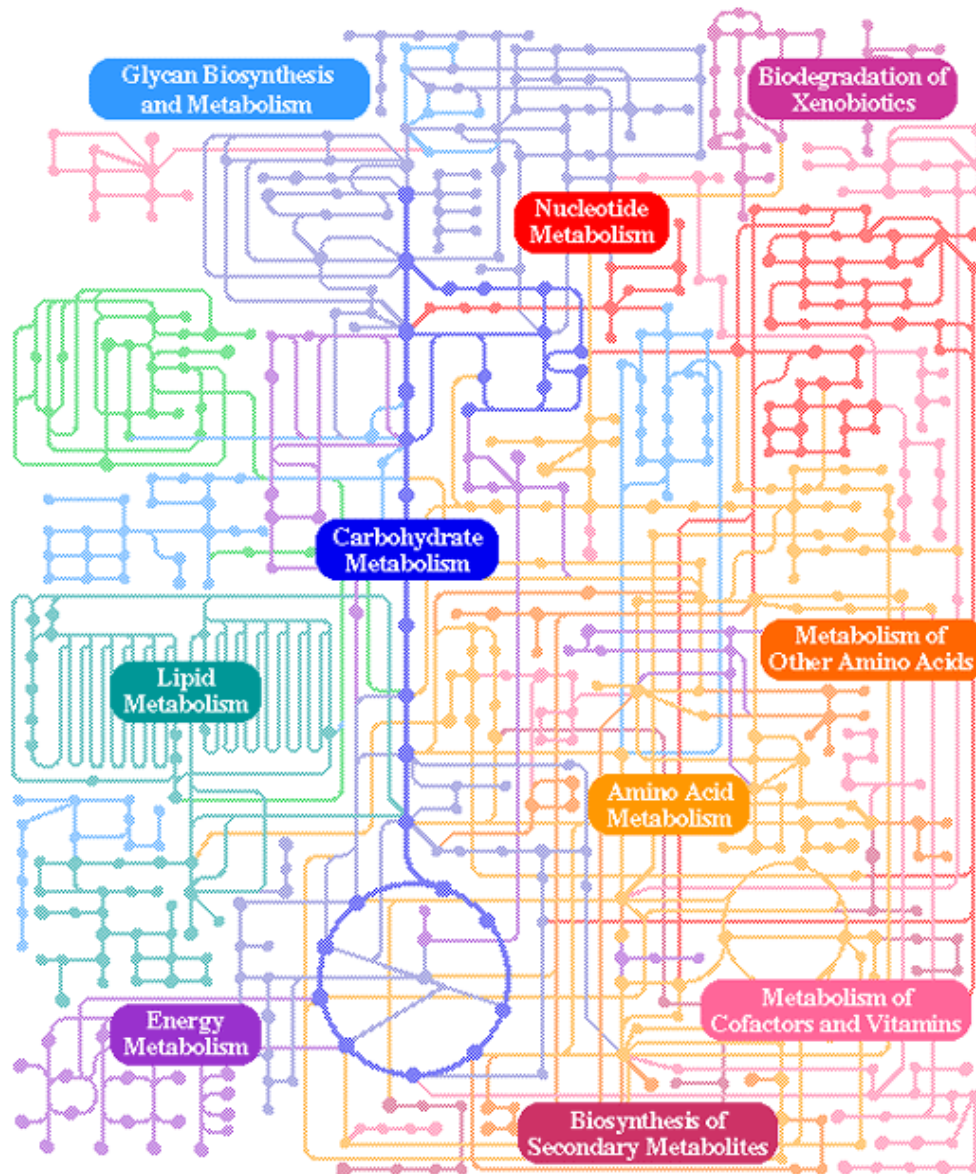


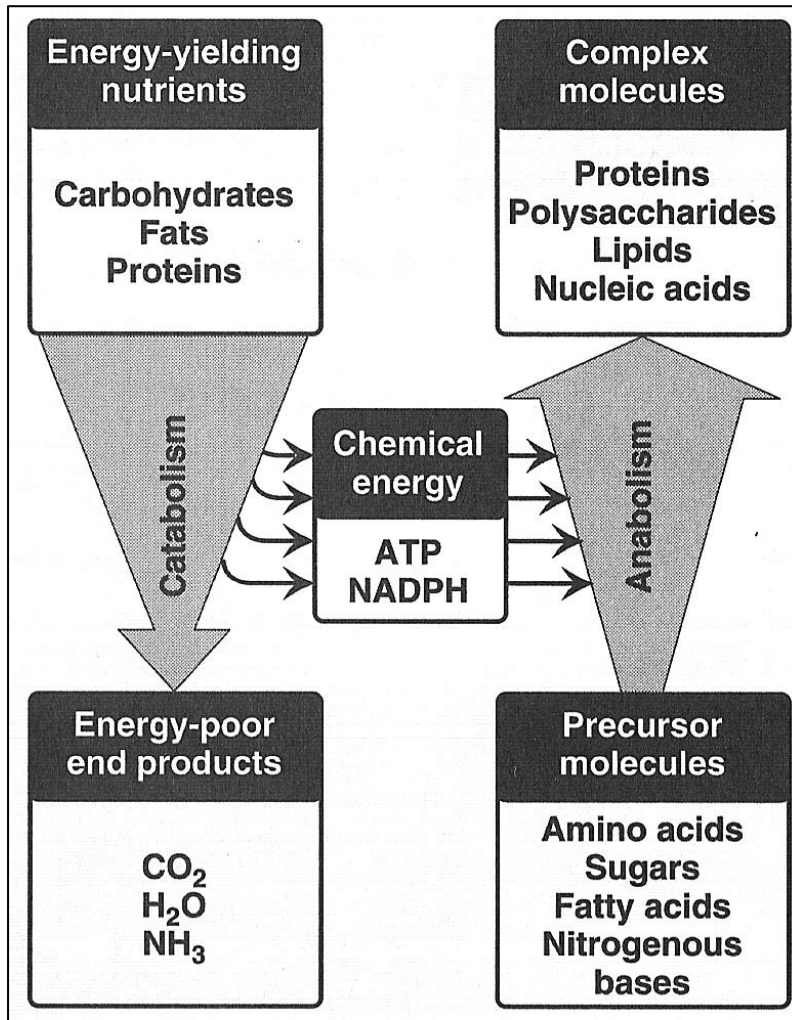
Metabolismus: látková přeměna, energie, teplo



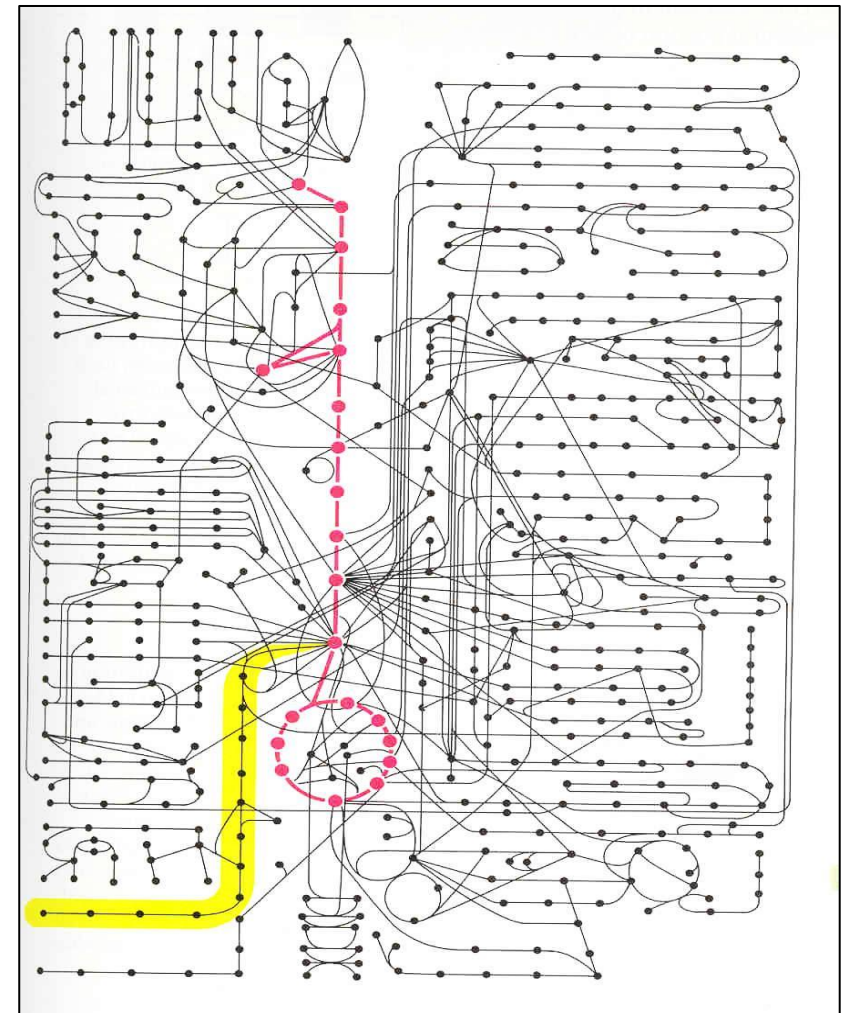
Témata:

- katabolismus hlavních živin
- glykolýza
- Krebsův (citrátový) cyklus
- oxidativní fosforylace
- ATP a fosfageny
- spotřeba energie
- tělní teplo, endotermismus
- regulace teploty, duální termostat
- efekторы regulace tělní teploty

části uvedené v šedivém poli jsou doplňkové informace ...

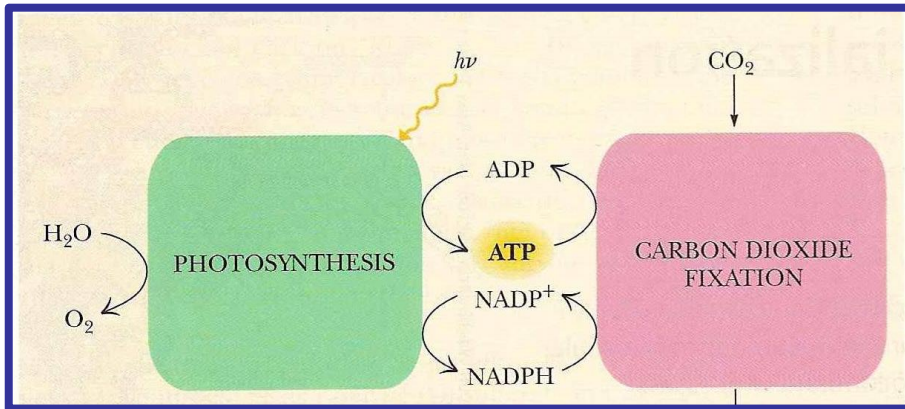


- koncept látkové přeměny živin na živočišné tělo je relativně jednoduchý
- centrální roli hraje energetický metabolismus výroby a spotřeby chemické energie ve formě především ATP a také NAD(P)H



- schéma asi 500 základních metabolických reakcí každé živočišné buňky
- červeně je vyznačena základní katabolická dráha glykolýzy vstupující do citrátového cyklu
- žlutě je vyznačen příklad anabolické dráhy cholesterolu

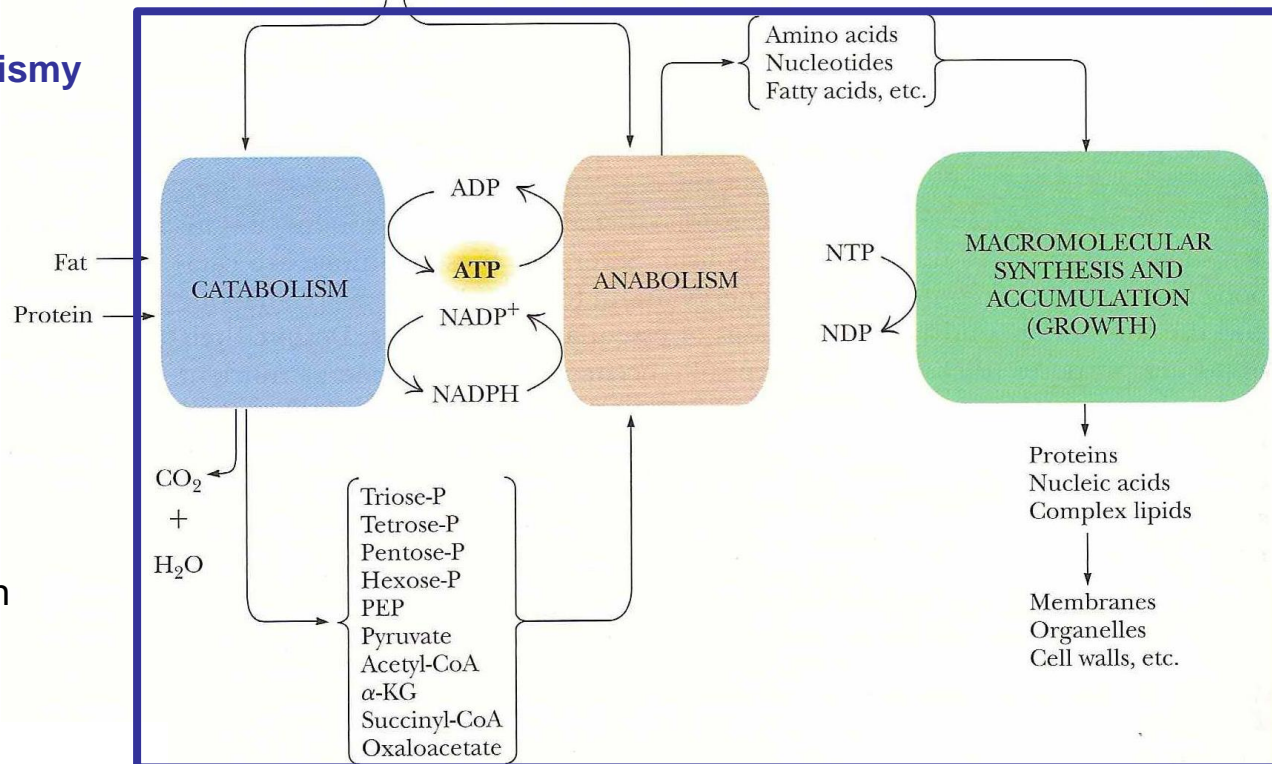
- malé množství intermediárních metabolitů propojuje velké bloky metabolismu



- foto-auto-trofní organismy (např. rostliny)

- fotosyntetická produkce chemické energie a redukující síly
- fixace uhlíku a produkce jednoduchých cukrů
- příjem minerálních živin
- konverze cukrů a minerálů pro výstavbu vlastních těl

- hetero-trofní organismy (např. živočichové)

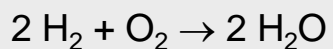


- příjem živin
- trávení
- katabolismus
- produkce energie
- produkce stavebních kamenů
- anabolismus

Katabolismus a výroba energie

• obecně: z oxidoredukčních reakcí

• třaskavá směs plynného vodíku a kyslíku

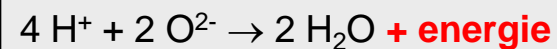


- například v raketovém motoru ...

• rozepsaná oxidoredukční reakce



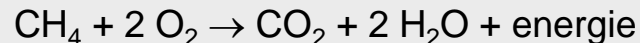
• ionty se slučují do nové molekuly = vody



- zároveň se uvolňuje značné množství energie = výbuch

• konkrétně: z oxidoredukčních reakcí, které štěpí vazby v organických živinách

• hoření organických látek

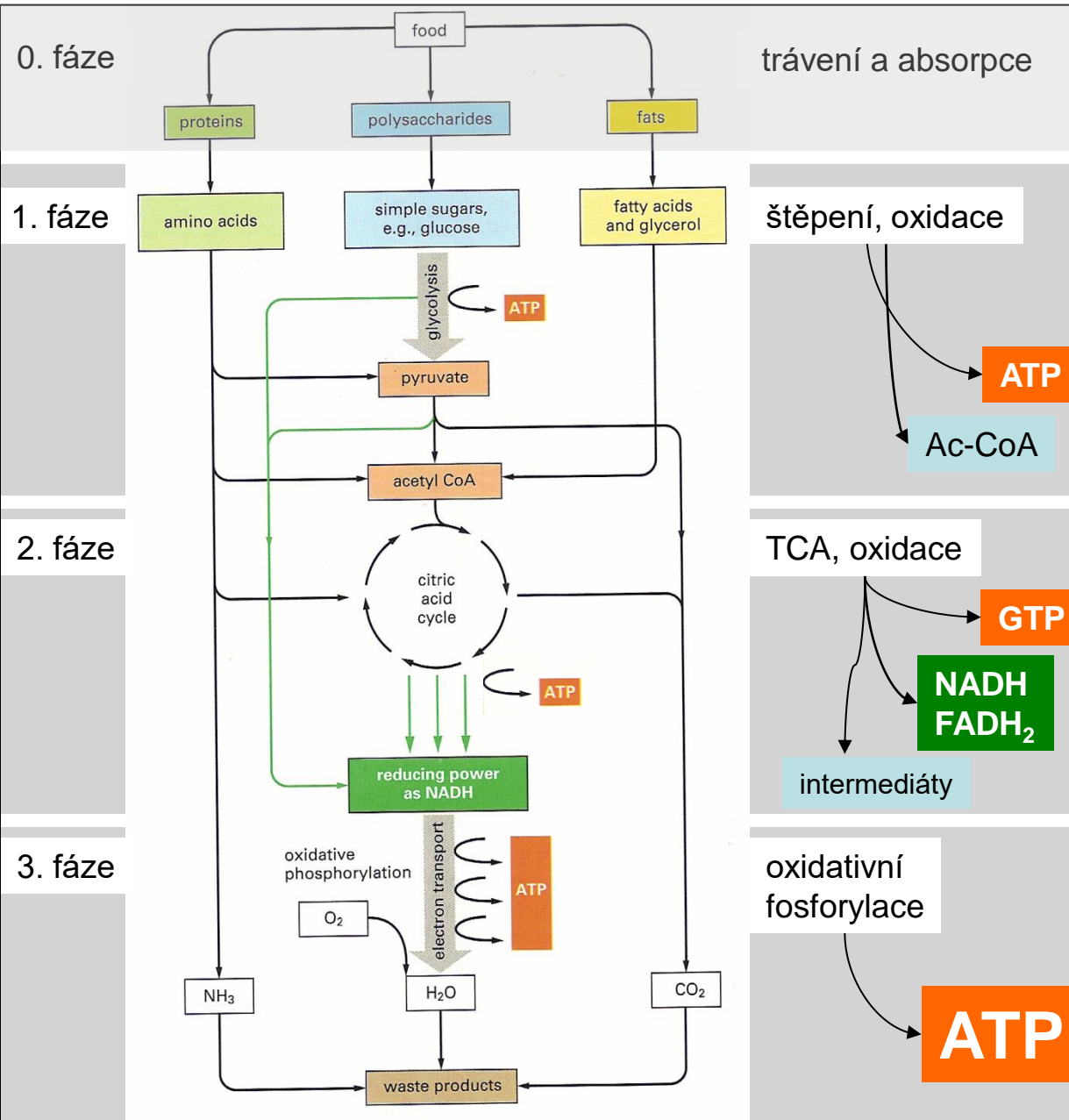


- vodík je vázán v organických sloučeninách ...
- například dřevo hořící v ohni ...



- v organismu probíhá **kaskáda oxidoredukčních reakcí**, kdy elektrony původně patřící vodíku v organických vazbách živin jsou POSTUPNĚ přenášeny až na finální akceptor = vzdušný kyslík za vzniku vody
- organické látky tedy postupně ztrácejí elektrony (jsou oxidovány)
 - oxidací jednoduchých vazeb v uhlovodících na dvojně
 - oxidací alkoholů na aldehydy či ketony
 - oxidací aldehydů a ketonů na karboxylové kyseliny
 - rozpadem karboxylových kyselin
- energie elektronů uvolněných z chemických vazeb nakonec (složitě – viz dále) skončí ve vazbách ATP, ale značná část se uvolní ve formě záření (tepla)

• tři základní úrovně (fáze) katabolismu:

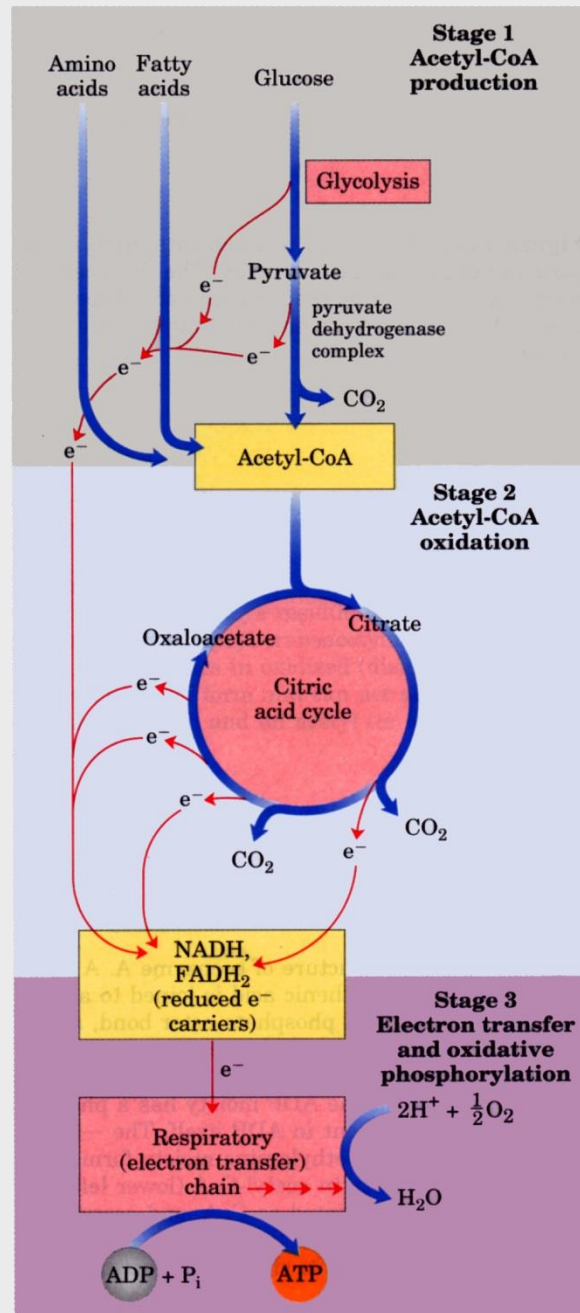


- **oxidace:**
- oxidativní štěpení vazeb C-H
 $\longrightarrow \text{H}^+ \text{ e}^-$
- elektrony z těchto vazeb jsou přenášeny POSTUPNĚ až na finální akceptor = kyslík

- **produkce:**
- stavebních kamenů pro anabolismus
- chemické energie (ATP, GTP)
- redukující síly (NADH, FADH₂, NADPH)
- tepla

- **finální zplodiny:**
- NH₃, CO₂, H₂O

- tři základní úrovně (fáze) katabolismu a přenos elektronů ze substrátů na **ATP**



- **soubor základních procesů** látkové přeměny, jež jsou vlastní každé živočišné buňce

- **vstupují základní živiny** (buď z procesu trávení nebo po rozkladu vlastních stavebních látek)

- **sacharidy** (jednoduché cukry)
- **tuky** (mastné kyseliny)
- **bílkoviny** (aminokyseliny)

- **centrálními drahami jsou**

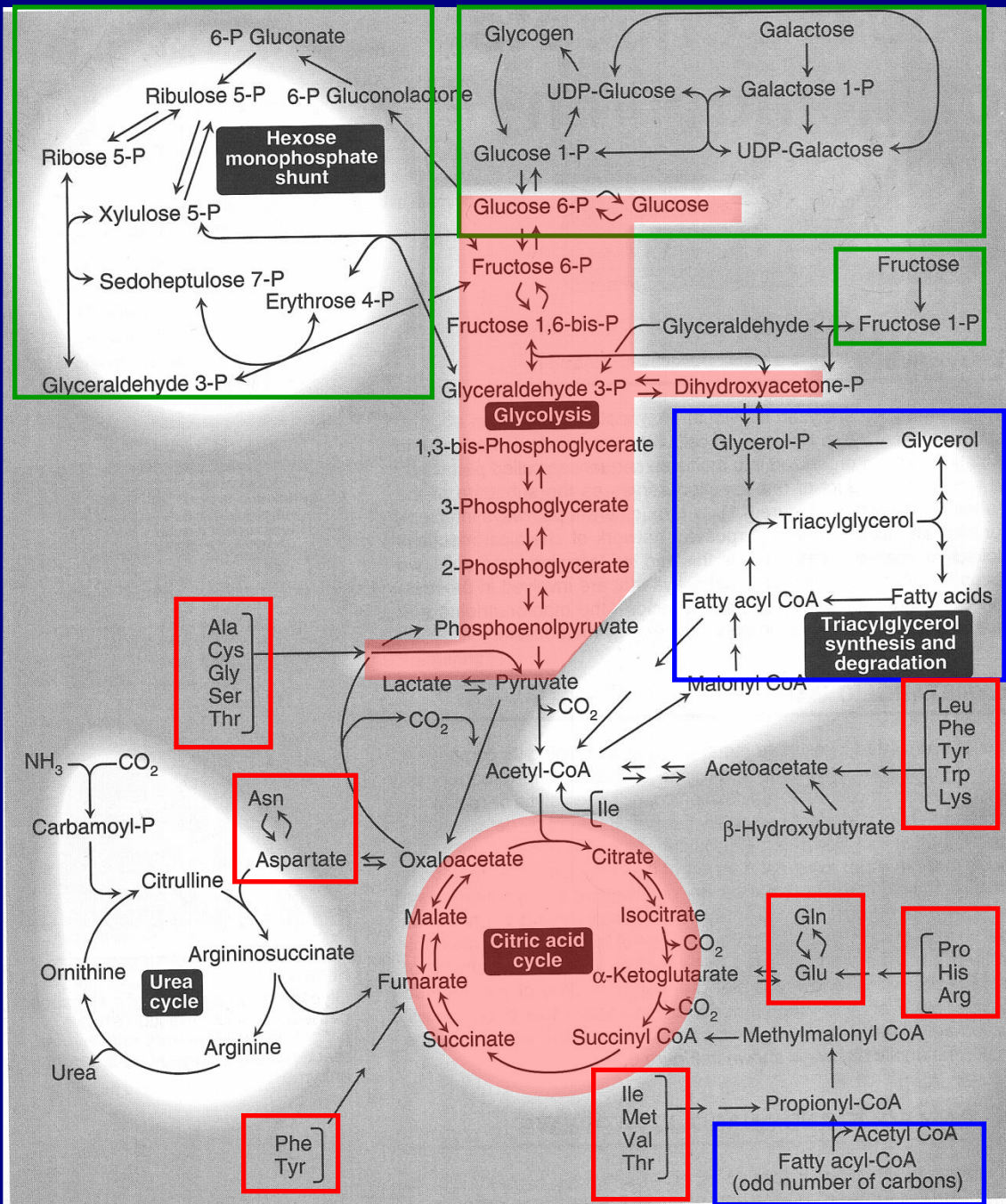
- **glykolýza a**

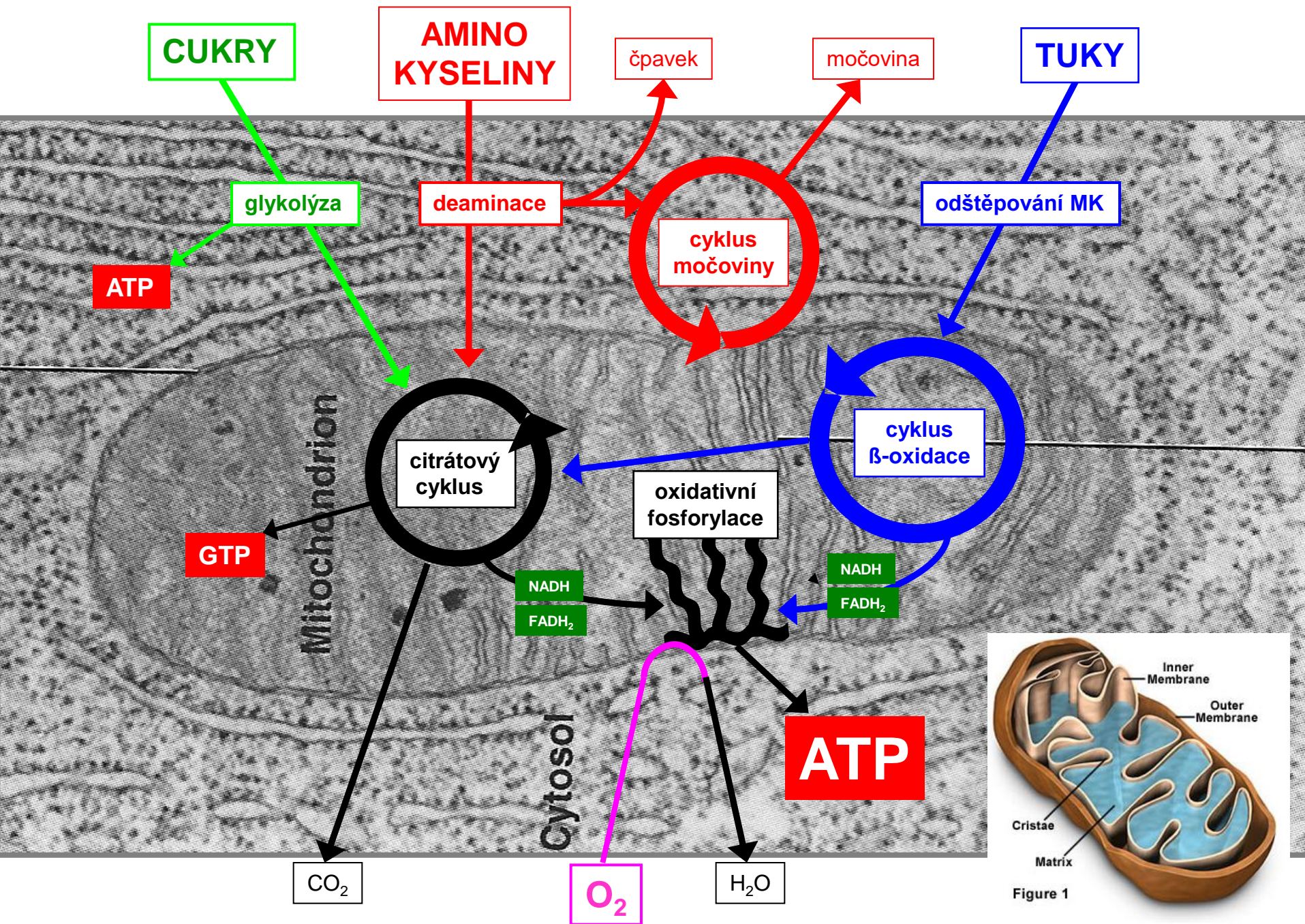
- **Krebsův cyklus**

(cyklus kyseliny citrónové)

(citrátový cyklus)

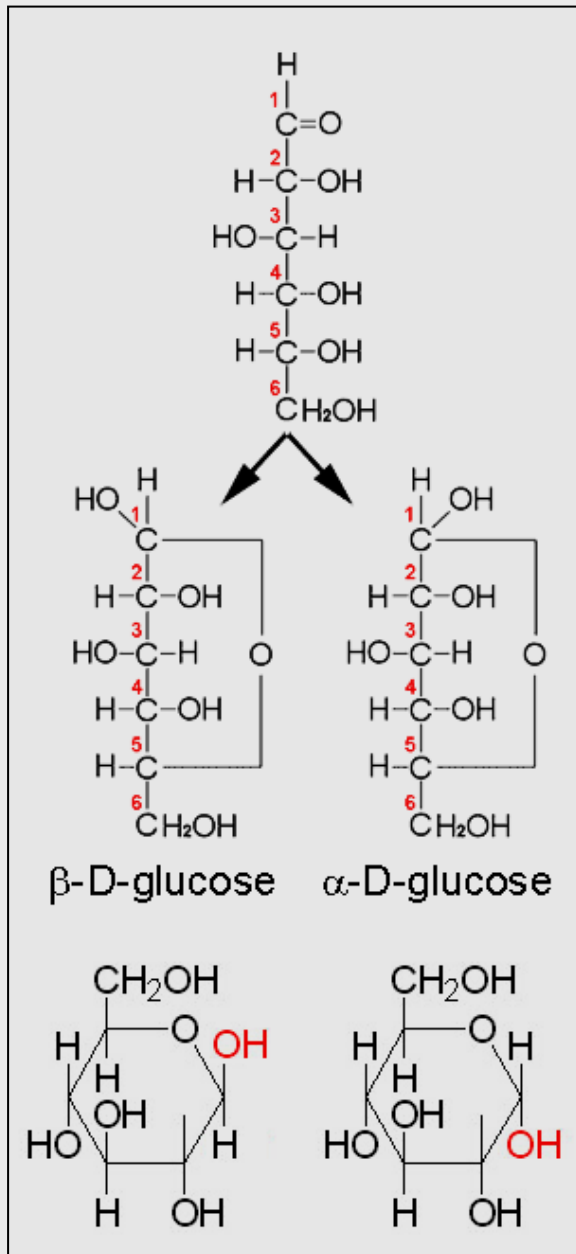
(tricarboxylic acid cycle, TCA)



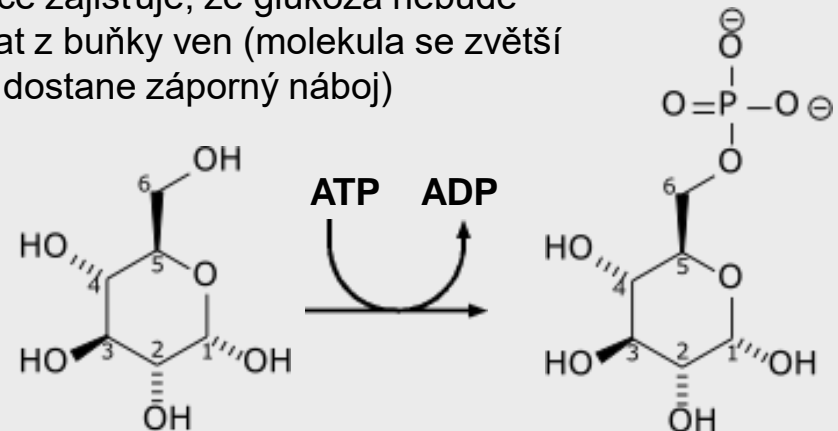


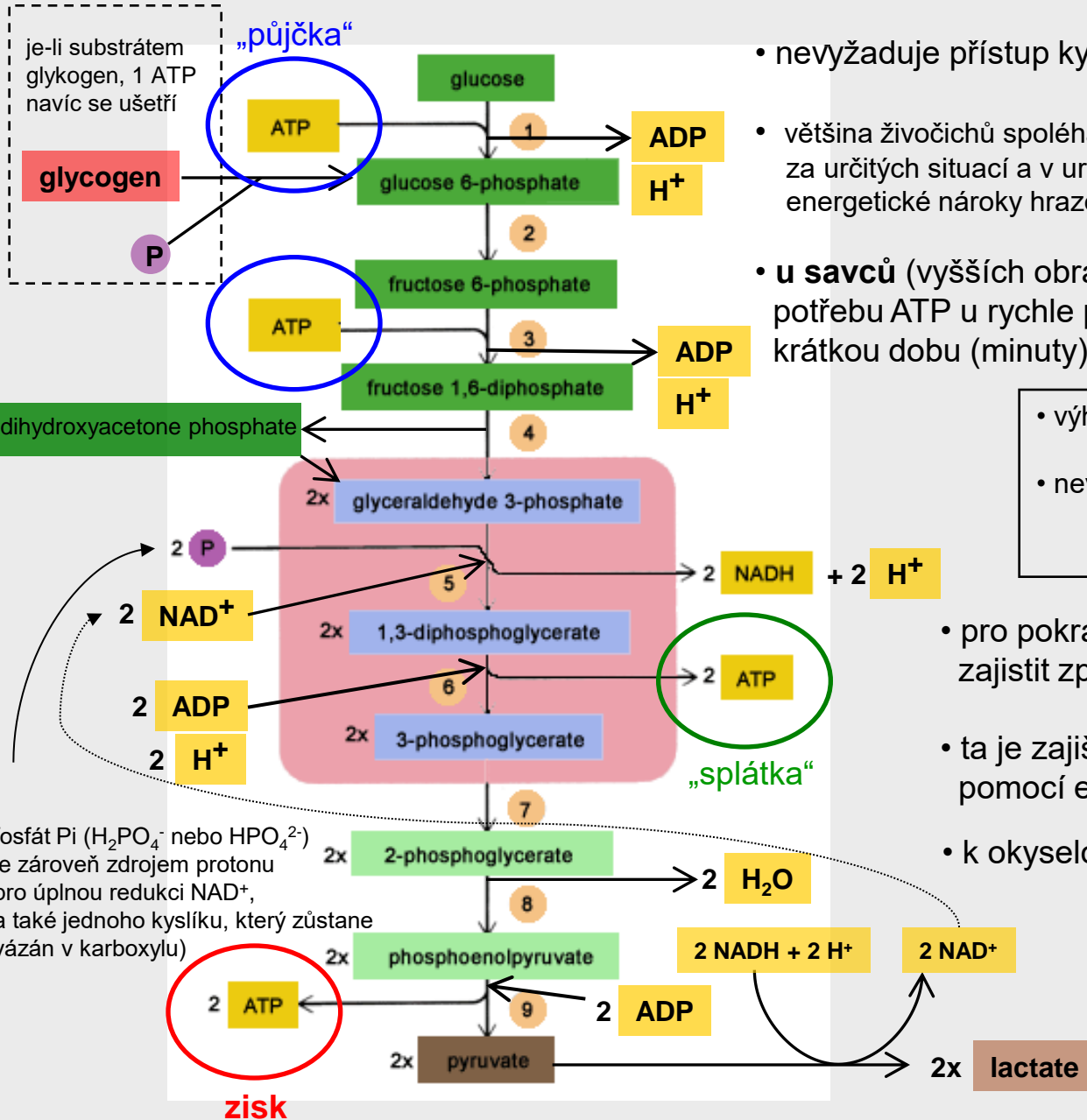
Glykolýza

• primární substrát glykolýzy



- **D-glukóza** je hlavní stereo-izomer glukózy v živých organismech, (α : β anomery: 36 : 64)
- při pH = 7.0 převažuje cyklická forma
- první krok glykolýzy je **fosforylace** pomocí hexokinázy nebo glukokinázy
- **hexokináza**: všechny tkáně, pracuje i při rel. nízké koncentraci glukózy ($K_m = 0.1 \text{ mM}$), je málo specifická, je inhibována produktem (G-6-P)
- **glukokináza**: játra, pracuje při vyšších koncentracích glukózy ($K_m = 10 \text{ mM}$) (např. po jídle bohatém na cukry), je specifická, není inhibována G-6-P
- fosforylace zajišťuje, že glukóza nebude difundovat z buňky ven (molekula se zvětší a hlavně dostane záporný náboj)





- konzervovaná, evolučně stará metabolická dráha

- nevyžaduje přístup kyslíku = **anaerobní**

- většina živočichů spoléhá na **aerobní** metabolismus; za určitých situací a v určitých orgánech ovšem mohou být energetické nároky hrazeny zčásti nebo pouze **anaerobní** glykolýzou

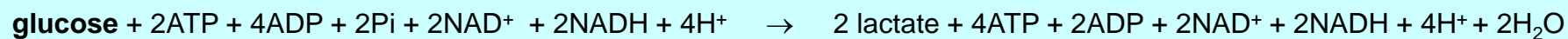
- u **savců** (vyšších obratlovců) kryje **anaerobní** glykolýza potřebu ATP u rychle pracujících svalů, ale jen po relativně krátkou dobu (minuty)

- výhody: rychlost produkce ATP
- nevýhody: nízký energetický výnos (2 ATP) hromadění laktátu okyselení = acidóza

- pro pokračování **anaerobní** glykolýzy je nutné zajistit zpětnou re-oxidaci **NADH** na **NAD⁺**

- ta je zajištěna konverzí pyruvátu na laktát pomocí enzymu *laktát dehydrogenázy* (LDH)

- k okyselení dochází **až** při hydrolýze ATP

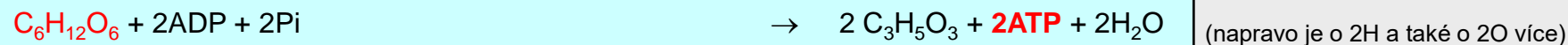


po vykrácení:

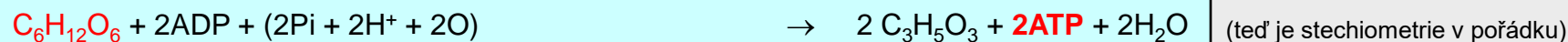


zisk 2 mol ATP / 1 mol glukózy

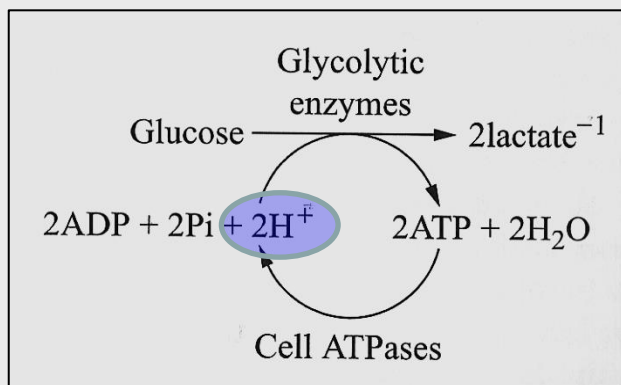
ale pozor, rovnice zdánlivě stechiometricky „nesedí“:



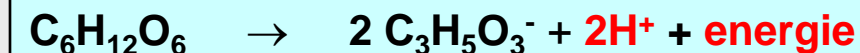
- uvažme ale, že každý Pi vstupuje do reakce jako $(\text{HPO}_4)^{2-}$ nebo $(\text{H}_2\text{PO}_4)^{1-}$ (nezáleží na přesné formě aniontu) a je tedy zdrojem nejen fosforu pro pozdější formování ATP, ale také jednoho protonu pro úplnou redukci NAD^+ a jednoho kyslíku, který zůstane vázán v karboxylu 1,3-di-fosfo-glycerátu), takže:



- a dále, v buňce je ATP průběžně spotřebováváno:
(homeostáza, svalová práce, nervová činnost, transporty, syntézy, atd.)



sumární rovnici anaerobní glykolýzy můžeme tedy psát :

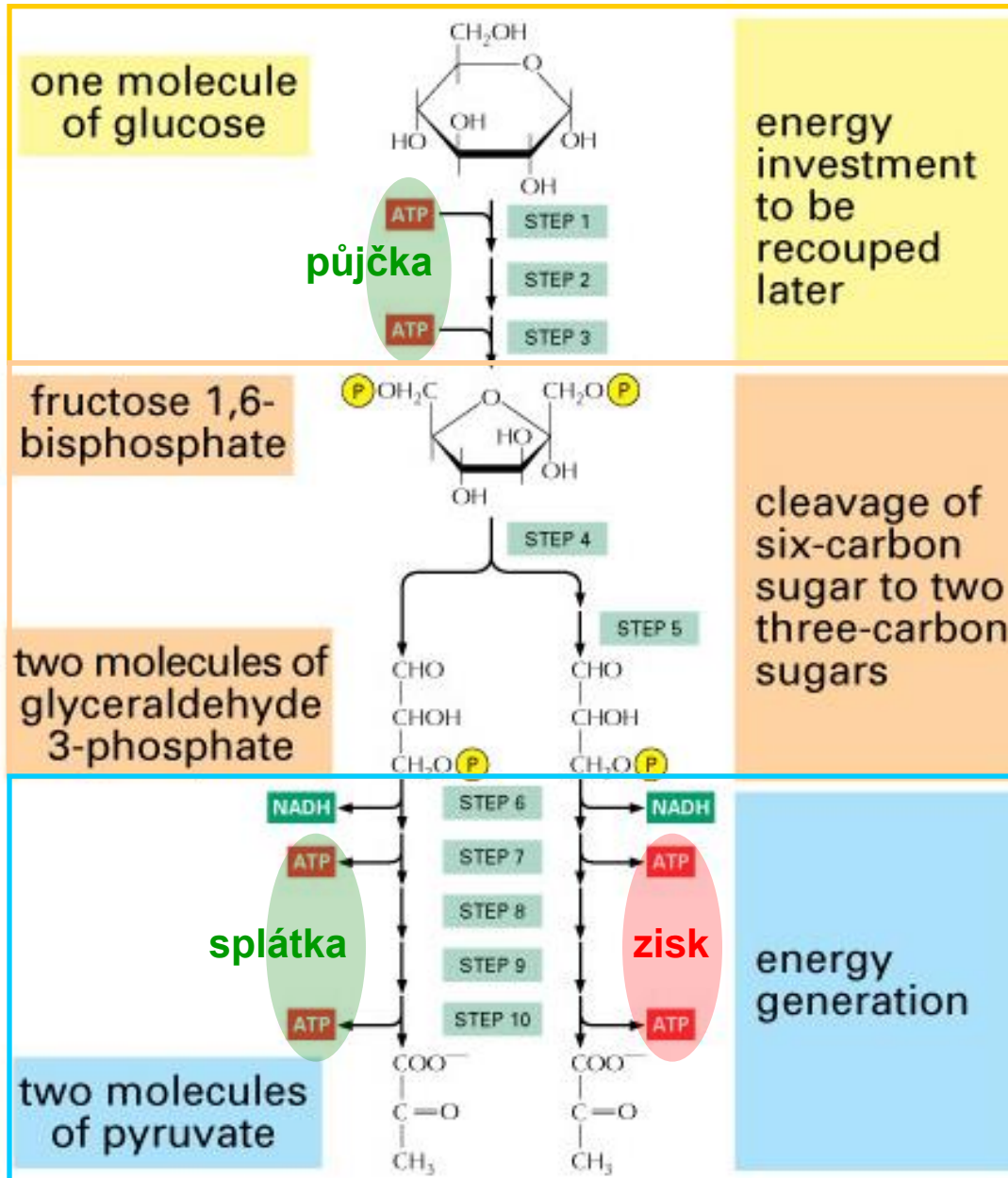


acidifikace (produkce protonů):

- hlavní příčinou není hromadění laktátu
 - normální hladina laktátu v krvi je < 2 mM hyperlaktatemie znamená > 5 mM),
 - i když protony jsou vytrhávány z molekuly glukózy, která se postupně přeměňuje na laktát, glykolýza s následnou fermentací jsou stechiometricky zcela neutrální (spotřeba a výroba H^+ je v rovnováze)
 - lze si představit, že při vysoké koncentraci laktátového anionu v cytosolu musí být jeho náboj kompenzován nějakými kationty.
 - kompenzaci zajišťuje hlavně K^+ , ale může docházet i k zadržování H^+ (otázka je, nakolik).

• hlavní příčinou je hydrolyza ATP

- rychlá **anaerobní** oxidace glukózy na pyruvát (3 fáze, 10 reakcí ...)



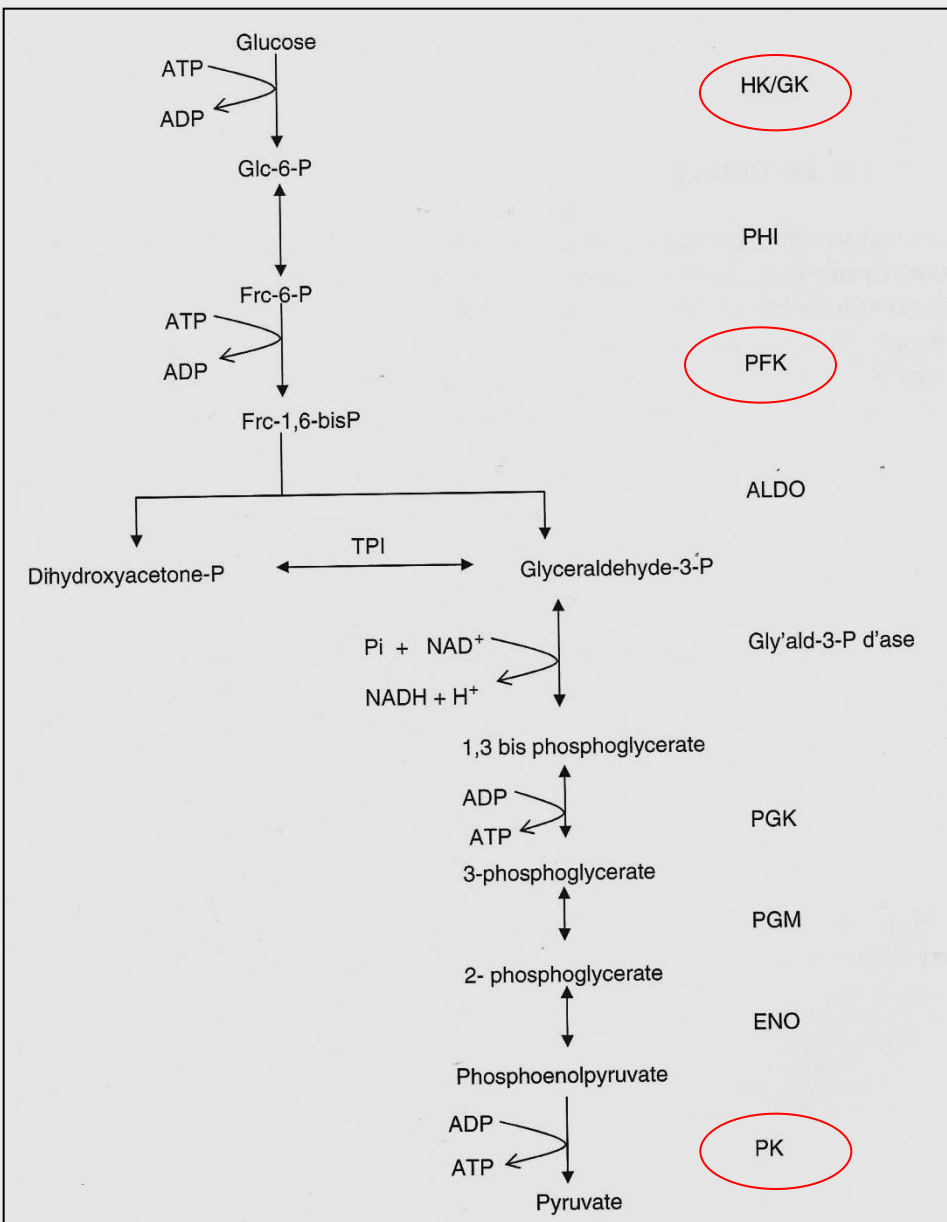
- konzervovaná**
evolučně stará metabolická dráha
- anaerobní** – nevyžaduje přístup kyslíku
- rychlá**
u savců (vyšších obratlovců)
kryje **anaerobní** glykolýza
potřebu ATP u rychle pracujících svalů,
ale jen po relativně
krátkou dobu (minuty)

- energeticky nevýnosná**
produkce 2 mol ATP / 1 mol glukózy
- spojená s acidifikací**
s okyselením prostředí,
→ vyžaduje zapojení mechanismů
pro udržení rovnováhy pH

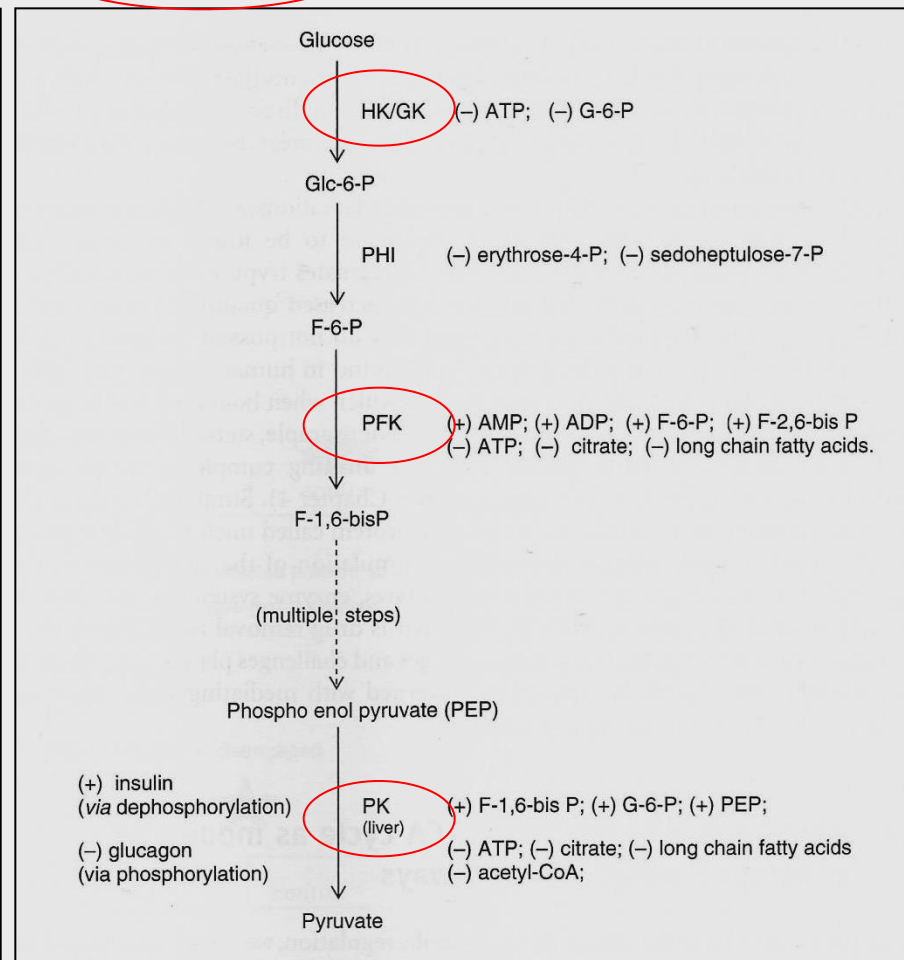
- významné a regulované enzymy:

hexokináza / glukokináza (HK / GK)
fosfofruktokináza (PFK)
pyruvát kináza (PK)

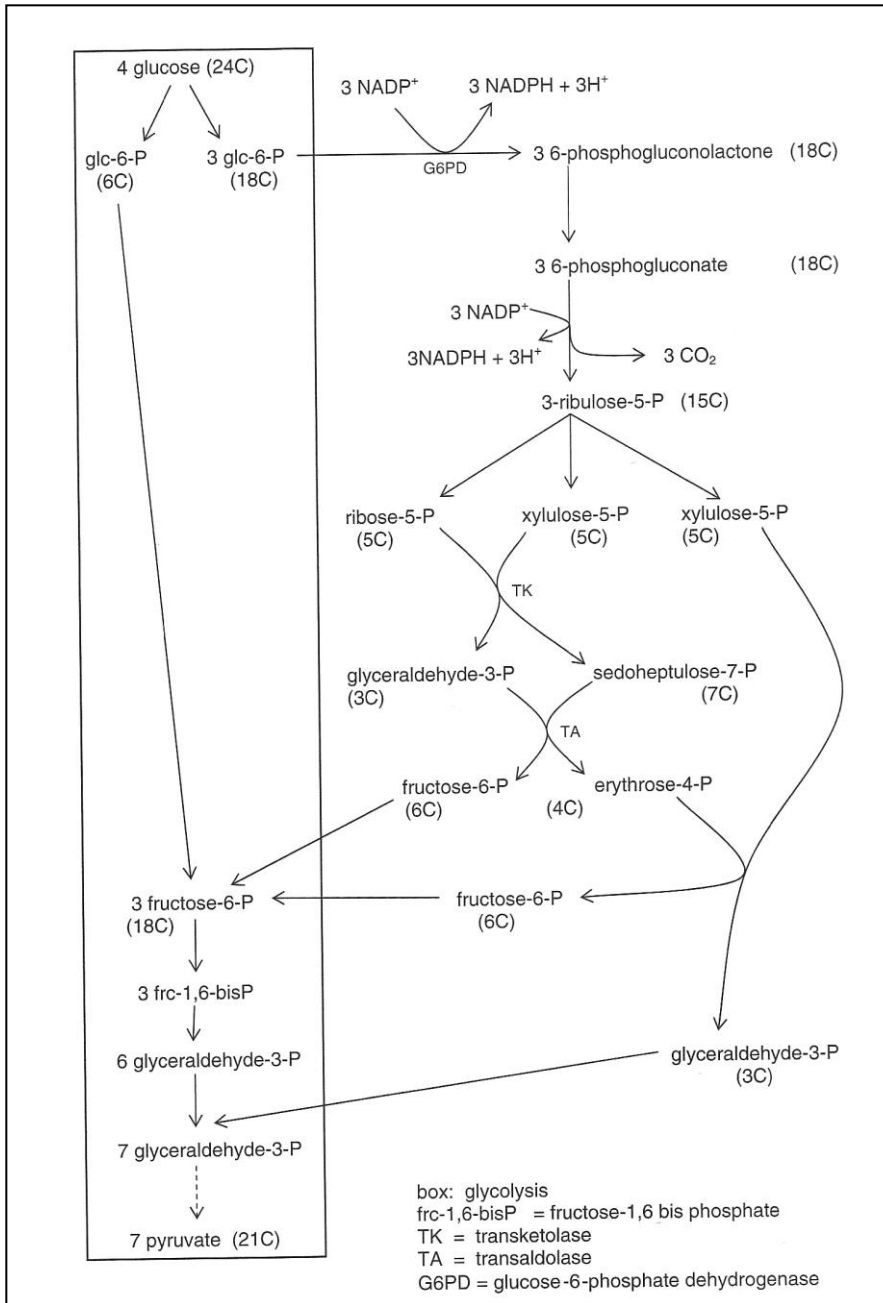
• schéma glykolýzy



• tři klíčové lokusy a jejich kontrola

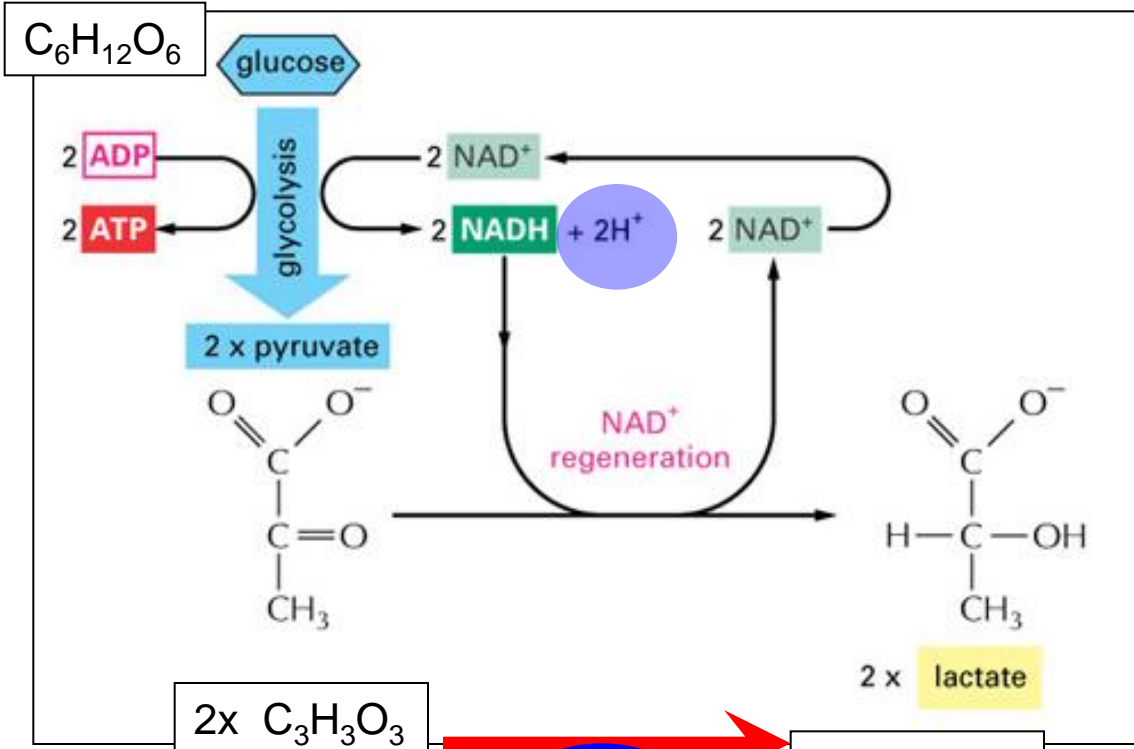


(+) stimulece
(-) inhibice



- významný **bypass** hlavního směru glykolýzy
- produkce redukovaného NADPH pro:
 - syntetické reakce
(syntéza mastných kyselin)
(syntéza cholesterolu)
 - udržování redox balance
(zpětná redukce glutathionu = GSSG)
 - substrát pro „respiratory burst“ neutrofilů a monocytů
(záměrná tvorba hydroxylového radikálu a kys. hypochlórové za účelem zabití endocytovaných bakterií)
 - detoxifikační reakce pomocí MFO
(Mixed Function Oxidases =
= například cytochromy P450)
- produkce ribózy-5-P pro výrobu DNA a RNA
- produkce dalších cukrů a jejich metabolitů

- zajišťuje re-oxidaci NADH pro **anaerobní** pokračování glykolýzy



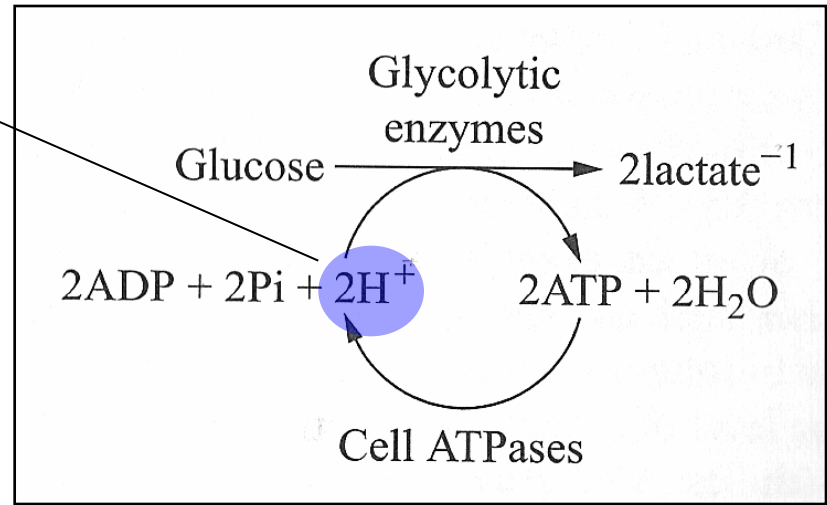
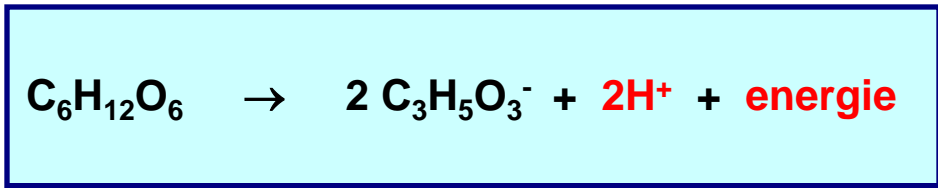
- pro **anaerobní** pokračování glykolýzy je nutné zajistit zpětnou re-oxidaci NADH na NAD^+

- ta je zajištěna konverzí pyruvátu na laktát pomocí enzymu **laktát dehydrogenázy (LDH)**

- koncovým produktem anaerobní glykolýzy je většinou **laktát** (kyselina mléčná)

- **hlavní příčina okyselování:** hydrolýza anaerobně vyrobeného ATP

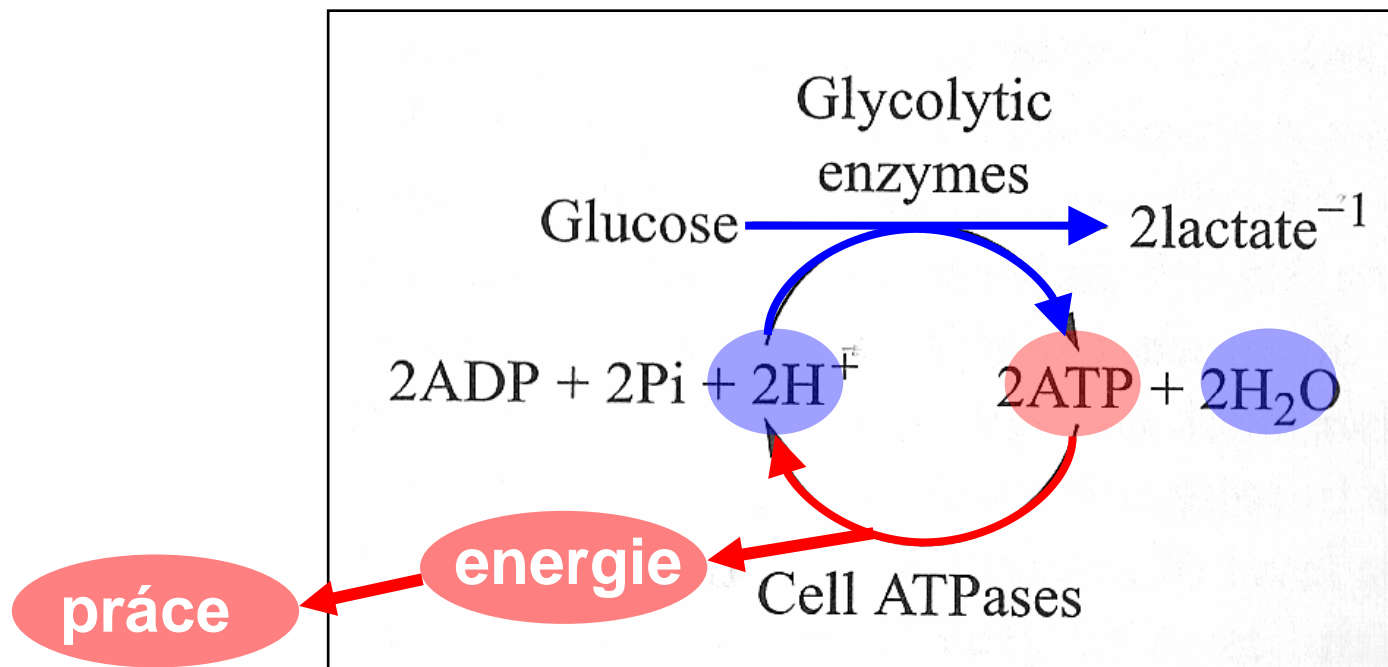
- **sumární rovnice laktátové glykolýzy** při uvážení spotřeby ATP je tedy :



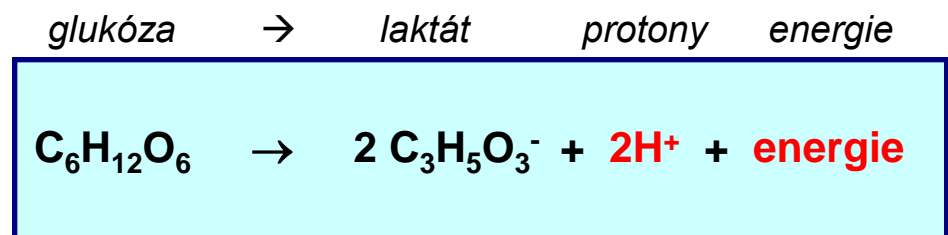
- **příčina okyselování je komplexní**

- odvod pyruvátu ve formě alaninu
- zadržování protonů laktátem

- **hydrolýza anaerobně vyrobeného ATP ... které je spotřebováno pro chemickou i mechanickou práci**



- **sumární rovnice laktátové glykolýzy** při uvážení spotřeby ATP je tedy :



létací sval kolibříka:

velikost buňky (odhad): 1 pL = (krychle o straně 10 um nebo vlákno 1 x 1 x 1 000 um)
1 pL = 1 ng

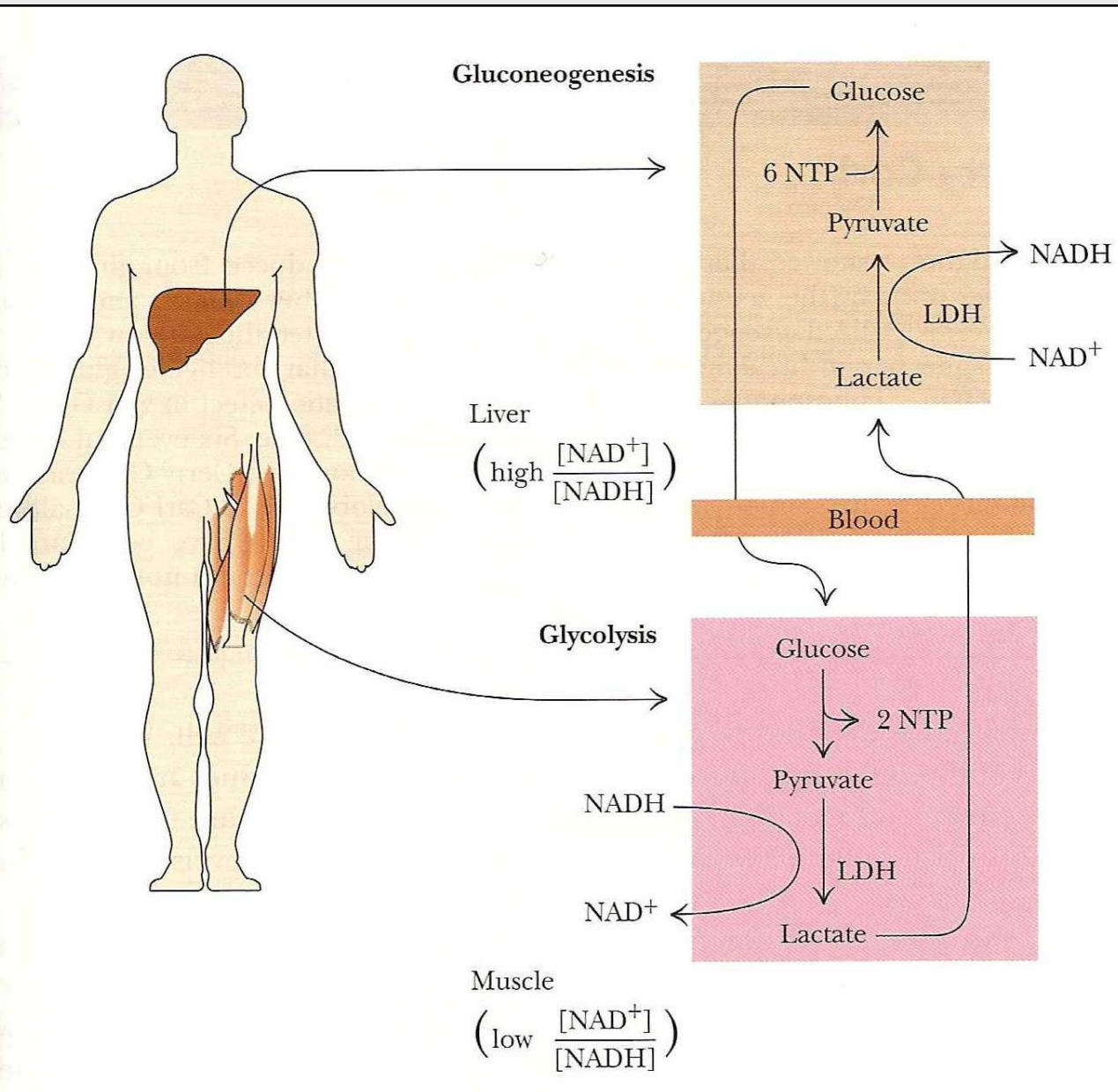
koncentrace protonů: pH = 7.0 100 nmolů / L (6.022 · 10²³)
60 biliard protonů / L
10⁻¹⁰ nmolů / buňka (1 pL)
60 tisíc protonů / buňka

spotřeba ATP: BMR: 1 umol ATP / g / hod (1 mol ATP ~ 1 mol H⁺)
MMR: 500 umolů ATP / g / hod

produkce H⁺: BMR: 10⁻⁶ nmolů H⁺ / buňka (1 ng) / min
vzniká **600 miliónů protonů / buňka / min**
MMR: 5⁻⁴ nmolů H⁺ / buňka / min
vzniká **300 miliard protonů / buňka / min**

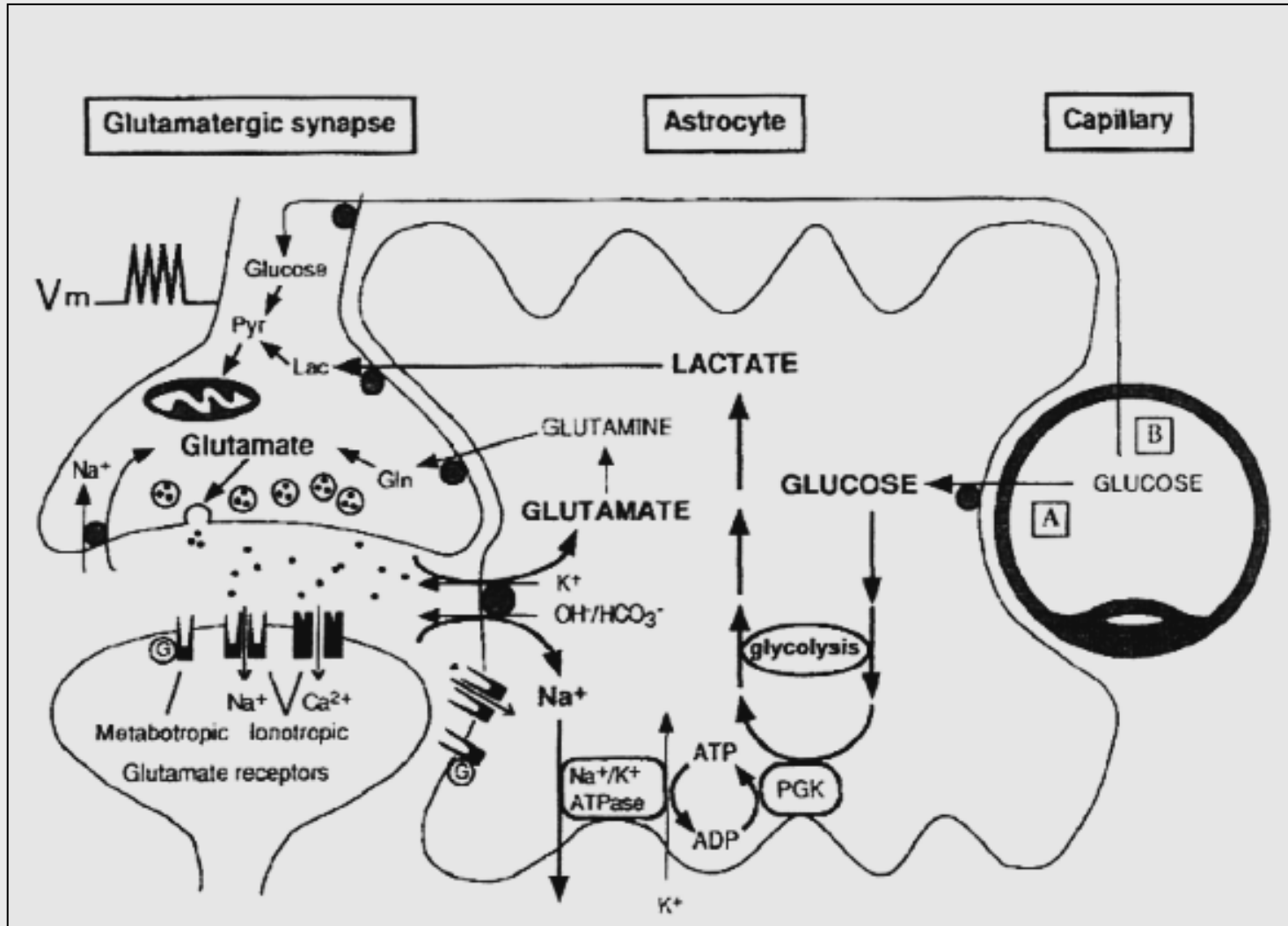
- takto **ohromné produkce protonů** při svalové práci (nebo i jiné práci spojené s hydrolýzou ATP) musí být kontinuálně eliminovány (pufrací, odvodem do krevní plazmy, **hlavně ovšem spotřebou při re-syntéze ATP**), aby nedocházelo k acidifikaci svalových buněk ...
- ovšem za vysokých metabolických rychlostí procesy odvodu protonů „nestíhají“ (zejména nestíhá aerobní syntéza ATP, která by jinak protony konzumovala) a k jistému okyselení tak dochází ...

• rekonverze laktátu zpět na glukózu

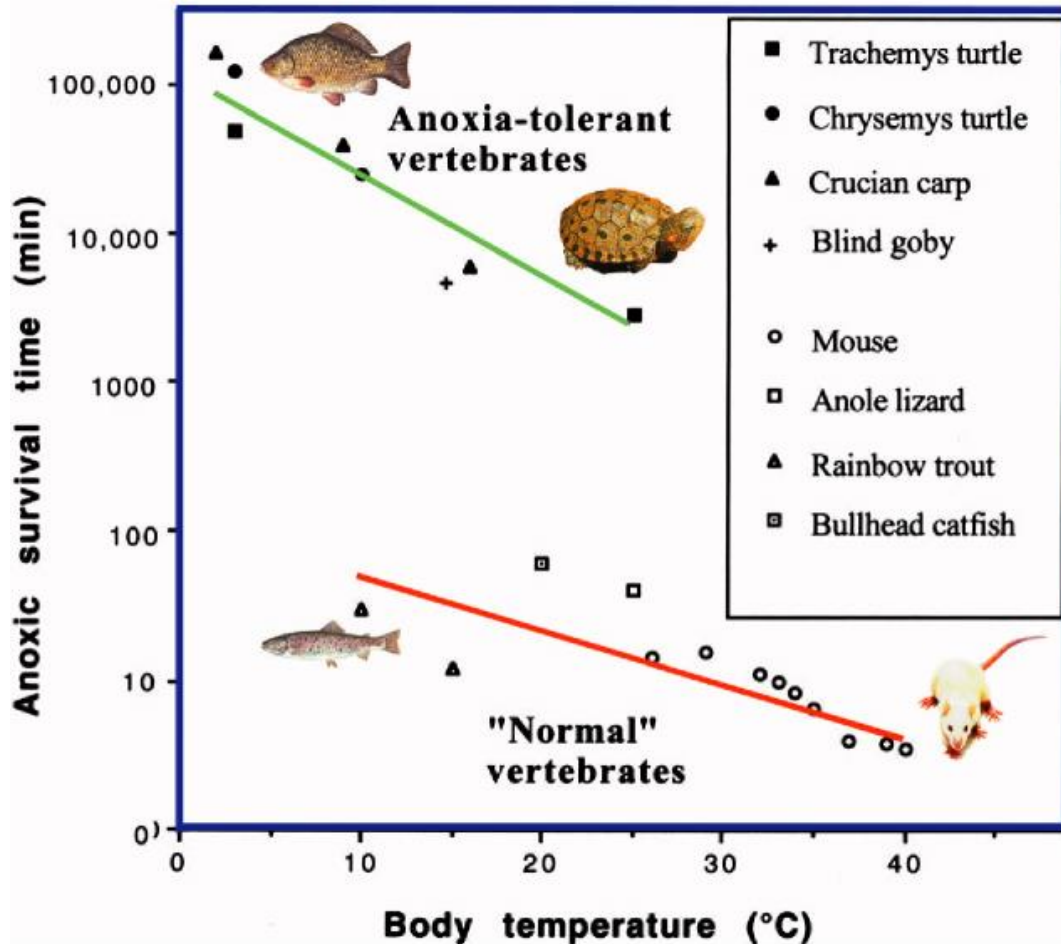


- během anaerobní práce svalu se hromadí laktát
- laktát je krví odváděn do jater, kde je zpětně reoxidován pomocí LDH na pyruvát, jež může být přeměněn až na glukózu
- hepatocyty typicky mají vysoký poměr $NAD^+ / NADH$ (ca. 700), kdežto ve svalech bývá koncentrace NAD^+ nízká díky jeho rychlé spotřebě pro oxidaci glukózy a dalších substrátů
- laktát je zároveň zdrojem energie pro některé orgány (ledviny) a buňky (např. mozkové neurony)
- transport laktátu přes membrány vyžaduje transportéry z rodiny MCT

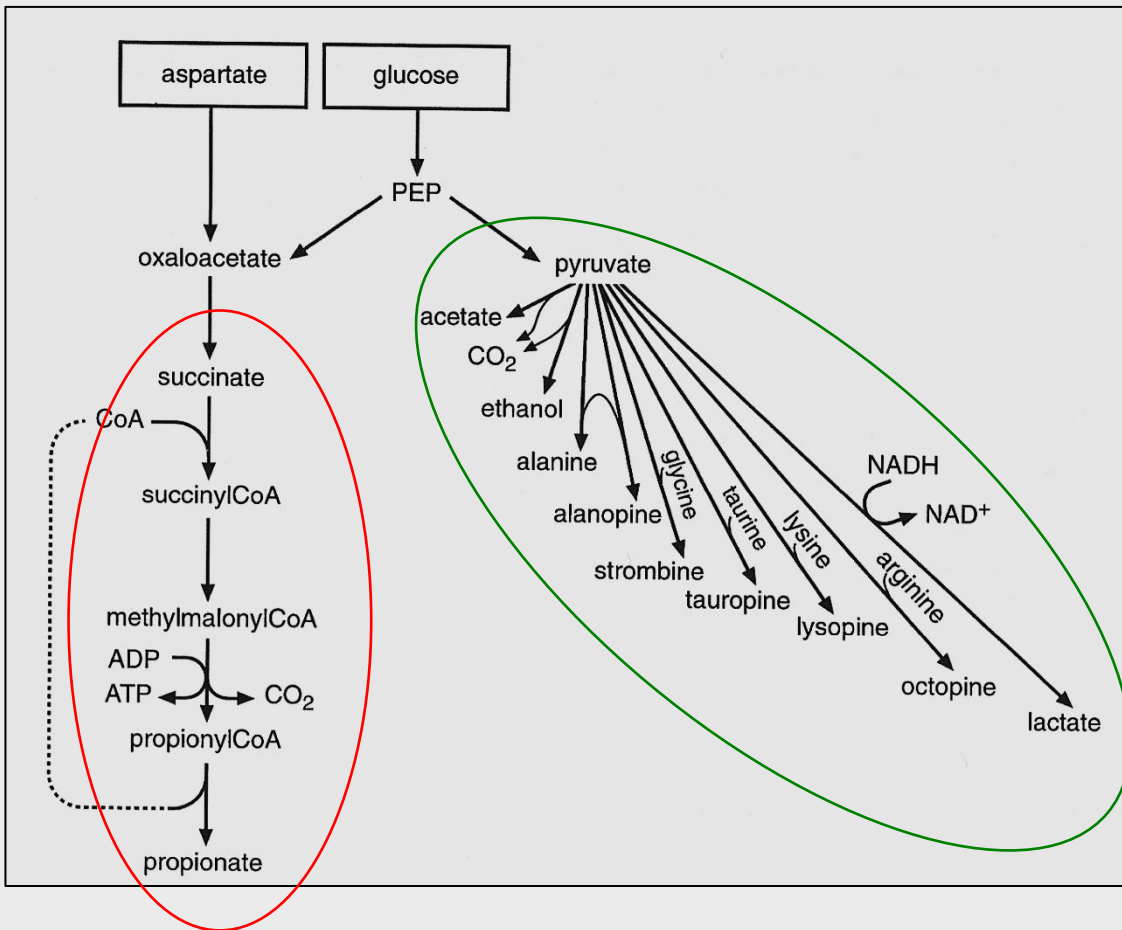
- astrocyty tvoří hematoencefalickou bariéru (brain – blood barrier)
- transportují glukózu do neuronů (spolu s ketony) jako výživu pro neurony
- velká část glukózy je ovšem glykolyticky přeměněna na laktát vlastním astrocytem a do vlastního neuronu tak glukóza doputuje již ve formě laktátu ...



- acidifikace je typickým problémem spojeným s hypoxií nebo anoxií
- různé obratlovci mají velmi různou schopnost tolerovat hypoxii nebo anoxii



- mezi nejtolerantnější obratlovce patří dormantní (přezimující) karasi nebo vodní želvy
- přezimují v zamrzlých anoxických tůních, kde vydrží až měsíce bez kyslíku...
- běžní obratlovci (včetně člověka) tolerují řádově minuty bez kyslíku
- někteří ektotermové s pomalým metabolismem mohou tolerovat až desítky minut anoxie
- **naprostým základem pro přežití v anoxii je schopnost suprese ATP obratu (→ snížení produkce H⁺) a vyrovnání rychlosti produkce a spotřeby ATP**
- dále: zvýšená pufrace H⁺ pomocí uhličitanu, fosfátů a také organických pufrů (proteinů)
- uvolňování CaCO₃ z kostry, jeho disociace a vazba H⁺ (**anoxické želvy**) na uhličitany
- transport laktátu, produkce etanolu a jeho exkrece (žábry do vody, **anoxičtí karasi**)
- pomalý únik laktátu do vodního prostředí ? (vylučování laktátu i protonů ledvinami, kůží, žábry)



- alternativní koncové produkty fermentace:

anoxičtí moštití červi a mlži,

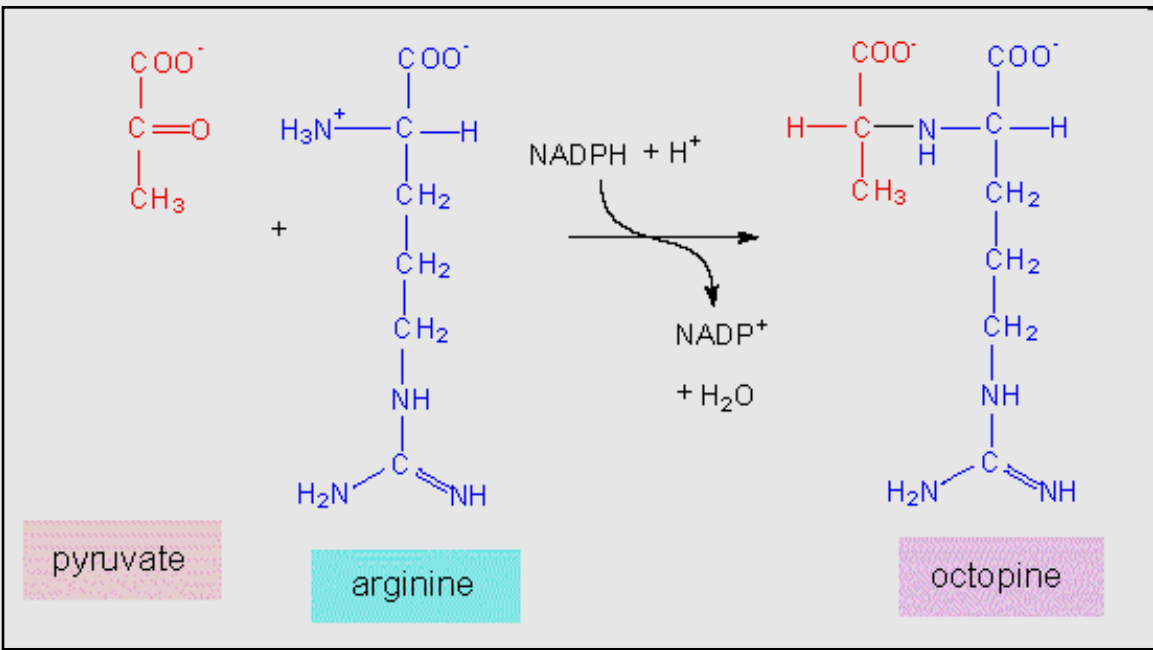
anoxičtí parazité

(motolice, hlístice, tasemnice)

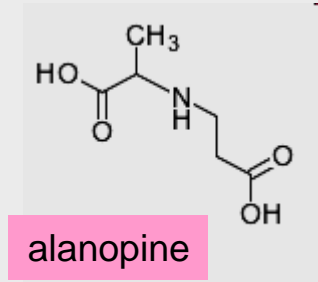
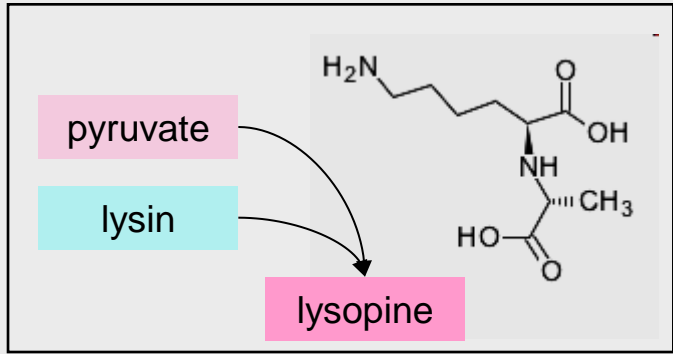
molární poměr vytvořeného ATP / H⁺

glukóza → laktát	1
glykogen → laktát	1.5
glukóza → sukcinát	2
glukóza → propionát	3

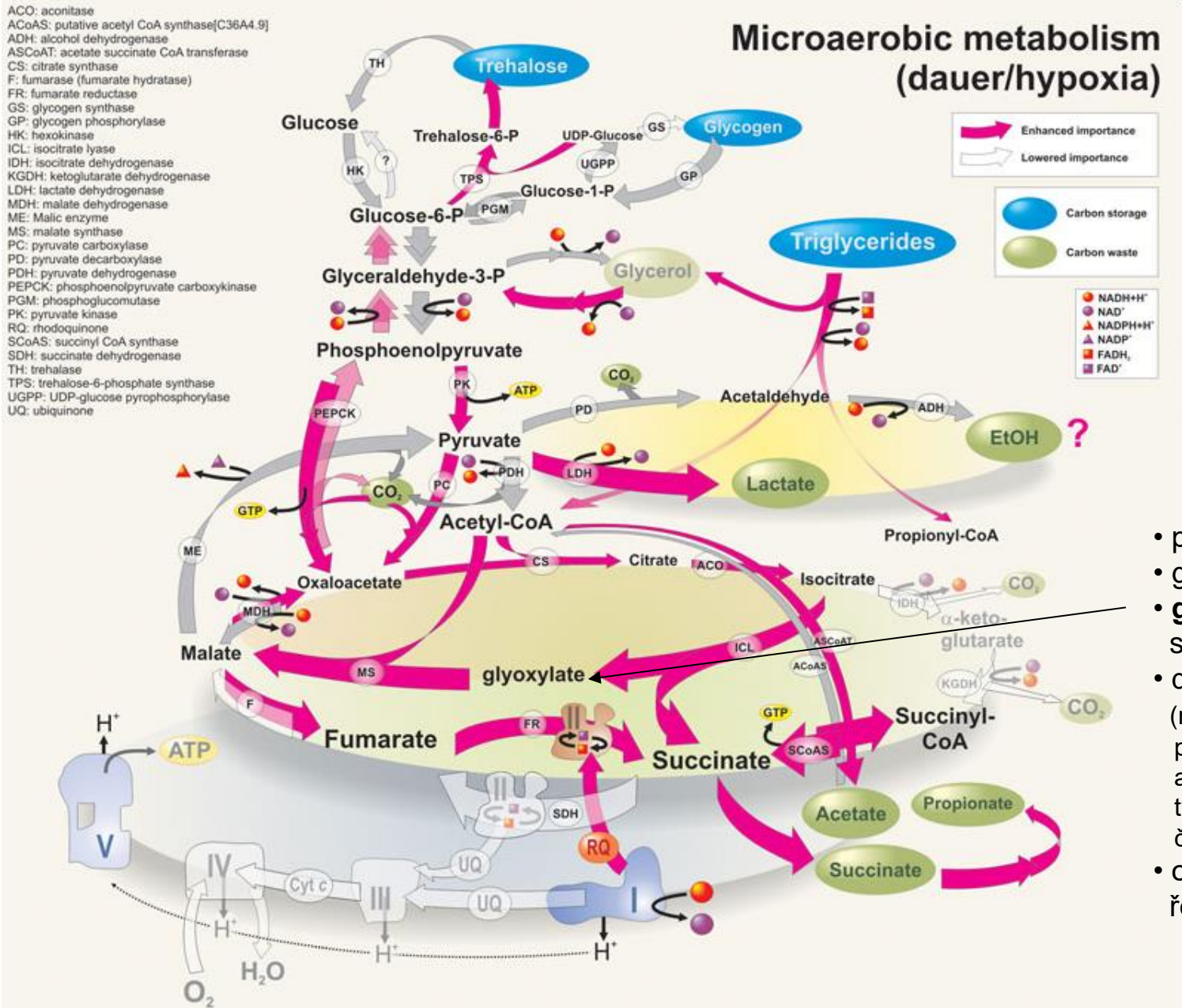
→ všimni si **relativně** nižší acidifikace u některých alternativ ...



- volný arginin a lysin mají negativní vliv na strukturu proteinů
- uložení ve formě lysopinu nebo octopinu je výhodné a zároveň umožňuje reoxidaci NADPH → NADP⁺



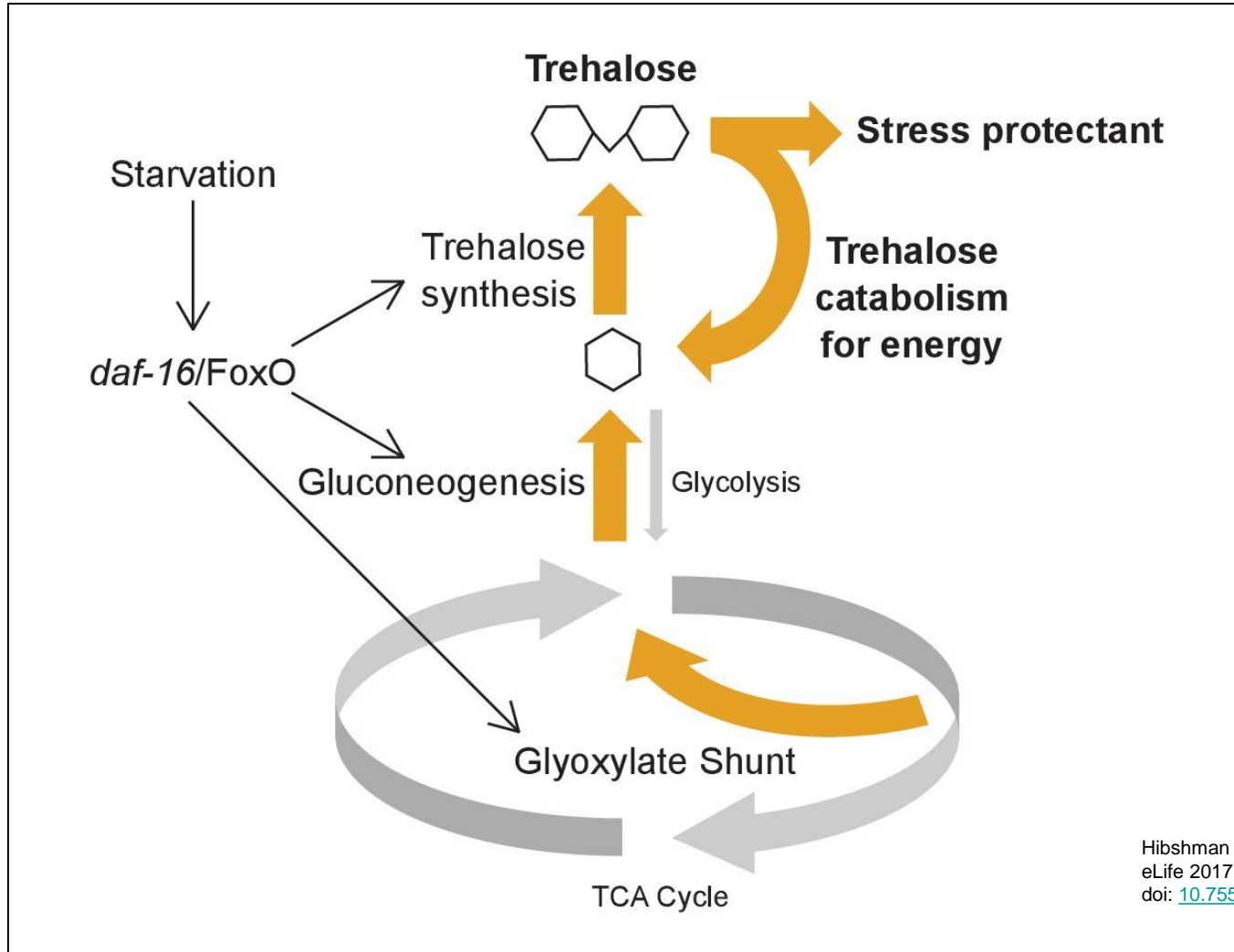
- navíc, všechny finální produkty anaerobního metabolismu mohou fungovat také jako kompatibilní osmolyty
- všechny vykazují (alespoň *in vitro*) stabilizační funkci na nativní struktury proteinů ...



za hypoxie

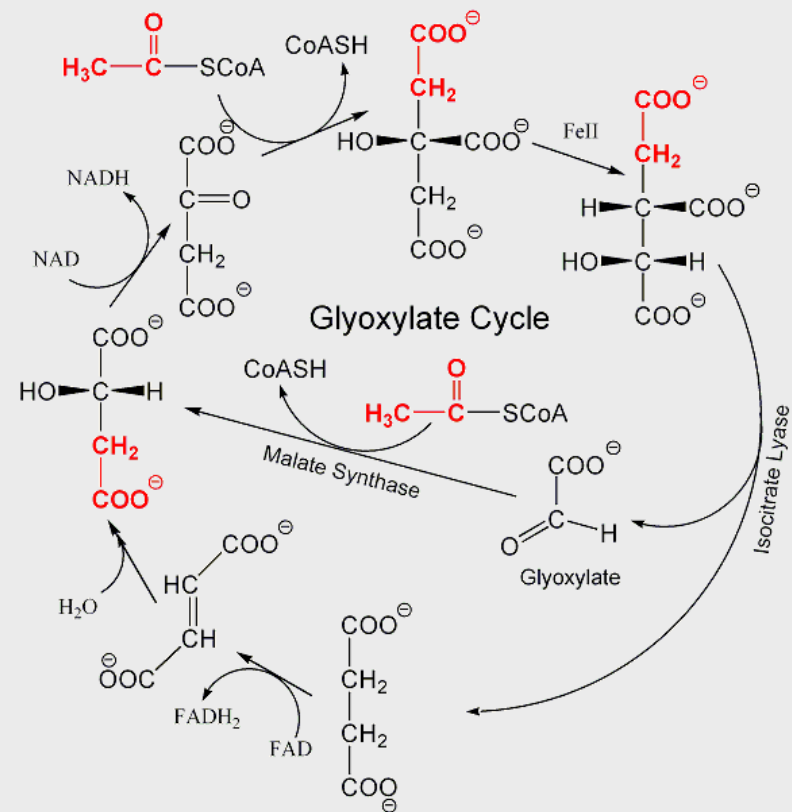
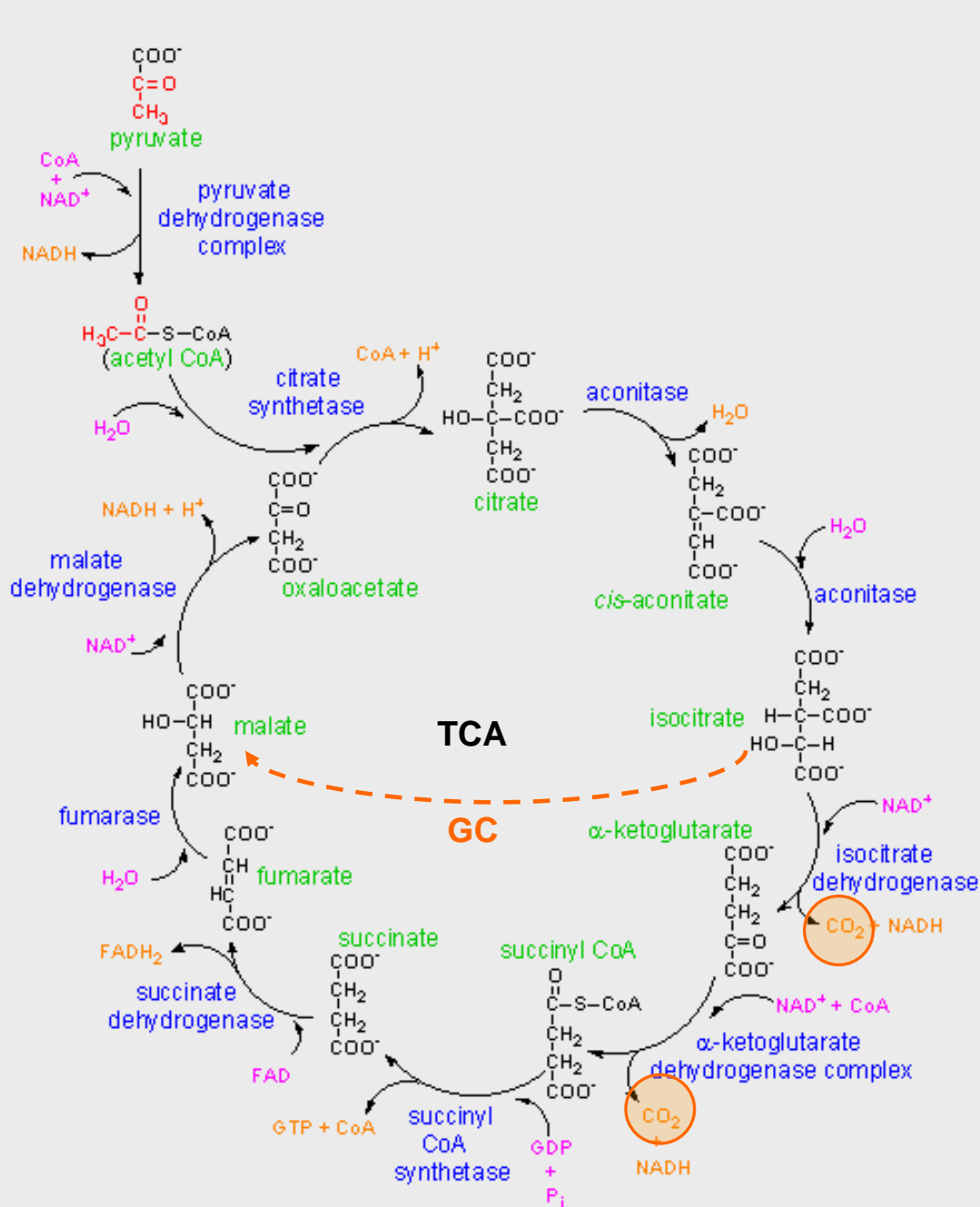
- rychlým střídáním obrázků normoxie a hypoxie si všimni zásadní přeměny metabolických drah při hypoxii včetně aktivace glyoxylátového cyklu ...
- produkce laktátu
- glukoneogeneze
- glyoxylátový cyklus se aktivují**
- dismutace malátu (redukce na sukcinát pomocí rhodochinonu a produkce propionátu; typické pro parazitické červy)
- odpojení dýchacího řetězce

... a za hladovění



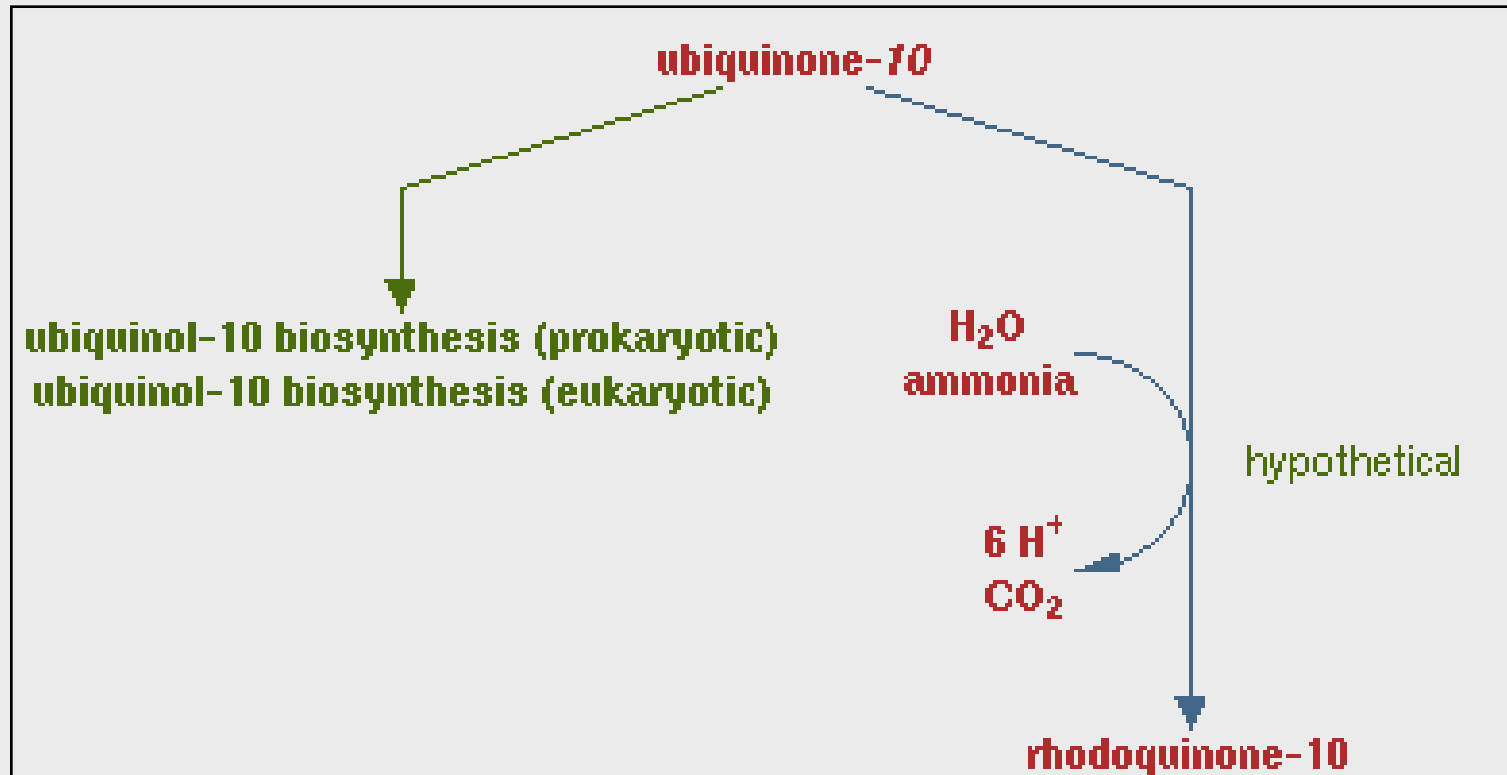
Model for metabolic adaptation to acute starvation.

daf-16/FoxO transcriptionally upregulates enzymes involved in the glyoxylate shunt, gluconeogenesis, and trehalose synthesis to drive an increase in production of trehalose. Trehalose functions as a stress protectant and an energy source to promote survival.



- glyoxylátový cyklus (GC) je typický pro rostliny a bakterie, jež mají vysokou potřebu sacharidů pro výstavbu svých těl (celulóza, peptidoglykany)
- GC přeskakuje reakce TCA, ve kterých se ztrácí uhlík ve formě CO_2
- klíčové enzymy jsou **isocitrát lyáza** a **malát syntáza**
- GC umožňuje přímo vyrábět cukry z lipidů, protože acetát není zcela odbouráván na CO_2
- GC byl posléze zjištěn také u hlístic *C. elegans*
- aktivita GC u obratlovců je dosud sporná

- rhodochinon (rhodoquinone, RQ)



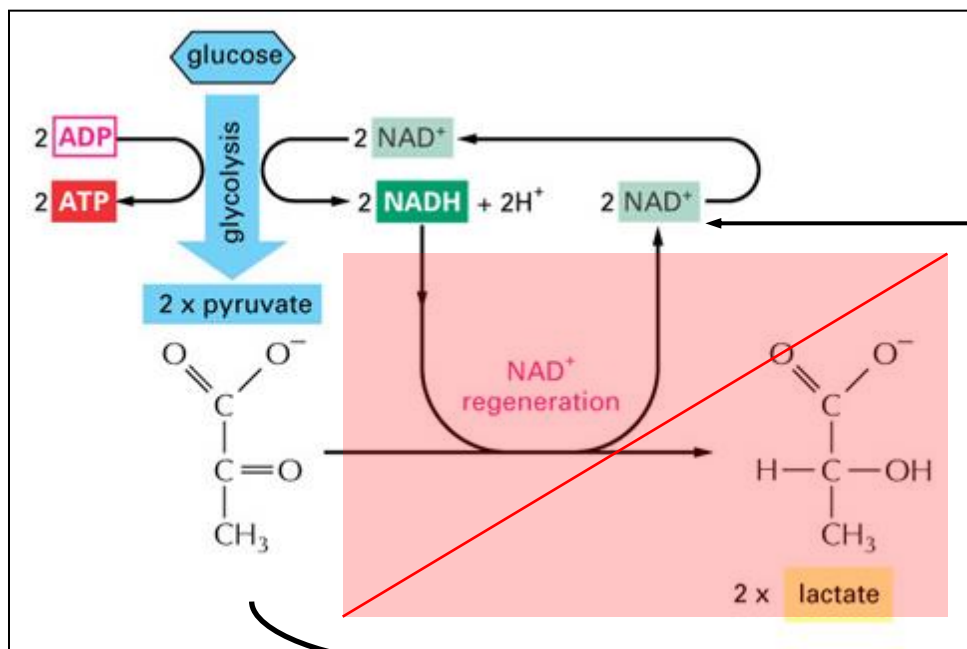
Rhodoquinone (RQ) is a modified ubiquinone, where the methoxyl group in position 3 is replaced by an amino group. The compound was originally isolated from *Rhodospirillum rubrum*, where it is used for the reduction of fumarate to succinate under anaerobic conditions.

Rhodoquinone is not limited to prokaryotes. It was soon discovered that some eukaryotic parasites such as the nematodes, as well as parasitic helminths also contain rhodoquinone. Later it was shown that rhodoquinone is present in all eukaryotes that reduce fumarate during anoxia, including freshwater snails, mussels, lugworms, and oysters.

It has been suggested that rhodoquinone is synthesized from ubiquinone.

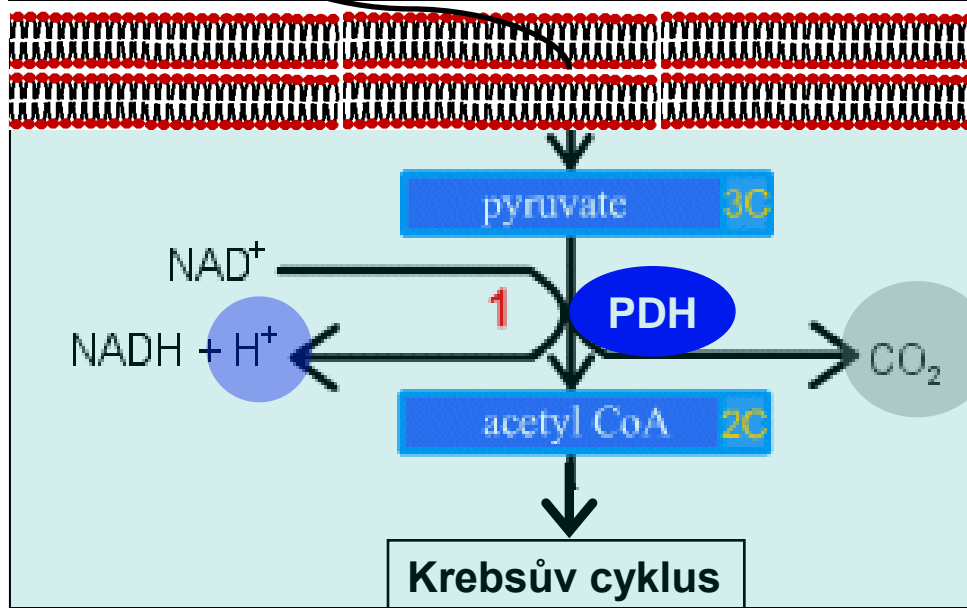
Krebsův cyklus

• *aerobní* pokračování glykolýzy



- k rekonverzi NAD⁺ dochází jiným způsobem než za anaerobie ... a to tím, že ...

- pyruvát vstupuje do mitochondriální matrix (přesněji, je přenášen v transportním systému, jež je spřažen s přesuny citrátu a malátu)

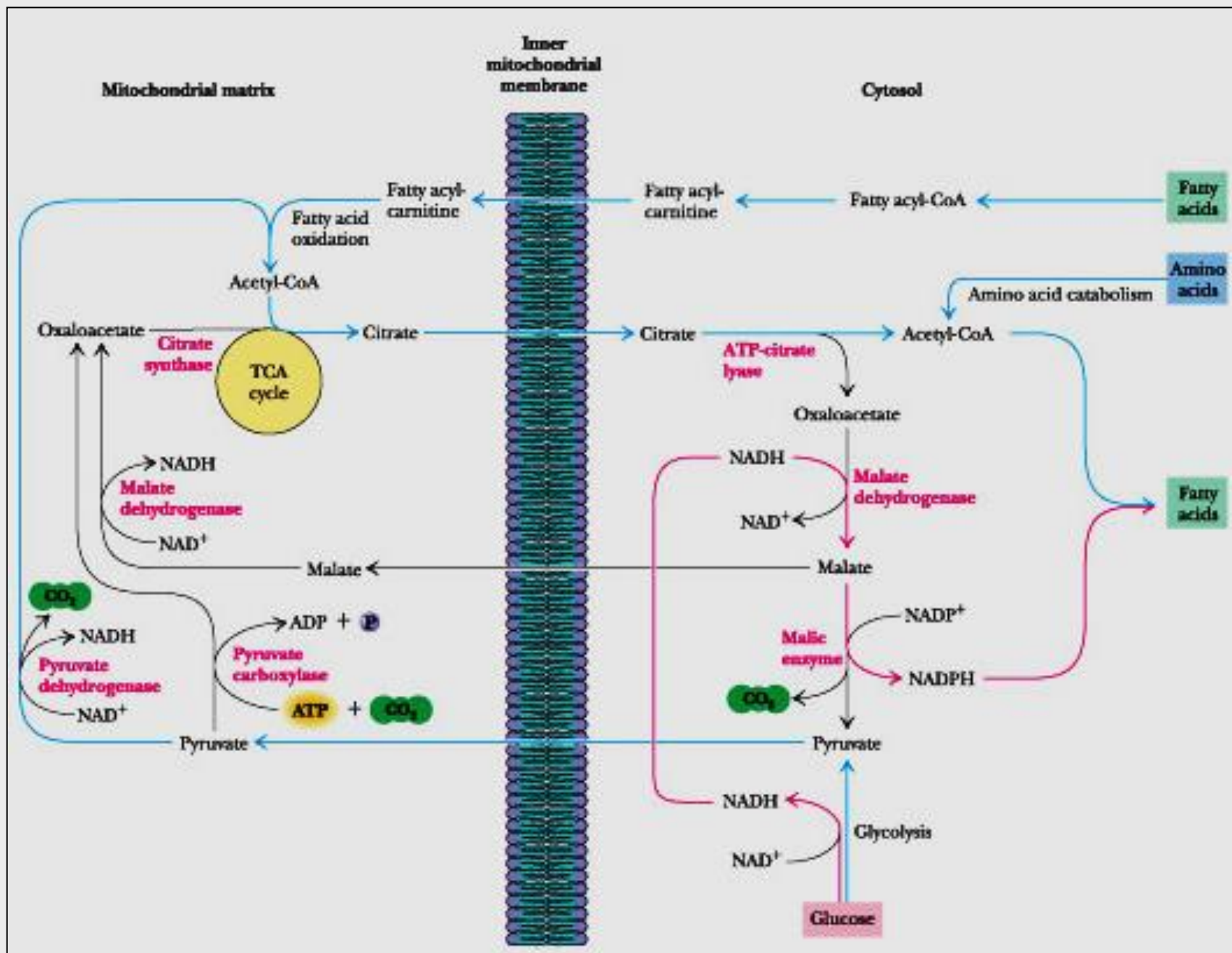


- v mitochondriální matrix potom dochází k dekarboxylaci a dehydrogenaci pyruvátu a k jeho konjugaci s koenzymem A (enzymatický komplex *pyruvát dehydrogenázy*)

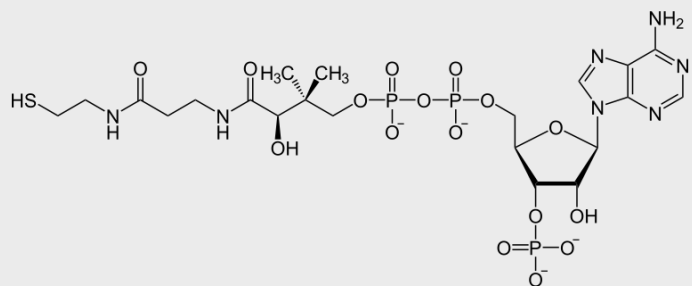
- vzniká **acetyl – koenzym A**

- uvolňují se protony **H⁺**

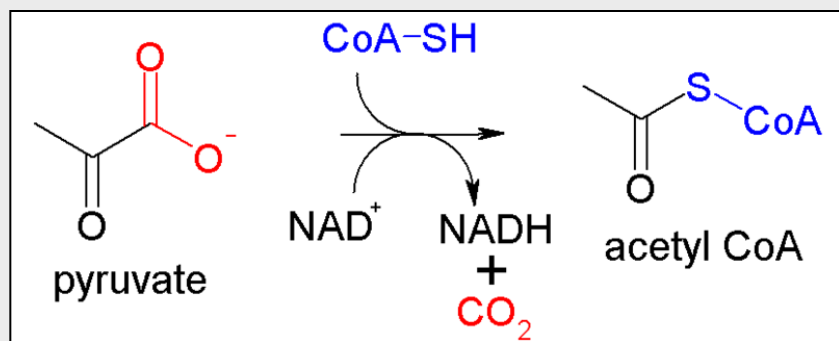
Transport pyrvátu do mitochondrie je spřažen s transporty citrátu a malátu FŽ - 5



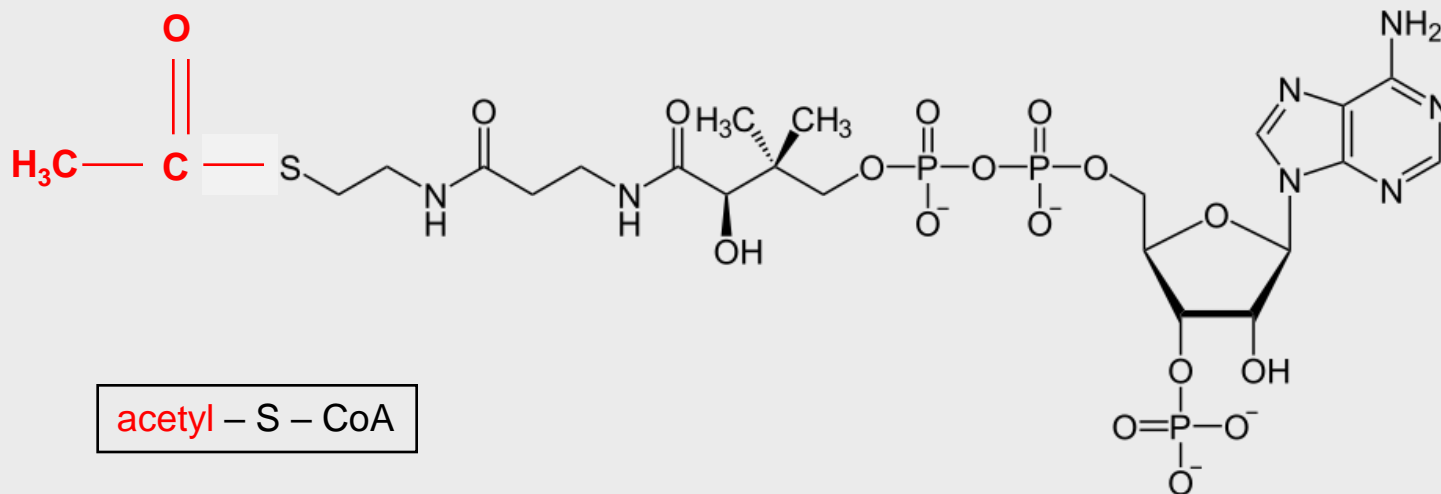
• koenzym A



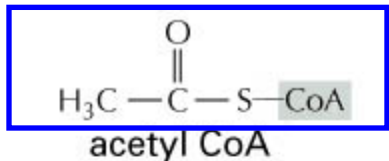
- thiol syntetizovaný z vitamínu B5 (pantothenu)
- funguje jako přenašeč acylových skupin
- např přenašeč MK z cytosolu do mitochondrie (do intermembránového prostoru)
- nebo právě jako přenašeč acetylové skupiny = **acetyl CoA**



• acetyl – koenzym A

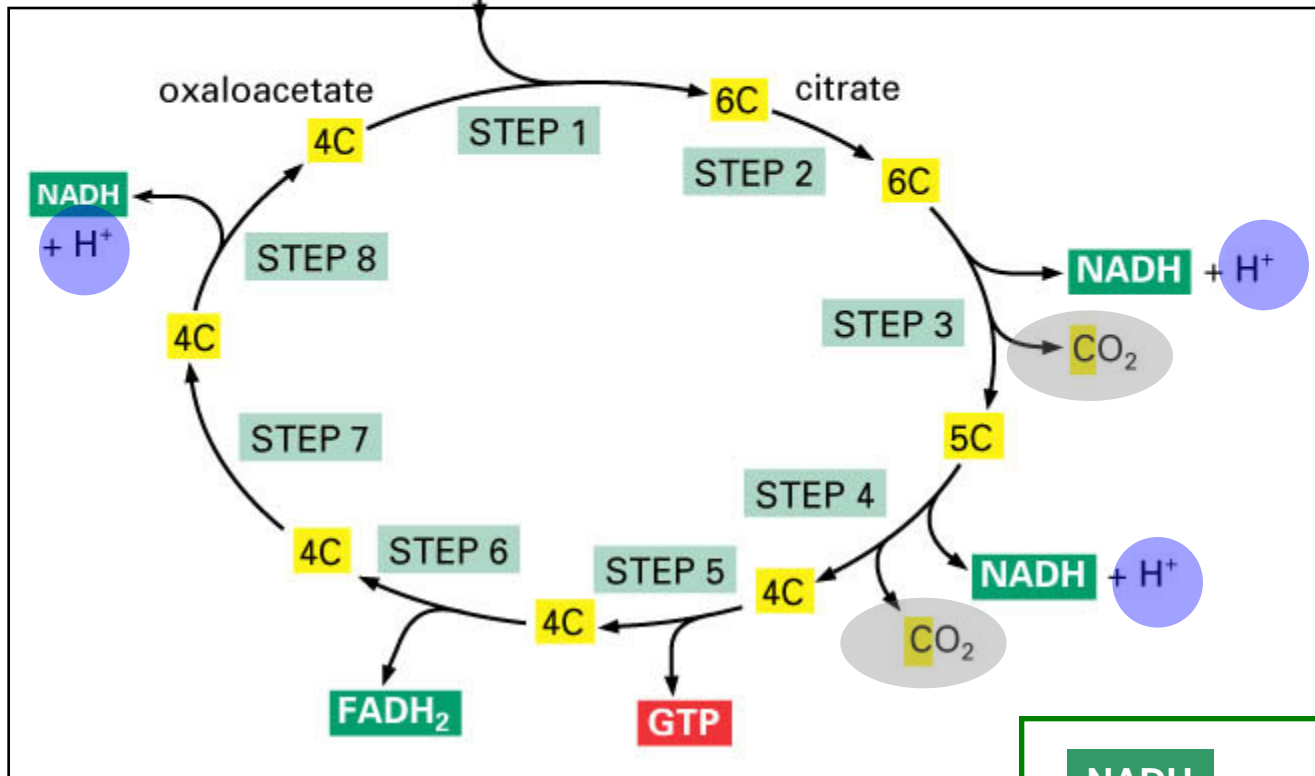


- oxidační reakce TCA vyrábějí redukované formy NADH a FADH₂



2C

- během jednoho cyklu TCA jsou dva atomy C, které vstoupily ve formě **Ac-CoA**, přeměněny na:



2 molekuly

CO₂

3 molekuly

NADH

1 molekulu

FADH₂

1 molekulu

GTP

protony

H⁺

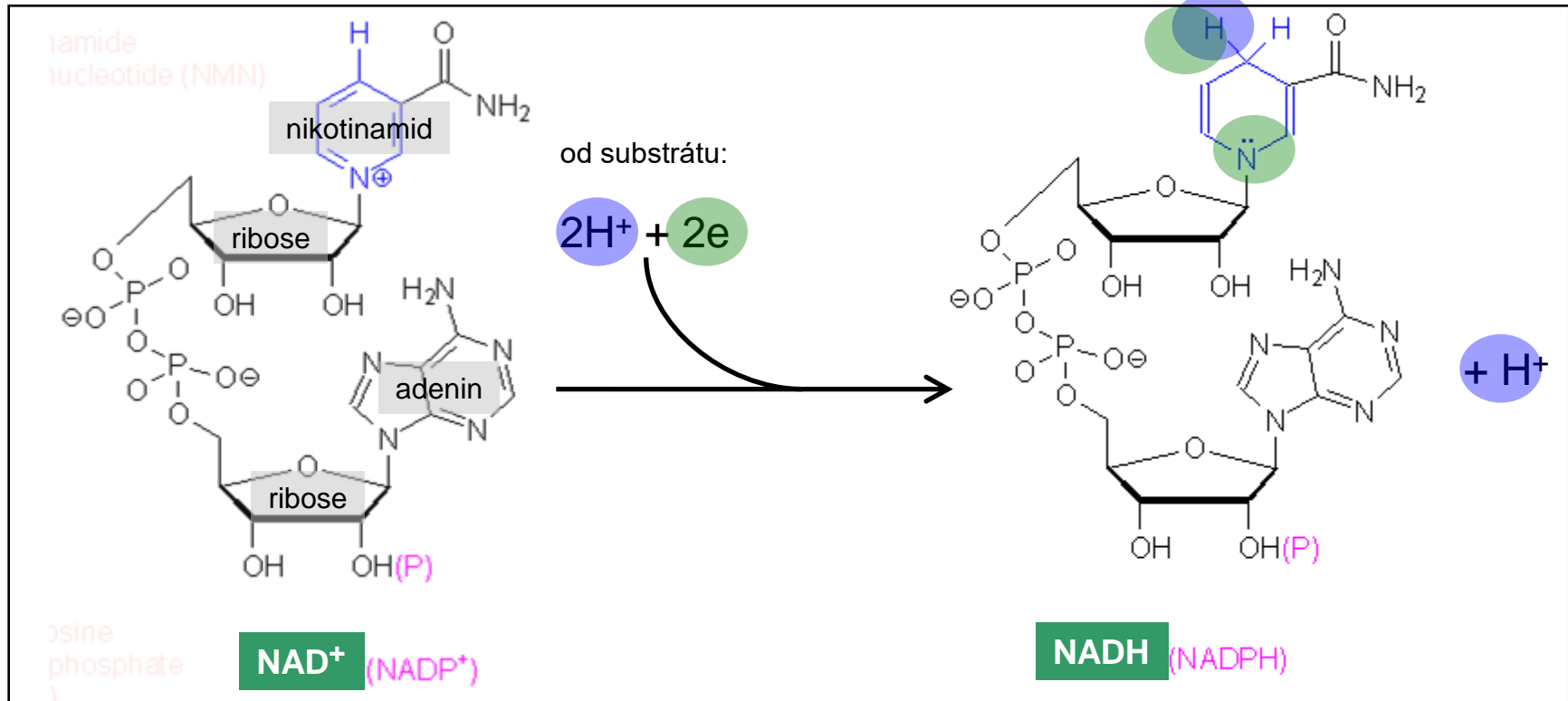
NADH

FADH₂

jsou přenašeči elektronů →

- **NADH** je hlavním přenašečem elektronů aerobního energetického metabolismu

(Nikotinamid Adenosin Dinukleotid)



- **oxidovaná forma** (činidlo)

- přijímá elektrony od substrátů (oxiduje substráty a přitom se sama redukuje)

- **redukována forma** (činidlo)

- nese elektrony a odevzdává je substrátům (redukuje substráty a přitom se sama oxiduje)

- **NADH slouží jako přenašeč elektronů** od substrátů na řetězec oxidativní fosforylace
- NADPH je podobným přenašečem, ale jeho elektrony jsou využívány zejm. při biosyntetických reakcích

1 předběžným nutným krokem je oxidativní dekarboxylace pyruvátu za vzniku Ac-CoA (enzym: *pyruvát dehydrogenáza*)

2 prvním krokem TCA je kondenzace Ac-CoA s oxalacetátem za vzniku citrátu (*citrát syntáza*)

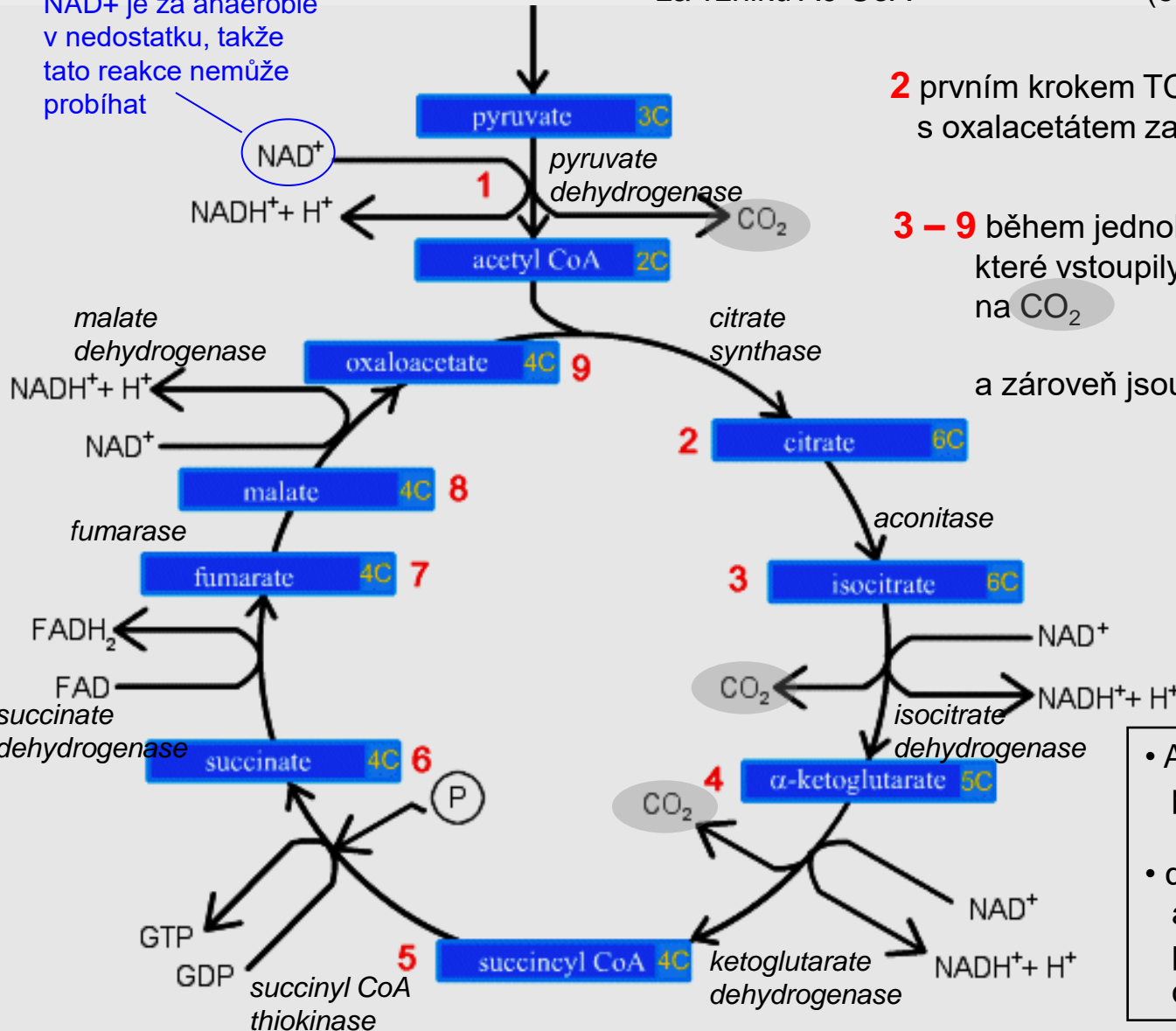
3 – 9 během jednoho cyklu TCA jsou dva atomy C, které vstoupily ve formě Ac-CoA, přeměněny na CO₂ (kyslík pochází z vody)

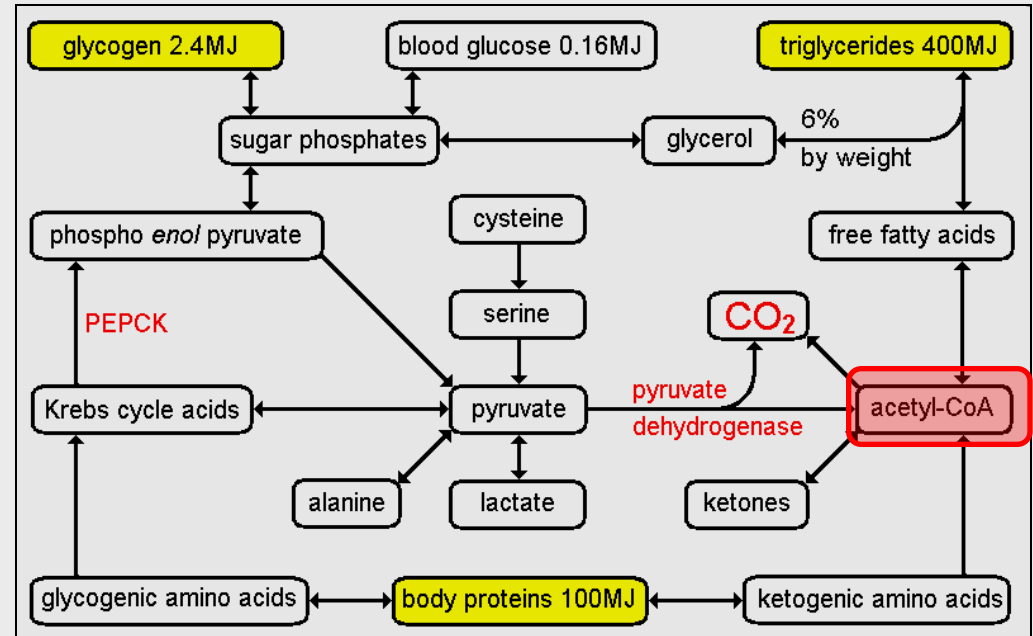
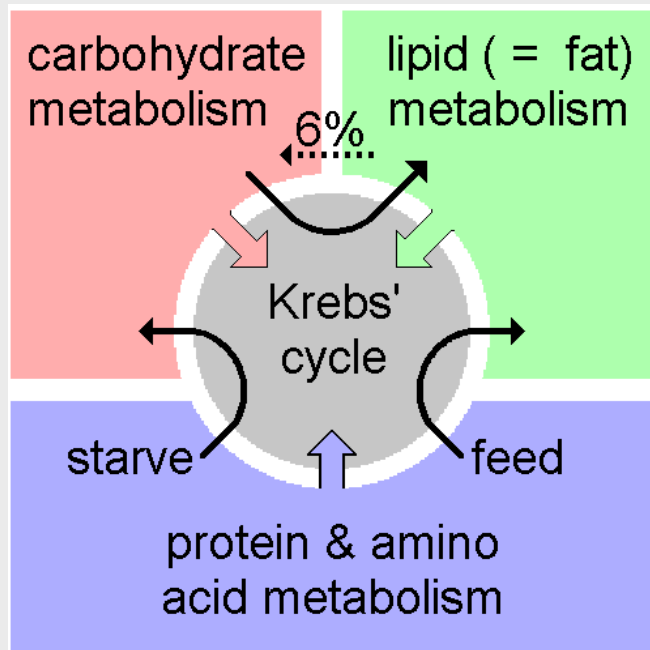
a zároveň jsou produkovány:

- 3 molekuly NADH
- 1 molekula FADH₂
- 1 molekula GTP
- **protony**

- Ac-CoA je rovněž finálním produktem β-oxidace MK
- α-aminokyseliny (po deaminaci a různých konverzích) vstupují přímo do TCA ve formě α-ketokyselin

NAD⁺ je za anaerobie v nedostatku, takže tato reakce nemůže probíhat





- TCA slouží jako převodník (konvertor) mezi jednotlivými typy hlavních živin / metabolitů
- po jídle jsou cukry a aminokyseliny ukládány ve formě tuků
- při hladovění je energie získávána oxidací tuků a konverze aminokyselin na cukry pomáhá udržovat stálou hladinu glukózy v plazmě

• **základní schéma využití energetických zásob v lidském těle:**

krevní glukóza: ~ 5 mM → 0.16 MJ (na desítky minut)
 jaterní glykogen: 2.4 MJ (na hodiny)
 využitelný protein: 100 MJ (na dny)
 triglyceridy v tuku: 400 MJ (vystačí na týdny hladovění)

- lipidy nemohou být přímo konvertovány na cukry, kromě jejich relativně malé části (glycerolu) (ca. 6%)

Vstup aminokyselin

• **ketogenní AA**

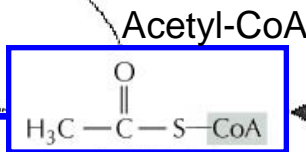
• **glukogenní AA**

• při přebytku Ac-CoA (např. při rychlém katabolismu mastných kyselin) TCA nestíhá odvádět Ac-CoA a některé AA jsou přeměňovány na ketony ...

• pouze Leu a Lys jsou striktně ketogenní

Ketony

Glukóza



- Phenylalanine
- Tyrosine
- Isoleucine
- Leucine**
- Lysine**
- Tryptophan

- Alanine
- Threonine**
- Glycine
- Serine
- Cysteine

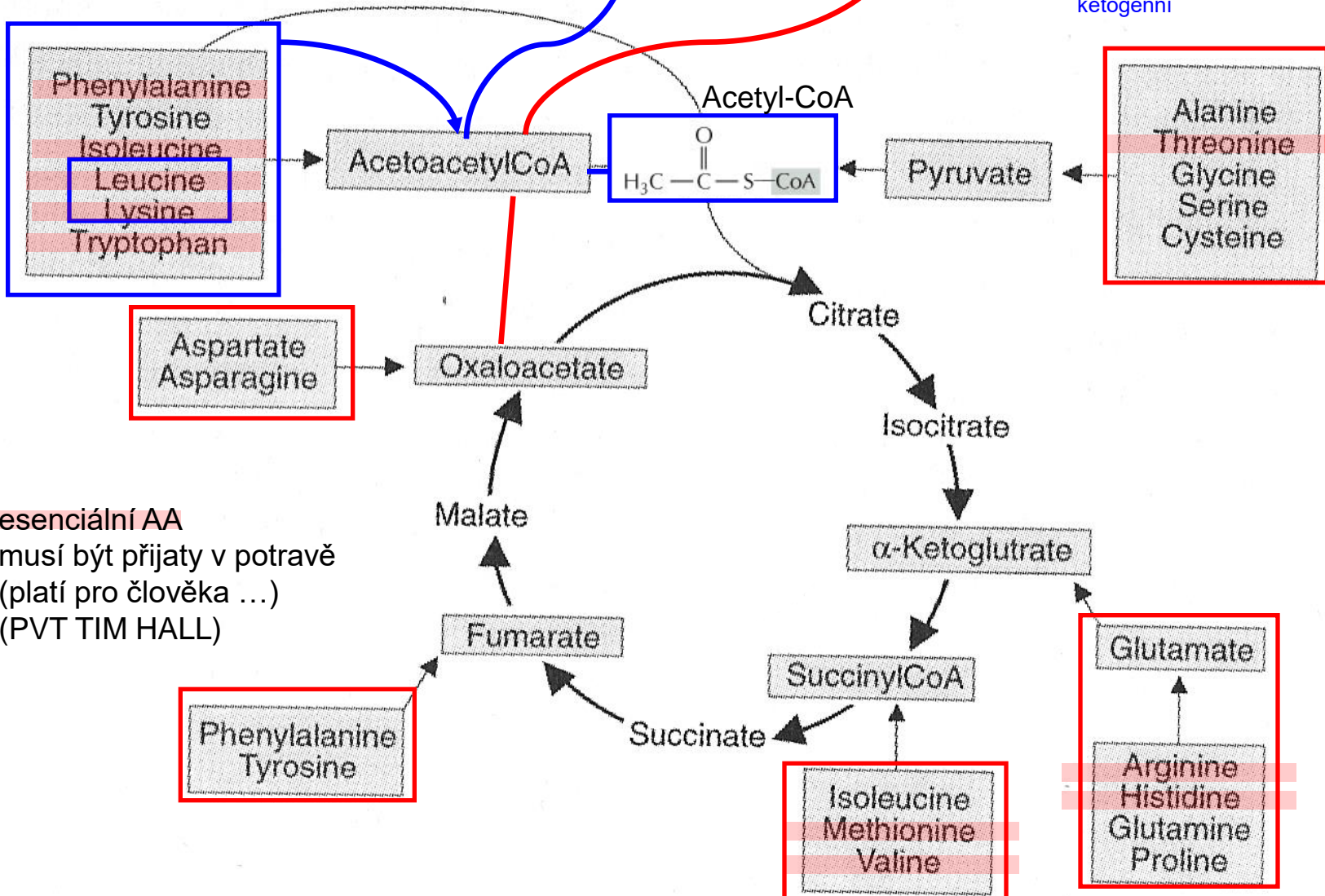
- Aspartate
- Asparagine

- **esenciální AA**
- musí být přijaty v potravě
- (platí pro člověka ...)
- (PVT TIM HALL)

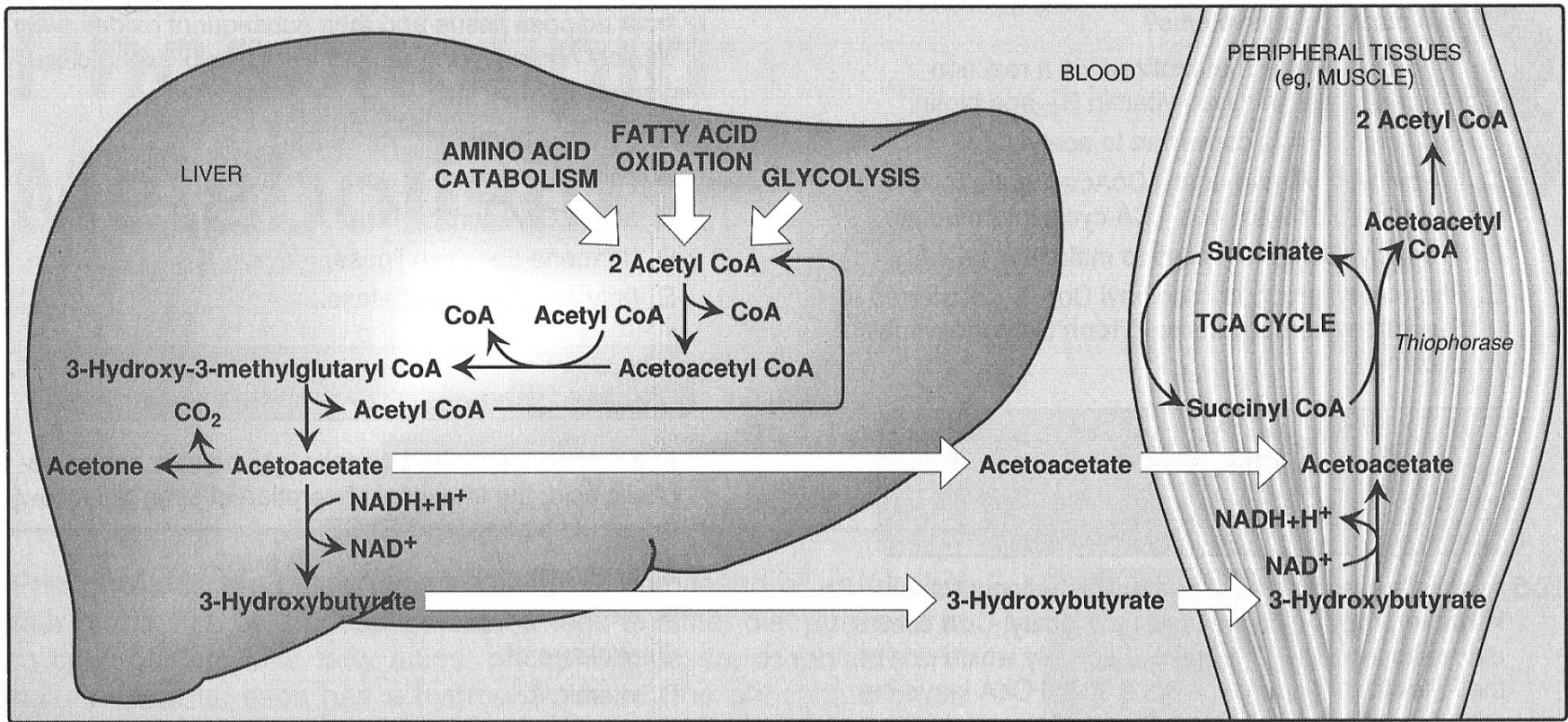
- Phenylalanine
- Tyrosine

- Isoleucine
- Methionine**
- Valine**

- Glutamate
- Arginine
- Histidine**
- Glutamine**
- Proline**



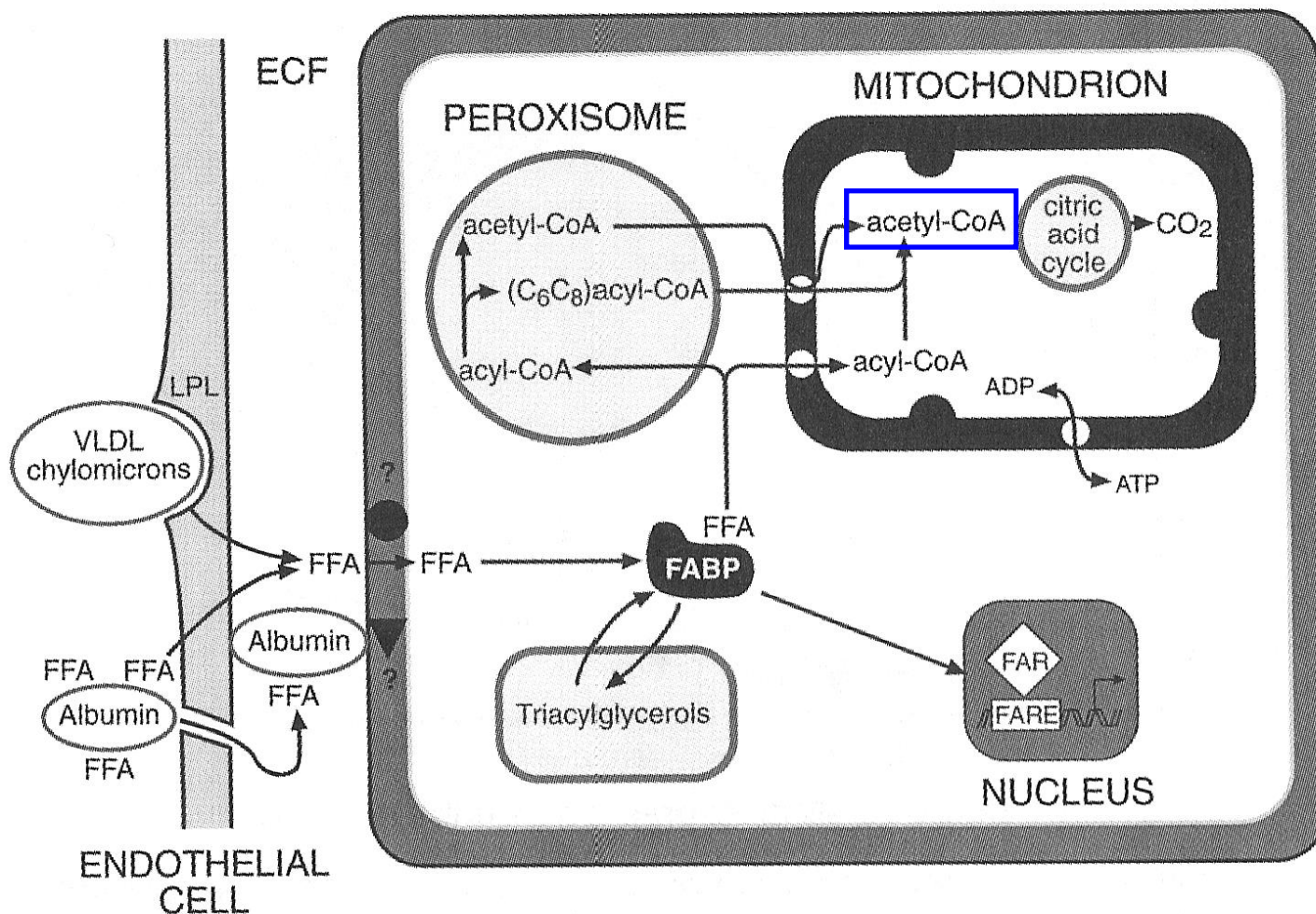
- doplňkový a alternativní zdroj energie buňky



- jsou produkovány v jaterních mitochondriích při přebytku Ac-CoA, například během hladovění, kdy převažují procesy rozkladu tukových zásob na Ac-CoA nad rychlostí jeho odbourávání v TCA
- jsou dobře rozpustné ve vodě, cirkulují v krvi, slouží jako zdroj energie ve svaly, srdci, mozku, ledvinách
- hlavní tři druhy: **acetoacetát**, **hydroxybutyrát**, **aceton** (aceton je nevyužitelný)
- ketony jsou disociovány a uvolňují do prostředí proton → ketoacidóza

Vstup lipidů

- buď ve formě volných MK vázaných na albumin
- nebo ve formě chylomikrónu nebo VLDL lipoproteinu
- nebo z triglyceridů v buňce

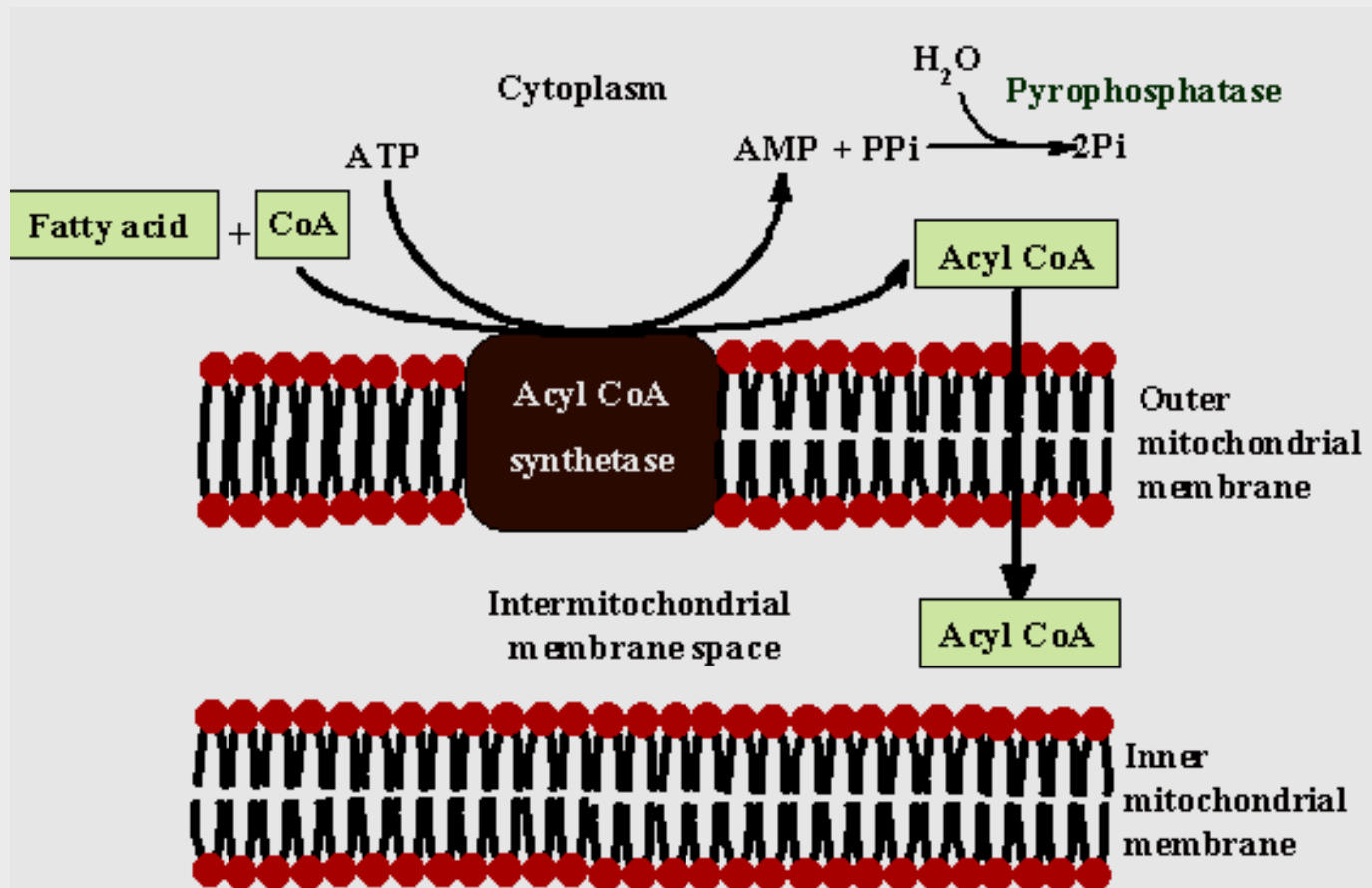


- v cytosolu jsou MK vázány na vazebný protein **FABP**
- oxidace MK probíhá v mitochondriích **β - oxidace** (a také v peroxizómech)
- produktem je opět

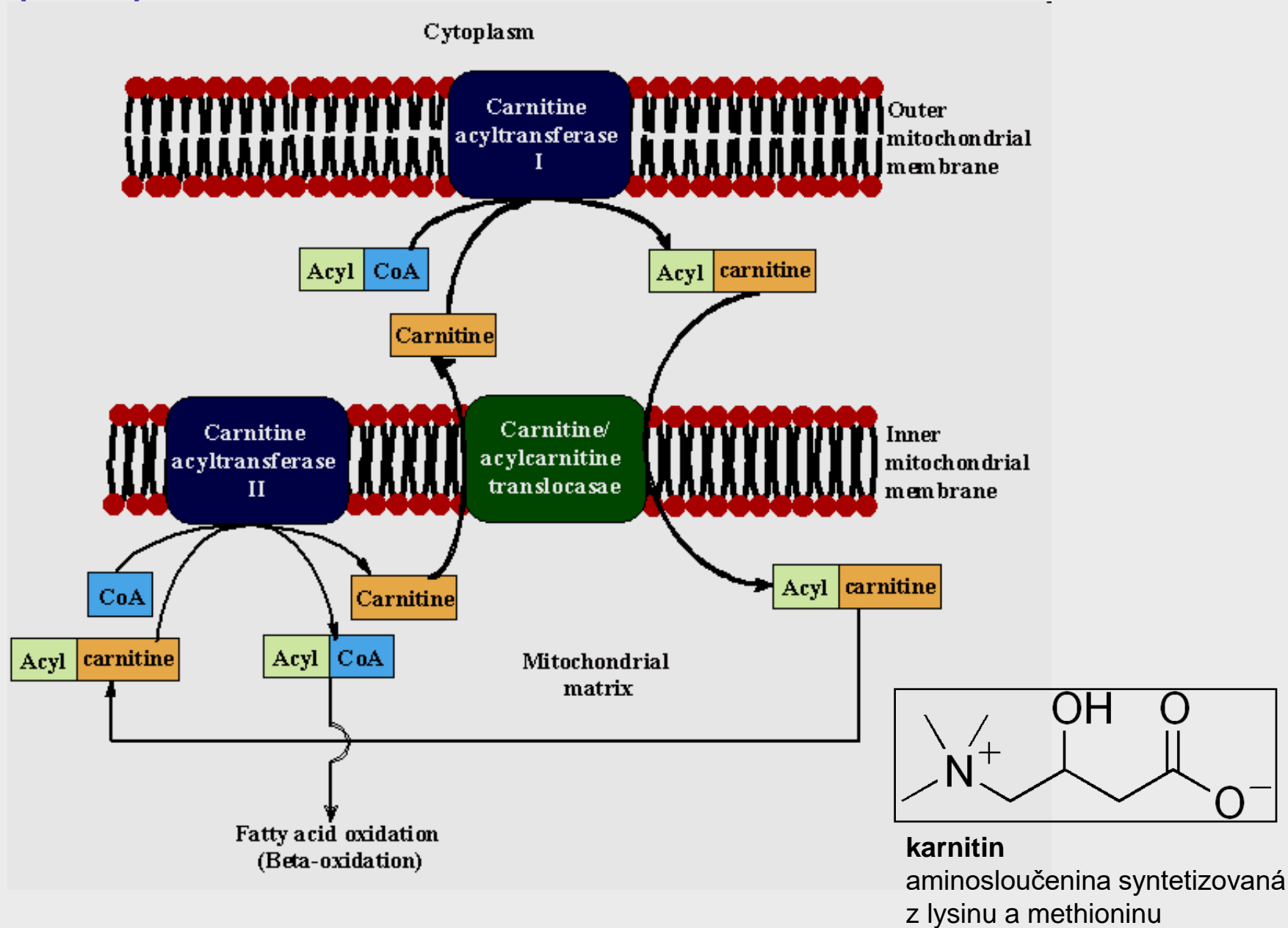
Acetyl-CoA

- FAR
- transkripční faktor stimulovaný FFA vázanými na FABP
- FARE
- Fatty Acid Response Element v promotoru

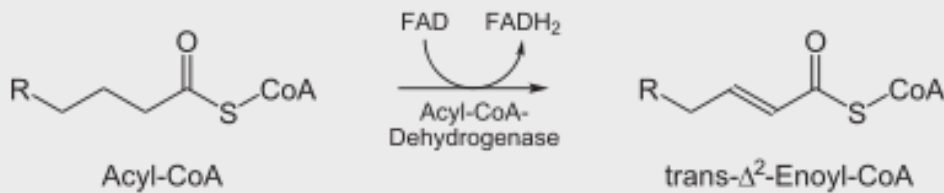
- přenos přes vnější mitochondriální membránu



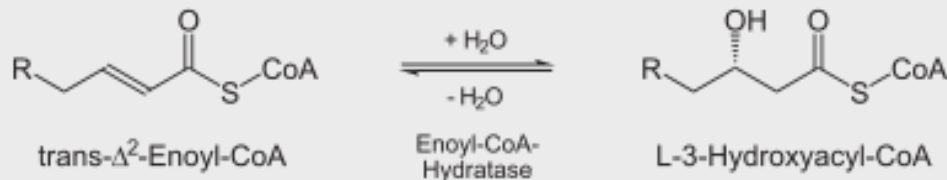
- přenos přes vnitřní mitochondriální membránu



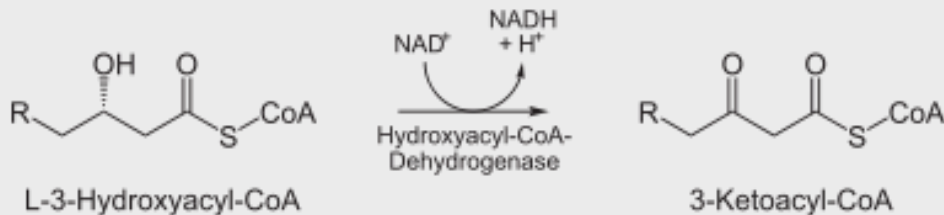
- čtyři opakující se kroky v mitochondriální matrix



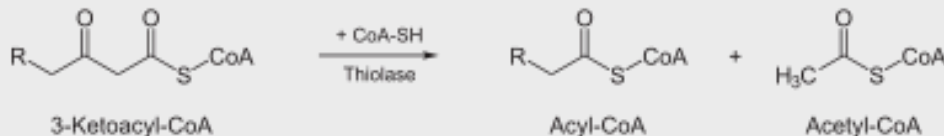
Oxidation by FAD: The first step is the oxidation of the fatty acid by Acyl-CoA-Dehydrogenase. The enzyme catalyzes the formation of a double bond between the C-2 and C-3.



Hydration: The next step is the hydration of the bond between C-2 and C-3. The reaction is stereospecific, forming only the L isomer.



Oxidation by NAD⁺: The third step is the oxidation of L- β -hydroxyacyl CoA by NAD⁺. This converts the hydroxyl group into a keto group.



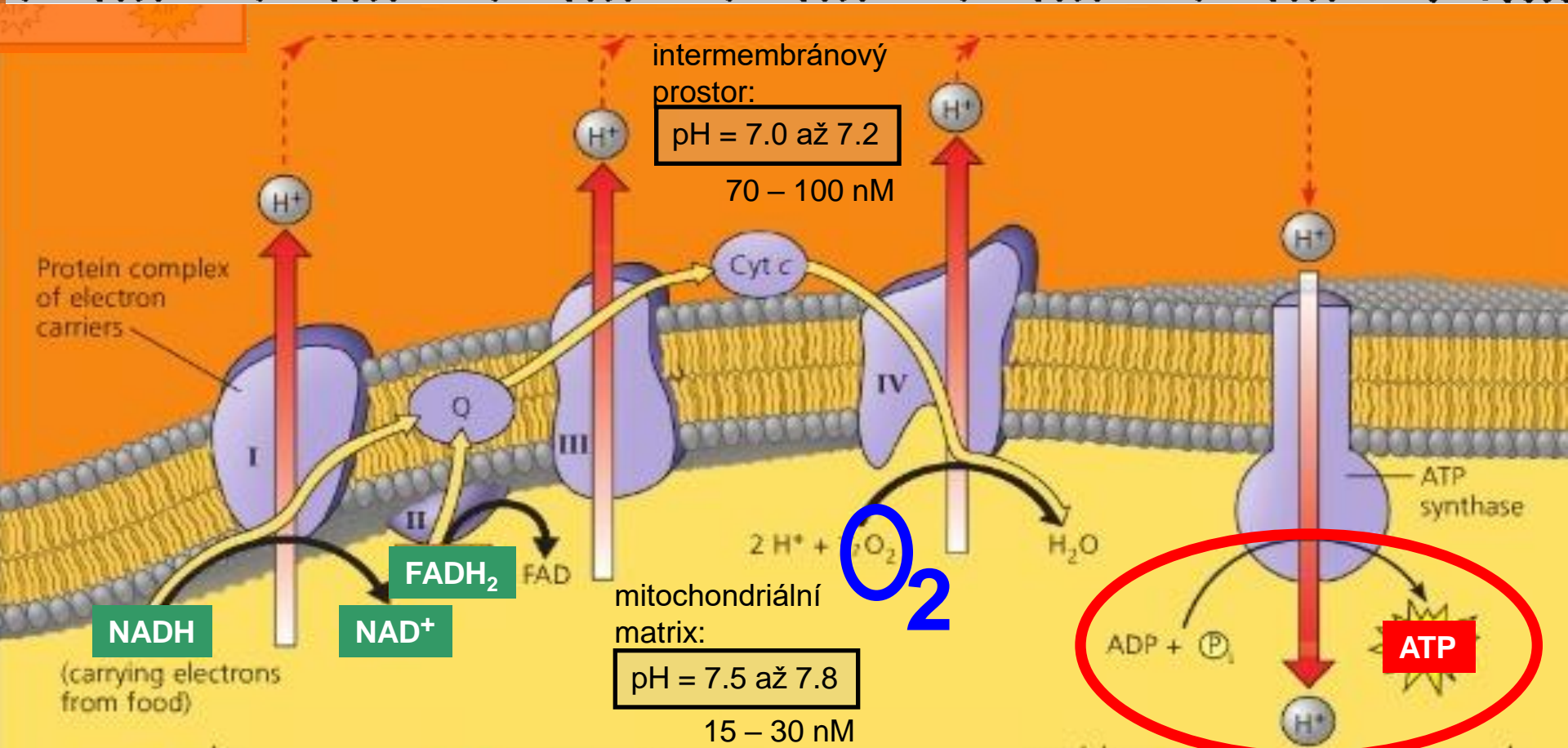
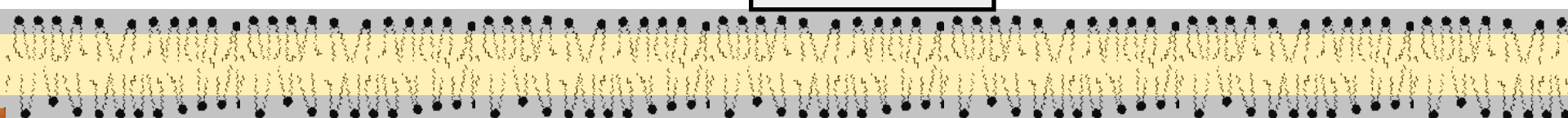
Thiolysis: The final step is the cleavage of β -ketoacyl CoA by the thiol group of another molecule of CoA. The thiol is inserted between C-2 and C-3.

Oxidativní fosforylace

- **Electron Transfer System, ETS**
(chemiosmotická hypotéza)

cytosol:

pH = 7.0 až 7.2



1 Electron transport chain

Electron transport and pumping of protons (H⁺), which create an H⁺ gradient across the membrane

2 Chemiosmosis

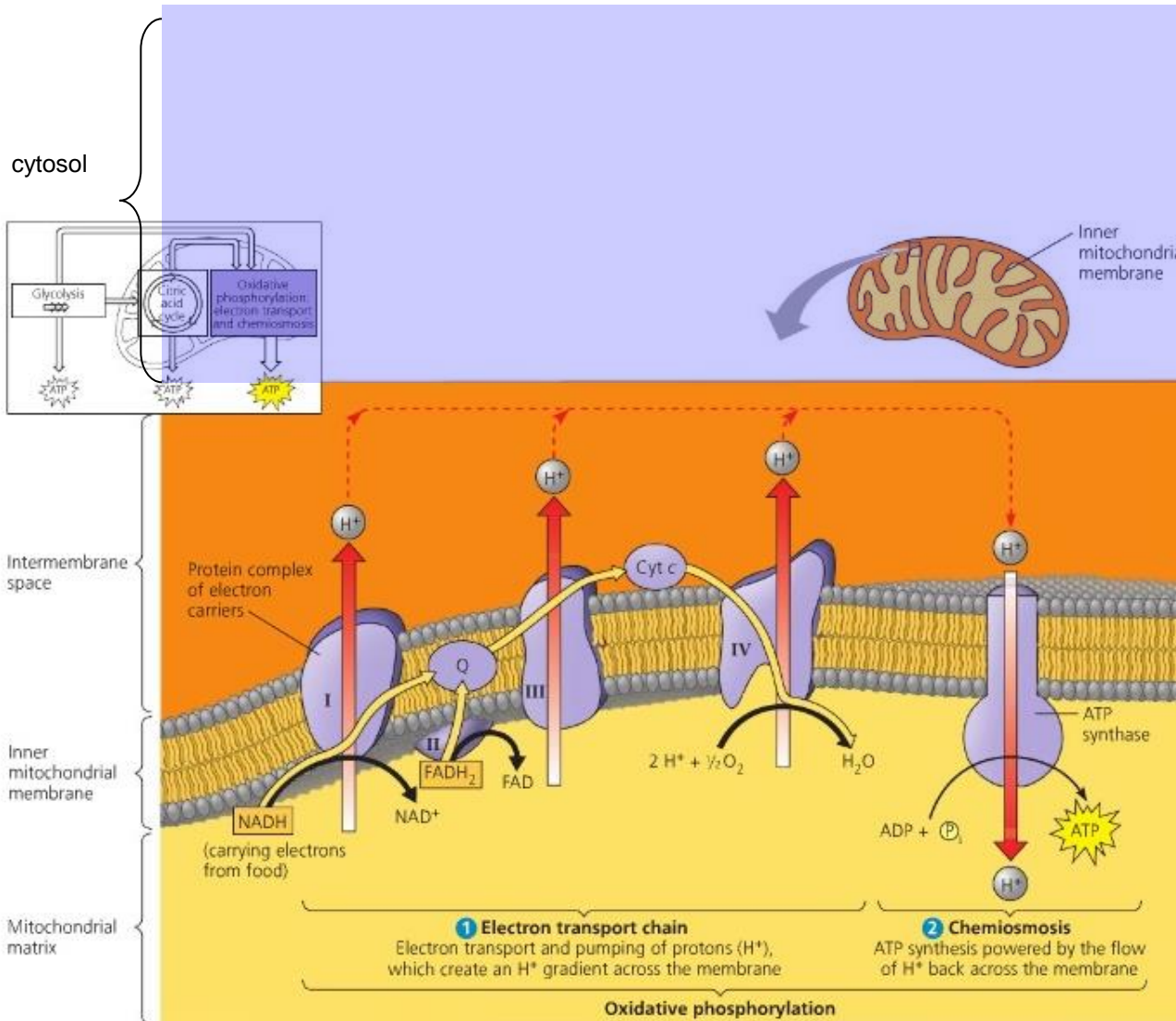
ATP synthesis powered by the flow of H⁺ back across the membrane

Oxidative phosphorylation

• vstup kyslíku na scénu ...

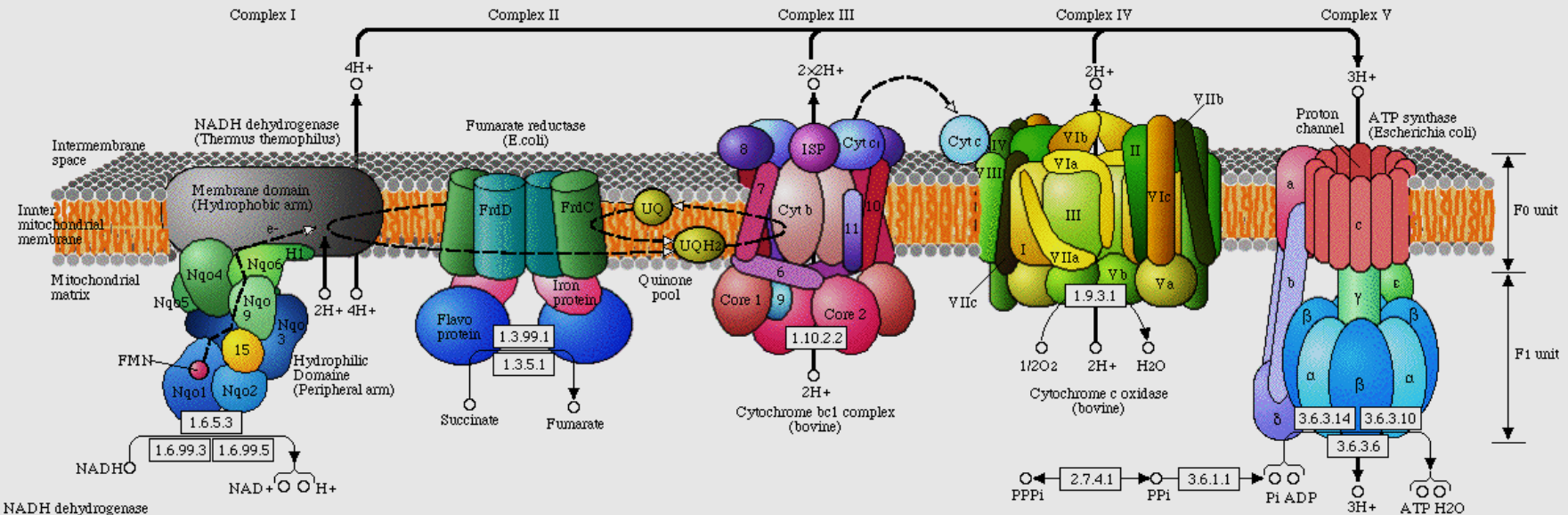
(Electron Transfer System, ETS) (chemiosmotická hypotéza)

- objasnění sklidilo dvě Nobelovy ceny:
1978, Mitchel, chemiosmotická teorie
1988, Boyer, Walker, ATP-syntáza



- redukované molekuly NADH obsahují pár elektronů, který předávají **komplexu I.** (*NADH oxido-reduktáza*)
- pomocí (ubi)quinonu (Q) jsou elektrony přenášeny na **komplex III.** (*cytochróm c reduktáza*)
- další elektrony dodává **komplex II.** (*sukcinát dehydrogenáza*) přes FADH₂ a opět Q
- redukováný cytochróm c přenáší elektrony na **komplex IV.** (*cytochróm c oxidáza*), která je předává vzdušnému kyslíku za vzniku vody
- komplexy I., III. a IV. zároveň pumpují protony přes membránu a vytvářejí **protonový gradient**
- při návratu protonů přes **komplex V.** (*ATP syntáza*) **se vyrábí ATP**

OXIDATIVE PHOSPHORYLATION



NADH dehydrogenase

E	ND1	ND2	ND3	ND4	ND4L	ND5	ND6
---	-----	-----	-----	-----	------	-----	-----

E	Ndufs1	Ndufs2	Ndufs3	Ndufs4	Ndufs5	Ndufs6	Ndufs7	Ndufs8	Ndufv1	Ndufv2	Ndufv3
---	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

B/A	NuoA	NuoB	NuoC	NuoD	NuoE	NuoF	NuoG	NuoH	NuoI	NuoJ	NuoK	NuoL	NuoM	NuoN
-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

B/A	NdhC	NdhK	NdhJ	NdhH	NdhA	NdhI	NdhG	NdhE	NdhF	NdhD	NdhB	NdhL	NdhM	NdhN	HoxE	HoxF	HoxU
-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

E	Ndufa1	Ndufa2	Ndufa3	Ndufa4	Ndufa5	Ndufa6	Ndufa7	Ndufa8	Ndufa9	Ndufa10	Ndufab1	Ndufa11
---	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	---------	---------

E	Ndufb1	Ndufb2	Ndufb3	Ndufb4	Ndufb5	Ndufb6	Ndufb7	Ndufb8	Ndufb9	Ndufb10	Ndufc1	Ndufc2
---	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	--------	--------

Succinate dehydrogenase / Fumarate reductase

E	SDHC	SDHD	SDHA	SDHB
---	------	------	------	------

B/A	SdhC	SdhD	SdhA	SdhB
	FrdA	FrdB	FrdC	FrdD

Cytochrome c reductase

E/B/A	ISP	Cyt b	Cyt 1				
E	COR1	QCR5	QCR6	QCR7	QCR8	QCR9	QCR10

Cytochrome c oxidase

E	COX10	COX3	COX1	COX2	COX4	COX5A	COX5B	COX6A	COX6B	COX6C	COX7A	COX7B	COX7C	COX8	E/B/A	COX11	COX15	COX17
---	-------	------	------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------	-------	-------	-------

B/A	CyoE	CyoD	CyoC	CyoB	CyoA
	CoxD	CoxC	CoxA	CoxB	
	QoxD	QoxC	QoxB	QoxA	

Cytochrome c oxidase, cbb3-type

B	I	II	IV	III
---	---	----	----	-----

Cytochrome bd complex

B/A	CydA	CydB
-----	------	------

F-type ATPase (Bacteria)

beta	alpha	gamma	delta	epsilon	c	a	b
------	-------	-------	-------	---------	---	---	---

F-type ATPase (Eukaryotes)

beta	alpha	gamma	OSCP	delta	epsilon	c	a
b	e	f6	f	8			
d	f	h	j	k	g		

F-type ATPase (Prokaryotes)

A	B	C	D	E	F	I	K
---	---	---	---	---	---	---	---

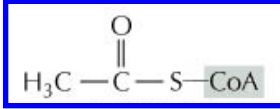
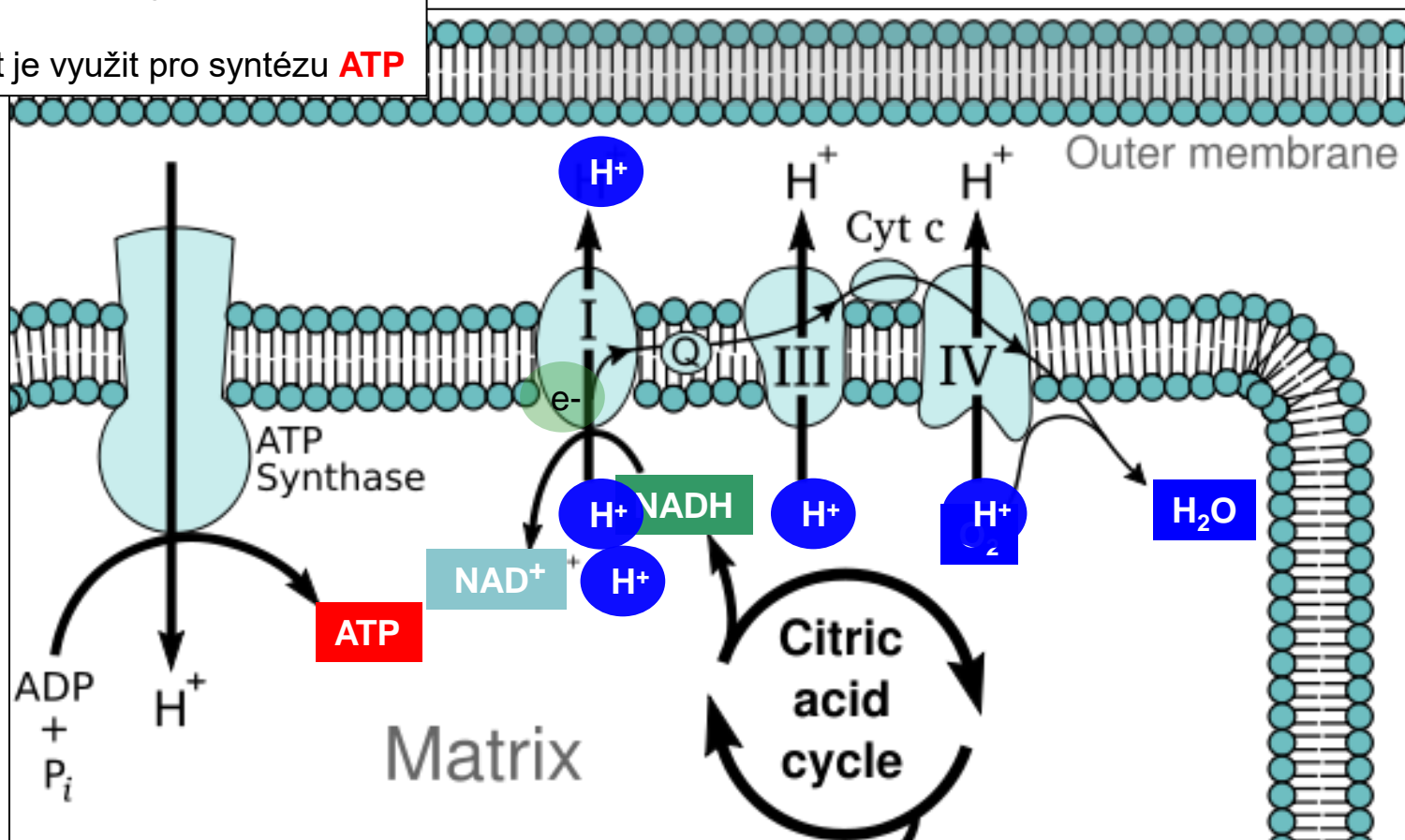
F-type ATPase (Eukaryotes)

A	B	C	D	E	F	G	H
I	AC39	54kD	S1	lipid			

- **electron transfer system, ETS**
(chemiosmotická teorie)

- elektrony původem se substrátu jsou přenášeny až na finální akceptor za vzniku protonového gradientu ...

- tento gradient je využit pro syntézu **ATP**



• bilance spotřeby kyslíku za BMR

celková spotřeba kyslíku = 100%:

z toho:

10% mimo mitochondrie (P450, desaturázy ...)

90% v mitochondriích

jestliže uvažujeme, že:

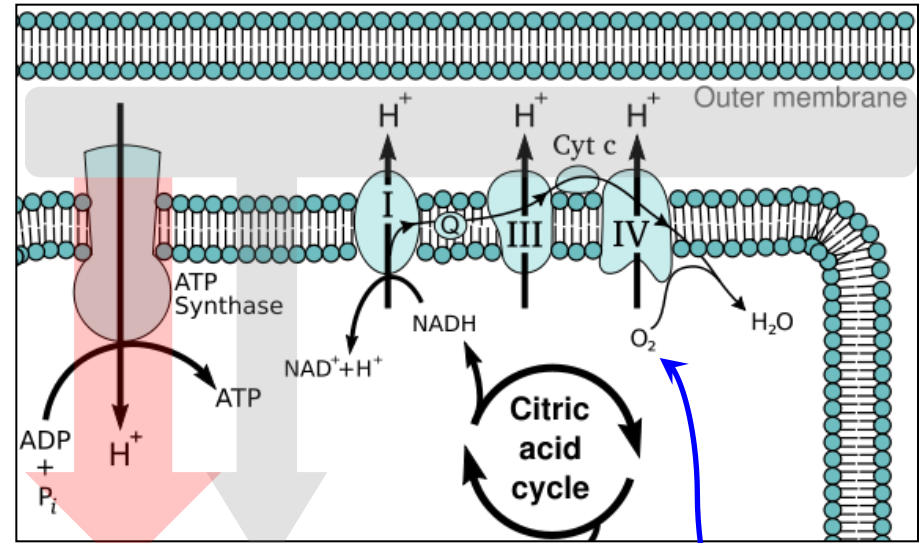
mitochondriální spotřeba kyslíku = 100%

pak

z toho: 20% proton leak (no ATP)

80% produkce ATP

• ETS, electron transport system

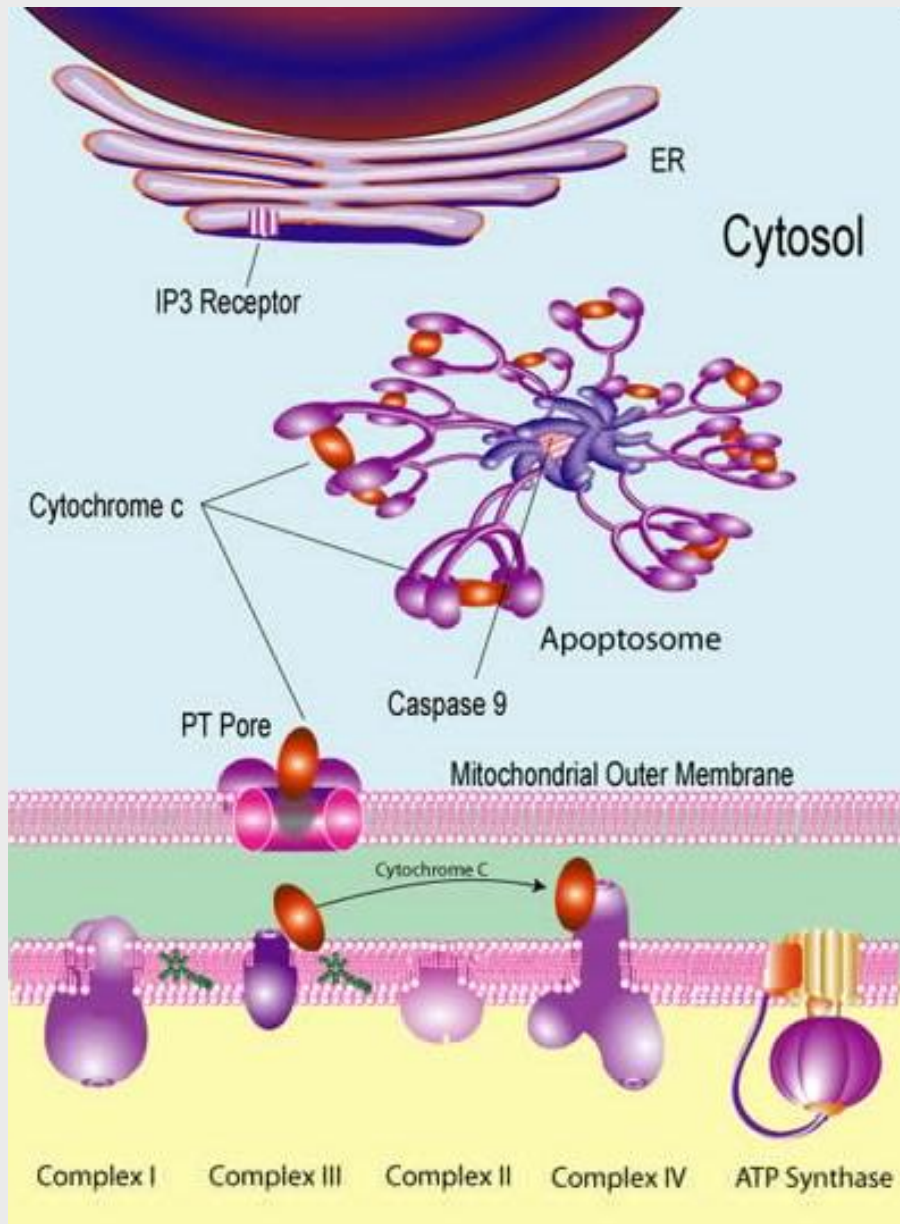


ATP synthesis 80%
proton leak 20%

100% O₂

- **ca. 20 % protonového gradientu vytvořeného spotřebou kyslíku v ETS disipuje jakoby „bez užitku“** (bez spřažení se syntézou ATP), protože membrána je propustná pro protony
- **membrány endotermů jsou propustnější (ca. 5x „more leaky“) než membrány ektotermů** (a to jak pro protony, tak také pro kyslík), protože mají vyšší obsah PUFA (PolyUnsaturated Fatty Acids) (ačkoli po přepočtu na metabolickou rychlost je podíl proton leaku ca. 20-25% BMR u obou typů obratlovců)
- vyšší obsah PUFA znamená také relativně vyšší aktivitu NaK-ATPáz u endotermů (díky vyšší fluiditě membrány) a tedy vyšší spotřebu ATP a tím i celkově rychlejší obrat energie ...
- **to vše dohromady znamená vyšší produkci tepla u endotermů ... !!!**

• role cytochrómu při apoptóze

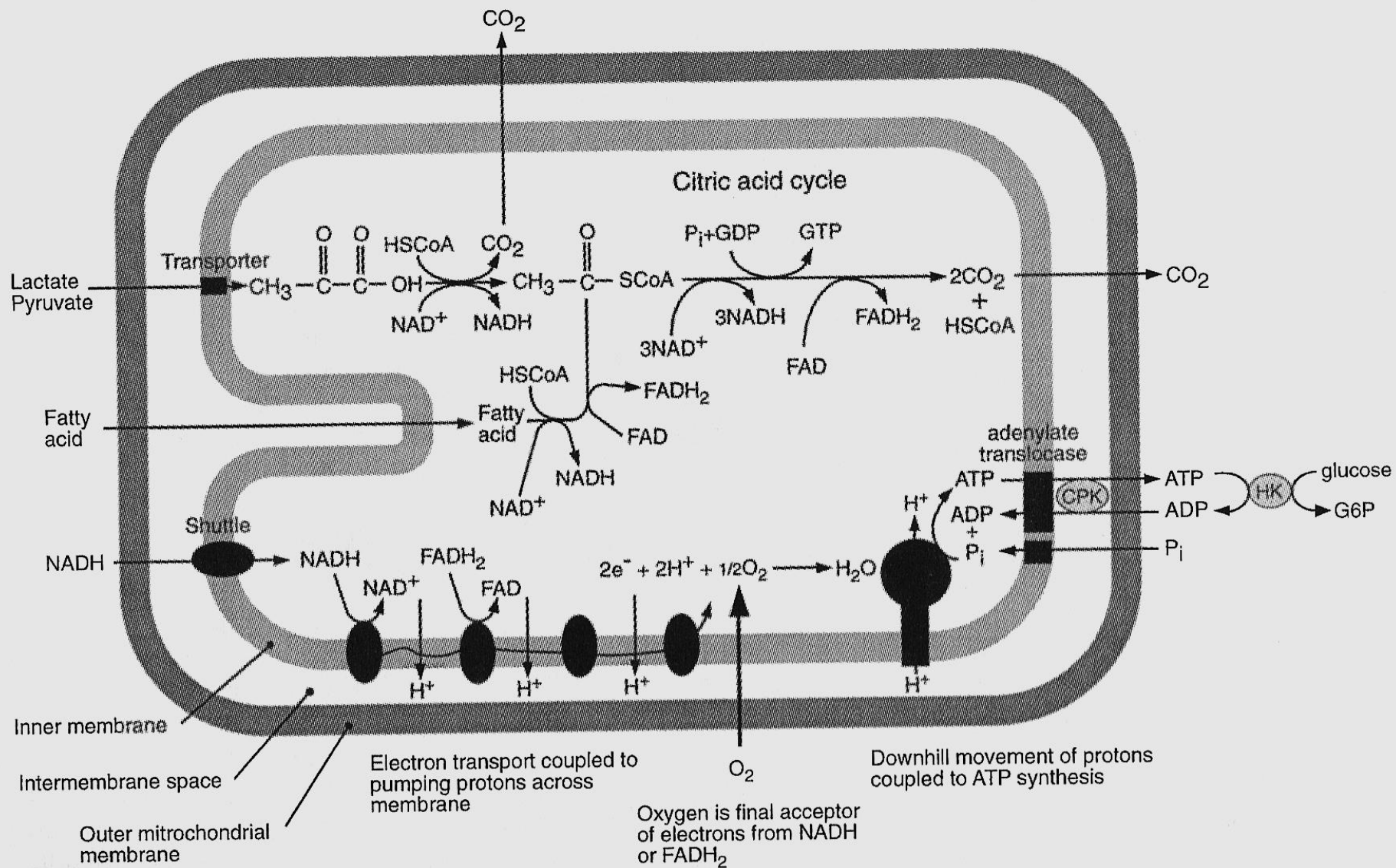


Cytochrome c has been identified as an important mediator in apoptotic pathways. Cytochrome c is bound to the membrane by cardiolipin molecule. The release of mitochondrial cytochrome c into the cytoplasm stimulates apoptosis and is commonly used as an indicator of the apoptotic process in the cell.

Under proapoptotic conditions, two [Bcl-2](#) family proteins, Bax and Bak associate with the voltage-dependent anion channel component of the permeability transition (PT) pores on the outer membrane of the mitochondria. This process allows the release of cytochrome c from the intermembrane space of the mitochondria into the cytoplasm.

The initial release of cytochrome c into the cytoplasm can result in the association of cytochrome c with the [inositol-3-phosphate receptor \(IP3 receptor\)](#) which acts as a calcium channel on the outer membrane of the endoplasmic reticulum. Subsequent release of calcium ions into the cytoplasm can induce apoptosis.

Cytochrome c also participates in the [cytosolic caspase proteolytic cascade](#) of apoptosis as a component of the apoptotic protease activating factor (Apaf). The association of cytochrome c with Apaf-1 results in the formation of the apoptosome protein complex which can recruit and activate pro-caspase 9 (Apaf-3). Activation of caspase 9 then facilitates the downstream activation of caspases 3 and 7 resulting in apoptosis. The cytochrome c-mediated release of calcium from the [ER](#) helps to initiate the apoptotic cascade since activation of both caspase 9 and caspase 3 is calcium-dependent.



- vede k vyššímu energetickému zisku

Sumarizace vkladů a zisků ATP při katabolismu jedné molekuly glukózy:

Anaerobní glykolýza

fosforylace glukózy	-1
fosforylace glukózo-6-P	-1
defosforylace 2 molekul 1,3-difosfoglycerátu	+2
defosforylace 2 molekul fosfoenolpyruvátu	+2
2 NADH	
celkový zisk	+2 ATP

Konverze pyruvátu na Ac-CoA
2 NADH

Krebsův cyklus
2 molekuly GTP vznikají přímo při konverzi sukcinyl-CoA na sukcinát
6 NADH
2 FADH₂

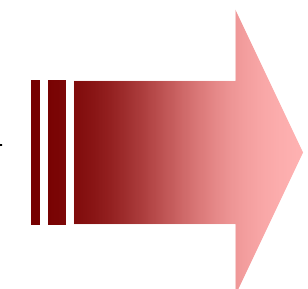
Oxidativní fosforylace
2 NADH z glykolýzy (po 1.5 až 2.5 ATP)
2 NADH z konverze pyruvátu na Ac-CoA (po 2.5 ATP)
6 NADH z Krebsova cyklu (po 2.5 ATP)
2 FADH₂ z Krebsova cyklu (po 1.5 ATP)

celkový zisk

Aerobní oxidativní metabolismus

-1	
-1	
+2	
+2	
+2	
+3 až +5	
+5	
+15	
+3	

celková účinnost katabolismu je asi 50 %



50% chemické energie molekuly glukózy se přemění na teplo ...

+30 až +32 ATP

- přesný výtěžek závisí na použitém transportu cytosolického NADH do mitochondrie

Zisky ATP z dalších možných substrátů:

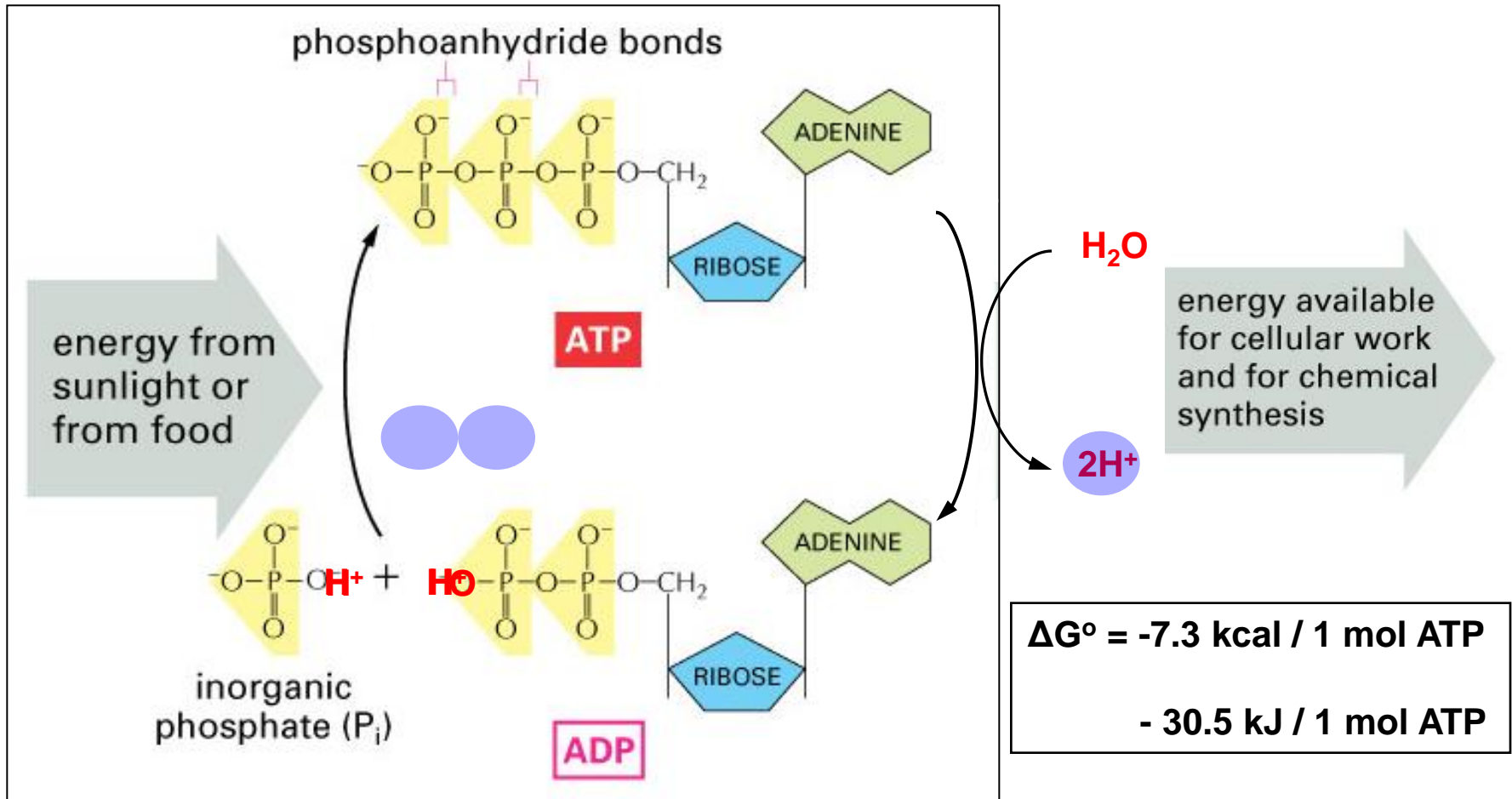
laktát	+18 ATP
palmitová MK (16:0)	+129 ATP
tripalmityl glycerol	+409 ATP
alanin, glutamate, prolin	+15, +27, +30 ATP

- bakterie nemusí nikam transportovat → výtěžek je až 38 ATP

ATP

a fosfageny

- je hlavním přenašečem energie v metabolismu
- ATP obsahuje dvě „energeticky bohaté“ fosfo-anhydridové vazby
- při jejich hydrolýze se uvolňuje značné množství energie, která může být využita k práci



• změna volné energie

- energetická „výhodnost nebo nevýhodnost“ chemické reakce je dána hodnotou **změny volné energie ΔG**

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

ΔG volná energie využitelná k práci
 ΔH změna entalpie, teplo uvolněné/spotřebované reakcí
 ΔS změna entropie, míry uspořádanosti systému
 T absolutní teplota ve $^{\circ}\text{K}$

pouze exergonní reakce se zápornou hodnotou ΔG mohou spontánně probíhat

endergonní reakce, kde je $\Delta G > 0$, musí být spřaženy s nějakou exergonní reakcí

$$\Delta G^{\circ}$$

standardní změna volné energie

uvažovaná při stálé koncentraci reaktantu i produktu = 1 mol/L

- ale za fyziologických podmínek jsou koncentrace různé, stále se mění a to i v průběhu samotné reakce
- navíc ΔG je závislá na koncentraci reaktantu a produktu podle vztahu:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[B]}{[A]}$$

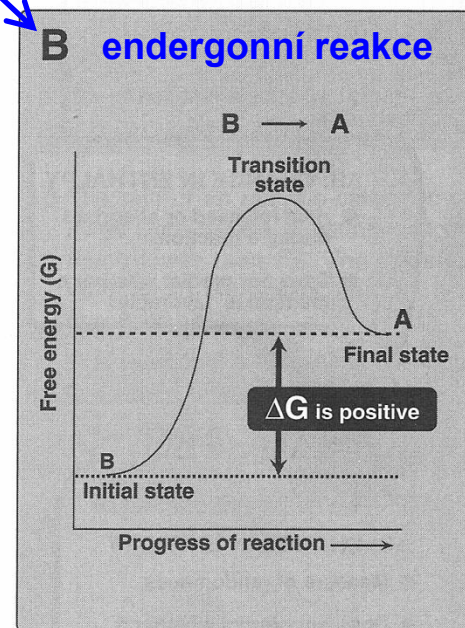
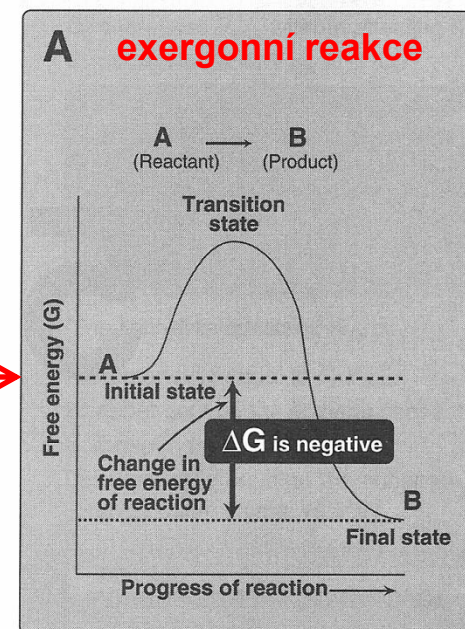
R univerzální plynová konstanta
 \ln přirozený logaritmus
 $[A]$ a $[B]$ koncentrace reaktantu a produktu

- při určitých koncentracích reaktantu a produktu jsou rychlosti reakce v obou směrech stejné (nedochází k žádné čisté změně)
- tento stav je popsán rovnovážnou konstantou, K_{eq}

$$K_{eq} = \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}}$$

K_{eq} můžeme relativně snadno zjistit a s její pomocí potom odhadnout ΔG°

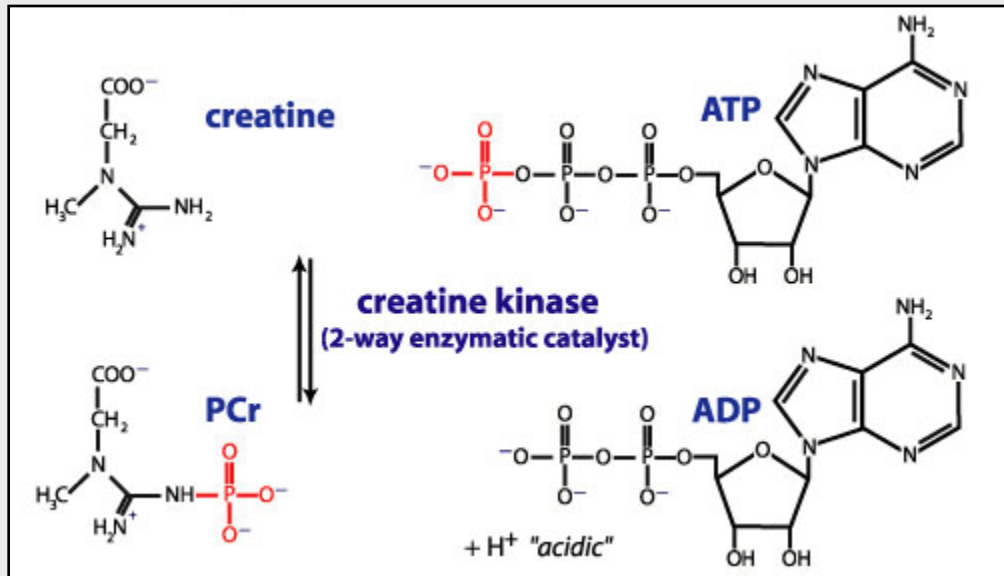
$$\Delta G^{\circ} = RT \ln K_{eq}$$



- další (pomocné) přenašeče metabolické energie

- průměrná koncentrace ATP v buňce je udržována na relativně nízké hodnotě 2 – 8 mM (to odpovídá zhruba 1 000 000 000 molekul ATP v jediné buňce), což stačí jen na několik sekund práce (například asi na 10 svalových stahů ...)

- **fosfageny** jsou další látky s energetickými fosfátovými vazbami, které mohou předávat fosfátovou skupinu na ADP a tak rychle pufovat změny v koncentraci ATP



- nejvýznamějším fosfagenem obratlovců je **fosfokreatin** (PCr)
- zásoba PCr pufruje koncentraci ATP jen po několik (desítek?) sekund svalové činnosti
- enzym **kreatin fosfokináza** (CPK) syntetizuje ATP z ADP v jediném kroku (= rychle !!!)
- běžná koncentrace PCr je ~ 25 mM (5 – 50)
- u hmyzu hraje podobnou roli **fosfoarginin**

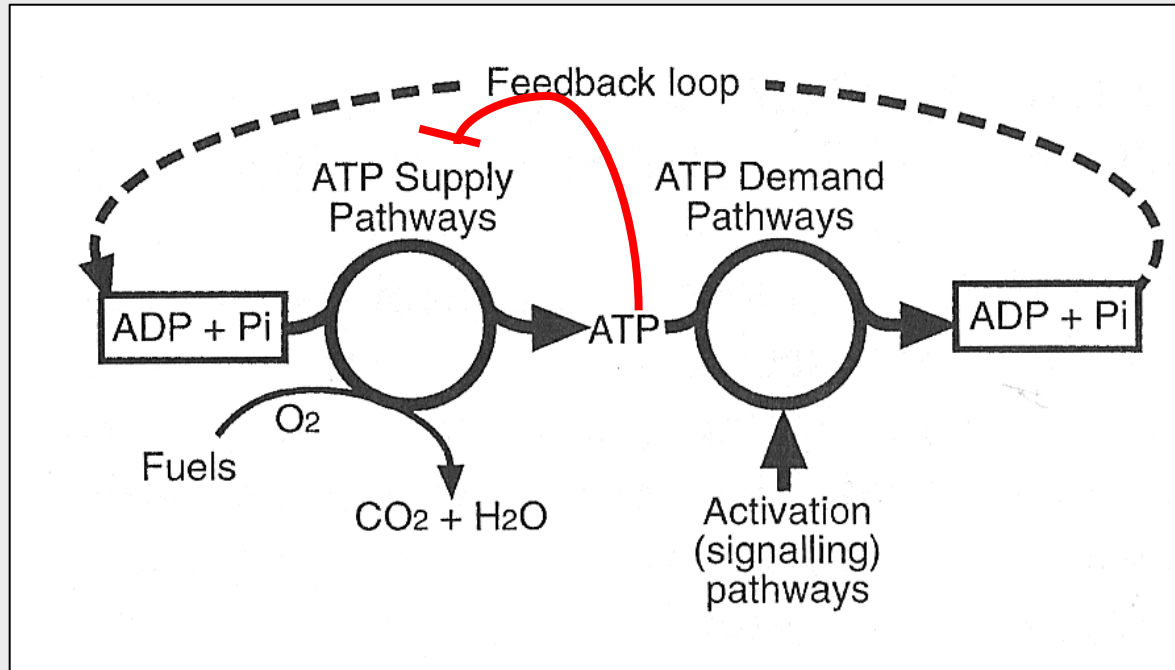
- fosfagen musí mít **hodnoty ΔG°** ještě nižší než ATP: např. **fosfokreatin** = -43.3 kJ/mol

- jako fosfageny se uplatňují také:
 - fosfoenolpyruvát** (-62.2 kJ/mol)
 - 1,3-difosfoglycerát** (-49.6 kJ/mol)
 - acetyl fosfát** (-43.3 kJ/mol)

- různé izozymy CPK jsou lokalizovány v různých tkáních a na různých místech buňky, kde typicky dochází k náhlému a silnému obratu ATP:

- | | |
|--------------|-------------------------|
| • myosin | svalový stah |
| • NaK ATPáza | sodíková pumpa |
| • Ca ATPáza | vápníková pumpa |
| • poriny | transporty přes kanály |
| • cytosol | uložení ATP z glykolízy |

- kontrola rychlosti produkce a spotřeby ATP

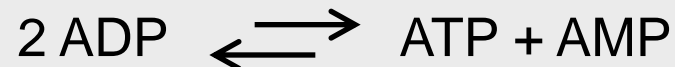


- ATP se neskladuje, nýbrž rychle spotřebovává
- hladina je homeostaticky udržována relativně nízko: ca. 2 – 8 mM
- buněčná zásoba ATP vydrží jen na několik sekund práce

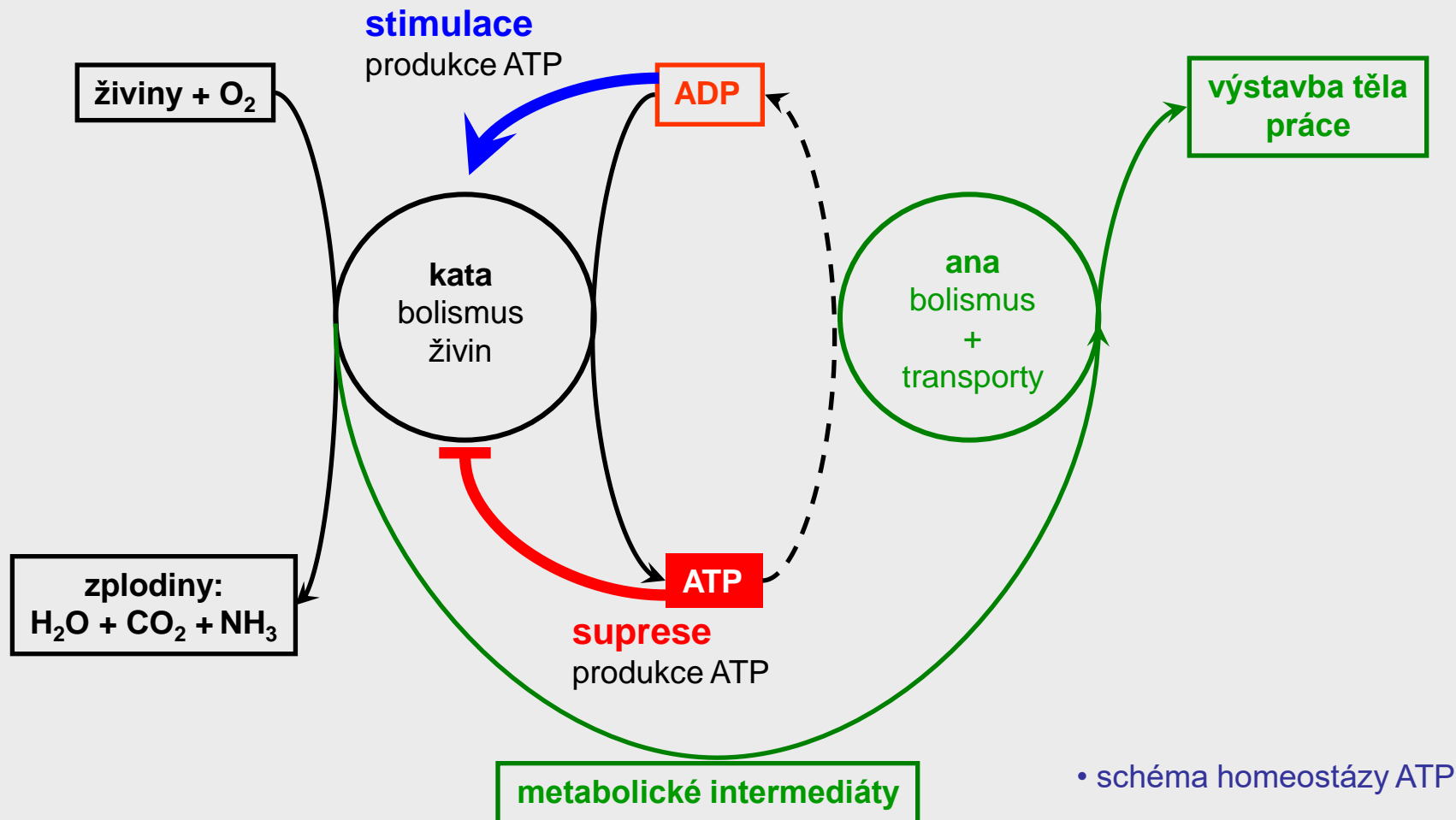
Hlavními regulátory rychlosti produkce a spotřeby ATP jsou samy hladiny ATP a ADP:

- procesy spotřebovávající energii ATP (např. svalový stah) generují ADP
- vysoká hladina ADP zpětnovazebně stimuluje procesy generující ATP
- vysoká hladina ATP je naopak inhibuje

Homeostázu ATP / ADP ve svalecth dále pomáhá udržovat **adenylát kináza** (*myokináza*):



- kontrola rychlosti produkce a spotřeby ATP (stejně schéma trochu jinak ...)
- **ATP** se neskladuje, nýbrž se rychle spotřebovává
- hladina je homeostaticky udržována relativně nízko: ca. 2 – 8 mM
- buněčná zásoba ATP vydrží jen **na zlomky až několik sekund práce**



• hladina ATP patří k nejpřísněji sledovaným veličinám ...

The 'buffering' role of the creatine phosphokinase system

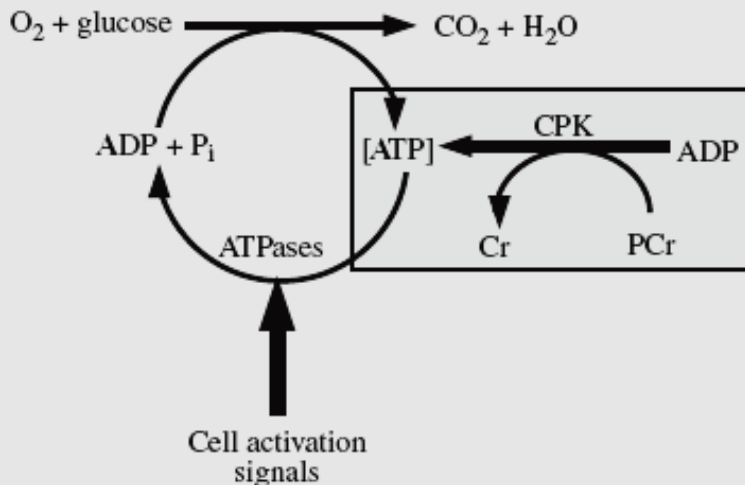
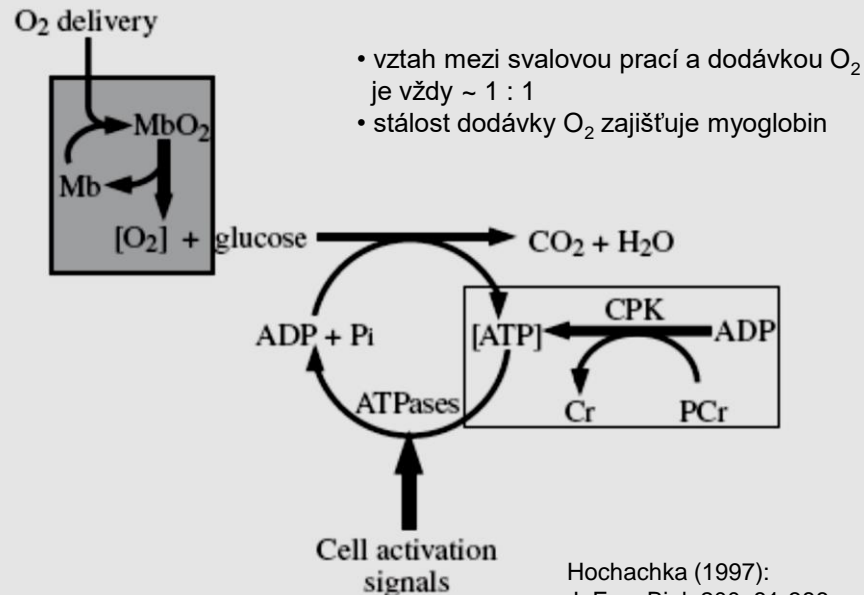


Fig. 4. Schematic diagram illustrating the 'buffering' role of creatine phosphokinase (CPK) in skeletal and cardiac muscle in which PCr is phosphocreatine and Cr is creatine. The diagram is simplified and does not include the possibility for localized CPK 'buffering' and 'transport' functions within the cell, for which there is convincing evidence (Bessman and Geiger, 1981; Wallimann *et al.* 1984, 1992).

• hladina ATP je vždy konstantní navzdory značným a rychlým změnám v rychlosti spotřeby ATP, které jsou spojeny např. se:

- svalovou prací
- hypoxií
- vazokonstrikcí
- hypometabolismem

The 'buffering' role of the MbO₂ system



- vztah mezi svalovou prací a dodávkou O₂ je vždy ~ 1 : 1
- stálost dodávky O₂ zajišťuje myoglobin

Hochachka (1997):
J. Exp. Biol. 200, 81-386

Fig. 5. Schematic diagram illustrating the 'buffering' role of myoglobin (Mb) in skeletal and cardiac muscle. Current data are consistent with earlier theoretical considerations in showing that percentage oxymyoglobin (MbO₂) remains constant over broad ranges of O₂ flux to mitochondrial metabolism (see Jelicks and Wittenberg, 1995; Richardson *et al.* 1996). PCr, phosphocreatine; Cr, creatine; CPK, creatine phosphokinase.

• nejvyšší metabolická aktivita známá u obratlovců:

létací sval kolibříka: BMR = 1,2 umol ATP / g / min
MMR = 600 umol ATP / g / min
→ zvýšení 500 x

Spotřeba energie

- procesů, které spotřebovávají energii ve formě ATP, je velmi mnoho
- na rozdíl od procesů, které ATP vyrábějí (glykolýza, oxidativní fosforylace, fosfageny ...)
- **bilance bazálního metabolismu** (BMR – Basal Metabolic Rate) (post-absorpční fáze)

25-40% proteosyntéza

15-30% iontové pumpy - homeostáza

5% proteolýza

5% kontrakce hladkých svalů

8% metabolismus

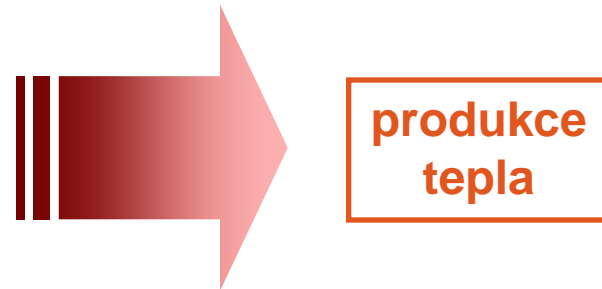
3% DNA, RNA obrat

5 % glukoneogeneze

2% ureageneze

zbytek různé

všechny procesy probíhají jen s omezenou účinností :



- **v pracujícím kosterním svalu jsou hlavními konzumenty myosin a SERCA**

- BMR člověka odpovídá spotřebě kyslíku $0.17 \text{ mmol / kg / min}$ ($4 \text{ mL O}_2 / \text{kg / min}$)
- hodnota u bdělého, ležícího člověka, v klidu a teple, alespoň 12 hod po příjmu potravy
- závisí na pohlaví, věku, kondici, klimatu, zdravotním stavu, lécích ...
- SMR = Standard Metabolic Rate (nejnižší klidová hodnota naměřená u živočichů) (SMR ~ BMR)

- **spotřeba energie na různé aktivity u člověka (70 kg)**

Typ aktivity	spotřeba energie (kcal/hod)
--------------	-----------------------------

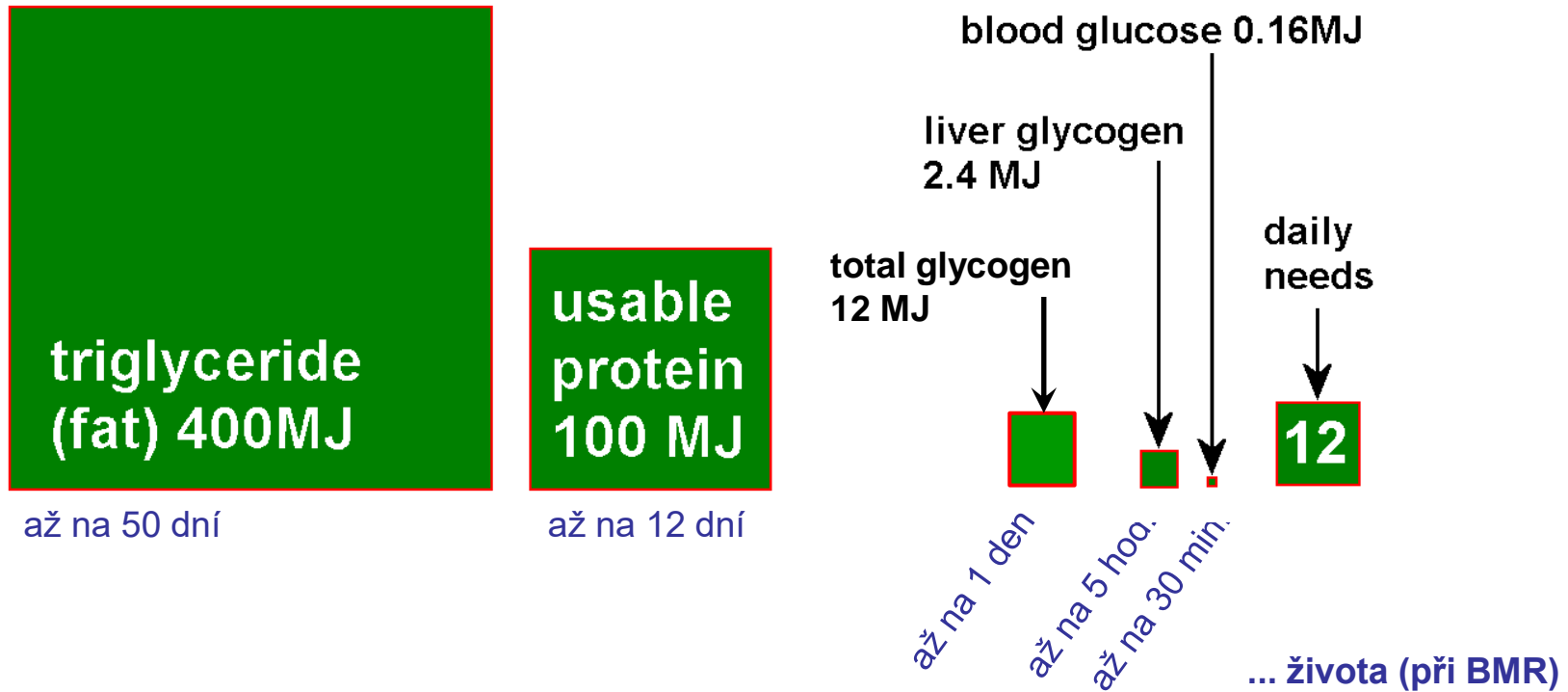
bdění v leže (BMR)	77
sezení v klidu	100
psaní na klávesnici	140
oblékání	150
chůze po rovině (4 km/hod)	200
pohlavní styk	280
jízda na kole po rovině (8 km/h)	304
chůze do 3% kopce (4 km/h)	357
řezání dřeva, házení sněhu	480
běh (8 km/hod)	570
veslování (20 záběrů/min)	828
maximum (netrénovaný jedinec)	1 440

- **denní potřeba energie:**

- **2 000 – 3 000 kcal** u dospělého člověka 70 kg pro podporu BMR na jeden den
- **8 000 – 12 000 kJ** (8 – 12 MJ pro BMR)
- **14 000 – 22 000 kJ** (14 - 22 MJ na běžnou aktivitu až na horskou túru)

- 1 kcal = 4,1868 kJ (1J = práce, kterou vykoná síla 1N na dráze 1m)
 (1 kcal ohřeje 1 L vody o 1°C)
 (1 MJ ohřeje 238 L vody o 1°C)
 (1 MJ = energie tří banánů)

- celkové zásoby v průměrném lidském těle vystačí až na ...



- rychlost obratu ATP v lidském těle:

- při denní potřebě ca. 12 000 kJ se asi polovina spotřebovaných zásob (t.j. 6 000 kJ) přemění na ATP (pouze 50 % účinnost)
- při hydrolýze jednoho molu ATP se uvolní → zhruba 50 kJ energie (reálná hodnota, teoreticky 30.5 kJ = $-\Delta G$)
- denně je tedy hydrolyzováno ca. $6\,000 / 50 = 120$ molů ATP (1 mol ATP.2Na = 551 g)
- denní „obrat“ ATP je** tedy zhruba $120 \times 551 = 66\,120$ g ~ **66 kg ATP** (t.j. skoro právě tolik, kolik člověk váží !!!)
- přítom momentální zásoba ATP a ADP v těle je vždy celkově pouhých ca. 50 g

• hladovění

Po spotřebování volného **ATP, fosfagenů a glukózy** v krevním oběhu (resp. po poklesu její hladiny na kritickou mez cca. 2,2 mM) je zahájena spotřeba **glykogenových zásob** organismu:

játra obsahují ca. 100 g glykogenu

svaly obsahují ca. 400 g glykogenu

Celkový glykogen teoreticky vystačí na ca. 1 den BMR nebo na pár hodin svalové námahy.

Ve skutečnosti již při výraznějším poklesu zásob glykogenu jsou zapojeny další zásobní látky - jako první paradoxně **proteiny**: zdrojem ATP jsou pak hlavně glukogenní aminokyseliny uvolněné z "**postradatelných**" **bílkovin**.

Teprve při delším hladovění (ca. 3-4 dny) tělo výrazněji sahá po **tukových zásobách**:

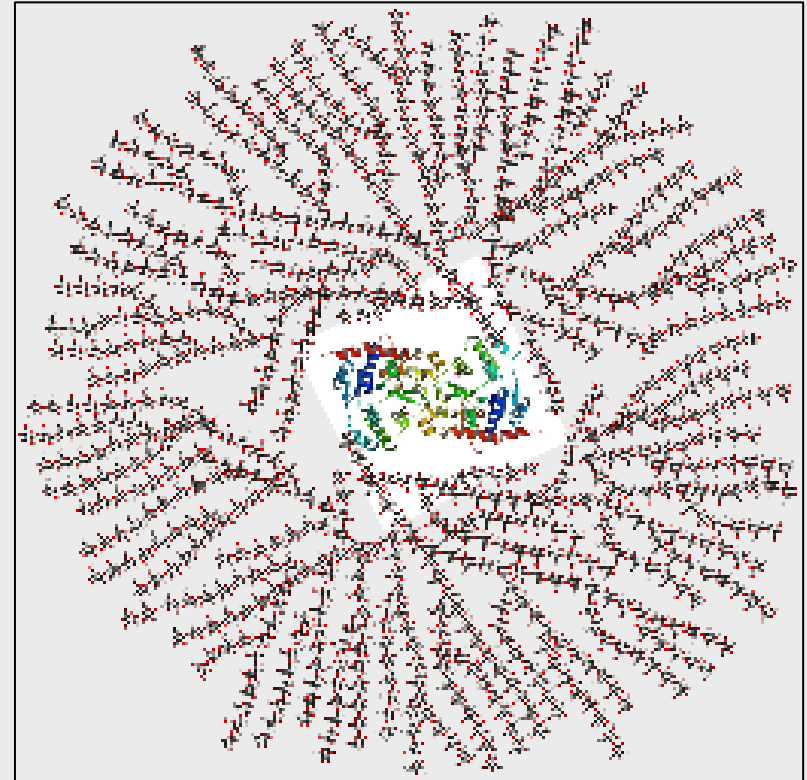
zdrojem ATP je poté glycerol a MK.

MK jsou odbourávány beta-oxidací za vzniku AcCoa, jež může buď projít Krebsovým cyklem nebo dává vzniknout **ketonům** (což je preferovaná cesta).

Odbourávání tuků je však "pomalé" a umožňuje pouze sníženou tělesnou aktivitu nebo vede k rychlé únavě. Zapojením tuků je ovšem možno dočasně "vyřadit" bílkoviny z energetické bilance (vždyť ty jsou přece životně důležité!).

Teprve po spotřebování téměř veškerých tukových zásob (ca. po 30-40 dnech) se tělo opět vrací ke spotřebě bílkovin ... rapidně začne ubývat svalová hmota, degradují **životně důležité proteiny**.

Tělesná hmotnost postupně klesá až na ca. 1/2, klesá tělesná teplota, člověk upadá do letargie, ztrácí vědomí ... a umírá (často na selhání činnosti degradovaných dýchacích svalů).

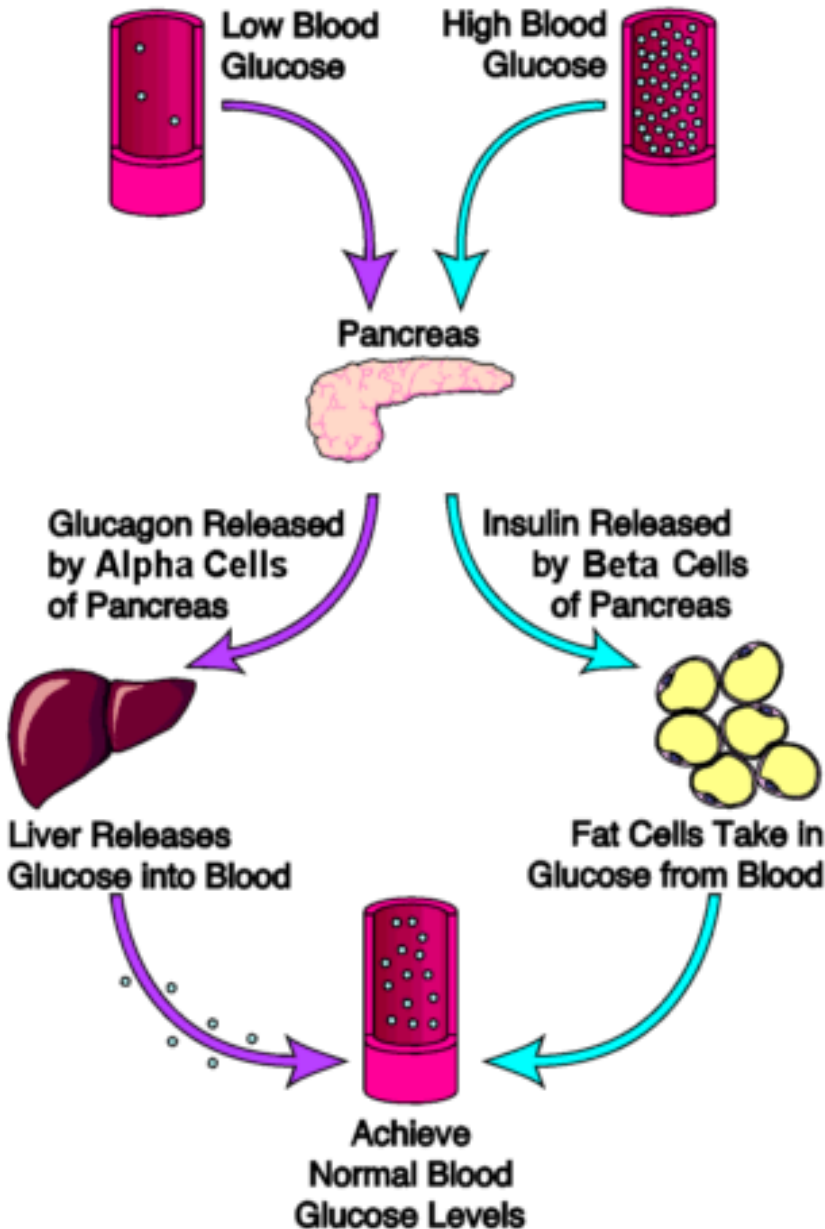


- díky větvení má glykogenová makromolekula mnoho "konců" z nichž může být zároveň odštěpována glukóza ...

Regulace metabolismu

inzulín / glukagon

• homeostáze hladiny glukózy v krvi:

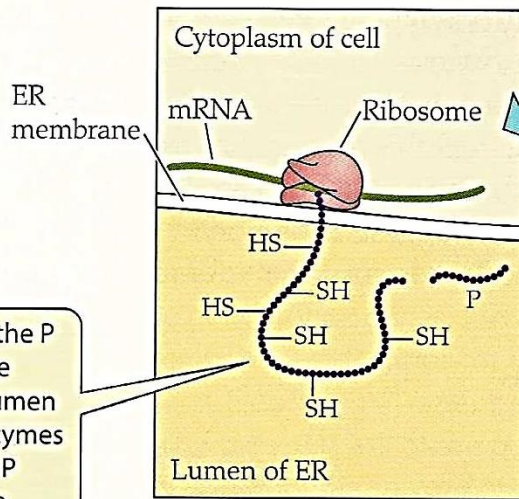


Hypoglykémie → sekrece **glukagonu** z α -buněk (normoglykémie na lačno: 3.7 – 5.5 mM)

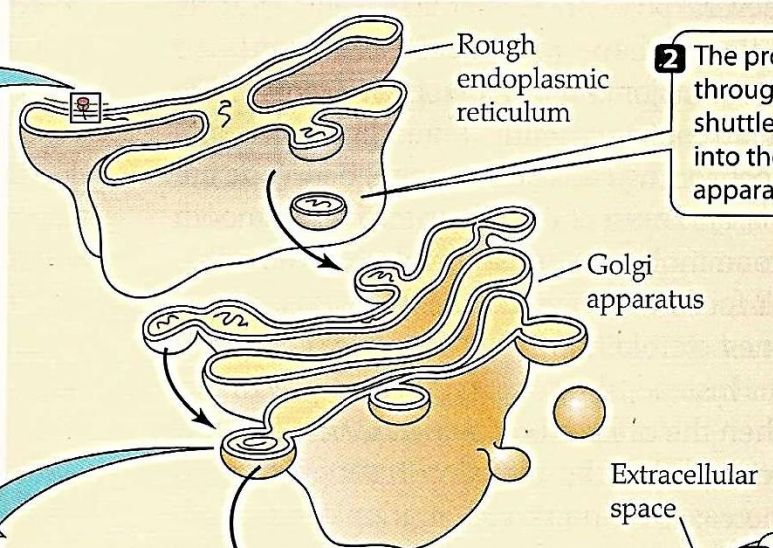
- stimuluje:
 - rozklad glykogenu játrech, uvolňování glukózy do oběhu **zvyšuje hladinu glukózy**
 - rozklad lipidů v tukových buňkách
 - syntézu proteinů v játrech

Hyperglykémie → sekrece **inzulínu** z β -buněk (glukóza po jídle: do 7.7 mM)

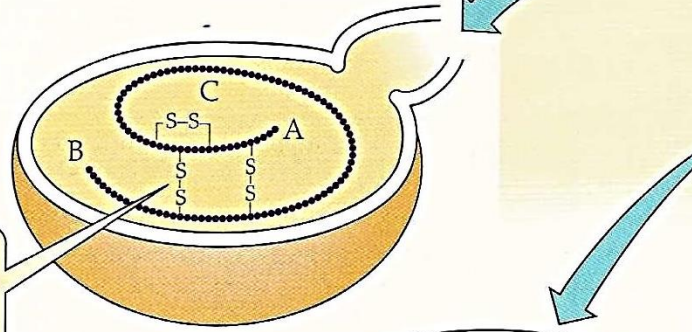
- stimuluje:
 - vstup glukózy do svalů a tukových buněk,
 - glykolýzu (a tím i produkci ATP)
 - syntézu glykogenu z glukózy v játrech a tuku, **snižuje hladinu glukózy**
 - syntézu lipidů v tukových buňkách
 - syntézu proteinů v játrech
- inhibuje:
 - proteolýzu, lipolýzu, glukoneogenezi



1 A signal sequence (the P segment) directs the molecule into the lumen of the rough ER. Enzymes in the ER cleave the P segment to produce proinsulin.

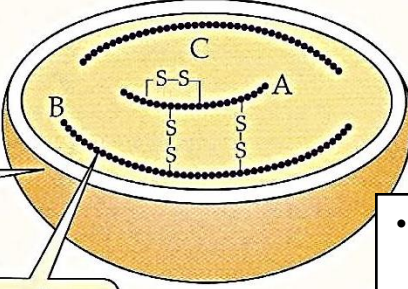


2 The proinsulin moves through the ER, via shuttle vesicles, and into the Golgi apparatus.



3 In the Golgi apparatus, three disulfide bridges fold the proinsulin molecule.

4 The Golgi apparatus buds off vesicles that contain proinsulin and enzymes.



5 The enzymes cleave the C segment from proinsulin to form mature insulin.

6 Insulin and C segments are stored in vesicles awaiting release.

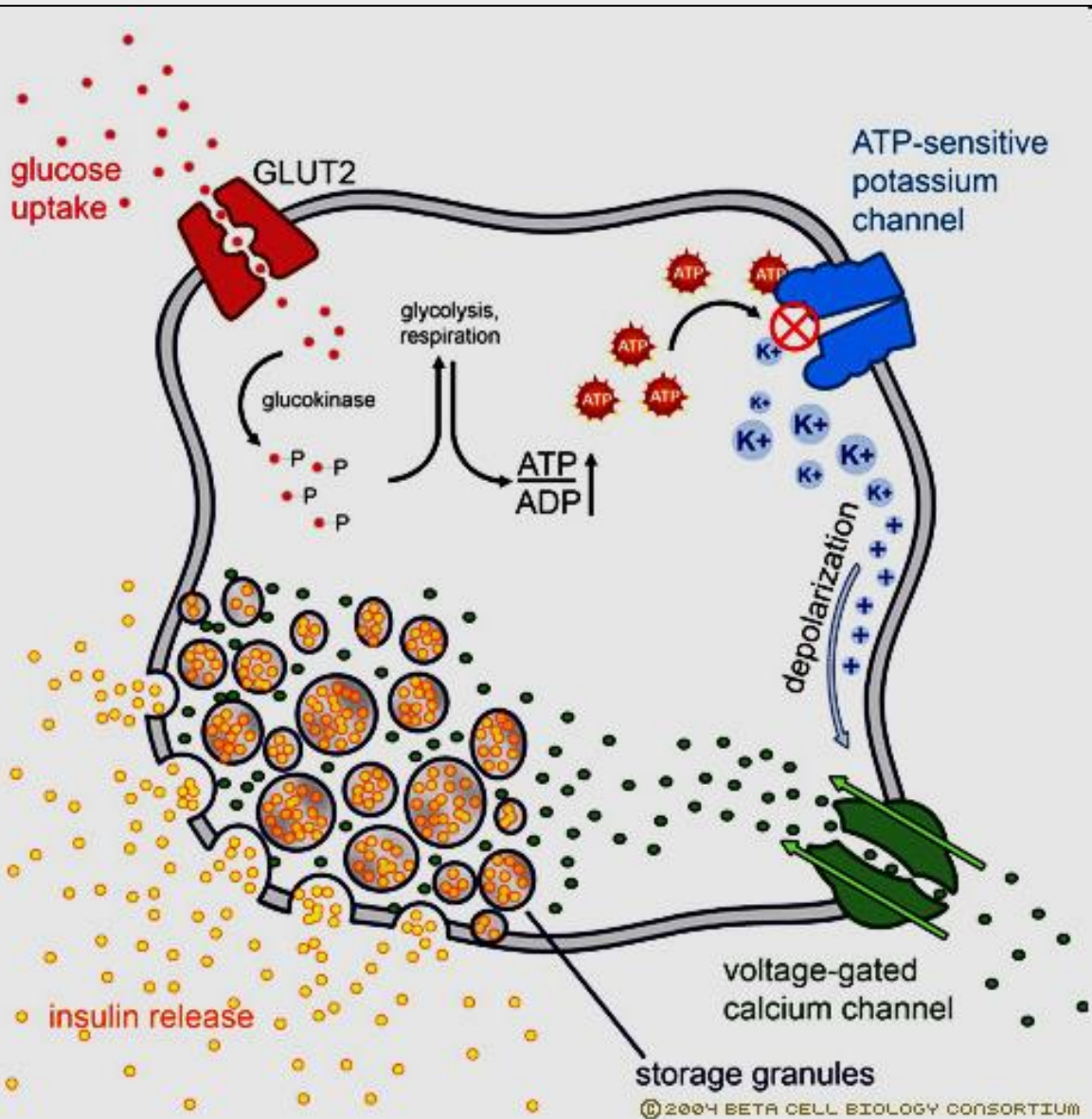
7 Depolarization of the cell membrane triggers release by exocytosis.

Insulin

- peptidický hormon
- A – 21 aminokyselin
- B – 30 aminokyselin

- schéma biosyntézy a post-translačních úprav je obecně platné pro většinu peptidických hormonů
- po syntéze jsou skladovány ve vesiklech
- **regulace** probíhá především na úrovni **výdeje** ze sekretorických buněk žlázy

- je stimulován zvýšenou hladinou glukózy v krevní plazmě:

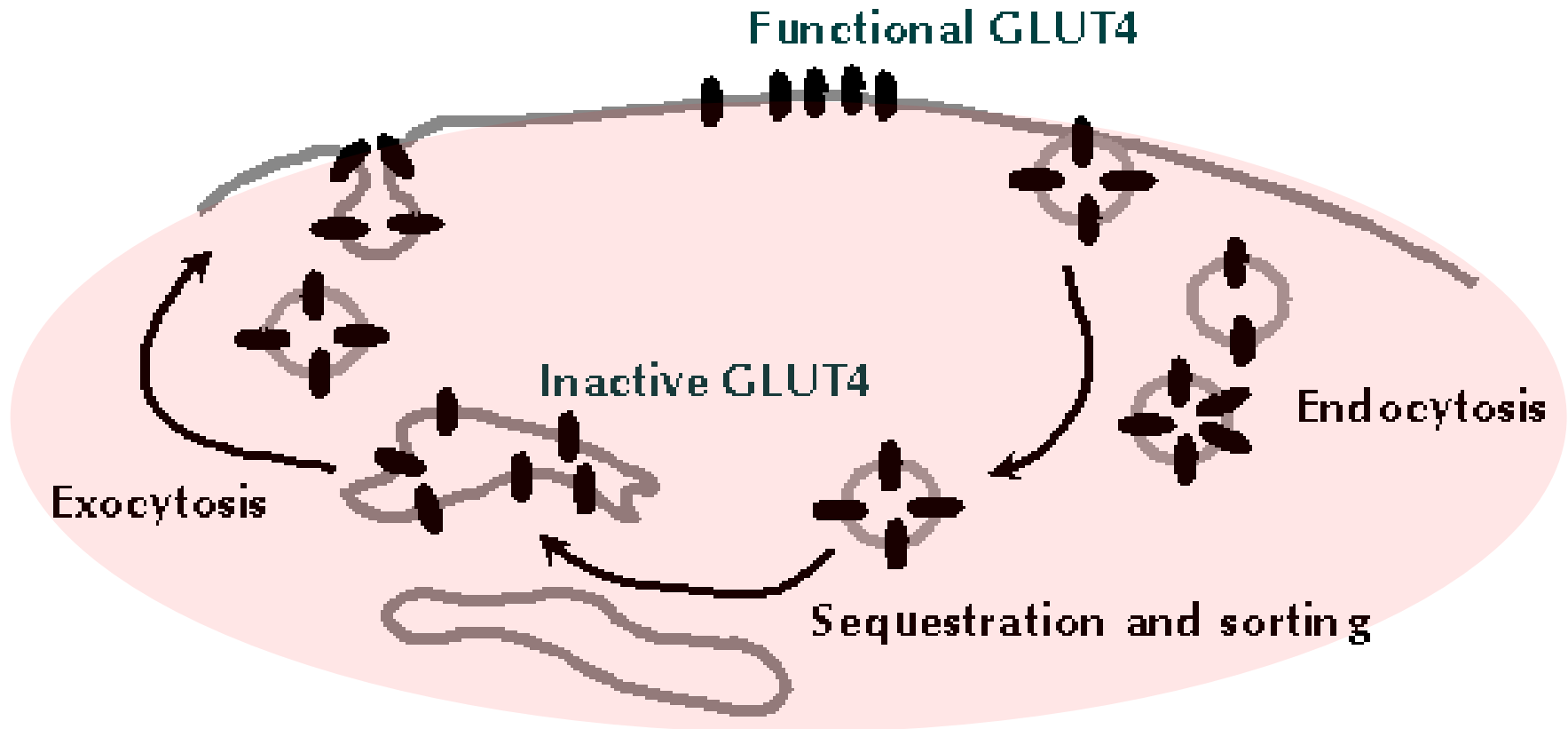


- zvýšená hladina glukózy
→ vstup do β -buňek transportérem GLUT2
- metabolismus glukózy
→ glukokináza funguje jako sensor
→ fosforylace glukózy glykolýza
→ zvýšená produkce ATP
- ATP uzavírá ATP-dependentní K⁺ kanál
→ depolarizace
- depolarizace otevírá napěťový Ca²⁺ kanál
→ vstup Ca²⁺ do cytosolu
- vápník stimuluje exocytózu vesiklů s insulinem

Další regulátory výdeje:

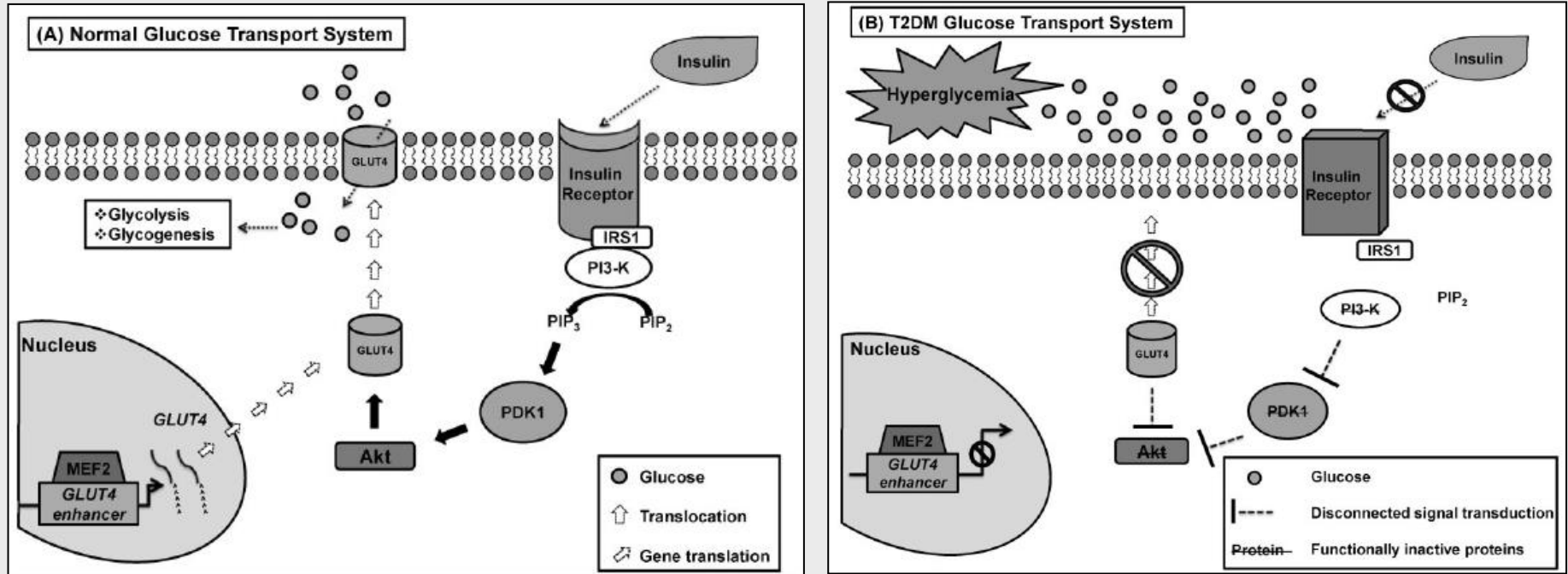
- **vysoká** hladina aminokyselin
- parasympatikus – Ach
- gastrointestinální tkáňové hormony (sekretin)

- reakce s receptorem inzulínu
- **aktivizace glukózových transportérů GLUT4** = jejich expresí a přemístěním do membrány (ca. 80% transportu glukózy zajišťuje GLUT4, zbytek pak GLUT1)
- **urychlení vstupu glukózy do tkání** (sval, tukové buňky)
- ve svalu je glukóza rychle přeměněna buď na energii nebo, méně, na glykogen ...



* Muscle activity alone can activate this mechanism!

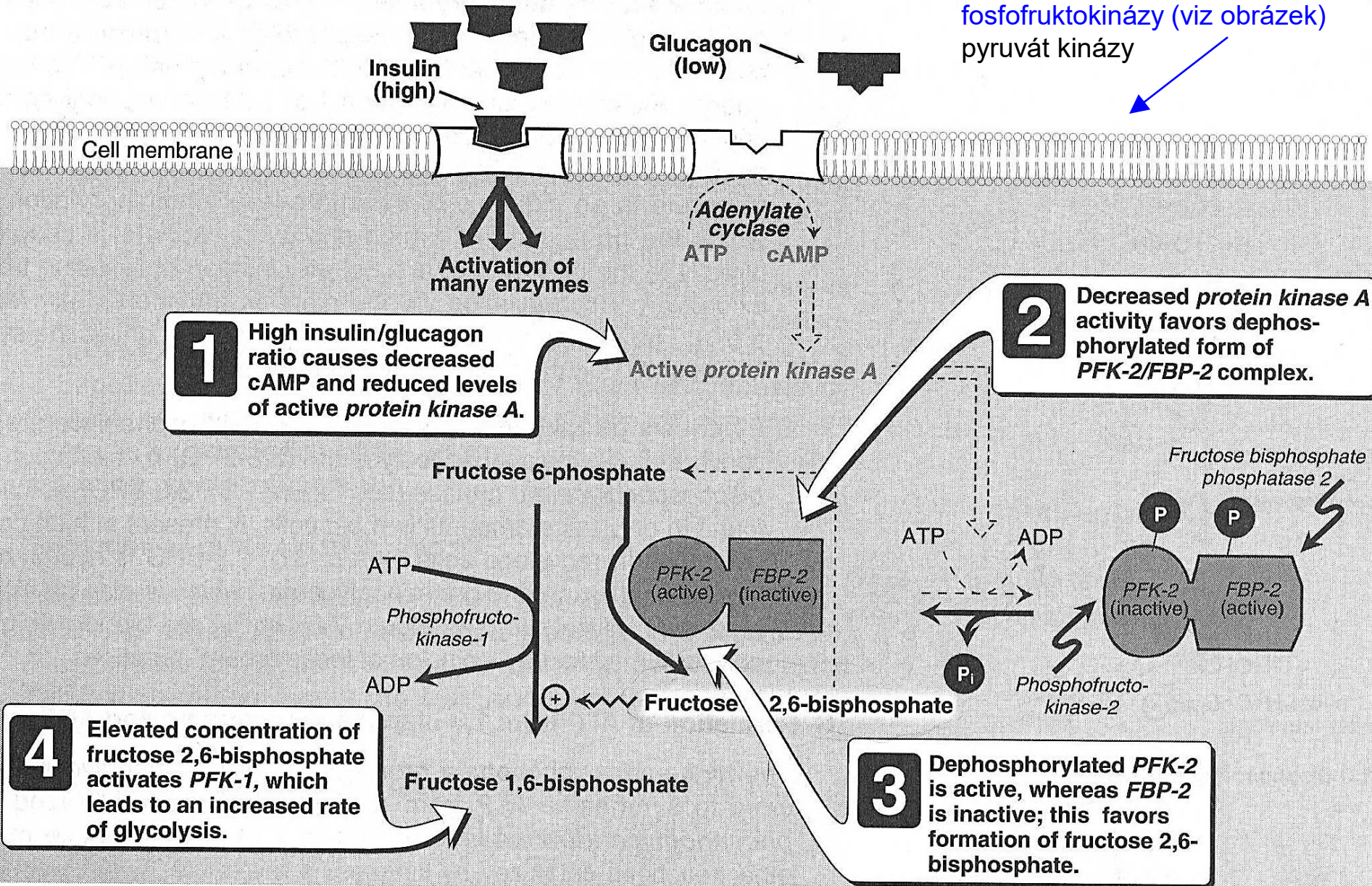
• GLUT4 je klíčovým transportérem glukózy do kosterního svalu



Wu et al. (2013) Brazil. J. Medic. Biol. Res. 46, 1-13

- interakce inzulínu s receptorem (IR) spouští kaskádu transdukce, která stimuluje Akt, jež urychluje transport GLUT4 do membrány svalové buňky
- transkripční aktivátor MEF2 urychluje transkripci genu pro GLUT4 interakcí s jeho promotorem
- tyto procesy jsou narušeny u **diabetiků** a výsledkem je hyperglykémie ...
- **hibernující savci** mají zvýšenou hladinu inzulínu při přípravě na hibernaci (hyperfágie) a rovněž utlumenou signalizaci pro transport GLUT4 do membrány svalu = hyperglykémie
- tento stav je však reverzibilní, v průběhu hibernace se zvyšuje aktivita MEF2 a urychluje se transkripce GLUT4 ...

- reakce s receptorem
- **stimulace glykolýzy = rozkladu glukózy**
- stimulace aktivit: glukokinázy, fosfofruktokinázy (viz obrázek), pyruvát kinázy

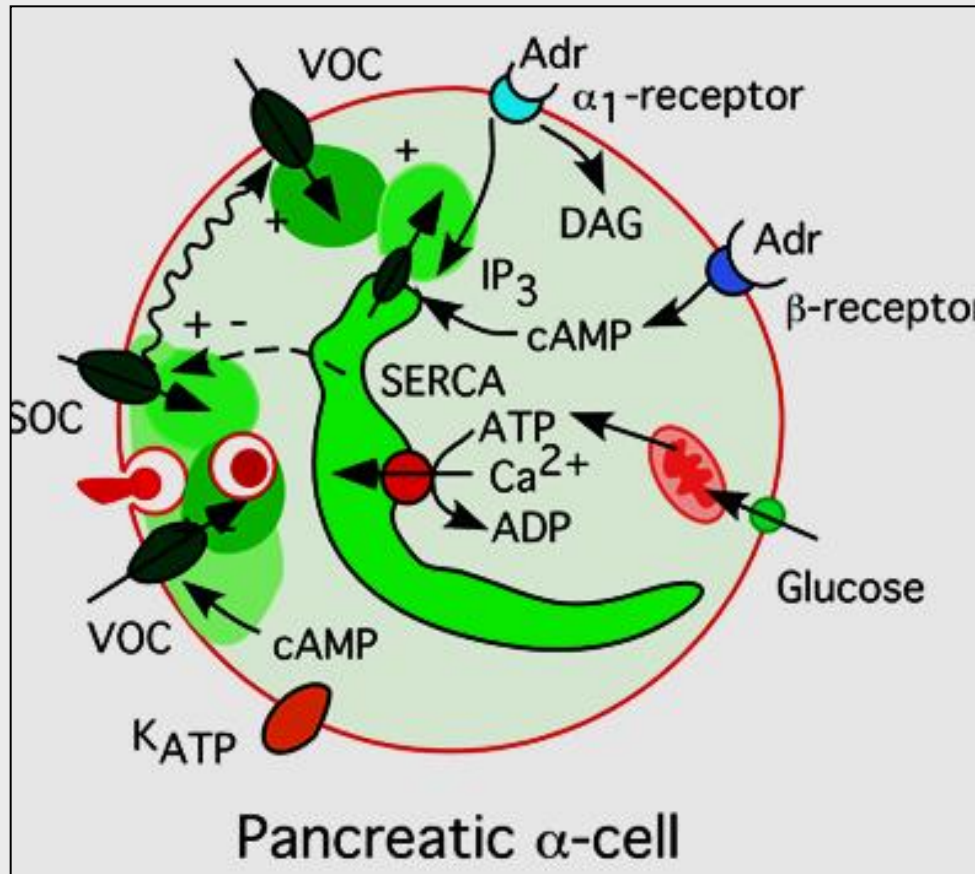


- je stimulován nízkou hladinou glukózy v krevní plazmě:



Glukagon - peptidický hormon, 29 aminokyselin

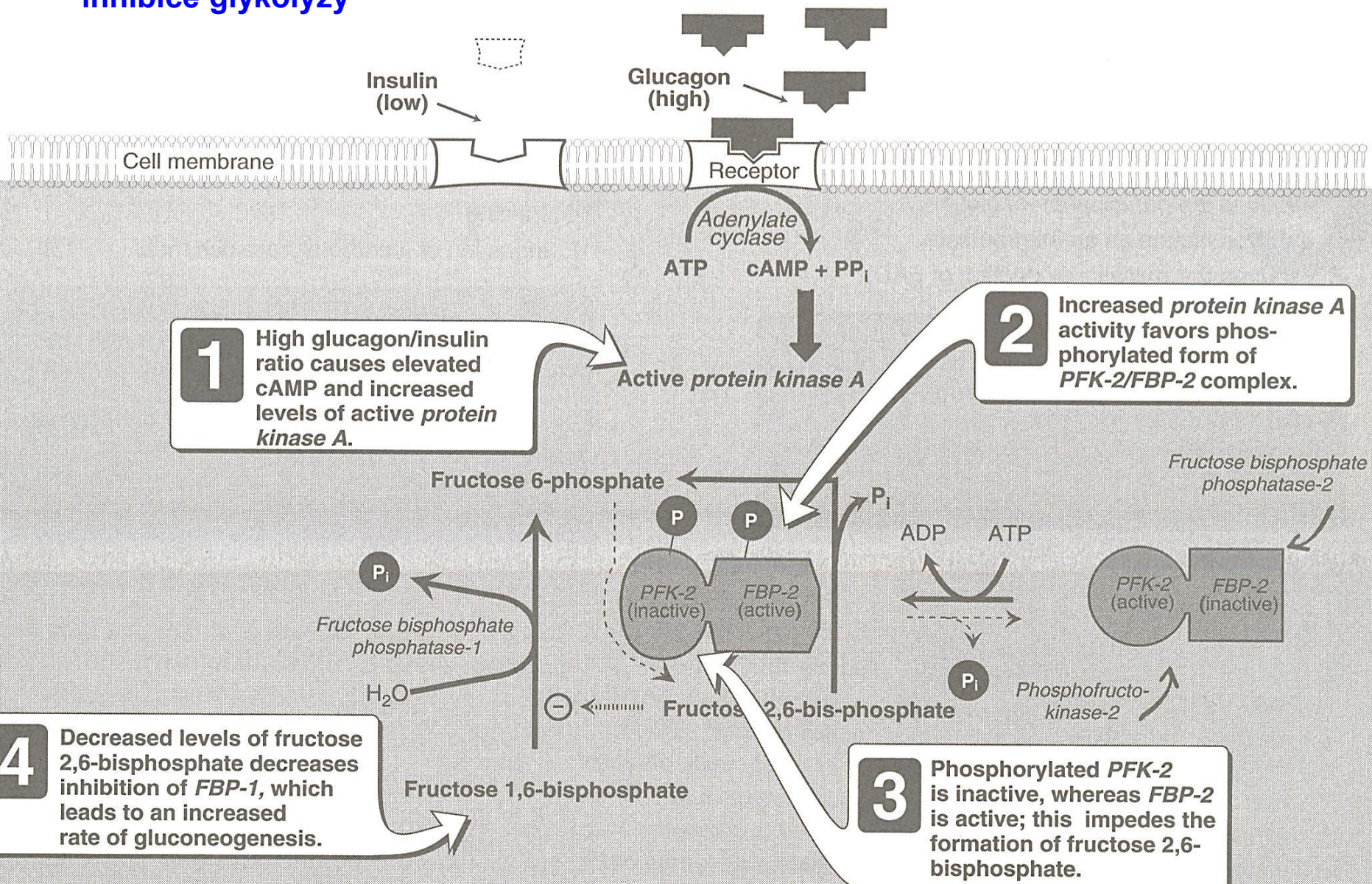
- pokles hladiny pod kritickou mez (< 5 mM)
- méně glukózy vstupuje do α -buněk přes transportér GLUT1
- pomalejší glykolýza \rightarrow nižší produkce ATP
- méně energie pro SERCA Ca^{2+} pumpy
- více Ca^{2+} zůstává v cytosolu \rightarrow depolarizace
- depolarizace stimuluje Ca^{2+} a Na^{+} plazmatické kanály \rightarrow další depolarizace \rightarrow ještě více Ca^{2+}
- vápník stimuluje exocytózu vesiklů s glukagonem



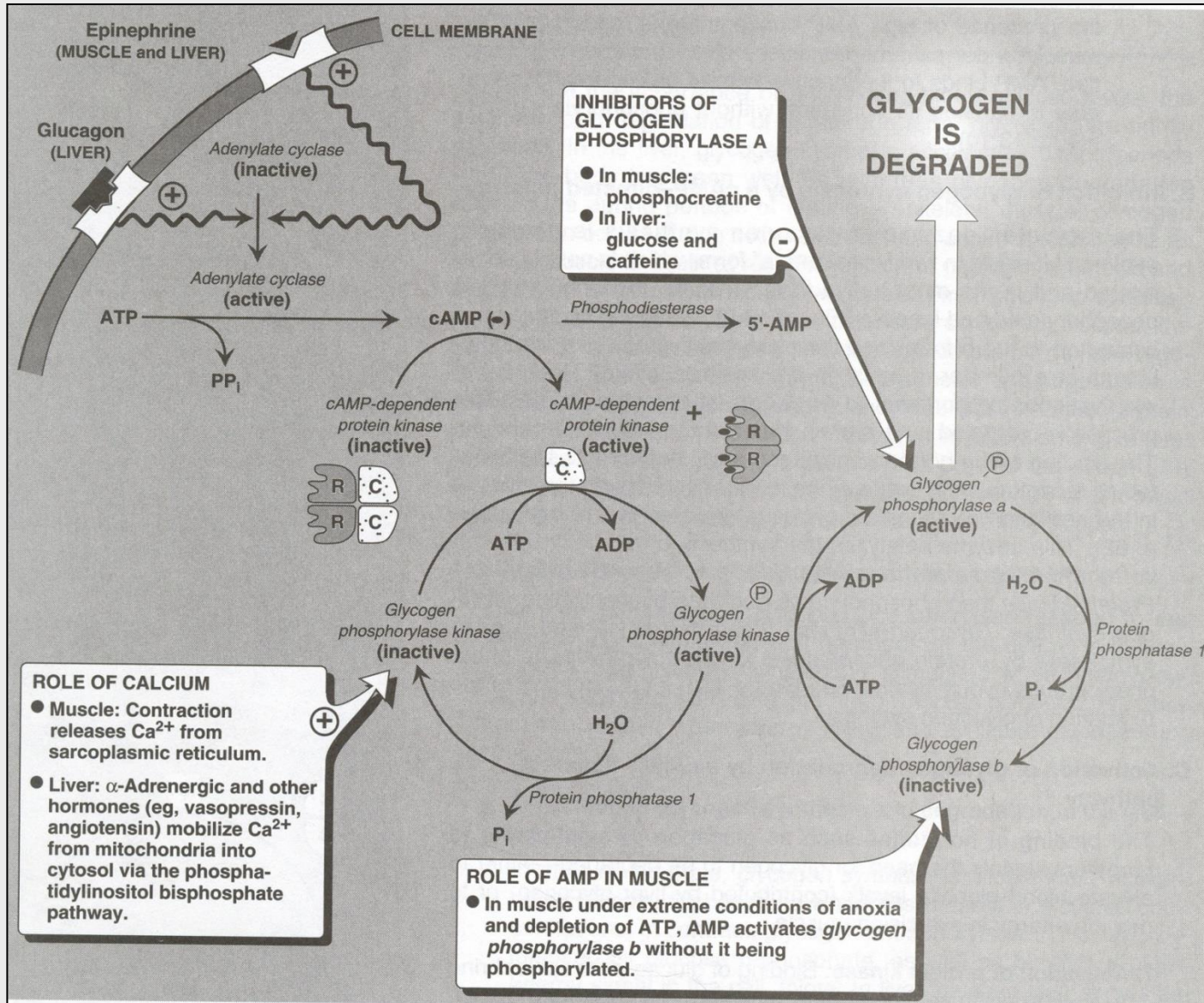
Další regulátory výdeje:

- **vyšoká** hladina aminokyselin
- sympatikus – NE
- cholecystokinin

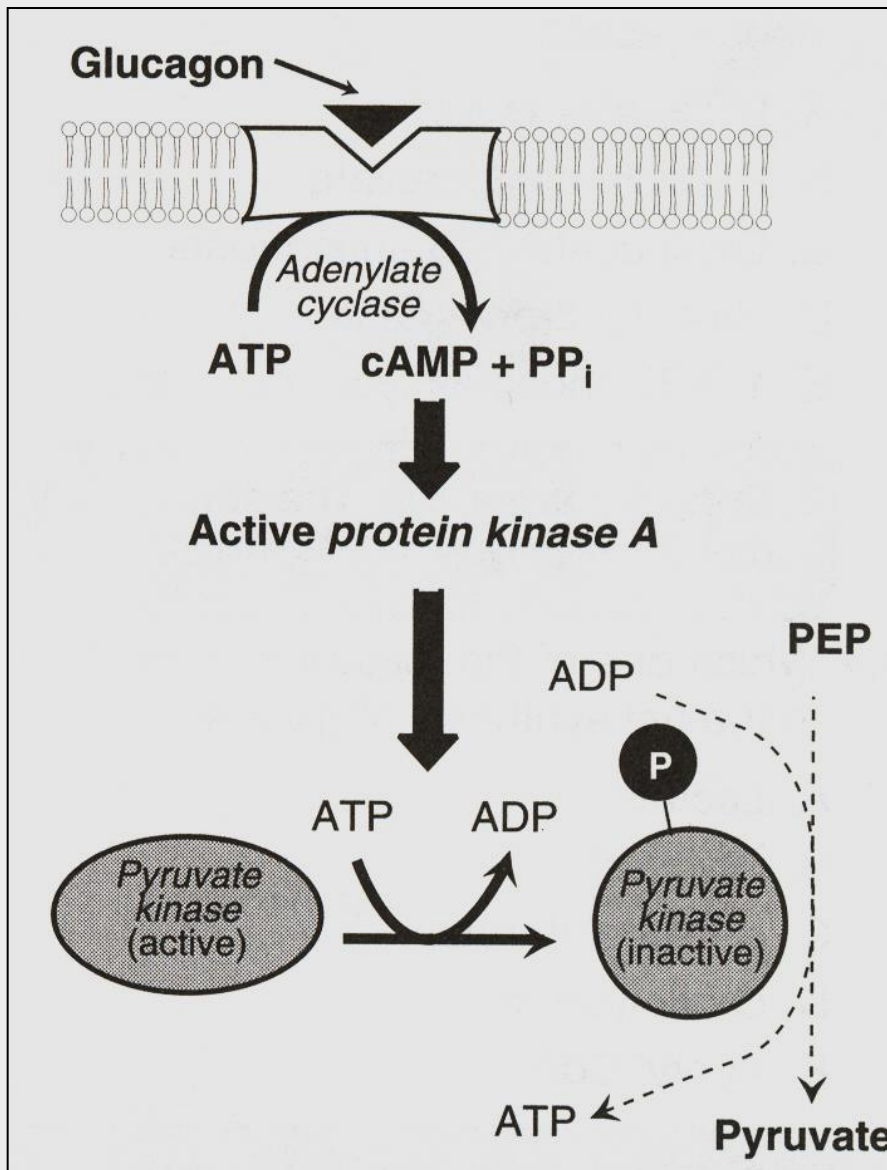
- reakce s receptorem
- **stimulace glukoneogeneze = produkce glukózy**
- **inhibice glykolízy**



- **stimulace glykogenolýzy** = rozkladu glykogenu
= produkce glukózy



- **inhibice glykolýzy**
- inaktivací pyruvát kinázy



POZOR !

Po jídle bohatém na cukry a tuky:

Inzulín **vysoký**
Glukagon **nízký**

Po jídle bohatém na bílkoviny:

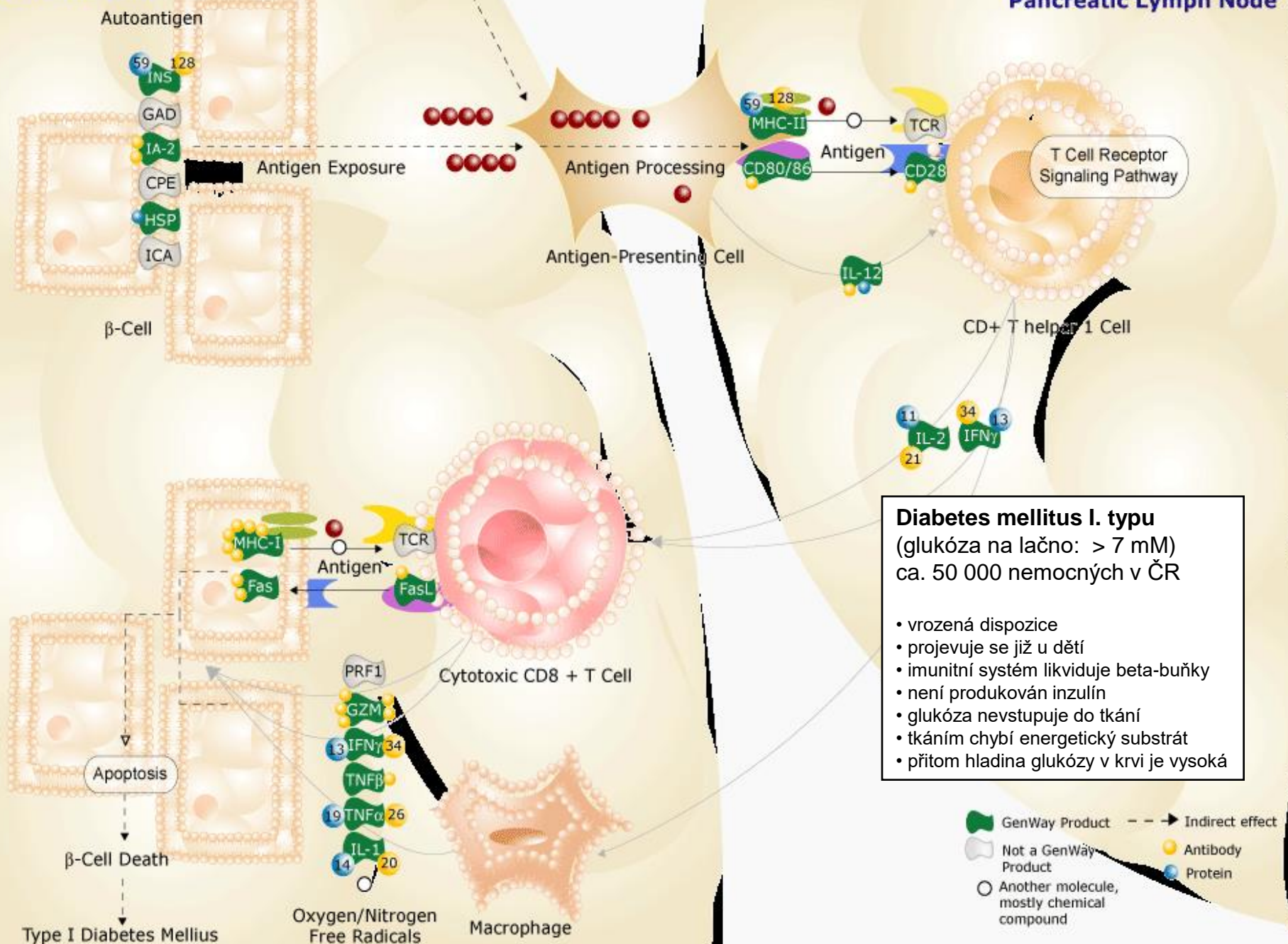
Inzulín **vysoký**
Glukagon **také vysoký**

Proč ?

- jídlo bohaté na proteiny bývá chudé na cukry
- kdyby po takovém jídle zůstal Glukagon nízko, nic by nebránilo Inzulínu, aby rychle snížil už tak nízkou hladinu cukrů v krvi
- přitom zejména mozek (ale vlastně všechny tkáně) jsou velmi citlivé na nedostatek glukózy v krvi ...
- zároveň vysoký Glukagon stimuluje proteosyntézu (podobně jako Inzulín)

Pancreatic Islet

Pancreatic Lymph Node



Type II Diabetes

Diabetes mellitus II. typu

ca. 650 000 nemocných v ČR
20 % populace nad 60 let

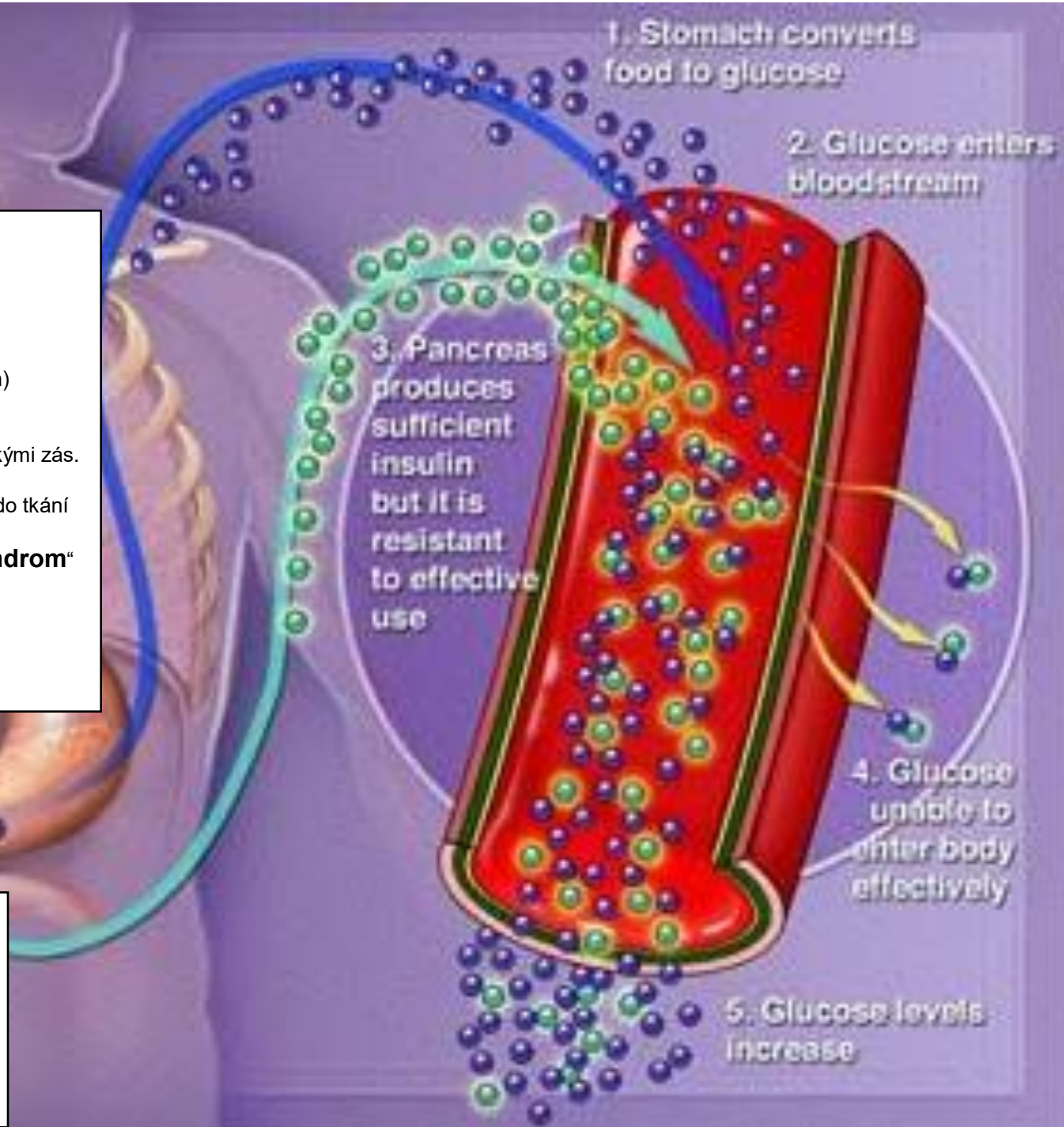
- získaná nedostatečnost
- projevuje se u dospělých (zejm. obézních)
- slinivka normálně produkuje inzulín
- tkáně jsou ale vůči inzulínu „rezistentní“
často protože jsou „narvané“ energetickými zás.
- hladina inzulínu se nejprve zvyšuje
a tím zajišťuje neochotný vstup glukózy do tkání
- při dalším rozvoji = „**metabolický syndrom**“
- tvorba zánětlivých ložisek v těle
- glykace proteinů
- zvýšená apoptóza beta-buněk
→ snížená produkce inzulínu
→ diabetes

Stomach
Pancreas

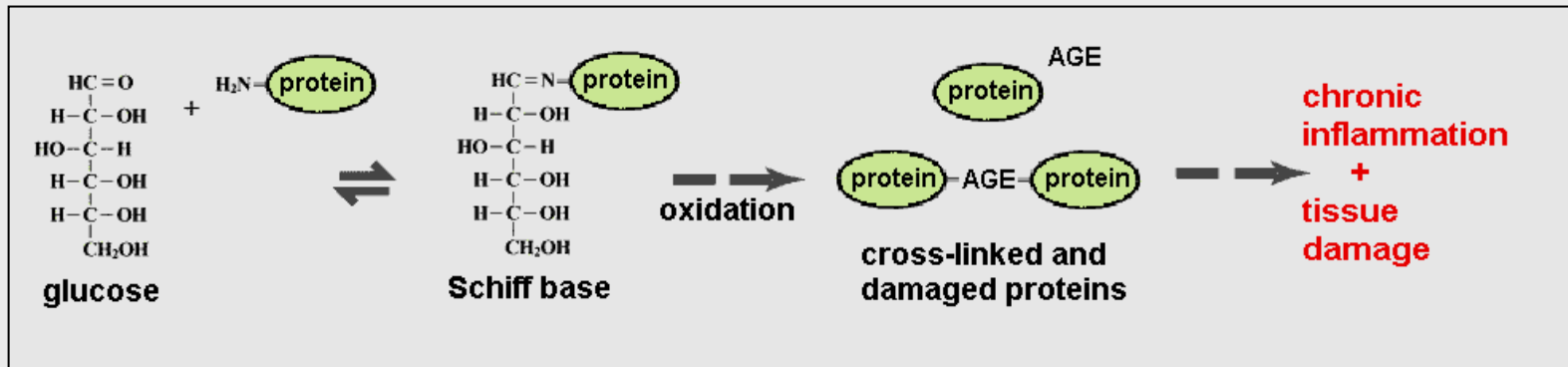
Další typy diabetu

ca. 100 000 nemocných v ČR

- dědičné poruchy genů pro výrobu inzulínu nebo glukokinázy
- spojené s nemocemi pankreatu
- těhotenský diabetes
vlivem změny hormonálního prostředí



- zvýšená hladina glukózy vede ke glykaci proteinů a poškození tkání



- glukóza (redukující cukr) reaguje s volnou aminoskupinou bílkoviny (často lysinu)
- přes řadu přechodných produktů se nakonec tvoří tzv. **AGEs**
- **AGEs = Advanced Glycation End products**
- typicky vznikají při dlouhodobém překročení hladiny glukózy přes 8 mM
- hromadí se s věkem
- propojují navzájem sousední proteiny (cross-linking), což vede ke „ztuhnutí“ a ztrátě pružnosti
- například propojená vlákna kolagenu způsobují „stárnutí“ šlach, kloubů a pokožky
- glykací jsou ovšem poškozeny nejen strukturní proteiny, ale i enzymy a transportní proteiny
- **významný proces ovlivňující stárnutí organismu**

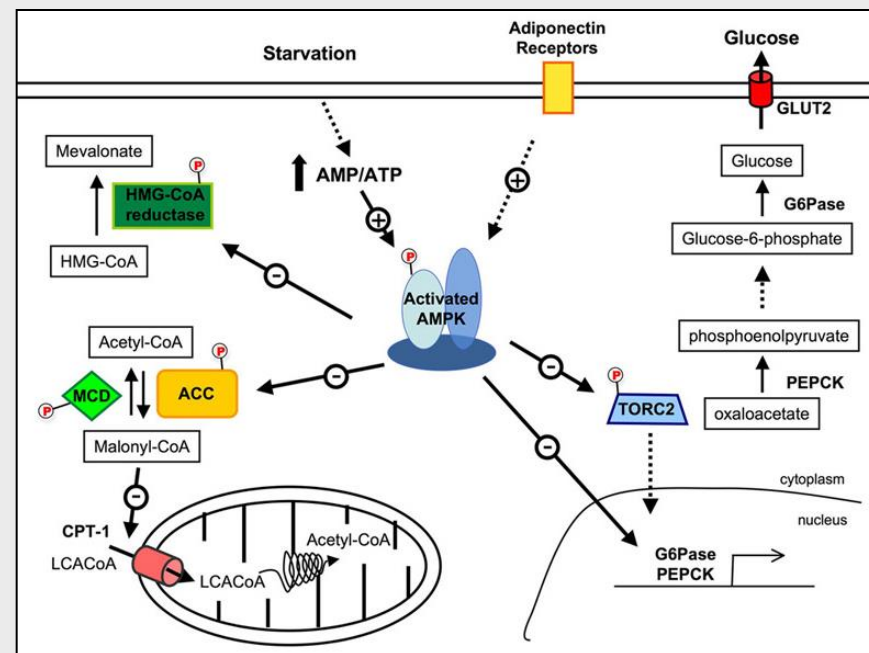
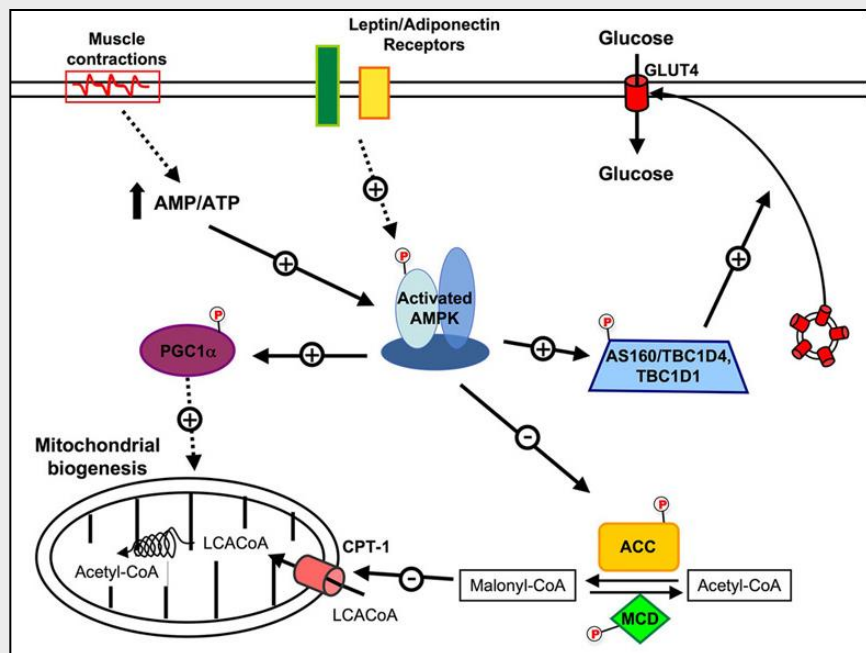


- typický diabetický vřed na nohách vzniká jako důsledek glykace proteinů a oxidativního poškození tkáně
- další důsledky: slepota
chronické selhávání ledvin

**Další
regulátory
metabolismu**

- pozor: neplést AMPK s PKA nebo MAPK

Viollet et al. (2009): Frontiers in Bioscience 14, 3380-3400.



AMPK and the regulation of **hepatic metabolism**. Activation of AMPK leads to the inhibition of cholesterol synthesis by the phosphorylation of HMG-CoA reductase. By inhibiting ACC and activating MCD, AMPK increases fatty acid oxidation via the regulation of malonyl CoA levels, which is both a critical precursor for biosynthesis of fatty acids and a potent inhibitor of CPT-1, the shuttle that controls the transfer of LCACoA into the mitochondria. AMPK inhibits hepatic glucose production via the phosphorylation of TORC2 and inhibition gene expression for key gluconeogenic enzymes, G6Pase and PEPCK, and for the **transcriptional co-activator PGC-1a**.

AMPK and the regulation of **skeletal muscle metabolism**. Proposed model for the role of AMPK in the regulation of lipid and glucose metabolism in skeletal muscle. AMPK activity may be increased by an altered energy nucleotide or by hormonal action. This activation of AMPK may result in an increase in glucose transport as well as an increase in fatty acid oxidation.

ACC, acetyl-CoA carboxylase; AMPK, AMP-activated protein kinase; CPT1-a, carnitine palmitoyl transferase-1; G6Pase, glucose-6-phosphatase; LCACoA, Long Chain acyl CoAs; MCD, malonyl-CoA decarboxylase; PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxykinase; PGC1a, PPARg co-activator 1a; TORC2, transducer of regulated CREB activity 2.

ACC, acetyl-CoA carboxylase; AMPK, AMP-activated protein kinase; AS160, Akt substrate of 160kDa; CPT1-a, carnitine palmitoyl transferase-1; GLUT4, glucose transporter 4; MCD, malonyl-CoA decarboxylase; LCACoA, Long Chain acyl CoAs.

transcriptional co-activator PGC-1a

- **transkripční koaktivátor PGC-1 α** má centrální roli **při aktivaci energetického metabolismu mitochondrie** (například po vystavení chladu nebo při hladovění) díky své vazbě na další transkripční aktivátory:

NRF-1 → transkripce enzymů dýchacího řetězce → → → **proliferace mitochondrií**

PPAR → transkripce enzymů oxidace mastných kyselin → → → **spalování tuků**

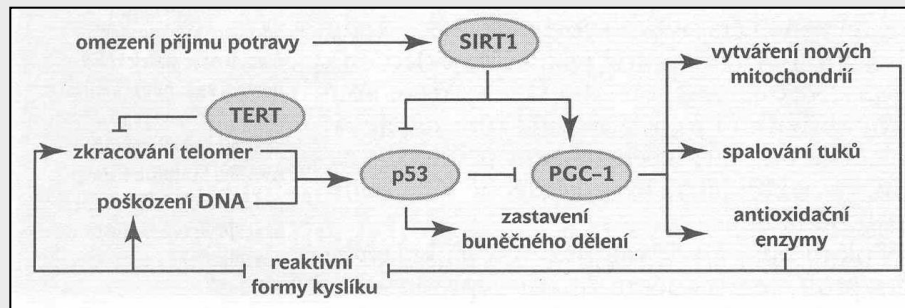
FOXO1 → transkripce enzymů glukoneogeneze → → → **výroba glukózy**

PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism

Huiyun Liang and Walter F. Ward

Advan in Physiol Edu 30:145-151, 2006. doi:10.1152/advan.00052.2006

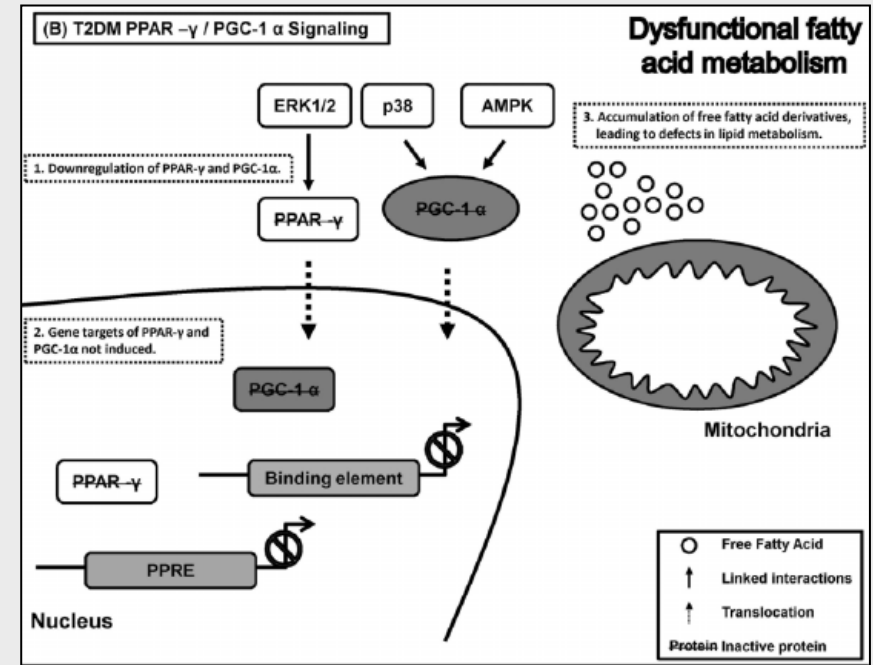
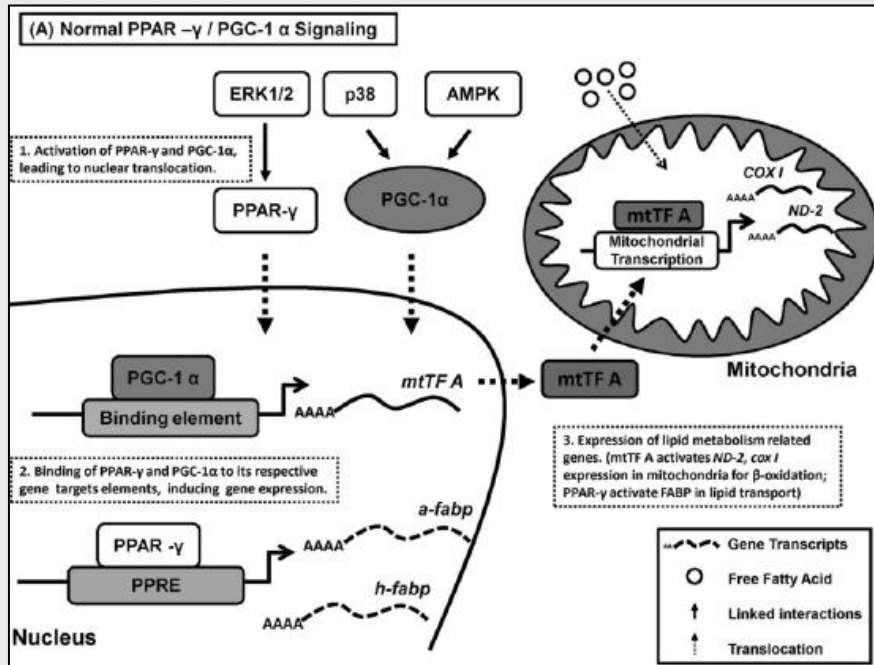
- snížení exprese PGC-1 α může vést k přebytkům energetických zásob v buňkách → → → **metabolickému syndromu, obezitě, diabetu II. typu**
- bylo zjištěno, že také vede k nižší expresi anti-oxidativních systémů → → → vyšší tvorbě ROS → **častějšímu poškození DNA, zkrácení telomer a ke stárnutí**
- obě dráhy „stárnutí“ (telomerová a oxidativní) se tak propojují a zacyklují se přes protein p53, který snižuje biosyntézu PGC1- α



- **kalorická restrikce** aktivuje molekulu SIRT1, jež ovlivňuje jak p53 (negativně) tak PGC1- α (pozitivně) a tím

produkuje život

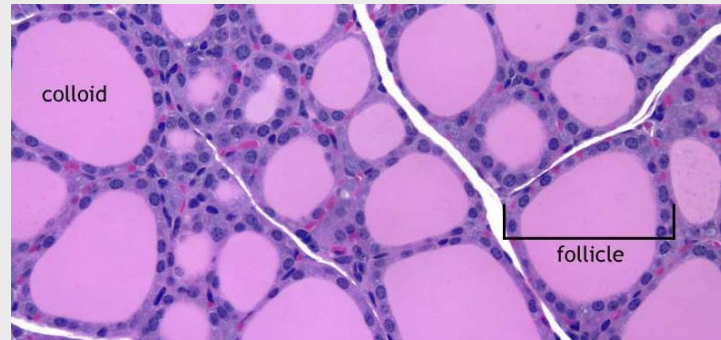
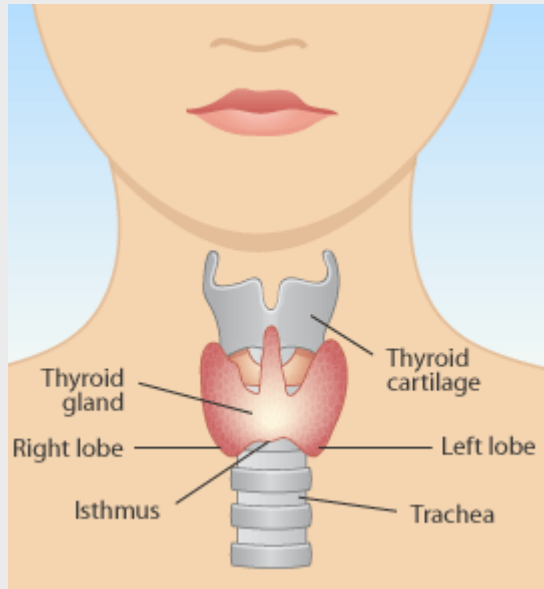
• metabolismus mastných kyselin



Wu et al. (2013) Brazil. J. Medic. Biol. Res. 46, 1-13

- signální dráhy Erk, p38, AMPK stimulují translokaci PPAR do jádra, kde tento transkripční faktor urychluje expresi genů pro transport mastných kyselin (*fabp*) a také mitochondriálního transkripčního faktoru *mtTFA*, který poté stimuluje transkripci mt genů pro beta-oxidaci (*ND-2*, *CoxI*)
- výsledkem je katabolismus mastných kyselin (odbourávání tukových zásob, produkce energie a tepla ...)
- tyto procesy jsou narušeny u **diabetiků** a výsledkem je obezita
- **hibernující savci** naopak stimulují expresi PPAR a PGC-1 α tím stimulují procesy odbourávání mastných kyselin
- **hibernátoři** jsou převážně závislí na tukových zásobách pro pokrytí energetických potřeb, rychlost odbourávání závisí i na tělní teplotě, která se u hibernátora mění (hypotermie vs. krátké euterní epizody ...)

- hormony řídící rychlost metabolismu



folikulární buňky produkují thyroglobulin, který je sekretován dovnitř colloidů, kde dochází k iodinaci tyrosinů a produkci thyroxinu

colloid - extracelulární prostor uvnitř folikulu

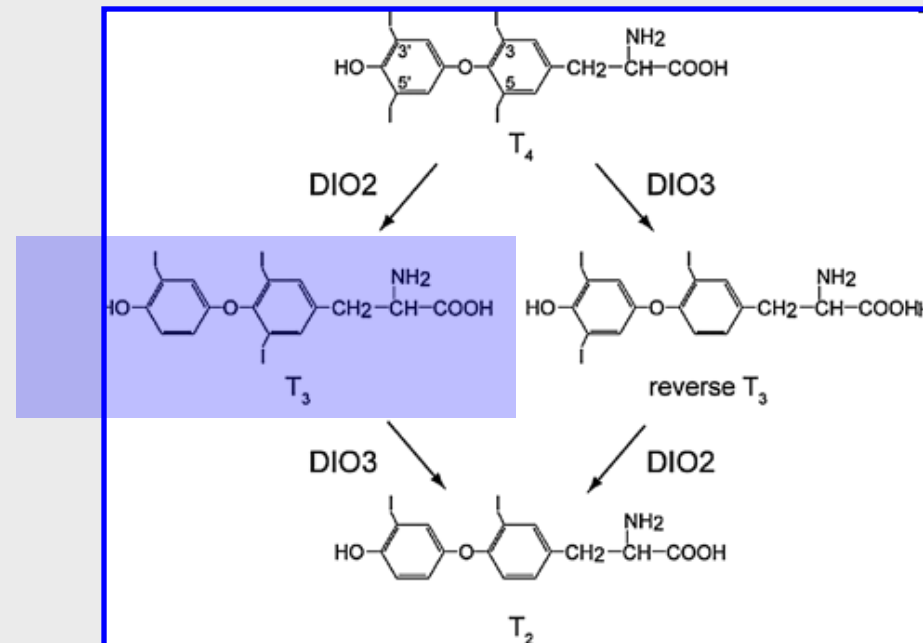
parafolikulární buňky produkují kalcitonin

- **thyroidní žláza** produkuje T₄ (thyroxin) a T₃ (trijódothyronin) v poměru 20 : 1
- deiodináza DIO2 ve tkáních potom konvertuje T₄ na T₃:

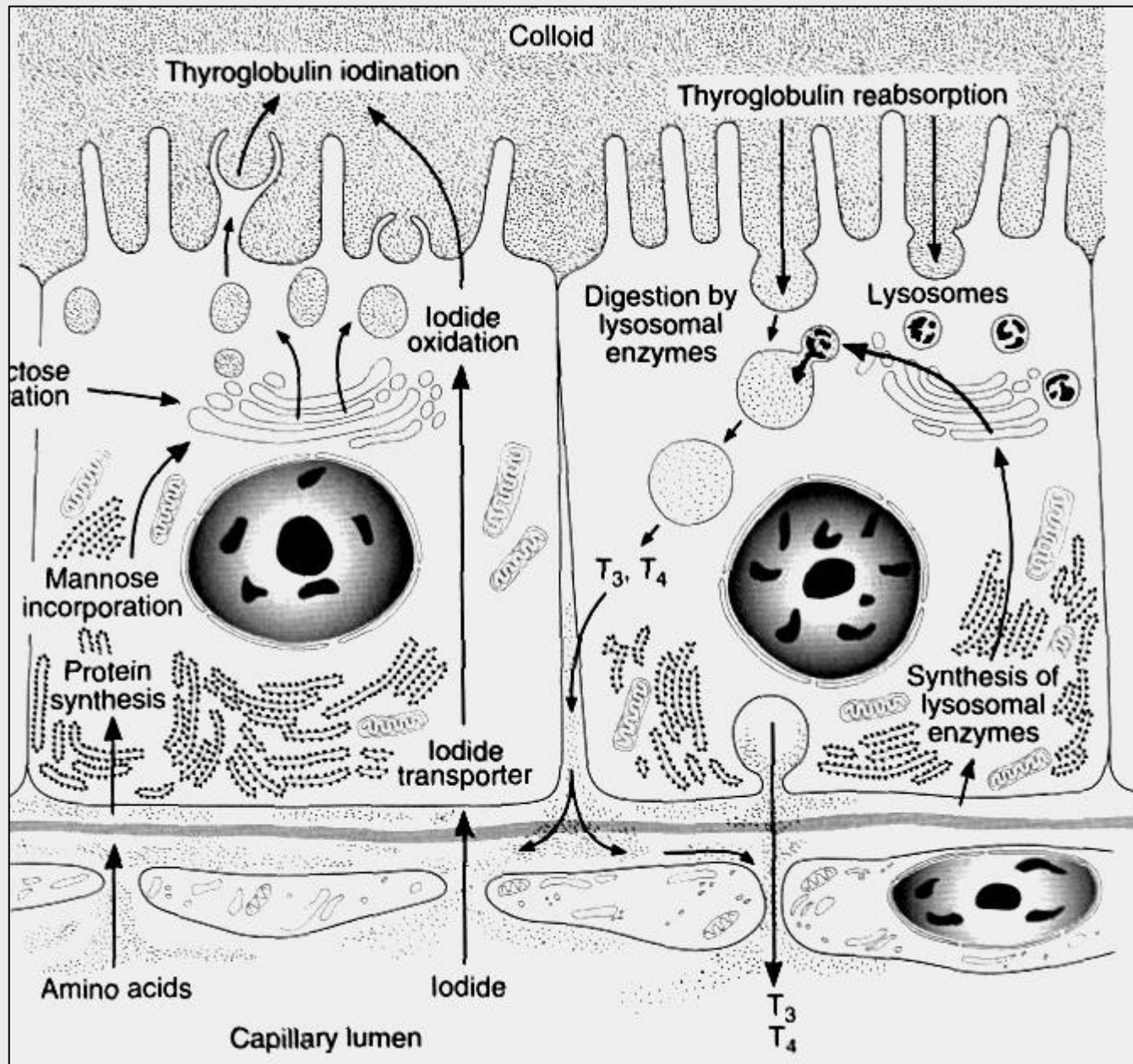
- všechny buňky v těle reagují na cirkulující

trijódothyronin (T₃) - aktivní forma

- vyšší hladiny stimulují metabolismus
 - zrychluje se spotřeba kyslíku
 - zrychluje se hydrolýza ATP
 - produkuje se teplo
- stimulují mobilizaci tuků a β-oxidaci MK
- stimulují glukoneogenezi a glykogenolýzu, tedy tvorbu glukózy ze zásob

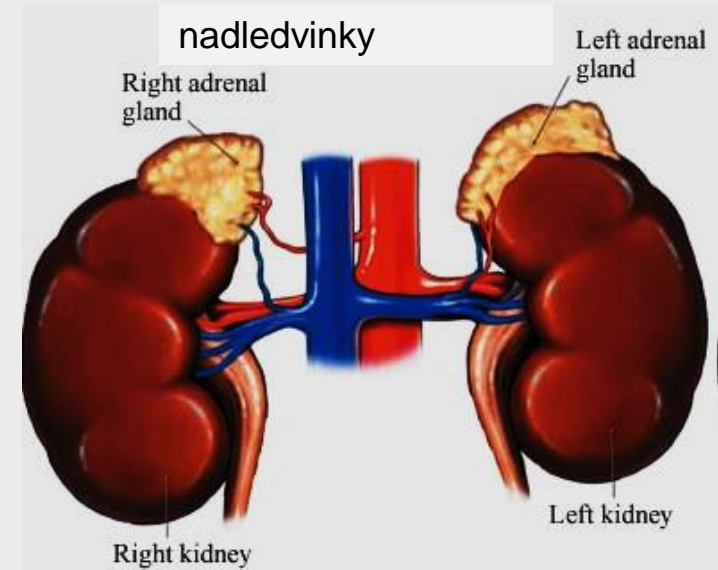
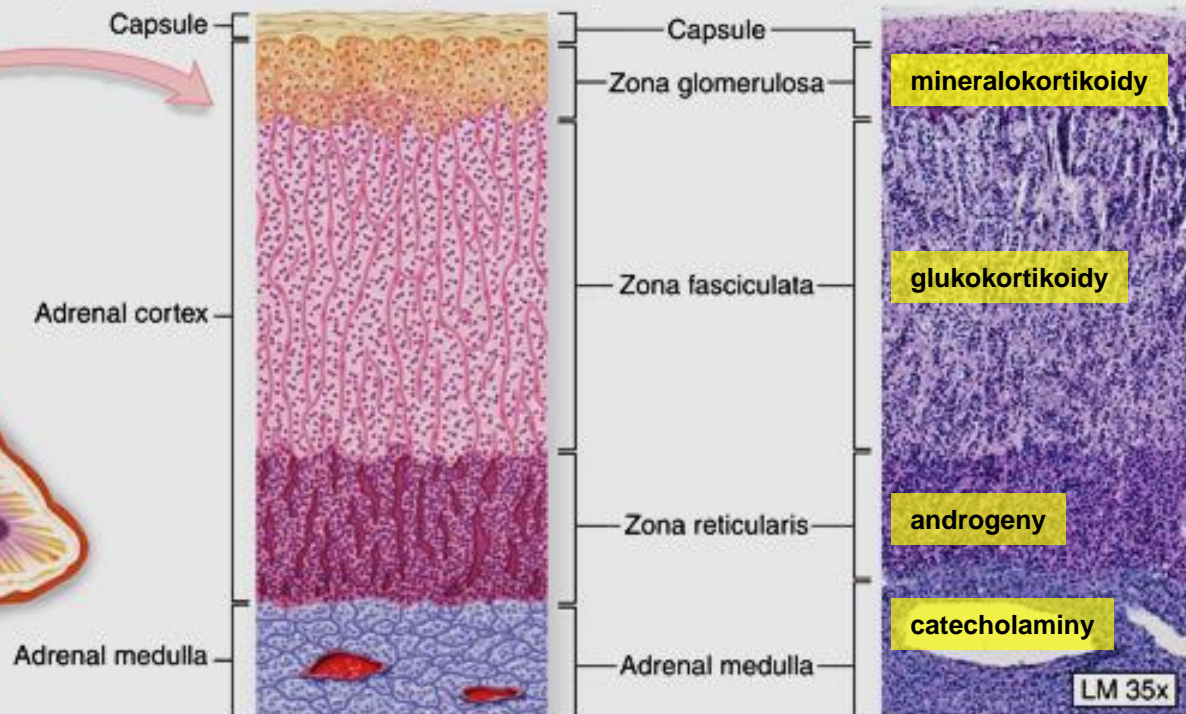
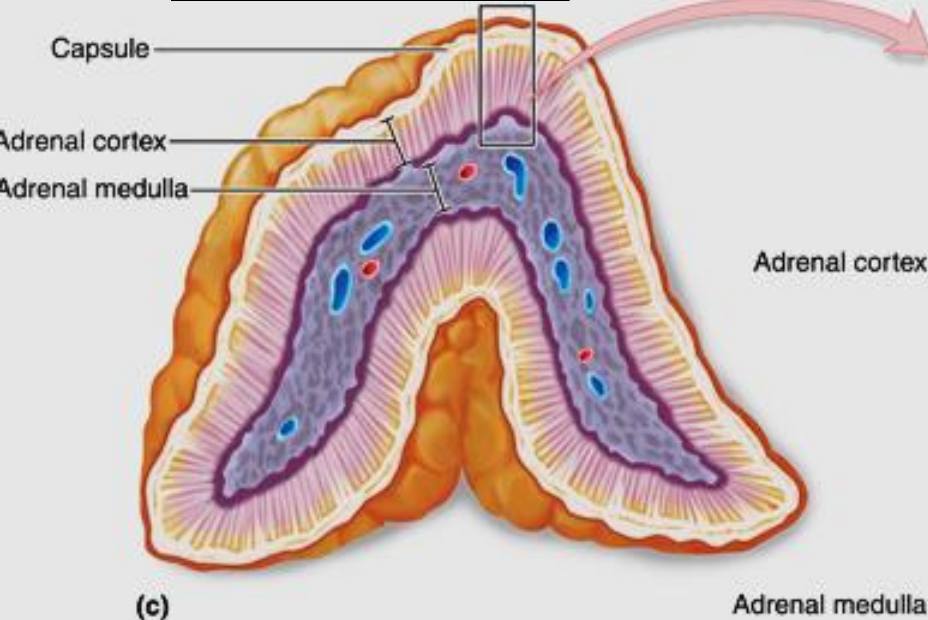
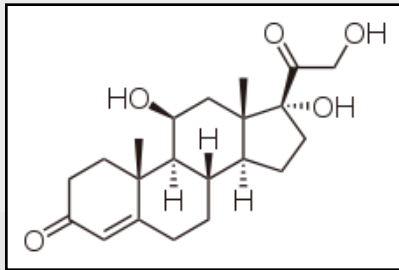


- thyroglobulin (Tg) je protein (660 kDa)



• hormon s vlivem na metabolismus

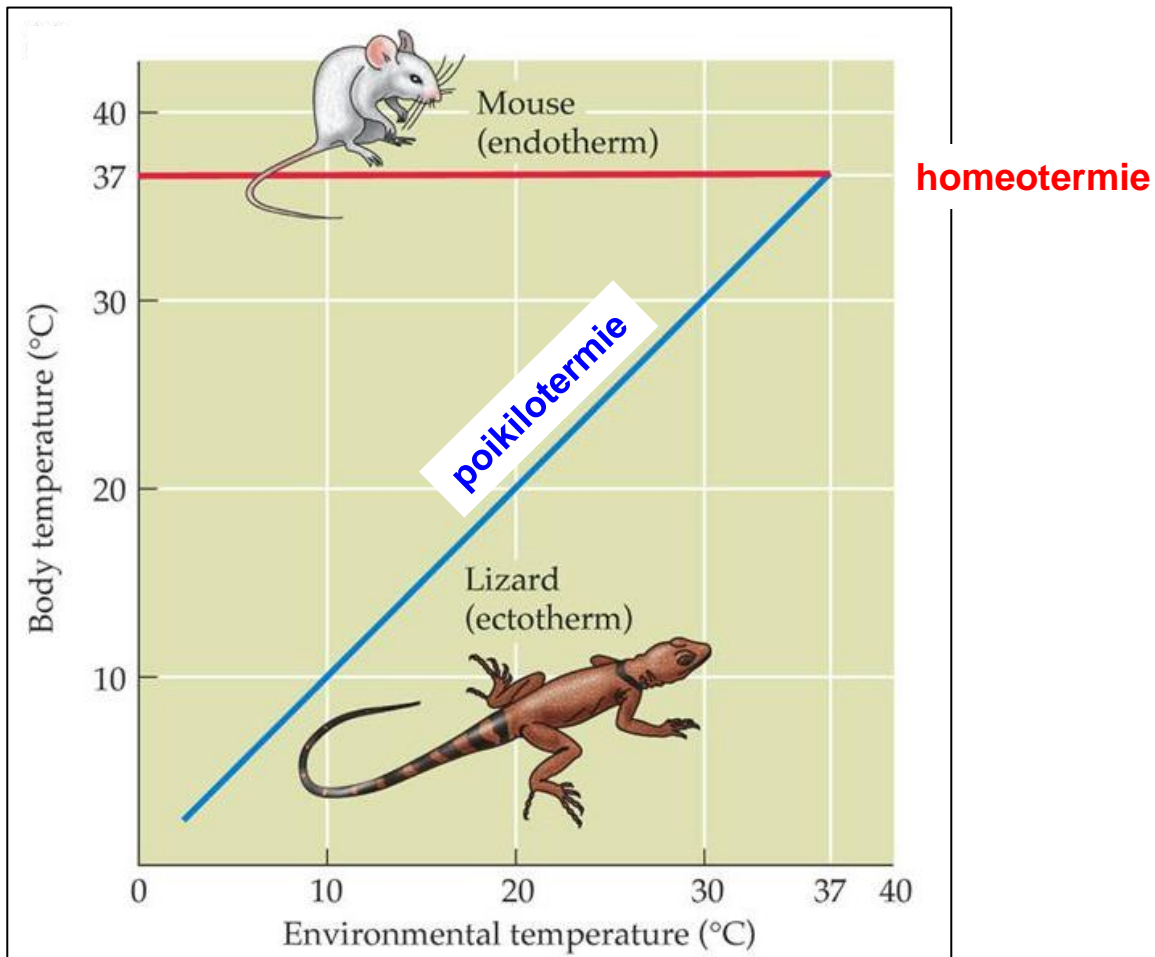
- kortisol (hlavní glukokortikoid člověka)
- je uvolňován z **kůry nadledvinek**
- jeho exkrece má silný diurnální rytmus (maximum brzy ráno)
- **je to také stresový hormon**
- stimuluje glykogenolýzu v játrech a glukoneogenezi obecně
→ zvyšuje hladinu glukózy v plazmě
- stimuluje lipolýzu a proteolýzu



Tělní teplo

endotermismus

- endotermní živočichové vyrábějí mnoho tepla
- dobře s ním hospodaří
- a tak udržují stálou tělesnou teplotu navzdory výkyvům teploty prostředí ...



- není to jen pouhá schopnost vyrábět teplo uvnitř organismu
(ta je vlastní všem organismům s aktivním metabolismem, včetně ektotermů)
- je to schopnost: 1) vyrábět relativně **mnoho** tepla
2) dobře s ním hospodařit = **homeotermismus**

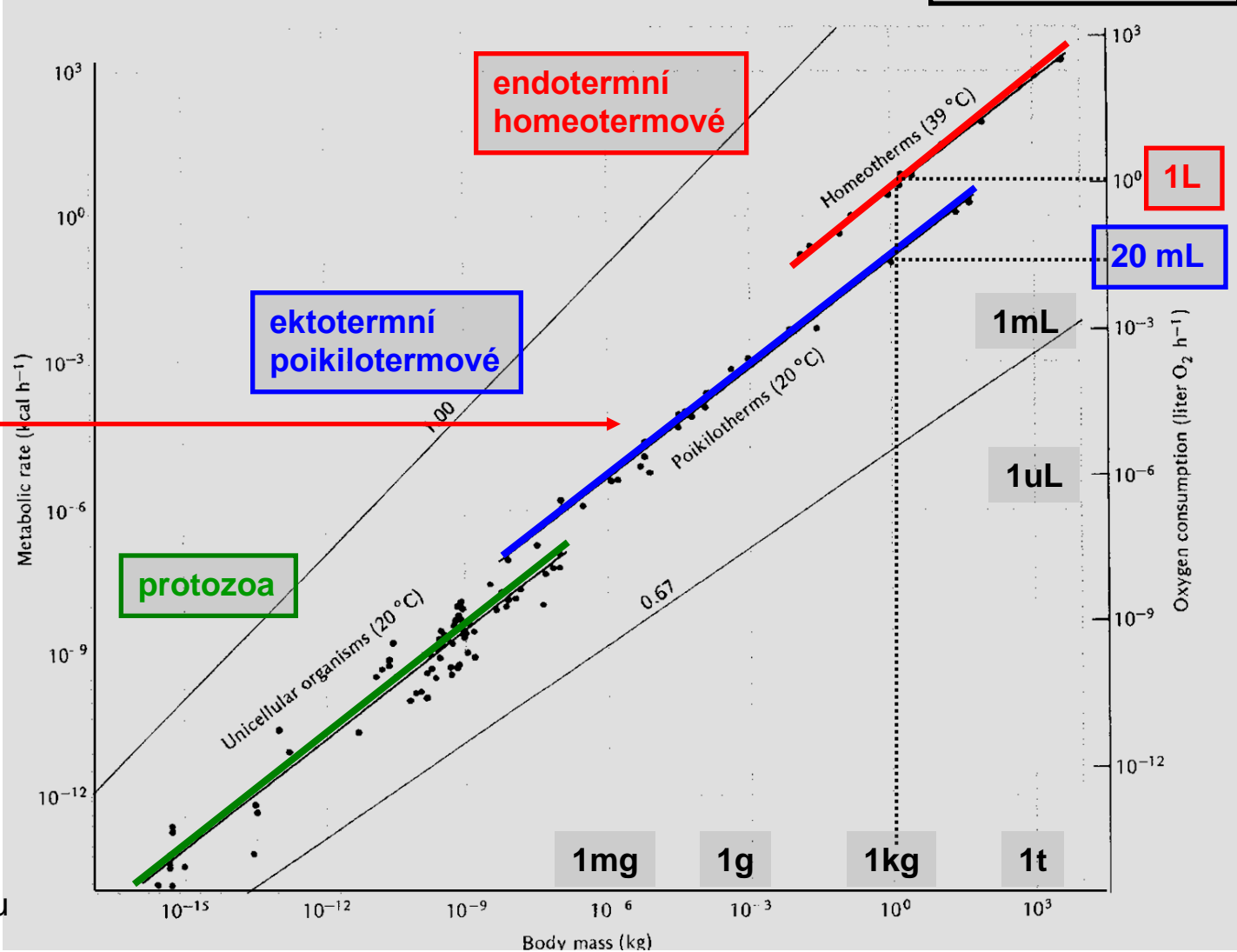
endotermové mají zhruba o jeden řád rychlejší BMR než ektotermové ...

• vyneseme-li závislost celkové spotřeby kyslíku na hmotnosti do grafu, kde jsou obě osy logaritmické, získáme lineární závislost s koeficientem:

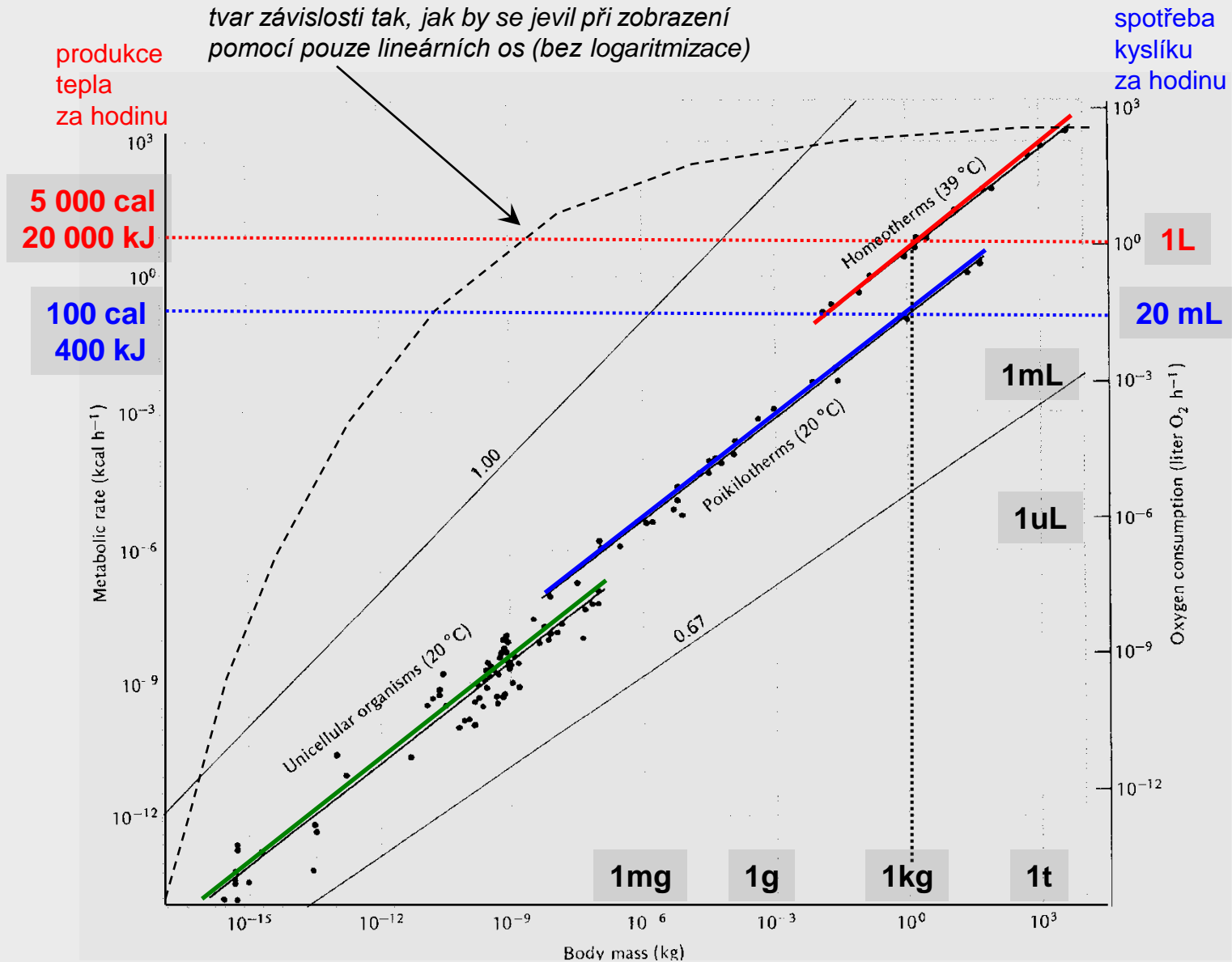
0.75

a to téměř univerzálně u všech organismů !!!

- není to tedy přímá úměra (koef. = 1)
- ani vztah objemu a povrchu (koef. = 0.67)

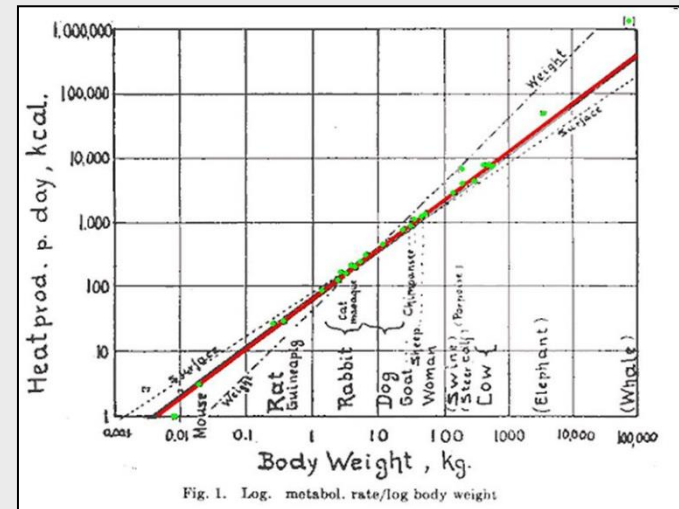


- aerobní oxy-kalorický ekvivalent (produkce tepla na 1 mol prodýchaného kyslíku ...) = 450 kJ / mol O₂ (~ 20 000 kJ / L O₂)



The **metabolic theory of ecology** (MTE) is an extension of [Kleiber's law](#) and posits that the metabolic rate of organisms is the fundamental biological rate that governs most observed patterns in ecology. MTE is based on an interpretation of the relationships between body size, body temperature, and [metabolic rate](#) across all organisms. Small-bodied organisms tend to have higher mass-specific metabolic rates than larger-bodied organisms. Furthermore, organisms that operate at warm temperatures through [endothermy](#) or by living in warm environments tend towards higher metabolic rates than organisms that operate at colder temperatures. This pattern is consistent from the unicellular level up to the level of the largest animals on the planet. In MTE, this relationship is considered to be the single constraint that defines biological processes at all levels of organization (from individual up to ecosystem level), and is a [macroecological](#) theory that aims to be universal in scope and application.

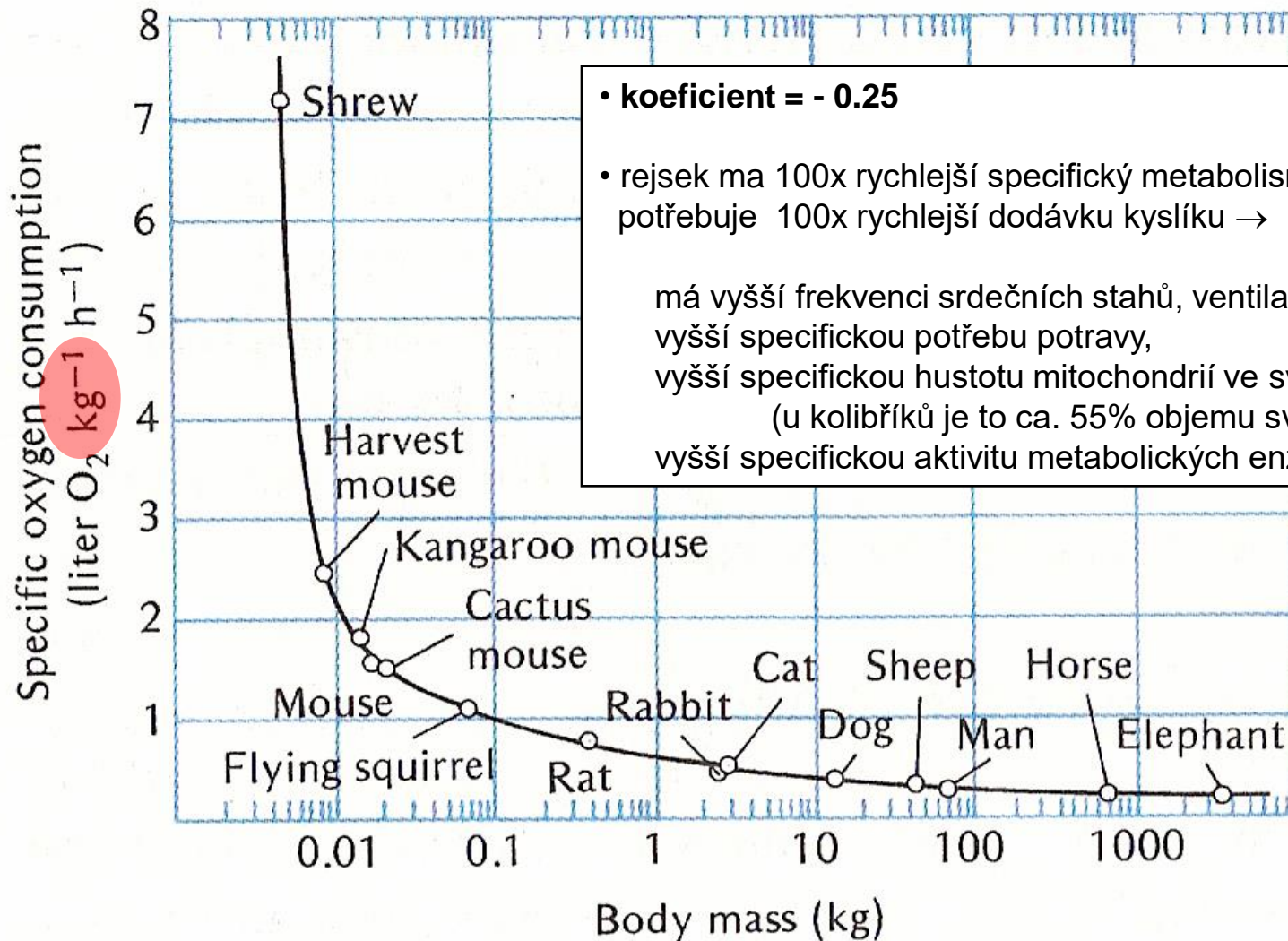
Kleiber's law, named after [Max Kleiber](#)'s biological work in the early 1930s, is the observation that, for the vast majority of animals, an animal's [metabolic rate](#) scales to the $\frac{3}{4}$ power of the animal's mass.



The argument for a **3/4 scaling factor** is based on a hydraulic model of energy distribution in organisms, where the primary source of energy dissipation is across the membranes of internal distribution networks. This model is based on the idea that metabolism is essentially the rate at which an organism's distribution networks (such as circulatory systems in animals or xylem and phloem in plants) deliver nutrients and energy to body tissues. It therefore takes longer for large organisms to distribute nutrients throughout the body and thus they have a slower metabolic rate. The 3/4 factor is then derived from the observation that selection favors a [fractal](#) or near-fractal distribution network for space-filling circulatory systems. All fractal networks terminate in identical units (such as capillary beds), and the number of such units in organisms is proportional to a 3/4 power relationship with body size.

The argument that **2/3** should be the correct scaling factor is based on the assumption that energy dissipation across the surface area of three dimensional organisms is the key factor driving the relationship between metabolic log and body size. Smaller organisms tend to have higher surface area to volume ratios, causing them to lose heat energy at a faster rate than large organisms. As a consequence, small organisms must have higher specific metabolic rates to combat this loss of energy over their large surface area to volume ratio.

- empirická měření ukazují na velmi obecnou závislost mezi rychlostí metabolismu a velikostí těla
- menší organismus má vyšší **specifickou** rychlost metabolismu (*na jednotku hmotnosti*)



• koeficient = - 0.25

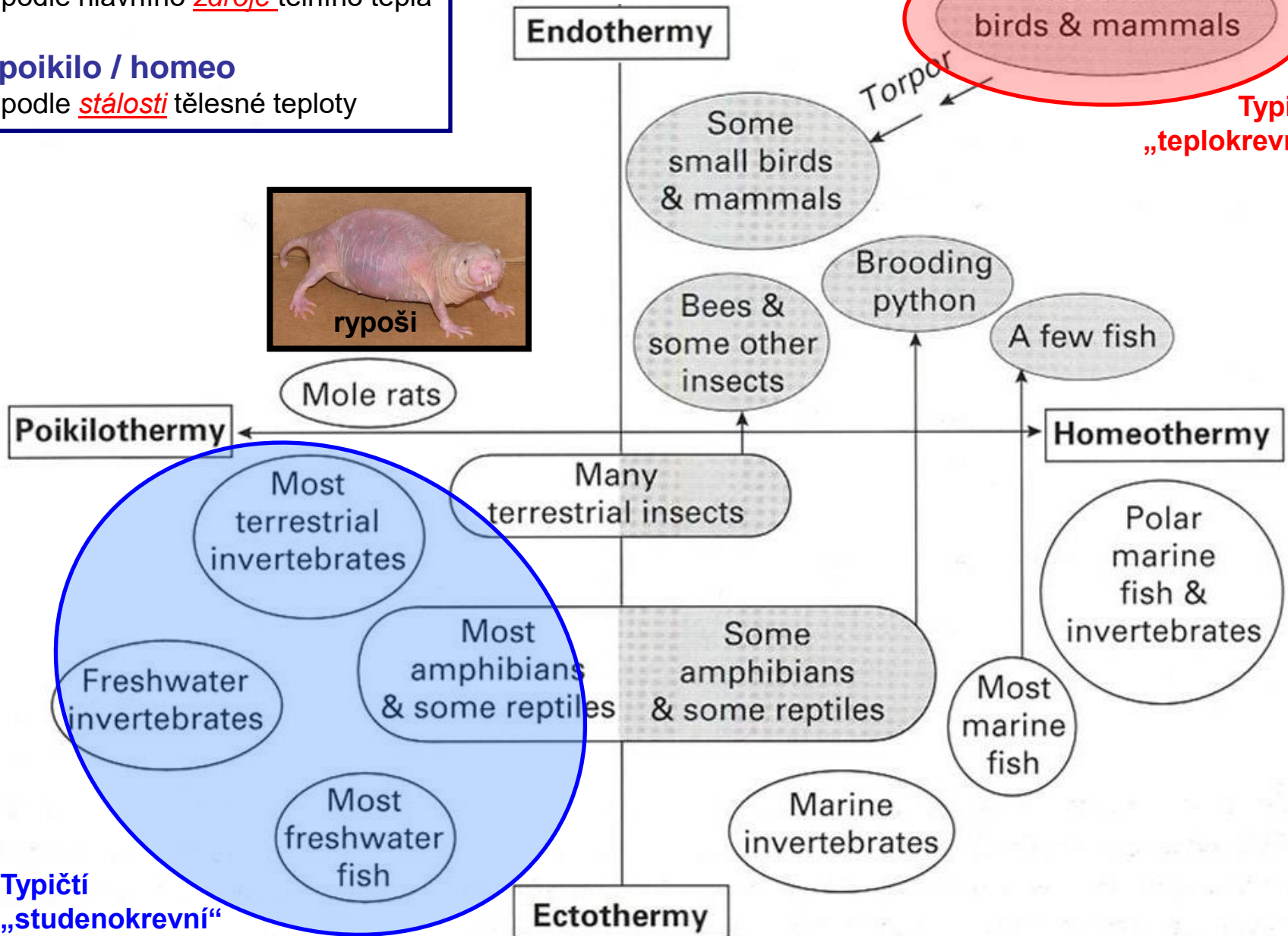
• rejsek má 100x rychlejší specifický metabolismus než slon; potřebuje 100x rychlejší dodávku kyslíku →

má vyšší frekvenci srdečních stahů, ventilace plic, vyšší specifickou potřebu potravy, vyšší specifickou hustotu mitochondrií ve svalech, (u kolibříků je to ca. 55% objemu svalové buňky) vyšší specifickou aktivitu metabolických enzymů.

- **endo / ekto**
podle hlavního zdroje tělního tepla
- **poikilo / homeo**
podle stálosti tělesné teploty



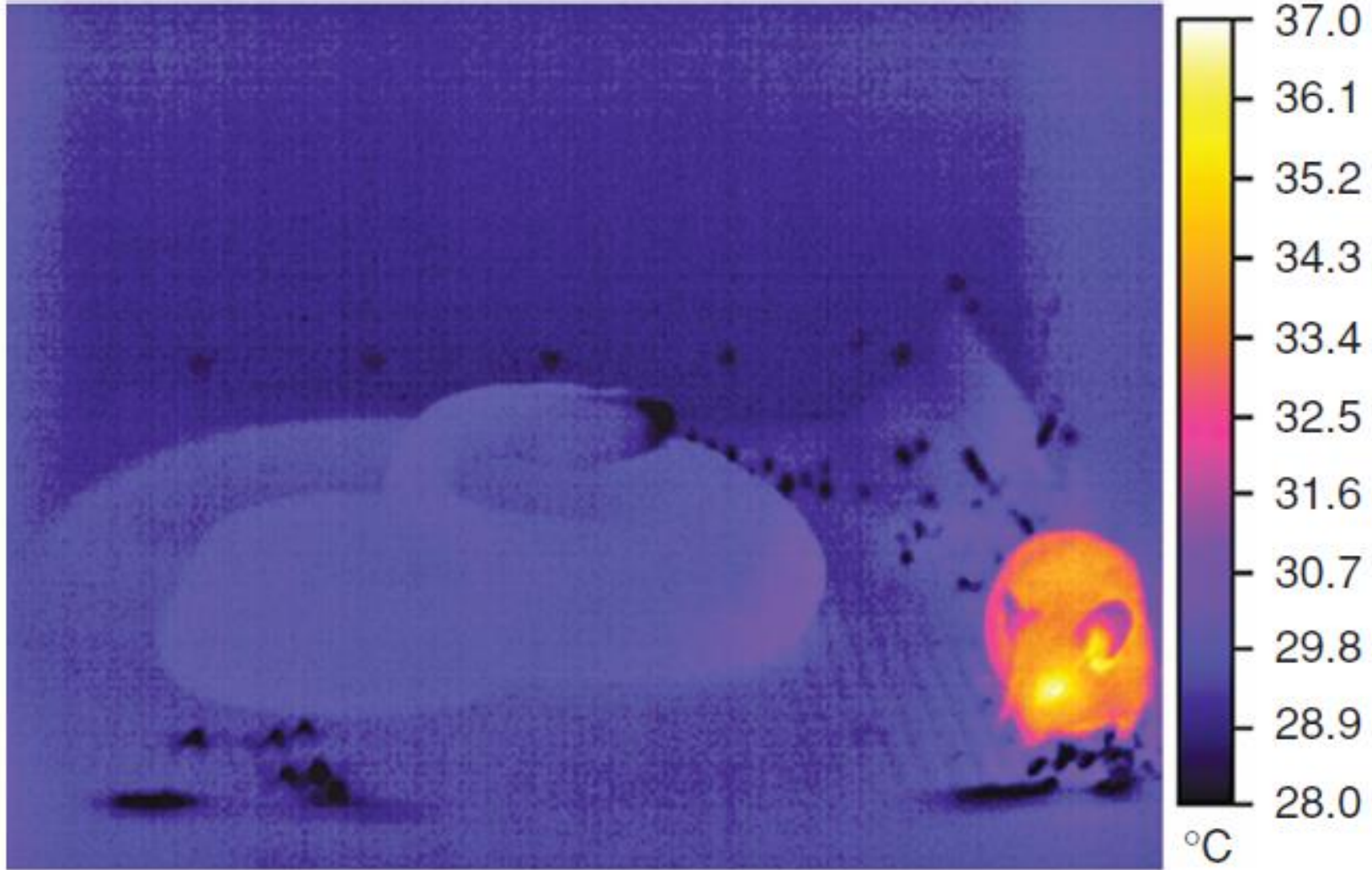
rypoši



Typičtí „teplokrevní“

Typičtí „studenokrevní“

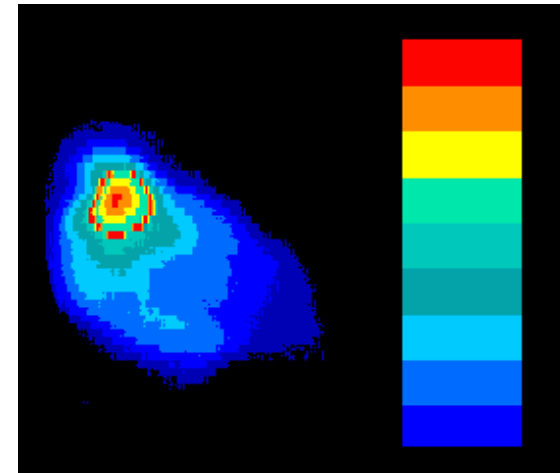
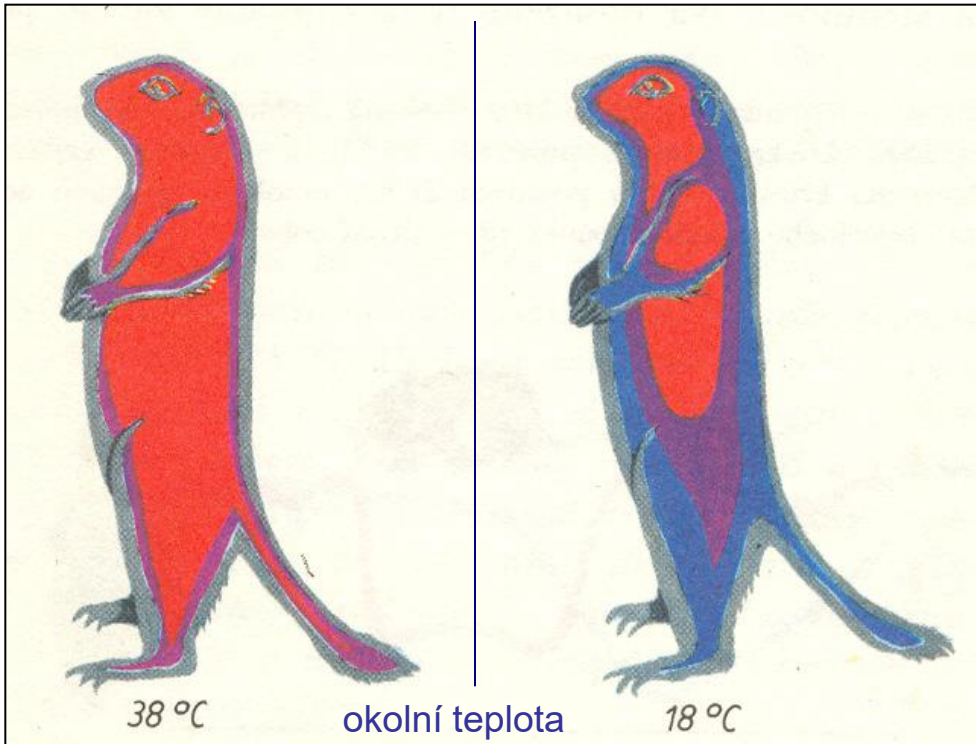
- rozdíl v tělesné teplotě endotermů a ektotermů



Tattersall et al., (2012) Comprehensive Physiology

- v akváriu o teplotě 30°C je tělní teplota ektotermního hada pouze ca. **30-31°C** (není tedy "studenokrevný", pouze má tělesnou teplotu téměř shodnou s teplotou okolí),
- zatímco tělní teplota endotermní myši je ca. **37°C** (myš tedy aktivně topí)

- teplota tělní slupky (periférií) se chová téměř ektotermně



- vrabec snímáný termokamerou za okolní teploty 0°C

- za klidového metabolismu produkují viscerální orgány tělního jádra (mozek, srdce, játra, ledviny, střevo) asi 70% celkového tepla, ačkoli tvoří pouze asi 7% hmotnosti těla (u člověka)

Regulace teploty

duální termostat

• princip (bio-) termostatu

1. měření tělní teploty

pomocí receptorů:

periférie (pokožka)
centrum (hypotalamus)

2. porovnání s nastavenou hodnotou

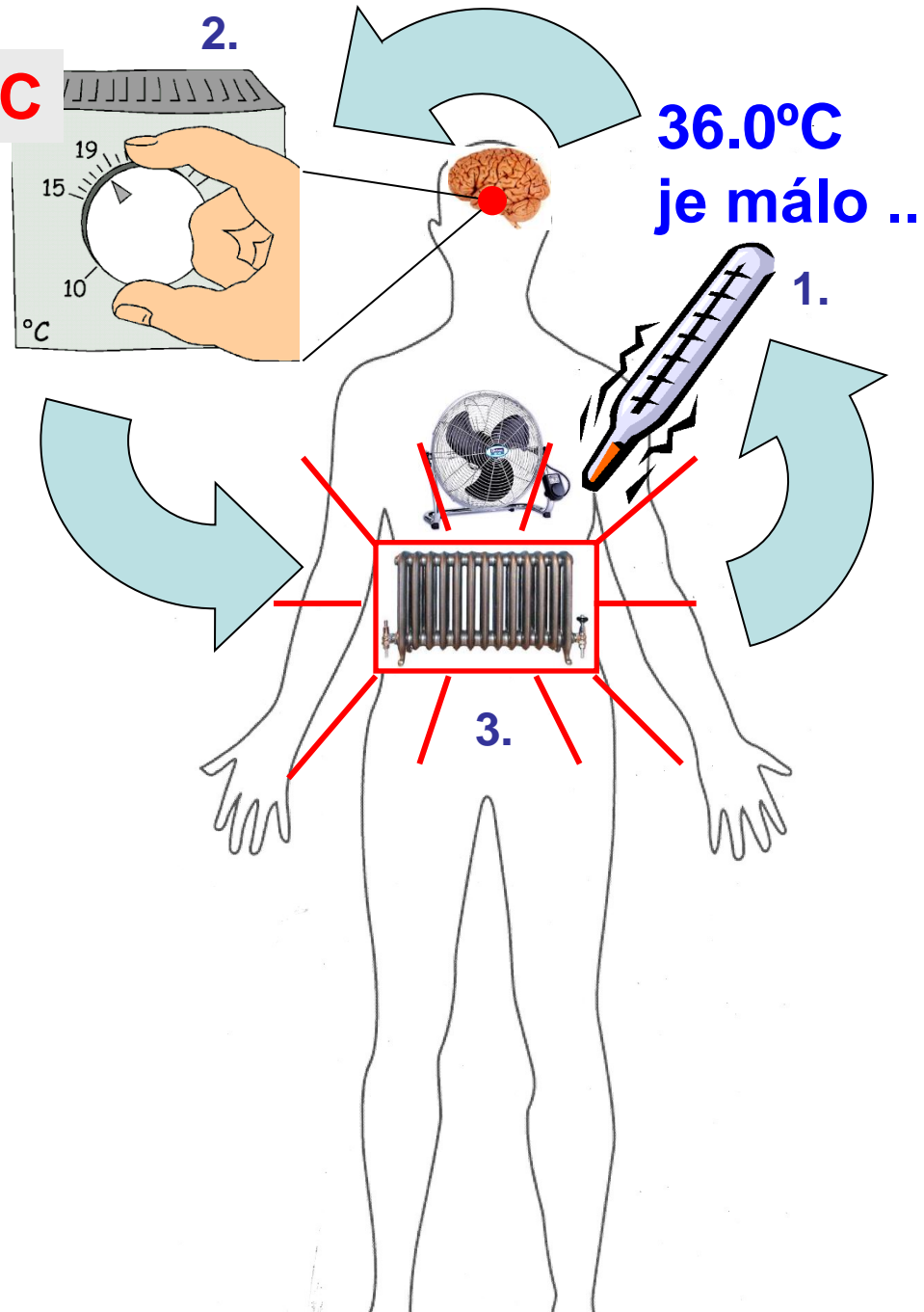
na termostatu:

hypotalamus

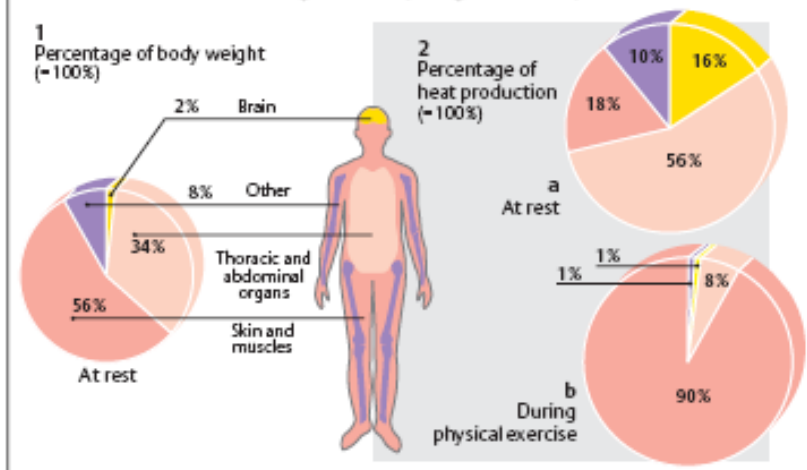
3. úprava tělní teploty na nastavenou hodnotu

pomocí efektorů: chlazení
 topení

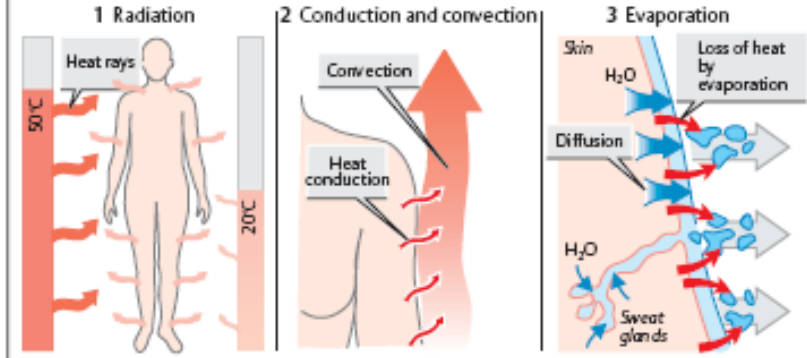
37.0°C



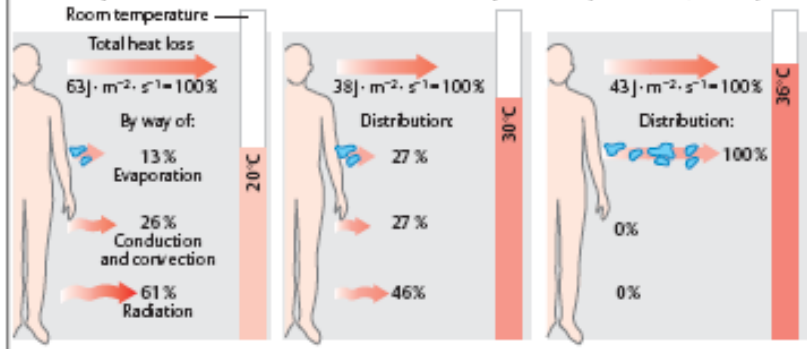
A. Relative contribution of organs to body weight and heat production



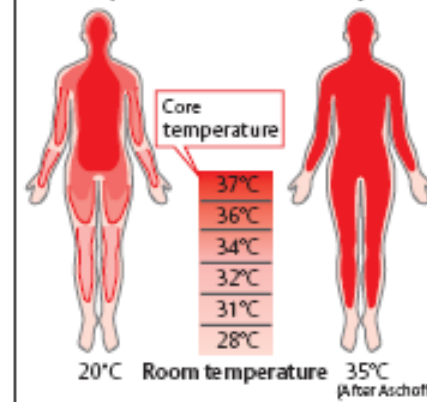
B. Mechanisms of heat loss



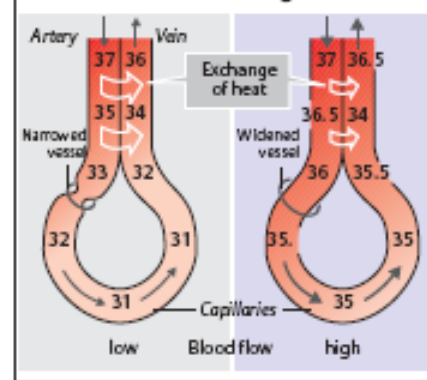
C. Heat production at different environmental temperatures (und clothed, at rest)



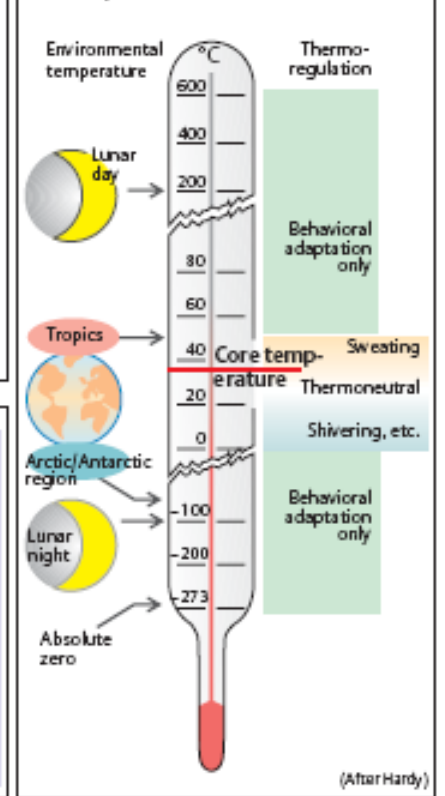
A. Temperature zones of the body



B. Arteriovenous exchange of heat

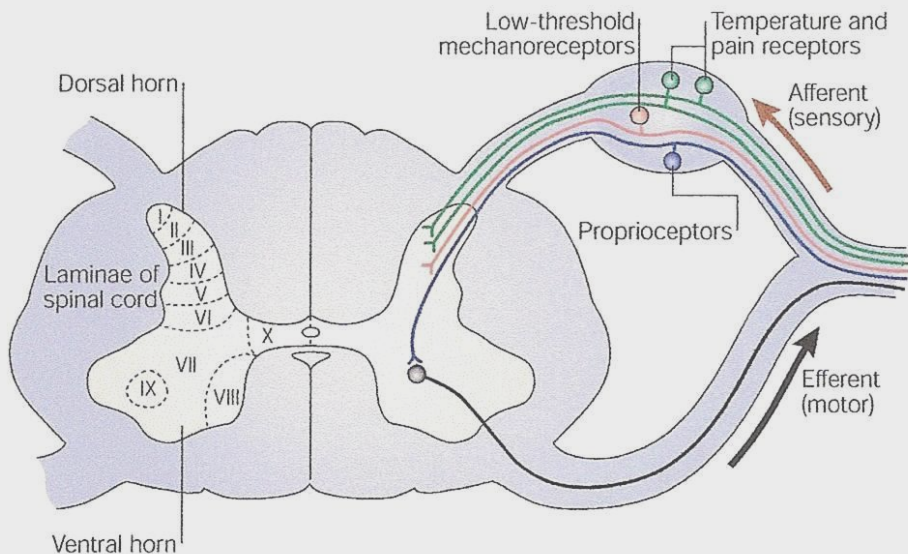


C. Environmental temperature and temperature control

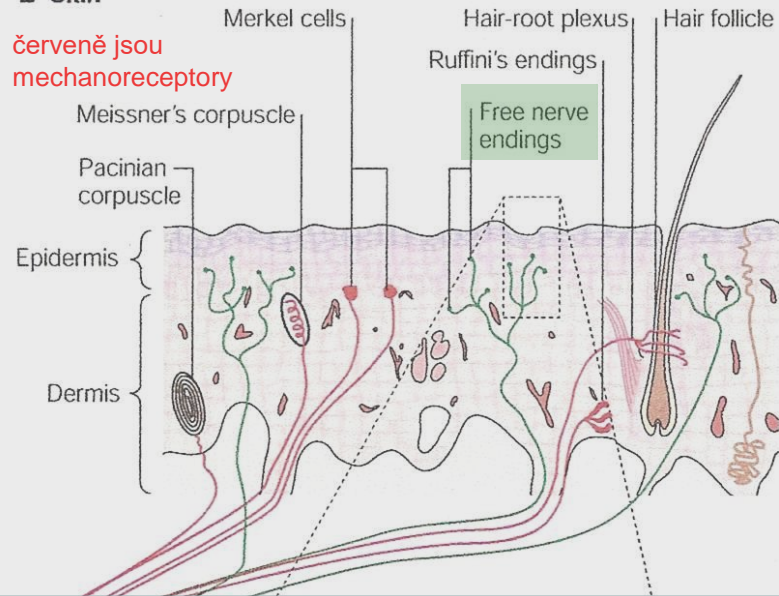


• volná nervová zakončení v pokožce

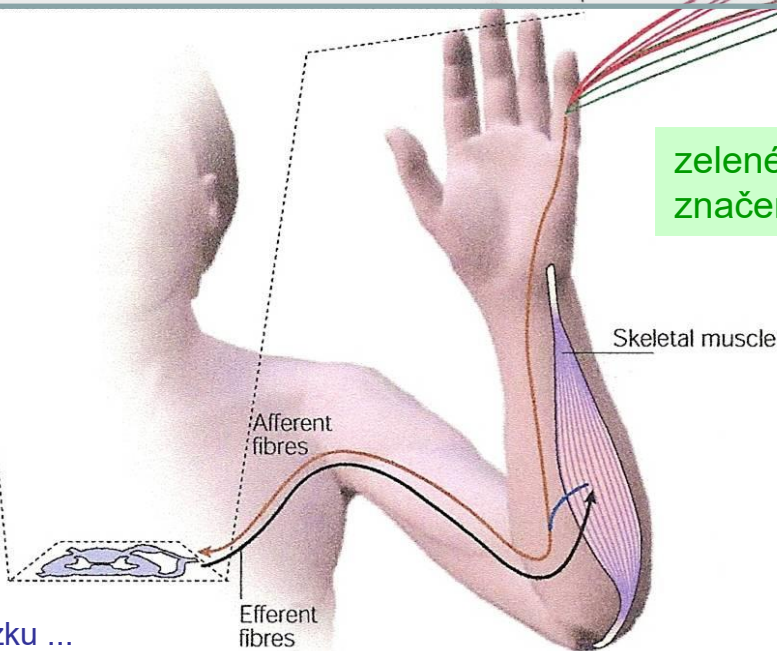
a Spinal cord and dorsal root ganglion



b Skin

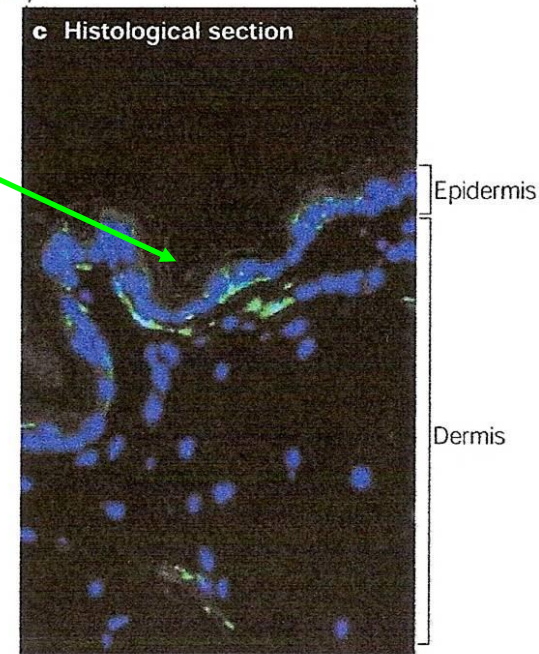


- aferentní (sensorická) vlákna vedou vzruch od receptorů v kůži do těla neuronu
- sensorické neurony teploty jsou v dorsálním míšním gangliu (DRG) (dorsal root ganglion)
- od neuronu pokračuje axon na synapsi v zadním míšním rohu
- odtud je veden signál do mozku ...

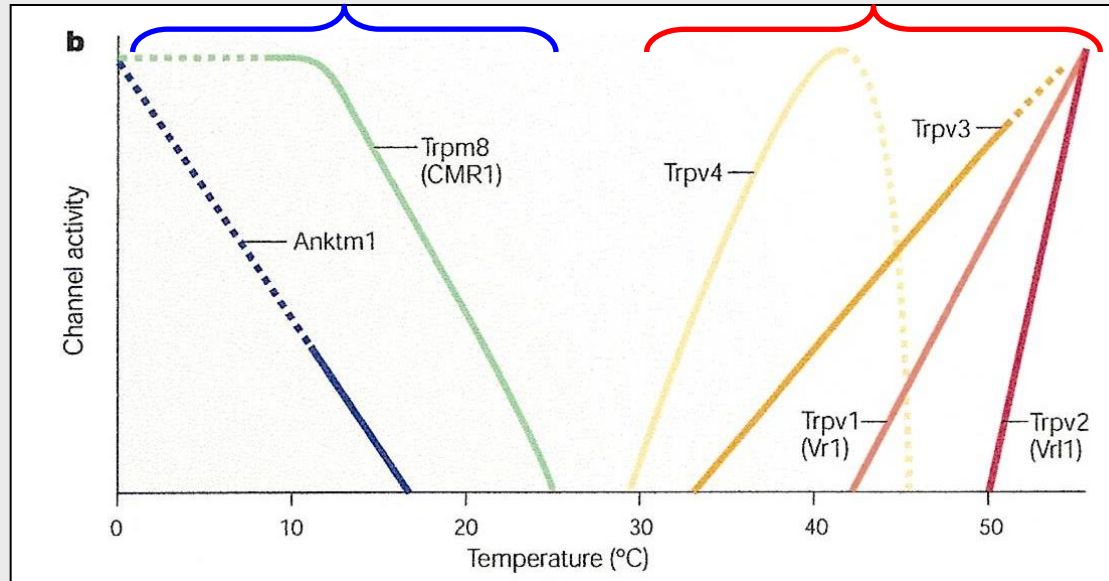
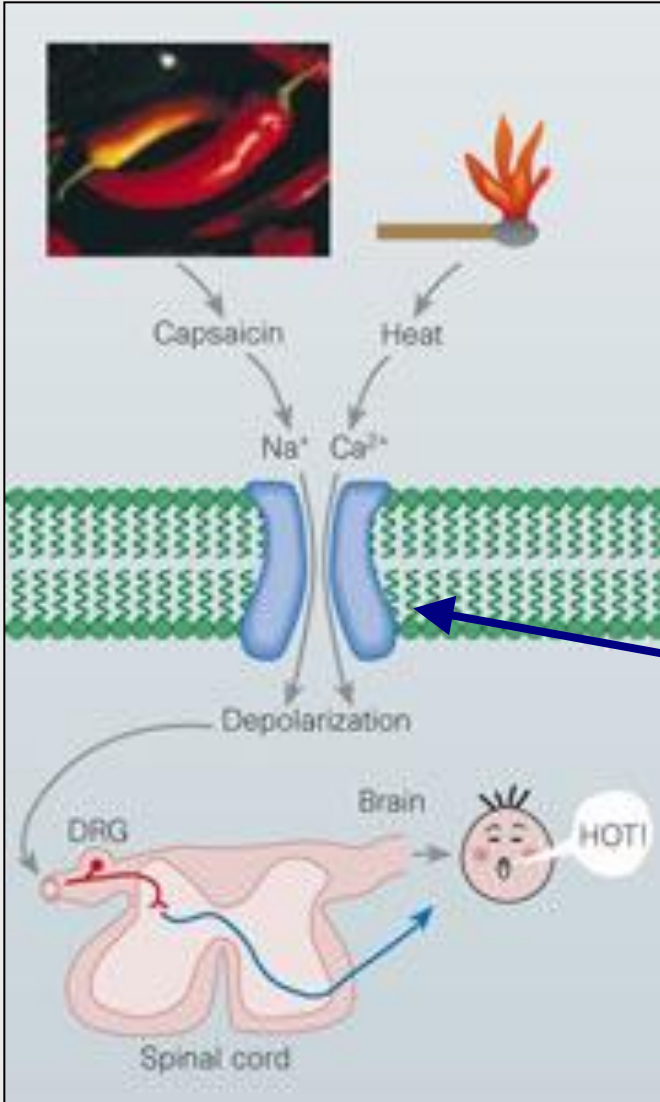
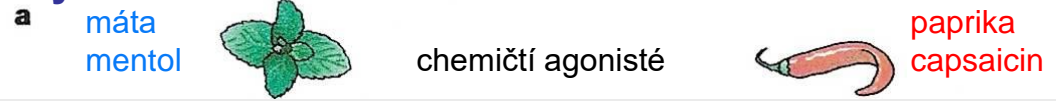


c Histological section

zelené značení



- vlastními senzory jsou iontové kanály

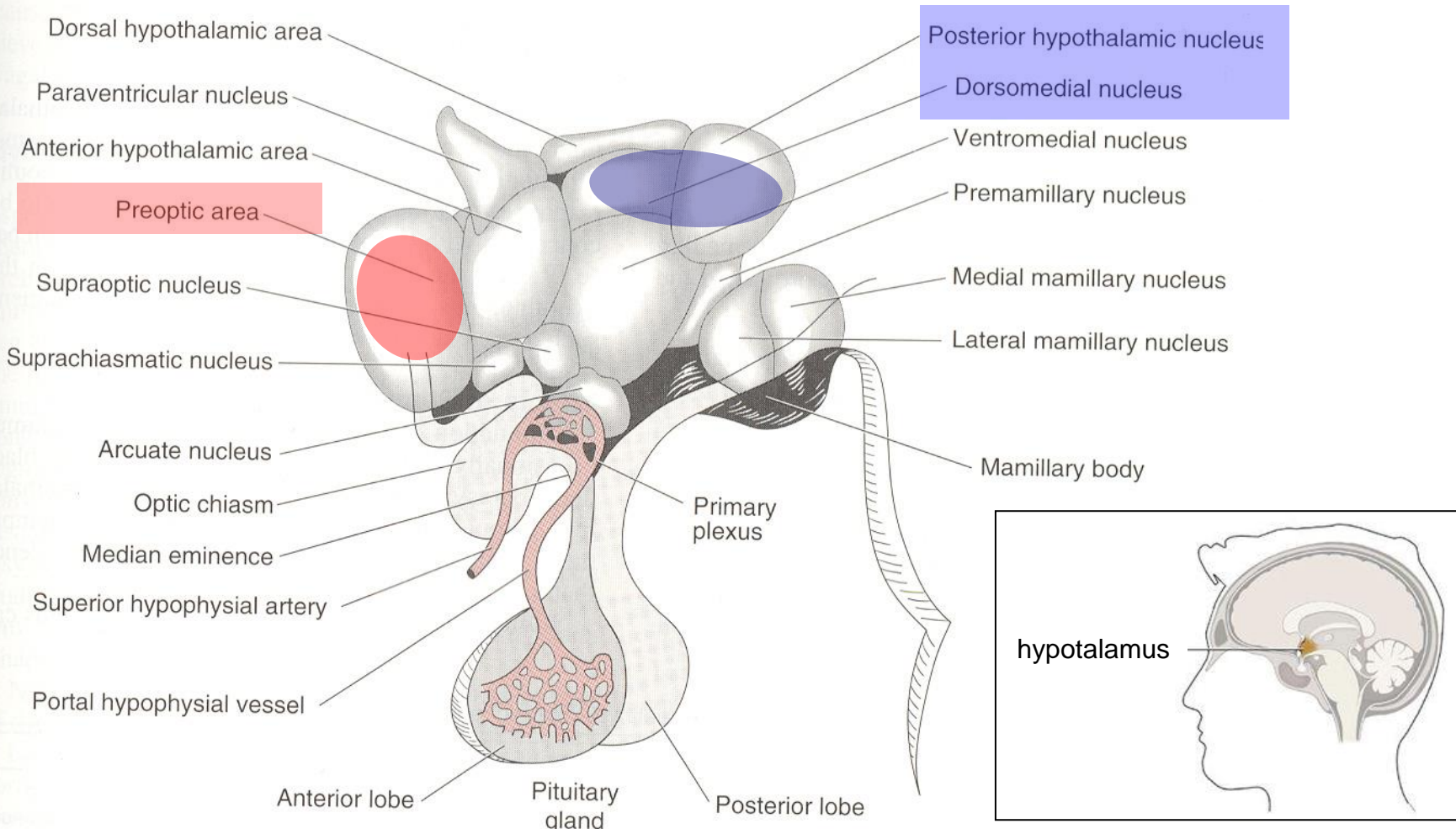


- teplotní citlivost různých tříd TRP sensorů teploty
- kanál TRPV
- jeho stimulace vede k otevření, k průtoku (proudu) Na⁺, Ca²⁺ a depolarizaci membrány, k vedení vzruchu do míchy ...

TRP kanály (Transient Receptor Potential)

- TRPV – receptory tepla (nespecifický kationtový kanál)
- TRPM – receptory chladu (specifický sodíkový kanál)
- TRPA, Anktm – exprese v nociceptorech, nesespecifické vnímání extrémních teplot, které rychle poškozují buňky

• duální hypotalamický termostat



přední hypothalamus
 centrální termoreceptory a
 centrum aktivované zvýšenou teplotou
 → ovládá chlazení

stimulace → vazodilatace, pocení
 léze → hypertermie

zadní hypothalamus

centrum aktivované sníženou teplotou
 → ovládá topení

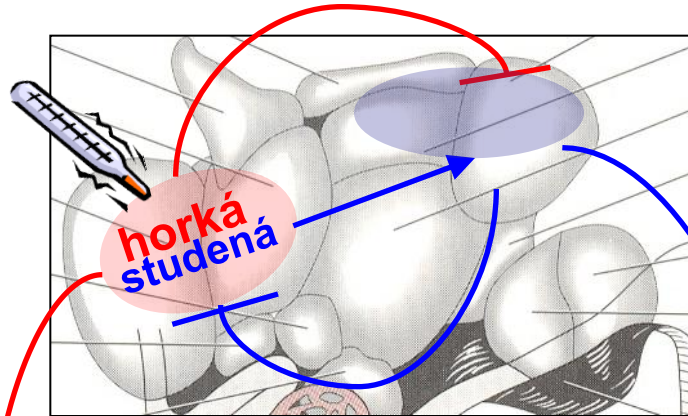
stimulace → třes
 léze → pokles Tb na úroveň Ta

1. Behaviorální úroveň:

- periférní receptory teploty informují mozkovou kůru o okolní teplotě
- vědomě cítíme teplo nebo chlad
- upravíme chování (obléknout se / svléknout se)

2. Fyziologická úroveň:

- periférní receptory informují také PŘÍMO hypotalamická centra
- centrální receptory měří teplotu krve v hypotalamu



- jestliže je naměřena vyšší teplota nežli je nastavená, přední centrum bude inhibovat zadní centrum a zároveň je stimulována baterie procesů vedoucích k ochlazení ...
- jestliže je naměřena nižší teplota nežli je nastavená, přední centrum stimuluje zadní centrum, to posléze bude inhibovat přední centrum a zároveň je stimulována baterie procesů vedoucích k ohřátí ...

- vazodilatace
- zrychlit plicní ventilaci a výdej slin (panting)
- zvýšit pocení
- zpomalit pohyb

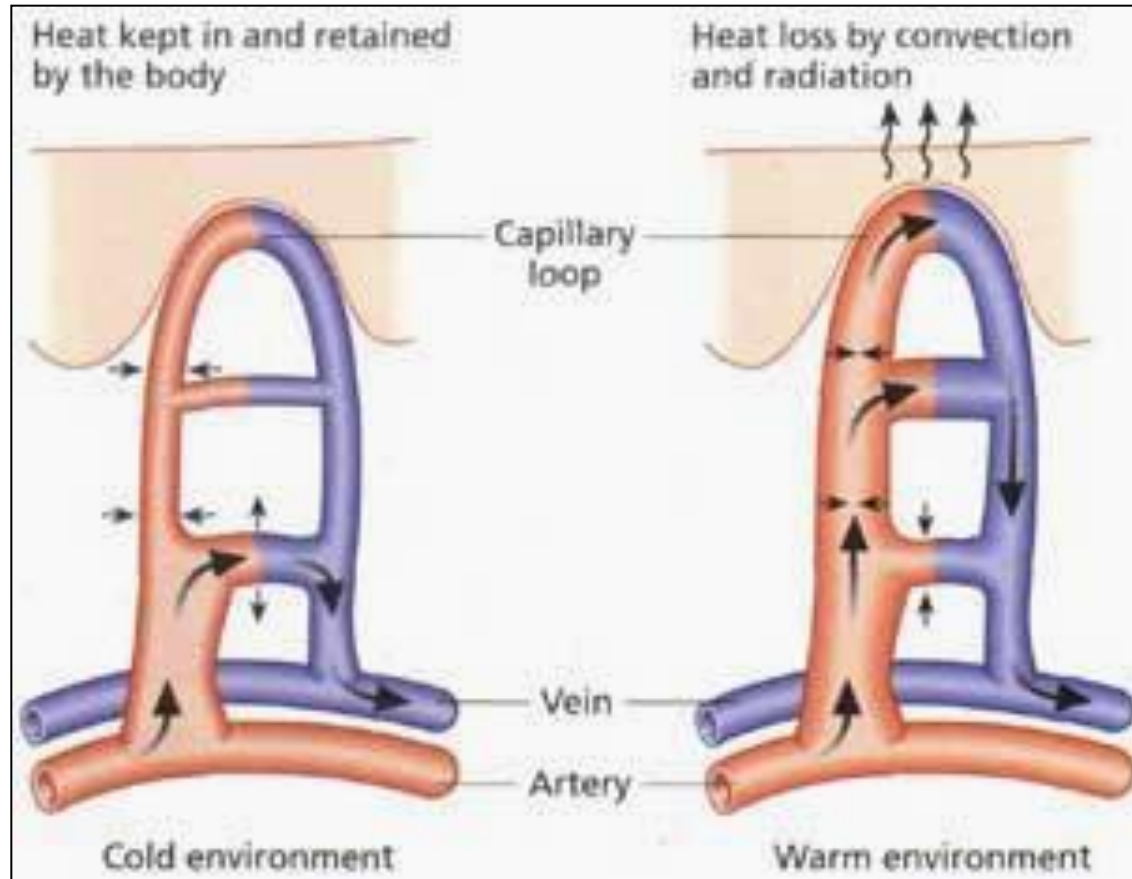
• **ochlazení**

- vazokonstrikce
- naježít srst, načechrat peří
- schoulit se
- zrychlit pohyb
- zahájit třes
- netřesová termogeneze

• **ohřátí**

**Efektory
regulace teploty**

- oba děje jsou pod kontrolou převážně sympatiku (NE)

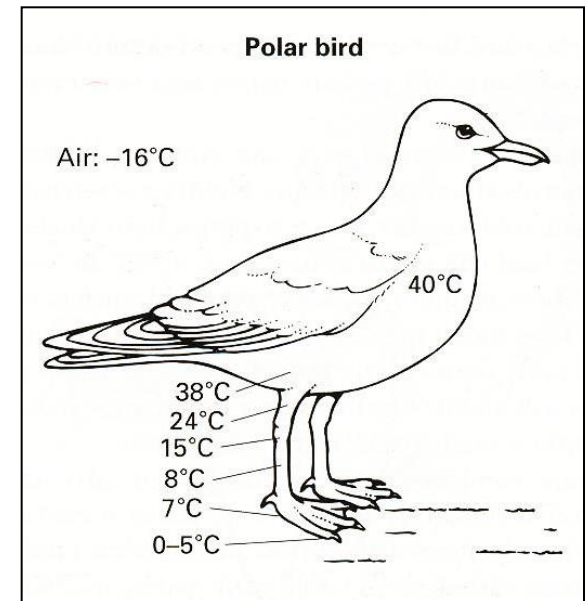


konstrikce

- konstrikce zmenšila průtok krve perifériemi (podkožím) a tak zmírnila ztráty tepla = ohřátí (resp. šetření teplem)
- dilatace naopak zvýšila průtok krve podkožím a tak umožnila výdej tepla z krve do okolí = ochlazení

dilatace

- změna průsvitu cév
- změna průtoku krve perifériemi



- protiproudové uspořádání tepen a žil zásobujících krví periférie umožňuje šetřit / vydávat teplo podle potřeby ...

- v chladu (10°C)

se krev z rukou a nohou vrací hluboko-uloženými žilami, jež oplétají tepny a tak odebírají teplo tepenné krvi

tepenná krev přichází do periférií již chladná a tak nemůže ztrácet tolik tepla ...

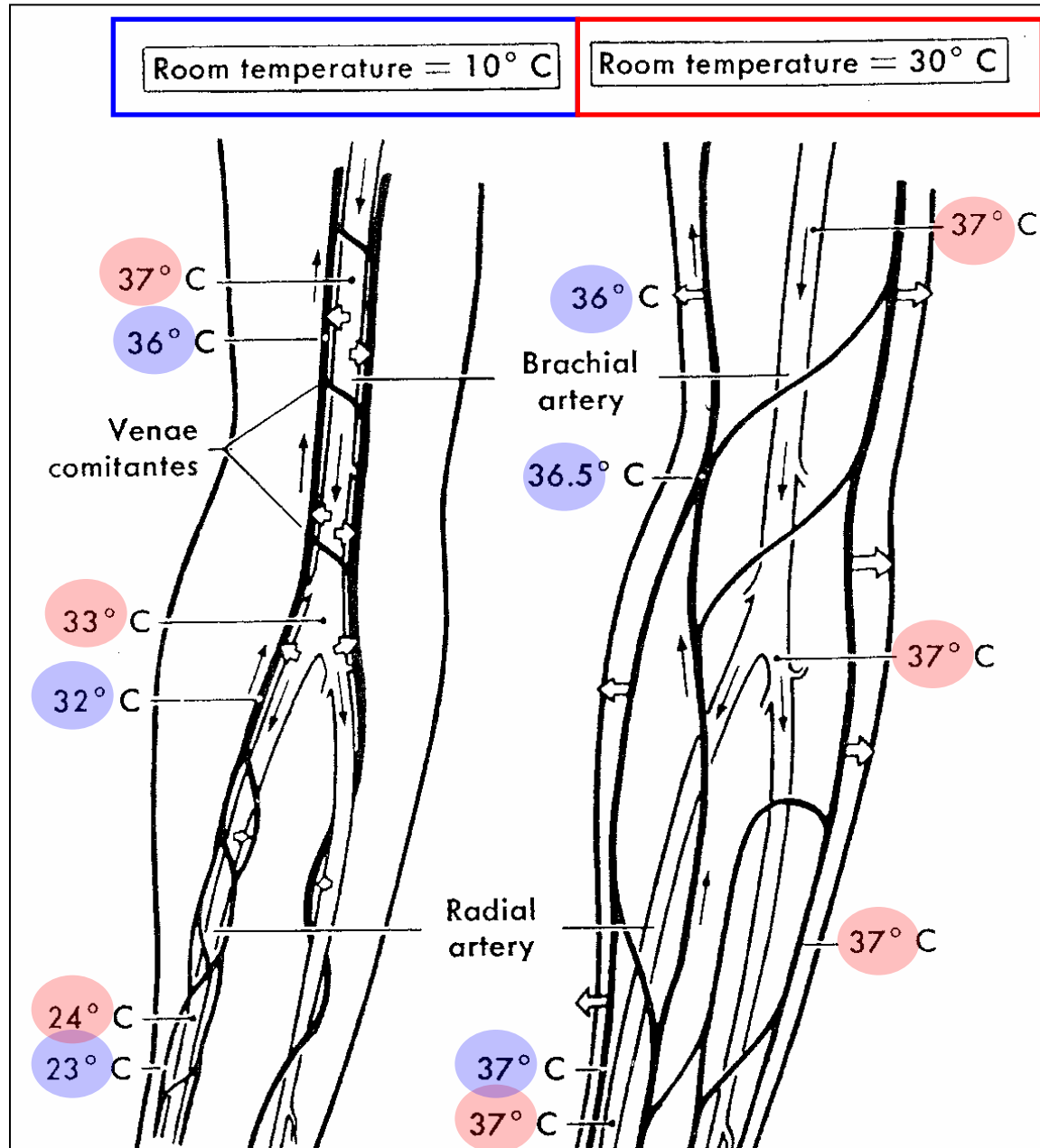
- v horku (30°C)

se krev vrací povrchovými žilami a odevzdává část tepla do okolí těla

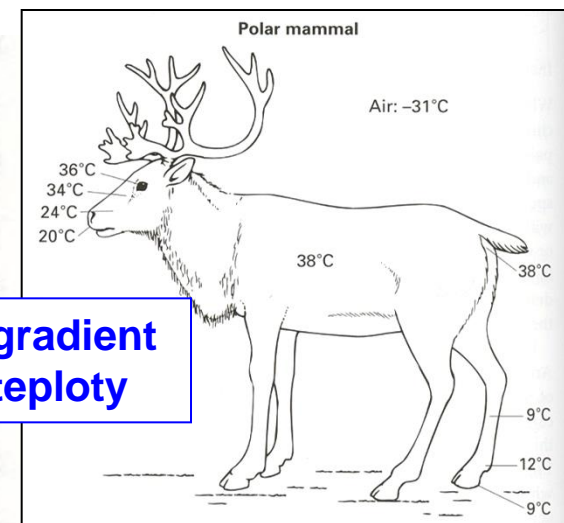
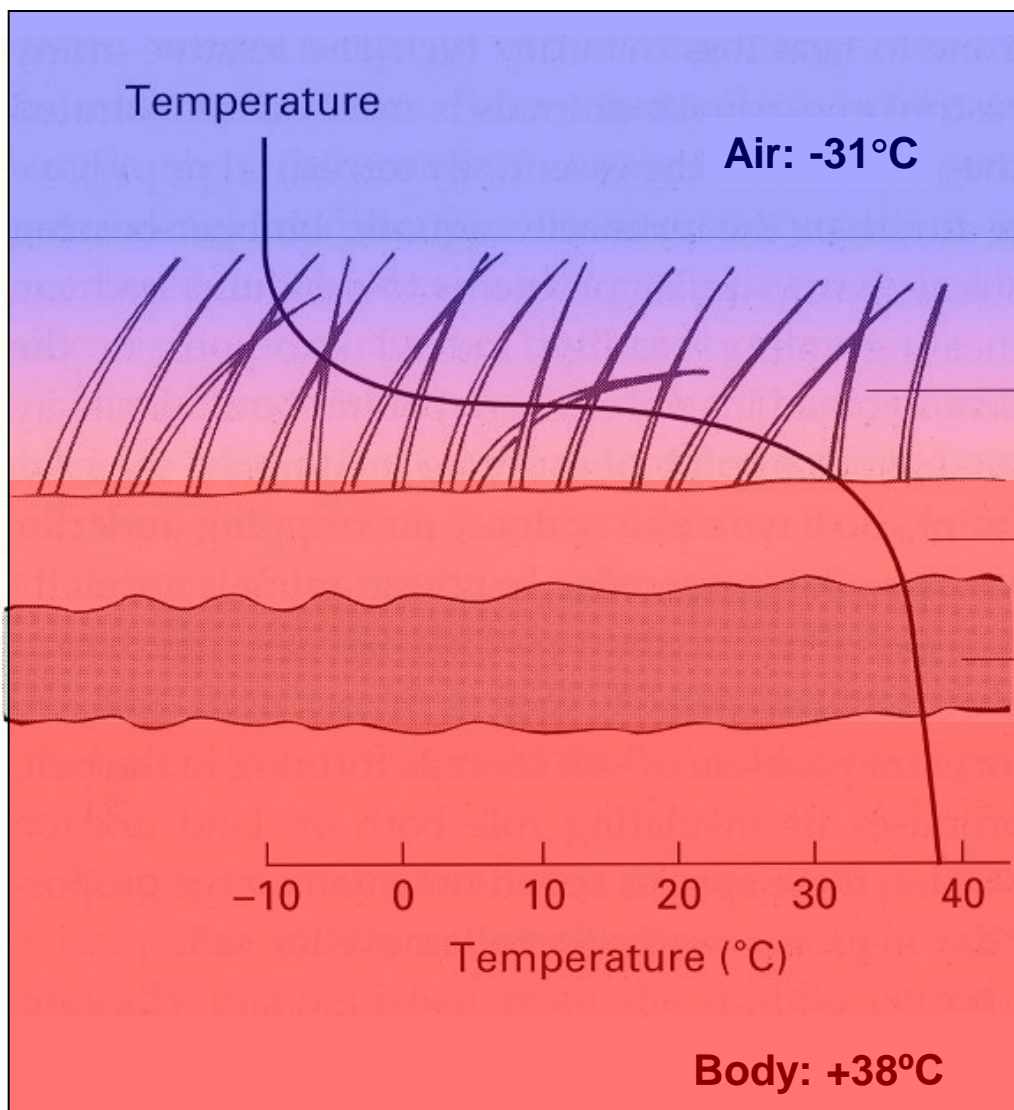
tepenná krev přichází do periférií teplá a teplo se tak později částečně ztrácí ze žil do okolí

- ve finále je výsledek vždy stejný:

- do tělního jádra se vrací krev o teplotě ca. 36°C



- to je jednoduché a přitom velmi účinné ...



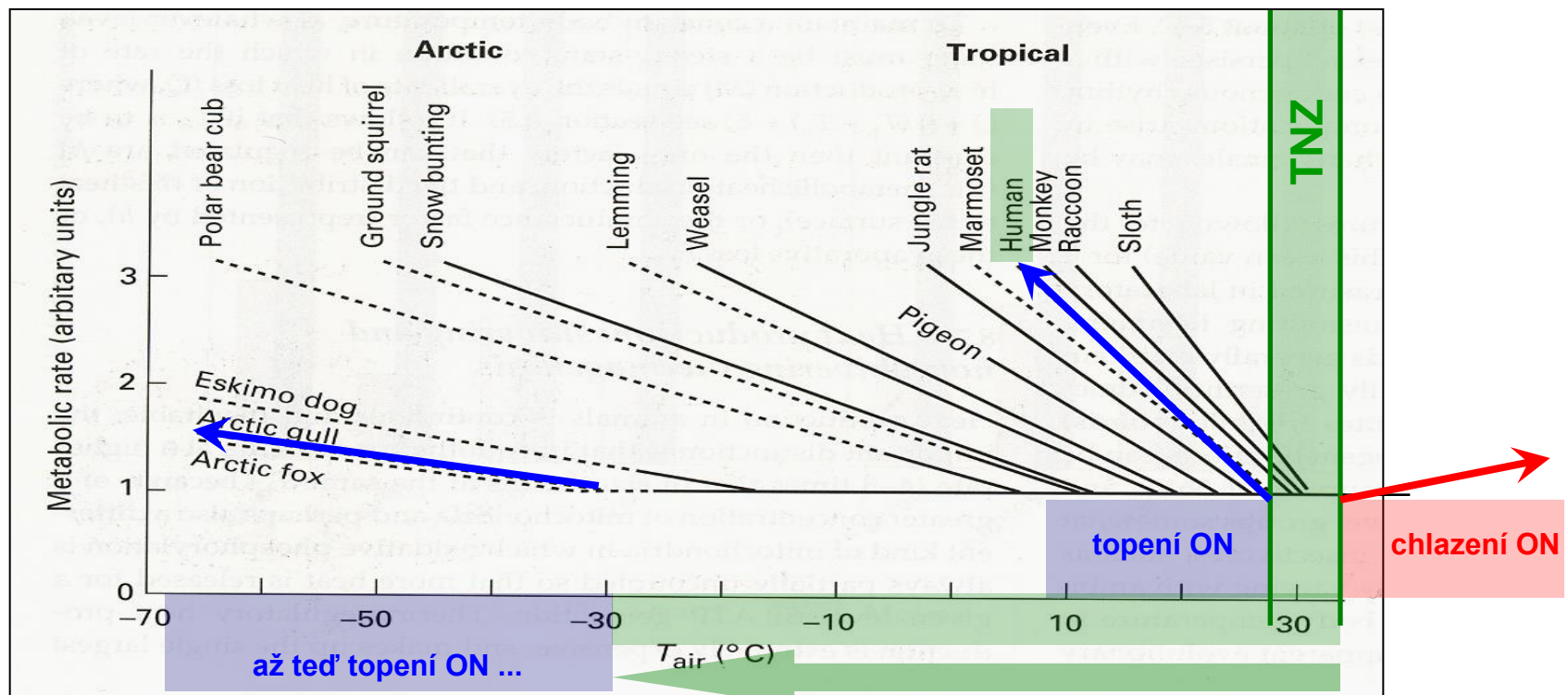
gradient
teploty

- veškerý gradient teploty mezi vzduchem -31°C a tělem polárního savce $+38^{\circ}\text{C}$ se odehrává v srsti ...
- rozhoduje vzduchová izolace

- takové **rozmezí teplot prostředí**, kdy organismus nemusí zapínat žádné fyziologicky a energeticky nákladné mechanismy topení nebo chlazení (jako jsou třes a netřesová termogeneze)
- při pobytu v TNZ **nestoupá** metabolická rychlost

člověk:

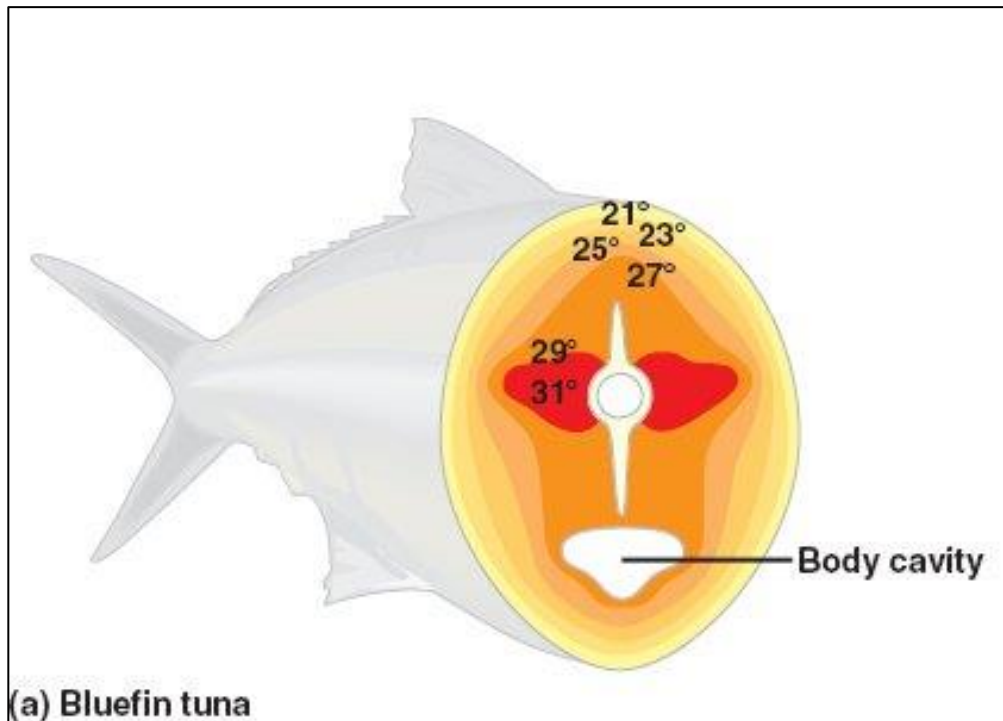
TNZ je dost úzká ...



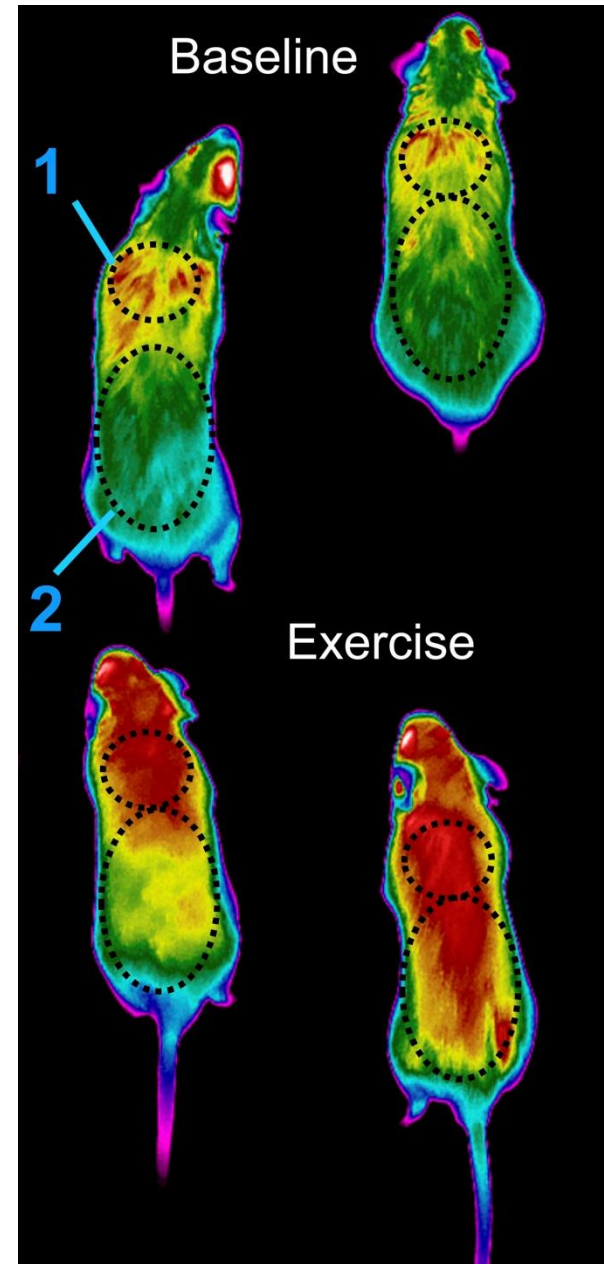
polární liška:

TNZ je rošířená u polárních živočichů ...

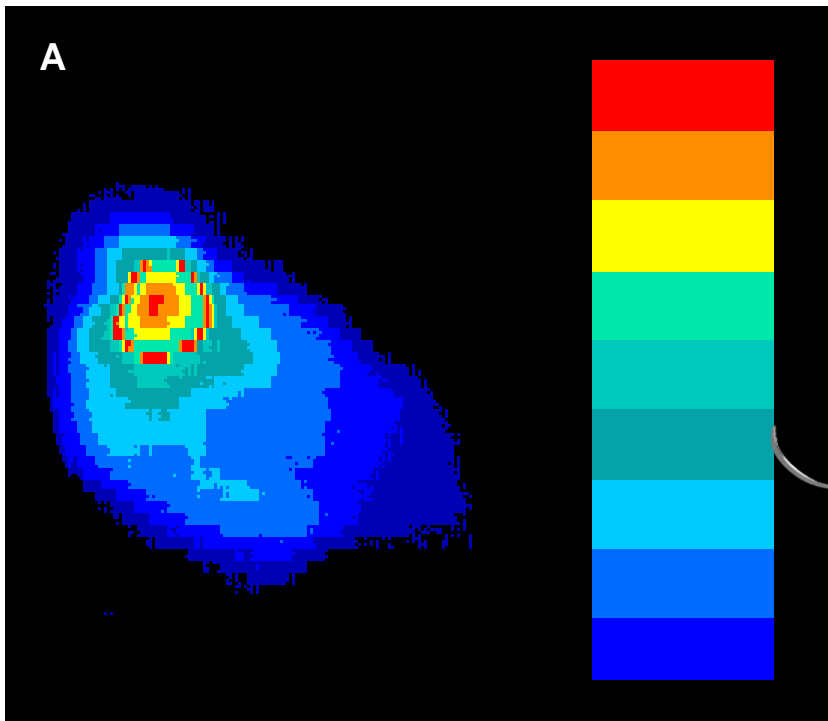
- svalová práce produkuje velké množství tepla
- pohyb má ovšem nevýhodu vyššího proudění krve perifériemi a zároveň narušení izolační vrstvy srsti (peří) → zbytečné ochlazování ...



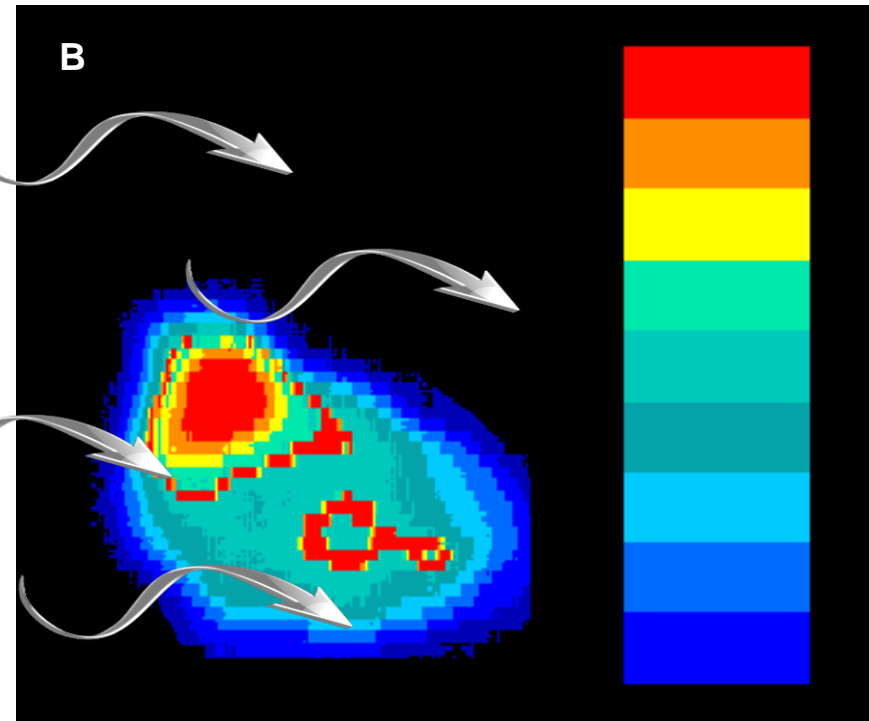
- některé silně aktivní paryby a ryby mají zvláštní uspořádání cév (výměníky tepla), jež udržují při pohybu tělní jádro teplé ...



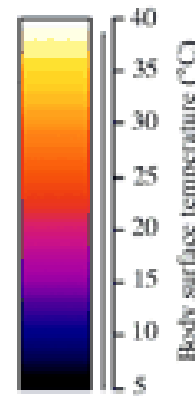
- svalová práce odpojená od pohybu za současné produkce tepla
- A) rozložení teplot v těle vrabce za okolní teploty kolem 0°C a **bezvětrí**



- B) tentýž vrabec za téže teploty, ale **ve větru**
 - vítr narušil izolační vrstvu peří, a došlo k ochlazování periférií a od nich i tělního jádra
 - byl zahájen svalový třes

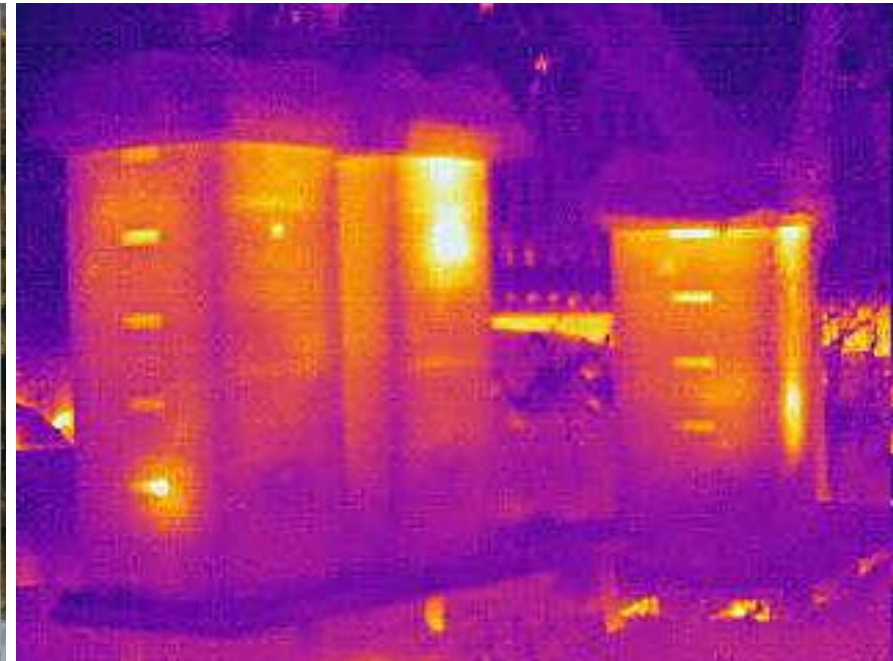


- třesová produkce tepla se vyvinula i u několika druhů kraitů (např. krajta diamantová, *Morelia spilota*), které zahřívají svalovým třesem vejce



- analogii svalového třesu pozorujeme i u mnoha druhů hmyzu, které potřebují zahřát letací svaly před letem

... nebo u včel v úle

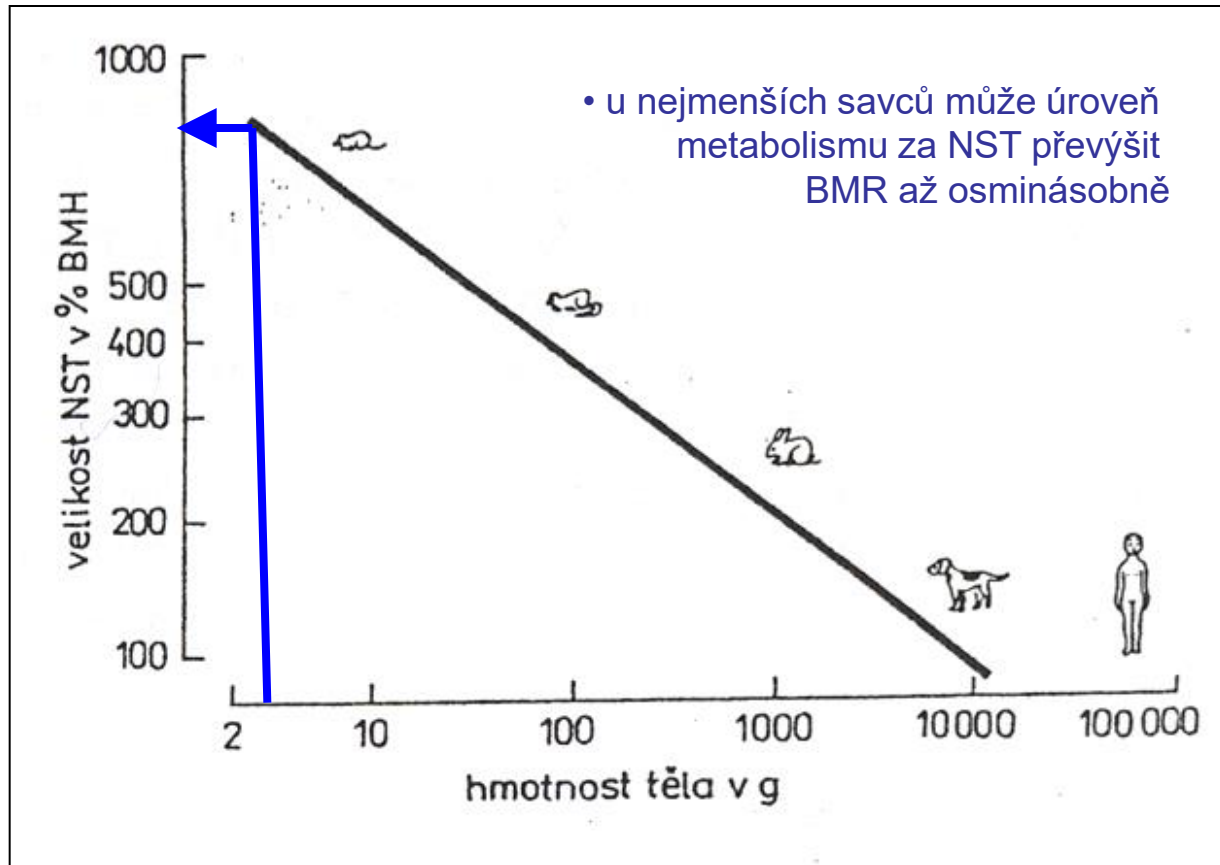


Hutchinson et al. (1966) Science 11, 694-695

- non-Shivering Thermogenesis

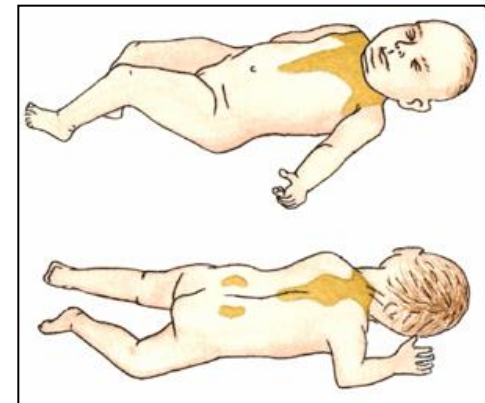
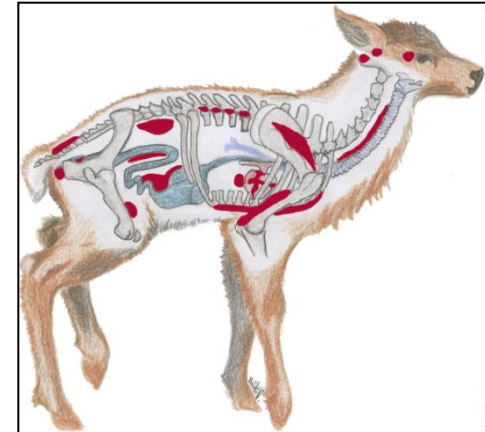
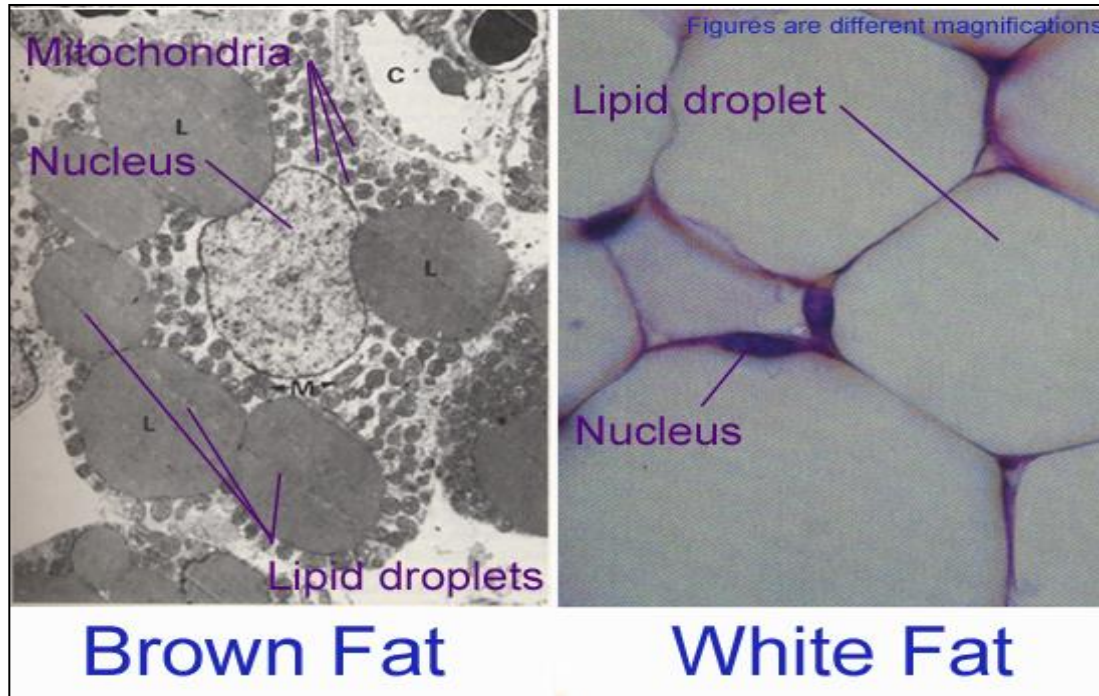
- strategie výroby tepla významně dostupná pouze:

- malým savcům (hibernátorům)
- novorozeným savcům



• hnědý tuk

- u specialistů probíhá NST z větší části ve specializované tkáni: **v tzv. hnědém tuku** (brown fat), bohatém na mitochondrie



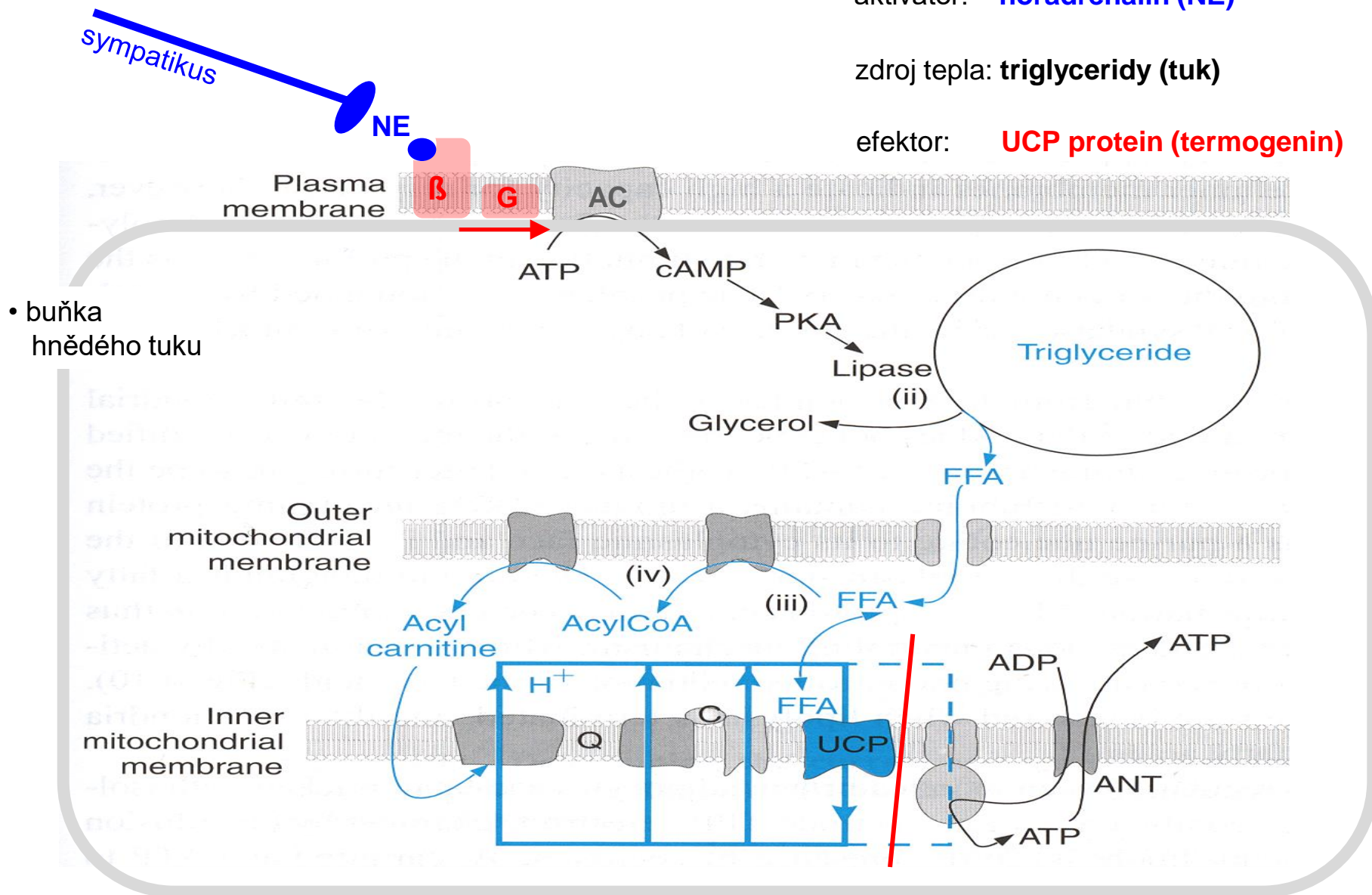
- rozložení hnědé tukové tkáně u novorozenců soba a člověka

- principem NST je aktivizace mnoha procesů po stimulaci sympatickým nervovým systémem

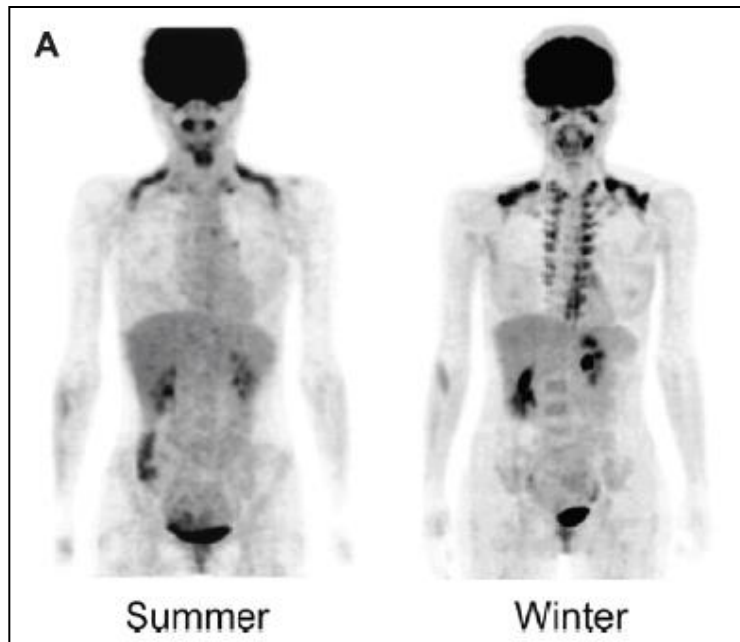
aktivátor: **noradrenalin (NE)**

zdroj tepla: **triglyceridy (tuk)**

efektor: **UCP protein (termogenin)**



- ostrůvky BAT byly nalezeny i u dospělých lidí ...



Nakamura (2011)
Am. J. Physiol 301, R1207-R1228

- ostrůvky BAT byly nalezeny také u dospělých lidí
- spíše u mladých, štíhlých a spíše u žen
- účastní se spalování přebytečných lipidů a cukrů
= tedy regulace energetického výdeje a obezity ...
- principem je jednak akutní aktivace UCP kanálů, ale také chronická stimulace transkripce genů, jež vedou ke zmnožení mitochondrií a k posílení energetického metabolismu

- analýza pomocí PET/CT (A) prokázala, že ochlazení aktivuje přísun radioaktivně značené fluorodeoxyglukózy (FDG) do tukových úložišť v podklíčkové oblasti a kolem páteře (tzn. metabolickou aktivaci těchto oblastí)
- v těchto oblastech byly detekovány adipocity s expresí UCP1 (B), což je marker pro BAT
- aktivace BAT je silnější v zimě než v létě (srovnej dva obrázky)
- aktivace BAT negativně koreluje s BMI (nebo s celkovým tukem = obezitou)
- čím obéznější člověk, tím slabší aktivace BAT
- **nebo spíše opačně: lidé s dobrou aktivací BAT nebývají obézní**