

MAŁGORZATA JEFIMOW

*Zakład Fizjologii Zwierząt
Instytut Biologii Ogólnej i Molekularnej
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Gagarina 9, 87-100 Toruń
e-mail: jefimow@biol.uni.torun.pl*

FAKULTATYWNA TERMOGENEZA BEZDRŻENIOWA W REGULACJI TEMPERATURY CIAŁA ZWIERZĄT STAŁOCIEPLNYCH

Utrzymanie stałej temperatury ciała wymaga zachowania równowagi pomiędzy produkcją ciepła a jego utratą. Dla zwierząt stałocieplnych żyjących w Holarktyce oznacza to konieczność zwiększonej produkcji ciepła podczas sezonowych i dobowych okresów niskiej temperatury otoczenia. Małe zwierzęta znajdują się pod większą presją termiczną środowiska ze względu na niekorzystny stosunek powierzchni do masy ciała, a tym samym większą względną powierzchnię utraty ciepła (McNAB 2002). Dlatego też w okresie zimowym, nadmierna utrata ciepła z organizmu może stanowić dla nich największe zagrożenie. Aby temu zapobiec, zwierzęta w pierwszej kolejności stosują reakcje behawioralne: przyjmują odpowiednią posturę ciała zmniejszającą powierzchnię utraty ciepła oraz budują dobrze izolowane schronienia (gniazda, nory), w których może być utrzymywana temperatura zbliżona do neutralnej. Jednocześnie następują zmiany mające na celu zmniejszenie utraty ciepła, jak np. zwiększenie warstwy izolacyjnej (gęstości i/lub długości futra czy ilości podskórnego tłuszczu). Gdy jednak mechanizmy te są niewystarczające, musi zostać uruchomiona dodatkowa produkcja ciepła. Może być ono uzyskiwane z aktywności skurczowej mięśni związanej z lokomocją, ale przede wszystkim produkowane jest na drodze termogenezy drżeniowej i bezdrżeniowej (ang. nonshivering thermogenesis, NST).

W czasie ekspozycji na zimno tempo metabolizmu małych ssaków, mających dużą po-

wierzchnię utraty ciepła z organizmu, może być ponad dwukrotnie zwiększone i musi pozostawać na tak wysokim poziomie tak długo, jak długo zwierzę pozostaje w zimnie. Wysokie tempo metabolizmu utrzymuje się kosztem termogenezy drżeniowej, a później bezdrżeniowej (zwanej też czasem bezdreszczową). Termogeneza drżeniowa uruchamiana jest najczęściej podczas ekspozycji krótkotrwałej, jako że jest to mechanizm kosztowny energetycznie i dodatkowo zwiększający utratę ciepła poprzez konwekcję. Dlatego też, po kilku dniach ekspozycji na chłód termogeneza drżeniowa ustępuje fakultatywnej termogenezy bezdrżeniowej (HELDMAIER i współaut. 1985, NEDERGAARD i współaut. 1995).

Fakultatywna (regulacyjna) NST oznacza produkcję ciepła, która jest włączana i wyłączana w miarę potrzeb organizmu, w zależności od temperatury otoczenia (T_a). Jako że ilość ciepła niezbędnego do utrzymania stałej temperatury ciała zmienia się zarówno w zależności od pory roku jak i od pory doby, tak wydajność fakultatywnej NST również wykazuje zmienność w cyklu sezonowym i dobowym. Dla wielu małych ssaków łożyskowych jest to główny mechanizm produkcji ciepła dla potrzeb termoregulacji. Jest to proces bardzo wydajny, który dodatkowo, w przeciwieństwie do termogenezy drżeniowej, nie zwiększa konwekcji (JANSKÝ 1973). Głównym efektem fakultatywnej NST jest brunatna tkanka tłuszczowa (ang. brown adipose tissue, BAT). Około 60% tlenu zużywanego na potrzeby NST przez aklimowane

(aklimacja to zmiany adaptacyjne pojawiające się w odpowiedzi na eksperymentalne zmiany takich czynników jak np. temperatura czy fotoperiod) do zimna gryzonie wykorzystywane jest właśnie w tej tkance (FOSTER i FRYMAN 1978).

Do fakultatywnej NST nie można zaliczać podstawowej produkcji ciepła (obligatoryjna termogeneza bezdrzeniowa wynikająca z pracy narządów wewnętrznych), termogenezy indukowanej dietą (wysokotłuszczową lub cafeteria – wysokotłuszczową i wysokowęglowodanową) ani termogenezy indukowanej hormonami tarczycy, ponieważ we wszystkich trzech przypadkach ciepło powstaje jedynie jako produkt uboczny. W termogenezie indukowanej dietą, która zachodzi w BAT

(BUKOWIECKI i współaut. 1982, HIMMS-HAGEN 1984), wzrost tempa metabolizmu jest wynikiem zwiększonego utleniania produktów a nie celowego zwiększania produkcji ciepła na potrzeby termoregulacji. Podobnie dzieje się w przypadku hormonów tarczycy. Ponieważ zwiększają one produkcję ciepła, to zapotrzebowanie na fakultatywną NST w BAT może być mniejsze. Termiczny efekt działania hormonów tarczycy, choć sam w sobie nie stanowi termogenezy fakultatywnej, jest pośrednio powiązany z BAT. W brunatnych adipocytach znajdują się jądrowe receptory dla hormonów tarczycy oraz zachodzi w nich przekształcenie tyroksyny w aktywną biologicznie trójiodotyroninę (CANNON i NEDERGAARD 2004, NEDERGAARD i współaut. 2004).

BRUNATNA TKANKA TŁUSZCZOWA

Tkanka tłuszczowa należy do tkanek łącznych i występuje w dwóch odmianach: jako tkanka tłuszczowa żółta (inaczej: biała; ang. white adipose tissue, WAT) i tkanka tłuszczowa brunatna (BAT). Pierwsza z nich zbudowana jest z komórek tłuszczowych (adipocytów) typu jednopęcherzykowego (zawierających jedną dużą kroplę tłuszczu wypełniającą praktycznie całą komórkę), których głównym zadaniem jest magazynowanie tłuszczu i produkcja leptyny; druga – z adipocytów wielopęcherzykowych (zawierających wiele drobnych kropli tłuszczu), które są właśnie efektem NST.

W porównaniu z tkanką tłuszczową żółtą, tkanka brunatna jest bardzo bogato unaczyniona i unerwiona. Jej adipocyty są znacznie mniejsze (14–40 μm w porównaniu do 10–150 μm w żółtym tłuszczu), zawierają mniej tłuszczu (30 vs. 82%), jądro położone jest centralnie a nie peryferycznie oraz, co bardzo istotne, charakteryzują się znacznie większą ilością mitochondriów o dużych i licznych grzebieniach (SAARELA i współaut. 1989). Jednak najważniejszą cechą jest obecność w nich białka rozprzegającego: UCP1 (ang. uncoupling protein), inaczej termogeniny, które nie występuje w żadnej innej tkance.

Żółta i brunatna tkanka tłuszczowa nie muszą tworzyć osobnych skupisk, lecz mogą być ze sobą powiązane anatomicznie. Ilość komórek BAT rozsianych pomiędzy komórkami WAT zależy nie tylko od gatunku i wieku zwierzęcia, ale również od warunków środowiska, diety czy temperatury otoczenia.

Oczywiście dalej istnieją miejsca, gdzie dominuje tłuszcz żółty (np. warstwa podskórna) lub brunatny (np. okolica międzyopatkowa), ale wiadomo już, że komórki obu typów tkanki tłuszczowej wykazują sporą plastyczność, jaką zawdzięczają wszechobecnym tam receptorom β_3 adrenergicznym. Podawanie agonistów tych receptorów (np. noradrenalin, NA) umożliwia przekształcenie dojrzałych żółtych adipocytów w brunatne. Tym samym wszystkie czynniki (np. zimno) powodujące uwalnianie NA na zakończeniach nerwów współczulnych unerwiających komórki WAT mogą przyczynić się do przekształcenia ich w komórki BAT. Z drugiej strony, obniżenie stopnia unerwienia współczulnego w BAT powoduje reakcję przeciwną, czyli przekształcanie BAT w WAT. Wiąże się to z obniżeniem ekspresji genu UCP1 oraz wzrostem ekspresji genu leptyny. Prowadzi to do znacznego zmniejszenia termogennych właściwości brunatnych adipocytów, które pod względem morfologicznym zaczynają przypominać jednopęcherzykowe komórki WAT (CINTI 2005).

Ilość BAT w organizmie zwierząt jest niewielka i zależy od gatunku, warunków środowiska zewnętrznego (np. temperatura, długość dnia czyli fotoperiod, dieta) oraz od zdolności do zapadania w odrętwienie (torpor dobowy lub hibernację). Z wiekiem komórki BAT zastępowane są stopniowo przez komórki WAT, choć u zwierząt dla których termogeneza bezdrzeniowa jest istotnym źródłem ciepła, ilość brunatnych adipocytów pozostaje znaczna do końca życia. U laboratoryjnego szczura masa BAT

wynosi zaledwie 1-3% masy ciała (HIMMS-HAGEN 1984), podczas gdy u chomiczka syberyjskiego

(*Phodopus sungorus*) ilość ta może być dwukrotnie większa (RAFAEL i współaut. 1985a).

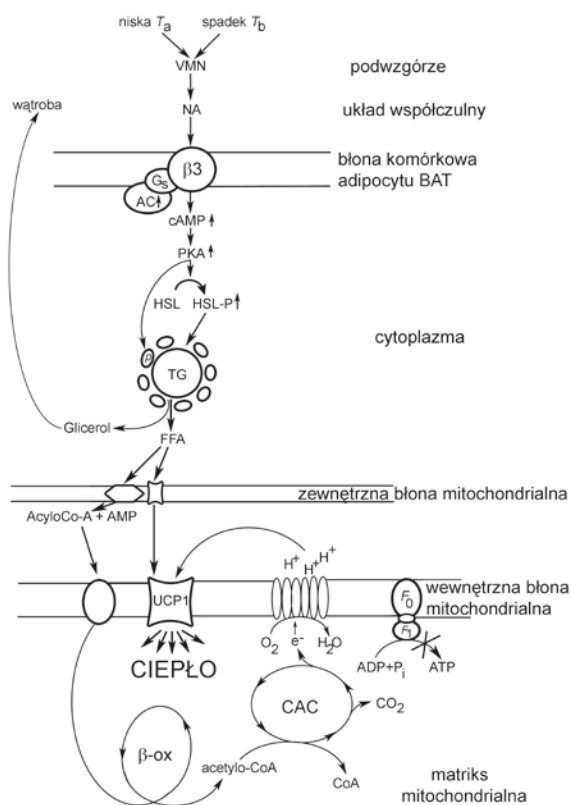
MECHANIZM FAKULTATYWNEJ NST U SSAKÓW ŁOŻYSKOWYCH

Termogeneza bezdrzeniowa znajduje się pod kontrolą ośrodkowego układu nerwowego. Jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza (ang. ventromedial nucleus of hypothalamus, VMN) jest najprawdopodobniej centrum koordynującym informacje o temperaturze ciała, jak i o stanie energetycznym organizmu. Informacja o potrzebie produkcji ciepła pochodzi zarówno z wnętrza organizmu, jak i od skórnych receptorów ciepła i zimna. Indukcja termogenezy w BAT następuje na skutek sygnału z neuronów obszaru przedwzrokowego podwzgórza (ang. preoptic anterior hypothalamus, PAOH). Może to być sygnał pobudzający od neuronów wrażliwych na zimno lub sygnał hamujący od neuronów ciepłowrażliwych. Wszystko wskazuje na tę drugą możliwość (CHEN i współaut. 1998). Sygnał ten dalej przekazywany jest do przedwzwojowych neuronów układu współczulnego w rdzeniu kręgowym, a stąd, włóknami zwojowymi, bezpośrednio do komórek BAT, gdzie z zakończeń nerwów współczulnych uwalniana jest NA będąca głównym stymulatorem NST. Noradrenalina wiąże się z receptorami β_3 adrenergicznymi na powierzchni brunatnych adipocytów (NEDEERGAARD i współaut. 1995) inicjując szereg reakcji, których efektem jest powstanie ciepła czyli proces znany jako termogeneza bezdrzeniowa.

Mechanizm termogenezy bezdrzeniowej związany jest ze zjawiskiem rozprężenia fosforylacji oksydacyjnej, która jest źródłem podstawowego paliwa energetycznego organizmu – ATP. Po połączeniu noradrenaliny z receptorami β_3 adrenergicznymi (które połączone są z białkami G_s) w brunatnych adipocytach następuje rozpad trójglicerydów czyli lipoliza. NA jest jednym z hormonów (obok adrenaliny, glukagonu czy ACTH), które w komórkach tłuszczowych stymulują cyklazę adenylanową. Prowadzi to do zwiększenia poziomu wewnątrzkomórkowego cAMP, co z kolei pobudza kinazę białkową A. Enzym ten fosforyluje lipazę oraz perylipinę (główną fosfoproteinę adipocytów), w pierwszym przypadku prowadząc do aktywacji, a w drugim do dezaktywacji fosforylowanego białka. Na skutek zwiększonej lipolizy uwalniane są duże ilości wolnych kwasów tłuszczowych (ang. free fatty acids, FFA) i glicerolu. Glice-

rol ulega przemianom metabolicznym w komórkach wątroby zaś większość FFA pozostaje w adipocytach. Tylko niewielka część FFA może opuścić komórki BAT, pozostałe wiązane są przez białka wiążące kwasy tłuszczowe: A-FABP (ang. adipocyte fatty acid-binding protein) i FABP4 (ang. adipocyte fatty acid-binding protein 4) oraz H-FABP (ang. heart fatty acid-binding protein), które jest obecne nie tylko w komórkach mięśnia sercowego, ale i w komórkach BAT. Większość kwasów tłuszczowych kierowana jest do mitochondriów, gdzie pełnią podwójną rolę: są zarówno substratem dla termogenezy, jak i stanowią czynnik regulujący aktywność UCPI.

Zanim jednak FFA wnikną do mitochondrialnej matriks, muszą ulec aktywacji. Jest to proces dwustopniowy zachodzący na zewnętrznej błonie mitochondrialnej: najpierw kwas tłuszczowy reaguje z ATP, dając acyloadenylan, który w drugim etapie – pod wpływem grupy tiolowej CoA – ulega przekształceniu do łańcucha tłuszczowego acylo-CoA i AMP. W dalszym etapie, przejście przez wewnętrzną błonę mitochondrialną wymaga sprzężenia z karnityną. Pod wpływem acylotransferazy karnitynowej I powstaje acylokarnityna, która za pomocą białkowego nośnika zostaje przeniesiona przez wewnętrzną błonę mitochondrialną do matriks mitochondrialnego. Tu acylo-CoA ulega rozkładowi w procesie β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Ostatecznie powstaje acetylo-CoA, który podlega dalszemu utlenianiu w cyklu kwasu cytrynowego. Jednostka acetylowa ulega całkowitemu utlenieniu do CO_2 , a równocześnie utworzone $FADH_2$ i NADH przenoszą elektrony na tlen przez szereg przenośników elektronów czyli łańcuch oddechowy. Przepływ elektronów przez ten łańcuch prowadzi do wypompowania protonów z matriks mitochondrialnej do przestrzeni międzybłonowej. Powstający w ten sposób gradient stężenia protonów i transbłonowy potencjał elektryczny tworzą siłę protonomotoryczną wykorzystywaną do syntezy ATP (z ADP i P_i), co oznacza iż ATP jest syntetyzowane na skutek powrotnego przepływu protonów do matriks mitochondrialnej przez enzymatyczny kompleks syntazy ATP (F_0F_1 -ATPazy) (STRYER 2003).



Ryc. 1. Uproszczony schemat mechanizmu NST w komórkach BAT.

Czynnikiem inicjującym kaskadę reakcji prowadzących do produkcji ciepła może być np. spadek temperatury otoczenia lub niewielkie obniżenie temperatury ciała. VMN – jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza, AC – cyklaza adenylinowa, PKA – kinaza białkowa A, HSL – lipaza triacyloglicerolowa, TG – trójgliceryd, p – perylipina, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, β -ox – β -oksydacja kwasów tłuszczowych, CAC – cykl kwasu cytrynowego.

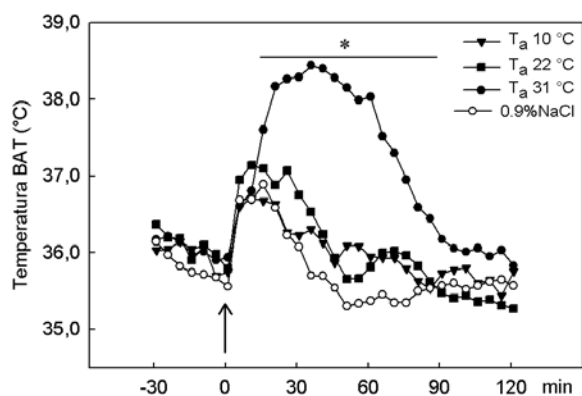
Proces syntezy ATP czyli fosforylacja oksydacyjna zachodzi w każdej żywej komórce. Jednakże w mitochondriach brunatnych adipocytów to ściśle sprzężenie pomiędzy transportem elektronów i powstawaniem ATP może zostać przerwane. Mówimy wówczas o rozprężeniu fosforylacji oksydacyjnej, co z punktu widzenia termofizjologii oznacza właśnie termogenezę bezdrzeniową (Ryc. 1). Elementem niezbędnym do powstawania ciepła w mitochondriach komórek BAT jest białko UCP1 czyli termogenina.

Wolne kwasy tłuszczowe powstałe w procesie lipolizy są nie tylko materiałem energetycznym, ale pełnią także rolę czynnika rozprzegającego fosforylację oksydacyjną

poprzez regulację aktywności termogeniny (UCP1). Dokładny sposób oddziaływania kwasów tłuszczowych z UCP1 nie jest do końca poznany: sugeruje się iż mogą być one regulatorem allosterycznym przyłączającym się do „wewnętrznej strony” kanału z UCP1 a nawet przenośnikiem anionów kwasów tłuszczowych zamiast protonów (NEDERGAARD i współaut. 1999, 2001; CANNON i NEDERGAARD 2004). Niezależnie jednak od mechanizmu, ostatecznym efektem działania kwasów tłuszczowych jest transport protonów do wnętrza matryks mitochondrialnej poprzez kanał z UCP1, zamiast przez kanał syntazy ATP, co powoduje rozpraszanie energii jako ciepło.

W mitochondriach sprzężonych, a więc w takich, gdzie zachodzi proces fosforylacji oksydacyjnej i synteza ATP, kanał z termogeniny jest zamknięty przez nukleotydy purynowe, np. GDP, mające wysokie powinowactwo do termogeniny. Jony wodorowe przepływają więc do matryks mitochondrialnej przez enzymatyczny kompleks syntazy ATP. W mitochondriach rozprężonych siła protonomotoryczna ulega rozproszeniu; kanał z termogeniny jest otwarty umożliwiając napływ jonów H^+ do wnętrza mitochondriów poza układem transportującym związanym z syntezą ATP. Ta utrata kontroli oddechowej prowadzi do zwiększonego pobierania tlenu i nasilenia utleniania NADH, a wyzwalająca się energia może zostać zamieniona w ciepło (STRYER 2003).

W warunkach laboratoryjnych, termogeneza bezdrzeniowa może być indukowana np. poprzez podawanie odpowiednich agonistów receptorów adrenergicznych. Choć główną rolę w NST pełnią receptory β_3 adrenergiczne, to jednak z receptorami α_1 adrenergicznymi również związana jest pewna część termogenezy (MOHELL 1984, FOSTER 1985, MOHELL i współaut. 1987, LAFONTAN i BERLAN 1993, CANNON i NEDERGAARD 2004). Efektem stymulacji są m.in. zmiany temperatury ciała, których natężenie zależy m.in. od gatunku, dawki stosowanego środka oraz temperatury otoczenia. Ten ostatni czynnik pełni niezwykle istotną rolę, co jest doskonale widoczne na przykładzie agonisty receptorów α_1 , fenylefryny, którą podawaliśmy podskórnie chomiczkom syberyjskim w dawce 1 mg/kg masy ciała (Ryc. 2) (Jefimow, niepublikowane). Temperaturę ciała mierzyliśmy bezpośrednio w miejscu głównego efektora fakultatywnej NST, czyli w brunatnej tkance tłuszczowej.



W chłodzie ($T_a = 10^\circ\text{C}$) wzrost temperatury BAT był niewielki; zmiany temperatury po iniekcji nie różniły się od zmian rejestrowanych u zwierząt kontrolnych, otrzymujących iniekcję soli fizjologicznej. Z drugiej strony, pomiary przeprowadzone w temperaturze otoczenia 31°C pokazują jak ta sama dawka środka może wywołać istot-

Ryc. 2. Zmiany temperatury brunatnej tkanki tłuszczowej (BAT) po podaniu fenylefryny (1.0 mg/kg ; pełne symbole) u chomiczków syberyjskich w różnych temperaturach otoczenia (T_a).

T_a : 10°C (trójkąty), 22°C (kwadraty) i 31°C (kółka). Zwierzęta kontrolne otrzymywały iniekcję soli fizjologicznej (otwarte symbole). Dane przedstawiają średnie wartości z pomiarów u 6 osobników (błąd standardowy nie jest pokazany dla czytelności wykresu). Czas iniekcji oznaczono strzałką. W $T_a = 31^\circ\text{C}$ wzrost temperatury BAT między 15 a 90 minutą po iniekcji fenylefryny był istotnie wyższy niż w $T_a = 10^\circ\text{C}$ i 22°C ($P < 0.001$).

nie większy wzrost temperatury ciała. Efekt ten jest najprawdopodobniej związany z różną możliwością rozpraszania ciepła w zależności od warunków otoczenia, ale jest też niezbitym dowodem na udział receptorów α_1 w termogenezie bezdrzeniowej zachodzącej w BAT.

BIAŁKA ROZPRZĘGAJĄCE

Białko rozprzegające UCP1 występuje wyłącznie w adipocytach BAT i jest niezbędne do procesu NST u ssaków łożyskowych. Jest to białko o masie 32 kDa , wbudowane w wewnętrzną błonę mitochondrialną, tworzące kanał, przez który podczas termogenezy bezdrzeniowej przepływają protony łańcucha oddechowego. Główną rolą UCP1 jest rozprężenie procesu fosforylacji oksydacyjnej, czego skutkiem jest produkcja ciepła zamiast produkcji ATP. Ilość UCP1 znacznie wzrasta po aklimacji do zimna zaś czynnikiem aktywującym UCP1 są m.in. kwasy tłuszczowe. Brak tego białka u zwierząt zmodyfikowanych genetycznie powoduje drastyczne obniżenie tolerancji niskiej temperatury otoczenia. Nie dochodzi do wzrostu produkcji ciepła ani po podaniu noradrenaliny ani kwasów tłuszczowych (NEDERGAARD i współaut. 1999).

Oprócz UCP1 znane są jeszcze cztery białka z tej rodziny (UCP2, UCP3, UCP4 i UCP5), ale ich rola nie jest do końca wyjaśniona (CANNON i współaut. 2000, MUZZIN 2002, ERLANSON-ALBERTSSON 2003). W komórkach BAT występują też białka UCP2 i UCP3, ale wydaje się iż nie odgrywają one żadnej roli w pro-

cesie termogenezy bezdrzeniowej (GIACOBINO 2001, NEDERGAARD i współaut. 2001, SKULACHEV 2001, LIEBIG i współaut. 2004, BARGER i współaut. 2006).

UCP2 jest białkiem szeroko rozpowszechnionym; występuje m.in. w WAT i BAT, śledzionie, płucach, przewodzie pokarmowym i mięśniach szkieletowych, natomiast UCP3 można znaleźć głównie w BAT i mięśniach szkieletowych oraz w mniejszym stopniu w WAT i sercu (ERLANSON-ALBERTSSON 2003). UCP3 może odgrywać pewną rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych nie tylko w BAT ale i w mięśniach, przenosząc je w formie anionów z mitochondrialnej matriks do cytoplazmy i w ten sposób zapobiegają gromadzeniu się wewnątrz mitochondriów (HIMMSHAGEN i HARPER 2001, SCHRAUWEN i współaut. 2003). Najmniej poznane są występujące w mózgowiu białka UCP4 i UCP5 (ERLANSON-ALBERTSSON 2003).

Należy też podkreślić, że białka UCP są stosunkowo konserwatywne, wykazując istotny stopień homologii pomiędzy poszczególnymi gromadami zwierząt (RAIMBAULT i współaut. 2001; VIANNA i współaut. 2001; JASTROCH i współaut. 2004a, b).

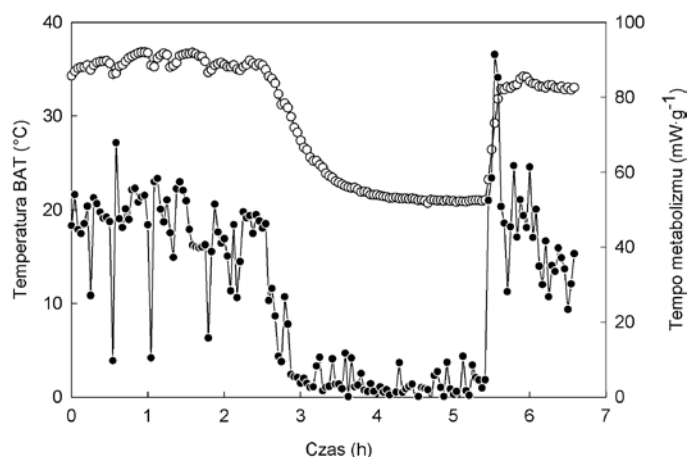
TERMOGENEZA BEZDRŻENIOWA A TORPOR

Małe zwierzęta żyjące w Holarktyce doświadczają dobowych i sezonowych zmian zarówno temperatury otoczenia, jak i dostępności pokarmu. Podczas niekorzystnych okresów doby bądź roku, wiele z nich stosuje strategie adaptacyjne mające na celu ograniczenie wydatków energetycznych: torpor dobowy i sezonowy (hibernację). Skrajnym przykładem odrętwienia jest hibernacja, której pojedynczy epizod może trwać nawet kilkadziesiąt dni (BRACK i TWENTE 1985, TWENTE i współaut. 1985). W czasie torporu tempo metabolizmu i temperatura ciała regulowane są na minimalnym poziomie, dzięki czemu zwierzę nie traci energii na utrzymanie stałej, wysokiej temperatury ciała w obliczu niskiej temperatury otoczenia, a często i braku rezerw energetycznych (pokarmu). Temperatura ciała hibernującego zwierzęcia wynosi najczęściej 1–2°C powyżej temperatury otoczenia, a u niektórych gatunków takich jak np. suseł północny (*Spermophilus parryii*) może obniżyć się nawet poniżej 0°C (BARNES 1989). W czasie hibernacji brunatna tkanka tłuszczowa nie ulega inwolucji, ale jej termogeneza hamowana jest przez kwasinę oddechową, będącą skutkiem drastycznego obniżenia częstotliwości oddechów i rozwijającej się w związku z tym hiperkapni [stan podwyższonego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla ($p\text{CO}_2$) we krwi] (MALAN 1989).

Cechą charakterystyczną każdego torporu są okresowe powroty do normotermii, czyli stanu normalnej, wysokiej temperatury ciała. Te okresy wybudzania są najbardziej kosztowną energetycznie fazą odrętwienia. Podniesienie temperatury ciała z poziomu kilku do około 37–38°C trwa zaledwie kilkanaście

– kilkadziesiąt minut. Tempo wybudzania jest odwrotnie proporcjonalne do masy ciała, wahając się od 0,037°C/min u dużego 8,5-kilogramowego borsuka amerykańskiego (*Taxidea taxus*) do 2,0°C/min u ryjówki etruskiej (*Suncus etruscus*) ważącej zaledwie 2,4 g (GEISER i BAUDINETTE 1990).

Na początkowym etapie wybudzania z torporu źródłem ciepła jest termogeneza bezdrżeniowa. Tak jak podczas epizodu głębokiej hibernacji zużywany jest tłuszcz żółty, tak podczas fazy wybudzania substraty tłuszczowe pochodzą wyłącznie z BAT. Największe skupiska BAT znajdują się w okolicy międzyłopatkowej, szyjnej i okołosercowej, a przepływ krwi sprawia, iż podczas wybudzania najpierw ogrzewana jest przednia część ciała z sercem, mózgiem oraz motoneuronami unerwiającymi mięśnie szkieletowe, a dopiero potem część tylna (RAUCH i BEATTY 1975). Podczas wybudzania temperatura międzyłopatkowej BAT znacznie przewyższa temperaturę obwodową, np. rektalną (LYMAN 1982, HASHIMOTO i współaut. 2002). Po osiągnięciu odpowiedniej temperatury włącza się również termogeneza drżeniowa. Wcześniej jest to niemożliwe, gdyż przy temperaturze ciała sięgającej zaledwie kilku stopni motoneurony nie mogą właściwie funkcjonować. Zablockowanie termogenezy drżeniowej, przez podanie np. kurary, sprawia iż wybudzenie jest niepełne i trwa znacznie dłużej niż w warunkach kontrolnych. Tak dzieje się w przypadku gryzoni: chomika syryjskiego (*Mesocricetus auratus*) i popielicy (*Glis glis*), lecz już nie w przypadku mroczka brunatnego (*Eptesicus fuscus*), co wskazuje na niezwykle możliwości produkcji ciepła w jego



Ryc. 3. Przykładowy zapis zmian temperatury BAT (otwarte symbole) i tempa metabolizmu (pełne symbole) u nocka rudego podczas wybudzania z torporu w temperaturze otoczenia 21°C.

Epizod torporu kończy się gwałtownym podniesieniem tempa metabolizmu i temperatury ciała (dzięki uprzejmości M. S. Wojciechowskiego).

BAT (HAYWARD i LYMAN 1967). Nietoperze klimatu umiarkowanego są niezwykle grupą pod względem wydajności NST. Zwierzęta te wykorzystują zarówno torpor dobowy, jak i sezonowy, a więc wysoka wydolność termo-

geniczna BAT jest im niezbędna przez cały rok. Nocek rudy (*Myotis daubentonii*), w temperaturze otoczenia 21°C, powraca z torporu do normotermii w ciągu zaledwie 12 minut (Ryc. 3) (WOJCIECHOWSKI 2002).

SEZONOWE I DOBOWE ZMIANY WYDAJNOŚCI NST

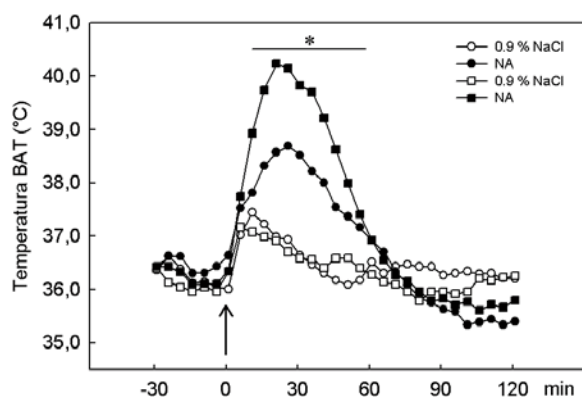
Termogeniczna wydajność NST w BAT nie jest wartością stałą, lecz może zmieniać się w zależności od pory doby i pory roku. Czynniki stymulującymi wzrost termogenicznej wydajności NST są: obniżająca się temperatura otoczenia i skracająca się długość fazy jasnej doby czyli fotoperiod (HELDMAIER i współaut. 1985, WANG i współaut. 1999). Ta sezonowa aklimatyzacja zapewnia dostosowanie zwierząt do zmieniającego się środowiska, czyli m.in. większe możliwości produkcji ciepła w obliczu niskich temperatur otoczenia bądź podczas wybudzania z odrętwienia.

Podczas aklimacji do zimna i krótkiego fotoperiodu (ang. short photoperiod, SP) w komórkach BAT mają miejsce procesy zapewniające zwiększenie jej możliwości produkcji ciepła (NEDERGAARD i współaut. 1995, HIMMSHAGEN 1984, HELDMAIER i współaut. 1989, RAFAEL i współaut. 1985b). Zwiększa się ilość włosowatych naczyń krwionośnych i zakończeń nerwów współczulnych unerwiających brunatne adipocyty, wzrasta synteza UCP1, zwiększa się objętość mitochondriów (NEDERGAARD i CANNON 1987), wzrasta aktywność oksydazy cytochromu C, a także u większości zwierząt następuje hiperplazja samej tkanki lub hipertrofia dojrzałych adipocytów. Pojawiają się brunatne wielopęcherzykowe preadipocyty nie tylko w BAT, ale i w WAT (CINTI 2005). Nie zawsze jednak aklimacja do zimna oznacza wzrost masy BAT: przykładowo u chomiczka syberyjskiego jej masa obniża się, głównie ze względu na zmniejszenie zawartości trójglicerydów w adipocytach, podczas gdy ilość samych adipocytów praktycznie nie ulega zmianie (KLINGENSPOR i współaut. 1996). Aklimacja do zimna zwiększa też aktywność lipazy lipoproteinowej, która wyłapuje lipidy z krążenia. Jest to niezwykle istotne, gdyż podczas przedłużającej się presji chłodu i konieczności utrzymywania NST na wysokim poziomie, zapasy tłuszczu w BAT są niewystarczające i dodatkowe kwasy tłuszczowe muszą być dostarczane z WAT (KLINGENSPOR i współaut. 1996). Zwiększona lipoliza w WAT możliwa jest też dzięki

wzrastającemu unerwieniu współczulnemu adipocytów (BOWERS i współaut. 2005).

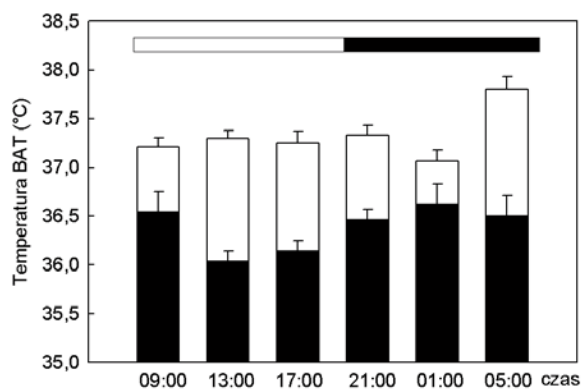
W warunkach laboratoryjnych termogeniczna wydajność NST najczęściej mierzona jest jako zmiany temperatury ciała i/lub zmiany tempa metabolizmu po podaniu agonistów receptorów β -adrenergicznych. U chomiczka syberyjskiego 4-tygodniowa aklimacja do zimna (10°C) i krótkiego fotoperiodu [8L:16D; 8 godzin światła (L) i 16 godzin ciemności (D)] w istotny sposób zwiększa wydolność termogeniczną BAT. Pomiędzy 10. a 45. minutą po podaniu noradrenaliny (pomiar dokonywane w temperaturze laboratoryjnej 22°C) wzrost temperatury BAT jest istotnie wyższy ($P < 0.001$) u zwierząt aklimowanych do zimna (10°C) i SP niż u zwierząt kontrolnych [hodowanych w długim fotoperiodzie, LP (ang. long photoperiod) 16L:8D, $T_a = 23^\circ\text{C}$]. W pierwszym przypadku temperatura BAT osiąga nawet $40,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$, podczas gdy u zwierząt kontrolnych maksymalna obserwowana wartość to $38,7 \pm 0,8^\circ\text{C}$ (Ryc. 4) (Jefimow, niepublikowane).

Sezonowe zmiany wydolności termogenicznej BAT są najlepiej widoczne u zwierząt zamieszkujących obszary o klimacie umiarkowanym lub chłodnym, gdzie są wyraźne następstwa pór roku (DIDOW i HAYWARD 1969, HAIM i YAHAV 1982, MERRITT i współaut. 2001, MOSHKIN i współaut. 2001, BAO i współaut. 2002). Sygnałem informującym o nadchodzącej zimie, a więc o konieczności zwiększenia możliwości produkcji ciepła, są zmiany poziomu melatoniny. Ze względu na wydłużanie się fazy ciemnej doby w okresie jesiennym, nocny podniesiony poziom melatoniny również trwa dłużej (HELDMAIER i LYNCH 1986, SAARELA i REITER 1994). O roli tego hormonu we wzroście termogeniczności BAT świadczą m.in. badania HELDMAIERA i współaut. (1981), w których wykazano, że u chomiczków syberyjskich aklimowanych do długiego fotoperiodu wydajność termogenezy bezdrzeniowej istotnie zwiększyła się (osiągając poziom taki jak u zwierząt aklimowanych do krótkiego fotoperiodu), gdy zwierzętom zaimplantowano kapsułki stopniowo



uwalniające melatoninę. W ten sposób organizm zwierząt został „oszukany”: pomimo przebywania w warunkach LP zachowywały się tak jakby były aklimowane do SP (HELDMAIER i współaut. 1981).

Termogeneza bezdrzeniowa podlega nie tylko sezonowym, ale i dobowym zmianom. Dobowe zmiany wydajności NST obserwowane są u tych zwierząt, u których istnieje wyraźna dobowa rytmika temperatury ciała. W naszych badaniach prowadzonych na chomiczkach syberyjskich i chomiczkach syryjskich wykazaliśmy, iż możliwości produkcji ciepła na drodze NST są tym większe im temperatura ciała w cyklu dobowym jest niższa (JEFIMOW i współaut. 2000, 2003, 2004). U zwierząt prowadzących nocny tryb życia, takich jak badane chomiczki, maksymalne zmiany temperatury ciała po iniekcji noradrenaliny obserwowane są w ciągu dnia, czyli w okresie spoczynku zwierząt, gdy temperatura ciała utrzymywana jest na niższym niż w czasie aktywności poziomie (Ryc. 5).



Ryc. 4. Zmiany temperatury brunatnej tkanki tłuszczowej (BAT) po podaniu noradrenaliny (NA, 0,6 mg/kg; pełne symbole) i soli fizjologicznej (zwierzęta kontrolne; otwarte symbole) u chomiczków syberyjskich hodowanych w warunkach kontrolnych (16L:8D, $T_a = 23^\circ\text{C}$; kółka) i po 4-tygodniowej aklimacji do zimna (10°C) i SP (8L:16D; kwadraty).

W obu grupach, temperatura BAT w okresie 10–60 minut po iniekcji była znacznie wyższa u chomiczków otrzymujących iniekcję NA niż soli fizjologicznej ($P < 0.001$). Dane przedstawiają średnie wartości z pomiarów u 6 osobników (błąd standardowy nie jest pokazany dla czytelności wykresu). Czas iniekcji oznaczono strzałką.

Wydaje się, że wzrost temperatury ciała dzięki ciepłu produkowanemu na drodze termogenezy bezdrzeniowej może zachodzić tylko do pewnego maksymalnego poziomu. Za wyjątkiem ostatniej iniekcji w fazie ciemnej doby, tj. o godzinie 5:00, maksymalna temperatura BAT po iniekcji NA była podobna, choć temperatura wyjściowa, przed iniekcją, podlegała wahaniom dobowym. Podobne dobowe różnice w reakcji na noradrenalinę były obserwowane u myszy kolczastej (*Acomys cahirinus* i *Acomys russatus*) (HAIM i ZISAPEL 1999, KRONFELD i współaut. 1994). Natomiast u myszy zaroślowej (*Apodemus sylvaticus*) HAIM i współaut. (1995) zarejestrowali przeciwne wyniki, tj. najmniejszy wpływ NA w czasie, gdy temperatura ciała utrzymywana była na niższym poziomie. Bezpośrednie przyczyny istnienia dobowej rytmiki wydajności NST nie są do końca znane. Mogą to być dobowe zmiany we wrażliwości układu współczulnego na NA (WATTS i REFINETTI 1996), w nasileniu mechanizmów rozpraszania ciepła

Ryc. 5. Wpływ pory doby na średnią temperaturę ciała (\pm SE; N=6) chomiczków syberyjskich hodowanych w temperaturze otoczenia 23°C i fotoperiodzie 12L:12D (czarne słupki) i jej średnie wartości w czasie 60 minut po podaniu noradrenaliny (białe słupki).

Pasek na górze wykresu oznacza fazy jasną i ciemną doby. Wzrost temperatury BAT po iniekcjach NA o godz. 13:00, 17:00 i 05:00 był istotnie wyższy niż po iniekcji o godz. 01:00 ($P < 0.05$).

(ASCHOFF 1981), w zróżnicowanym stopniu wiązania GDP (REDLIN i współaut. 1992), czy w dostępności receptorów adrenergicznych dla egzogennej NA (STARKE 1989). Bez wątplenia jednak związane są one z istnieniem dobowej rytmiki temperatury ciała. Przy bra-

ku takowej, jak np. u nornika północnego (*Microtus oeconomus*), nie ma też dobowych różnic wydajności NST, która przez całą dobę utrzymuje się na prawie jednakowym poziomie (GĘBCZYŃSKI i TAYLOR 2004).

TERMOGENEZA BEZDRZENIOWA U TORBACZY I STEKOWCÓW

Tak jak fakultatywna termogeneza bezdrzeniowa u ssaków łożyskowych jest dość dobrze poznana, tak w przypadku torbaczy jej mechanizm nie jest już tak oczywisty. W obliczu niskiej temperatury otoczenia torbacze, podobnie jak ssaki łożyskowe, muszą zwiększać produkcję ciepła jeśli chcą utrzymać stałą temperaturę ciała. W tym celu mogą również angażować termogenezę drzeniową i bezdrzeniową. Podczas aklimacji do zimna intensywność drzenia stopniowo się zmniejsza (MAY 2003, ROSE i IKONOMOPOULU 2005), co może wskazywać na zwiększający się udział NST, tak jak ma to miejsce u ssaków łożyskowych. Pomimo jednak, iż aklimacja do zimna zwiększa możliwości termogeniczne torbaczy (SMITH i DAWSON 1984, GEISER i współaut. 2003, KABAT i współaut. 2004), poziom maksymalnego tempa metabolizmu może pozostać niezmienny (NESPOLO i współaut. 2002).

Obecność BAT u torbaczy była przez długi czas kwestionowana i do tej pory udało się potwierdzić jej obecność tylko w bardzo nielicznych przypadkach. W 1985 r. opisano BAT u średniej wielkości kangura – walabii Benneta (*Macropus rufogriseus*) (LOUDON i współaut. 1985), natomiast w 1997 r. międzyłopatkową tkankę tłuszczową u niewielkiego, około 16-gramowego dunnarta długoogonowego (*Sminthopsis crassicaudata*) scharakteryzowano jako tkankę tłuszczową brunatną. Komórki tej tkanki przypominają adipocyty BAT ssaków łożyskowych: oplecione są siecią naczyń krwionośnych, zawierają wiele kropeł tłuszczu, ich jądro położone jest centralnie i co najważniejsze – po aklimacji zwierząt do zimna stwierdzono obecność UCP i wiązanie GDP. Jednakże ani podczas krótkiej (30 min.) ekspozycji na niską temperaturę otoczenia ani po 12-dniowej aklimacji do zimna zwierzęta te nie podnoszą tempa metabolizmu, ale dopuszczają do spadku temperatury ciała, co sugeruje iż nie wykorzystują termogenezy w BAT albo nie odgrywa ona istotnej roli (HOPE i współaut. 1997).

Za istnieniem termogenezy bezdrzeniowej przemawia fakt, iż podawanie noradrenaliny wywołuje wzrost zużycia tlenu (tempa metabolizmu) np. u kanguroszczura (*Bettongia gaimardi*), diabła tasmańskiego (*Sarcophilus harrisi*) i walabii Benneta. U zwierząt tych, efekt NA jest większy po aklimacji do zimna, choć wydaje się iż oddziałuje ona raczej przez receptory $\alpha 1$ i $\beta 1/2$ niż $\beta 3$ (LOUDON i współaut. 1985; YE i współaut. 1996; KABAT i współaut. 2003a, b; ROSE i IKONOMOPOULU 2005). Specyficzny agonista receptorów $\beta 3$ – BRL 37344 – wywiera podobny efekt (ROSE i współaut. 1999). Z drugiej strony, podawanie NA albo specyficznych agonistów receptorów $\beta 3$ u innych torbaczy [pałanki kuzu (*Trichosurus vulpecula*), walabii Benneta oraz oposów *Monodelphis domestica* i *Thylamys elegans*] nie wywołuje żadnych zmian tempa metabolizmu (NICOL i współaut. 1997, OPAZO i współaut. 1999). Jak sugerują NICOL i współaut. (1997) te duże rozbieżności mogą wynikać z faktu, iż wszystkie zwierzęta, u których obserwowano wzrost tempa metabolizmu po podaniu agonistów receptorów adrenergicznych, należą do jednej rodziny kangurowatych (Macropodidae), podczas gdy brak reakcji występował u zwierząt należących do innych rodzin czy rzędów. Istotną przyczyną tych rozbieżności jest też fakt, iż niektórym zwierzętom podawano noradrenalinę będącą niespecyficznym agonistą receptorów adrenergicznych, a innym specyficznych agonistów receptorów $\beta 3$.

Ze względu na brak BAT u większości torbaczy postuluje się istnienie NST w tkance mięśniowej, tym bardziej że pojemność tlenowa mięśni czyli zawartość w nich mitochondriów, wzrastają po aklimacji do zimna (SCHAEFFER i współaut. 2003). Termogeneza ta związana byłaby z krążeniem jonów wapnia w retikulum sarkoplazmatycznym (SR), podobnie jak u ptaków (patrz niżej) albo polegałaby na rozprężeniu fosforylacji oksydacyjnej, tak jak u ssaków łożyskowych. W

tym drugim przypadku, rolę UCP1, które nie występuje u torbaczy, pełniłoby najprawdopodobniej UCP3 i/lub UCP2 (ROSE i współaut. 1999; KABAT i współaut. 2003a, b, 2004). Białka te są homologiczne z białkami rozpręgającymi myszy w 80% – w przypadku UCP3 i blisko 90% w przypadku UCP2 (JASTROCH i współaut. 2004b).

Tak jak u ssaków łożyskowych, tak i u torbaczy termogeneza bezdrzeniowa byłaby zaangażowana nie tylko w obliczu niskiej temperatury otoczenia, ale również podczas wybudzania z torporu. Wiele gatunków torbaczy zdolnych jest do dobowego lub sezonowego odrętwienia, podczas których minimalna temperatura ciała może wynosić nawet 1–2°C (GEISER 1994). Tempo rozgrzewania organizmu jest na poziomie podobnym do rejestrowanego u ssaków łożyskowych (GEISER i BAUDINETTE 1990), ale głównym źródłem ciepła u torbaczy pozostaje termogeneza drzeniowa (OPAZO i współaut. 1999). Być może ze względu na małą wydajność termogeniczną NST torbacze korzystają z pasywnego ogrze-

wania, wykorzystując np. promieniowanie słoneczne (GEISER i współaut. 2002, 2004).

Wydawać by się mogło, iż termogeneza bezdrzeniowa będzie pełniła istotną rolę również u stekowców, ponieważ są one zdolne do zapadania w torpor. Ssaki te, zarówno dziobak (*Ornithorhynchus anatinus*), jak i kolczatka (*Tachyglossus aculeatus*), regulują temperaturę ciała na bardzo niskim poziomie 31–32°C i mają bardzo niskie tempo metabolizmu. Jak dotąd nie stwierdzono u nich występowania ani brunatnej tkanki tłuszczowej ani termogenezy bezdrzeniowej. Wybudzanie z hibernacji u kolczatki może się więc odbywać częściowo pasywnie – na koszt temperatury otoczenia, choć notowane są również przypadki wybudzania spontanicznego, w stałej niskiej temperaturze. W tym przypadku główną rolę przypisuje się jednak termogenezie drzeniowej (AUGEE i współaut. 1970, NICOL i ANDERSEN 2000, BRICE i współaut. 2002).

TERMOGENEZA BEZDRZENIOWA U PTAKÓW

Wiele ptaków spędza przynajmniej część swego życia w warunkach umiarkowanego bądź silnego chłodu, w klimacie umiarkowanym lub arktycznym. Biorąc pod uwagę wysokie tempo metabolizmu i bardzo wysoką temperaturę ciała tych zwierząt można przypuszczać, że nakłady energii na utrzymanie normotermii, tym bardziej pod presją zimna, będą również niezwykle wysokie. Proces zimowej aklimatyzacji ptaków również kierowany jest przez zmiany poziomu melatoniny, tak jak w przypadku ssaków (HELDMAIER i LYNCH 1986, SAARELA i HELDMAIER 1987). W okresie zimowym tempo metabolizmu podstawowego, możliwości produkcji ciepła, a także tolerancja na zimno zwiększają się kilkakrotnie (DAWSON i współaut. 1983). Termogeniczne możliwości ptaków, zwłaszcza z podrodziny łuskaczy (*Carduelinae*) są ogromne; przykładowo w czasie zimy amerykańskie czyże złotawe (*Carduelis tristis*) są w stanie utrzymywać normotermię i wysokie tempo metabolizmu w temperaturze otoczenia –70°C przez 6–8 godzin, podczas gdy w lecie tylko przez godzinę (DAWSON i CAREY 1976). Jednym z częściej badanych ptaków jest piżmówka amerykańska (*Cairina moschata*). Aklimacja tych zwierząt do niskich temperatur otoczenia powoduje obniżenie progu

drżenia, tak jak ma to miejsce w przypadku ssaków. Jednocześnie produkcja ciepła w chwili ekspozycji na zimno utrzymuje się na tym samym lub podniesionym poziomie, co wyraźnie wskazuje na istnienie NST (BICUDO i współaut. 2001).

Ptaki nie posiadają brunatnej tkanki tłuszczowej. Wszystkie komórki tkanki tłuszczowej są dobrze unaczynione, unerwienie tkanki przypomina adipocyty WAT ssaków, zaś liczba mitochondriów jest pośrednia między WAT i BAT. Znajdują się tu także adipocyty wielopęcherzykowe, ale ich termogeniczne możliwości są znikome, ze względu na brak odpowiednich enzymów i UCP1 (SAARELA i współaut. 1989, DENJEAN 1999, DUCHAMP i współaut. 1999). Jednakże w świetle ostatnich dowodów na plastyczność tkanki tłuszczowej, a więc zdolności różnicowania WAT w BAT i odwrotnie (CINTI 2005), nie jest wykluczone, że brunatne adipocyty mogą pojawiać się u ptaków, zwłaszcza tych zimujących na większych szerokościach geograficznych.

Przyczyną poszukiwań termogenezy bezdrzeniowej u ptaków stał się fakt, iż rozprężenie fosforylacji oksydacyjnej może także zachodzić poza komórkami BAT, np. w mitochondriach komórek mięśniowych czy wątroby. Za miejsce NST u tych zwierząt

uznano mięśnie szkieletowe. Mięśnie mogą produkować ciepło na skutek aktywności skurczowej związanej z lokomocją, termogenezy drzeniowej i bezdrzeniowej. Głównym mechanizmem produkcji ciepła u ptaków jest termogeneza drzeniowa, która zostaje uruchomiona, gdy tylko zwierzę znajdzie się w temperaturze niższej od neutralnej. Wysoka pojemność tlenowa mięśni lotu, głównie mięśni piersiowych (łac. *m. pectoralis*) i nadkrcznych (łac. *m. supracoracoideus*) sprawia, że są one również idealnym miejscem dla termogenezy bezdrzeniowej. Tym bardziej, że wzrost aktywności drzeniowej w odpowiedzi na zimno nie wyklucza zachodzenia termogenezy bezdrzeniowej w tych samych mięśniach. Oba mechanizmy produkcji ciepła mogą współistnieć w celu zapewnienia stałej temperatury ciała w warunkach silnego chłodu (BICUDO i współaut. 2002).

Dowody na istnienie NST u ptaków obejmowały takie fakty jak wzrost tempa metabolizmu i stopniowy zanik termogenezy drzeniowej (na rzecz NST) podczas aklimacji do chłodu czy też wzrost tempa metabolizmu u ptaków eksponowanych na zimno, u których zablokowana została termogeneza drzeniowa (MARJONIEMI i HOHTOLA 2000). Z drugiej strony, przeciwnicy istnienia NST podają dowody przeciwne: brak zmian termogenezy drzeniowej i tempa metabolizmu podczas ekspozycji na zimno (MARSH i DAWSON 1989). Pozostaje jednak faktem, iż niektóre ptaki są zdolne do fakultatywnej NST, która zachodzi głównie w mięśniach szkieletowych (DUCHAMP i współaut. 1999, BICUDO i współaut. 2001). Wśród mediatorów tej termogenezy wymienia się glukagon, noradrenalinę i trójiodotyroninę. Glukagon, hormon o silnym działaniu lipolitycznym, w warunkach *in vitro* nie powoduje wprawdzie wzrostu zużycia tlenu przez mięśnie, ale przyczynia się do wzrostu uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych, nasila wazodylatację naczyń krwionośnych zwiększając przepływ krwi przez mięśnie, a także stymuluje uwalnianie endogennej noradrenaliny. Bez wątpliwa hamuje też termogenezę drzeniową i zwiększa tempo metabolizmu ptaków aklimowanych do zimna. Noradrenalina może zwiększać zużycie tlenu przez mięśnie szkieletowe i to w znacznie większym stopniu u zwierząt aklimowanych do zimna niż hodowanych w warunkach termoneutralnych. Hormon tarczycy, trójiodotyronina, której ilość wzrasta na skutek aklimacji do zimna, może współdziałać z glukagonem w celu wywołania efektu termogenicznego (Fi-

LALF-ZEGZOUTI i współaut. 2000, DUCHAMP i współaut. 1999, BICUDO i współaut. 2001).

Mechanizm termogenezy bezdrzeniowej ptaków opierać się może na rozprężeniu fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach mięśni szkieletowych albo też może być związany z krążeniem jonów wapnia w retikulum sarkoplazmatycznym. Czynnikiem rozprężającym fosforylację, podobnie jak u ssaków, byłyby wolne kwasy tłuszczowe, z tym że rolę UCP1 pełniłaby translokaza ATP-ADP (inaczej ANT – translokaza nukleotydów adeninowych) lub białka należące do rodziny UCP (BLOCK 1994, TOYOMIZU i współaut. 2002). Istnienie białka homologicznego do białek rozprężających ssaków stwierdzono niedawno w komórkach mięśniowych (z mięśnia piersiowego) kury bankiwy (*Gallus gallus*), piźmówki amerykańskiej (RAIMBAULT i współaut. 2001) i kolibra śmigacza (*Eupetomena macroura*) (VIANNA i współaut. 2001). Białka te, nazwane avUCP (od ang. avian UCP) lub HmUCP (od ang. hummingbird UCP), podobnie do UCP1 ssaków łożyskowych obniżają mitochondrialny potencjał błonowy, co jest równoznaczne z rozprężeniem fosforylacji oksydacyjnej. UCP ptaków wykazują wysoką zgodność z białkami rodziny UCP ssaków: w przypadku HmUCP jest to: 55, 70 i 72% w stosunku do odpowiednio UCP1, UCP2 i UCP3. Najmniejszy poziom zgodności z białkiem UCP1, które jest niezbędne w NST ssaków łożyskowych nie oznacza wcale, że HmUCP nie bierze udziału w termogenezie ptaków (RAIMBAULT i współaut. 2001, VIANNA i współaut. 2001).

W przypadku kolibrów, istnienie termogenezy bezdrzeniowej byłoby niezwykle istotne. Są to ptaki charakteryzujące się bardzo małymi rozmiarami ciała, niewielkimi zasobami tkanki tłuszczowej i wysokim tempem metabolizmu. Nocą wykorzystują one torpor dobowy w celu zaoszczędzenia energii, zwłaszcza gdy warunki środowiska (np. niższa temperatura otoczenia, deszcz) uniemożliwiają zdobywanie pokarmu. W czasie torporu tempo metabolizmu stanowi 10% wartości rejestrowanych w normotermii, a temperatura ciała obniża się do poziomu 10–15°C. Obok pasywnego ogrzewania i termogenezy drzeniowej, NST zachodząca w mięśniach brałaby udział w wybudzaniu podobnie jak BAT u ssaków łożyskowych (BICUDO i współaut. 2001, 2002; GEISER i współaut. 2004). HmUCP występuje nie tylko w mięśniach, ale też w wątrobie i sercu czy, w mniejszych ilościach, w płucach i nerkach. Zarówno w

mięśniach, jak i w sercu poziom HmUCP mRNA jest znacznie wyższy w czasie torporu niż podczas normotermii, co wskazuje że białko to może grać znaczącą rolę w procesie wybudzania (VIANNA i współaut. 2001).

Termogeneza bezdrzeniowa mogłaby odgrywać również istotną rolę u niewielkiego, około 50-gramowego lelka zimowego (*Phalaenoptilus nuttallii*). Jest to jedyny gatunek ptaków, który w okresie zimowym, gdy temperatura otoczenia obniża się do około 10°C, większość czasu spędza w hibernacji (WOODS i BRIGHAM 2004). Wybierając odpowiednie kryjówki, może on korzystać z pasywnego wybudzania, ale jeśli pozostaje z dala od ciepła słonecznego wybudza się samoistnie, wyłączając na koszt ciepła endogenego (GEISER i współaut. 2004).

Drugi potencjalny mechanizm NST u ptaków – mechanizm termogenezy wapniowej – nie jest do końca wyjaśniony. W to zależne od ATP krążenie wapnia między retikulum sarkoplazmatycznym a cytoplazmą wydają się być zaangażowane wolne kwasy tłuszczowe, które aktywują ten proces (BLOCK 1994). Tym bardziej, że w okresie zimowym wykorzystywane są raczej tłuszcze niż glukoza (MARSH i DAWSON 1982), a więc wzrasta poziom FFA. Ciepło powstawałoby podczas przepływu jonów wapnia z cytoplazmy do światła retikulum sarkoplazmatycznego (wbrew gradientowi stężeń) i odwrotnie. Przenoszenie jonów Ca^{2+} z cytoplazmy do retikulum sarkoplazmatycznego odbywa się za pomocą SR ATP-azy Ca^{2+} i wymaga nakładu energii w postaci ATP. Wiadomo, że zarówno ilość receptorów rianodynowych (RyR, kanały wapniowe SR indukowane stężeniem wap-

nia), jak i enzymu SR ATP-azy Ca^{2+} wzrasta po aklimacji do zimna (BICUDO i współaut. 2001, 2002). Taki sam efekt, tj. wzrost poziomu SR ATP-azy Ca^{2+} , obserwuje się również po podaniu hormonu tarczycy, trójiodotyroniny (REIS i współaut. 2002). Energia chemiczna uwalniana podczas hydrolizy ATP wykorzystywana jest w dwóch trzecich do przenoszenia jonów wapnia wbrew gradientowi stężeń, a jednocześnie jedna trzecia jest rozpraszana jako ciepło. Tym samym, energia chemiczna zostaje zamieniona w osmotyczną, gdyż między SR a cytoplazmą utrzymywany jest wysoki gradient elektrochemiczny jonów Ca^{2+} . Po nagromadzeniu jonów Ca^{2+} w świetle SR następuje odwrócenie reakcji: jony wapniowe wypływają zgodnie z gradientem stężeń z SR do cytoplazmy (również poprzez SR ATP-azę Ca^{2+}), a energia osmotyczna tego procesu jest częściowo wiązana w energię chemiczną ATP (z ADP i P_i), a częściowo rozpraszana w formie ciepła. I to właśnie ciepło, obok ciepła z hydrolizy ATP następującej w celu utrzymania gradientu jonów wapnia, jest źródłem NST (BLOCK 1994, DE MEIS i współaut. 1997, BICUDO i współaut. 2002).

Tak jak termogeneza drzeniowa nie wyklucza istnienia termogenezy bezdrzeniowej w mięśniach szkieletowych, tak też możliwe są różne mechanizmy NST. Przy wystarczająco wysokich zasobach energetycznych ptaki mogłyby polegać na termogenezie związanej z rozprężeniem fosforylacji oksydacyjnej zużywając większe ilości FFA, natomiast termogeneza wapniowa zaangażowana byłaby wówczas, gdy rezerwy energetyczne organizmu ulegałyby obniżeniu.

PODSUMOWANIE

Stalocieplność oznacza większe możliwości ekspansji i życie w różnych środowiskach, często niedostępnych dla zwierząt zmiennocieplnych, ale niesie też ze sobą konieczność dużych wydatków energetycznych na utrzymanie stałej, wysokiej temperatury ciała. Mając w posiadaniu tylko niewielkie rezerwy energetyczne, tak jak dzieje się to w przypadku zwierząt o niewielkich rozmiarach, termogeneza bezdrzeniowa jest ekonomicznym rozwiązaniem. Przy niewielkiej masie ciała zapewnia ona intensywną produkcję ciepła, a ponadto ma ona charakter fakultatywny, czyli może być zaangażowana tylko wtedy, gdy jest potrzebna. Z kolei, duże sezo-

nowe i dobowe różnice w temperaturze otoczenia, jakie naturalnie związane są z klimatem umiarkowanym i arktycznym, sprawiają, że zwierzęta doświadczają czasem krańcowo różnych temperatur. Dzięki temu wykształciły one mechanizmy pozwalające na szybkie dostosowanie się do panujących warunków środowiska.

Pomimo znacznych różnic między gromadami ptaków i ssaków, a także w obrębie samych ssaków, wydaje się iż podstawą NST jest zawsze rozprężenie fosforylacji oksydacyjnej. Białka rozprzegające typu UCP mogłyby być uniwersalnym elementem tego procesu. Są to białka konserwatywne i filoge-

netycznie stare. Wydaje się, że mogą istnieć w całym świecie eukariotycznym; występują bowiem nie tylko u kręgowców, ale i u pierwotniaków, grzybów i roślin, wszędzie mogą brać udział w produkcji ciepła na skutek rozprężenia fosforylacji oksydacyjnej (MURAYAMA i HANDA 2000, BORECKÝ i współaut. 2001, JARMUSZKIEWICZ i współaut. 2001, ROUSSET i współaut. 2004).

Według JASTROCHA i współaut. (2004a) białka te pojawiły się w toku ewolucji na etapie ryb kościstych. Jednakże nie tylko drapieżne tuńczyki i marliny, ale też niektóre rekiny (należące do ryb chrzęstnych) określane są jako endotermiczne. Poza istnieniem sieci cudownej (specyficzny układ włosowatych naczyń krwionośnych), zapewniającej wysoką temperaturę pracującym mięśniom, posiadają one „organy grzewcze”, których rolą jest ogrzewanie mózgu i oczu. Wszystkie te ryby pływają i polują na bardzo dużych głębokościach, a więc odpowiednio wysoka temperatura głowy zapewnia dobre widzenie i sprawne funkcjonowanie mózgu. Jednakże penetracja oceanu na przeróżnych głębokościach sprawia, iż ryby te doświadczają dużych wahań temperatury otoczenia (BLOCK i CAREY 1985, WATANABE 2005). Zdolność do ogrzewania najistotniejszych części ciała wyewoluowała prawdopodobnie wiele milionów lat temu, w czasie, gdy oceany

zaczynały się ochładzać (WATANABE 2005). Organ grzewczy u marlinów to przekształcone zewnętrzne mięśnie oka. Ilość komórek mięśniowych, jaka ulega przekształceniu zależy od zakresu temperatur otoczenia na jaki narażone są ryby: im ten zakres większy tym większy organ grzewczy. Komórki przekształcone w organ grzewczy nie mają praktycznie elementów kurczliwych, a w zamian zawierają zwiększone ilości mitochondriów, stanowiących nawet 63% objętości komórki oraz znacznie powiększone retikulum endoplazmatyczne. Tym samym powierzchnia działania SR ATP-azy Ca^{2+} , a więc termogeneza wapniowa, może ulec zwiększeniu (BLOCK 1994). Dane te wskazują, że różne modele termogenezy bezdrzeniowej mogły wyewoluować niezależnie od siebie, ale jednak zawsze w odpowiedzi na zmiany w środowisku. Nasilająca się stopniowo zmienność sezonowa i dobowa sprawiły, że mechanizmy odpowiedzialne za produkcję ciepła stały się bardzo plastyczne, umożliwiając przetrwanie nawet bardzo niekorzystnych okresów.

Dziękuję prof. Eugenii Tęgowskiej, dr Michałowi S. Wojciechowskiemu, dr Antoniemu Leźnickiemu oraz anonimowemu recenzentowi za wszystkie uwagi i komentarze dotyczące wcześniejszych i obecnej wersji niniejszej pracy.

FACULTATIVE NONSHIVERING THERMOGENESIS IN REGULATION OF BODY TEMPERATURE IN ENDOTHERMS

Summary

Facultative (regulatory) nonshivering thermogenesis (NST) is a very effective way to generate heat, especially in small animals exposed to cold. It is energetically much cheaper response to cold than shivering thermogenesis or the increase in maximum metabolic rate. The thermogenic capacity of NST undergoes seasonal changes, being the highest in winter and the lowest in summer. The main cues for seasonal improvement of the capacity for NST are short photoperiod and low ambient temperature. However, not only seasonal but also daily variations in the NST capacity are possible. The latter depend on the circadian rhythm of body temperature.

The NST is very important for heterotherms since it plays a fundamental role during the arousal from torpor (daily or seasonal), allowing for rapid elevation of body temperature. In placental mammals, the major source of NST is the brown adipose tissue (BAT). Thermogenic capacity of BAT depends on the species, the ability to enter torpor, photoperiodic and thermal history of animals and ambient temperature. The mechanism of NST in BAT requires a

special and unique feature of BAT mitochondria, i.e. the presence of the uncoupling protein UCP1, that uncouples – under the control of fatty acids – oxidative phosphorylation from ATP synthesis.

Nevertheless, not only placental mammals but also marsupials and birds are able to increase heat production by means of NST. They need extra heat to maintain a constant body temperature in the cold or during arousal from torpor. However, most of these animals lack functional BAT (it was found only in a few species of marsupials) and their mechanism(s) of NST is (are) entirely different. NST here is attributable to skeletal muscles and may involve other members of the UCP family, like UCP2 or UCP3 or avian UCPS. Another possible mechanisms are based on the translocation of Ca^{2+} between the lumen of sarcoplasmic reticulum (SR) and the cytosol, mediated by the SR Ca^{2+} -ATPase. The energy derived from a Ca^{2+} gradient may be converted into heat.

Independently of BAT- or muscle-origin, NST is an important source of heat in the face of cold. Different mechanisms could evolve concomitantly

as a response to changes in the environment, mainly due to a decrease in ambient temperature. Both, seasonal and daily changes in the capacity of NST

reflect different demands for heat dependently on the time of the year and time of day.

LITERATURA

- ASCHOFF J., 1981. *Thermal conductance in mammals and birds: its dependence on body size and circadian phase*. Comp. Biochem. Physiol. 69A, 611-619.
- AUGEE M. L., EALEY E. M. H., SPENCER H., 1970. *Biotelemetric studies of temperature regulation and torpor in the echidna, Tachyglossus aculeatus*. J. Mammal. 51, 561-570.
- BAO W.-D., WANG D.-H., WANG Z.-W., 2002. *Nonshivering thermogenesis in four rodent species from kubaqi desert, Inner Mongolia*. China Folia Zool. 52 (Suppl. 1), 9-13.
- BARGER J. L., BARNES B. M., BOYER B. B., 2006. *Regulation of UCP1 and UCP3 in arctic ground squirrels and relation with mitochondrial proton leak*. J. Appl. Physiol. 101, 339-347.
- BARNES B. M., 1989. *Freeze avoidance in a mammal: body temperatures below 0°C in an arctic hibernator*. Science 244, 1593-1595.
- BICUDO J. E. P. W., VIANNA C. R., CHAURI-BERLINCK J. G., 2001. *Thermogenesis in birds*. BioScience Rep. 21, 181-188.
- BICUDO J. E. P. W., BIANCO A. C., VIANNA C. R., 2002. *Adaptive thermogenesis in hummingbirds*. J. Exp. Biol. 205, 2267-2273.
- BLOCK B. A., 1994. *Thermogenesis in muscle*. Annu. Rev. Physiol. 56, 537-577.
- BLOCK B. A., CAREY F. G., 1985. *Warm brain and eye temperatures in sharks*. J. Comp. Physiol. B 156, 229-236.
- BORECKÝ J., MAIA I. G., ARRUDA P., 2001. *Mitochondrial uncoupling protein in mammals and plants*. BioScience Rep. 21, 201-212.
- BOWERS R. R., GETTYS T. W., PRPIC V., HARRIS R. B. S., BARTNESS T. J., 2005. *Short photoperiod increases adipocyte sensitivity to noradrenergic stimulation in Siberian hamsters*. Am. J. Physiol. 288, R1354-R1360.
- BRACK V. Jr., TWENTE J. W., 1985. *The duration of the period of hibernation of three species of vesperilionid bats. I. Field studies*. Can. J. Zool. 63, 2952-2954.
- BRICE P. H., GRIGG G. C., BEARD L. A., DONOVAN J. A., 2002. *Patterns of activity and inactivity in echidnas (Tachyglossus aculeatus) free-ranging in a hot dry climate: correlates with ambient temperature, time of day and season*. Aust. J. Zool. 50, 461-475.
- BUKOWIECKI L., COLLET A. J., FOLLEA N., GUAY G., JAHJAH L., 1982. *Brown adipose tissue hyperplasia: a fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia*. Am. J. Physiol. 242, E353-E359.
- CANNON B., GOLOZOUBOVA V., MATTHIAS A., OHLSON K. E., JACOBSSON A., NEDERDAARD J., 2000. *Is there a life in the cold without UCP1? uncoupling proteins and thermoregulatory thermogenesis*. [W:] *Life in the Cold. Eleventh International Hibernation Symposium*. HELDMAIER G., KLINGENSPOR M. (red.). Springer Verlag, 387-400.
- CANNON B., NEDERDAARD J., 2004. *Brown adipose tissue: function and physiological significance*. Physiol. Rev. 84, 277-359.
- CHEN X.-M., HOSONO T., YODA T., FUKUDA Y., KANOSUE K., 1998. *Efferent projection from the preoptic area from the control of non-shivering thermogenesis in rats*. J. Physiol. 512.3, 883-892.
- CINTI S., 2005. *The adipose organ*. Prostag., Leukotr. Ess. 73, 9-15.
- DAWSON W. R., CAREY C., 1976. *Seasonal acclimatization to temperature in cardueline finches I. Insulative and metabolic adjustments*. J. Comp. Physiol. B 112, 317-333.
- DAWSON W., MARSH R. L., YACOE M. E., 1983. *Metabolic adjustments of small passerine birds for migration and cold*. Am. J. Physiol. 245, R755-R767.
- DE MEIS L., BIANCONI M. L., SUZANO V. A., 1997. *Control of energy fluxes by the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-atpase: ATP hydrolysis, ATP synthesis and heat production*. FEBS Lett. 406, 201-204.
- DENJEAN F., LACHUER J., COHEN-ADAD F., BARRÉ H., DUCHAMP C., 1999. *Are the mammalian-like uncoupling proteins 1 and 2 expressed in cold-acclimated muscovy ducklings?* Ornis Fennica 76, 167-175.
- DIDOW L. A., HAYWARD J. S., 1969. *Seasonal variations in the mass and composition of brown adipose tissue in the meadow vole, Microtus pennsylvanicus*. Can. J. Zool. 47, 547-555.
- DUCHAMP C., MARMONIER F., DENJEAN F., LACHUER J., ELDERSHAW T. P. D., ROUANET J.-L., MORALES A., MEISTER R., BÉNISTANT C., ROUSSEL D., BARRÉ H., 1999. *Regulatory, cellular and molecular aspects of avian nonshivering thermogenesis*. Ornis Fennica 76, 151-165.
- ERLANSOON-ALBERTSSON C., 2003. *The role of uncoupling proteins in the regulation of metabolism*. Acta Physiol. Scand. 178, 405-412.
- FILALI-ZEGZOUTI Y., ABDELMELEK H., ROUANET J. L., COTTE-EMARD J. M., PEQUIGNOT J. M., BARRÉ H., 2000. *Involvement of the catecholaminergic system in glucagon-induced thermogenesis in muscovy ducklings (Cairina moschata)*. Eur. J. Physiol. 441, 275-280.
- FOSTER D. O., 1985. *Participation of alpha-adrenoreceptors in brown adipose tissue thermogenesis in vivo*. Int. J. Obes. 9 (Suppl. 2), 25-29.
- FOSTER D. O., FRYDMAN M. L., 1978. *Nonshivering thermogenesis in rat. II. Measurement of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 56, 110-122.
- GEISER F., 1994. *Hibernation and daily torpor in marsupials: a review*. Aust. J. Zool. 42, 1-16.
- GEISER F., BAUDINETTE R. V., 1990. *The relationship between body mass and rate of rewarming from hibernation and daily torpor in mammals*. J. Exp. Biol. 159, 349-359.
- GEISER F., GOODSHIP N., PAVEY C. R., 2002. *Was basking important in the evolution of mammalian endothermy?* Naturwissenschaften 89, 412-414.
- GEISER F., DRURY R. L., MCALLAN B. M., WANG D.-H., 2003. *Effects of temperature acclimation on maximum heat production, thermal tolerance, and torpor in a marsupial*. J. Comp. Physiol. B. 173, 437-442.
- GEISER F., DRURY R. L., KÖRTNER G., TURBILL C., PAVEY C. R., BRIGHAM M., 2004. *Passive rewarming from torpor in mammals and birds: energetic, ecological and evolutionary implications*. [W:] *Life in the Cold: Evolution, Mechanisms, Adaptation, and Application. Twelfth International Hibernation Symposium*. BARNES B. M., CAREY H.

- V. (red.). Biological papers of the University of Alaska, Fairbanks, 27, 51-62.
- GĘBCZYŃSKI A. K., TAYLOR J. R. E., 2004. *Daily variations in body temperature and maximum non-shivering thermogenesis in two species of small rodents*. J. Therm. Biol. 29, 123-131.
- GIACOBINO J. P., 2001. *Uncoupling protein 3 biological activity*. Biochem. Soc. T. 29, 774-777.
- HAIM A., YAHAV S., 1982. *Non-shivering thermogenesis in winter-acclimatized and in long-scotophase and cold-acclimated Apodemus mystacinus (Rodentia)*. J. Therm. Biol. 7, 193-195.
- HAIM A., ZISAPEL N., 1999. *Daily rhythms of nonshivering thermogenesis in common spiny mice *Acomys cahirinus* under short and long photoperiods*. J. Therm. Biol. 24, 455-459.
- HAIM A., MCDEVITT R. M., SPEAKMAN J. R., 1995. *Daily variations in the response of wood mice *Apodemus sylvaticus* to noradrenaline*. J. Exp. Biol. 198, 561-565.
- HASHIMOTO M., GAO B., KIKUCHI-UTSUMI K., OHINATA H., OSBORNE P. G., 2002. *Arousal from hibernation and BAT thermogenesis against cold: central mechanism and molecular basis*. J. Therm. Biol. 27, 503-515.
- HAYWARD J. S., LYMAN C. P., 1967. *Nonshivering heat production during arousal from hibernation and evidence for the contribution of brown fat*. [W:] *Mammalian hibernation III*. FISHER K. C., DAWE A. R., LYMAN C. P., SCHÖNBAUM E., SOUTH F. E. (red.). Olivier and Boyd, Edinburgh and London, 346-355.
- HELDMAIER G., LYNCH G. R., 1986. *Pineal involvement in thermoregulation and acclimatization*. Pineal Res. Rev. 4, 97-139.
- HELDMAIER G., STEINLECHNER S., RAFAEL J., VSIANSKY P., 1981. *Photoperiodic control and effects of melatonin on nonshivering thermogenesis and brown adipose tissue*. Science 212, 917-919.
- HELDMAIER G., BÖCKLER H., BUCHBERGER A., LYNCH G. R., PUCHALSKI W., STEINLECHNER S., WIESINGER H., 1985. *Seasonal acclimation and thermogenesis*. [W:] *Circulation, Respiration, and Metabolism*. GILLES R. (red.). Springer-Verlag, Berlin, 490-501.
- HELDMAIER G., KLAUS S., WIESINGER H., FRIEDRICH U., WENZEL M., 1989. *Cold acclimation and thermogenesis*. [W:] *Living in the Cold II*. MALAN A., CANGUILHEM B. (red.). J. Libbey Eurotext Ltd., 347-358.
- HIMMS-HAGEN J., 1984. *Thermogenesis in brown adipose tissue as an energy buffer. Implications for obesity*. New Engl. J. Med. 311, 1549-1558.
- HIMMS-HAGEN J., HARPER M.-E., 2001. *Physiological role of UCP3 may be export of fatty acids from mitochondria when fatty acid oxidation predominates: an hypothesis*. Exp. Biol. Med. 226, 78-84.
- HOPE P. J., PYLE D., DANIELS C. B., CHAPMAN I., HOROWITZ M., MORLEY J. E., TRAYHURN P., KUMARATILAKE J., WITTERT G., 1997. *Identification of brown fat and mechanisms for energy balance in the marsupials, *Sminthopsis crassicaudata**. Am. J. Physiol. 273, R161-R167.
- JANSKÝ L., 1973. *Non-shivering thermogenesis and its thermoregulatory significance*. Biol. Rev. 48, 85-132.
- JARMUSZKIEWICZ W., SLUSE-GOFFART C. M., VERCESI A. E., SLUSE F. E., 2001. *Alternative oxidase and uncoupling protein: thermogenesis versus cell energy balance*. BioScience Rep. 21, 213-222.
- JASTROCH M., STÖHR S., WITHERS K., KLINGENSPOR M., 2004a. *A quest for the origin of mammalian uncoupling proteins*. [W:] *Life in the Cold: Evolution, Mechanisms, Adaptation, and Application. Twelfth International Hibernation Symposium*. BARNES B. M., CAREY H. V. (red.). Biological papers of the University of Alaska, Fairbanks, 27, 417-426.
- JASTROCH M., WITHERS K., KLINGENSPOR M., 2004b. *Uncoupling protein 2 and 3 in marsupials: identification, phylogeny, and gene expression in response to cold and fasting in *Antechinus flavipes**. Physiol. Genomics 17, 130-139.
- JEFIMOW M., MASUDA A., OISHI T., 2000. *Daily rhythm of the response to noradrenaline in Djungarian hamsters acclimated to cold and short photoperiod*. Biol. Rhythm Res. 31, 545-558.
- JEFIMOW M., WOJCIECHOWSKI M., TĘGOWSKA E., 2003. *Daily variations in the influence of noradrenaline on preferred ambient temperature of the Siberian hamsters*. Comp. Biochem. Physiol. A 134, 717-726.
- JEFIMOW M., WOJCIECHOWSKI M., TĘGOWSKA E., 2004. *Seasonal and daily changes in the capacity for nonshivering thermogenesis in the golden hamsters housed under semi-natural conditions*. Comp. Biochem. Physiol. A 137, 297-309.
- KABAT A. P., ROSE R. W., HARRIS J., WEST A. K., 2003a. *Molecular identification of uncoupling proteins (UCP2 and UCP3) and absence of UCP1 in the marsupial *Tasmanian bettong, Bettongia gaimardi**. Comp. Biochem. Physiol. B 134, 71-77.
- KABAT A. P., ROSE R. W., WEST A. K., 2003b. *Non-shivering thermogenesis in a carnivorous marsupial, *Sarcophilus harrisii*, in the absence of UCP1*. J. Therm. Biol. 28, 413-420.
- KABAT A. P., ROSE R. W., WEST A. K., 2004. *Molecular identification of uncoupling proteins 2 and 3 in a carnivorous marsupial, the Tasmanian devil (*Sarcophilus harrisii*)*. Physiol. Biochem. Zool. 77, 109-115.
- KLINGENSPOR M., EBBINGHAUS C., HÜLSHORST G., STÖHR S., SPIEGELHALTER F., HAAS K., HELDMAIER G., 1996. *Multiple regulatory steps are involved in the control of lipoprotein lipase activity in brown adipose tissue*. J. Lipid Res. 37, 1685-1695.
- KRONFELD N., ZISAPEL N., HAIM A., 1994. *Diurnal variations in the response of golden spiny mice (*Acomys russatus*) to noradrenaline injection*. [W:] *Thermal Balance in Health and Disease. Advances in Pharmacological Sciences*. ZEISBERGER E., SCHONBAUM E., LOMAX P. (red.). Birkhäuser Verlag, 185-189.
- LAFONTAN M., BERLAN M., 1993. *Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function*. J. Lipid Res. 34, 1057-1091.
- LI X.-S., WANG D.-H., 2005. *Regulation of body weight and thermogenesis in seasonally acclimatized brandt's voles (*Microtus brandti*)*. Horm. Behav. 48, 321-328.
- LIEBIG M., VON PRAUN C., HELDMAIER G., KLINGENSPOR M., 2004. *Absence of UCP3 in brown adipose tissue does not impair nonshivering thermogenesis*. Physiol. Biochem. Zool. 77, 116-126.
- LOUDON A., ROTHWELL N., STOCK M., 1985. *Brown fat, thermogenesis and physiological birth in a marsupial*. Comp. Biochem. Physiol. 81A, 815-819.
- LYMAN C. P., 1982. *Mechanisms of arousal*. [W:] *Hibernation and Torpor in Mammals and Birds*. LYMAN C. P., WILLIS J. S., MALAN A., WANG L. C. H. (red.). Academic Press Inc., New York, 104-123.
- MALAN A., 1989. *pH as a control factor of cell function in hibernation: the case of brown adipose tissue thermogenesis*. [W:] *Living in the Cold II*. MALAN A., CANGUILHEM B. (red.). J. Libbey Eurotext Ltd., 333-341.
- MARJONIEMI K., HOHTOLA E., 2000. *Does cold acclimation induce nonshivering thermogenesis in juvenile birds? Experiments with Pekin ducklings and Japanese quail chicks*. J. Comp. Physiol. B 170, 537-543.

- MARSH R. L., DAWSON W., 1982. *Substrate metabolism in seasonally acclimatized american goldfinches*. Am. J. Physiol. 242, R563-R569.
- MARSH R. L., DAWSON W., 1989. *Avian adjustments to cold*. [W:] *Advances in Comparative and Environmental Physiology 4*. WANG L. C. H. (red.). Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 205-253.
- MAY E.L., 2003. *Effects of cold acclimation on shivering intensity in the kowari (Dasyuroides byrnei), a dasyurid marsupial*. J. Therm. Biol. 28, 477-487.
- MENAB B. K., 2002. *The physiological ecology of vertebrates. A view from energetics*. Cornell University Press.
- MERRITT J. F., ZEGERS D. A., ROSE L. R., 2001. *Seasonal thermogenesis of northern flying squirrels (Glaucomys volans)*. J. Mammal. 82, 51-64.
- MILLS E. M., BANKS M. L., SPRAGUE J. E., FINKEL T., 2003. *Pharmacology: uncoupling the agony from ecstasy*. Nature 426, 403-404.
- MOHELL N., 1984. *Alpha₁-adrenergic receptors in brown adipose tissue. Thermogenic significance and mode of action*. Rozprawa doktorska, University of Stockholm.
- MOHELL N., CONNOLLY E., NEDERGAARD J., 1987. *Distinct between mechanisms underlying α_1 - and β -adrenergic respiratory stimulation in brown fat cells*. Am. J. Physiol. 253, C301-C308.
- MOSKIN M. P., NOVIKOV E. A., PETROVSKI D. V., 2001. *Seasonal changes of thermoregulation in the mole vole Ellobius talpinus*. Physiol. Biochem. Zool. 74, 869-875.
- MURAYAMA S., HANDA H., 2000. *Isolation and characterization of cDNAs encoding mitochondrial uncoupling proteins in wheat: wheat UCP genes are not regulated by low temperature*. Mol. Gen. Genet. 264, 112-118.
- MUZZIN P., 2002. *The uncoupling proteins*. Ann. Endocrinol. 63, 106-110.
- NEDERGAARD J., CANNON B., 1987. *Apparent masking of [³H]GDP binding in rat brown-fat mitochondria is due to mitochondrial swelling*. Eur. J. Biochem. 164, 681-686.
- NEDERGAARD J., HERRON D., JACOBSSON A., REHNMARK S., CANNON B., 1995. *Norepinephrine as a morphogen?: Its unique interaction with brown adipose tissue*. Int. J. Dev. Biol. 39, 827-837.
- NEDERGAARD J., MATTHIAS A., GOLOZOUBOVA V., JACOBSSON A., CANNON B., 1999. *UCP1: the original uncoupling protein-and perhaps the only one?* J. Bioenerg. Biomemb. 31, 475-491.
- NEDERGAARD J., GOLOZOUBOVA V., MATTHIAS A., ASADI A., JACOBSSON A., CANNON B., 2001. *UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency*. Biochim. Biophys. Acta 1504, 82-106.
- NEDERGAARD J., GOLOZOUBOVA V., CANNON B., 2004. *Brown-fat-derived and thyroid-hormone thermogenesis: mechanisms and interaction*. [W:] *Life in the Cold: Evolution, Mechanisms, Adaptation, and Application. Twelfth International Hibernation Symposium*. BARNES B. M., CAREY H. V. (red.). Biological papers of the University of Alaska, Fairbanks, 27, 427-440.
- NESPOLO R. F., BACIGALUPE L. D., SABAT P., BOZINOVIC F., 2002. *Interplay among energy metabolism, organ mass and digestive enzyme activity in the mouse-opossum Thylamys elegans, the role of thermal acclimation*. J. Exp. Biol. 205, 2697-2703.
- NICOL S. C., ANDERSEN N. A., 2000. *Patterns of hibernation of echidnas in tasmania*. [W:] *Life in the Cold. Eleventh International Hibernation Symposium*. HELDMAIER G., KLINGENSPOR M. (red.). Springer Verlag, 21-28.
- NICOL S. C., PAVLIDES D., ANDERSEN N. A., 1997. *Non-shivering thermogenesis in marsupials: absence of thermogenic response to β_3 -adrenergic agonists*. Comp. Biochem. Physiol. 117A, 399-405.
- OPAZO J. C., NESPOLO R. F., BOZINOVIC F., 1999. *Arousal from torpor in the chilean mouse-opossum (Thalamys elegans): does non-shivering thermogenesis play a role?* Comp. Biochem. Physiol. A 123, 393-397.
- RAFAEL J., VSIANSKY P., HELDMAIER G., 1985a. *Seasonal adaptation of brown adipose tissue in the Djungarian hamster*. J. Comp. Physiol. B. 155, 521-528.
- RAFAEL J., VSIANSKY P., HELDMAIER G., 1985b. *Increased contribution of brown adipose tissue to nonshivering thermogenesis in the Djungarian hamster during cold-adaptation*. J. Comp. Physiol. B. 155, 712-722.
- RAIMBAULT S., DRIDI S., DENJEAN F., LACHUER J., COUPLAN E., BOUILLAUD F., BORDAS A., DUCHAMP C., TAOUIS M., RICQUIER D., 2001. *An uncoupling protein homologue putatively involved in facultative musce thermogenesis in birds*. Biochem. J. 353, 441-444.
- RAUCH J. C., BEATTY D. D., 1975. *Comparison of regional blood distribution in Eptesicus fuscus (big brown bat) during torpor (summer), hibernation (winter), and arousal*. Can. J. Zool. 53, 207-214.
- REDLIN U., NUSSLERIN B., SCHMIDT I., 1992. *Circadian changes of brown adipose tissue thermogenesis in juvenile rats*. Am. J. Physiol. 262, R504-R508.
- REIS M., FARAGE M., DE MEIS L., 2002. *Thermogenesis and energy expenditure: control of heat production by the Ca²⁺-ATPase of fast and slow muscles*. Mol. Membr. Biol. 19, 301-310.
- ROSE R. W., IKONOMOPOLOU M.P., 2005. *Shivering and non-shivering thermogenesis in a marsupial, the eastern barred bandicoot (Perameles gunnii)*. J. Therm. Biol. 30, 85-92.
- ROSE R. W., WEST A. K., YE J.-M., MCCORMACK G. H., COLQUHOUN E. Q., 1999. *Nonshivering thermogenesis in a marsupial (the Tasmanian bet-tong Bettongia gaimardi) is not attributable to brown adipose tissue*. Physiol. Biochem. Zool. 72, 699-704.
- ROUSSET S., ALVES-GUERRA M.-C., MOZO J., MIROUX B., CASSARD-DOULCIER A.-A., BOUILLAUD F., RICQUIER D., 2004. *The biology of mitochondrial uncoupling proteins*. Diabetes 53 (Suppl. 1), S130-S135.
- SAARELA S., HELDMAIER G., 1987. *Effect of photoperiod and melatonin on cold resistance, thermoregulation and shivering/nonshivering thermogenesis in Japanese quail*. J. Comp. Physiol. B 157, 625-633.
- SAARELA S., REITER R. J., 1994. *Function of melatonin in thermoregulatory processes*. Life Sci. 5, 295-311.
- SAARELA S., HISSA R., PYÖRNILÄ A., HARJULA R., OJANEN M., ORELL M., 1989. *Do birds possess brown adipose tissue?* Comp. Biochem. Physiol. 92A, 219-228.
- SCHAEFFER P. J., VILLARIN J. J., LINDSTEDT S. L., 2003. *Chronic cold exposure increases skeletal muscle oxidative structure and function in Monodelphis domestica, a marsupial lacking brown adipose tissue*. Physiol. Biochem. Zool. 76, 877-887.
- SCHRAUWEN P., HOEKS J., SCHAART G., KORNIPIES E., BINAS B., VAN DE VUSSE G. J., VAN BILSEN M., LUIKEN J. J. F. P., COORT S. L. M., GLATZ J. F. C., SARIS W. H. M., HESSELINK M. K. C., 2003. *Uncoupling protein 3 as a mitochondrial fatty acid anion exporter*. FASEB 17, 2272-2274.

- SKULACHEV V. P., 2001. *Barbara Cannon's data on the UCP1-ablated mice: „non-canonical“ point of view*. *BioScience Rep.* 21, 189-194.
- SMITH B. K., DAWSON T. J., 1984. *Effect of cold and warm acclimation on the thermal balance of a marsupial *Dasyuroides byrnei**. [W:] *Thermal Physiology*. HALES J. R. S. (red.). Raven Press, New York, 475-478.
- STARKE K., 1989. *Presynaptic autoregulation: does it play role?* *News in Physiol. Sci.* 4, 1-4.
- STRYER L., 2003. *Biochemia*. PWN Warszawa.
- TOYOMIZU M., UEDA M., SATO S., SEKI Y., SATO K., AKIBA Y., 2002. *Cold-induced mitochondrial uncoupling and expression of chicken UCP and ant mRNA in chicken skeletal muscle*. *FEBS Lett.* 529, 313-318.
- TWENTE J. W., TWENTE J., BRACK V., Jr., 1985. *The duration of the period of hibernation of three species of vespertilionid bats. II. Laboratory studies*. *Can. J. Zool.* 63, 2955-2961.
- VIANNA C. R., HAGEN T., ZHANG C.-Y., BACHMAN E., BOSS O., GEREKEN B., MORISCOT A. S., LOWELL B. B., BICUDO J. E. P. W., BIANCO A. C., 2001. *Cloning and functional characterization of an uncoupling protein homolog in hummingbirds*. *Physiol. Genomics* 5, 137-145.
- WANG D., SUN R., WANG Z., LIU J., 1999. *Effects of temperature and photoperiod on thermogenesis in plateau pikas (*Ochotona curzoniae*) and root voles (*Microtus oeconomus*)*. *J. Comp. Physiol. B* 169, 77-83.
- WATANABE M. E., 2005. *Generating heat: new twist in the evolution of endothermy*. *BioScience* 55, 470-475.
- WATTS R. H., REFINETTI R., 1996. *Circadian modulation of cold-induced thermogenesis in the golden hamster*. *Biol. Rhythm Res.* 27, 87-94.
- WOJCIECHOWSKI M. S., 2002. *Strategie adaptacyjne nietoperzy heterotermicznych na przykładzie nocka dużego *Myotis myotis* (Borkhausen, 1797) i nocka rudego *Myotis daubentonii* (Kuhl, 1817)*. Rozprawa doktorska. Uniwersytet M. Kopernika.
- WOODS C. P., BRIGHAM M., 2004. *The avian enigma: „hibernation“ by common poorwills (*Phalaenoptilus nuttalli*)*. [W:] *Life in the Cold: Evolution, Mechanisms, Adaptation, and Application. Twelfth International Hibernation Symposium*. BARNES B. M., CAREY H. V. (red.). Biological papers of the University of Alaska, Fairbanks, 27, 231-240.
- YE J. M., EDWARDS S. J., ROSE R. W., STEEN J. T., CLARK M. G., COLQUHOUN E. Q., 1996. *Alpha-adrenergic stimulation of thermogenesis in a rat kangaroo (*Marsupialia, Bettongia gaimardi*)*. *Am. J. Physiol.* 271, R586-R592.