



进展与综述 REVIEWS

褐色脂肪组织线粒体形态和脂质成分在冬眠产热调节中的作用

陈欣钰, 付有涛, 杨明, 邢昕*

(沈阳师范大学生命科学院, 沈阳 110034)

稿件运行过程

收稿日期: 2025-01-10

修回日期: 2025-07-11



关键词: 褐色脂肪组织;
冬眠;
线粒体;
脂质

Keywords: Brown adipose tissue;
Hibernation;
Mitochondria;
Lipid

中图分类号: Q494

文献标志码: A

文章编号:

2310-1490(2025)-04-0889-06

DOI: 10.12375/ysdwxb.202501003

摘要

褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)是哺乳动物重要的适应性产热器官。BAT内有丰富的线粒体和多种脂质成分。线粒体形态的维持,包括融合与分裂,与产热效率密切相关,影响细胞能量代谢,而脂质代谢在提供产热底物中扮演核心角色。BAT产热能力在冬眠哺乳动物的深冬眠和阵间觉醒期间存在快速且显著的周期性变化,然而其中的调节机制尚不明确。本综述从线粒体动力学和脂质成分变化的角度综合了当前对BAT产热机制的理解,探讨了哺乳类冬眠动物BAT线粒体形态和脂质成分在冬眠和非冬眠状态下的变化,为冬眠独特的产热机制研究提供线索。

The Role of Mitochondrial Morphology and Lipid Components in Brown Adipose Tissue During Thermoregulation of Hibernation

CHEN Xinyu, FU Youtao, YANG Ming, XING Xin*

(College of Life Science, Shenyang Normal University,
Shenyang 110034, China)

Abstract: Brown adipose tissue (BAT) is an important adaptive thermogenic organ in mammals. BAT contains abundant mitochondria and diverse lipid components. Mitochondrial dynamics, including fusion and fission, are closely linked to thermogenic efficiency and cellular energy metabolism, while lipid metabolism plays an important role in providing

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(32301306);国家自然科学基金面上项目(32071518);沈阳师范大学“大学生创新创业训练计划”项目(X202310166217);沈阳师范大学2024—2025年度研究生科研项目(SYNUXJ2024059)

第一作者简介: 陈欣钰(2000—),女,硕士研究生;主要从事动物生理生态研究。E-mail:chenxinyu924@163.com

*通信作者: 邢昕, E-mail:xingxin@synu.edu.cn

substrates for thermogenesis. In mammalian hibernators, BAT serves as a vital thermogenic organ, exhibiting rapid and dramatic periodic changes in thermogenic capacity during deep hibernation and interbout arousals. However, the regulatory mechanisms underlying these changes remain largely unknown. This review summarizes the current understanding of BAT thermogenesis mechanisms, focusing on mitochondrial dynamics and lipid composition changes. It explored alterations in BAT mitochondrial morphology/structure and lipid component in both hibernating and active states, providing insights into the unique thermogenic mechanisms operating during hibernation.

哺乳动物和鸟类演化出高而恒定的体温,这具有很强的适应意义,同时也需要付出大量的能量成本,尤其在面临低温、食物短缺等恶劣环境条件时,恒温动物面临的能量平衡压力更为严峻^[1]。为减少不利环境下的能量支出,一些恒温动物会进入日蛰眠(daily torpor)或冬眠(hibernation)状态^[2-3]。在冬眠状态下,动物的代谢率大幅度降低,呼吸和心率减缓,体温逐渐下降至接近环境温度^[1]。

为了在越冬期间存活,一些哺乳类冬眠动物会在入睡前大量积累体脂作为越冬的能源物质,我们称之为储脂类冬眠动物(fat-storing hibernator)^[4]。脂肪组织除脂肪细胞外,还包含内皮细胞、血细胞、周细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和多种免疫细胞^[5-6]。越来越多的研究表明,脂肪组织不单纯是一个惰性的能量储存器官,它还具有重要的内分泌功能,并参与机体代谢调节^[7]。哺乳动物的脂肪组织按照形态和功能的不同主要分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)、褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和米色脂肪组织(beige adipose tissue)^[7-8]。WAT以甘油三酯的形式储存能量,且能分泌多种激素并调节机体的能量代谢^[6]。BAT内分布有丰富的毛细血管,且褐色脂肪细胞内含有大量的线粒体和细小脂滴(lipid droplet),其线粒体中含高浓度的细胞色素故而呈现褐色。相较于WAT的储能功能,BAT在寒冷环境的刺激下,通过燃烧脂质产生热量,维持体温^[9-10]。BAT产热是小型哺乳动物体温调节的重要方式^[11]。在成年小鼠中发现部分脂肪祖细胞和白色脂肪细胞能够通过响应冷刺激、儿茶酚胺、运动、噻唑烷二酮类和损伤而产生米色的具有产热能力的脂肪细胞,这一过程被称为“褐色化”^[12-13]。

冬眠动物在深冬眠期间,体温并非一直维持在较低的水平。多次自发的阵间觉醒(interbout arousal,

IBA)将整个冬眠季节分割为多个冬眠阵^[14]。在IBA期间,动物体温从接近环境温度快速升高到37℃左右^[15],机体通过激活BAT产热,使得全身代谢率在体温升高之前大幅增加^[16]。冬眠期间的达乌尔黄鼠(*Spermophilus dauricus*)可在短短的2~3h内将体温从冬眠状态的5℃快速上升到37℃^[17]。BAT作为重要的产热器官,在IBA早期发挥重要功能^[11]。位于BAT线粒体内膜上的解偶联蛋白1(uncoupling protein 1,UCPI)是BAT重要的产热分子。研究报道表明,冬眠动物BAT产热能力存在季节性波动,在冬眠前BAT中UCPI表达量显著上调,这可能是为冬眠期间的产热做好准备^[18-19],然而其中的分子调节机制目前尚不清楚。对非冬眠动物的研究表明,线粒体动态平衡以及BAT中脂质成分对BAT产热能力具有重要影响^[20-22]。本综述总结了线粒体形态以及脂质成分在BAT产热中的作用,结合文献中报道的冬眠动物不同季节BAT线粒体与脂质成分的变化,深入分析冬眠动物BAT产热能力季节性变化的潜在原因,为理解冬眠的适应机制提供线索。

1 线粒体形态与BAT产热调节

线粒体在细胞活动中发挥多种生理作用,包括维持Ca²⁺稳态、启动细胞凋亡和细胞能量产生等^[23-24]。线粒体是一种动态细胞器,通过持续的融合(fusion)和分裂(fission)来维持其形态、大小和数量,从而实现质量控制,维持健康的线粒体网络^[25-27]。保持线粒体结构完整性和空间排布对于维持生物能量稳态和确保满足能量需求至关重要^[28-29]。线粒体的超微结构和形态与其功能密切相关^[30]。过去认为线粒体动态仅在细胞环境发生变化时发生,但现在已经证实线粒体动态对于维持健康的线粒体网络是必需的^[30]。当细胞经历代谢或环境

压力时,线粒体融合和分裂在维持线粒体功能性方面起着关键作用。融合是通过混合部分受损线粒体的内容物,以互补形式来帮助减轻应激压力;而分裂不仅是产生新线粒体的必要过程,还能通过去除受损线粒体来促进质量控制,并在严重细胞应激时启动凋亡^[27]。线粒体裂变可以增强褐色脂肪细胞中的线粒体解偶联和能量消耗,BAT中的线粒体裂变与去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)有关^[20]。NE通过蛋白激酶A激活动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1),增加Drp1的磷酸化,促进Drp1从细胞质转移到线粒体,导致线粒体分裂(图1)。NE介导的线粒体分裂不仅增强了褐色脂肪细胞对游离脂肪酸的响应,还可能提高了线粒体对游离脂肪酸的敏感性,这对于BAT在能量消耗和体温调节中的作用至关重要^[20]。最新研究表明,细胞内存在两种不同类型的线粒体,一种是负责给细胞提供能量的线粒体,这类线粒体含有丰富的ATP合成酶和完整有序的嵴结构,通过氧化磷酸化过程合成ATP;另一类线粒体主要参与还原性合成途径,特别是脯氨酸和鸟氨酸的合成,这些氨基酸对于细胞的生长和增殖至关重要,但这种类型的线粒体缺乏ATP合成的酶和嵴,不参与ATP的合成,在细胞对能量需求变化时,线粒体通过不断地进行融合和分裂以产生具有不同功能和特性的线粒体亚型,适应细胞的需要^[31]。

研究表明,冬眠期间哺乳动物BAT中的线粒体数量显著增加,以增强其产热能力,且线粒体内膜结构(嵴)变得更加复杂和发达,增加了氧化磷酸化过程所需的表面积,提高了电子传递链的效率和产热能力,这种结构优化有助于哺乳动物在冬眠期间快速、高效地产生热量^[32]。国内早期研究也表明冬眠前和冬眠期间刺猬(*Erinaceus europaeus*)的BAT中线粒体嵴排列紧密且间质电子密度高,具备快速产热的能力,而出眠阶段的刺猬BAT中线粒体嵴密度和间质电子密度下降,说明BAT在出眠过程大量产热^[33]。多纹黄鼠(*Ictidomys tridecemlineatus*)通过上调线粒体编码基因(如Cox1和ATP合成酶6/8)来增强电子传递链的功能,从而预防或减少低温和缺血对线粒体的损伤^[34]。然而,冬眠期间BAT中线粒体数量、形态和功能变化的动态过程以及调节机制至今仍不明确,对冬眠动物BAT线粒体数量和形态变化的深入研究将深刻揭示冬眠动物独特的产热调节机制。

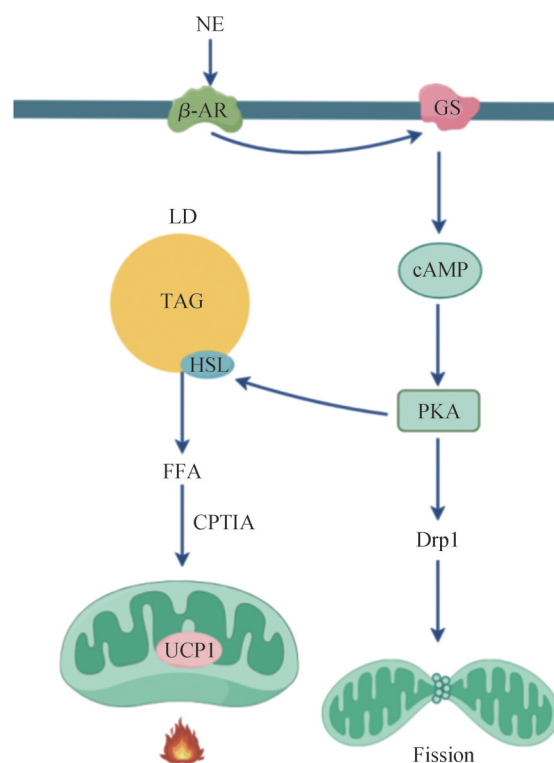


图1 去甲肾上腺素对线粒体形态与BAT产热的调控机制(陈欣钰 绘)

Figure 1 Mechanism of norepinephrine-mediated regulation of mitochondrial morphology and BAT thermogenesis (Drawn by CHEN Xinyu)

2 脂质在BAT产热中的作用

脂质是生物有机体的四大分子成分之一,在许多细胞过程中发挥着重要作用,包括细胞信号传导、能量储存和作为细胞膜的组成部分等。BAT中含有丰富的脂质成分,其中,游离脂肪酸是BAT产热的主要底物。游离脂肪酸在脂肪酸结合蛋白和肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)作用下被运输到线粒体中,激活褐色脂肪细胞线粒体内膜上的UCP1(图1),促进质子泵出,形成线粒体膜内外质子浓度梯度^[11,35]。质子沿着质子梯度穿过线粒体内膜,回流到线粒体基质中,从而绕过ATP合酶,氧化磷酸化过程与ATP合成分离开,产生热量^[11,36]。长链脂肪酸通常被认为是UCP1最可能的激活信号。其他脂质,如过氧化物酶体衍生的缩醛磷脂(醚磷脂)也对线粒体动力学和功能很重要,当缩醛磷脂合成受到抑制时,脂肪细胞中的线粒体会从碎片化状态转变为融合状态,形成网状结构,线粒

体分裂受阻,功能受损,产热脂肪细胞的能量消耗和产热能力就会下降^[37]。

线粒体需要和其他细胞器合作执行产热功能。在BAT产热过程中,线粒体的脂质成分是线粒体与其他细胞器之间相互作用的关键介质^[38]。随着脂质定量技术的发展和针对不同脂质种类检测分辨率的提高^[39],脂质对产热调节的作用也逐渐变得明显。脂滴不仅在细胞内行使储存脂质的功能,还在产热脂肪组织调节体温和能量平衡方面至关重要^[40]。在白色脂肪细胞中,多个脂滴最终融合形成大单房脂滴,占据了大部分的细胞空间^[41-42]。然而,在褐色或米色脂肪细胞中,脂滴数量众多且直径比白色脂肪细胞的大单房脂滴小得多,脂滴可以通过直接在表面合成甘油三酯来促进脂滴增大,或者通过与其他脂滴融合来形成更大的脂滴^[42]。细胞死亡诱导 DFFA 样效应蛋白 A (cell death inducing DFFA-like effector A, CIDEA) 能够促进脂滴之间的融合,从而形成更大的脂滴。CIDEA 通过其 CIDE 结构域形成同源二聚体,这种二聚体结构通过增加脂滴膜之间的相互作用力,促进脂滴膜的融合,从而加速脂滴的合并过程。细胞死亡诱导蛋白 CIDE 家族成员 C 能够与 CIDEA 形成复合物,并抑制 CIDEA 的同源二聚体形成,从而抑制脂滴的增大,确保褐色脂肪细胞中较小脂滴的稳定存在,并避免脂滴的过度融合^[43]。较小的脂滴具有更高的表面积体积比,脂肪酶可接触的表面积更大,因此小的多房脂滴对于水解游离脂肪酸,有效流入邻近的线粒体进行 β 氧化和产热至关重要^[42-43]。在寒冷刺激下,脂滴通过自噬或脂肪酶介导的脂解迅速释放脂肪酸,这些脂肪酸被转运至线粒体中燃烧,产生热量,促进体温维持^[44-46]。脂滴表面覆盖着多种蛋白质,这些脂滴蛋白通过调节脂解和促进 UCP1 表达来参与产热^[45-46]。脂滴在产热脂肪中的作用是多方面的,涉及能量存储、脂质代谢、细胞器相互作用以及细胞自噬等多个层面,对于调节体温和代谢健康具有重要意义。在脂肪分解过程中,含 patatin 样磷脂酶结构域蛋白 2 (patatin-like phospholipase domain containing protein 2, PNPLA2) 作为该过程的关键酶,负责甘油三酯的水解过程,PNPLA2 的表达在冬眠期和 IBA 期间显著上调,这表明在冬眠期间,BAT 需要快速动员脂肪储备以产生热量^[47]。

在冬眠期间,北极黄鼠 (*Urocitellus parryi*) 的糖

酵解酶表达下调,介导脂肪酸代谢的 CPT1A、中链酰基辅酶 A 脱氢酶基因表达上调,表明代谢方式从碳水化合物代谢转变为脂肪酸代谢^[48]。与夏季活跃期相比,冬眠期的北极黄鼠乙酰辅酶 A 羧化酶 β 、长链脂肪酸合成酶 6 等脂肪酸合成相关基因表达下调,提示夏季活跃期可能需要更多的脂肪酸合成来满足能量需求和生长发育,而冬眠期北极黄鼠主要依赖脂肪储备来维持生命活动的生理需求,脂肪酸的合成减少有助于节省能量和维持脂肪储备的稳定^[49]。

激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 也是脂肪细胞中调节脂肪水解的酶,蛋白质组学结果显示,冬眠期间多纹黄鼠 BAT 中 HSL 在 Ser554 和 Ser649 位点的磷酸化水平显著增加,提示冬眠期间 HSL 的磷酸化可能被激活,以促进脂肪水解,为 BAT 提供脂肪酸^[50]。转录组结果显示,在冬眠期间,多纹黄鼠 BAT 中的心磷脂含量增加,这可能与线粒体生物合成和功能的增强有关。磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE) 含量在冬眠期间也有所增加,提示 PE 可能参与调节线粒体的生物合成和氧化磷酸化过程,特别是在冬眠期间,PE 可能有助于维持线粒体的高效能量产生,以支持动物在冬眠期间和唤醒时的代谢需求^[47]。

脂质不仅是高效的能量储存形式,也是调节 BAT 活性的关键因素。在冬眠动物中,脂质如何介导产热作用,影响线粒体形态和功能尚不清楚,通过对比冬眠和不冬眠阶段脂质成分的异同,结合线粒体形态和功能可以探究 BAT 产热能力季节性变化的机制。

3 展望

在应对季节性食物稀缺和环境压力的演化过程中,冬眠动物进化出了独特的体温调节机制。灵活的产热能力是其在冬眠期间生存的关键;在深冬眠过程中,动物需要主动抑制产热以减少能量消耗;而在阵间觉醒期间,又需要快速激活产热以恢复体温。然而,调控 BAT 产热的生理及分子“开关”至今尚未阐明。未来的研究将聚焦于这些动物如何在不同冬眠状态下快速切换 BAT 的产热能力。冬眠动物在深冬眠期间短暂放弃了恒定体温的维持,在一定的环境范围内呈现出变温动物的体温变化模式。冬眠动物的这种体温调节策略究竟是演化过程中的一个新阶段,还是其祖征保留目前仍不清楚。利用多组学

技术,从系统发育和个体发育角度比较不同物种BAT产热机制的异同,或将为回答这一问题提供线索。鉴于BAT对冬眠动物体温调节至关重要,揭示其独特的产热机制不仅能深化我们对冬眠动物生理适应机制的理解,还将为冬眠机理在临床医学及航空航天领域的应用提供启示。此外,冬眠动物BAT灵活的启动-抑制机制,也有望为代谢疾病的预防和治疗带来革命性的突破。

参考文献:

- [1] GEISER F. Hibernation [J]. *Current Biology*, 2013, 23(5): R188–R193.
- [2] 杨明,王德华. 哺乳动物的蛰眠:类型、物种分布与模式[J]. *兽类学报*, 2011, 31(2): 195–204.
YANG M, WANG D H. Torpor in mammals: Types, species and patterns[J]. *Acta Theriologica Sinica*, 2011, 31(2): 195–204.
- [3] HELDMAIER G, RUF T. Body temperature and metabolic rate during natural hypothermia in endotherms [J]. *Journal of Comparative Physiology B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, 1992, 162(8): 696–706.
- [4] HUMPHRIES M M, THOMAS D W, KRAMER D L. The role of energy availability in mammalian hibernation: A cost-benefit approach [J]. *Physiological and Biochemical Zoology*, 2003, 76(2): 165–179.
- [5] HU D T, ZHANG H Y, LIU Z, *et al.* Sphingomyelin is involved in regulating UCP1-mediated nonshivering thermogenesis [J]. *Journal of Lipid Research*, 2024, 65(6): 100559.
- [6] DE SÁ P M, RICHARD A J, HANG H, *et al.* Transcriptional regulation of adipogenesis [J]. *Comprehensive Physiology*, 2017, 7(2): 635–674.
- [7] AN S M, CHO S H, YOON J C. Adipose tissue and metabolic health [J]. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2023, 47(5): 595–611.
- [8] COHEN P, KAJIMURA S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(6): 393–409.
- [9] MATTHIAS A, OHLSON K B E, FREDRIKSSON J M, *et al.* Thermogenic responses in brown fat cells are fully UCP1-dependent: UCP2 or UCP3 do not substitute for UCP1 in adrenergically or fatty acid-induced thermogenesis [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(33): 25073–25081.
- [10] NEDERGAARD J, GOLOZOUBOVA V, MATTHIAS A, *et al.* Life without UCP1: Mitochondrial, cellular and organismal characteristics of the UCP1-ablated mice [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2001, 29(Pt 6): 756–763.
- [11] CANNON B, NEDERGAARD J. Brown adipose tissue: Function and physiological significance [J]. *Physiological Reviews*, 2004, 84(1): 277–359.
- [12] WU J, COHEN P, SPIEGELMAN B M. Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown? [J]. *Genes & Development*, 2013, 27(3): 234–250.
- [13] HARMS M, SEALE P. Brown and beige fat: Development, function and therapeutic potential [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(10): 1252–1263.
- [14] HELDMAIER G, ORTMANN S, ELVERT R. Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals [J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2004, 141(3): 317–329.
- [15] HELLER H C, HAMMEL H T. CNS control of body temperature during hibernation [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology*, 1972, 41(2): 349–359.
- [16] TØIEN Ø, DREW K L, CHAO M L, *et al.* Ascorbate dynamics and oxygen consumption during arousal from hibernation in Arctic ground squirrels [J]. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2001, 281(2): R572–R583.
- [17] 杨明,邢昕,管淑君,等. 达乌尔黄鼠冬眠期间体温的变化和冬眠模式 [J]. *兽类学报*, 2011, 31(4): 387–395.
YANG M, XING X, GUAN S J, *et al.* Hibernation patterns and changes of body temperature in Daurian ground squirrels (*Spermophilus dauricus*) during hibernation [J]. *Acta Theriologica Sinica*, 2011, 31(4): 387–395.
- [18] XING X, YANG M, WANG D H. The expression of leptin, hypothalamic neuropeptides and UCP1 before, during and after fattening in the Daurian ground squirrel (*Spermophilus dauricus*) [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 2015, 184: 105–112.
- [19] BALLINGER M A, HESS C, NAPOLITANO M W, *et al.* Seasonal changes in brown adipose tissue mitochondria in a mammalian hibernator: From gene expression to function [J]. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2016, 311(2): R325–R336.
- [20] WIKSTROM J D, MAHDAVIANI K, LIESA M, *et al.* Hormone-induced mitochondrial fission is utilized by brown adipocytes as an amplification pathway for energy expenditure [J]. *The EMBO Journal*, 2014, 33(5): 418–436.
- [21] WU G, BAUMEISTER R, HEIMBUCHER T. Molecular mechanisms of lipid-based metabolic adaptation strategies in response to cold [J]. *Cells*, 2023, 12(10): 1353.
- [22] HEEREN J, SCHEJA L. Brown adipose tissue and lipid metabolism [J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2018, 29(3): 180–185.
- [23] PICARD M, TAIVASSALO T, GOUSPILLOU G, *et al.* Mitochondria: Isolation, structure and function [J]. *The Journal of Physiology*, 2011, 589(18): 4413–4421.
- [24] MCBRIDE H M, NEUSPIEL M, WASIAK S. Mitochondria: More than just a powerhouse [J]. *Current Biology*, 2006, 16(14): R551–R560.
- [25] CHAN D C. Fusion and fission: Interlinked processes critical for mitochondrial health [J]. *Annual Review of Genetics*, 2012, 46: 265–287.

- [26] DONG F F, ZHU M D, ZHENG F, *et al.* Mitochondrial fusion and fission are required for proper mitochondrial function and cell proliferation in fission yeast [J]. *The FEBS Journal*, 2022, 289(1): 262–278.
- [27] YOULE R J, VAN DER BLIEK A M. Mitochondrial fission, fusion, and stress [J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1062–1065.
- [28] IKON N, RYAN R O. Cardiolipin and mitochondrial cristae organization [J]. *Biochimica et Biophysica Acta: Biomembranes*, 2017, 1859(6): 1156–1163.
- [29] LIESA M, SHIRIHAI O S. Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure [J]. *Cell Metabolism*, 2013, 17(4): 491–506.
- [30] COGLIATI S, ENRIQUEZ J A, SCORRANO L. Mitochondrial cristae: Where beauty meets functionality [J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2016, 41(3): 261–273.
- [31] RYU K W, FUNG T S, BAKER D C, *et al.* Cellular ATP demand creates metabolically distinct subpopulations of mitochondria [J]. *Nature*, 2024, 635(8039): 746–754.
- [32] STAPLES J F, BROWN J C L. Mitochondrial metabolism in hibernation and daily torpor: A review [J]. *Journal of Comparative Physiology B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, 2008, 178(7): 811–827.
- [33] 孙金生, 曾缙祥. 刺猬冬眠过程中褐色脂肪和非颤抖性产热研究 [J]. *兽类学报*, 1994, 14(2): 147–153.
- SUN J S, ZENG J X. Studies on the variations of brown adipose tissue and nonshivering thermogenesis in hibernator (*Erinaceus europaeus*) [J]. *Acta Theriologica Sinica*, 1994, 14(2): 147–153.
- [34] HITTEL D S, STOREY K B. Differential expression of mitochondria-encoded genes in a hibernating mammal [J]. *The Journal of Experimental Biology*, 2002, 205(Pt 11): 1625–1631.
- [35] FEDORENKO A, LISHKO P V, KIRICHOK Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria [J]. *Cell*, 2012, 151(2): 400–413.
- [36] KRAUSS S, ZHANG C Y, LOWELL B B. The mitochondrial uncoupling-protein homologues [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2005, 6(3): 248–261.
- [37] PARK H, HE A Y, TAN M, *et al.* Peroxisome-derived lipids regulate adipose thermogenesis by mediating cold-induced mitochondrial fission [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(2): 694–711.
- [38] SARMENTO M J, LLORENTE A, PETAN T, *et al.* The expanding organelle lipidomes: Current knowledge and challenges [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2023, 80(8): 237.
- [39] JAUREGUI A M, CUBERO CORTÉS Z M, MEEHAN S D, *et al.* Isolation of mitochondrial lipids and mass spectrometric analysis [M]//BHATTACHARYA S K. *Methods in molecular biology: Vol. 2625: lipidomics methods and protocols*. 2nd ed. New York: Humana Press, 2023: 1–6.
- [40] SUN W F, MODICA S, DONG H, *et al.* Plasticity and heterogeneity of thermogenic adipose tissue [J]. *Nature Metabolism*, 2021, 3(6): 751–761.
- [41] LYU X C, WANG J, WANG J Q, *et al.* A gel-like condensation of Cidec generates lipid-permeable plates for lipid droplet fusion [J]. *Developmental Cell*, 2021, 56(18): 2592–2606.
- [42] GONG J Y, SUN Z Q, WU L Z, *et al.* Fsp27 promotes lipid droplet growth by lipid exchange and transfer at lipid droplet contact sites [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2011, 195(6): 953–963.
- [43] NISHIMOTO Y, NAKAJIMA S, TATEYA S, *et al.* Cell death-inducing DNA fragmentation factor A-like effector A and fat-specific protein 27 β coordinately control lipid droplet size in brown adipocytes [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2017, 292(26): 10824–10834.
- [44] MARTINEZ-LOPEZ N, GARCIA-MACIA M, SAHU S, *et al.* Autophagy in the CNS and periphery coordinate lipophagy and lipolysis in the brown adipose tissue and liver [J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(1): 113–127.
- [45] YU J H, ZHANG S Y, CUI L J, *et al.* Lipid droplet remodeling and interaction with mitochondria in mouse brown adipose tissue during cold treatment [J]. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Cell Research*, 2015, 1853(5): 918–928.
- [46] CUI L J, LIU P S. Two types of contact between lipid droplets and mitochondria [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 618322.
- [47] HAMPTON M, MELVIN R G, ANDREWS M T. Transcriptomic analysis of brown adipose tissue across the physiological extremes of natural hibernation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85157.
- [48] YAN J, BARNES B M, KOHL F, *et al.* Modulation of gene expression in hibernating Arctic ground squirrels [J]. *Physiological Genomics*, 2008, 32(2): 170–181.
- [49] WILLIAMS C T, GOROPASHNAYA A V, BUCK C L, *et al.* Hibernating above the permafrost: Effects of ambient temperature and season on expression of metabolic genes in liver and brown adipose tissue of Arctic ground squirrels [J]. *The Journal of Experimental Biology*, 2011, 214(Pt 8): 1300–1306.
- [50] VERTOMMEN D, HERINCKX G, HUSSAIN N, *et al.* Changes in the phosphoproteome of brown adipose tissue during hibernation in the ground squirrel, *Ictidomys tridecemlineatus* [J]. *Physiological Genomics*, 2017, 49(9): 462–472.