

DOI: 10.13376/j.cblls/2021039

文章编号: 1004-0374(2021)03-0355-08

## 棕色和米色脂肪在肥胖中的研究进展

张雅晴<sup>1</sup>, 王红蕊<sup>2</sup>, 张宇<sup>2</sup>, 王金娥<sup>1\*</sup>

(1 三峡大学医学院, 宜昌 443002; 2 中国医学科学院北京协和医学院国家  
心血管病中心阜外医院心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037)

**摘要:** 目前随着人们生活水平的不断改善, 肥胖及其相关疾病的发生率越来越高。虽然体育锻炼能够增加一定的能量消耗, 但并不足以引起负能量平衡和体重下降。棕色和米色脂肪细胞的激活可使耗能增加、体重减轻以及胰岛素敏感性增加。因此, 越来越多的研究进一步聚焦这两种产热脂肪组织增加能量消耗的分子机制, 希望找到治疗肥胖及其相关疾病的靶点。现系统综述两种产热脂肪组织的分类、发育谱系、产热特性和产热机制的异同点并提出现阶段存在的不足以及发展方向, 以期对肥胖及相关疾病的治疗提供新思路。

**关键词:** 棕色脂肪细胞; 米色脂肪细胞; 线粒体解耦联蛋白1; 肥胖

**中图分类号:** Q591.4; Q946.5 **文献标志码:** A

## Research progress of brown and beige fat in obesity

ZHANG Ya-Qing<sup>1</sup>, WANG Hong-Rui<sup>2</sup>, ZHANG Yu<sup>2</sup>, WANG Jin-E<sup>1\*</sup>

(1 College of Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

2 State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Sino-German Laboratory for Molecular Medicine, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

**Abstract:** At present, with the continuous improvement of people's living standards, the incidence of obesity and related diseases is getting higher and higher. Although physical exercise can increase energy consumption to some extent, it is not enough to cause negative energy balance and weight loss. Activation of brown and beige adipocytes can lead to increased energy consumption, weight loss and increased insulin sensitivity. Therefore, more and more studies have focused on the molecular mechanism of these two thermogenic adipose tissues to increase energy consumption, so as to find targets for the treatment of obesity and related diseases. This paper systematically reviews the similarities and differences of the classification, developmental pedigree, thermogenic characteristics and thermogenic mechanism of the two kinds of thermogenic adipose tissue, and puts forward the shortcomings and development direction at the present stage, in order to provide new ideas for the treatment of obesity and related diseases.

**Key words:** brown adipose tissue; beige adipose tissue; mitochondrial uncoupling protein 1; obesity

现今随着人们生活水平的提高, 能量摄入过多导致能量失衡, 从而引发肥胖及相关代谢疾病, 如2型糖尿病和高血压<sup>[1]</sup>。因此, 研究出新的预防和治疗肥胖的方法迫在眉睫。研究表明, 哺乳动物体内至少存在两种类型的产热脂肪组织, 即棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)和米色脂肪组织(beige adipose tissue)<sup>[2]</sup>, 两种细胞中均含有多房性

脂滴、丰富的线粒体以及表达线粒体解耦联蛋白1 (mitochondrial uncoupling protein 1, UCP1)<sup>[3]</sup>。它们

收稿日期: 2020-08-25; 修回日期: 2020-10-13

基金项目: 心血管疾病国家重点实验室开放课题(2018-kf04)

\*通信作者: E-mail: wangjine@163.com

的募集和激活对调节全身能量稳态具有重要作用, 将为治疗肥胖及相关代谢疾病提供新的策略。两种产热脂肪组织具有类似的形态和生化特征, 但2019年的研究表明, 两者在发育谱系、产热特性和产热机制等方面的特征是离散的, 这表明调控棕色和米色脂肪产热的分子机制多种多样, 阐明其分子机制将对肥胖及相关代谢疾病的治疗提供指导作用<sup>[4]</sup>。本文旨在阐明两种产热脂肪组织的分类、发育谱系、产热特性和产热机制的异同点并提出现阶段存在的不足以及发展方向。

## 1 产热脂肪组织的分类

### 1.1 棕色脂肪组织

棕色脂肪组织占婴儿体重的1%~5%, 主要分布在肩胛间区域, 而在成年后主要位于锁骨上、颈部、椎旁、纵隔和肾周区域<sup>[5]</sup>。棕色脂肪细胞表面密布交感神经纤维, 细胞内含有丰富的线粒体、细胞色素和多房小脂滴, 细胞周围含有大量毛细血管<sup>[6-7]</sup>。棕色脂肪组织主要利用UCP1的激活来解耦联ATP合成的氧化磷酸化进行产热, 以维持身体温度<sup>[8]</sup>。同时, 棕色脂肪组织也可以作为一种内分泌器官, 释放多种内分泌因子参与人体的代谢调节, 如胰岛素样生长因子1、白细胞介素-6和成纤维细胞生长因子21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)<sup>[9]</sup>。

### 1.2 米色脂肪组织

啮齿类动物皮下脂肪的白色脂肪细胞在寒冷刺激或者 $\beta$ 3肾上腺素能受体激动剂处理后转换为棕色样脂肪细胞, 即米色脂肪细胞。其细胞内含有多个腔室的小颗粒脂滴, 线粒体数目明显增加且体积较大<sup>[10]</sup>。换句话说, 在机体受到一定刺激后, 白色脂肪细胞的形态和功能发生棕色性变化, 增加了体内米色脂肪细胞的数量以及机体的能量消耗, 从而减轻机体重量<sup>[11]</sup>; 而撤销刺激后, 米色脂肪细胞会逐渐失去特有的特征, 转变为白色脂肪细胞<sup>[12]</sup>。

## 2 产热脂肪的发育谱系

棕色和米色脂肪细胞具有类似的形态和分子特征, 如多房性脂滴和产热基因的表达, 表明它们在调节能量稳态方面都起着一定的作用。然而, 两种细胞具有不同的谱系起源<sup>[13]</sup>。

有研究表明, 哺乳动物的脂肪细胞主要来源于神经嵴或中胚层的前体, 其中神经嵴可以直接分化为成熟的脂肪细胞<sup>[14]</sup>, 而来自中胚层的前体可分化

成具有特定分化能力的不同类型的前体细胞<sup>[15]</sup>, 从而分化成不同类型的脂肪细胞或肌肉细胞。棕色脂肪细胞由轴旁中胚层发育而来, 其中表达Pax7<sup>[16]</sup>、Myf5<sup>[17]</sup>、Ebf2<sup>[18]</sup>和Engrail1<sup>[19]</sup>的中胚层祖细胞可分化为肌肉或棕色脂肪前体细胞。棕色脂肪前体细胞在受到Ehmt1<sup>[20]</sup>、Prdm16、C/EBP $\beta$ 、Ews和Zfp516<sup>[18]</sup>等因素的调控后, 可逐渐分化为棕色脂肪细胞(图1)。然而, 人们对米色脂肪细胞的发育起源知之甚少, 既往研究报道, 经典棕色脂肪和骨骼肌细胞来源于Myf5<sup>+</sup>肌源性前体细胞谱系, 白色和米色脂肪细胞来源于Myf5<sup>-</sup>前体细胞<sup>[6]</sup>。研究发现, 白色脂肪组织中的白色和米色脂肪细胞有一部分是来源于Myf5<sup>+</sup>前体细胞的, 因脂肪组织所处的位置而异<sup>[17,21]</sup>。谱系追踪研究表明<sup>[22]</sup>, 米色脂肪细胞可以由白色脂肪细胞转分化而来, 还可以从不同的祖细胞中产生<sup>[23]</sup>。有研究表明, 米色脂肪细胞可来源于小鼠体内表达Pdgfra<sup>+</sup>或Pdgfr $\beta$ <sup>+</sup>的祖细胞以及表达Myh11的平滑肌细胞<sup>[24-26]</sup>。此外, 一些位于前皮下、腹膜后和后皮下的米色脂肪细胞是由表达Pax3和(或)Myf5的祖细胞衍生而来的<sup>[17]</sup>。还有研究表明, 腹股沟米色脂肪细胞在冷暴露后迅速出现, 由平滑肌肌动蛋白阳性(smooth muscle actin positive, Sma<sup>+</sup>)细胞分化而来, 这表明米色脂肪细胞可来自驻留在血管系统中的壁细胞<sup>[27]</sup>, 也可由表达Ebf2的前体细胞产生<sup>[11,28]</sup>(如图1)。由此可见, 米色脂肪细胞有着比棕色脂肪细胞更加丰富的起源。了解棕色和米色脂肪在发育谱系上的不同, 能为治疗肥胖以及代谢性疾病提供更多指导。

## 3 脂肪组织的产热特性

棕色脂肪能够固定表达特异性转录因子, 包括Zic1、Lhx8、Meox2等<sup>[29]</sup>, 而米色脂肪具有应对外部条件刺激的可诱导和可逆的产热能力。有研究表明, 米色和棕色脂肪细胞在维持其多房形态方面存在固有的差异, 前者的产热状态是短暂的, 而后者可以维持长时间的产热状态<sup>[30]</sup>。

棕色和米色脂肪细胞之间不同的产热维持机制可能部分归因于棕色脂肪细胞中线粒体生物发生的结构性活跃, 而在外界刺激撤除后, 细胞自噬对米色脂肪细胞线粒体的清除使其线粒体生物发生迅速失活到基础水平, 从而促进细胞内能量的动态平衡。有研究显示, Parkin介导的线粒体自噬在米色脂肪细胞的线粒体清除中起主要作用, 短暂性抑制

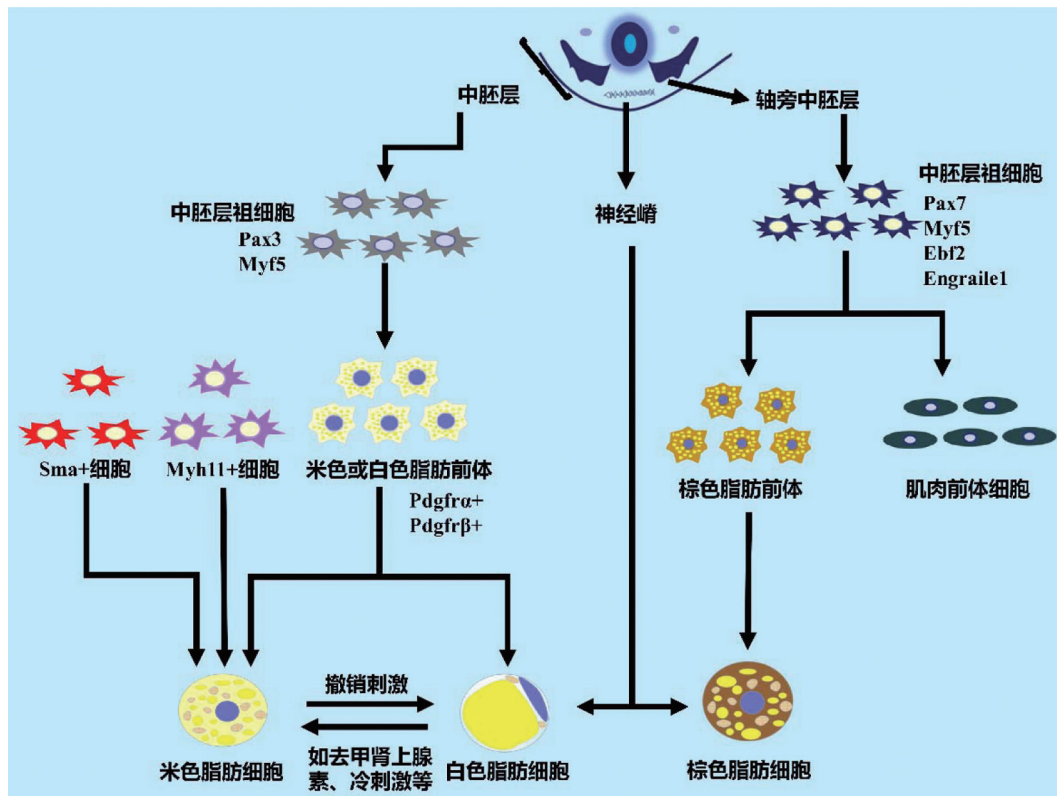


图1 产热脂肪组织的发育谱系

脂肪组织中的MIC60-Parkin轴可能是维持米色脂肪细胞产热的新方法<sup>[31]</sup>。此外, 敲除米色脂肪细胞中的 *Atg5* 或 *Atg12* (自噬相关蛋白)可阻止米色向白色脂肪细胞的转化, 重要的是, 阻断自噬可以长时间保留较多的米色脂肪细胞, 维持较高水平的产热状态, 从而促使小鼠抵抗肥胖<sup>[30]</sup>。

#### 4 产热脂肪组织参与肥胖的分子机制

##### 4.1 UCP1依赖性机制

众所周知, UCP1是棕色脂肪组织产热中的关键调节因子<sup>[32]</sup>。有研究表明, 棕色脂肪细胞的产热能力完全依赖于UCP1, 而且在去甲肾上腺素的刺激下, 棕色脂肪细胞的耗氧量快速增加<sup>[33]</sup>。例如, 使用去甲肾上腺素分别刺激野生型和UCP1敲除小鼠的棕色脂肪细胞, 前者的耗氧率快速增加, 而后者并没有明显的耗氧率变化。此外, 在去甲肾上腺素的刺激下, 脂肪细胞内cAMP水平升高, 导致cAMP依赖的蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)的磷酸化水平升高, 从而激活p38MAPKs以促进UCP1和PGC-1 $\alpha$ 等产热基因的表达<sup>[34]</sup>。

PPAR $\gamma$ 和PGC1 $\alpha$ 是最早发现的适应性产热

的转录调控因子<sup>[35]</sup>。PPAR $\gamma$ 是脂肪细胞基因表达和分化的中心调节因子, 脂肪组织特异性敲除PPAR $\gamma$ 会导致棕色和白色脂肪的形成和功能发生异常<sup>[36]</sup>。白色脂肪细胞过表达PGC1 $\alpha$ , 可以诱导UCP1和呼吸链关键的线粒体酶的表达, 反之亦然<sup>[35]</sup>。PGC1 $\alpha$ 对于冷暴露或 $\beta$ 受体激动剂诱导的棕色脂肪以及米色脂肪细胞的活化是必不可少的<sup>[37-39]</sup>。在冷暴露、运动或禁食的条件下, PGC1 $\alpha$ 主要通过核受体PPAR $\gamma$ 和甲状腺激素受体发挥其适应性产热的功能<sup>[40]</sup>。PRDM16作为一种转录调控因子, 可与Zfp516相互作用激活UCP1启动子, 参与激活棕色和米色脂肪细胞的产热基因, 从而促进脂肪组织产热<sup>[41]</sup>。

2018年, 研究表明, Tbx15在肾上腺素能信号通路诱导脂肪细胞褐变中是必不可少的<sup>[42]</sup>。在冷刺激条件下, 脂肪组织特异性敲除Tbx15小鼠的产热基因较对照组显著下调, 同时米色脂肪特征性基因Tbx1、CD137和Tmem26也显著下调。在 $\beta$ -3肾上腺素能激动剂的刺激下, 脂肪组织特异性敲除Tbx15的小鼠并没有观察到明显的米色脂肪细胞。此外, 对Tbx15进行染色质免疫沉淀分析表明, 它与

PRDM16启动子直接相互作用来激活UCP1等产热基因,促使脂肪细胞褐变<sup>[43]</sup>。这些结果表明Tbx15能够促使脂肪细胞褐变,从而促进机体产热。

脂肪组织的产热能力与UCP1等产热基因的激活密切相关,阐明这些机制的相互作用将对今后肥胖和相关代谢疾病的治疗提供新的思路。

#### 4.2 UCP1非依赖性机制

普遍认为UCP1不仅在棕色脂肪细胞中发挥产热作用,其在激活的米色脂肪细胞中的产热能力明显更高。然而,2017年,在米色脂肪细胞中发现了一种独特的UCP1非依赖性产热机制<sup>[44]</sup>。该机制涉及到通过肌浆/内质网Ca<sup>2+</sup>-ATP酶2b (sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2b, SERCA2b)和ryanodine受体2 (ryanodine receptor 2, RyR2)进行ATP依赖的Ca<sup>2+</sup>循环<sup>[45]</sup>。值得注意的是,这种Ca<sup>2+</sup>循环机制是米色脂肪细胞产热所必需的,且这种ATP依赖的Ca<sup>2+</sup>循环机制对米色脂肪细胞具有选择性,可能是由于米色脂肪细胞通过增强糖酵解和三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环产生ATP导致的。研究表明,米色脂肪细胞的这种机制在调节全身能量代谢和葡萄糖稳态中具有重要的作用<sup>[3]</sup>。例如,脂肪组织特异性过表达PRDM16的小鼠,其体重和肥胖度显著低于同窝对照组小鼠,且具有较好的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性;在PRDM16过表达的情况下,敲除UCP1的小鼠具有丰富的多房性脂滴,表现出比对照组更高的机体能量消耗,且葡萄糖耐量和胰岛素敏感性均有所增加<sup>[46]</sup>。其他研究发现,FGF21介导了UCP1基因敲除小鼠抵抗脂肪组织的褐变以及肥胖,在高脂饮食下,UCP1和FGF21基因双敲除的小鼠表现出与野生型和FGF21基因敲除小鼠相同的体重增加,而UCP1基因敲除小鼠则能够抵抗饮食诱导的肥胖<sup>[47]</sup>。这些研究表明,米色脂肪细胞的抗肥胖和抗糖尿病作用是独立于UCP1机制的,且阐明了米色和棕色脂肪在产热机制上的差异,这将有利于开发治疗肥胖的新方法。

#### 4.3 调控脂肪组织产热的信号通路

##### 4.3.1 mTORC1信号通路

既往研究发现,心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)和B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)通过具有鸟苷酸环化酶活性的膜结合受体结合,产生环状GMP (cyclic GMP, cGMP),激活蛋白激酶G (protein kinase G, PKG) <sup>[48-49]</sup>。一氧化氮和NP-cGMP信号可通过PKG激活mTORC1,从而促进体内脂肪

组织褐变及产热<sup>[50-51]</sup>。

有研究表明,β-肾上腺素能受体(β-AR)能通过激活PKA信号而作用于mTORC1信号通路,而mTORC1的激活是β-肾上腺素能诱导脂肪褐变所必需的<sup>[52]</sup>。既往研究发现,mTORC1是脂肪组织产热的关键调控因子,脂肪组织特异性敲除mTORC1抑制了小鼠脂肪组织发育并导致胰岛素抵抗<sup>[53]</sup>。脂肪组织特异性敲除Rheb (mTORC1信号通路的上游激活因子)抑制mTORC1信号转导,增加cAMP水平和PKA活性,从而促进小鼠的产热基因表达<sup>[54]</sup>。然而,雷帕霉素治疗只能部分恢复白色脂肪细胞中UCP1的表达,表明Rheb能够通过mTORC1非依赖性机制调节UCP1的表达。之后研究发现,脂肪组织特异性敲除Rheb通过激活PKA通路促进白色脂肪细胞UCP1的表达,而在脂肪细胞中过表达Rheb会增加PDE4D5、降低UCP1的表达水平,表明Rheb通过增加PDE4D5来下调cAMP-PKA信号通路,从而抑制白色脂肪组织的褐变。

##### 4.3.2 Notch信号通路

研究表明,小鼠脂肪组织特异性敲除Notch促进产热基因的表达,并伴随着葡萄糖耐量和胰岛素敏感性的改善,对高脂饮食诱导的肥胖更具抵抗力<sup>[55]</sup>。相比之下,脂肪组织特异性激活Notch1会导致相反的表型。在分子水平上,激活Notch信号会抑制米色脂肪细胞产热基因的表达,而抑制Notch信号会诱导米色脂肪细胞产热基因的表达。此外,用Notch信号通路抑制剂处理肥胖小鼠,能使其血糖降低以及白色脂肪中UCP1的表达增加,从而促使小鼠抵抗肥胖。因此,Notch信号成为预防肥胖和2型糖尿病的治疗靶点。

Rheb除了调控mTORC1信号通路以外,还可以调节Notch信号通路<sup>[56]</sup>。2019年,有研究发现,Rheb能够通过Notch信号通路促进棕色脂肪组织产热<sup>[57]</sup>。脂肪组织特异性过表达Rheb增加了Notch的表达,导致PKA调节亚基与催化亚基的分离,随后激活了PKA以及增加了UCP1等产热基因的表达,反之亦然。Rheb通过Notch依赖的PKA信号通路的激活来促进棕色脂肪产热,可能为促进能量代谢提供了新思路。

#### 4.4 调控脂肪组织产热的其他因素

miRNAs在调节脂肪组织和全身新陈代谢中具有关键作用<sup>[58]</sup>,包括正向调节棕色脂肪形成的miRNAs,如miR-328<sup>[59]</sup>和miR193b-365<sup>[60]</sup>;负向调

节棕色脂肪形成的miRNAs, 如miR-106b-93<sup>[61]</sup>; 促进褐变作用的miRNAs, 如miR-196a<sup>[62]</sup>; 抑制褐变作用的miRNAs, 如miR-125b<sup>[63]</sup>; 以及能够选择性地促进棕色脂肪和抑制米色脂肪生成的miRNA-378<sup>[64]</sup>等。此外, 还有研究发现了一些调控棕色或米色脂肪的lncRNAs<sup>[6-66]</sup>, 如lnc-BATE1是建立和维持棕色脂肪产热特性和能力所必需的。这些对脂肪组织具有调节作用的RNAs可能被用来增加棕色和米色脂肪的质量和活性, 作为抵抗肥胖及其并发症的新疗法。

研究发现, 激活素E (activin E)作为一种肝素, 可以通过激活棕色或米色脂肪来改善葡萄糖代谢, 从而有助于治疗肥胖<sup>[67]</sup>。鸢尾素(Irisin)是一种由肌肉分泌的肌动蛋白, 可诱导白色脂肪棕色化, 并保护动物免受饮食引起的肥胖; 然而, Irisin对棕色脂肪细胞几乎没有影响, 表明其可能是米色脂肪细胞的一种选择性特征<sup>[11]</sup>。也有研究表明, 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)对脂肪组织的发育以及产热的激活发挥了重要作用, 将为抵抗肥胖和代谢失衡提供新的思路<sup>[68]</sup>。2018年, 研究发现, PRDM16调节脂肪细胞到前体的旁分泌信号, 导致了代谢物β-羟基丁酸酯(β-hydroxybutyrate, BHB)的分泌, 促进米色脂肪的发育, 以抵抗肥胖和相关代谢性疾病<sup>[69]</sup>。对脂肪组织发育或产热具有

调节作用的因素都可能是抵抗肥胖及相关代谢疾病的新靶点。

### 5 结语

全球肥胖的发生率日益增加, 肥胖已成为全人类高度关注的社会问题。它易引发2型糖尿病、心血管疾病以及代谢综合征等疾病。找到预防以及治疗肥胖的策略迫在眉睫。除了减少能量摄入以及增加能量消耗的策略以外, 研究发现募集和激活具有产热能力的棕色和米色脂肪细胞可以增加全身能量消耗, 对全身代谢活动和葡萄糖稳态的调节起着重要作用<sup>[70]</sup>。因此, 越来越多的研究集中到产热脂肪组织上, 阐明其活化产热脂肪、改善糖代谢以及减轻体重的分子机制, 从而达到预防和治疗肥胖及相关代谢疾病的目的。既往研究已经阐明了多个基因、信号通路以及细胞分泌物等参与肥胖发生的分子机制(图2), 现系统综述两种产热脂肪组织在发育谱系、产热特性和产热机制等方面的异同点(表1)。虽然在治疗肥胖的产热机制上的研究已经有了不少进展, 但是, 仍未完全阐明其分子机制, 也未研发出治疗肥胖的安全药物。未来仍需进一步阐明产热脂肪组织调节全身能量和糖脂稳态的分子机制, 从而研发出治疗肥胖的更加有效而无严重不良反应的药物。

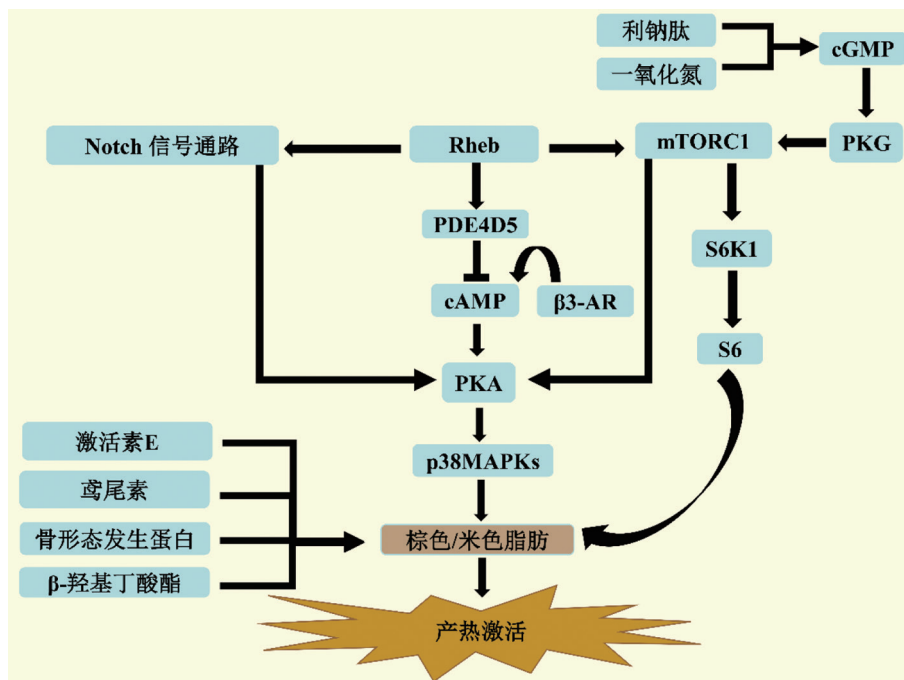


图2 调控产热脂肪组织的信号通路

表1 产热脂肪组织的异同点比较

细胞类型	棕色脂肪细胞	米色脂肪细胞
相同点	多房性脂滴, 致密嵴的线粒体, 均具有产热特性, 均对全身能量稳态调节有重要作用	
位置	专用贮库(婴儿); 肩胛间区、肾周围、颈部、纵隔等区域(成人); 肩胛间区和肾脏周围(啮齿类动物)	位于白色脂肪组织中, 随白色脂肪组织的位置以及外界的刺激而变化, 具有高度异质性
谱系	肌源性谱系(Pax7、Engrail1、Myf5、Ebf2)	多种谱系(Sma、Myh11、Myf5、Pax3、Pdgfr $\alpha$ <sup>+</sup> 、Pdgfr $\beta$ <sup>+</sup> )
富集标志物	Ucp1、Zic1、Lhx8、Meox2、Prdm16、Pgc1 $\alpha$	Ucp1、CD137、Tmem26、Prdm16、Pgc1 $\alpha$
产热特性的维持	固有的线粒体生物发生的结构性活跃而能维持较长时间的产热特性	随着外界刺激的撤除, 细胞自噬对其线粒体的清除而瞬间失去产热特性
产热的分子机制	UCP1依赖性产热机制	UCP1依赖性和UCP1非依赖性产热机制

## [参 考 文 献]

- [1] Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 2017, 377: 13-27
- [2] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 2015, 125: 478-86
- [3] Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29: 191-200
- [4] Srivastava S, Veech RL. Brown and brite: the fat soldiers in the anti-obesity fight. *Front Physiol*, 2019, 10: 38
- [5] Ong FJ, Ahmed BA, Oreskovich SM, et al. Recent advances in the detection of brown adipose tissue in adult humans: a review. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132: 1039-54
- [6] Seale P, Bjork B, Yang W, et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 2008, 454: 961-7
- [7] Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005, 73: 9-15
- [8] Betz MJ, Enerback S. Targeting thermogenesis in brown fat and muscle to treat obesity and metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 77-87
- [9] Qian S, Huang H, Tang Q. Brown and beige fat: the metabolic function, induction, and therapeutic potential. *Front Med*, 2015, 9: 162-72
- [10] Lasar D, Julius A, Fromme T, et al. Browning attenuates murine white adipose tissue expansion during postnatal development. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831: 960-8
- [11] Wu J, Bostrom P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 2012, 150: 366-76
- [12] Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. *Cell Metab*, 2015, 22: 546-59
- [13] Carobbio S, Guenantin AC, Samuelson I, et al. Brown and beige fat: from molecules to physiology and pathophysiology. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864: 37-50
- [14] Billon N, Iannarelli P, Monteiro MC, et al. The generation of adipocytes by the neural crest. *Development*, 2007, 134: 2283-92
- [15] Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage *in vivo*. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 302-8
- [16] Lepper C, Fan CM. Inducible lineage tracing of Pax7-descendant cells reveals embryonic origin of adult satellite cells. *Genesis*, 2010, 48: 424-36
- [17] Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocytes arise from multiple lineages that are heterogeneously and dynamically distributed. *Nat Commun*, 2014, 5: 4099
- [18] Seale P. Transcriptional regulatory circuits controlling brown fat development and activation. *Diabetes*, 2015, 64: 2369-75
- [19] Atit R, Sgaier SK, Mohamed OA, et al.  $\beta$ -catenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse. *Dev Biol*, 2006, 296: 164-76
- [20] Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, et al. EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex. *Nature*, 2013, 504: 163-7
- [21] Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Sparks CA, et al. PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors. *Cell Metab*, 2012, 16: 348-62
- [22] Shao M, Wang QA, Song A, et al. Cellular origins of beige fat cells revisited. *Diabetes*, 2019, 68: 1874-85
- [23] Herz CT, Kiefer FW. Adipose tissue browning in mice and humans. *J Endocrinol*, 2019, 241: R97-R109
- [24] Vishvanath L, MacPherson KA, Hepler C, et al. Pdgfr $\beta$ <sup>+</sup> mural preadipocytes contribute to adipocyte hyperplasia induced by high-fat-diet feeding and prolonged cold exposure in adult mice. *Cell Metab*, 2016, 23: 350-9
- [25] Lee YH, Petkova AP, Mottillo EP, et al. *In vivo* identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by  $\beta$ 3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. *Cell Metab*, 2012, 15: 480-91
- [26] Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, et al. Ribosomal profiling provides evidence for a smooth muscle-like origin of beige adipocytes. *Cell Metab*, 2014, 19: 810-20
- [27] Berry DC, Jiang Y, Graff JM. Mouse strains to study cold-inducible beige progenitors and beige adipocyte formation and function. *Nat Commun*, 2016, 7: 10184
- [28] Wang W, Kissig M, Rajakumari S, et al. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 14466-71

- [29] Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, et al. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170: R159-71
- [30] Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, et al. Beige adipocyte maintenance is regulated by autophagy-induced mitochondrial clearance. *Cell Metab*, 2016, 24: 402-19
- [31] Lu X. Maintaining mitochondria in beige adipose tissue. *Adipocyte*, 2019, 8: 77-82
- [32] Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*, 2004, 84: 277-359
- [33] Matthias A, Ohlson KB, Fredriksson JM, 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 Biol Chem*, 2000, 275: 25073-81
- [34] Cao W, Daniel KW, Robidoux J, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is the central regulator of cyclic AMP-dependent transcription of the brown fat uncoupling protein 1 gene. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 3057-67
- [35] Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 1998, 92: 829-39
- [36] Xiong W, Zhao X, Villacorta L, et al. Brown adipocyte-specific PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) deletion impairs perivascular adipose tissue development and enhances atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38: 1738-47
- [37] Uldry M, Yang W, St-Pierre J, et al. Complementary action of the PGC-1 coactivators in mitochondrial biogenesis and brown fat differentiation. *Cell Metab*, 2006, 3: 333-41
- [38] Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, et al. PGC-1 $\alpha$  deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis. *PLoS Biol*, 2005, 3: e101
- [39] Kleiner S, Mepani RJ, Laznik D, et al. Development of insulin resistance in mice lacking PGC-1 $\alpha$  in adipose tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 9635-40
- [40] Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9: 220-36
- [41] Harms Matthew J, Ishibashi J, Wang W, et al. Prdm16 is required for the maintenance of brown adipocyte identity and function in adult mice. *Cell Metab*, 2014, 19: 593-604
- [42] Ejarque M, Ceperuelo-Mallafre V, Serena C, et al. Adipose tissue mitochondrial dysfunction in human obesity is linked to a specific DNA methylation signature in adipose-derived stem cells. *Int J Obesity*, 2018, 43: 1256-68
- [43] Sun W, Zhao X, Wang Z, et al. Tbx15 is required for adipocyte browning induced by adrenergic signaling pathway. *Mol Metab*, 2019, 28: 48-57
- [44] Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, et al. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med*, 2017, 23: 1454-65
- [45] Inoue M, Sakuta N, Watanabe S, et al. Structural basis of sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2b regulation via transmembrane helix interplay. *Cell Rep*, 2019, 27: 1221-30 e3
- [46] Seale P, Conroe HM, Estall J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest*, 2011, 121: 96-105
- [47] Keipert S, Lutter D, Schroeder BO, et al. Endogenous FGF21-signaling controls paradoxical obesity resistance of UCP1-deficient mice. *Nat Commun*, 2020, 11: 624
- [48] Zois NE, Bartels ED, Hunter I, et al. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11: 403-12
- [49] Collins S. A heart-adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10: 157-63
- [50] Liu D, Ceddia RP, Collins S. Cardiac natriuretic peptides promote adipose 'browning' through mTOR complex-1. *Mol Metab*, 2018, 9: 192-8
- [51] Haas B, Mayer P, Jennissen K, et al. Protein kinase G controls brown fat cell differentiation and mitochondrial biogenesis. *Sci Signal*, 2009, 2: ra78
- [52] Liu D, Bordicchia M, Zhang C, et al. Activation of mTORC1 is essential for  $\beta$ -adrenergic stimulation of adipose browning. *J Clin Invest*, 2016, 126: 1704-16
- [53] Shan T, Zhang P, Jiang Q, et al. Adipocyte-specific deletion of mTOR inhibits adipose tissue development and causes insulin resistance in mice. *Diabetologia*, 2016, 59: 1995-2004
- [54] Meng W, Liang X, Chen H, et al. Rheb inhibits beiging of white adipose tissue via PDE4D5-dependent downregulation of the cAMP-PKA signaling pathway. *Diabetes*, 2017, 66: 1198-213
- [55] Bi P, Shan T, Liu W, et al. Inhibition of Notch signaling promotes browning of white adipose tissue and ameliorates obesity. *Nat Med*, 2014, 20: 911-8
- [56] Karbowiczek M, Zitserman D, Khabibullin D, et al. The evolutionarily conserved TSC/Rheb pathway activates Notch in tuberous sclerosis complex and *Drosophila* external sensory organ development. *J Clin Invest*, 2010, 120: 93-102
- [57] Meng W, Liang X, Xiao T, et al. Rheb promotes brown fat thermogenesis by Notch-dependent activation of the PKA signaling pathway. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11: 781-90
- [58] Goody D, Pfeifer A. MicroRNAs in brown and beige fat. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864: 29-36
- [59] Oliverio M, Schmidt E, Mauer J, et al. Dicer1-miR-328-Bace1 signalling controls brown adipose tissue differentiation and function. *Nat Cell Biol*, 2016, 18: 328-36
- [60] Sun L, Xie H, Mori MA, et al. Mir193b-365 is essential for brown fat differentiation. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 958-65
- [61] Wu Y, Zuo J, Zhang Y, et al. Identification of miR-106b-93 as a negative regulator of brown adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438: 575-80
- [62] Mori M, Nakagami H, Rodriguez-Araujo G, et al. Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells. *PLoS Biol*, 2012, 10: e1001314

- [63] Giroud M, Pisani DF, Karbiener M, et al. miR-125b affects mitochondrial biogenesis and impairs brite adipocyte formation and function. *Mol Metab*, 2016, 5: 615-25
- [64] Pan D, Mao C, Quattrochi B, et al. MicroRNA-378 controls classical brown fat expansion to counteract obesity. *Nat Commun*, 2014, 5: 4725
- [65] Lorente-Cebrian S, Gonzalez-Muniesa P, Milagro FI, et al. MicroRNAs and other non-coding RNAs in adipose tissue and obesity: emerging roles as biomarkers and therapeutic targets. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133: 23-40
- [66] Alvarez-Dominguez JR, Bai Z, Xu D, et al. *De novo* reconstruction of adipose tissue transcriptomes reveals long non-coding RNA regulators of brown adipocyte development. *Cell Metab*, 2015, 21: 764-76
- [67] Sekiyama K, Ushiro Y, Kurisaki A, et al. Activin E enhances insulin sensitivity and thermogenesis by activating brown/beige adipocytes. *J Vet Med Sci*, 2019, 81: 646-52
- [68] Blazquez-Medela AM, Jumabay M, Bostrom KI. Beyond the bone: bone morphogenetic protein signaling in adipose tissue. *Obes Rev*, 2019, 20: 648-58
- [69] Hasegawa Y, Ikeda K, Chen Y, et al. Repression of adipose tissue fibrosis through a PRDM16-GTF2IRD1 complex improves systemic glucose homeostasis. *Cell Metab*, 2018, 27: 180-94, e6
- [70] Klepac K, Georgiadi A, Tschop M, et al. The role of brown and beige adipose tissue in glycaemic control. *Mol Aspects Med*, 2019, 68: 90-100