

Braunes Fett – Beiges Fett

Quellen

[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28]

Inhalt

INHALT	1
1 EINLEITUNG	3
2 MOLEKULARBIOLOGISCHER SCHWERPUNKT	4
3 SIGNALWEGE UND EPIGENETISCHE REGULATION	5
4 WAS IST BRAUNES FETT	6
4.1 Charakteristika	6
4.2 Funktion	6
4.3 Bedeutung	6
4.4 Nutzen von braunem Fett	6
4.4.1 Thermoregulation	6
4.4.2 Stoffwechselgesundheit	6
4.4.3 Endokrine Funktion	7
4.5 Besonderheiten von braunem Fett	7
4.5.1 Lokalisation beim Menschen	7
4.5.2 Aktivierung	7
4.6 „Beiges“ Fett	7
4.7 Klinische und therapeutische Relevanz	7
5 UNTERSCHIED BRAUNES UND BEIGES FETT	8
5.1 Kurzdefinition	8
5.2 Zelluläre und molekulare Unterschiede	9
5.2.1 3.1 Zellstruktur	9
5.2.2 Entwicklungsbiologie	9
5.2.3 Funktionelle Unterschiede	9
5.3 Schema: Braunes Fett vs. Beiges Fett	10
5.3.1 Braunes Fettgewebe (BAT)	10
5.3.2 → Beiges Fettgewebe (Beige / Brite)	10
5.3.3 Weisses Fettgewebe (zum Vergleich)	10
6 MOLEKULARE REGULATION BRAUNER UND BEIGER ADIPOZYTEN	11
7 SCHLÜSSELPROTEIN: UCP1	13
7.1 Normale Situation (ohne UCP1)	13
7.2 Mit UCP1 (braunes / beiges Fett)	13
7.3 Wichtige Eigenschaften von UCP1	14
7.4 Physiologische Bedeutung	14
7.5 UCP1 – alle 3 Ebenen (Struktur · Signalweg · Therapie-Bezug)	15
7.5.1 Struktur	15
7.5.2 Akute Aktivierung (Minuten) von UCP1	22
7.5.3 Chronische Anpassung (Stunden–Tage) von UCP1	22
7.5.4 Browning (weiss → beige)	22
7.6 Therapie-Bezug	23
7.6.1 Klinisch-therapeutischer Bezug (GLP-1 / Tirzepatid etc.)	23

7.6.2	Tirzepatid (GIP/GLP-1) – Einordnung.....	23
7.6.3	Warum UCP1 trotzdem klinisch spannend bleibt.....	23
7.7	Merksätze	23
8	TABELLEN UND ABBILDUNGEN.....	24
9	LITERATUR	25

1 Einleitung

Das Fettgewebe wurde lange Zeit primär als passiver Energiespeicher betrachtet. In den vergangenen Jahrzehnten hat sich jedoch das Verständnis seiner biologischen Funktion grundlegend gewandelt. Heute gilt es als hochaktives endokrines Organ, das eine zentrale Rolle im Energiehaushalt, im Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie in der Thermoregulation spielt. Besonders im Fokus der aktuellen Forschung stehen dabei unterschiedliche funktionelle Subtypen des Fettgewebes, insbesondere braunes und beiges Fett.

Braunes Fettgewebe (Brown Adipose Tissue, BAT) zeichnet sich durch eine hohe Mitochondriendichte und die Expression des *Entkopplungsproteins 1 (UCP1)* aus. Diese Besonderheiten ermöglichen die sogenannte nicht-zitternde Thermogenese, bei der chemische Energie in Form von Wärme freigesetzt wird.

Im Gegensatz dazu dient weisses Fettgewebe (White Adipose Tissue, WAT) primär der Energiespeicherung.

Beiges Fettgewebe beschreibt eine Population thermogener Adipozyten innerhalb des weissen Fettdepots, die unter bestimmten physiologischen oder pathophysiologischen Bedingungen – etwa durch Kältereize oder hormonelle Stimuli – eine BAT-ähnliche Funktion annehmen können. Dieser Prozess wird als „Browning“ bezeichnet.

Die Entdeckung metabolisch aktiven braunen und beigen Fettgewebes beim erwachsenen Menschen hat das wissenschaftliche Interesse erheblich verstärkt. Insbesondere im Kontext der steigenden Prävalenz von Adipositas und metabolischen Erkrankungen wird das Potenzial dieser Gewebeformen als therapeutischer Ansatz intensiv untersucht. Ziel dieser Arbeit ist es, die strukturellen, molekularen und funktionellen Unterschiede zwischen braunem und beigem Fett darzustellen sowie deren Bedeutung für den Energie- und Stoffwechsel zu analysieren.

2 Molekularbiologischer Schwerpunkt

Adipozyten sind hochspezialisierte Zellen, deren funktionelle Diversität sich in unterschiedlichen Fettgewebstypen manifestiert. Neben dem primär energiespeichernden weissen Fettgewebe existieren thermogen aktive Fettzelltypen, die eine zentrale Rolle in der Regulation des Energiehaushalts übernehmen. Insbesondere braunes und beiges Fettgewebe stehen aufgrund ihrer metabolischen Eigenschaften im Fokus molekularbiologischer und translationaler Forschung.

Braunes Fettgewebe (Brown Adipose Tissue, BAT) ist durch multilokuläre Lipidtröpfchen, eine hohe Mitochondriendichte und eine ausgeprägte Expression des mitochondrialen Entkopplungsproteins 1 (UCP1) charakterisiert. UCP1 vermittelt die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, indem es den Protonengradienten über der inneren Mitochondrienmembran dissipiert und so die ATP-Synthese zugunsten von Wärmeproduktion reduziert. Diese Form der nicht-zitternden Thermogenese wird wesentlich durch sympathische Aktivierung und β -adrenerge Signaltransduktion reguliert. Auf transkriptioneller Ebene sind Faktoren wie PRDM16, PGC-1 α sowie PPAR γ entscheidend an der Differenzierung und Funktion brauner Adipozyten beteiligt.

Beige Adipozyten entstehen innerhalb weisser Fettdepots durch einen induzierbaren Reprogrammierungsprozess („Browning“ oder „Beiging“), der durch Umweltfaktoren wie Kälteexposition, körperliche Aktivität oder bestimmte endokrine Signale ausgelöst wird. Molekular ist dieser Prozess mit einer Induktion thermogener Genprogramme, einer erhöhten mitochondrialen Biogenese sowie einer Umstrukturierung des zellulären Energiestoffwechsels verbunden. Beige Zellen weisen eine phänotypische Plastizität auf und können je nach Stimulus zwischen einem energie-speichernden und einem energie-verbrauchenden Zustand wechseln. Die zugrunde liegenden epigenetischen Mechanismen, Signaltransduktionswege und Zellherkunftsmodelle sind Gegenstand intensiver Forschung.

Vor dem Hintergrund der weltweit zunehmenden Prävalenz von Adipositas und metabolischen Syndromen rückt das Verständnis der molekularen Determinanten thermogener Fettzelltypen zunehmend in den Mittelpunkt. Die gezielte Modulation brauner und beiger Adipozyten könnte perspektivisch neue therapeutische Strategien zur Beeinflussung des Energieverbrauchs und der metabolischen Homöostase eröffnen. Ziel dieser Arbeit ist es, die molekularen Grundlagen, Differenzierungsmechanismen und funktionellen Eigenschaften von braunem und beigem Fettgewebe systematisch darzustellen und kritisch zu diskutieren.

3 Signalwege und epigenetische Regulation

Die funktionelle Diversität des Fettgewebes beruht auf hochregulierten molekularen Programmen, die Differenzierung, metabolische Aktivität und Plastizität von Adipozyten steuern. Neben dem klassischen weissen Fettgewebe existieren thermogen aktive Fettzelltypen – braune und beige Adipozyten –, deren Fähigkeit zur dissipativen Energieumwandlung massgeblich durch spezialisierte Signalwege und epigenetische Mechanismen kontrolliert wird. Ein vertieftes Verständnis dieser Regulationsnetzwerke ist zentral für die Entwicklung metabolischer Interventionsstrategien.

Die Aktivierung brauner Adipozyten erfolgt primär über das sympathische Nervensystem. Noradrenalin bindet an β 3-adrenerge Rezeptoren und induziert eine cAMP-abhängige Signalkaskade über Proteinkinase A (PKA). Die nachgeschaltete Phosphorylierung von CREB sowie die Aktivierung von p38-MAPK fördern die Expression thermogener Gene, insbesondere des mitochondrialen Entkopplungsproteins UCP1. Parallel stimuliert PKA die Lipolyse über HSL und ATGL, wodurch freie Fettsäuren sowohl als Substrat als auch als allosterische Aktivatoren von UCP1 fungieren. Die mitochondriale Biogenese wird wesentlich durch den Koaktivator PGC-1 α vermittelt, der als Integrator adrenerger und metabolischer Signale fungiert und mit nukleären Rezeptoren wie PPAR γ und ERR α interagiert.

Neben der β -adrenergen Achse sind weitere Signalwege an der Regulation thermogener Programme beteiligt. AMPK wirkt als zellulärer Energiesensor und moduliert mitochondriale Funktion sowie Fettsäureoxidation. mTORC1 integriert Nährstoff- und Wachstumsfaktorsignale und beeinflusst adipogene Differenzierungsprozesse kontextabhängig. Auch BMP7- und FGF21-Signalwege fördern die braune Adipozytendifferenzierung und thermogene Genexpression. Für beige Adipozyten ist insbesondere die induzierbare Aktivierung thermogener Programme innerhalb weisser Fettdepots charakteristisch, wobei IL-4/IL-13-abhängige Immunzellinteraktionen, myokine Faktoren wie Irisin sowie neuronale Reize eine Rolle spielen.

Auf epigenetischer Ebene wird die Identität brauner und beiger Adipozyten durch dynamische Chromatinmodifikationen stabilisiert oder reversibel moduliert. PRDM16 fungiert als zentraler Transkriptionsregulator, der mit Koaktivatoren (z. B. PGC-1 α) und Korepressoren interagiert, um braune Genprogramme zu fördern und myogene bzw. weisse Programme zu unterdrücken. Histonmodifikationen wie H3K27-Acetylierung an Enhancer-Regionen thermogener Gene korrelieren mit deren Transkriptionsaktivität. Demgegenüber kann die Histonmethyltransferase EZH2 repressive H3K27me3-Markierungen etablieren und thermogene Programme supprimieren. Auch DNA-Methylierungsmuster sowie nicht-kodierende RNAs (z. B. miR-133, miR-196a) tragen zur Regulation adipogener und thermogener Differenzierungsprozesse bei. Die Plastizität beiger Adipozyten wird massgeblich durch reversible epigenetische Landschaften ermöglicht, die eine Anpassung an Umweltreize wie Kälte oder Überernährung erlauben.

Zusammenfassend entsteht die thermogene Kompetenz brauner und beiger Adipozyten aus dem Zusammenspiel adrenerger Signaltransduktion, metabolischer Sensorsysteme und epigenetischer Chromatinarchitektur. Die gezielte Modulation dieser Netzwerke stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Beeinflussung systemischer Energiehomöostase und metabolischer Erkrankungen dar. Ziel dieser Arbeit ist es, die zentralen Signalwege und epigenetischen Mechanismen zu analysieren, welche die Differenzierung und funktionelle Plastizität brauner und beiger Fettzellen determinieren.

4 Was ist braunes Fett

Braunes Fettgewebe (Brown Adipose Tissue, **BAT**) ist ein spezialisiertes Fettgewebe, das primär der **Wärmeproduktion (nicht-zitternde Thermogenese)** dient. Es unterscheidet sich funktionell und morphologisch deutlich vom weissen Fettgewebe (White Adipose Tissue, **WAT**).

4.1 Charakteristika

- Viele **Mitochondrien** (geben dem Gewebe die braune Farbe)
- Stark durchblutet
- Enthält das Protein **UCP1 (Uncoupling Protein 1)**
- Aktiv vor allem bei **Kältereiz**

4.2 Funktion

- Braunes Fett „verbrennt“ Energie (Glukose und Fettsäuren), um Wärme zu erzeugen – ohne Muskelzittern.
- Dieser Prozess heisst **nicht-zitternde Thermogenese**.

4.3 Bedeutung

- Besonders wichtig bei Neugeborenen
- Auch bei Erwachsenen nachweisbar (z. B. supraklavikulär)
- Relevanz für Stoffwechsel, Adipositas- und Diabetesforschung

4.4 Nutzen von braunem Fett

4.4.1 Thermoregulation

- BAT erzeugt Wärme durch Entkopplung der mitochondrialen Atmung
- Schlüsselprotein: UCP1 (Uncoupling Protein 1)
- Besonders wichtig bei: Neugeborenen
 - Kälteexposition
 - Winterschlaf bei Säugetieren

4.4.2 Stoffwechselgesundheit

Aktives braunes Fett:

- erhöht den Energieverbrauch
- verbessert die Insulinsensitivität
- steigert die Glukose- und Fettsäureaufnahme
- steht in Zusammenhang mit: geringerem Körpergewicht
 - reduziertem Risiko für Typ-2-Diabetes
 - günstigerem Lipidprofil

4.4.3 Endokrine Funktion

BAT wirkt als endokrines Organ:

- Sekretion sogenannter **Batokine** (z. B. FGF21, NRG4)
- Einfluss auf: Leberstoffwechsel
 - Appetitregulation
 - Systemische Entzündungsprozesse

4.5 Besonderheiten von braunem Fett

4.5.1 Lokalisation beim Menschen

Bei Erwachsenen v. a.: -supraklavikulär
 -paravertebral
 -mediastinal
 -perirenal

4.5.2 Aktivierung

Braunes Fett wird aktiviert durch: -Kälteexposition
 -Sympathische Stimulation (Noradrenalin)
 -Bestimmte Hormone (z. B. Schilddrüsenhormone)
 -Körperliche Aktivität (indirekt)

4.6 „Beiges“ Fett

- Beiges Fett entsteht aus weissem Fett (**Browning**)
- besitzt UCP1 und thermogene Eigenschaften
- induzierbar durch Kälte, Training, Hormone

4.7 Klinische und therapeutische Relevanz

- Forschungsziel: **Aktivierung oder Vermehrung von BAT** zur Therapie von:
 - Adipositas
 - metabolischem Syndrom
 - Insulinresistenz
- Aktuell keine zugelassene BAT-spezifische Pharmakotherapie

5 Unterschied braunes und beiges Fett

5.1 Kurzdefinition

- **Braunes Fett (Brown Adipose Tissue, BAT)**
→ von Natur aus thermogenes Fettgewebe, spezialisiert auf Wärmeproduktion
- **Beiges Fett (Beige/brite Adipose Tissue)**
→ entsteht **innerhalb von weissem Fettgewebe** durch sogenannte *Browning*-Prozesse und kann bei Bedarf thermogen werden

Tabelle 1 Zelluläre und strukturelle Merkmale

Merkmal	Braunes Fett	Weisses Fett
Lipidtröpfchen	viele kleine (multilokulär)	ein grosser (unilokulär)
Mitochondrien	sehr viele	wenige
Farbe	braun (Eisen in Mitochondrien)	weiss
Hauptfunktion	Wärmeproduktion	Energiespeicherung

Tabelle 2 Zentrale Unterschiede im Überblick

Merkmal	Braunes Fett	Beiges Fett
Ursprung	embryonal festgelegt	aus weissem Fett umwandelbar
Vorkommen	eigenständige Fettdepots	eingebettet in weisses Fett
Thermogenese	dauerhaft aktiv	nur nach Aktivierung
UCP1-Expression	sehr hoch, konstant	induzierbar
Mitochondriendichte	sehr hoch	mittel bis hoch
Aktivierung	Kälte, Sympathikus	Kälte, Bewegung, Hormone
Rückbildung	relativ stabil	reversibel (→ wieder weisses Fett)

5.2 Zelluläre und molekulare Unterschiede

5.2.1 3.1 Zellstruktur

- **Braune Adipozyten:** -Viele kleine Lipidtröpfchen (multilokulär)
-Extrem mitochondrienreich
-Starke Durchblutung und Innervation
- **Beige Adipozyten:** -Im Ruhezustand eher weiss-fett-ähnlich
-Nach Aktivierung multilokulär
-Weniger Mitochondrien als braunes Fett

5.2.2 Entwicklungsbiologie

- **Braunes Fett:** -Stammt aus Myf5-positiven Vorläuferzellen
-Verwandt mit Muskelzellen
- **Beiges Fett:** -Entsteht aus Myf5-negativen Vorläufern
-Plastisch und umweltabhängig

5.2.3 Funktionelle Unterschiede

Braunes Fett: -Konstante Wärmeproduktion
-Besonders wichtig bei: Neugeborenen
Kälteanpassung
-Hoher Energieverbrauch unabhängig von Aktivierungszustand

Beiges Fett: -„Reserve-Thermogenese“
-Aktiviert bei: Chronischer Kälte
Körperlicher Aktivität
Hormonellen Reizen (z. B. Irisin¹, FGF21²)
-Kann nach Wegfall des Reizes wieder inaktives weisses Fett werden

Tabelle 3 Bedeutung für Stoffwechsel und Therapie

Aspekt	Braunes Fett	Beiges Fett
Potenzial gegen Adipositas	begrenzt (Menge fix)	hoch (vermehrbar)
Therapeutischer Fokus	Aktivierung	Induktion (Browning)
Pharmakologische Relevanz	moderat	sehr hoch

Merksatz: Braunes Fett ist von Geburt an thermogen – beiges Fett wird es nur bei Bedarf

¹ Irisin ist ein körpereigener Botenstoff (Zytokin) in Wirbeltieren. Er wird von Muskeln freigesetzt und zählt daher zu den Myokinen.

² FGF21 ist ein hauptsächlich in der Leber produziertes Hormon mit kurzer Halbwertszeit, das in verschiedenen Organen bzw. Geweben den zellulären Energiestoffwechsel beeinflusst. Die Expression von FGF21 wird durch metabolische Signale reguliert.

5.3 Schema: Braunes Fett vs. Beiges Fett

5.3.1 Braunes Fettgewebe (BAT)

- **Hauptfunktion:** Wärmeproduktion (nicht-zitternde Thermogenese)
- **Zellen:** Viele **Mitochondrien**, viele kleine Lipidtröpfchen
- **Schlüsselprotein:** **UCP1** (entkoppelt Atmungskette → Wärme)
- **Aktivierung:** Kälte, Sympathikus (Noradrenalin)
- **Lokalisation:** Nacken-/Schlüsselbeinregion, paravertebral
- **Stoffwechselwirkung:** Erhöhter Energieverbrauch, Glukose- & Fettsäureaufnahme

5.3.2 → Beiges Fettgewebe (Beige / Brite)

- **Herkunft:** Entsteht aus **weissem Fett** durch *Browning*
- **Funktion:** Kann wie braunes Fett Wärme erzeugen
- **Zellen:** Anfangs weiss-ähnlich, bei Aktivierung ↑ Mitochondrien & **UCP1**
- **Auslöser:** Kälte, Bewegung, Myokine (z. B. Irisin), β-adrenerge Stimulation
- **Besonderheit:** **Plastisch** – reversibel zwischen weiss ↔ beige

5.3.3 Weisses Fettgewebe (zum Vergleich)

- **Funktion:** Energiespeicher, endokrines Organ
- **Zellen:** Ein grosser Lipidtröpfchen, wenige Mitochondrien
- **UCP1:** Nicht exprimiert

6 Molekulare Regulation brauner und beiger Adipozyten

I. Extrazelluläre Stimuli

- Kälte
- Sympathische Aktivierung
- Myokine (z. B. Irisin)
- FGF21
- Immunmediatoren (IL-4, IL-13)

↓

II. Membranrezeptoren

- β_2 -/ β_3 -adrenerger Rezeptor (Mensch: v. a. β_2)
- FGFR1 (mit β -Klotho)
- Integrin-abhängige Signalwege

↓

III. Intrazelluläre Signaltransduktion

1. β -adrenerge Achse

β -AR $\rightarrow$ Adenylylcyclase $\rightarrow$ $\uparrow$ cAMP $\rightarrow$ PKA $\rightarrow$ -Phosphorylierung von CREB³
 -Aktivierung von p38-MAPK⁴
 -Lipolyse (HSL, ATGL)

2. Energiesensoren

- AMPK $\rightarrow$ Förderung mitochondrialer Biogenese
- mTORC1 $\rightarrow$ Regulation adipogener Differenzierung

↓

IV. Transkriptionelle Regulation

- PGC-1 α (Koaktivator)
- PPAR γ
- PRDM16 Antikörper
- ERR α (Östrogen-verwandte Rezeptor Alpha (ERR α), auch bekannt als NR3B1 (Nuclear Receptor Subfamily 3, Group B, Member 1))
- EBF2 (early B-cell factor) Transkriptionsfaktoren

$\rightarrow$ Induktion thermogener Gene (UCP1, CIDEA, DIO2, CPT1B)

↓

V. Epigenetische Regulation

³ cAMP response element-binding protein

⁴ p38-MAPK

Aktivierende Mechanismen: -H3K27ac an Enhancern thermogener Gene
 -Chromatin-Remodelling (SWI/SNF-Komplexe)
 -DNA-Demethylierung thermogener Promotoren

Repressive Mechanismen

- EZH2⁵ → H3K27me3⁶
- Korepressor-Komplexe (CtBP1/2)⁷
- Thermogenes „Whitening“ bei Stimulusentzug

↓

VI. Funktionelles Ergebnis

- ↑ Mitochondriale Biogenese
- ↑ Fettsäureoxidation
- UCP1-vermittelte Protonenleckage
- Wärmeproduktion
- Verbesserung systemischer Glukosehomöostase

PGC-1α

«Diese Übersicht untersucht die Rolle von Polyphenolen, reichlich in Lebensmitteln vorkommenden natürlichen Verbindungen, bei der Beeinflussung der Stoffwechselwege, die an der Thermogenese und Bräunung des weissen Fettgewebes (WAT) beteiligt sind. Zahlreiche Proteine zeigen nach längerem Polyphenolkonsum veränderte Expressionsmuster, wobei der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-Gamma-Coaktivator 1-alpha (PGC-1α) als wichtiger Regulator anerkannt ist, der zur erhöhten Thermogenität des Fettgewebes beiträgt.

Polyphenole können die PGC-1α-Aktivität verstärken, die Bräunung des WAT stimulieren und die Thermogenese des braunen Fettgewebes (BAT) erhöhen.

Es werden verschiedene Klassen von Polyphenolen untersucht, zusammen mit umfangreichen Proteinsignalen und den physiologischen Auswirkungen dieser Erkenntnisse. Ein umfassendes Verständnis der unzähligen Proteine und Signalwege, die in Studien zur Bräunung untersucht werden, kann den Lesern eine breitere Perspektive auf die modulierte Reaktion des Fettgewebes auf Polyphenole vermitteln und sie zu innovativen therapeutischen Strategien für den Fettstoffwechsel, Fettleibigkeit und damit verbundene Stoffwechselstörungen führen» [Zitat,27].

⁵ Die Histon-Lysin-N-Methyltransferase EZH2, kurz EZH2, ist eine Histon-Methyltransferase, die zu den epigenetischen Regulatoren der Polycomb-Gruppe zählt. Sie ist in embryonalen Stammzellen an vielen Prozessen wie Zelldifferenzierung, Proliferation und Zellidentität beteiligt

⁶ H3K27me3 ist eine epigenetische Modifikation des DNA-Verpackungsproteins Histon H3. Es handelt sich um eine Markierung, die die Trimethylierung von Lysin 27 auf dem Histon-H3-Protein anzeigt. Diese Trimethylierung steht im Zusammenhang mit der Herunterregulierung benachbarter Gene durch die Bildung heterochromatischer Regionen.

⁷ CtBP1/2 (C-terminal binding proteins-CtBPs, CtBP1, CtBP2) regulieren die genomische Stabilität und den DNA-Reparaturweg in hochgradigen serösen Eierstockkrebszellen unterschiedlich.

7 Schlüsselprotein: UCP1

UCP1 steht für **Uncoupling Protein 1** (auch *Thermogenin*).

Es ist ein **Protein der inneren Mitochondrienmembran**, das **Wärme erzeugt**, indem es die ATP-Produktion entkoppelt.

7.1 Normale Situation (ohne UCP1)

Nährstoffe → Elektronentransportkette



Protonengradient (H^+)



ATP-Synthase



ATP (Energie)

7.2 Mit UCP1 (braunes / beiges Fett)

Nährstoffe → Elektronentransportkette



Protonengradient (H^+)



UCP1 (Protonenleck!)



WÄRME statt ATP

→ *Energie wird als Wärme freigesetzt, nicht in ATP gespeichert.*

7.3 Wichtige Eigenschaften von UCP1

- **Ort:** -Innere Mitochondrienmembran
- **Vorkommen:** -Braunes Fett: sehr viel
-Beiges Fett: induzierbar
-Weisses Fett: praktisch keines
- **Aktivierung:** -Noradrenalin $\rightarrow \beta_3$ -Rezeptor $\rightarrow$ cAMP⁸ $\rightarrow$ PKA⁹
-**Freie Fettsäuren** aktivieren UCP1 direkt
- **Hemmung:** ATP, ADP, GDP

Tabelle 4 Bedeutung von ATP, ADP, GDP

Abkürzung	Bedeutung	Funktion
ATP	Adenosintriphosphat	Energieträger der Zelle
ADP	Adenosindiphosphat	energieärmere Form von ATP
GDP	Guanosindiphosphat	wichtig für Zell-Signalprozesse

7.4 Physiologische Bedeutung

- **Nicht-zitternde Thermogenese** (v. a. bei Kälte)
- Schutz vor **Hypothermie**
- Erhöhter **Energieverbrauch**
- Potenziell relevant für **Adipositas- & Diabetes-Therapie**

⁸ Als cAMP bezeichnet man den zur chemischen Gruppe der Nukleotide gehörigen Signalstoff, der als second messenger in viele Signalkaskaden von Stoffwechsel und Hormonwirkung eingeschaltet ist.

⁹ Die Proteinkinase A, kurz PKA, ist ein Enzym aus der Gruppe der Serin/Threonin-Kinasen. Sie besitzt jeweils zwei regulatorische und zwei katalytische Untereinheiten und ist u.a. an zahlreichen Reaktionen des Energiestoffwechsels beteiligt.

7.5 UCP1 – alle 3 Ebenen (Struktur · Signalweg · Therapie-Bezug)

7.5.1 Struktur

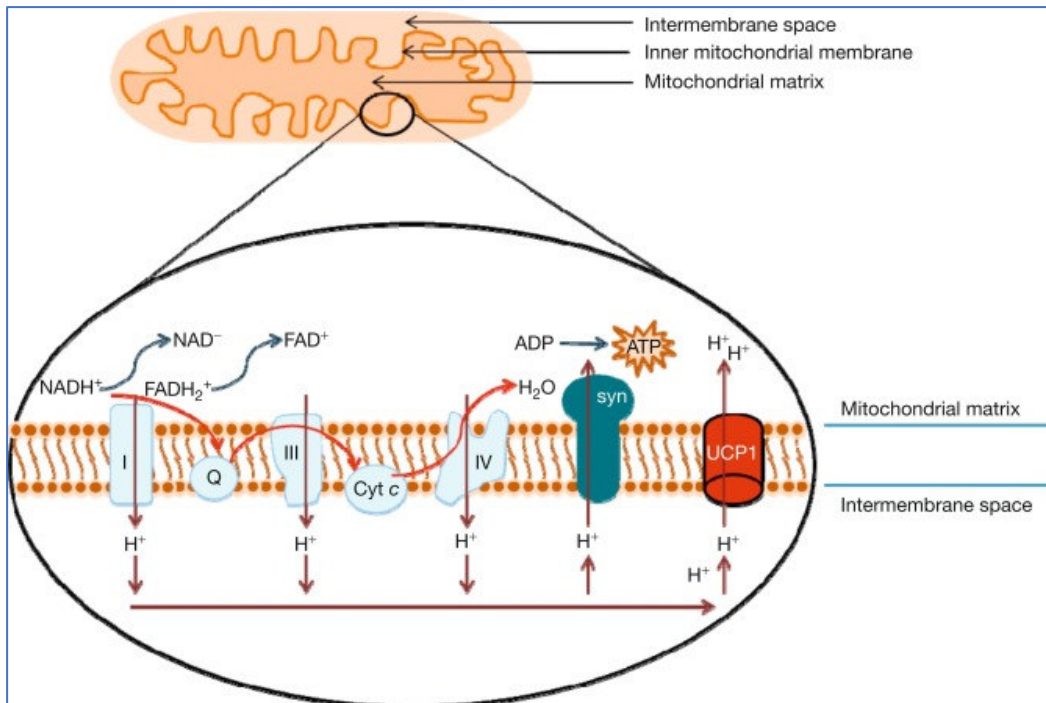


Abbildung 1 Molekulare Struktur von UCP1 [28]

UCP1 (Entkopplungsprotein 1)

Dieses einzigartige Protein wird ausschließlich auf der inneren Mitochondrienmembran von braunen und brite Adipozyten exprimiert und vermittelt den Prozess der nicht-zitternenden Thermogenese.

Die Oxidation von Nährsubstraten ist in der Regel über eine Reihe von Elektronentransportern, die in die innere Mitochondrienmembran eingebettet sind, mit der ATP-Produktion gekoppelt.

UCP1 wirkt, indem es den Prozess der Substratoxidation und ATP-Synthese entkoppelt, indem es den Protonen ermöglicht, passiv aus dem Intermembranraum durch einen alternativen Kanal in die Mitochondrienmatrix zu gelangen, wodurch die Protonenmotorkraft ohne ATP-Produktion dissipiert wird. Stattdessen wird die oxidierte Energie als Wärme freigesetzt [Zitat,28]

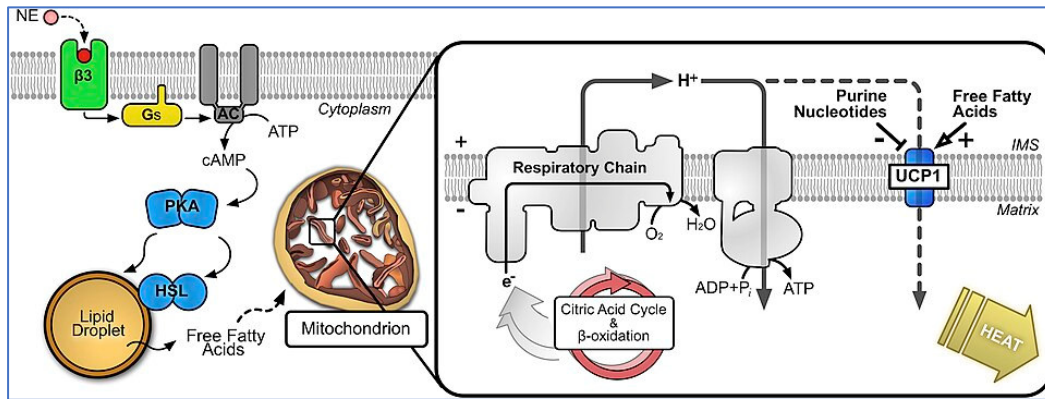


Abbildung 2 Signalübertragung und akute Aktivierung der UCP1-abhängigen Thermogenese in braunen Adipozyten. Die Abbildung zeigt die Position von UCP1 in Bezug auf die Elektronentransportkette [11]

Links: Noradrenalin (NE), das als Reaktion auf physiologische Reize (z. B. Kälteeinwirkung oder Überernährung) freigesetzt wird, aktiviert einen cAMP-abhängigen Signalweg, der zur Freisetzung von Fettsäuren aus den zellulären Lipidspeichern führt. β_3 , β_3 -Adrenorezeptor; G_s , $G_{\alpha s}$ -Protein; AC, Adenylatzyklase; PKA, Proteinkinase A; HSL, hormonsensitive Lipase.

Rechts: Freie Fettsäuren interagieren, um UCP1 in den Mitochondrien zu aktivieren, wodurch die Hemmung des Proteins durch zytosolische Purinnukleotide überwunden wird. Aktiviertes UCP1 katalysiert den Austritt von Protonen durch die innere Mitochondrienmembran und leitet so den elektrochemischen Protonengradienten ab, der durch die Atmungskette erzeugt wird und sonst die ATP-Synthese antreiben würde. Infolgedessen wird die Energie aus der Oxidation von Atmungssubstraten als Wärme freigesetzt [11].

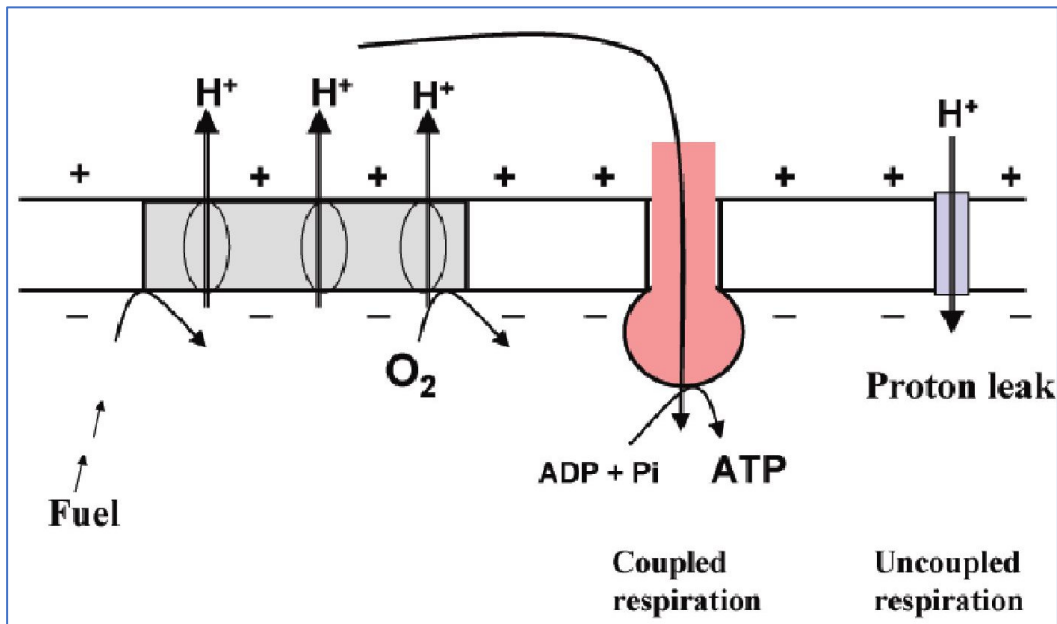


Abbildung 3 Die undichte Mitochondrie [12]

Mitochondrien nutzen Protonengradienten, um ATP zu produzieren. Manchmal jedoch nutzt das „Auslaufen“ von Protonen den Gradienten stattdessen zur Erzeugung von Wärme. Kent Sahlin und seine Kollegen argumentieren, dass das Gleichgewicht dieser beiden Folgen der Brennstoffoxidation unter physiologischer Kontrolle stehen könnte.

Unabhängig von der Rolle von UCP3 im Skelettmuskel ist UCR ein wichtiger Faktor für die Muskelenergetik und als solcher wichtig für die Regulierung des Körpergewichts und die Arbeitseffizienz. Die mit UCR verbundene verminderte Effizienz der oxidativen Phosphorylierung kann die Leistungsfähigkeit während des Trainings beeinträchtigen. Der Übergang vom Ruhezustand zum Training reduziert jedoch den Protonenleck, und der vergebliche Protonenzyklus (Pump and Leak) könnte ein Mechanismus zur Steuerung der oxidativen Phosphorylierung während schneller Übergänge im Energiefluss sein. UCR ist somit ein Parameter, der physiologisch reguliert wird und sowohl hochreguliert (Überernährung) als auch herunterreguliert (Training) werden kann. Die undichte Mitochondrie und die physiologische Rolle des Protonenlecks verdienen weitere Aufmerksamkeit [Zitat,12].

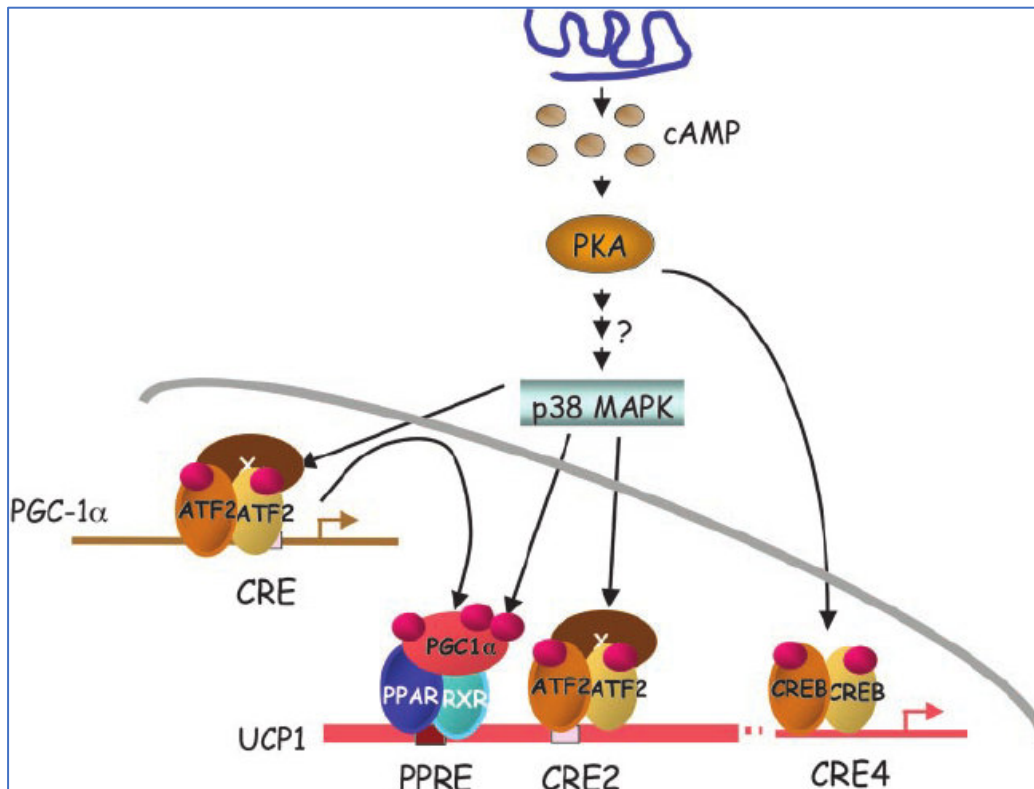


Abbildung 4 Signalweg bis zur UCP1-Expression (Gen & Funktion). Schematische Darstellung der koordinierten Kontrolle der UCP1- und PGC-1 α -Gentranskription durch PKA und p38 MAPK in braunen Adipozyten [14].

Abbildung 4 zeigt ein Arbeitsmodell für unser Verständnis der Regulation von UCP1 durch das SNS. Der anfängliche akute cAMP-abhängige Anstieg der Thermogenese beinhaltet die PKA-Aktivierung der Lipolyse, um das vorhandene UCP1-Protein in den Mitochondrien zu aktivieren.

Darauf folgt eine cAMP-abhängige Induktion der UCP1-Gentranskription, die durch einen konzentrierten Signalanstieg erfolgt. Die p38-MAPK-Phosphorylierung von ATF-2 sowie PGC-1 ermöglicht die Besetzung der CRE- und PPAR-Elemente des UCP1-Enhancers.

Zusammen mit der Induktion der Transaktivierung des PGC-1 Gens selbst durch p38-aktiviertes ATF-2 ermöglichen diese Ereignisse eine anhaltende thermogene Reaktion durch Erhöhung der PGC-1-abhängigen Mitochondriogenese und grössere Mengen an UCP1-Protein, die sich in diesen Mitochondrien befinden.

Alle diese neuen Erkenntnisse erfordern zusätzliche Studien, um die metabolischen Auswirkungen dieser simultanen Signalkaskaden, die von ARs ausgehen, und, was wichtig ist, es müssen Folgestudien mit primären Fettgewebeproben von Menschen durchgeführt werden, um die Bedeutung dieser Signalwege beim Menschen zu bewerten [Zitat 14].

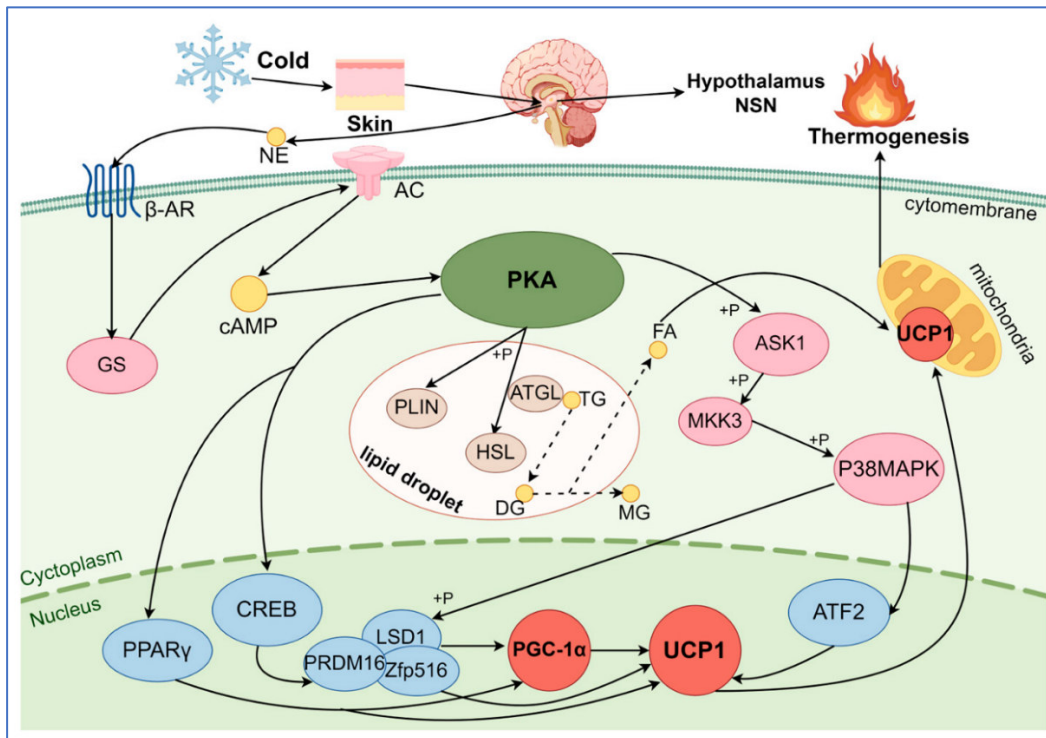


Abbildung 5 Thermogenese und Energie Metabolismus im braunen Fettgewebe [13]

cAMP-PKA-Signalweg in der Thermogenese brauner Adipozyten. Kältereize werden über die Haut an den Hypothalamus weitergeleitet, wodurch indirekt Noradrenalin (NE) freigesetzt wird, um den cAMP-Proteinkinase-A (PKA)-Signalweg über den β_3 -Adrenorezeptor (β_3 -AR) zu aktivieren.

Die PKA-Phosphorylierung aktiviert Faktoren, die der Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors Gamma-Coaktivators-1 α (PGC-1 α) im Zellkern vorgelagert sind, und induziert die Expression von PGC-1 α . Dies aktiviert das intranukleäre Entkopplungsprotein (UCP1) und wirkt auf die Mitochondrien zur Thermogenese.

Die PKA-abhängige Aktivierung der p38-Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) aktiviert intranukleäres PGC-1 α , welches die Expression von UCP1 induziert und die Thermogenese in der BA fördert. PKA fördert die Lipolyse in den Lipidtröpfchen, erhöht die Freisetzung von freien Fettsäuren (FFAs) und nutzt UCP1 in den Mitochondrien, um die Thermogenese in der BA zu regulieren. Adenylatcyclase (AC), cAMP-Response-Element-bindendes Protein (CREB), Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ (PPAR γ), Lysin-spezifische Demethylase 1 (LSD1), Protein mit positiver regulatorischer Domäne (PRDM16), MAP-Kinase-Kinase (MKK3), Zinkfingerprotein (Zfp516), Transkriptionsfaktor 2 (ATF2), hormonsensitive Lipase (HSL), Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) und unesterifizierte Fettsäuren (FA) [Zitat,13].

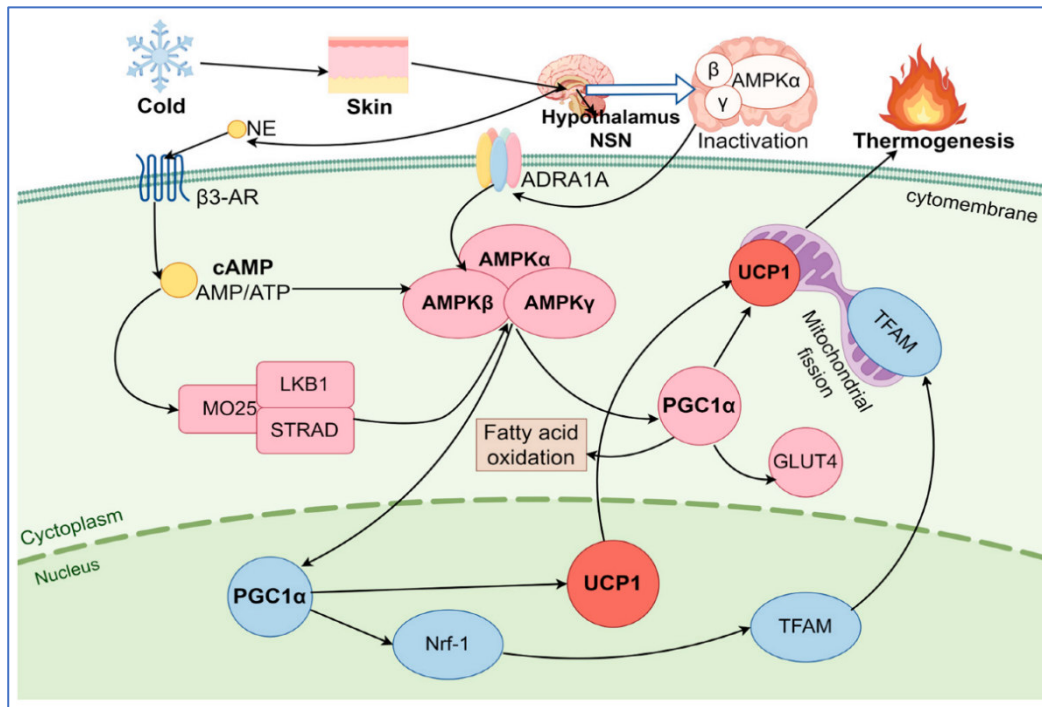


Abbildung 6 AMPK-Signalweg in der Thermogenese brauner Adipozyten [13]

AMPK-Signalweg in der Thermogenese brauner Adipozyten. Kältereize werden über die Haut an den Hypothalamus weitergeleitet und aktivieren den AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK)-Signalweg direkt über den adrenergen Rezeptor $\alpha 1A$ (ADRA1A) auf der Oberfläche der braunen Adipozyten oder indirekt durch die Freisetzung von Noradrenalin (NE), das den AMPK-Signalweg über den adrenergen Rezeptor ($\beta 3$ -AR) aktiviert.

Die AMPK-Aktivierung durch vorgelagerte Multimere (Leberkinase B1 LKB1, Mausprotein-25 MO25, STRAD) induziert die Phosphorylierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor-Gamma-Coaktivators-1 α (PGC-1 α) im Zellkern, wodurch die UCP1-Transkription erhöht und die Thermogenese gefördert wird.

Die Hochregulation von AMPK aktiviert direkt das intrazelluläre PGC-1 α , was die UCP1-Expression induziert und die Thermogenese verstärkt.

AMPK aktiviert den nukleären Respirationsfaktor 1 (Nrf-1) durch Induktion der PGC-1 α -Transkription, reguliert die Expression des mitochondrialen Transkriptionsfaktors A (TFAM) hoch und erhöht die Transkription und Replikation der mitochondrialen DNA. Glukosetransporter 4 (GLUT4) [Zitat,13].

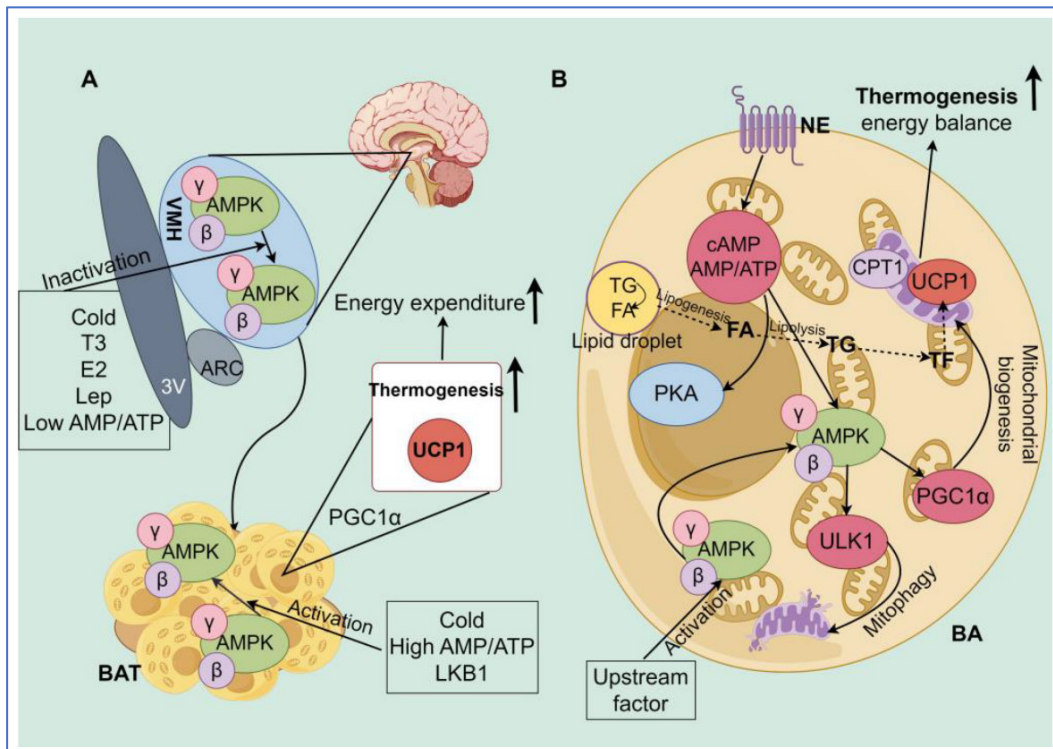


Abbildung 7 AMPK vermittelt die Thermogenese und Energieregulierung brauner Adipozyten [13]

AMPK vermittelt die Thermogenese und Energieregulierung brauner Adipozyten.

A: Hypothalamische AMPK-SNS-BAT-Achse. BAT wird durch Hemmung der hypothalamischen AMPK aktiviert, und SNS überträgt Signale von der AMPK-Inaktivierung an BAT, um die Lipolyse hochzuregulieren und die Thermogenese und Energieregulierung zu fördern.

B: BA-AMPK-Achse. Über das SNS freigesetztes Noradrenalin (NE) bindet an den $\beta 3$ -Adrenorezeptor ($\beta 3$ -AR) und aktiviert cAMP-PKA und AMPK, was letztlich die Lipolyse und Thermogenese erhöht. AMPK reguliert auch die Energiehomöostase über die mitochondriale Biogenese und die Mitophagie-Homöostase. Die Aktivierung von AMPK führt zu einer erhöhten Aufnahme von aus Triglyceriden (TG) stammenden nicht veresterten Fettsäuren (NEFA) aus Lipoproteinen und hemmt Carnitin-Palmitoyltransferase 1 (CPT1) in den Mitochondrien, verbessert den Fettsäuretransport zu den Mitochondrien und fördert die Lipolyse für die Thermogenese. Östradiol (E2), Trijodthyronin (T3), Leptin (Lep), eine unc-51-ähnliche Autophagie-Kinase 1 (ULK1) [Zitat,13].

7.5.2 Akute Aktivierung (Minuten) von UCP1

Kälte
 ↓
 Sympathikus → Noradrenalin
 ↓
 β3-Adrenozeptor (Adipozyt)
 ↓
 Gs → Adenylatcyclase
 ↓
 ↑ cAMP
 ↓
 PKA
 ↓
 Lipolyse → freie Fettsäuren
 ↓
 UCP1-Aktivierung → **Wärme**

7.5.3 Chronische Anpassung (Stunden–Tage) von UCP1

PKA
 ↓
 p38 MAPK
 ↓
 PGC-1α (Master-Koaktivator)
 ↓
 UCP1-Genexpression ↑
 + Mitochondrien-Biogenese ↑

7.5.4 Browning (weiss → beige)

- Transkriptionsnetzwerk: **PGC-1α, PRDM16, PPARγ**
- Ergebnis: **UCP1⁺**, mehr Mitochondrien, thermogene Kapazität
- **Reversibel:** Bei Wegfall des Stimulus Rückkehr zu „weiss“

7.6 Therapie-Bezug

7.6.1 Klinisch-therapeutischer Bezug (GLP-1¹⁰ / Tirzepatid etc.)

Direkt vs. indirekt

- **Direkt:** GLP-1-Agonisten **aktivieren UCP1 nicht direkt**
- **Indirekt & funktionell relevant:**
 - Gewichtsverlust → metabolische Flexibilität ↑
 - ZNS-Effekte → Sympathikus-Tonus auf BAT kann ↑
 - Insulinsensitivität ↑ → Substratfluss (Glukose/FFA) zu BAT ↑
 - Entzündung ↓ → besseres Browning-Milieu

7.6.2 Tirzepatid (GIP/GLP-1) – Einordnung

- **Tiermodelle:** ↑ Energieverbrauch, BAT-Aktivierung, Browning-Marker ↑
- **Mensch:** Hauptwirkung über **Appetit ↓**; BAT-Beitrag **moderat**, aber **metabolisch sinnvoll**
- **Wichtig:** BAT/UCP1 **verstärkt**, aber **ersetzt nicht** den primären Effekt der Therapie

7.6.3 Warum UCP1 trotzdem klinisch spannend bleibt

- Erhöht **Grundumsatz** ohne Muskularbeit
- Verbessert **Glukose- und Lipid-Clearance**
- Potenzieller **Synergie-Effekt** mit:
 - Kälteexposition
 - Bewegung
 - Pharmaka (zukünftig: selektive Browning-Induktoren)

7.7 Merksätze

- **Struktur:** *6 Helices, innere Mitochondrienmembran*
- **Mechanismus:** *Protonenleck → Wärme statt ATP*
- **Signal:** *β3 → cAMP → PKA → PGC-1α → UCP1*
- **Therapie:** *nicht direkt, aber metabolisch relevant*

¹⁰ Glucagon-like Peptide-1, kurz GLP-1, ein Peptidhormon, produziert im Darm (L-Zellen von Ileum und Kolon). Spielt wichtige Rolle bei der Steuerung des Glukosestoffwechsels. GLP-1 gehört zu den Inkretinen. Ist verantwortlich für den Inkretin-Effekt (erhöhte Insulinausschüttung bei enteraler Glukosezufuhr im Vergleich zu parenteraler Glukosezufuhr)

8 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 Zelluläre und strukturelle Merkmale	8
Tabelle 2 Zentrale Unterschiede im Überblick	8
Tabelle 3 Bedeutung für Stoffwechsel und Therapie	9
Tabelle 4 Bedeutung von ATP, ADP, GDP	14
Abbildung 1 Molekulare Struktur von UCP1 [28] UCP1 (Entkopplungsprotein 1)	15
Abbildung 2 Signalübertragung und akute Aktivierung der UCP1-abhängigen Thermogenese in braunen Adipozyten. Die Abbildung zeigt die Position von UCP1 in Bezug auf die Elektronentransportkette [11].....	16
Abbildung 3 Die undichte Mitochondrie [12]	17
Abbildung 4 Signalweg bis zur UCP1-Expression (Gen & Funktion). Schematische Darstellung der koordinierten Kontrolle der UCP1- und PGC-1 α -Gentranskription durch PKA und p38 MAPK in braunen Adipozyten [14].	18
Abbildung 5 Thermogenese und Energie Metabolismus im braunen Fettgewebe [13]	19
Abbildung 6 AMPK-Signalweg in der Thermogenese brauner Adipozyten [13]	20
Abbildung 7 AMPK vermittelt die Thermogenese und Energieregulierung brauner Adipozyten [13]	21

9 Literatur

1. Cannon, Barbara, Jan Nedergaard. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews* 84, no. 1 (2004): 277–359. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14715917/>
2. Harms, Matthias, Patrick Seale. Brown and Beige Fat: Development, Function and Therapeutic Potential. *Nature Medicine* 19, no. 10 (2013): 1252–1263. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100998/>
3. Rosen, Evan D, Bruce M. Spiegelman. What We Talk about When We Talk about Fat. *Cell* 156, no. 1–2 (2014): 20–44. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439368/>
4. Jun Wu, Pontus Boström, Lauren M Sparks, Li Ye, Jang Hyun Choi, An-Hoa Giang, Melin Khandekar, Kirsi A Virtanen, Pirjo Nuutila, Gert Schaart, Kexin Huang, Hua Tu, Wouter D van Marken Lichtenbelt, Joris Hoeks, Sven Enerbäck, Patrick Schrauwen, Bruce M Spiegelman. Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell* 150, no. 2 (2012): 366–376. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796012/>
5. Nedergaard, Jan, Tobias Bengtsson, and Barbara Cannon. Unexpected Evidence for Active Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 293, no. 2 (2007): E444–E452. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17473055/>
6. Kajimura, Shingo, Patrick Seale, Bruce M. Spiegelman. Transcriptional Control of Brown Fat Development. *Cell Metabolism* 11, no. 4 (2010): 257–262. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20374957/>
7. Aaron M Cypess, Sanaz Lehman, Gethin Williams, Ilan Tal, Dean Rodman, Allison B Goldfine, Frank C Kuo, Edwin L Palmer, Yu-Hua Tseng, Alessandro Doria, Gerald M Kolodny, C Ronald Kahn. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine* 360, no. 15 (2009): 1509–1517. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357406/>
8. André C Carpentier, Denis P Blondin, Kirsi A Virtanen, Denis Richard, François Haman, Éric E Turcotte. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Frontiers in Endocrinology* 9 (2018): 447. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131768/>
9. Townsend Kristy L, and Yu-Hua Tseng. Brown Fat Fuel Utilization and Thermogenesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 25, no. 4 (2014): 168–177. [Internet]. [zitiert am 14.02.2026]. https://www.semanticscholar.org/paper/Brown-fat-fuel-utilization-and-thermogenesis-Townsend-Tseng/cde2c6cdd414f76f36ddf307088191e82ffa4629Bilderhttps://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043276013002099?dgcid=api_sd_search-api-endpoint
10. Shingo Kajimura, Patrick Seale, Bruce M Spiegelman. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab.* 2010 Apr 7;11(4):257-62. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20374957/>
11. Paul G Crichton, Yang Lee, Edmund RS Kunji. The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism. *Biochimie.* 2017 Jan 3;134:35–50. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5395090/>

12. Kent Sahlin, Michail Tonkonogi, Maria Fernström. The leaky mitochondrion. *PhysiologyNews*. 2004.number 56. Seite 27. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026].
<https://www.physoc.org/magazine-articles/the-leaky-mitochondrion/>
13. Xuekai Zhang, Jin Xiao, Min Jiang, Clive J. C. Phillips, Binlin Shi. Adipose Tissue in Animals Experiencing Cold Stress. *Adipose Tissue in Animals Experiencing Cold Stress*. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/7/3233>
14. Sheila Collins, Wenhong Cao, Jacques Robidoux. Learning New Tricks from Old Dogs: β -Adrenergic Receptors Teach New Lessons on Firing Up Adipose Tissue Metabolism. *October 2004Molecular Endocrinology* 18(9):2123-31. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026].
https://www.researchgate.net/publication/8466376_Learning_New_Tricks_from_Old_Dogs_b-Adrenergic_Receptors_Teach_New_Lessons_on_Firing_Up_Adipose_Tissue_Metabolism
15. Patrick Seale, Bryan Bjork, Wenli Yang, Shingo Kajimura, Sherry Chin, Shihuan Kuang, Anthony Scimè, Srikripa Devarakonda, Heather M. Conroe, Hediye Erdjument-Bromage, Paul Tempst, Michael A. Rudnicki, David R. Beier & Bruce M. Spiegelman. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* volume 454, pages961–967 (2008). [Internet]. [zitiert am 15.02.2026].
<https://www.nature.com/articles/nature07182>
16. Hong-xing Li, Lei Xiao, Cheng Wang, Jia-li Gao, Yong-gong Zhai. Epigenetic regulation of adipocyte differentiation and adipogenesis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2010 Oct;11(10):784–791. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2950241/>
17. Atakan Uyar, Suat Erdoğan. Epigenetic Regulation of Adipose Tissues: Insights Into Metabolic Functions and Dysfunction.*Turk Med Stud J* 2025;12(1):2-10.). [Internet]. [zitiert am 15.02.2026].
<https://turkmedstudj.com/pdf/tmsj/articles/tmsj.galenos.2025.2024-12-2/2-10.pdf>
18. Aaron M Cypess, Sanaz Lehman, Gethin Williams, Ilan Tal, Dean Rodman, Allison B Goldfine, Frank C Kuo, Edwin L Palmer, Yu-Hua Tseng, Alessandro Doria, Gerald M Kolodny, C Ronald Kahn. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine* 360 (15): 1509–17. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357406/>
19. Masayuki Saito, Yuko Okamatsu-Ogura, Mami Matsushita, Kumiko Watanabe, Takeshi Yoneshiro, Junko Nio-Kobayashi, Toshihiko Iwanaga, Masao Miyagawa, Toshimitsu Kameya, Kunihiro Nakada, Yuko Kawai, Masayuki Tsujisaki. High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans." *Diabetes* 58 (7): 1526–31. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19401428/>
20. Wouter D van Marken Lichtenbelt, Joost W Vanhommerig, Nanda M Smulders, Jamie M A F L Drossaerts, Gerrit J Kemerink, Nicole D Bouvy, Patrick Schrauwen, G J Jaap Teule. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1500-8. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357405/>
21. Kirsi A Virtanen, Martin E Lidell, Janne Orava, Mikael Heglind, Rickard Westergren, Tarja Niemi, Markku Taittonen, Jukka Laine, Nina-Johanna Savisto, Sven Enerbäck, Pirjo Nuutila. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1518-25. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357407/>
22. Denis P Blondin, Soren Nielsen, Eline N Kuipers, Mai C Severinsen, Verena H Jensen, Stéphanie Miard, Naja Z Jespersen, Sander Kooijman, Mariëtte R Boon, Mélanie Fortin, Serge Phoenix, Frédérique Frisch, Brigitte Guérin, Éric E Turcotte, François Haman, Denis Richard, Frédéric Picard, Patrick C N Rensen, Camilla Scheele, André C Carpentier. Human Brown Adipocyte Thermogenesis Is Driven by β 2-Adrenergic Receptor Stimulation. *Cell Metab*. 2020 Aug 4;32(2):287-300.e7. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755608/>

23. Paul Lee, Joyce D Linderman, Sheila Smith, Robert J Brychta, Juan Wang, Christopher Idelson, Rachel M Perron, Charlotte D Werner, Giao Q Phan, Udai S Kammula, Electron Kebebew, Karel Pacak, Kong Y Chen, Francesco S Celi. Irisin and FGF21 Are Cold-Induced Endocrine Activators of Brown Fat Function in Humans. *Cell Metab.* 2014 Feb 4;19(2):302-9. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24506871/>
24. Maria Chondronikola, Elena Volpi, Elisabet Børsheim, Craig Porter, Palam Annamalai, Sven Enerbäck, Martin E Lidell, Manish K Saraf, Sebastien M Labbe, Nicholas M Hurren, Christina Yfanti, Tony Chao, Clark R Andersen, Fernando Cesani, Hal Hawkins, Labros S Sidossis. Brown Adipose Tissue Improves Whole-Body Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Human. 2014 Dec;63(12):4089-99. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25056438/>
25. Sidossis, Labros, Samuel Kajimura. 2015. Brown and Beige Fat in Humans: Thermogenic Adipocytes That Control Energy and Glucose Homeostasis. *J Clin Invest.* 2015 Feb;125(2):478-86. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25642708/>
26. Mark J W Hanssen, Joris Hoeks, Boudewijn Brans, Anouk A J J van der Lans, Gert Schaart, José J van den Driessche, Johanna A Jörgensen, Mark V Boekschoten, Matthijs K C Hesselink, Bas Havekes, Sander Kersten, Felix M Mottaghy, Wouter D van Marken Lichtenbelt. Short-Term Cold Acclimation Improves Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26147760/>
27. Nicholas Vannuchi, Luciana Pisani. PGC-1 α Activation by Polyphenols: A Pathway to Thermogenesis. *Molecular Nutrition.* First published: 29 April 2025. PGC-1 α Activation by Polyphenols: A Pathway to Thermogenesis. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.70072>
28. S. Ojha, H. Budge, M.E. Symonds. Adipocytes in Normal Tissue Biology. *Pathobiology of Human Disease.* 2014, Pages 2003-2013. [Internet]. [zitiert am 15.02.2026]. <https://www.sciencedirect.com/science/chapter/referencework/abs/pii/B9780123864567044087>