo popísané po prvý na novonarodenom potkanovi niekedy medzi rokmi 1962 a 1965 (Pre prehľad Ricquier, 2017). Hnedé adipocyty taktiež zdieľajú podobnú génovú expresiu s myocytmi. BAT exprimuje gény, ktoré majú vplyv na vývoj, štruktúru a kontrakciu svalov, ako sú napr. mezodermálne vývojové gény kódujúce myogénny faktor 6 (*Myf6*), tropomyozín β a sarkoglykány. Strava s vysokým podielom tuku spôsobuje zníženú reguláciu týchto génov (Cao et al., 2018). Ako je už známe, BAT sa vekom nestráca u ľudí, ale jeho funkcia je porušená u obéznych ľudí a u ľudí s metabolickou chorobou ako je cukrovka a dislipidémia. BAT identifikovaný u ľudí pripomína viac BeAT myši ako klasický hnedý tuk, ktorý poznáme u malých cicavcov. Je známa aj sekretorická funkcia BAT, vďaka ktorej je schopná ovplyvňovať funkciu iných orgánov a tkanív (Pre prehľad Villarroya et al., 2016; Wu et al., 2012).

1.5 Uncoupling protein 1

Pred objavom UCP1 v 60. rokoch mitochondriálna dogma predstavovala závislosť mitochondriálneho dýchania na fosforylácii ADP. Dnes je už obecné známe, že mitochondrie dokážu dýchať bez následnej fosforylácie ADP vďaka prítomnosti UCP1 (Pre prehľad Cannon & Nedergaard, 2004). V roku 1975 bola výskumníkmi prevedená elektroforéza v polyakrylamidovom gély, pri ktorej sa porovnávali mitochondrie BAT kontrolného potkana vystaveného 23 °C a mitochondrie BAT adaptovaného potkana pri 6 °C po dobu 3 týždňov. Hladina UCP1 u potkanov vystavených chladu bola znížená opätovným vystavením vyššej teplote. Z gélovej elektroforézy u potkana vystavenému nižšej teplote (6 °C) bol jasne viditeľný proteín o veľkosti 32kD (UCP1) (Curie & Curie, 1976). UCP1, taktiež nazývaný termogenín, je proteín nachádzajúci sa na vnútornej mitochondriálnej membráne a jeho hlavnou funkciou je rozpojovať respiráciu od fosforylácie ATP a namiesto tvorby ATP dochádza k termogenéze. Obecným známym faktom je, že UCP1 znižuje protónový gradient v procese zvanom oxidatívna fosforylácia, a to zvýšením priepustnosti vnútornej mitochondriálnej membrány (Pre prehľad Cannon & Nedergaard, 2021). V BAT sa okrem UCP1 nachádza aj UCP2 a UCP3, ktorých prítomnosť nie je v procese termogenézy nevyhnutná (Pre prehľad Nedergaard & Cannon, 1961).

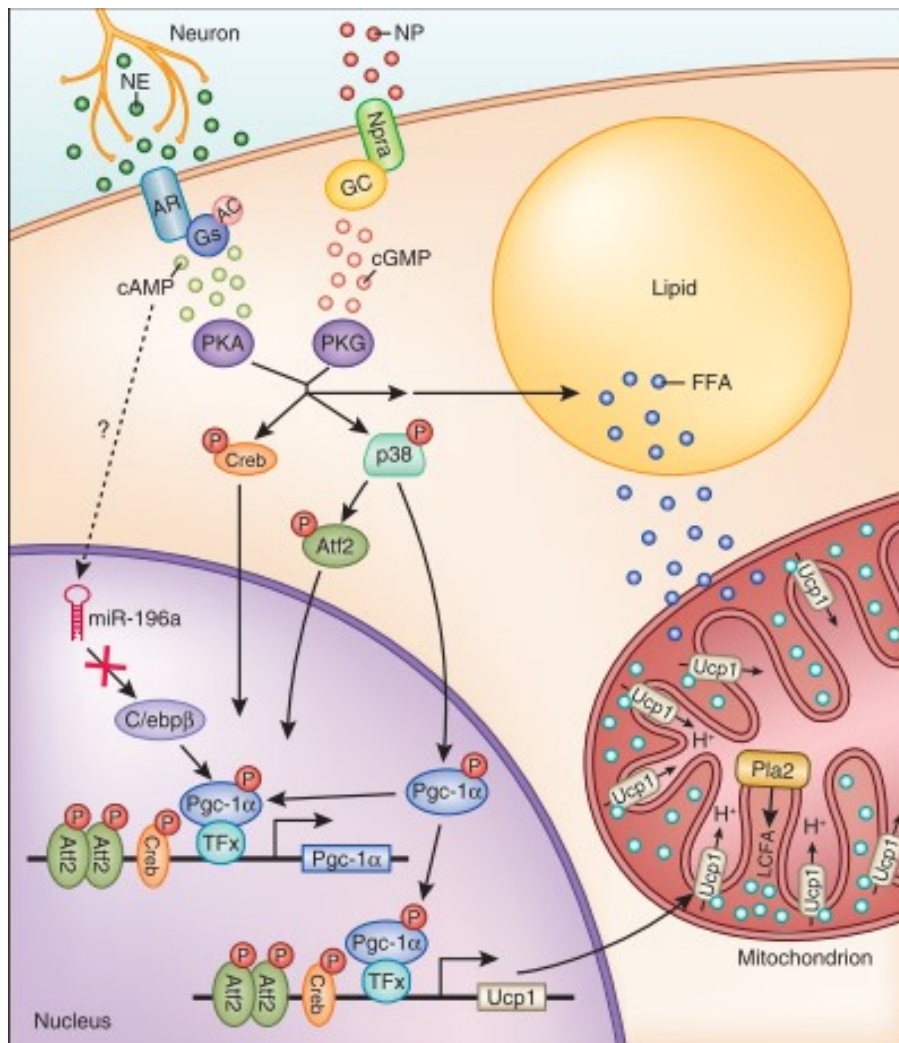
Syntéza UCP1 je pod noradrenergickou kontrolou a je zmenená počas aktivácie alebo inhibície termogenézy. Tieto zmeny sú pod kontrolou β -adrenoreceptorov a transkripcie UCP génu (Ricquier et al., 1986). Pri vystavení určitým podnetom, ako napr. chladu sa u živočíchov iniciuje široká škála procesov vrátane bunkovej proliferácie, mitochondriogenézy a zvýšenej expresie génu UCP1. Tieto procesy vedú k zvýšeniu vaskularizácie aj celkového množstva BAT, vrátane zvýšeného množstva UCP1 (Jacobsson et al., 1994). Počas vývoja sa hladina mRNA UCP znižuje. Najvyššia hladina bola pozorovaná u 3-dňových zvieratách a k redukcii hladiny došlo behom ďalšieho vývoja. Vysoká hladina mRNA UCP

tesne pri narodení vyplýva z chladového šoku. Podložené údaje naznačujú, že syntéza UCP je β -adrenoreceptormi sprostredkovaný proces. Dalo by sa predpokladať, že transkripcia UCP génu je generovaná signálmi počas pôsobenia norepinefrínu (NE) vylučovaného nervovými zakončeniami na povrchu hnedých adipocytov (Ricquier et al., 1986). Hladina mRNA UCP1 je veľmi citlivá na akútne udalosti. Existujú napr. veľké denné zmeny v hladinách mRNA UCP1 a zistilo sa, že iba denné/nočné podmienky môžu polovične/dvojnásobne meniť hladinu mRNA UCP1 bez ovplyvnenia termogénnej kapacity tkaniva (Jacobsson et al., 1987, 1994; Pico et al., 1994; Ridley & Patel, 1987).

2 Termogenéza a princíp tvorby tepla v hnedom tukovom tkanive

Väčší význam má BAT u menších zvierat, pretože majú relatívne väčší povrch tela k celkovému objemu tela a v porovnaní s väčšími zvieratami produkujú viac tepla na gram telesnej hmotnosti. Ich metabolická rýchlosť je vyššia, majú väčšie rozmedzie termoneutrálnej zóny a nízka kritická telesná teplota je tiež vyššia u menších cicavcov v porovnaní s väčšími cicavcami. Myš chovaná v prostredí s nižšou teplotou ako je jej termoneutrálna zóna (30 °C) má približne o 50 % vyššiu spotrebu potravy, jej telesná teplota je vyššia a relatívna veľkosť niektorých orgánov (pečeň, obličky a srdca) sa tiež zväčší (Williams et al., 2011). Po prenesení myši do prostredia s nižšou teplotou ako je ich termoneutrálna teplota, sa spočiatku chveje, ale po čase sa prestane chvieť, čo predstavuje adaptívnu netrasovú termogenézu (Golozoubova et al., 2020).

Téma o orgáne generujúcom netrasovú termogenézu bola veľmi dlho kontroverzná a za tento orgán sa veľmi dlho považovalo kostrové svalstvo. Túto kontroverznosť vyriešili štúdie prietoku krvi, ktorej sa ujali Frydman a Foster v roku 1978. Ich štúdie preukázali vysoký prietok krvi do BAT pri vystavení chladu. O rok neskôr pri injekcii NE nedošlo ku zvýšenému prietoku krvi do kostrového svalstva. Zistilo sa však, že venózna krv BAT v porovnaní s arteriálnou krvou obsahuje významne menej kyslíku, z čoho vyplýva spotreba kyslíku (arterio-venózna diferencia) (Foster & Frydman, 1978; Foster & Frydman, 1979). V tejto dobe sa výskumníci hlodavcov zhodli na tom, že orgánom generujúcim netrasovú termogenézu je BAT. Princíp tvorby netrasovej termogenézy je v súčasnej dobe podrobne opísaný (Obr. 3).



Obr.3 Termogenéza indukovaná norepinefrínom (NE) a natriuretickými peptidmi. Aktivácia netrasovej termogenézy začína sympatickou aktiváciou a uvoľnením NE (tmavo zelené guľky), ktorého naviazaním na β -adrenergný dochádza k aktivácii adenylylcyklázy (AC), k zvýšenej koncentrácii cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP; svetlozelené guľky) a k zosilneniu aktivity proteinkinázy A (PKA). To vedie k zvýšeniu aktivity niekoľkých intracelulárnych lipáz. Následne sa natriuretické peptidy viažu na natriuretické receptory (Npra; tmavoružové guľky), čím dochádza k aktivácii guanylylcyklázy (GC), ktorá spôsobuje zvýšenie koncentrácie cyklického guanozinmonofosfátu (cGMP; ružové guľky) aktivujúceho PKG (proteinkináza G). PKA a PKG používajú rovnaké mechanizmy na riadenie transkripčných reakcií v hnedých adipocytoch, ktoré indukujú transkripciu termogénnych génov vrátane UCP1. Aktivácia PKA a PKG tiež indukuje lipolýzu. Výsledná čistá lipolýza vedie k uvoľňovaniu voľných mastných kyselín (FFA; modré guľky), ktoré sú následne absorbované do mitochondrií prostredníctvom karnitínpalmytoyltransferázy 1 (CPT1) nachádzajúcej sa na vonkajšej mitochondriálnej membráne. Akonáhle odstráni voľné mastné kyseliny vo vnútri mitochondrií purínovú inhibíciu UCP1, čo spôsobuje prílev H^+ do mitochondriálnej matrix, odpojí sa oxidatívna fosforylácia a dôjde k produkcii tepla (Obrázok upravený podľa Harms & Seale, 2013; Yu et al., 2002).

2.1 Fylogenetický vývoj hnedého tukového tkaniva a termogenézy

Celotelovú homeotermiu dosiahli zo všetkých skupín stavovcov iba vtáky a cicavce. Porovnávacie analýzy na ektotermoch a endotermoch poskytli informácie o mechanizmoch tvorby tepla, ktoré môžu definovať cestu k vývoju endotermie. Pri porovnaní plazov (ektotermy) s podobnou veľkosťou cicavcov (endotermy) sa zistilo, že kostrové svalstvo sa u cicavcov nachádza v oveľa väčšom množstve, približne o 30 % (Ruben, 1995). Pretože sú energetické nároky na termogenézu vysoké, zvýšenie mitochondriálnej respiračnej kapacity naznačuje, že počas adaptívneho prechodu k endotermii musel hrať kľúčovú rolu sval, preto je pravdepodobné, že zvýšenie hmoty kostrového svalstva spolu s prostriedkami na udržanie vyššej metabolickej aktivity bolo rozhodujúce pri získavaní endotermie u stavovcov. Endotermia vtákov sa od endotermie cicavcov líši, pretože vtáky nemajú dôležitý proteín UCP1, ktorý je dôležitý pri produkcii tepla. Spoločne tieto údaje naznačujú, že sval má kľúčovú úlohu pri prechode z ektotermie na endotermiu (Walter & Seebacher, 2009).

Devónske obdobie bolo obdobím ekologicky výhodným pre inváziu zvierat s vyskytnutím suchozemských rastlín. Obojživelníci v karbóne umožnili vznik blanovcom (Amniota), ktoré umožnili život na zemi. V polovici permu sa vyskytla pozitívna selekcia smerom k aktivite organizmov aj pri nízkych teplotách okolia, ktorá vytvorila vlastnosť umožnenú len u endotermických živočíchoch (Pre prehľad Clarke, 2010). Bol identifikovaný primitívny BAT u jedného druhu vačkovcov (Metatheria). Podľa paleontologických dôkazov došlo k rozdielom medzi vačkovcami a živozviercami (Eutheria) v neskorej jure, čo naznačuje, že UCP1 sa podieľalo na termogenéze ešte pred oddelením týchto dvoch skupín. Vzhľadom na to, že vtáky, ktoré nemajú BAT sú úplne oviparózne a cicavce, ktoré obsahujú BAT sú viviparózne potrebovali BAT k prežitiu, lebo nemali pri narodení vyvinuté kostrové svalstvo. Vývoj BAT je teda úzko spojený s vývojom viviparity (Pre prehľad Rowland et al., 2016).

3 Hnedé tukové tkanivo u jednotlivých živočíchov

Hlavnou funkciou tukového tkaniva je absorpcia, skladovanie a kontrolované uvoľňovanie lipidov. Väčšina druhov, vrátane rýb, hlodavcov a ľudí, sú adipocyty väčšinou v anatomicky odlišných zásobách tukového tkaniva, ktoré sa dajú zhruba rozdeliť na intraabdominálne a subkutánne. Najefektívnejším miestom je pre tukové tkanivo v blízkosti ťažiska, teda intraabdominálne. Je to miesto, kde sa najčastejšie nachádza tukové tkanivo obojživelníkov a rýchlo sa pohybujúcich plazov (jašterice) (Pre prehľad Pond, 1992). Zásobné tkanivá hmyzu a iných bezstavovcov sa taktiež nachádzajú intraabdominálne. Podkožné tukové zásoby sú typické pre cicavce ako sú myši a ľudia (Pre prehľad Schoettl et al., 2018).

3.1 Hnedé tukové tkanivo v prezimujúcich cicavcoch

U prezimujúcich živočíchov je funkcia BAT jedinečne regulovaná prostredníctvom súhry teploty okolia a teploty tela. Pri vstupe do stavu strnulosti sa posúva dolná hranica termoneutrálnej zóny na nižšie teploty okolia.

Primárny fyziologický mechanizmus prítomný v zvieratách meniaci tepelnú vodivosť je manipulácia s periférnym vazomotorickým tonusom. Pri vstupe do stavu strnulosti sa očakáva, že zvieratá maximalizujú možnú stratu telesnej teploty a udržiavajú maximálnu periférnu vazodilatáciu v nemeniacom sa stave, aby sa rapídne znížila telesná teplota. Zvieratá, ktoré sa prebúdajú zo stavu strnulosti vykazujú presný opak, teda minimalizujú tepelnú stratu s periférnou vazokonstrikciovou, ktorá smeruje k zvýšeniu telesnej teploty. Krvné pH sa nemení aj napriek tomu, že pH neutrality vody sa zvýši akonáhle sa teplota zníži (Press, 1981). Chinet et al. preukázali, že menšie zvýšenie pH môže vážne spomaliť metabolizmus BAT (Chinet et al., 1978).

U zvierat sa počas hibernácie ukázala rozdielna génová expresia v BAT. Spomedzi génov s rozdielnou expresiou sú aj také, ktoré potenciálne zvýšia termogenézu pri nízkej teplote tkaniva počas hibernácie. Zvýšená expresia niektorých génov, ako napr. adipose differentiation-related protein (Adrp) naznačuje zvýšenú diferenciaciu hnedých adipocytov s cieľom zvýšiť termogénnu kapacitu, pretože čím viac zrelejích adipocytov, tým je termogenická kapacita BAT vyššia (Burnstock, 2000).

Skutočnosťou je, že gény, ktoré majú významnú úlohu v biochemických dráhach vedúcich k netrasovej termogenéze sú nadmerne exprimované v BAT počas hibernácie. Rozdielna expresia génov zahrňujúcich diferenciaciu adipocytov, transport substrátu a nové modelovanie štruktúr môže zvýšiť termogenézu v BAT pri nízkej teplote (Yan et al., 2021).

3.2 Hnedé tukové tkanivo u prasiat

Výsledky prieskumu Lin et al. dokazujú neprítomnosť BAT a UCP1 u novorodených prasiat, z čoho vyplýva, že ošípané si musia udržať telesnú teplotu mechanizmom chvenia sprostredkovaného kostrovým svalstvom. V experimente sa porovnávali dva druhy prasiat, a to tibetské a bahamské prasatá. Telesná teplota tibetských prasiat sa počas chladového stimulu znížila o veľmi málo, takmer vôbec, čo naznačuje, že napriek chýbajúcemu BAT a UCP1 sú schopné generovať teplo prostredníctvom netrasovej termogenézy. Prekurzory adipocytov u tibetských prasiat dávajú vznik béžovým aj bielym adipocytom. Kvantitatívna PCR analýza ukázala, že po vystavení chladu sa dramaticky zvýšila expresia UCP3. Gén UCP3 u tibetských prasiat môže zabezpečovať rovnakú odpojovacu funkciu ako UCP1 u hlodavcov a predstavuje genetickú súvislosť s toleranciou na chlad.

Prasatá rezistentné voči chladu vyvinuli nový mechanizmus zahŕňajúci UCP3 v béžových adipocytoch ako primárny termogénny mechanizmus spochybňujúci ortodoxiu tvrdiacu, že iba UCP1 môže pôsobiť ako významný zdroj termogénneho tepla (Lin et al., 2017).

Predpokladá sa, že pred 200 000 rokmi bol UCP1 inaktivovaný z rodu ošípaných. Dôvodom straty UCP1 a znemožnenie termoregulácie prostredníctvom netrasovej termoregenézy predka ošípaných mohol byť slabý výber pre tento mechanizmus v teplom podnebí (Berg et al., 2006). Nowack a jeho spolupracovníci svojím experimentom dokázali, že pri teplote 10 °C klesá intenzita chvenia juvenilných jedincov od 1. až do 5. dňa, pričom produkcia tepla počas chladu rastie úmerne s telesnou teplotou a zvyšuje sa úroveň, pri ktorej sa telesná teplota udržiava. Tento jav je jasným dôkazom zvyšujúcej sa netrasovej termogenézy vystavením chladu novorodených ošípaných počas prvých dní života. Svalová netrasová termogenéza spolu s určitým chvením je dostatočná pre udržanie stabilnej telesnej teploty pri krátkodobej expozícii chladom u juvenilných diviakov, ktorých veľkosť tela je výrazne veľká a rodia sa s kožušinou zlepšujúcou ich termogénne schopnosti. Toto tvrdenie podporuje hypotézu, že netrasová termogenéza môže byť primárnym mechanizmom výroby tepla počas expozície chladom u veľkých cicavcov s neprítomnosťou BAT (Nowack et al., 2019).

3.3 Hnedé tukové tkanivo u ľudí

BAT sa primárne nachádza u dojčiat, u ľudí v medzilopatkovom BAT, v subkutánnom BAT, axilárnom BAT a krčnom BAT (Jong et al., 2021; Pre prehľad Schoettl et al., 2018). Myslelo sa, že u ľudí je BAT aktívny len v oblastiach krku a v oblasti ramien novorodencov a malých detí, kde sa podieľa na udržiavaní telesnej teploty. Je ho možné nájsť aj v okolí obličiek, nadobličiek, pankreasu a pečene. Podkožný BAT sa najčastejšie nachádza v oblasti krku, v prednej brušnej stene a v inguinálnej (slabinovej) oblasti. Perivaskulárny BAT je možné nájsť v okolí aorty, krčnej tepny, brachiocefalickej tepny v prednom perikardiálnom tuku a okolo epikardiálnej koronárnej artérie (Pre prehľad Hospital, 2021; Pre prehľad Jeremic et al., 2017). Kvantitatívne relevantný príspevok BAT k energetickému výdaju a udržaniu vhodnej homeostázy celého tela závisí na množstve BAT v tele. Štandardnou technikou na meranie množstva BAT sa považuje kombinácia počítačovej tomografie (s absorpciou ¹⁸F fludeoxyglukózy) s pozitron emisnou tomografiou (Christopher, 2016). Pomocou pozitronovej emisnej tomografie bolo zistené najbežnejšie miesto výskytu BAT u dospelých ľudí. Tým miestom bolo supraklavikulárne miesto, vo výraznej fasciálnej rovine v oblasti ventrálneho krku a z vrchu a bokov k svalu m. sternocleidomastoideus.

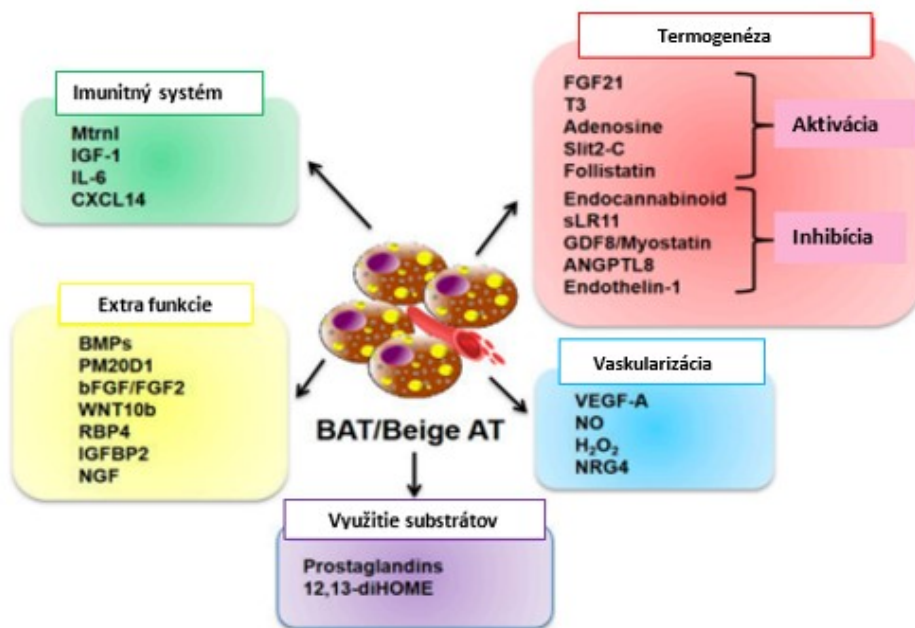
Štúdie Cypess et al. dokázali vyššiu pravdepodobnosť výskytu BAT u žien ako u mužov. Ich štúdie sa zaoberali prediktormi spôsobujúcimi vyššiu masu BAT u ľudí a zistili, že podiel na zvyšovaní

masy BAT majú vek, hladina glukózy v plazme nalačno, index telesnej hmotnosti, užívanie liekov a fajčenie. BAT sa v najväčšom množstve nachádza u mladých žien a najmenej u starších mužov, u pacientov s nadváhou a užívajúcich betablokátory. Distribúcia BAT je rovnaká u oboch pohlaví, čím sa líši od distribúcie WAT. V distribúcii WAT je výrazný sexuálny dimorfizmus, pretože muži majú väčší podiel slabínového WAT ako ženy (Cypess et al., 2009).

4 Batokíny

Hnedé adipocyty majú schopnosť vylučovať aktívne látky (batokíny) s autokrinnými účinkami, ktoré vedú buď k zvýšenej alebo k zníženej termogénnej aktivite. Medzi batokíny, ktoré zvyšujú aktivitu BAT patrí bone morphogenic protein 8B (BMP8B), endotelín-1, fibroblastový rastový faktor 21 (FGF21), Interleukín 6 (IL-6), naopak ku zníženej aktivite prispieva soluble LDL receptor 11 (SLR11). Okrem faktorov s autokrinnou funkciou vylučujú adipocyty BAT aj faktory, ktoré pôsobia lokálne na iné typy buniek. Medzi tieto látky patrí nerve growth factor (NGF) a vascular endothelial growth factor A (VEGFA) (Obr.4) (Pre prehľad Villarroya et al., 2016).

V dôsledku indukcie termogénnej aktivity BAT sa uvoľňujú endokrinné faktory „batokíny“, ktoré môžu vykazovať odlišné funkcie ako adipokíny WAT. Môžu pôsobiť na okolité orgány, a to pravdepodobne aj na centrálny nervový systém, aby podporovali systémové adaptácie na vysoký výdaj energie (Stanford et al., 2013; Villarroya et al., 2018). Predpokladá sa, že väčšina faktorov uvoľňovaných BAT má pozitívne účinky na aktiváciu termogenézy a zhlukovanie BAT. Avšak rozpustná forma LDL receptoru (sLR11) potláča účinok termogenézy v hnedých adipocytoch, napriek tomu, že jeho koncentrácia je zvýšená aktiváciou BAT chladovým stimulom. Predpokladá sa, že táto funkcia je spätnou väzbou, ktorá zabraňuje nadmernému plytvaniu energie pri aktivácii termogenézy (Whittle et al., 2015).



Obr. 4 – Schematické znázornenie batokínov vylučovaných hnedým tukovým tkanivom (BAT) a béžovým tukovým tkanivom (BeAT). Batokíny prispievajú k regulácii rôznych funkcií, ako sú termogénna aktivita, vaskularizácia, proces využitia substrátov, imunitné reakcie a ďalšie iné funkcie.. Medzi faktory regulujúce termogénnu aktivitu patrí fibroblastový rastový hormón (FGF21), trijódtyronín (T_3), adenosín, slit guidance ligand 2 fragment C (Slit2-C), follistatín, endokannabinoid, soluble LDL receptor 11 (sLR11), myostatin, angiopoietin like 8 (ANGPT8) a endotelín-1. Medzi faktory ovplyvňujúce imunitnú aktivitu BAT patria meteorin-Like (Mtrnl), insulin growth factor-1 (IGF-1), interleukín-6 (IL-6), chemokine C-X-C motif ligand 14 (CXCL14). Vaskularizácia BAT je ovplyvnená nasledujúcimi faktormi, medzi ktoré patria vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGFA), oxid dusnatý (NO), peroxid vodíka (H_2O_2) a neuregulín 4 (NRG4). Prostaglandíny a 12,13-dihydroxy-9Z-octacenooid acid (12,13-diHOME) majú dôležitú úlohu v procese využitia substrátov. Existujú faktory vykazujúce odlišné funkcie v BAT a medzi tie patria bone morphogenetic proteins (BMPs), peptidase M20 domain containing 1 (PM20D1), basic fibroblast growth factor (bFGF) alebo inak nazývaný fibroblast growth factor 2 (FGF2), wingless-Related MMTV integration site 10b (WNT10b), retinol binding protein 4 (RBP4), insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFB2) a nerve growth factor (NGF) (Obrázok upravený podľa Lee et al., 2019).

4.1 Regulácia imunitného systému v hnedom tukovom tkanive

4.1.1 Interleukín 6

Ďalším faktorom vylučovaným BAT je IL-6. Jeho vylučovanie tukovým tkanivom je spôsobené termogénickou stimuláciou NE. Ako odpoveď na stresové podmienky (chladové) dochádza k stimulácii sympatika, čo vedie k uvoľňovaniu katecholamínov a glukokortikoidov umožňujúcich mobilizáciu výdaja energie a imunitnej funkcii s cieľom udržať homeostázu v organizme. Burýšek & Houšťek

dokázali schopnosť katecholamínov aktivovať produkciu IL-6 v bunkách BAT (Buryšek & Houštěk, 1997). IL-6 je považovaný za cytokín s autokrinnou aj parakrinnou funkciou. Môže sa chovať aj ako myokín, teda hormonálny faktor uvoľňovaný z kostrového svalstva, ktorý má metabolické funkcie na väčšie vzdialenosti od miesta jeho uvoľňovania. Bol pozorovaný vysoký nárast uvoľňovania IL-6 v období po cvičení, ale na druhej strane je IL-6 spojený so zníženým účinkom inzulínu a obezitou (Pedersen & Febbraio, 2008).

4.2 Regulácia vaskularizácie v hnedom tukovom tkanive

4.2.1 Neuregulín 4

Rosell a jeho spolupracovníci identifikovali neuregulín 4 ako batokín podporujúci rast neuritov, prednostne exprimovaný v termogénne stimulovaných hnedých adipocytoch (Rosell et al., 2021). Tento batokín sa javí ako nevyhnutný prostriedok v ochrane pred podchladením po vystavení chladovému stimulu. Nemusí sa priamo podieľať na termogenéze BAT, ale môže pôsobiť na iné tkanivá po jeho uvoľnení z tukových tkanív. Jeho expresia je výrazne inhibovaná obezitou. Neuregulíny transdukujú signály aktivovaním ErbB receptorov, presnejšie ErbB4. Jedná sa o receptory s tyrozín-kinázovou aktivitou stimulujúca dráhu fosfoinozítid-3 kinázy. Prostredníctvom priamej väzby na ErbB receptory neuregulín 4 pôsobí na pečeň tak, aby sa zoslabila pečenevá lipogénna signalizácia. Tým umožňuje ochranu pred inzulínovou rezistenciou a steatózou (stukovatenie) pečene (Wang et al., 2015). Neuregulín 4 je taktiež kľúčovým faktorom pre BAT a podporuje vznik BAT na miestach výskytu WAT podporou rastu neuritov a tým zlepšením inervácie tkaniva (Rosell et al., 2020).

4.3 Regulácia termogenézy v hnedom tukovom tkanive

4.3.1 Trijódtyronín

V roku 1985 štúdie preukázali, že za vysokej aktivity je BAT je stimulovaná tvorba trijódtyronínu (Silva a Larsen, 1985). Hlavnou funkciou hormónov štítnej žľazy je podpora katabolických procesov, teda BAT môže vysielat periférne signály, ktoré prispievajú k výdaju energie a termogenézy (Pre prehľad J. Villarroya et al., 2018). Pozorovaním bolo zistené, že u hypertyroidnej myši sa zvýšila expresia génov podieľajúcich sa na tvorbe tepla, génov podieľajúcich sa na oxidácii mastných kyselín a lipolýze. Okrem toho trijódtyronín zvýšil expresiu mitochondriálnych proteínov a takisto počet kópií mitochondriálnej DNA. Pôsobenie trijódtyronínu ďalej spôsobil zvýšenú expresiu mRNA mitochondriálnych termogénnych génov a expresiu proteínu v primárnych zreloch adipocytoch hnedého tuku. Akútne

pôsobenie tohto hormónu po dobu 30 minút spôsobilo zvýšenie mitochondriálneho dýchania BAT, čo naznačuje, že môže mať netranskripčné účinky na hnedé adipocyty, teda bol schopný aktivovať hnedé adipocyty autonómny spôsobom (Yau et al., 2019).

4.3.2 *Fibroblastový rastový hormón*

Termogénna aktivácia zvyšuje plazmatickú hladinu FGF21, indukuje génovú expresiu FGF21 v BAT a predstavuje nezávislý mechanizmus na peroxizómový proliferátor aktivovaný receptor α (PPAR α). NE a cAMP tiež stimulujú génovú expresiu a uvoľňovanie FGF21 z BAT (Hondares et al., 2011). FGF21 tak indukuje absorpciu a oxidáciu glukózy. Zvýšením termogénnej aktivity hnedého tuku a zvýšením uvoľňovania FGF21, tak FGF21 prispieva autokrinne na zvýšenie termogénnej aktivity BAT. Súhrnné poznatky vedú k návrhu novej endokrinnéj úlohy BAT ako zdroja hormonálneho faktora FGF21 (F. Villarroya, 2011). Okrem toho FGF21 je schopný prekonať hematoencefalickú bariéru a tak pôsobí na mozog (Ohno et al., 2013; Sarruf et al., 2010).

4.4 Regulácia substrátovej využitia v hnedom tukovom tkanive

4.4.1 *Prostaglandíny*

Fyziologické hladiny m-RNA L-prostaglandínov v BAT silne koreluje s aktiváciou metabolizmu BAT a reguluje rovnováhu medzi metabolizmom sacharidov a lipidov. Myši chované v podmienkach 4 °C potrebujú L-prostaglandíny pre vhodné využitie lipidov v strave. Bez prítomnosti L-prostaglandínov sú myši schopné plniť termogénne požiadavky pri vystavení chladu na úkor podstatného zvýšenia využitia sacharidov. V podmienkach vystavenia chladu je vhodné kŕmiť zvieratá lipidmi pre preukázateľné podporenie aktivácie metabolizmu BAT (Virtue et al., 2012).

Funkčný význam prostaglandínov v termogénnej homeostáze sa objasnil manipuláciou expresie cyklooxygenázy 2, enzýmu obmedzujúceho rýchlosť syntézy prostaglandínov na modeloch hlodavcov. Zvýšená expresia tohto enzýmu spôsobuje vo WAT nábor bžových adipocytov, pričom znížená expresia cyklooxygenázy 2 inhibuje hnednutie WAT (Vegiopoulos et al., 2010).

4.5 Regulácia ďalších funkcií v hnedom tukovom tkanive

4.5.1 *Kostné morfogenetické proteíny (BMP4, BMP7)*

Bone morphogenetic factors (BMPs) patriace do skupiny transforming growth factor β , sú multifunkčné regulátory vývoja a diferenciácie BAT. Konkrétne BMP7 má dôležitú úlohu v adipogenéze a regulácii energetického výdaja. Nízka hladina tohto faktora má stimulujúci účinok na diferenciáciu

adipogenézy (Chen et al., 2001). Ďalším dôležitým faktorom je BMP4, ktorý má podobné účinky ako inzulín na supresiu glukoneogénnych enzýmov v myších aj ľudských bunkách, a tento účinok je možné uplatniť moduláciou acetylácie preoxizómového proliferátoru aktivovaného receptora gamma koaktivátoru 1- α (PGC1- α)(Hoffmann et al., 2020).

Vzhľadom na ostatné ligandy, ktoré vykazujú stimulujuce účinky na adipogenézu, transforming growth faktory majú inhibujúce účinky. Experiment na potkanovi ukázal aj schopnosť transforming growth faktorov indukovať expresiu lipogenických enzýmov a expresiu UCP zahrnutého v termogenéze (Chen et al., 2001).

4.5.2 *Retinol binding protein 4*

Pri aktivácii BAT dochádza k indukcii expresie RBP4, proteínu prenášajúceho retinol (vitamín A) v krvnom obehú (Rosell et al., 2012). V roku 1995 bol vyhlásený za adipokín WAT prenášajúci signály do pečene a ďalších tkanív (Yang et al., 2005). Odvtedy sa považuje RBP4 za induktor inzulínovej rezistencie. Génová expresia RBP4 je indukovaná v hnedom tuku odpoveďou na chladový stimul, pôsobením PPAR agonistov, liekmi ako je tiazolidíndión, účinkom cAMP a NE prostredníctvom PPAR dráh. Vyskytla sa polemika o skutočnej úlohe RBP4 ako induktora inzulínovej rezistencie (Rosell et al., 2012). Koncentrácia RBP4 je úzko spojená s hladinou krvného tlaku, cholesterolu, triacylglyceridov, indexu telesnej hmotnosti a jeho zvýšená koncentrácia môže byť priamym dôsledkom hyperinzulinémie (Hammarstedt et al., 2006).

5 Ontogenetický vývoj hnedého tukového tkaniva

Počas vzniku mezodermy medzi ektodermom a endodermom dochádza k rozvíjaniu buniek, ako napr. adipocytov, myocytov a chondrocytov. Poznáme dva druhy adipocytov. Adipocyt tvoriaci biely tuk uskladňujúci energiu a adipocyt tvoriaci hnedý tuk spaľujúci energiu (Taylor & Jones, 1979). Atit et al. svojím experimentom dokázali schopnosť dermomomyotómov dávať vznik aj svalovým bunkám a bunkám BAT okrem buniek WAT, čo je zreteľné aj z expresie myogénnych faktorov ako je *Myf5*, ktoré boli vylučované len svalovými a bunkami BAT (Atit et al., 2006).

Hnedé adipocyty zdieľajú spoločný skorý transkripčný program s bunkami kostrového svalstva, ktorý je počas diferenciácie potlačený (Timmons et al., 2007). Diferenciácia hnedých preadipocytov na zrelé adipocyty hnedého tuku je pod negatívnou a pozitívnou kontrolou BMP7. Prostredníctvom aktivácie PRDM16 (PR domain containing 16) a PGC1- α umožňuje BMP7 premenu mezenchymálnych progenitorov na hnedú líniu adipocytov a tak riadi celú adipogenézu. Expresia BMP7 u myší spôsobí

výraznú tvorbu BAT, čo následne vedie k zvýšenému výdaju energie a ku zníženiu prírastku hmotnosti (Tseng et al., 2009).

Hnedé tukové bunky vyvíjajúce sa vo WAT majú odlišný vývojový pôvod ako hnedé tukové bunky nachádzajúce sa na klasických miestach typických pre BAT, ktoré sa vyvíjajú pred narodením. Tieto miesta typické pre výskyt BAT vznikajú z buniek exprimujúcich *Myf5* počas vývoja (Marlena et al., 2008).

5.1 Transkripčná kontrola diferenciácie hnedého tukového tkaniva

Myf5 pozitívne bunky podobné myoblastom so spoločným pôsobením transkripčných regulátorov PRDM16 a CCAAT-enhancer-binding proteíny, ktorých aktivita je úplne závislá na PRDM16 diferencujú na hnedé adipocyty (Obr.5). Súhra týchto transkripčných faktorov v *Myf5* pozitívnych bunkách má za cieľ indukovať expresiu PPAR γ a PGC1- α . Následne PRDM16 koaktivuje vytvorením priamej väzby PPAR γ a PGC1- α , čo vedie k diferenciácii BAT (Kajimura et al., 2010; Rosen et al., 2002). Táto silná koaktivácia PRDM16 s PPAR γ naznačuje kľúčový mechanizmus, ktorým PRDM16 podporuje adipogénu. V tomto ohľade je PRDM16 neschopný aktivácie adipogény vo fibroblastoch bez PPAR γ (Marlena et al., 2008). PRDM16 indukuje silný termogénny fenotyp adipocytov v bielych adipocytoch v in vivo aj in vitro podmienkach a tak nasmeruje svalové prekurzory k diferenciácii na hnedé adipocyty (Seale, Kajimura, et al., 2008). Dáta ukazujú, že samostatná expresia PRDM16 je dostatočná na riadenie diferenciácie hnedých adipocytov v kostných myogénnych bunkách (Marlena et al., 2008).

PRDM16 je negatívne regulovaný microRNA (miRNA), presnejšie miRNA-133. Vytavením chladu dochádza k expresii transkripčného regulátora myocyte enhancer factor 2 (Mef2), čo smeruje k zníženej aktivite miRNA-133. Inhibícia miRNA-133 pomocou Mef2 vedie k diferenciácii prekurzorových buniek BAT na zrelé bunky BAT, čo vedie k zvýšeniu mitochondriálnej aktivity (Trajkovski et al., 2012). Všeobecne zvýšená expresia miRNA-133 zvyšuje expresiu a hladinu myogénnych transkripčných faktorov paired box 7 (*Pax7*), myoblast determination protein, myogenín a taktiež myogénny diferenciačný marker myosin heavy chain 2. Naopak inhibícia miRNA-133 zvýšila hnedé adipogénne nasadenie a diferenciáciu, čo dokazuje zvýšená expresia PRDM16, PGC1 α , UCP1, PPAR γ a znížená expresia myogénnych transkripčných faktorov ako je *Pax7*, Myogenín a myoblast determination protein. Tieto dáta nám dokazujú schopnosť miRNA-133 regulovať determináciu BAT v primárnych preadipocytoch reguláciou PRDM16 (Yin et al., 2014).

Hnedé adipocyty sú taktiež poznačené vývojovou aktiváciou *Myf5* a *Pax7* (Lepper and Fan., 2010; Marlena et al., 2008), ktoré kódujú ďalšie dva transkripčné faktory označujúce myogénne prekurzorové bunky a vykonávajú rozhodujúce úlohy v kostnej myogéne. Skorá expresia *Pax7*

v somatických bunkách dáva vznik hnedému tuku pričom neskorá expresia *Pax7* je obmedzená striktne na vývoj kostrových svalov (Marlena et al., 2008). Yin a jeho spolupracovníci dokázali svojím experimentom schopnosť satelitných buniek vykazovať multipotentné vlastnosti a dávať vznik ako aj myogénym bunkám, tak aj bunkám BAT (Yin et al., 2014).

5.2 RNA N⁶ metyltransferázový komplex a jeho úloha v procese hnednutia

Komplex RNA N⁶-metylaadenozínu pozostávajúci z proteínu asociujúceho Wilm's tumor 1-associating protein (WTAP), metyltransferase like 13 (METTL13) a METTL14 pozitívne riadi adipogenézu tým, že podporuje prechod bunkového cyklu do mitoticky klonálnej expanzie počas adipogenézy (Kobayashi et al., 2018).

METTL3 je dôležitá RNA-metyltransferáza, ktorá má dôležitú úlohu pri postnatálnom vývoji medzilopatkového BAT. Reguláciou N⁶-metylanadenozínu modifikuje expresiu PRDM16, PPAR γ a UCP1 transkriptov. Výsledky experimentu dokazujú, že jej deléciou dochádza k dramaticky zníženej hladine UCP1, PGC-1 α , PPAR γ a PRDM16. Delécia METTL3 taktiež zhoršuje postnatálny vývoj medzilopatkového BAT znížením expresie génov selektívnych pre BAT (Wang et al., 2020). Ak sa počas embryonálneho vývoja zmení hladina METTL3 môže spôsobiť narušenie diferenciácie tkanív. Tento stav dôrazne naznačuje kľúčovú úlohu N⁶-metylanadenozínu v regulácii vývoja organizmov (Ping et al., 2014).

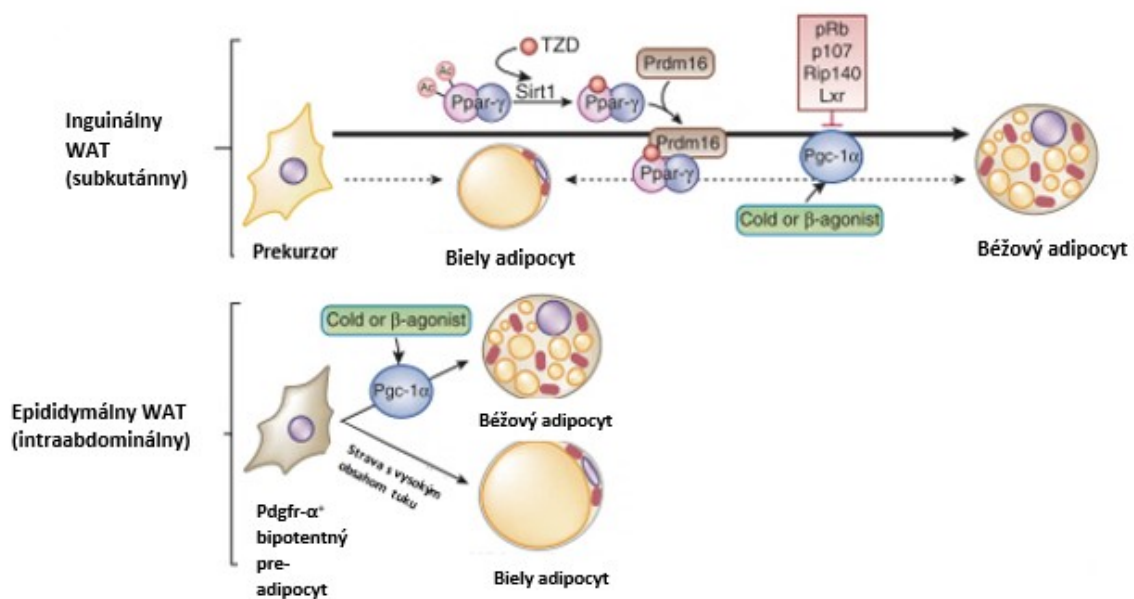
WTAP a cyklín A2 majú tiež zásadnú úlohu pri diferenciácii a maturácii adipocytov. Regulátor bunkového cyklu cyklín A2 je špecificky regulovaný v mitotickej klonálnej expanzii, má podobnú funkciu ako WTAP a je potlačený redukciou WTAP (Kobayashi et al., 2018). WTAP hrá úlohu v rôznych biologických procesoch, ako napríklad v metabolizme mRNA, zostrihu a bunkovom cykle získavaním METTL3 a METTL14 v jadre (Kobayashi et al., 2018; Ping et al., 2014). Nárast METTL3 a METTL14 v jadre a ich distribúcia je závislá od WTAP, ktorý sa ich snaží dostať do mRNA formy, čím dochádza k regulácii expresie génov podieľajúcich sa na diferenciácii adipocytov. Redukciou WTAP sa teda môže zhoršiť nábor METTL3 a METTL14 na mRNA, čo vedie k poruche riadenia produkcie molekúl súvisiacich s následným bunkovým cyklom, vrátane cyklínu A2.

Pochopenie molekulárnych mechanizmov regulujúcich diferenciáciu a dozrievanie adipocytov je kľúčovým k vývoju užitočných terapeutických stratégií na liečbu obezity a s ňou spojených chorôb ako je cukrovka typu 2 (Kobayashi et al., 2018).

5.3 Hnednutie bieleho tukového tkaniva

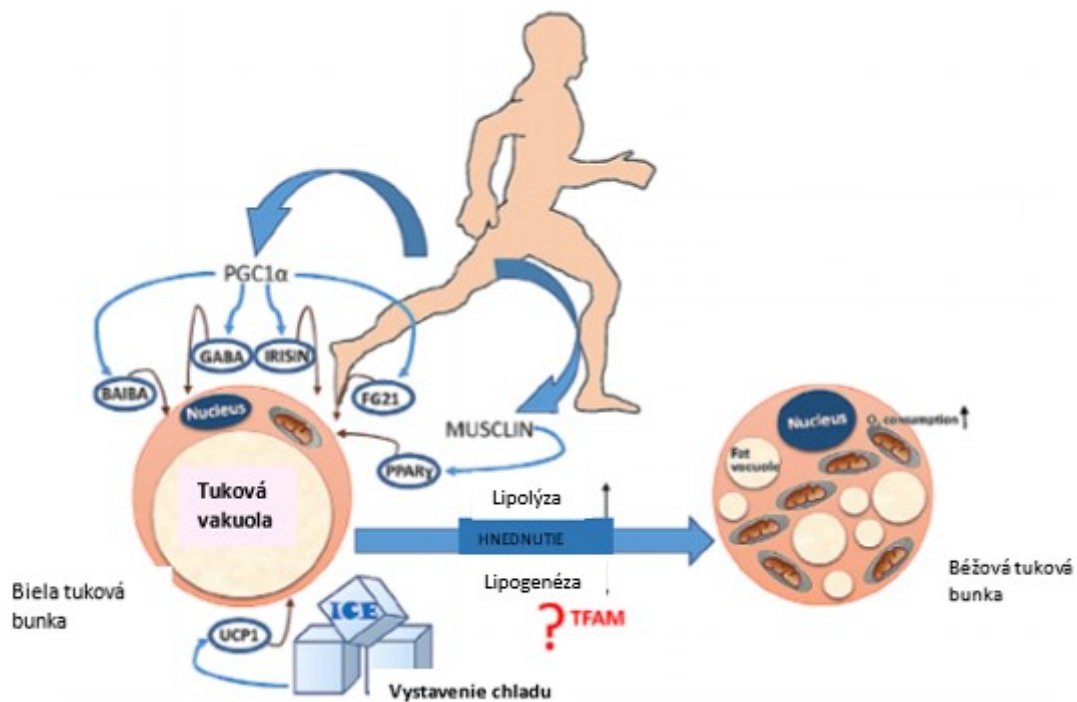
Ľudské adipocytárne progenitorové bunky nachádzajúce sa v stromálnej vaskulárnej frakcii WAT sú schopné diferencovať do bielych, hnedých a béžových adipocytov (Xue et al., 2015). Pri získavaní charakteristík BAT sa podkožný WAT javil oveľa reaktívnejší, zatiaľ čo viscerálny WAT reaguje oveľa menej (Rosell et al., 2020).

Hnedé adipocyty sa vo WAT vyskytujú u zvierat vplyvom špecifických podnetov a tieto UCP1 pozitívne adipocyty vznikajú de novo, a to diferenciáciou alebo vznikajú transdiferenciáciou zo zrelých adipocytov (Pre prehľad Jeremic et al., 2017). Hnednutie môže byť sprostredkované vznikom buniek exprimujúcich UCP1 v WAT okrem vystavenia chladu, adrenérgnou stimuláciou a hormonálnou stimuláciou (Pre prehľad Lo & Sun, 2013; Moisan et al., 2015). V podkožnom tuku sa spúšťa β -adrenergná stimulácia, ktorá je rozhodujúca pre iniciáciu termogénnych dráh a vedie k indukcii PGC1 α a PPAR γ .



Obr. 5 Transkripčná regulácia vývoja hnedých a béžových adipocytov z bieleho tukového tkaniva (WAT). Inguinálny WAT (v oblasti slabín): β -adrenergná stimulácia spúšťa de novo diferenciaciu prekurzorových buniek (dlhá, hrubo vyznačená šípka) na béžové bunky. Za určitých podmienok sú schopné zrelé biele adipocyty diferencovať na béžové adipocyty (nezvýraznená prerušovaná šípka). Epididymálny WAT (v oblasti nadsemenníkov): Kalorický prebytok spôsobuje diferenciaciu bipotentných progenitorov na biele adipocyty, zatiaľ čo β -adrenergné aktívatory stimulujú vývoj béžových adipocytov. Adenyllycykláza (AC) Ebf transction factor 2 (Ebf2), peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR γ), tiazolidíndión(TZD), PR domain containing 16 (PRDM16), peroxisome proliferator-activated coactivator 1 α (PGC1 α), sirtuín 1 (Sirt1) (**Obrázok upravený podľa Harms & Seale, 2013**).

Sirtuín 1 tiež aktivuje PPAR γ a umožňuje nábor transkripčného faktoru PRDM16, ktorý zahájí program pre hnednutie (Obr.5). Tieto mechanizmy zabezpečujú program transdiferenciácie zrelých bielych adipocytov na béžové tukové bunky a diferenciáciu béžových progenitorov na zrelé béžové adipocyty (Pre prehľad Kuryłowicz & Puzianowska-Kuźnicka, 2020). U zvierat vystavených chladovému stimulu, pôsobením niektorých faktorov podieľajúcich sa na hnednutí (Obr.6) alebo zvierat po prijatí β -adrenérgného stimulu, dôjde k fenotypovej transdiferenciacii béžových preadipocytov a objaví sa proces hnednutia morfológicky aj histochemicky. Pre miesta odolnejšie voči hnednutiu, ako napr. abdominálne miesta WAT, je potrebné, aby béžové prekursorové bunky prešli najprv proliferačnou fázou, aby mohol prebehnúť proces hnednutia (Wu et al., 2012).



Obr. 6 Schéma zobrazujúca faktory podieľajúcich sa na hnednutí bieleho tukového tkaniva (WAT). Okrem cvičenia a vystavenia chladu organizmu majú priaznivé účinky na hnednutie aj ďalšie faktory, ako napr. kyselina beta-aminoizomaslová (BAIBA), kyselina gamaaminomaslová (GABA), irizín, fibroblastový rastový faktor 21 (FGF21), musclin (agonista PPAR γ) a mitochondriálny transkripčný faktor A (TFAM) (Obrázok upravený podľa Jeremic et al., 2017).

Jeden z hormónov ovplyvňujúcich hnednutie podkožného WAT je irizín, polypeptidový hormón vylučovaný svalom a jeho hladina sa zvyšuje za aktívneho pohybu. Táto diferenciálna regulácia vyvolaná irizínom naznačuje, že odpoveď na tento hormón môže byť selektívnou charakteristikou béžových buniek (Boström et al., 2012). Zhrnutím týchto poznatkov je nám dnes jasná prednostná

citlivosť prekursorov béžových buniek na účinky irizínu na hnednutie a okrem toho, môže mať účinky na aktivitu alebo diferenciaciu PPAR γ prekursorov béžových buniek (Sparks et al., 2012).

Výskum posledných rokov nám umožnil chápať mechanizmy spojené s vývojom a aktiváciou hnednutia WAT a taktiež jednotlivé faktory ovplyvňujúce hnednutie, ako napr. chladový stimul, fyzická aktivita, črevný mikrobióm, diéta, jednotlivé modulátory (PPAR, AMPK), miRNA a sirtuíny s inhibičnou aktivitou (Pre prehľad Kuryłowicz & Puzianowska-Kuźnicka, 2020).

Záver

Cieľom tejto bakalárskej práce bolo zhrnúť poznatky o jednotlivých typoch tukových tkanív a ich morfológických a histologických vlastnostiach prostredníctvom vedeckých štúdií uvedených v závere mojej práce. Tukové tkanivá sú dôležitou súčasťou buniek s významnou metabolickou a štruktúrnou funkciou. Mojou motiváciou pri písaní tejto práce bolo poukázať na pozitívne stránky tukového tkaniva. Negatívny pohľad na tukové tkanivo zásadne zmenili výskumy minulého storočia, ktoré ukončili éru tvrdenia, že tukové tkanivo je len pasívnym miestom ukladania tuku vo forme triacylglycerolov. Nová éra pohľadu na tukové tkanivo začala objavením endokrinnnej funkcie tohto tkaniva. Faktory vylučované hnedým tukovým tkanivom zohrávajú dôležitú úlohu v metabolických procesoch, riadení príjmu potravy a regulovaní procesov ostatných orgánov v tele.

O hnedom tukovom tkanive sa v dnešnej dobe počuje čoraz viac. Má nesmierne dôležitú úlohu v boji proti obezite, ktorá je podľa svetových štatistík druhou najčastejšou príčinou predčasného úmrtia ľudstva. Nadmerná hmotnosť je v dnešnej dobe nielen kozmetickým problémom, ale najmä zdravotným. Nadbytočné zásoby tuku spôsobujú závažné zdravotné riziká ako je vysoký krvný tlak, cukrovka, ochorenia kĺbov, kardiovaskulárne ochorenia, problémy s dýchaním a ďalšie iné choroby v podobe psychických a sociálnych chorôb. Hnedý tuk nám pomáha pri spaľovaní nadmerných tukových zásob. Aktivovať hnedý tuk v našom tele môžeme napr. fyzickou aktivitou a samozrejme chladovým stimulom.

Práca zahrňuje poznatky priblíženia základnej štruktúry tukov, ich rozdelenie do jednotlivých skupín a ich význam v ľudskom tele. Zaoberala som sa problematikou štruktúry bieleho tukového tkaniva, béžového tukového tkaniva, hnedého tukového tkaniva a nedávno objaveného ružového tukového tkaniva. Podrobnejšie som sa zamerala na hnedé tukové tkanivo, jeho pôvod a ním spojenými molekulárnymi mechanizmami, ktoré sa zúčastňujú na procese hnednutia. Zaujala ma taktiež endokrinná funkcia BAT a jeho vývoj vo vybraných modelových organizmoch. Z literatúry je zrejmé, že máme v súčasnej dobe mnoho poznatkov v oblasti molekulárnych mechanizmov prebiehajúcich v hnedom tukovom tkanive, ale jeho fyziologický význam pre jednotlivé orgánové systavy nie je ešte úplne doriešený.

Použitá literatúra:

Sekundárne citácie vyznačené *

- Anderson, P. J., Chan, J. C. N., Chan, Y. L., Tomlinson, B., Young, R. P., Lee, Z. S. K., Lee, K. K. C., Metreweli, C., Cockram, C. S., & Critchley, J. A. J. H. (1997). Visceral Fat and Cardiovascular Risk Factors in Chinese NIDDM Patients. *Diabetes Care*, 20(12), 1854–1858. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.12.1854>
- Arner, P., Lithell, H., Wahrenberg, H., & Brönnegard, M. (1991). Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. *Journal of Lipid Research*, 32(3), 423–429. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)42065-6](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)42065-6)
- Atit, R., Sgaier, S. K., Mohamed, O. A., Taketo, M. M., Dufort, D., Joyner, A. L., Niswander, L., & Conlon, R. A. (2006). B-Catenin Activation Is Necessary and Sufficient To Specify the Dorsal Dermal Fate in the Mouse. *Developmental Biology*, 296(1), 164–176. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.04.449>
- Berg, F., Gustafson, U., & Andersson, L. (2006). The Uncoupling Protein 1 Gene (UCP1) Is Disrupted in the Pig Lineage : A Genetic Explanation for Poor Thermoregulation in Piglets. 2(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020129>
- Berry, D. C., Jiang, Y., & Graff, J. M. (2016). Mouse strains to study cold-inducible beige progenitors and beige adipocyte formation and function. <https://doi.org/10.1038/ncomms10184>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., & Cinti, S. (2012). Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *481(7382)*, 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777.A>
- Bowers, R. R., Festuccia, W. T. L., Song, C. K., Shi, H., Migliorini, R. H., & Bartness, T. J. (2004). Sympathetic innervation of white adipose tissue and its regulation of fat cell number. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286(6), R1167-75. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00558.2003>
- Burnstock, G. (2000). Increased connexin43 gap junction protein in hamster cardiomyocytes during cold acclimatization and hibernation. *47*, 108–115.
- Burýšek, L., & Houštěk, J. (1997). β -Adrenergic stimulation of interleukin-1 α and interleukin-6 expression in mouse brown adipocytes. *FEBS Letters*, 411(1), 83–86. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)00671-6](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)00671-6)
- *Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. In *Physiological Reviews* (Vol. 84, Issue 1, pp. 277–359). <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
- *Cannon, B., & Nedergaard, J. A. N. (2021). Brown Adipose Tissue : Function and Physiological Significance. 277–359.
- Cao, J., Zhu, Q., Liu, L., Glazier, B. J., Hinkel, B. C., & Liang, C. (2018). Global Transcriptome Analysis of Brown Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice. <https://doi.org/10.3390/ijms19041095>

- Chen, T. L., Shen, W., & Kraemer, F. B. (2001). Human BMP-7 / OP-1 Induces the Growth and Differentiation of Adipocytes and Osteoblasts in Bone Marrow Stromal Cell Cultures. *199*.
- Chinet, A., Friedli, C., Seydoux, J., & Girardier, L. (1978). Does cytoplasmic alkalinization trigger mitochondrial energy dissipation in the brown adipocyte? *Experientia. Supplementum*, *32*, 25–32.
https://doi.org/10.1007/978-3-0348-5559-4_2
- Cinti, S. (2001). The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proceedings of the Nutrition Society*, *60*(3), 319–328. <https://doi.org/10.1079/PNS200192>
- *Clarke, A. (2010). Temperature , metabolic power and the evolution of endothermy. *85*, 703–727.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00122.x>
- Colaiani, G., Colucci, S., & Grano, M. (2015). Anatomy and Physiology of Adipose Tissue. 3–12.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-09045-0>
- Curie, M., & Curie, M. (1976). Mitochondrial protein alteration in active brown fat: Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoretic study. *Biochemical and biophysical research communications*, *73*(3), 577–583.
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y. H., Doria, A., Kolodny, G. M., & Ronald Kahn, C. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *Obstetrical and Gynecological Survey*, *64*(8), 519–520.
<https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181ac8aa2>
- Foster, D O, & Frydman, M. L. (1978). Nonshivering thermogenesis in the rat. II. Measurements of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *56*(1), 110–122.
<https://doi.org/10.1139/y78-015>
- Foster, David O, & Frydman, M. L. (1979). Tissue distribution of cold-induced thermogenesis in conscious warm- or cold-acclimated rats reevaluated from changes in tissue blood flow: The dominant role of brown adipose tissue in the replacement of shivering by nonshivering thermogenesis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *57*(3), 257–270. <https://doi.org/10.1139/y79-039>
- *Frayn, K. N. (2010). Fat as a fuel : emerging understanding of the adipose tissue – skeletal muscle axis. 509–518. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02128.x>
- Frederich, R. C., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B. B., & Flier, J. S. (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Medicine*, *1*(12), 1311–1314. <https://doi.org/10.1038/nm1295-1311>
- Giordano, A., Smorlesi, A., Frontini, A., & Barbatelli, G. (2014). White , brown and pink adipocytes : the extraordinary plasticity of the adipose organ. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945>
- *Goberna, R., & Najib, S. (2003). Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear

cells :mechanisms of action. *Department of Clinical Biochemistry, Investigation Unit, University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain.*

Golozoubova, V., Cannon, B., Nedergaard, J., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2020). UCP1 is essential for adaptive adrenergic nonshivering thermogenesis. 350–357. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00387.2005>.

Hammarstedt, A., Ph, D., Ciaraldi, T. P., Ph, D., Henry, R. R., Wason, C. J., Oberbach, A., Ph, D., Jansson, P., Ph, D., Smith, U., Ph, D., & Kahn, B. B. (2006). Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects.

*Harms, M., & Seale, P. (2013). review Brown and beige fat : development , function and therapeutic potential. *Nature Medicine, 19*(10). <https://doi.org/10.1038/nm.3361>

Hoffmann, J. M., Grünberg, J. R., Hammarstedt, A., Kroon, T., Greiner, T. U., Maurer, S., Elias, I., Palsdottir, V., Bosch, F., Boucher, J., Hedjazifar, S., & Smith, U. (2020). BMP4 gene therapy enhances insulin sensitivity but not adipose tissue browning in obese mice. *Molecular Metabolism, 32*(December 2019), 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.11.016>

Hondares, E., Iglesias, R., Giralt, A., Gonzalez, F. J., Giralt, M., Mampel, T., & De, F. (2011). Thermogenic Activation Induces FGF21 Expression and Release in Brown Adipose Tissue. *286*(15), 12983–12990. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.215889>

*Hospital, W. (2021). Brown adipose tissue in humans. *By M. E. J. 1989*, 243–256.

Hung, C., Lee, J., Yang, C., Hsieh, H., Ma, W., Lin, M.-S., Liu, P., Shih, S., Liou, J., Chuang, L., Chen, M., Lin, J., Wei, J.-N., & Li, H.-Y. (2014). Measurement of Visceral Fat: Should We Include Retroperitoneal Fat? *9*(11), e112355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112355>

*Ikeda, K., Maretich, P., & Kajimura, S. (2018). The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. *Trends in Endocrinology and Metabolism, 29*(3), 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.001>

Jacobsson, A., Cannon, B., & Nedergaard, J. (1987). Physiological activation of brown adipose tissue destabilizes thermogenin mRNA. *224*(2), 353–356.

Jacobsson, A., Muhleisen, M., Cannon, B., & Nedergaard, J. A. N. (1994). Pretranslational control The uncoupling protein thermogenin during acclimation : indications for pretranslational control. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.4.R999>

*Jeremic, N., Chaturvedi, P., & Tyagi, S. C. (2017). Browning of White Fat : Novel Insight Into Factors , Mechanisms , and Therapeutics. <https://doi.org/10.1002/jcp.25450>

Jong, J. M. A. De, Larsson, O., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2021). A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. 1085–1105. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00023.2015>

Kajimura, S., Seale, P., Kubota, K., Lunsford, E., John, V., Gygi, S. P., Spiegelman, B. M., Israel, B., & Medical, D. (2010). Initiation of myoblast/brown fat switch through a PRDM16-C/ EBP-β transcriptional complex. *HHS*

- Public Access.* 460(7259), 617–632. <https://doi.org/10.1038/nature08262>.Initiation
- Kobayashi, M., Ohsugi, M., Sasako, T., Awazawa, M., Umehara, T., & Iwane, A. (2018). The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis. *38*(16), 1–25.
- *Kuryłowicz, A., & Puzianowska-Kuźnicka, M. (2020). Induction of adipose tissue browning as a strategy to combat obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms21176241>
- Lee, M.-W., Lee, M., & Oh, K.-J. (2019). Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Batokines and MicroRNAs. In *Journal of Clinical Medicine* *8*(6). <https://doi.org/10.3390/jcm8060854>
- *Lee, Y., Petkova, A. P., Mottillo, E. P., & Granneman, J. G. (2012). Article In Vivo Identification of Bipotential Adipocyte Progenitors Recruited by β -3-Adrenoceptor Activation and High-Fat Feeding. *Cell Metabolism*, *15*(4), 480–491. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.009>
- Lepper and Fan. (2010). Highlighted article: “Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells”. *Genesis*, *48*(7), 415. <https://doi.org/10.1002/dvg.20649>
- Lin, J., Cao, C., Tao, C., Ye, R., Dong, M., Zheng, Q., Wang, C., Jiang, X., Qin, G., Yan, C., Li, K., Speakman, J. R., Wang, Y., Jin, W., & Zhao, J. (2017). Cold adaptation in pigs depends on UCP 3 in beige adipocytes. *9*, 364–375.
- *Lo, K. A., & Sun, L. (2013). Turning WAT into BAT : a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Bioscience Reports*. 711–719. <https://doi.org/10.1042/BSR20130046>
- Long, J. Z., Svensson, K. J., Tsai, L., Zeng, X., Roh, H. C., Kong, X., Rao, R. R., Lou, J., Lokurkar, I., Baur, W., Castellot, J. J., Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). Article A Smooth Muscle-Like Origin for Beige Adipocytes. *Cell Metabolism*, *19*(5), 810–820. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.03.025>
- M. Christopher, A. M. L. S. (2016). Control of brown and beige fat development. *Physiology & Behavior*, *176*(1), 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.07.003>.Contribution
- *Magalhaes, K. G. (2019). The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. *Figure 1*, 1–18.
- Maloney, S. K., Fuller, A., Mitchell, D., Gordon, C., & Overton, J. M. (2021). Translating Animal Model Research : Does It Matter That Our Rodents Are. 413–420. <https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2014>
- Marlena S. Fejzoa Frederic Paik Schoenbergb, Kimber MacGibbonc, Patrick Mullind, Roberto Romeroe, f, and Khalil Tabsha aUniversity, A. M. (2008). PRDM16 Controls a Brown Fat/Skeletal Muscle Switch. *23*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/nature07182>.PRDM16
- Moisan, A., Lee, Y., Zhang, J. D., Hudak, C. S., Claas, A., Prummer, M., Zoffmann, S., Truong, H. H., Ebeling, M., Gérard, R., Xia, F., Schinzel, R. T., & Amrein, K. E. (2015). White-to-brown metabolic conversion of human adipocytes by JAK inhibition. *17*(1), 57–67. <https://doi.org/10.1038/ncb3075>.White-to-brown

- Morrioni, M., Giordano, A., Zingaretti, M. C., Boiani, R., Matteis, R. De, Kahn, B. B., Nisoli, E., Tonello, C., Pisoschi, C., Luchetti, M. M., Marelli, M., & Cinti, S. (2004). Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland. *101*(48), 16801–16806.
- *Nedergaard, J., & Cannon, B. (1961). Biogenesis and Physiological Adaptation of Mitochondria The ‘ novel ‘ ‘ uncoupling ‘ proteins UCP2 and UCP3 : what do they really do ? Pros and cons for suggested functions *Experimental Physiology*.
- *Nedergaard, J., & Cannon, B. (2013). UCP1 mRNA does not produce heat. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1831*(5), 943–949. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2013.01.009>
- *Nicholls, D ; Locke, R. (1984). ‘ Reviews in Brown Fat. *Physiological Reviews*, *64*, 3–64. <https://www.jbc.org/content/292/36/14804.full.pdf>
- Nowack, J., Vetter, S. G., Stalder, G., Painer, J., Kral, M., Smith, S., Le, M. H., Jurcevic, P., Bieber, C., Arnold, W., & Ruf, T. (2019). Muscle nonshivering thermogenesis in a feral mammal. *Scientific Reports*, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42756-z>
- Ohno, H., Shinoda, K., Spiegelman, B. M., Kajimura, S. (2008). PPAR agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. *28*(12), 2382–2386.
- Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, *88*(4), 1379–1406. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
- Pico, C., Herron, D., Palou, A., Jacobsson, A., Cannon, B., & Nedergaard, J. (1994). Stabilization of the mRNA for the uncoupling protein thermogenin by transcriptional / translational blockade and by noradrenaline in brown adipocytes differentiated in culture : a degradation factor induced by cessation of stimulation ? *86*, 81–86.
- Ping, X., Sun, B., Wang, L., Xiao, W., Yang, X., Wang, W., Adhikari, S., Shi, Y., Lv, Y., Chen, Y., Zhao, X., Li, A., Yang, Y., Dahal, U., Lou, X., Liu, X., Huang, J., Yuan, W., Zhu, X., ... Yang, Y. (2014). Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase. *Nature Publishing Group*, *24*(2), 177–189. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.3>
- *Pond, C. M. (1992). An evolutionary and functional view of mammalian adipose tissue. *51*, 367–377.
- Press, C. (1981). Suppression of Metabolism during Hibernation in Ground Squirrels (*Citellus lateralis*). *54*(3), 297–307.
- Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P., Svensson, K. J., Lokurkar, I., Jedrychowski, M. P., Ruas, J. L., Wrann, C. D., Lo, J. C., Camera, D. M., Lachey, J., Gygi, S., Sehra, J., John, A., & Spiegelman, B. M. (2015). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *NIH Public Access*. *157*(6), 1279–1291. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.065>. Meteorin-like
- *Ricquier, D. (2017). Biochimie UCP1 , the mitochondrial uncoupling protein of brown adipocyte : A personal contribution and a historical perspective. *Biochimie*, *134*, 3–8.

<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.10.018>

Ricquierz, D., Bouillaud, F., Toumelin, P., Moryll, G., Bazin, R., Arch, J., & Penicaud, L. (1986). Expression of Uncoupling Protein mRNA in Thermogenic or Weakly Thermogenic Brown Adipose Tissue.

[https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)66957-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)66957-1)

Ridley, R. G., & Patel, R. V. (1987). Loss of brown adipose tissue encoding. *142*(3), 696–701.

Rosell, M., Hondares, E., Iwamoto, S., Gonzalez, F. J., Wabitsch, M., Staels, B., Olmos, Y., Monsalve, M., & Giralt, M. (2012). Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and cAMP-Mediated Pathways Control Retinol-Binding Protein-4 Gene Expression in Brown Adipose Tissue. *153*, 1162–1173.

<https://doi.org/10.1210/en.2011-1367>

Rosell, M., Kaforou, M., Frontini, A., Okolo, A., Chan, Y., Nikolopoulou, E., Millership, S., Fenech, M. E., Macintyre, D., Turner, J. O., Moore, J. D., Blackburn, E., Gullick, W. J., Cinti, S., Montana, G., Parker, M. G., Christian, M., Millership, S., Me, M., ... Mg, P. (2020). Brown and white adipose tissues: intrinsic differences in gene expression and response to cold exposure in mice.

<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00473.2013>

Rosen, E. D., Hsu, C., Wang, X., Sakai, S., Freeman, M. W., Gonzalez, F. J., & Spiegelman, B. M. (2002). RESEARCH COMMUNICATION C / EBPA induces adipogenesis through PPAR γ : a unified pathway. *Genes & Development*, *16*, 22–26. <https://doi.org/10.1101/gad.948702.nuclear>

*Rowland, L. A., Bal, N. C., Periasamy, M., & Biology, C. (2016). The role of skeletal-muscle-based thermogenic mechanisms in vertebrate endothermy. *HHS Public Access*. *90*(4), 1279–1297.

<https://doi.org/10.1111/brv.12157>.The

Ruben, J. (1995). The evolution of endothermy in mammals and birds: from physiology to fossils. *Annual Review of Physiology*, *57*, 69–95. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.57.030195.000441>

Sarruf, D. A., Thaler, J. P., Morton, G. J., German, J., Fischer, J. D., Ogimoto, K., & Schwartz, M. W. (2010). Fibroblast Growth Factor 21 Action in the Brain Obese Rats. <https://doi.org/10.2337/db09-1878>.

Sbarbati, A., Accorsi, D., Benati, D., Marchetti, L., Orsini, G., Rigotti, G., & Panettiere, P. (2010). Subcutaneous adipose tissue classification. *European Journal of Histochemistry*, *54*(4), 48.

<https://doi.org/10.4081/ejh.2010.e48>

*Schoettl, T., Fischer, I. P., & Ussar, S. (2018). Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. <https://doi.org/10.1242/jeb.162958>

Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., Scimè, A., Devarakonda, S., Conroe, H. M., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Rudnicki, M. A., Beier, D. R., & Spiegelman, B. M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, *454*(7207), 961–967.

<https://doi.org/10.1038/nature07182>

Seale, P., Kajimura, S., Yang, W., Chin, S., Rohas, L., Tavernier, G., Langin, D., & Spiegelman, B. M. (2008).

- Transcriptional Control of Brown Fat Determination by PRDM16. *NIH Public Access*, 6(1), 38–54.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.001>.Transcriptional
- Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A., Khandekar, M., Wu, J., Bostro, P., Virtanen, K. A., Nuutila, P., Schaart, G., Huang, K., Tu, H., Lichtenbelt, W. D. V. M., Hoeks, J., Schrauwen, P., & Spiegelman, B. M. (2012). Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>
- Stanford, K. I., Middelbeek, R. J. W., Townsend, K. L., An, D., Nygaard, E. B., Hitchcox, K. M., Markan, K. R., Nakano, K., Hirshman, M. F., Tseng, Y.-H., & Goodyear, L. J. (2013). Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(1), 215–223.
<https://doi.org/10.1172/JCI62308>
- Taylor, S. M., & Jones, P. A. (1979). Multiple new phenotypes induced in 10T1/2 and 3T3 cells treated with 5-azacytidine. *Cell*, 17(4), 771–779. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(79\)90317-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(79)90317-9)
- Timmons, J. A., Wennmalm, K., Larsson, O., Walden, T. B., Lassmann, T., Petrovic, N., Hamilton, D. L., Gimeno, R. E., Wahlestedt, C., Baar, K., Nedergaard, J., & Cannon, B. (2007). Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *104*(11), 4401–4406.
- Trajkovski, M., Ahmed, K., Esau, C. C., & Stoffel, M. (2012). MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16. *Nature Cell Biology*, 14(12), 1330–1335. <https://doi.org/10.1038/ncb2612>
- Tseng, Y., Kokkotou, E., Schulz, T. J., Huang, T. L., Winnay, J. N., Taniguchi, C. M., Tran, T. T., Suzuki, R., Espinoza, D. O., Yamamoto, Y., Ahrens, M. J., Dudley, A. T., Norris, A. W., Kulkarni, R. N., & Ronald, C. (2009). New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*, 454(7207), 1000–1004. <https://doi.org/10.1038/nature07221>.New
- Vegiopoulos, A., Müller-decker, K., Strzoda, D., Schmitt, I., Chichelnitskiy, E., Ostertag, A., Diaz, M. B., Rozman, J., Angelis, M. H. De, Nüsing, R. M., Meyer, C. W., Wahli, W., Klingenspor, M., & Herzig, S. (2010). Recruitment of Brown Adipocytes. *7859*(May), 1158–1162.
- Villarroya, F. (2011). Hepatic FGF21 Expression Is Induced at Birth via PPAR α in Response to Milk Intake and Contributes to Thermogenic Activation of Neonatal Brown Fat. *Cell*, 11(3), 206–212.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.02.001>.Hepatic
- *Villarroya, F., Cereijo, R., Villarroya, J., & Giralt, M. (2016). Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Publishing Group*, 13(1), 26–35. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.136>
- *Villarroya, J., Cereijo, R., & Villarroya, F. (2018). An endocrine role for brown adipose tissue ?
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00250.2013>
- Virtue, S., Feldmann, H., Christian, M., Tan, C. Y., Masoodi, M., Dale, M., Lelliott, C., Burling, K., Campbell, M., Eguchi, N., Voshol, P., Sethi, J. K., Parker, M., Urade, Y., Grif, J. L., Cannon, B., & Vidal-puig, A. (2012). A New Role for Lipocalin Prostaglandin D Synthase in the Regulation of Brown Adipose Tissue Substrate

- Utilization. *61*(December), 3139–3147. <https://doi.org/10.2337/db12-0015>
- Vishvanath, L., Macpherson, K. A., Hepler, C., Kusminski, C. M., Morley, T. S., Gupta, R. K., Vishvanath, L., Macpherson, K. A., Hepler, C., Wang, Q. A., Shao, M., & Spurgin, S. B. (2016). Short Article Pdgfr b + Mural Preadipocytes Contribute to Adipocyte Hyperplasia Induced by High-Fat-Diet Feeding and Prolonged Cold Exposure in Adult Mice Short Article Pdgfr b + Mural Preadipocytes Contribute to Adipocyte Hyperplasia Induced by High-Fat. *Cell Metabolism*, *23*(2), 350–359. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.10.018>
- Walter, I., & Seebacher, F. (2009). Endothermy in birds : underlying molecular mechanisms. 2328–2336. <https://doi.org/10.1242/jeb.029009>
- Wang, G., Zhao, X., Meng, Z., Kern, M., Dietrich, A., Chen, Z., Cozocov, Z., Zhou, D., Okunade, A. L., Su, X., Blüher, M., & Lin, J. D. (2015). The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuating hepatic lipogenesis. *20*(12), 1436–1443. <https://doi.org/10.1038/nm.3713>.
- Wang, Y., Gao, M., Zhu, F., Li, X., Yang, Y., Yan, Q., Jia, L., Xie, L., & Chen, Z. (2020). METTL3 is essential for postnatal development of brown adipose tissue and energy expenditure in mice. *Nature Communications*, *2020*. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15488-2>
- Whittle, A. J., Jiang, M., Peirce, V., Relat, J., Virtue, S., Ebinuma, H., Fukamachi, I., Yamaguchi, T., Takahashi, M., Murano, T., Tatsuno, I., Takeuchi, M., Nakaseko, C., Jin, W., Jin, Z., Campbell, M., Schneider, W. J., Vidal-Puig, A., & Bujo, H. (2015). Soluble LR11/SorLA represses thermogenesis in adipose tissue and correlates with BMI in humans. *Nature Communications*, *6*(1), 8951. <https://doi.org/10.1038/ncomms9951>
- Williams, C. T., Goropashnaya, A. V., Buck, C. L., Fedorov, V. B., Kohl, F., Lee, T. N., & Barnes, B. M. (2011). Hibernating above the permafrost : effects of ambient temperature and season on expression of metabolic genes in liver and brown adipose tissue of arctic ground squirrels. 1300–1306. <https://doi.org/10.1242/jeb.052159>
- Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A. H., Khandekar, M., Virtanen, K. A., Nuutila, P., Schaart, G., Huang, K., Tu, H., Van Marken Lichtenbelt, W. D., Hoeks, J., Enerbäck, S., Schrauwen, P., & Spiegelman, B. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, *150*(2), 366–376. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>
- Xue, B., Rim, J., Hogan, J. C., Coulter, A. A., Koza, R. A., & Kozak, L. P. (2007). Genetic variability affects the development of brown adipocytes in white fat but not in interscapular brown fat. *Journal Lipid Research*, *48*(1), 41–51. <https://doi.org/10.1194/jlr.M600287-JLR200>
- Xue, R., Lynes, M. D., Dreyfuss, J. M., Shamsi, F., Schulz, T. J., Zhang, H., Huang, T. L., Townsend, K. L., Li, Y., Takahashi, H., Weiner, L. S., White, A. P., Lynes, M. S., Rubin, L. L., Goodyear, L. J., Cypess, A. M., & Tseng, Y.-H. (2015). Clonal analyses and gene profiling identify genetic biomarkers of the thermogenic potential of human brown and white preadipocytes. *Nature Medicine*, *21*(7), 760–768.

<https://doi.org/10.1038/nm.3881>

- Yan, J., Burman, A., Nichols, C., Alila, L., Showe, L. C., Showe, M. K., Boyer, B. B., Barnes, B. M., Marr, T. G., Burman, A., Nichols, C., Alila, L., Louise, C., Showe, M. K., Boyer, B. B., Barnes, B. M., & Marr, T. G. (2021). Detection of differential gene expression in brown adipose tissue of hibernating arctic ground squirrels with mouse microarrays. 346–353. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00260.2005>.
- Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O. D., Zabolotny, J. M., Kotani, K., Quadro, L., & Kahn, B. B. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, *436*(7049), 356–362. <https://doi.org/10.1038/nature03711>
- Yau, W. W., Singh, B. K., Lesmana, R., Zhou, J., Sinha, R. A., Wong, K. A., & Wu, Y. (2019). Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy. *Autophagy*, *15*(1), 131–150. <https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1511263>
- Yin, H., Pasut, A., Soleimani, V. D., Bentzinger, C. F., Thorn, S., Seale, P., Fernando, P., Ijcken, W. Van, Dekemp, R. A., Boushel, R., Harper, M., & Michael, A. (2014). MicroRNA-133 Controls Brown Adipose Determination in Skeletal Muscle Satellite Cells by Targeting Prdm16. *NIH Public Access*. *17*(2), 210–224. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.004>.MicroRNA-133
- Yu, X. X., Lewin, D. A., Forrest, W., & Adams, S. H. (2002). Cold elicits the simultaneous induction of fatty acid synthesis and oxidation in murine brown adipose tissue : prediction from differential gene expression and confirmation in vivo ABSTRACT. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0568com>