

· 研究进展 ·

面向重大需求 引领学科前沿

——“脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制”重大项目结题综述

宋娅莉¹ 王璞玥^{1*} 田艳艳¹ 殷文璇² 徐岩英^{1*}

1. 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085
2. 国家自然科学基金委员会 国际合作局, 北京 100085

[摘要] 国家自然科学基金重大项目“脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制”围绕脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制这一生理学重大基础科学问题,在分子、细胞和组织器官水平上系统开展研究。阐释了脂代谢可塑性调控过程中感应脂肪酸、葡萄糖和氨基酸等营养物和代谢物的分子机制,揭示了细胞内不同细胞器的形态变化、互作交流和应激响应等在维持脂代谢稳态中的作用机制,发现了多种内分泌因子通过组织器官间交流互作参与机体脂代谢可塑性及其相关生理和病理生理学过程的调控机制。研究结果为肥胖、糖尿病等重大代谢性疾病的临床研究提供了新的理论依据,为我国代谢研究领域培养了一批优秀人才,使我国科学家在国际相关领域的研究中发挥了引领作用。最后,本文概述了脂代谢领域的发展态势以及下一步发展的建议。

[关键词] 重大项目; 脂质代谢; 代谢可塑性; 分子细胞机制; 成果总结

1 脂代谢可塑性是基础医学研究领域的热点和前沿

机体的代谢是指生物体内糖、脂、蛋白质等大分子物质为维持生命发生的一系列有序化学反应,是生命的基本特征之一。脂质是生命活动必不可少的物质,是构成生物膜的主要组分和能量的重要载体,脂质还可以被转变为第二信使、激素、维生素或胆汁酸等发挥作用。脂质代谢是机体最重要的生理调控机制之一,与多种严重影响人民生命健康和生活质量的重大疾病的发生发展密切相关,如:心脑血管疾病、脂肪肝、肥胖、糖尿病、癌症和神经退行性疾病等^[1-4]。

脂质代谢包括脂质的合成、吸收和储存,脂质的分解、分泌和消耗,以及协调前述二者之间相互作用形成的脂质稳态调控,即脂代谢的可塑性。可塑性是脂代谢领域的关键科学问题,包括细胞膜上对营养、信号和代谢物的感应分子,细胞内的感应通路、脂



徐岩英 博士、教授,现任国家自然科学基金委员会生命科学部副主任。



王璞玥 博士、教授,现任国家自然科学基金委员会生命科学部生物医学科学处处长。



宋娅莉 博士,现任国家自然科学基金委员会生命科学部生物医学科学处生理学与整合生物学项目主任。

质代谢网络和重要细胞器上的感应节点,以及器官内、器官之间和整体水平的脂稳态及其调控的生理、

收稿日期:2022-10-31;修回日期:2023-04-25

* 通信作者,Email:xuyy@nsfc.gov.cn; wangpy@nsfc.gov.cn

病理功能等多个方面,是一个多层次、多器官的复杂动态调控过程。开展脂代谢可塑性研究,认识代谢性疾病和相关疾病的发病机制,具有重要的科学意义和国家重大需求。

近年来,脂代谢可塑性已成为基础医学研究领域的热点和前沿,虽然已取得了一些重要发现,但是仍有许多关键分子和机制都不甚清楚,包括:(1) 细胞如何感受外界营养和信号,进而传递到细胞内并最终调控脂代谢可塑性;(2) 细胞内与脂代谢相关的细胞器如何感应代谢信号并参与脂代谢可塑性调控;(3) 哪些内分泌因子介导组织内细胞间或组织间的脂代谢可塑性调控及其分子细胞生物学机制是什么;(4) 脂代谢紊乱引起的代谢性疾病的发生发展过程中涉及的关键分子及其致病机制是什么。这些关键科学问题的阐明,不仅推动脂代谢领域的理论发展,而且能够为肥胖、糖尿病等代谢性疾病的干预和治疗提供新的思路和手段。

2 “脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制”重大项目的立项及实施

2016 年,国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)生命科学部生理学与整合生物学学科根据“十三五”学科发展战略,组织专家反复研讨,提炼出脂代谢可塑性调控这一核心科学问题。经生命科学部第六届专家咨询委员会第四次会议审议投票,重大项目“脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制”于 2016 年获准立项并发布指南进行项目征集。经过评审,清华大学李蓬院士为项目负责人,武汉大学刘勇教授和厦门大学林舒勇教授为课题负责人的重大项目获得资助。

2017 年 1 月,该重大项目正式启动,围绕脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制这一生理学重大基础科学问题,从分子、细胞和组织水平上多学科交叉地开展脂代谢可塑性感应的分子机制及其功能、介导脂代谢可塑性的重要细胞器及其调控机制、新型内分泌因子对脂代谢可塑性的影响及作用机制 3 个方向的研究。经过项目组 5 年的精诚合作、联合攻关,2022 年 5 月 26 日,自然科学基金委生命科学部组织召开项目结题审查会,经 11 位国内代谢领域专家和 2 位科技项目财务专家认真听取项目负责人和各子项目负责人的总结汇报,专家组一致认为:本项目面向代谢相关疾病发病机制研究的重大需求和科学前沿,揭示了若干在脂质代谢重塑中的关键分子和新机制,为相关临床研究提供了新的理论依据,同

时为代谢领域培养了一批优秀人才,使我国科学家在相关领域的研究中发挥了引领作用。

3 项目取得的重要进展

重大项目“脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制”项目组交叉合作,围绕关键科学问题开展系统深入的研究,取得了一系列重要进展和创新成果。

3.1 脂代谢可塑性感应的分子机制及其功能

机体对营养物质(糖、脂、氨基酸等)和分泌因子等信号分子的感应,需要通过与细胞膜上的感应器结合将信号传递到细胞内的信号网络,或经通道蛋白或转运蛋白将其带进细胞,与核心感应蛋白直接结合或转化出代谢中间产物和衍生物与核心感应蛋白结合,进而通过以蛋白磷酸化和乙酰化等翻译后修饰为关键节点的信号转导通路调控脂质代谢网络^[5,6]。在此过程中,关键酶及核心蛋白的稳定性或活性的改变是脂质代谢可塑性感应的关键环节。

3.1.1 揭示了脂代谢可塑性调控过程中感应脂肪酸的新机制

揭示乙酰转移酶 Tip60 感知脂肪酸刺激,通过乙酰化脂合成途径的关键代谢酶 lipin-1 促进甘油三酯合成,从而促进肥胖的发生^[7];还发现原癌基因 Src 接收细胞外生长因子或脂肪因子信号,通过磷酸化 lipin-1 促进脂质合成,重塑癌细胞脂代谢,促进乳腺癌恶化^[8](图 1)。

此外,还揭示脂滴蛋白 CIDEC (Cell Death Inducing DFFA Like Effector C)在脂肪酸刺激下被乙酰化修饰,导致降解减少、稳定性增强,促进脂肪储存,从而参与调控机体代谢稳态和促进肥胖发生^[9]。揭示脂肪酸和胆固醇等脂质过度积累引起的细胞内活性氧增多,通过氧化胆固醇酯合成酶 ACAT2 (Acetyl-CoA Acetyltransferase 2)提高其稳

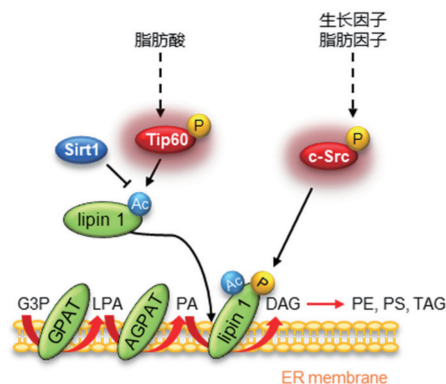


图 1 脂肪酸以及生长因子和脂肪因子调控 lipin-1 修饰,促进脂质合成的作用模式图^[7,8]

定性和酶活性,促进胆固醇脂的生成^[10];另一方面,通过氧化内质网蛋白 Insig-2 提高其稳定性,抑制脂质合成,防止肌肉中过量脂质累积造成脂中毒^[11]。

3.1.2 揭示了脂代谢可塑性调控过程中感应葡萄糖的新机制

阐明 AMPK (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase,腺苷酸活化蛋白激酶)通过不同途径感知葡萄糖和能量水平,以实现脂肪酸氧化和脂肪从头合成途径差异化调控的新机制(图 2),具体包括:

(1) 发现葡萄糖缺乏时 AMPK 的激活不依赖于 AMP 的升高,而是通过糖酵解途径中的代谢酶——醛缩酶,感应中间代谢产物 1,6-二磷酸果糖,再通过溶酶体途径激活 AMPK。这一发现首次鉴定出细胞内葡萄糖水平的感受器,将葡萄糖重新认识为一种调控细胞代谢状态的信号,并且打破了传统的“AMPK 的激活依赖于 AMP 浓度变化”的认知^[12]。

(2) 鉴定到醛缩酶的结合蛋白瞬时受体电位通道亚家族 V (Transient Receptor Potential Vanilloid, TRPV),分析了不同葡萄糖浓度下内质网—溶酶体接触点附近的多个蛋白复合体的动态变化,揭示了葡萄糖信号从果糖 1,6-二磷酸水平的下降被传递到 v-ATPase 的过程,阐明了细胞通过醛缩酶感应葡萄糖水平的分子机制,深化了对细胞依赖中间代谢产物及代谢酶来调节下游代谢信号通路的认识^[13]。

(3) 阐释了不同葡萄糖浓度和能量水平能够通过不同的机制激活不同亚细胞组分上的 AMPK,并引起特定区域的底物的磷酸化,从而时空特异地调控脂代谢可塑性的分子机制,深入解析了脂代谢可塑性调控的精细性和复杂性及其生理意义^[14]。

3.1.3 揭示了脂代谢可塑性调控过程中感应氨基酸的新机制

揭示谷氨酰胺酶 1 (Glutaminase 1, GLS1) 通过其非酶功能感知谷氨酰胺水平的变化,进而调节线粒体形态,参与细胞和机体代谢稳态的维持^[15]。

3.2 介导脂代谢可塑性的重要细胞器及其调控机制

在细胞水平上,脂代谢可塑性的调控主要依赖于细胞内关键细胞器(如:内质网、脂滴、线粒体、高尔基体、溶酶体以及过氧化物酶体等)结构和功能的动态变化、应激响应以及细胞器之间的交流互作,而且不同细胞器自身装配多种调节脂稳态的代谢感应蛋白、脂代谢限速酶和脂质分子,因此细胞器作为重要细胞内工厂在脂代谢可塑性调控中发挥至关重要的作用^[16-18]。

3.2.1 揭示了脂滴通过相变介导发生融合调节脂肪储存的新机制

发现脂滴表面蛋白 CIDEC 聚集于脂滴—脂滴互作界面,形成凝胶样相变结构调控脂滴融合孔的形成以及脂滴间脂质的交换,最终实现脂滴融合生长及高效脂质储存。该研究首次提出并证明了相变在细胞器融合进而调控脂稳态中的作用(图 3)^[19]。

3.2.2 阐明脂滴—内质网互作促进脂肪储存的分子机制

通过对脂滴上的 Rab 蛋白进行功能筛选,发现 Rab18 及其相互作用蛋白 NRZ/SNARE 能够介导脂滴—内质网接触位点的形成,促进中性脂由内质网进入脂滴,从而调节脂滴的成熟与生长,进而促进脂肪储存(图 4)^[20]。

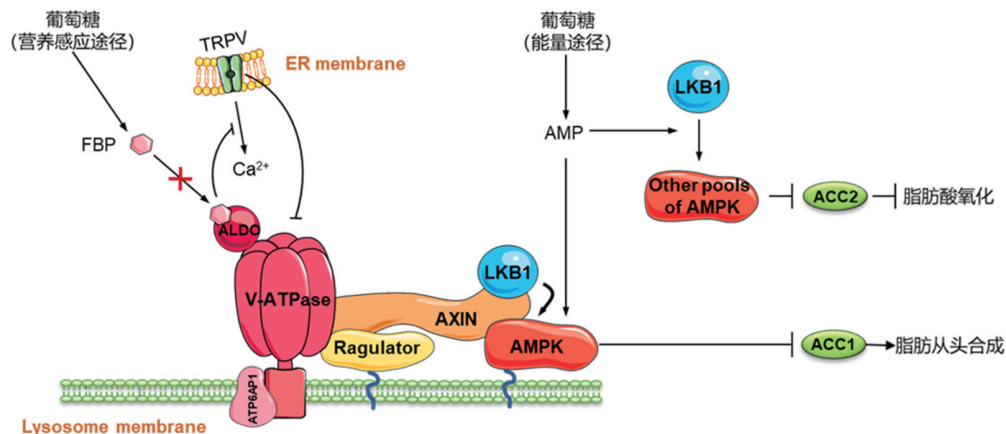


图 2 细胞差异化感知葡萄糖代谢物信号及葡萄糖相关的能量信号以差异化调控脂代谢的模式图^[12-14]

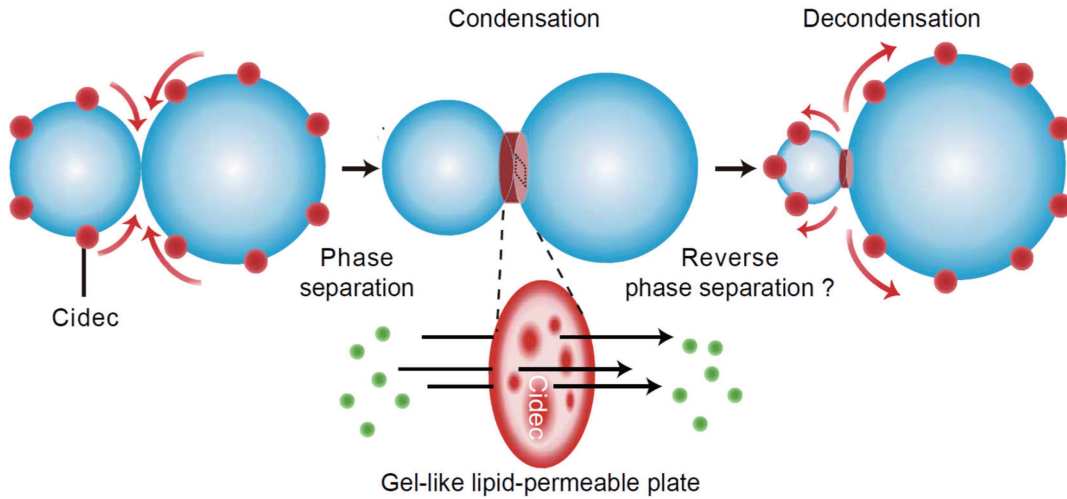


图 3 CIDEc 聚集于脂滴互作用界面形成凝胶样相变结构,调控脂滴融合孔的形成及脂质交换的模式图^[19]

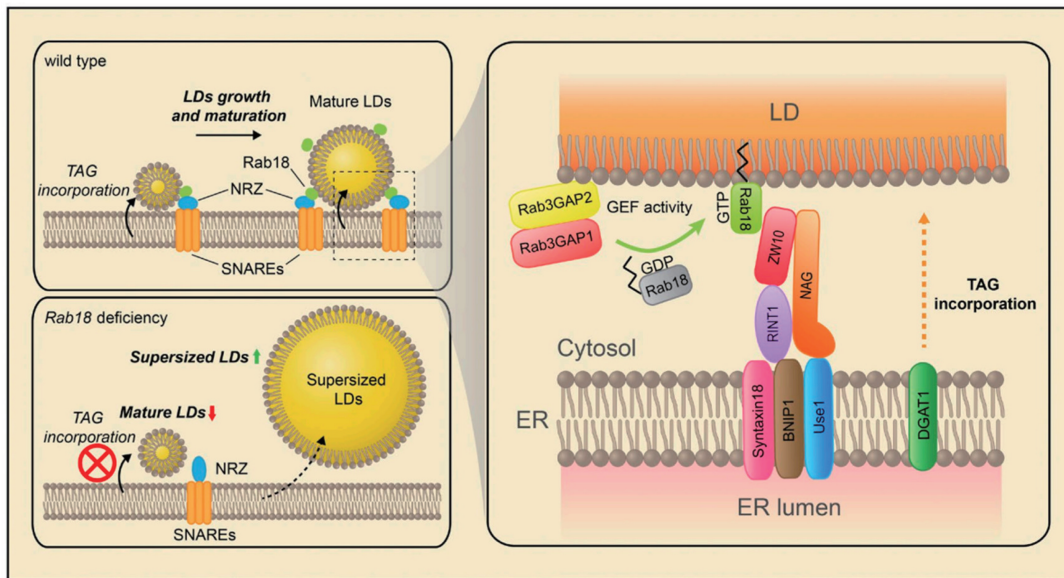


图 4 Rab18/NRZ/SNARE 复合体调控脂滴在内质网上的锚定,从而调控脂滴生长的模式图^[20]

3.2.3 系统阐明 IRE1 α 调节代谢应激的组织与细胞特异性作用机制

肌醇依赖性酶 1 (Inositol-requiring Enzyme 1, IRE1) 是感受内质网应激的内质网跨膜蛋白,介导细胞未折叠蛋白响应通路,在哺乳动物细胞中可作为多功能的信号转导分子感应不同代谢和营养条件刺激。利用髓性细胞、脂肪细胞和肝细胞特异敲除 IRE1 α 的小鼠模型,发现 IRE1 α 抑制 M2 巨噬细胞的极性活化,而阻断巨噬细胞 IRE α 通路则能抵御肥胖、胰岛素抵抗、高血脂和脂肪肝等代谢紊乱的发生^[21];发现脂肪细胞中 IRE1 α 缺失能够促进脂肪组织的棕色化,提高线粒体活性和脂质氧化能力,缓解高脂饮食诱导的肥胖及糖脂代谢紊乱,表明 IRE1 α 在米色脂肪细胞活化的代谢重构中发挥负反馈调控

作用(图 5)^[22];还发现在营养过剩条件下,肝脏 IRE1 α 通过调控细胞增殖与炎症信号通路加速肝细胞癌的发生发展^[23];IRE1 α -XBP1 通路调控内质网到高尔基体间的 COPII 囊泡转运,从而实现细胞营养状态与 COPII 囊泡分泌的功能偶联^[24]。这些研究揭示了 IRE1 α 在不同组织器官中调控应激与代谢的细胞特异性作用模式和分子特征。

3.3 新型内分泌因子对脂代谢可塑性的影响及作用机制

近年来内分泌因子和分泌型蛋白被认为是在组织间调控脂代谢可塑性的主要使者。肝脏和脂肪组织是机体脂代谢的两个重要器官,也是不可忽视的分泌器官,均可以分泌不同的因子靶向彼此和其它器官和组织,远程调控脂代谢可塑性,维持机体脂代

谢稳态^[25, 26]。此外,小肠作为消化和吸收中心以及乳糜微粒非转移性黑色素瘤糖蛋白 B(Glycoprotein Non-metastatic Melanoma Protein B, GPNMB)分泌的脏器,对机体血脂的稳态维持也起着决定性作用^[27]。

3.3.1 发现新型肝脏分泌因子促进脂肪组织脂质合成的新机制

通过筛选发现 GPNMB 是调控脂肪组织脂质合成的肝脏分泌因子,它通过结合脂肪细胞膜表面的 CD44 受体上调脂质合成,揭示了在代谢性疾病等病理生理状态下肝脏和脂肪组织之间通讯交流的一种新机制,并发现使用抗体中和 GPNMB 具有治疗肥胖的转化潜力(图 6)^[28]。

3.3.2 发现调控小肠胆固醇吸收的新因子 LIMA1 (LIM Domain and Actin Binding 1)

血液中高水平的低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)是心脑血管疾病的主要危险因素。本项目从一个家族性低 LDL-C 的哈萨克族人家系中发现 LIMA1(K306fs)突变与低 LDL-C 显著相关,进一步研究发现定位于小肠粘膜刷状缘上的新型蛋白 LIMA1 能将介导小肠胆固醇吸收的关键蛋白 NPC1L1 锚定到肌球蛋白(Myosin)Vb 上,将其从内吞循环体带回到细胞膜,从而促进小肠胆固醇的吸收。研究结果提示 LIMA1 是调节肠道胆固醇吸收的关键蛋白,为降低胆固醇提供了新的药物研发靶点(图 7)^[29]。

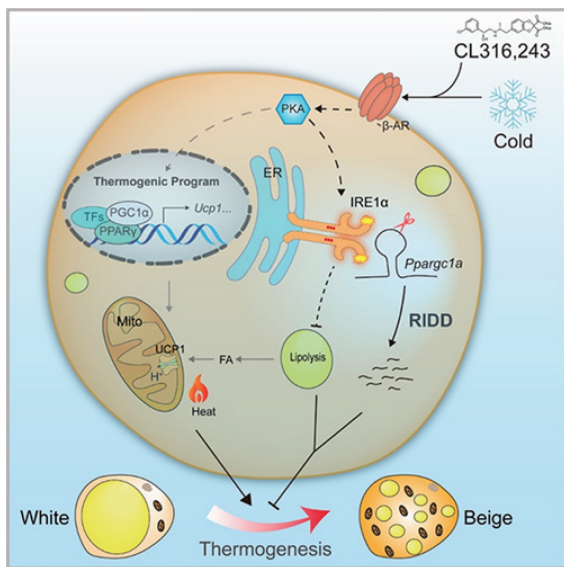


图 5 内质网应激感应蛋白 IRE1α 对米色脂肪细胞活化的负反馈调控作用模式图^[22]

3.3.3 发现新“浪费基因”AIDA 抑制小肠对脂肪酸的再酯化和吸收从而抑制肥胖的新机制

首次发现“浪费基因”(Axin Interaction Partner and Dorsalization Antagonist, AIDA)通过内质网相关的蛋白质降解途径特异性下调脂肪合成通路中的代谢酶犬甘油 3-磷酸酰基转移酶 3(Glycerol-3-Phosphate Acyltransferase 3, GPAT3)、单酰甘油-O-酰基转移酶 2(Monoacylglycerol-O-acyltransferase 2, MOGAT2)和二酯酰甘油酰基转移酶 2(Diacylglycerol Acyltransferase 2, DGAT2),抑制小肠对脂肪酸的再酯化和过度吸收,从而抑制肥胖发生的新机制(图 8)。为肠道脂肪吸收效率与肥胖发生发展的相关性研究提供了重要的研究模型和理论基础,并提出“浪费基因”的概念^[30]。发现 AIDA 在肾上腺素能信号刺激下被蛋白激酶 A (Protein Kinase A, PKA)磷酸化,进入线粒体膜间隙以提高解耦联蛋白 1(Uncoupling Protein 1, UCP1)活性,从而促进棕色脂肪产热并维持寒冷刺激下体温的新机制^[31](图 8)。

4 总结与展望

4.1 项目研究成果的影响力和引领性

脂代谢是近年来蓬勃发展的研究领域,本项目实施所取得的系列研究成果使我国在国际脂代谢研究中处于令人瞩目的前沿引领地位。在该重大项目的资助下,项目组科学家在国际高水平学术期刊发表论文 50 余篇。其中包括 *Science* 1 篇、*Nature* 2 篇、*Cell Metabolism* 3 篇、*Nature Metabolism* 2 篇、*Nature Cell Biology* 2 篇、*Nature Immunology* 1 篇等,并且 3 篇论文入选封面文章;申请专利 6 项,其中 1 项已获授权。培养了国内代谢领域的一批中

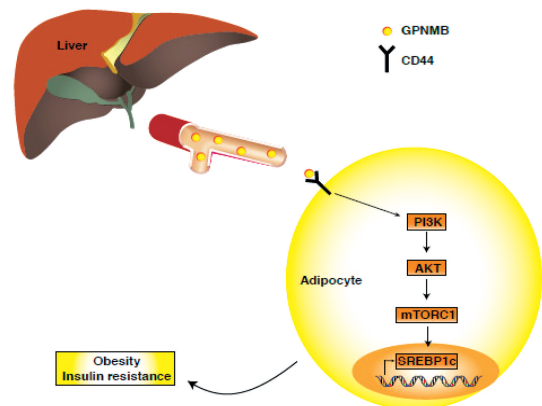


图 6 肝脏分泌因子 GPNMB 促进脂肪组织脂质合成的作用机制模式图^[28]

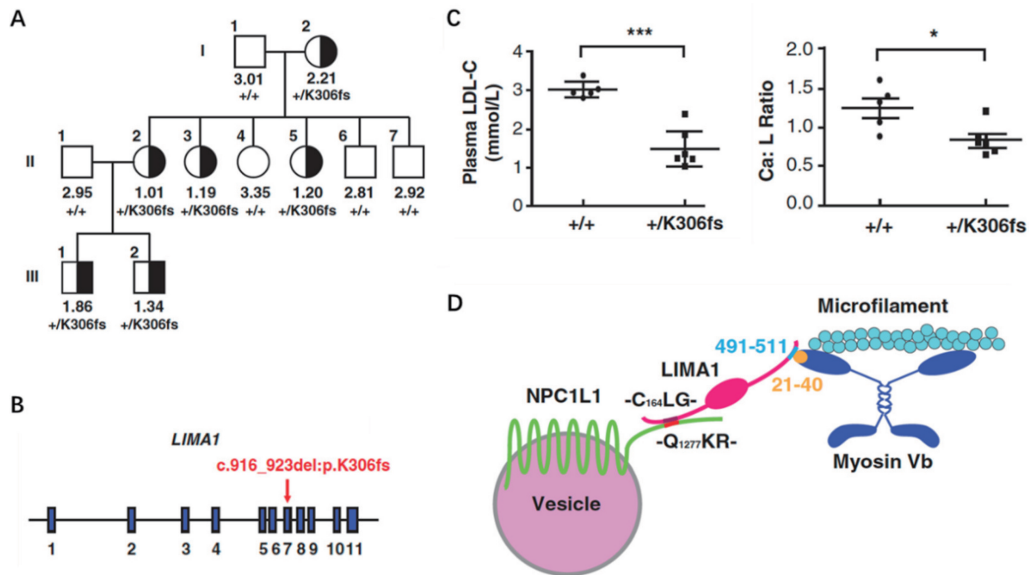


图 7 LIMA1 蛋白通过结合 NPC1L1 和 Myosin Vb 调控小肠胆固醇吸收的分子机制模式图^[29]

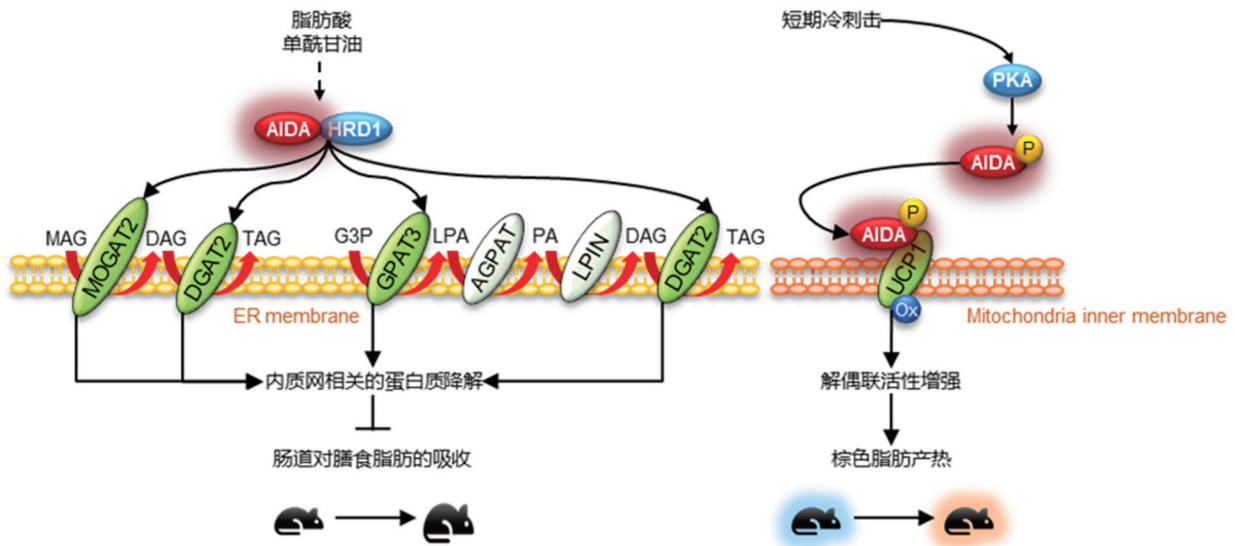


图 8 AIDA 调控小肠对膳食脂肪吸收和棕色脂肪产热模式图^[30,31]

青年科学家,2 位项目核心成员获得国家自然科学基金优秀青年科学基金资助,多位成员应邀担任 *Cell Metabolism* 等高影响力国际期刊的编委。

本项目取得的系统性研究成果获得国内外同行的高度关注和认可。迄今 1 项工作入选“2017 年度中国生命科学十大进展”和“中国糖尿病十大研究”,1 项成果获得福建省自然科学奖一等奖。项目组应邀 *Cell Metabolism* 杂志邀请,撰写了题为“A Glimpse at the Metabolic Research in China”的专文^[32],着重介绍了中国科学家对国际代谢领域的贡献;多位项目成员也分别应领域内权威杂志邀请撰写了各自研究方向的前瞻综述。同时,项目组撰写了多篇科普文章,以通俗易懂的方式向大众宣传取得的科学新发现,得到了热烈的社会反响。

由于我国近年来在代谢领域取得的突出进展及产生的国际影响力,在国内科学家和国际友人的呼吁和支持下,项目负责人李蓬院士及项目组成员和国内外本领域同行一道,共同创办了高学术起点的国际期刊 *Life Metabolism*,面向海内外代谢领域的最新前沿进展,打造代谢领域研究成果的中国声音。

4.2 未来发展建议

代谢是生命最基本的生物学过程之一。近年来多水平、多层次、多维度的代谢研究,不仅使人们对生命运行规律的理解更加深刻,而且为疾病发病机制的认知与疾病的预防治疗开辟了新的方向,是生命科学与基础医学的交汇点,也成为被寄予厚望的理解机体稳态规律和攻克相关疾病的切入点。当今国际上生命科学和医学多个领域的规划中,都将代

谢及其可塑性调控研究作为重要的研究方向予以布局。为此,我国科学家应该把握这一历史机遇,保持我国在该研究领域的领跑优势,借助生命科学、医学、组织工程与材料学以及信息学等多学科的交叉融合,瞄准代谢领域的重要前沿科学问题和系关人类健康的重大需求,从分子、细胞、器官到机体水平以及机体与环境互作的不同层次开展深入的探索研究,以期取得重大的原创性突破。建议重点关注的方向包括:

(1) 新型代谢分子和代谢信号的鉴定及动态检测;

(2) 细胞对不同营养与代谢物的时空感知与传导机制;

(3) 器官(系统)间的代谢调控网络及其对机体稳态的维持作用;

(4) 衰老与生活方式(饮食、运动、应激等)对机体代谢稳态的影响及干预;

(5) 极端环境下机体代谢稳态的变化及适应机制。

致谢 本文依据“脂代谢可塑性调控的分子与细胞机制”重大项目的总结报告、成果报告整理而成,受篇幅所限,文中仅提到了部分受本项目资助的研究工作,敬请谅解。感谢刘勇教授、林舒勇教授和徐俐研究员对本文的修改。

参 考 文 献

- [1] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*, 2021, 184(10): 2537—2564.
- [2] Broadfield LA, Pane AA, Talebi A, et al. Lipid metabolism in cancer: new perspectives and emerging mechanisms. *Developmental Cell*, 2021, 56(10): 1363—1393.
- [3] Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 381(16): 1557—1567.
- [4] Stukas S, Robert J, Wellington CL. High-density lipoproteins and cerebrovascular integrity in Alzheimer's disease. *Cell Metabolism*, 2014, 19(4): 574—591.
- [5] Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature*, 2015, 517(7534): 302—310.
- [6] González A, Hall MN, Lin SC, et al. AMPK and TOR: the Yin and Yang of cellular nutrient sensing and growth control. *Cell Metabolism*, 2020, 31(3): 472—492.
- [7] Li TY, Song LT, Sun Y, et al. Tip60-mediated lipin 1 acetylation and ER translocation determine triacylglycerol synthesis rate. *Nature Communications*, 2018, 9: 1916.
- [8] Song LT, Liu ZH, Hu HH, et al. Proto-oncogene Src links lipogenesis via lipin-1 to breast cancer malignancy. *Nature Communications*, 2020, 11: 5842.
- [9] Qian H, Chen YY, Nian ZQ, et al. HDAC6-mediated acetylation of lipid droplet-binding protein CIDEC regulates fat-induced lipid storage. *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(4): 1353—1369.
- [10] Wang YJ, Bian Y, Luo J, et al. Cholesterol and fatty acids regulate cysteine ubiquitylation of ACAT2 through competitive oxidation. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(7): 808—819.
- [11] Zhou ZS, Li MX, Liu JE, et al. Competitive oxidation and ubiquitylation on the evolutionarily conserved cysteine confer tissue-specific stabilization of Insig-2. *Nature Communications*, 2020, 11: 379.
- [12] Zhang CS, Hawley SA, Zong Y, et al. Fructose-1, 6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK. *Nature*, 2017, 548(7665): 112—116.
- [13] Li MQ, Zhang CS, Zong Y, et al. Transient receptor potential V channels are essential for glucose sensing by aldolase and AMPK. *Cell Metabolism*, 2019, 30(3): 508—524. e12.
- [14] Zong YE, Zhang CS, Li MQ, et al. Hierarchical activation of compartmentalized pools of AMPK depends on severity of nutrient or energy stress. *Cell Research*, 2019, 29(6): 460—473.
- [15] Cai WF, Zhang CX, Wu YQ, et al. Glutaminase GLS1 senses glutamine availability in a non-enzymatic manner triggering mitochondrial fusion. *Cell Research*, 2018, 28(8): 865—867.
- [16] Olzmann JA, Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(3): 137—155.
- [17] Prinz WA, Toulmay A, Balla T. The functional universe of membrane contact sites. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(1): 7—24.
- [18] Thelen AM, Zoncu R. Emerging roles for the lysosome in lipid metabolism. *Trends in Cell Biology*, 2017, 27(11): 833—850.
- [19] Lyu XC, Wang J, Wang JQ, et al. A gel-like condensation of Cidec generates lipid-permeable plates for lipid droplet fusion. *Developmental Cell*, 2021, 56(18): 2592—2606. e7.
- [20] Xu DJ, Li YQ, Wu LZ, et al. Rab18 promotes lipid droplet (LD) growth by tethering the ER to LDs through SNARE and NRZ interactions. *Journal of Cell Biology*, 2018, 217(3): 975—995.
- [21] Shan B, Wang XX, Wu Y, et al. The metabolic ER stress sensor IRE1 α suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity. *Nature Immunology*, 2017, 18(5): 519—529.
- [22] Chen Y, Wu ZY, Huang SJ, et al. Adipocyte IRE1 α promotes PGC1 α mRNA decay and restrains adaptive thermogenesis. *Nature Metabolism*, 2022, 4(9): 1166—1184.

- [23] Wu Y, Shan B, Dai JL, et al. Dual role for inositol-requiring enzyme 1 α in promoting the development of hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice. *Hepatology*, 2018, 68(2): 533—546.
- [24] Liu L, Cai JE, Wang HM, et al. Coupling of COPII vesicle trafficking to nutrient availability by the IRE1 α -XBP1s axis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(24): 11776—11785.
- [25] Scheja L, Heeren J. Metabolic interplay between white, beige, brown adipocytes and the liver. *Journal of Hepatology*, 2016, 64(5): 1176—1186.
- [26] Stefan N, Häring HU. The role of hepatokines in metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013, 9(3): 144—152.
- [27] Ko CW, Qu JE, Black DD, et al. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17(3): 169—183.
- [28] Gong XM, Li YF, Luo J, et al. Gpnmb secreted from liver promotes lipogenesis in white adipose tissue and aggravates obesity and insulin resistance. *Nature Metabolism*, 2019, 1(5): 570—583.
- [29] Zhang YY, Fu ZY, Wei J, et al. A LIMA1 variant promotes low plasma LDL cholesterol and decreases intestinal cholesterol absorption. *Science*, 2018, 360(6393): 1087—1092.
- [30] Luo H, Jiang M, Lian GL, et al. AIDA selectively mediates downregulation of fat synthesis enzymes by ERAD to retard intestinal fat absorption and prevent obesity. *Cell Metabolism*, 2018, 27(4): 843—853. e6.
- [31] Shi M, Huang XY, Ren XY, et al. AIDA directly connects sympathetic innervation to adaptive thermogenesis by UCP1. *Nature Cell Biology*, 2021, 23(3): 268—277.
- [32] Chen XW, Ding GJ, Xu L, et al. A glimpse at the metabolic research in China. *Cell Metabolism*, 2021, 33(11): 2122—2125.

Summary of the Achievements of Major Program on “Molecular and Cellular Mechanisms of Regulating Lipid Metabolic Plasticity”

Eli Song¹ Puyue Wang^{1*} Yanyan Tian¹ Wenxuan Yin² Yanying Xu^{1*}

1. Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085

2. Bureau of International Cooperation, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085

Abstract Focusing on the molecular and cellular mechanism of lipid metabolic plasticity, a key scientific question in the physiological field, the program carried out systematic research at the molecular, cellular, and tissue levels on three topics: the sensing mechanisms and functions in the plasticity of lipid metabolism; the key organelles implicated in lipid metabolic plasticity and their regulatory mechanisms; and the functions and mechanisms of novel endocrine factors in lipid metabolic plasticity. After 5 years of in-depth and meticulous research, the program obtained a series of novel findings. First, it elucidated a variety of novel sensing mechanisms for fatty acids, glucose, amino acids and other metabolites. Second, it clarified the functions of the organelles (endoplasmic reticulum, lipid droplets, mitochondria, lysosomes, etc.) involved in maintaining lipid homeostasis via morphological changes, communications, and stress responses. Third, it identified novel endocrine factors and characterized their regulatory functions in lipid metabolic plasticity and other biological processes. These results provide a valuable basis for the treatment of obesity, diabetes, and related major metabolic diseases. The program trained a group of outstanding scientists majoring in metabolism and physiology. These achievements make Chinese scientists and research play a leading role in the international metabolism society. Finally, we summary the current progress and future perspectives on lipid metabolism.

Keywords major program; lipid metabolism; metabolic plasticity; molecular and cellular mechanism; summary of achievements

(责任编辑 魏鹏飞 姜钧译)

* Corresponding Authors, Email: xuyy@nsfc.gov.cn; wangpy@nsfc.gov.cn