

脂滴与细胞器之间的相互作用在心血管疾病中的研究进展

蒲思颖^{1,2} 胡朗² 郭艳杰³ 李妍²

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710021; 2. 空军军医大学第二附属医院心血管内科, 陕西 西安 710038; 3. 西安国际医学中心医院心内科, 陕西 西安 710100)

【摘要】 细胞器不仅具有各自特定的功能, 还能通过相互作用来共同完成重要的生理功能。脂滴是一种特殊而动态的细胞器, 对细胞和器官的健康起着重要作用。近年来, 人们对脂滴在代谢性疾病的发生和发展中扮演的角色越来越关注。脂滴的形成、代谢以及与其他细胞器的相互作用共同驱动了细胞内脂质的稳态调控。现综述最新的研究进展, 总结脂滴与胞内细胞器之间的相互作用, 并探讨它们如何共同影响心血管疾病的发生和进展。

【关键词】 脂滴; 细胞器互作; 心血管疾病; 内质网; 线粒体

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2025. 01. 009

The Interaction Between Lipid Droplets and Organelles in Cardiovascular Disease

PU Siying^{1,2}, HU Lang², GUO Yanjie³, LI Yan²

(1. Xi'an Medical College, Xi'an 710021, Shaanxi, China; 2. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China; 3. Department of Cardiology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi, China)

【Abstract】 Organelles not only have specific functions but also cooperate through interactions to fulfill important physiological functions. Lipid droplets, as unique and dynamic organelles, play a vital role in cellular and organ health. In recent years, there has been increasing attention on the role of lipid droplets in the occurrence and progression of metabolic disease. The formation, metabolism, and interaction of lipid droplets with other organelles collectively drive the homeostatic regulation of cellular lipids. This review aims to summarize the latest research progress, explore the interplay between lipid droplets and intracellular organelles, and discuss how they jointly impact the occurrence and progression of cardiovascular disease.

【Keywords】 Lipid droplet; Organelle interaction; Cardiovascular disease; Endoplasmic reticulum; Mitochondrion

真核细胞通过将细胞器分隔开来增强其对环境变化和发育变化的适应能力。细胞器之间互相交流的一种方式形成是形成密切接触, 这通常被称为“膜接触位点 (membrane contact site, MCS)”^[1]。脂滴是一种动态的细胞器, 影响着细胞的生理学状态。作为细胞脂肪酸代谢的重要枢纽, 脂滴在细胞中的储存失调以及与脂滴相关的基因突变与代谢性疾病密切相关。因此, 了解脂滴的形成和动力学变化对于脂质代谢及心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的调节过程具有重要意义。现聚焦脂滴与其他细胞器之间的相互作用, 并综述脂滴与 CVD 关系的研究进展, 旨在为研究 CVD 的发生和发展机制提供新思路。

1 脂滴与细胞器之间相互作用概述

脂滴是真核细胞中的重要细胞器, 它起源于内质

网, 由磷脂单层包围和中性脂质核心组成, 并由整体蛋白和外周蛋白装饰。脂滴被认为是储存脂质和调节能量稳态的细胞器, 其在脂质代谢、能量稳态调节、代谢基因表达、细胞内脂质和膜运输, 以及病毒感染和炎症反应中发挥重要作用^[1]。根据脂滴在真核生物中的亚细胞定位, 目前已知存在 3 种类型的脂滴: 细胞质脂滴、细胞核脂滴和管腔脂滴。细胞质脂滴是最常见的类型, 主要参与脂质储存和能量代谢; 细胞核脂滴与基因表达和核内脂质调控相关; 管腔脂滴位于内质网管腔中, 参与脂质合成和转运过程。这些不同位置的脂滴在维持细胞的生理平衡和代谢调节中发挥着重要的作用^[2]。

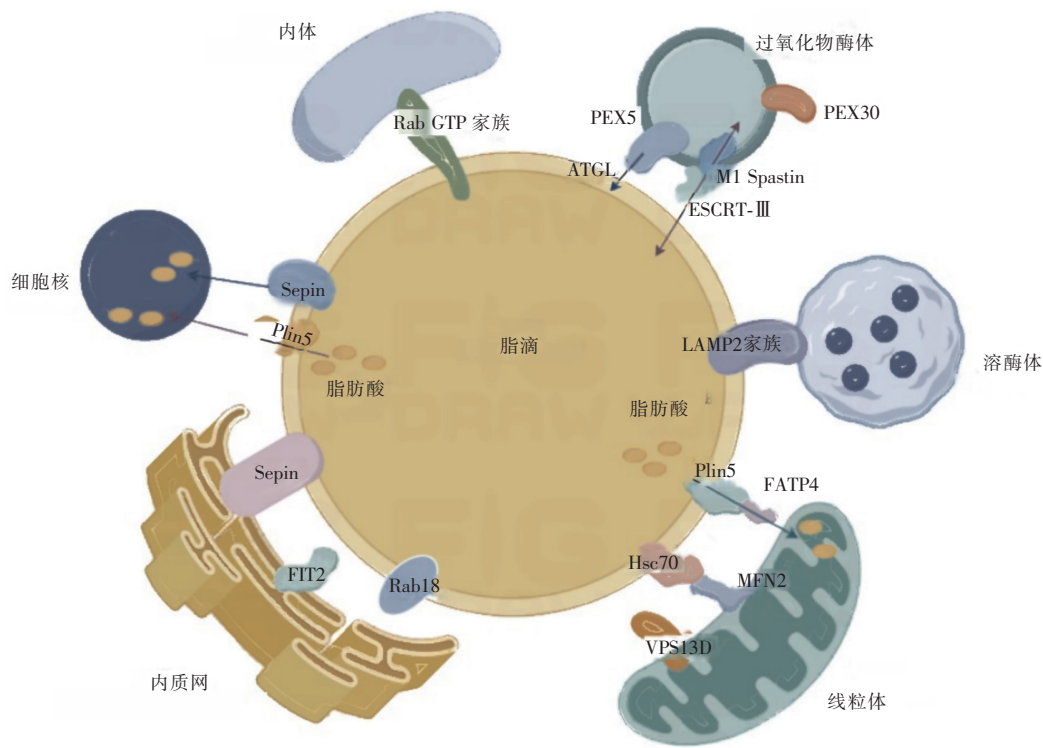
在真核生物中, 细胞器之间的合作和接触使得细胞在不同条件下快速进行物质和信息交换, 以及执行

各种生物过程。近年来,在细胞生物学领域出现了一个新的观点,即细胞器-细胞器 MCS。MCS 被定义为两个细胞器膜之间的紧密连接区域,其尺寸通常为 10~30 nm。这些接触位点在机体代谢物交换和细胞器重塑中起核心作用^[3]。MCS 通常由膜蛋白组成,并且是大型多蛋白复合物的一部分。MCS 与细胞的生物学功能密切相关,并参与 Ca^{2+} 、脂质和蛋白质的交换。除了物质交换,MCS 还在细胞器分裂中发挥作用,如线粒体和内体的分裂发生在与内质网紧密接触的位点上^[4]。研究发现,细胞器之间的相互作用在细胞器的发生和生长过程中起着重要作用。目前,仍有很多 MCS 和涉及的蛋白质调控机制需进一步探索。

2 脂滴与各个细胞器之间的相互作用以及与 CVD 的关联

异位脂质沉积和循环脂质的改变被认为是心脏

代谢紊乱的独立危险因素,这些变化会增加患心血管和代谢疾病的风险,包括动脉粥样硬化、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病等^[5]。心脏具有高效的能量代谢能力,尤其是在利用脂肪酸 β 氧化产生能量方面。然而过量的脂肪酸氧化可能导致心肌脂毒性。Valm 等^[6]采用了 6 种细胞器的多光谱成像技术,观察到在营养调节状态下(如饥饿和脂肪酸处理),脂滴与内质网、高尔基体、线粒体、溶酶体和过氧化物酶体之间存在关联。这些关联可能涉及到 MCS 以促进脂质、代谢物和离子的交换,以及调节细胞器的分裂、运输和遗传过程。这些复杂的相互作用网络对脂质代谢稳态和多种心血管代谢疾病产生显著影响^[7]。现总结脂滴与各个细胞器之间的相互作用及其在代谢性 CVD 中的生理学功能(见图 1)。



注: Rab GTP 家族, 小分子 GTP 家族; PEX, 过氧化物酶体蛋白; ATGL, 脂肪甘油三酯脂肪酶; M1 Spastin, M1 微管切割蛋白; ESCRT-III, 转运必需内体分选复合物-III; LAMP2 家族, 溶酶体相关膜蛋白 2 家族; Plin5, 围脂滴蛋白 5; FATP4, 脂肪酸转运蛋白 4; Hsc70, 热休克同源蛋白 70; MFN2, 线粒体融合蛋白 2; VPS13D, 液泡分选蛋白 13D; Rab18, 小分子 GTP 结合蛋白 18; FIT2, 诱导脂肪沉积跨膜蛋白 2; Sepin, 人脂质合成相关蛋白。

图 1 CVD 中脂滴-细胞器 MCS 蛋白分子示意图

2.1 脂滴与内质网的相互作用

内质网是真核细胞中最大的单一动态膜结构,它可灵活地实现多种功能,如蛋白质的合成、折叠和翻译后修饰,以及脂质生物合成和钙代谢等。内质网被认为是关键的传感器和信号平台,扮演着大分子与其

他细胞器之间的主要通讯和交换站的角色^[8]。

在各种细胞类型中,脂滴和内质网之间的邻近位点非常丰富,脂滴起源于内质网^[9]。脂滴的生物发生始于内质网膜中性脂质的合成。中性脂质从其生物合成酶中释放到内质网磷脂双层的两个小叶之间的

疏水环境中。中性脂质分子最初保持分散和移动,直到达到临界浓度,此时它们会分层并导致中性脂质晶状体的成核。这些结构通过中性脂质的掺入进一步生长,最终朝细胞质中突出形成由中性脂质核心组成的脂滴,该核心被来自内质网膜的细胞质小叶的磷脂单层覆盖^[10]。因此,脂滴出现时形成的不同生物发生中间体都与内质网紧密相连。

近年来,已报道^[9]许多内质网-脂滴界面中富集的蛋白质,它们密切参与内质网-脂滴的互作。Sepin 是一种高度保守的内质网蛋白,在睾丸、神经元和脂肪组织中含有最高。有研究^[11]报道, Sepin 调节脂滴的生成和线粒体代谢。心肌特异性敲除 Sepin 小鼠表现出肥厚型心肌病表型,脂肪甘油三酯脂肪酶表达增加和脂肪酸氧化增强,导致心肌脂质储备显著减少,与心肌细胞能量产生受损和收缩功能障碍有关。同时,研究发现,心肌细胞特异性 Sepin 基因敲除小鼠会发生射血分数保留的心力衰竭。这些研究揭示了 Sepin 对心肌细胞脂质代谢稳态的多样性作用,其对下游机制进一步的影响仍值得探究。有研究^[12]发现,饱和脂肪酸对 β 细胞的诱导跨膜蛋白 2 稳态失衡会改变脂滴数量,并导致内质网应激和糖尿病。一些研究^[13]发现,在肥胖条件下,分化的脂肪细胞中出现内质网碎片化、内质网-脂滴接触位点的扩张和 Rab18 动力学改变;在炎症条件下,脂肪细胞中内质网-脂滴接触更加紧密,并导致 Rab18 重新分布,其在心脏能量代谢中的影响仍是未来研究发展的方向。

2.2 脂滴与线粒体的相互作用

线粒体是脂肪酸 β 氧化的场所。在生理状态下,脂肪酸在细胞的脂滴中积累,但在饥饿时,脂肪酸会从脂滴转移到线粒体中。细胞质中的脂肪酶催化脂肪酸的转移过程。要发挥这一功能,线粒体需要高度融合并定位在脂滴附近。20 世纪 70 年代 George Palade 通过电子显微成像可视化了脂滴和线粒体之间的物理接触^[14]。

线粒体运动是线粒体融合的核心特征,脂滴的黏附提供了一种机制,即脂滴周围的线粒体与细胞质中的线粒体分离^[15]。这种代谢上的不同亚群的存在,为单个细胞内线粒体同时参与脂肪酸氧化和脂滴形成的能力提供了理论依据。

目前在心血管领域,已有丰富的研究成果涉及哺乳动物中的脂滴-线粒体互作蛋白。围脂滴蛋白(perilipin, Plin) 5 在高度氧化的组织中表达,包括心脏、骨骼肌和棕色脂肪组织。目前研究^[16]表明, Plin5 通过防止过度脂肪分解、脂肪酸氧化和氧化应激来调节心脏功能。在心肌缺血再灌注损伤模型中, Plin5 通

过抑制脂滴的脂肪分解,减少氧化应激,减轻线粒体受损,从而缓解心肌缺血再灌注损伤^[17]。然而,有研究^[18]指出,小鼠心肌特异性过表达 Plin5 可导致心脏脂肪变性、心脏重量增加、左心室肥大和轻度心功能不全。Miner 等^[19]发现,饥饿状态促进了 Plin5 的磷酸化和脂肪分解,脂肪酸转运蛋白 4 与 Plin5 的 C 端结构域相结合诱导将脂肪酸从脂滴引导至线粒体进行 β 氧化。线粒体融合蛋白 2 是一种位于线粒体外膜的跨膜蛋白。在心肌细胞中,该蛋白与脂滴定位的热休克同源蛋白 70,在线粒体-脂滴 MCS 形成复合物。据报道^[20],当脂质过载诱导线粒体融合蛋白 2 减少时,会抑制线粒体-脂滴膜接触,阻碍脂肪酸的转移,导致脂质积累,进而引发心肌脂毒性。液泡分选蛋白(vacuolar protein sorting, VPS) 13D 是 VPS13 家族中唯一的必需基因。在饥饿状态下, VPS13D 介导脂滴膜上的转运必需内体分选复合物的依赖性重塑,以促进线粒体-脂滴接触处的脂肪酸转移。然而,目前仍需更直接的证据来证实 VPS13D 直接在细胞器 MCS 上转运内源性脂肪酸^[21]。因此,线粒体-脂滴接触在调节脂质代谢中起着关键作用。

2.3 脂滴与自噬小体/溶酶体的相互作用

溶酶体中含有能分解蛋白质、核酸和脂质的水解酶。自噬(细胞质的溶酶体降解)可保护细胞免受可能在细胞质中积聚的潜在有害物质的侵害,包括病原体、蛋白质聚集体和功能失调的细胞器。自噬途径分为 3 种:巨自噬/自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。脂噬是一种选择性自噬,其作用是降解脂滴^[22]。目前,脂滴与自噬小体的相互作用机制尚不完全清楚,但有研究发现一些蛋白参与了这一互作过程。有证据^[23]表明,在动脉粥样硬化的病理生理过程中,自噬可调节巨噬细胞来源的泡沫细胞中储存胆固醇的脂滴清除和外流,从而促使其从体内排出。这一过程被称为胆固醇逆向转运,是动脉粥样硬化的一个保护机制。此外,脂噬这种选择性自噬需要脂滴与自噬小体的识别和互作。微管相关蛋白轻链 3 现已广泛应用于自噬的监测。有研究^[24]发现脂噬和微管相关蛋白轻链 3 调节的脂肪甘油三酯脂肪酶活性相关,从而调控脂肪分解。

分子伴侣还可介导脂滴与溶酶体之间的相互作用。溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosomal associated membrane protein 2, LAMP2) 是溶酶体膜中的主要蛋白质成分之一。目前存在 3 种亚型: LAMP2A、LAMP2B 和 LAMP2C, 它们在分布和功能上各有不同。LAMP2A 作为受体和通道,在 CMA 过程中负责胞质蛋白的运输。LAMP2B 是心肌细胞自噬体-溶酶体融合

的必需组成部分,并且是外泌体膜的成分之一。LAMP2C 主要参与一种新型自噬,在该自噬过程中核膜被吸收到溶酶体中进行降解。CMA 选择性地降解脂滴蛋白 Plin2 和 Plin3,从而促进胞质脂肪酶和自噬效应蛋白被募集到脂滴中。有研究^[25]揭示了 CMA 在 Plin 的选择性降解和随后触发的脂肪分解中的重要性。巨噬细胞特异性 LAMP2A 敲除加速了小鼠动脉粥样硬化的进展。过表达 LAMP2A 减少了原代大鼠心肌细胞中的缺氧诱导性损伤^[26]。其中 LAMP2B 介导心肌细胞中独特的自噬体-溶酶体融合机制,在调节线粒体和收缩功能方面具有重要意义^[27]。这些研究表明 CMA 与 CVD 之间存在很强的联系。CMA 是脂滴分解代谢的关键上游调节因子,增强其活性可能成为 CVD 治疗开发的潜在靶点。

2.4 脂滴与细胞核的相互作用

细胞核由两个紧密结合的磷脂双层组成。外核膜与内质网连续,参与正常的内质网功能,如蛋白质分泌。内核膜面向核质,参与多种核功能,如染色质锚定和 DNA 修复^[28]。既往普遍认为细胞核与繁杂的脂质代谢网络分隔开。然而,近期研究表明,在酵母和哺乳细胞的细胞核中也观察到一些脂滴。在肝细胞中,脂滴主要分布在两个细胞区域,即细胞质中的脂滴约占 90%,细胞核中的脂滴约占 10%^[29]。细胞核中的脂滴存在于真核细胞核内,用于储存中性脂质,可作为核内缓冲系统的一部分,参与核脂质的稳态调控,提供或整合参与信号通路的脂质和蛋白质。

研究^[30]表明,敲低肝细胞的细胞核内 Inc-KDM5D-4 时,细胞中脂滴的形成会增加,进而引发下游效应,影响动脉粥样硬化的慢性炎症过程。Seipin 通过调控细胞核中磷脂酸水平来调节细胞核中的脂滴的形成和脂肪生成^[31]。Plin5 是一种脂肪酸结合蛋白,它具有优先结合脂滴衍生的单不饱和脂肪酸的特性。在环腺苷酸/蛋白激酶 A 介导的脂解刺激后,Plin5 将这些脂肪酸运输到细胞核。此外,脂滴还可作为核孔蛋白的生理储存库,影响核孔复合体的构象,从而影响其在核质转运、染色质构型和基因组稳定性中的功能^[32]。

2.5 脂滴与过氧化物酶体的相互作用

在酵母和植物中,过氧化物酶体是唯一参与 β 氧化的细胞器,而在动物中,其参与非长链脂肪酸的 β 氧化。过氧化物酶体具有多种代谢功能,包括分解代谢长链脂肪酸、支链脂肪酸、D-氨基酸和多胺,产生和分解活性氧,并参与醚脂质和胆汁酸的生物合成。

过氧化物酶体和脂滴之间存在空间关联,特别是在脂肪生成等情况下,过氧化物酶体丰度增加^[33]。有

研究^[34]发现,酵母蛋白 PEX30 可标记脂滴和过氧化物酶体的内质网亚结构域,进一步证明了脂滴和过氧化物酶体之间的联系。而在饥饿状态下,过氧化物酶体蛋白 PEX5 通过将脂肪甘油三酯脂肪酶输送到脂滴上,介导了空腹诱导的脂肪分解过程。M1 微管切割蛋白在将脂滴锚定到过氧化物酶体和将转运必需内体分选复合物-III 募集到脂滴-过氧化物酶体接触位点以进行脂肪酸运输方面具有双重作用。这种作用可能与脂肪酸代谢缺陷相关的疾病发生密切相关^[35]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor,PPAR) α 、PPAR δ 和 PPAR γ 是在配体激活后调节基因表达的转录因子。PPAR α 增加细胞脂肪酸的摄取、酯化和运输,调节脂蛋白代谢基因。PPAR δ 通过增加线粒体功能和脂肪酸去饱和途径来刺激脂质和葡萄糖的利用。相反,PPAR γ 促进脂肪酸摄取、甘油三酯形成及其在脂滴中的储存,从而增加胰岛素敏感性和促进葡萄糖代谢。PPAR 对血管壁和免疫细胞发挥抗动脉粥样硬化和抗炎作用。临床上,格列酮类激活 PPAR γ 和贝特类激活 PPAR α ,分别可降低胰岛素抵抗和血脂异常。目前,新型 PPAR 激动剂为代谢性 CVD 的治疗提供了新的机会^[36]。因此,仍需进一步研究与 CVD 相关的 PPAR 转录因子,以探索其更大的临床疗效。

2.6 脂滴与内体的相互作用

内体系统是一个由相互作用的细胞器组成的复杂网络,包括早期内体、晚期内体和再循环内体。内体区室之间的动态相互作用控制着 5 000 多种整合膜蛋白的数量和空间分布,包括代谢转运蛋白、信号传导受体和配体。这些分选功能使内体系统能参与多个水平的代谢调节^[37]。

在脂滴上驻留 26 种不同的 Rab GTP 酶。其中,一些蛋白质亚群如 Rab5(a、b 和 c)、Rab8(a 和 b)、Rab11(a)、Rab13、Rab14、Rab15 和 Rab21 与早期内体系统相关。目前研究^[38]表明,他汀类药物被用于预防和治疗冠状动脉疾病。这些药物以特异性方式抑制 Rab GTP 酶(Rab5、Rab7 和 Rab11)的内体定位。氟伐他汀具有最强的作用,其次是辛伐他汀和阿托伐他汀,而瑞舒伐他汀的作用有限。有证据^[39]表明,在哺乳动物中,Wnt3a 的刺激增强了依赖于低密度脂蛋白衍生胆固醇的细胞脂滴的产生。此外,通过经典 Wnt 通路调节内吞途径,实现了细胞脂质稳态的显著变化。然而,在心肌细胞脂质过载的情况下,目前尚不清楚 Wnt 通路如何影响内体和脂滴的相互作用以及下游机制。

3 展望与小结

综上所述,脂滴与细胞器之间的相互作用在细胞

中普遍存在,并调节细胞脂质稳态与机体代谢功能。目前,尽管对脂滴与细胞器之间相互作用的研究已取得了一些进展,但仍有诸多未知因素待揭示,如脂滴表面的蛋白质如何精确调节与细胞器的物理接触,以及这些接触如何影响脂肪酸的选择性转运与利用等问题。对这些互作蛋白作用机制的深入理解,可能会为研究提供新的视角,以认识 CVD 的发病机制。最终,这些研究可能会促进新的治疗策略的研发,对于预防和治疗 CVD 具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Herker E, Vieyres C, Beller M, et al. Lipid droplet contact sites in health and disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(5):345-358.
- [2] Apte MS, Joshi AS. Membrane shaping proteins, lipids, and cytoskeleton: recipe for nascent lipid droplet formation[J]. *Bioessays*, 2022, 44(9):e2200038.
- [3] Venditti R, Wilson C, de Matteis MA. Regulation and physiology of membrane contact sites[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 71:148-157.
- [4] Amado L, Cogan AP, González Montoro A. Different tether proteins of the same membrane contact site affect the localization and mobility of each other[J]. *J Cell Sci*, 2023, 136(13):jcs260786.
- [5] Zhao Y, Zhuang Z, Li Y, et al. Elevated blood remnant cholesterol and triglycerides are causally related to the risks of cardiometabolic multimorbidity[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):2451.
- [6] Valm AM, Cohen S, Legant WR, et al. Applying systems-level spectral imaging and analysis to reveal the organelle interactome[J]. *Nature*, 2017, 546(7656):162-167.
- [7] Burbidge E, Adrain C. Organelle homeostasis: from cellular mechanisms to disease[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22):6822-6831.
- [8] Merighi A, Lossi L. Endoplasmic reticulum stress signaling and neuronal cell death[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):15186.
- [9] Hugenroth M, Bohnert M. Come a little bit closer! Lipid droplet-ER contact sites are getting crowded[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(2):118603.
- [10] Nettebrock NT, Bohnert M. Born this way—Biogenesis of lipid droplets from specialized ER subdomains[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(1):158448.
- [11] Zhou H, Li J, Su H, et al. BSLC12/Seipin deficiency in hearts causes cardiac energy deficit and dysfunction via inducing excessive lipid catabolism[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(4):e736.
- [12] Zheng X, Ho QWC, Chua M, et al. Destabilization of β cell FIT2 by saturated fatty acids alter lipid droplet numbers and contribute to ER stress and diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(11):e2113074119.
- [13] López-Alcalá J, Soler-Vázquez MC, Tercero-Alcázar C, et al. Rab18 drift in lipid droplet and endoplasmic reticulum interactions of adipocytes under obesogenic conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24):17177.
- [14] Cui L, Liu P. Two types of contact between lipid droplets and mitochondria[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:618322.
- [15] Benador IY, Veliova M, Liesa M, et al. Mitochondria bound to lipid droplets: where mitochondrial dynamics regulate lipid storage and utilization[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(4):827-835.
- [16] Cinato M, Andersson L, Miljanovic A, et al. Role of perilipins in oxidative stress-implications for cardiovascular disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(2):209.
- [17] Zheng P, Xie Z, Yuan Y, et al. Plin5 alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress through inhibiting the lipolysis of lipid droplets[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42574.
- [18] Wang H, Sreenivasan U, Gong DW, et al. Cardiomyocyte-specific perilipin 5 overexpression leads to myocardial steatosis and modest cardiac dysfunction[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(4):953-965.
- [19] Miner GE, So CM, Edwards W, et al. PLIN5 interacts with FATP4 at membrane contact sites to promote lipid droplet-to-mitochondria fatty acid transport[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(14):1250-1265. e6.
- [20] Hu L, Tang D, Qi B, et al. Mfn2/Hsc70 complex mediates the formation of mitochondria-lipid droplets membrane contact and regulates myocardial lipid metabolism[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(14):e2307749.
- [21] Wang J, Fang N, Xiong J, et al. An ESCRT-dependent step in fatty acid transfer from lipid droplets to mitochondria through VPS13D-TSG101 interactions[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1252.
- [22] Zhen Y, Stenmark H. Autophagosome biogenesis[J]. *Cells*, 2023, 12(4):668.
- [23] Ouimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6):655-667.
- [24] 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 Metab*, 2016, 23(1):113-127.
- [25] Qiao L, Ma J, Zhang Z, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2021, 129(12):1141-1157.
- [26] Ghosh R, Gillaspie JJ, Campbell KS, et al. Chaperone-mediated autophagy protects cardiomyocytes against hypoxic-cell death[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(5):C1555-C1575.
- [27] Chi C, Leonard A, Knight WE, et al. LAMP-2B regulates human cardiomyocyte function by mediating autophagosome-lysosome fusion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(2):556-565.
- [28] de Magistris P, Antonin W. The dynamic nature of the nuclear envelope[J]. *Curr Biol*, 2018, 28(8):R487-R497.
- [29] Lagrutta LC, Layerenza JP, Bronsoms S, et al. Nuclear-lipid-droplet proteome: carboxylesterase as a nuclear lipase involved in lipid-droplet homeostasis[J]. *Heliyon*, 2021, 7(3):e06539.
- [30] Molina E, Chew GS, Myers SA, et al. A novel Y-specific long non-coding RNA associated with cellular lipid accumulation in HepG2 cells and atherosclerosis-related genes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16710.
- [31] Du X, Yang H. Seipin regulates the formation of nuclear lipid droplets from a distance[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(1):e202011166.
- [32] Kumanski S, Viart BT, Kossida S, et al. lipid droplets are a physiological nucleoporin reservoir[J]. *Cells*, 2021, 10(2):472.
- [33] Liu J, Lu W, Shi B, et al. Peroxisomal regulation of redox homeostasis and adipocyte metabolism[J]. *Redox Biol*, 2019, 24:101167.
- [34] Joshi AS, Nebenfuhr B, Choudhary V, et al. Lipid droplet and peroxisome biogenesis occur at the same ER subdomains[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2940.
- [35] Chang CL, Weigel AV, Ioannou MS, et al. Spastin tethers lipid droplets to peroxisomes and directs fatty acid trafficking through ESCRT-III[J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(8):2583-2599.
- [36] Moutaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12):809-823.
- [37] Gilleron J, Zeigerer A. Endosomal trafficking in metabolic homeostasis and diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(1):28-45.
- [38] Ronzier E, Parks XX, Qudsi H, et al. Statin-specific inhibition of Rab-GTPase regulates cPKC-mediated I κ S internalization[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):17747.
- [39] Scott CC, Vossio S, Vacca F, et al. Wnt directs the endosomal flux of LDL-derived cholesterol and lipid droplet homeostasis[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(6):741-752.

收稿日期:2024-06-13