

市创项目编号:

曦源项目编号: 24540

复旦大学本科生学术研究资助计划 (FDUROP)

曦源项目结题报告

(2025 版)

课题名称 脂肪组织中 *Tmem41b* 基因调控肥胖机体脂代谢的作用和机制研究

项目参与人 王伊扬

院 系 生命科学学院

导 师 高焕庆

填表日期 2025 年 2 月 25 日

复旦大学教务处制表

一、项目基本信息

项目负责人：

姓名	王伊扬	性别	女	民族	汉	身份证号	21020420030113394 2
英文姓名（与护照一致）			WANG YIYANG				
学号	21307110359	院系	生命科学学院		专业	生物科学	
手机	13264470332		电子邮箱		21307110359@m.fudan.edu.cn		

项目参与人：（无）

姓名		性别		民族		身份证号	
英文姓名（与护照一致）							
学号		院系			专业		
手机			电子邮箱				

导师：

姓名	高焕庆	称谓	☐ Prof. ☐ Mr. ☐ Ms. ☒ Dr.				
英文姓名（与护照一致）			GAO HUANQING				
工作单位	复旦大学生命科学学院生理学与神经生物学系				工号	42300	
手机	18323374602		电子邮箱		gao_hq@fudan.edu.cn		

研究成果（可另附材料）：

成果形式	☐ 论文 ☒ 报告 ☐ 其他_____		
成果是否发表		☐ 是 ☒ 否	
成果发表情况（包括发表论文题目、期刊名称（SCI、EI、ISTP、SSCI 等）、期刊类别、作者排序、发表日期、卷次和页码）：			

二、结题报告

脂肪组织中 *Tmem41b* 基因敲除可缓解高脂饮食所致肥胖

生命科学学院 王伊扬

指导教师 孔星星、高焕庆

摘要：肥胖及其并发症包括糖尿病、非酒精性脂肪肝、胰岛素抵抗等，严重影响公众健康。但目前治疗手段都有局限性。脂代谢紊乱是影响肥胖发生发展的主要因素。TMEM41B 蛋白定位在内质网上，主要参与调节细胞脂质代谢等生理过程。本研究通过 CRISPR 技术联合 Cre-LoxP 技术，成功构建了白色脂肪组织中特异性敲除 *Tmem41b* 基因的模型鼠，经生理学和分子生物学实验，发现：一，肥胖鼠白色脂肪组织 *Tmem41b* 基因表达量升高；二，在白色脂肪组织中敲除 *Tmem41b* 基因，小鼠因高脂饮食造成的肥胖得到缓解。本研究阐明了脂肪组织 *Tmem41b* 基因与肥胖症的关联，并为肥胖症的治疗提供了可能的新靶点。

关键词：肥胖症；脂质代谢；内质网磷脂翻转酶；*Tmem41b* 基因

Abstract: Obesity and its complications, including diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, and insulin resistance, severely affect public health. However, current treatment options have limitations. Disruption of lipid metabolism is a major factor influencing the onset and progression of obesity. The TMEM41B protein is located on the endoplasmic reticulum and is primarily involved in regulating cellular lipid metabolism and other physiological processes. In this study, we successfully constructed a model mouse with specific knockout of the *Tmem41b* gene in white adipose tissue using CRISPR technology combined with Cre-LoxP technology. Through physiological and molecular biological experiments, we found: 1. The expression of the *Tmem41b* gene in the white adipose tissue of obese mice was elevated; 2. Knocking out the *Tmem41b* gene in the white adipose tissue alleviated the obesity caused by a high-fat diet in the mice. This study clarifies the relationship between the *Tmem41b* gene in adipose tissue and obesity, providing a potential new target for the treatment of obesity.

Keywords: Obesity; Lipid metabolism; Endoplasmic reticulum phospholipid flippase; *Tmem41b*.

前言

肥胖严重影响着个体的健康。它显著增加了人患 2 型糖尿病、心血管疾病、脂肪肝、中风、骨关节炎和多种癌症等疾病的风险，导致生活质量和预期寿命的下降^[1]。在 2020 年的中国居民营养与慢性病状况报告中，18 岁及以上居民超重率

和肥胖率分别为 34.3%和 16.4%，6 至 17 岁儿童青少年超重率和肥胖率分别为 11.1%和 7.9%，6 岁以下儿童超重率和肥胖率分别为 6.8%和 3.6%^[2]。

预防或治疗肥胖症的有效手段包括限制热量摄入和增加运动等。对于严重的肥胖症，也可使用手术或药物进行干预。但是，考虑到个人意志、经济条件和药物副作用等问题，现有的各种干预方式依然不能较为有效地解决肥胖症问题。在肥胖症治疗的领域，寻找新的治疗靶点十分重要。

脂代谢稳态是脂肪细胞内脂质合成、降解和储存之间的平衡状态。正常情况下，在个体进食后，脂质和碳水化合物经由一系列代谢途径，转化为以甘油三酯为主的中性脂质，并以脂滴的形式储存于脂肪细胞中。这些储存于脂滴中的甘油三酯通过细胞中脂肪酸 β -氧化途径分解，并为机体供能^[3]。然而，在患肥胖症的个体中，脂滴中甘油三酯的储存和 β -氧化介导的脂肪酸分解失衡，出现异常的脂肪沉积，进一步导致甘油三酯在脂滴中积累，最终导致脂质代谢紊乱。失去脂质稳态平衡的脂肪细胞释放多种细胞因子和激素，例如瘦素和肿瘤坏死因子 α 等^[4]，进一步影响机体的能量代谢、食欲调控和炎症反应，形成恶性循环。因此深入研究脂肪细胞脂质稳态平衡对理解肥胖发病机制和肥胖症的治疗具有重要意义。

Tmem41b 蛋白是一种无需 ATP 和钙离子参与的磷脂翻转酶^[5]，通过协调磷脂酰丝氨酸和胆固醇在内质网膜上的含量和定位调节内质网膜的形态结构^[6]，进而参与到细胞脂肪稳态的维持中。在体外细胞实验中证实，*Tmem41b* 蛋白通过多种层面对细胞脂肪代谢产生影响。在自噬体形成过程中，*Tmem41b* 参与自噬体的成熟，进而影响细胞脂噬过程，影响了脂滴形成、细胞中脂肪的分解和脂肪酸的代谢^[7]。另外，*Tmem41b* 还可与线粒体发生互作，通过磷脂从内质网向线粒体的转移影响线粒体对脂质的代谢^[8]。由磷脂翻转酶参与的膜曲率变化导致的脂滴的形成在其中起到了重要的作用^[9]。另外，一项前人研究通过体内实验发现，在小鼠肝脏细胞中特异性敲除 *Tmem41b* 蛋白，小鼠表现出脂肪肝的症状^[10]。

基于 *Tmem41b* 蛋白对细胞脂肪代谢的调控，我们推测，脂肪组织中 *Tmem41b* 基因与肥胖症可能具有一定关联，并可作为肥胖治疗的靶点。在本研究中，我们分析了肥胖小鼠脂肪组织中 *Tmem41b* 基因表达量，并对白色脂肪组织特异性敲除 *Tmem41b* 基因的小鼠进行体内实验，结果表明，脂肪组织中 *Tmem41b* 基因敲除可缓解高脂饮食导致的肥胖。

一、研究材料及方法

1. 研究材料

(1) 实验动物

实验中所使用的小鼠均饲养在恒定温度（23℃）和湿度（50-60%）下，保持 12 小时的光照/ 12 小时的节律循环，并自由获取食物和水。所有动物均按照《实验动物护理和使用指南》中的标准接受人道护理。动物实验均遵守 ARRIVE 指南。

所有动物研究均获得上海体育学院动物护理与使用委员会的批准。

① 正常饮食模型鼠

对遗传背景为 C57BL/6J 的小鼠，从 8 周龄时始进行正常饮食（NCD）喂养 14 周；

② 高脂饮食诱导肥胖症模型鼠

对遗传背景为 C57BL/6J 的小鼠，从 8 周龄时始进行高脂饮食（HFD）喂养 14 周；

③ ob/ob 肥胖症模型鼠

选择品系为 C57BL/6JGpt-*Lep^{em1Cd25}*/Gpt 的先天瘦素缺乏致肥胖症模型鼠（简称 ob/ob 鼠），正常饮食喂养；

④ *Tmem41b* 基因脂肪特异性敲除鼠

使用野生型 C57BL/6J 品系小鼠，通过 CRISPR/Cas9 技术对小鼠受精卵进行基因编辑，获得基因型为 *Tmem41b^{flox/flox}* 的小鼠。按照前人方法进行小鼠配种杂交^[11]。具体而言，与表达脂联素特异性启动子的 Adiponectin-Cre⁺转基因小鼠进行杂交，获得 *Tmem41b* 基因脂肪组织特异性敲除小鼠（简称为 KO 鼠）。将 *Tmem41b^{flox/flox}* 小鼠与 Adiponectin-Cre 转基因小鼠杂交获得作为对照组的野生型小鼠（简称为 WT 鼠）。将 KO 鼠和 WT 鼠随机分为 4 组，分别为正常饮食（NCD）KO 鼠，正常饮食 WT 鼠，高脂饮食（HFD）KO 鼠，高脂饮食（WT）鼠。小鼠 8 周龄始进行高脂饮食喂养。

2. 实验方法

（1）小鼠体成分分析

对于不同饮食条件处理 14 周后的小鼠，使用清醒小动物体成分分析仪 EchoMRI-100H（Echo MRI，美国）对小鼠身体脂肪和肌肉成分含量进行检测。

（2）胰岛素耐受实验（ITT）

被试小鼠禁食 4 小时，不禁水。对普通饮食小鼠腹腔注射 0.7 U/kg 剂量胰岛素，分别检测注射后 0 min、15 min、30 min、60 min 和 120 min 血糖水平。

（3）葡萄糖耐受实验（GTT）

被试小鼠禁食 16 小时，不禁水。普通饮食小鼠腹腔注射 1 g/kg 剂量的 10%葡萄糖溶液，分别检测注射后 0 min、15 min、30 min、60 min 和 120 min 血糖水平。本实验与 ITT 实验间隔一周进行。

（4）组织取材

通过脱颈椎方法处死小鼠，取小鼠双侧腹股沟脂肪组织（iWAT）、附睾脂肪组织（eWAT）和棕色脂肪组织（BAT）称重记录。取小鼠血液，离心后获得小鼠血浆。液氮速冻后在 -80℃ 下保存。

（5）RNA 提取及实时荧光定量 PCR

根据说明书，使用 TRIzol 方法（Thermo Fisher）从组织和细胞中提取总 RNA。

简而言之，使用高容量 cDNA 逆转录试剂盒（Thermo Fisher）将 1 μ g RNA 转化为 cDNA，并根据制造商的说明使用 SYBR Green PCR 预混液（Accurate Biology）使用 QuantStudio™ 7 Flex 实时荧光定量 PCR 系统（Thermo Fisher）进行 QPCR。Tbp 或 18s 作为内源对照。

（6）蛋白质提取及蛋白质免疫印记分析

用含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 缓冲液（Beyotime Biotechnology, 中国）提取蛋白质，并根据制造商的说明使用 Rapid BCA 蛋白检测试剂盒（Thermo Fisher, USA）进行定量。如前所述进行蛋白质印迹分析^[12]。简而言之，将 40 μ g 裂解物上样至 SDS-PAGE 凝胶上，并转印到聚偏二氟乙烯（PVDF）膜上（Millipore, USA），与抗体一起孵育。本工作中使用的一抗包括兔抗 TMEM41B 蛋白抗体（Proteintech, PA5-143837, 稀释度 1:300），抗 β -Actin 蛋白抗体（Abclonal, 66009-1-Ig, 稀释度 1:1000）。

（7）苏木精-伊红染色

将获得的脂肪组织在 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 小时，包埋在石蜡中并制作切片。按照苏木精-伊红（苏木素，E607317-0500；伊红，E607321-0100，生工，中国上海）染色流程进行染色，并使用光学显微镜拍摄图片。

（8）血浆生化指标检测

根据制造商的说明，使用试剂盒（甘油三酯，索莱宝，BC0625；总胆固醇，建成，A111-1-1；游离脂肪酸，建成，A402-2-1）对获得的小鼠血浆中脂联素、瘦素、甘油三酯、血浆总胆固醇和游离脂肪酸进行定量检测。

3. 数据处理方法

使用 GraphPad Prism 8.0 软件（RRID: SCR_002798, USA）进行统计分析。通过未配对的双尾学生 *t* 检验（*P* 值）评估显著差异。所有数据均表示为平均值 $\pm$ 标准误差均值（SEM）。在所有情况下，组间差异的统计学显著性 $P < 0.05$ 被认为是显著的。 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ 。

二、实验结果

1. 肥胖症小鼠脂肪组织中 *Tmem41b* 基因高表达。

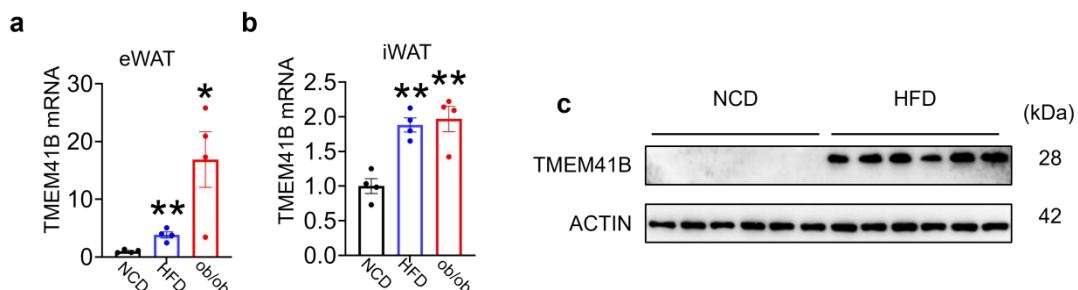


图1 对正常饮食小鼠（记为 NCD）及 HFD、ob/ob 肥胖症模型鼠脂肪组织 *Tmem41b* 基因转录量和蛋白表达量的检测结果

(a) 对三种小鼠附睾白色脂肪组织中 *Tmem41b* 基因 mRNA 转录量的检测结果（每组四只小鼠）；(b) 对三种小鼠腹股沟白色脂肪组织中 *Tmem41b* 基因 mRNA 转录量的检测结果（每组四只小鼠）；(c) 对 NCD 小鼠和 HFD 小鼠脂肪组织中 *Tmem41b* 蛋白表达量的检测结果（每组六只小鼠）。(* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

脂肪组织中 *Tmem41b* 蛋白表达量与个体肥胖症有关。通过检测正常饮食小鼠、后天高脂饮食致肥胖小鼠（HFD）及先天瘦素缺乏症致肥胖小鼠（ob/ob）的附睾脂肪组织（eWAT）和腹股沟脂肪组织（iWAT）中 *Tmem41b* 基因转录量，结果表明，在两种肥胖症模型鼠的两种脂肪组织中，该基因的转录量均有明显上升。另外，在高脂饮食小鼠白色脂肪组织中，*Tmem41b* 蛋白显著表达，而正常饮食小鼠白色脂肪组织中，该蛋白几乎没有表达。这说明脂肪组织 *Tmem41b* 基因表达量与小鼠不同因素导致的肥胖症之间均呈现正相关。

2. 脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因对正常饮食小鼠身体表型没有影响

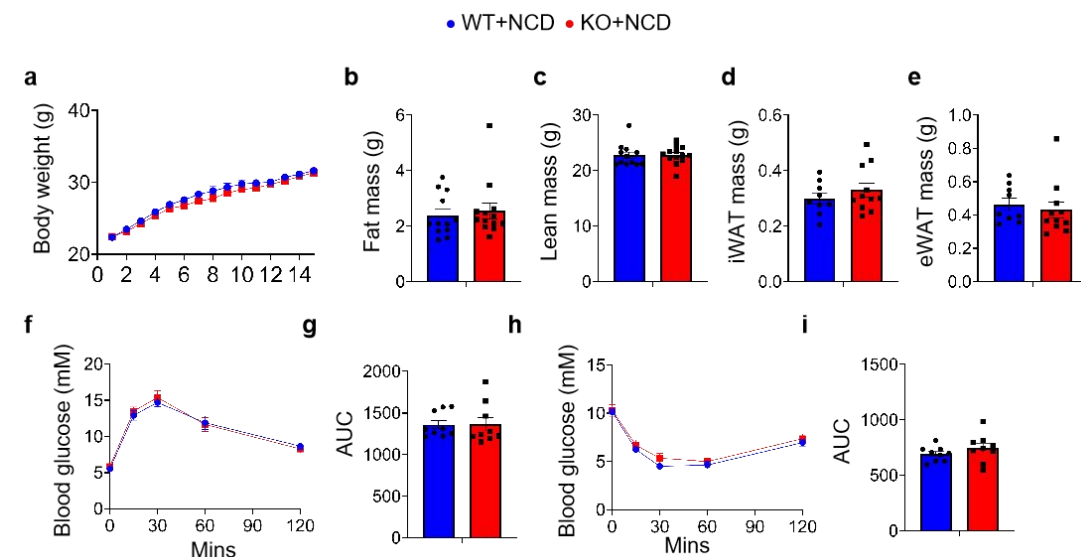


图2 正常饮食喂养下 KO 鼠和 WT 鼠体重、体成分、葡萄糖耐受量及胰岛素耐受量检测结果

(a) 雄性 WT 鼠和 KO 鼠高脂饮食喂养期间体重监测结果及体重总增长量；(b) 雌性 WT 鼠和 KO 鼠十四周高脂饮食喂养期间体重监测结果及体重总增长量；(c) 雄性 WT 鼠和 KO 鼠十四周高脂饮食喂养后体成分变化情况及脂肪占体重比例；(d) 雌性 WT 鼠和 KO 鼠十四周高脂饮食喂养后体成分变化情况及脂肪占体重比例。(* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因对正常饮食的不肥胖小鼠的生理功能没有显著影响。正常饮食喂养下，WT 鼠和 KO 鼠体重及体重变化、脂肪组织和肌肉组织质量、皮下脂肪及内脏脂肪质量均无显著差别。在 GTT 和 ITT 实验中，WT 鼠和 KO 鼠血糖变化无明显差异，药时曲线下面积（AUC）也几乎没有差异，说明在正常饮食下，WT 鼠和 KO 鼠的葡萄糖处理能力几乎没有差别。

3. 脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因缓解小鼠因高脂饮食造成的肥胖

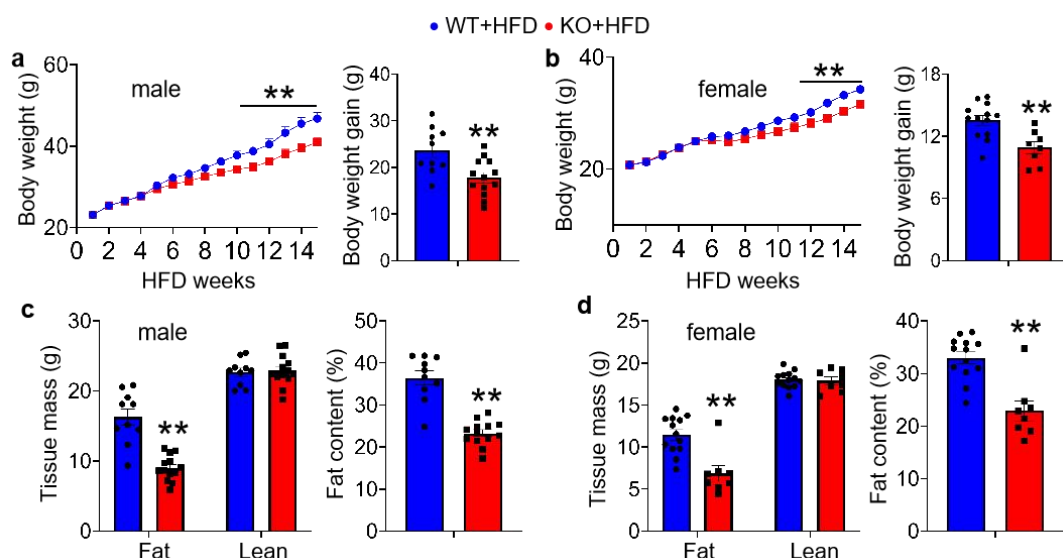


图3 高脂饮食喂养下 KO 鼠和 WT 鼠体重及体成分检测结果

(a) 雄性 WT 鼠和 KO 鼠高脂饮食喂养期间体重监测结果及体重总增长量；(b) 雌性 WT 鼠和 KO 鼠十二周高脂饮食喂养期间体重监测结果及体重总增长量；(c) 雄性 WT 鼠和 KO 鼠十二周高脂饮食喂养后体成分变化情况及脂肪占体重比例；(d) 雌性 WT 鼠和 KO 鼠十二周高脂饮食喂养后体成分变化情况及脂肪占体重比例。(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

高脂饮食喂养下，雌性和雄性 KO 鼠的体重增长均显著低于同性别的 WT 鼠。且在高脂喂养第 10 周开始，两种性别 KO 鼠的体重均显著低于 WT 鼠。同时，通过体成分测量可见，两种性别 KO 鼠体脂质量和脂肪在体重中占比均显著低于 WT 鼠，而肌肉组织的质量则没有显著差别。

4. 脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因提升了高脂饮食致肥胖小鼠的葡萄糖耐受程度

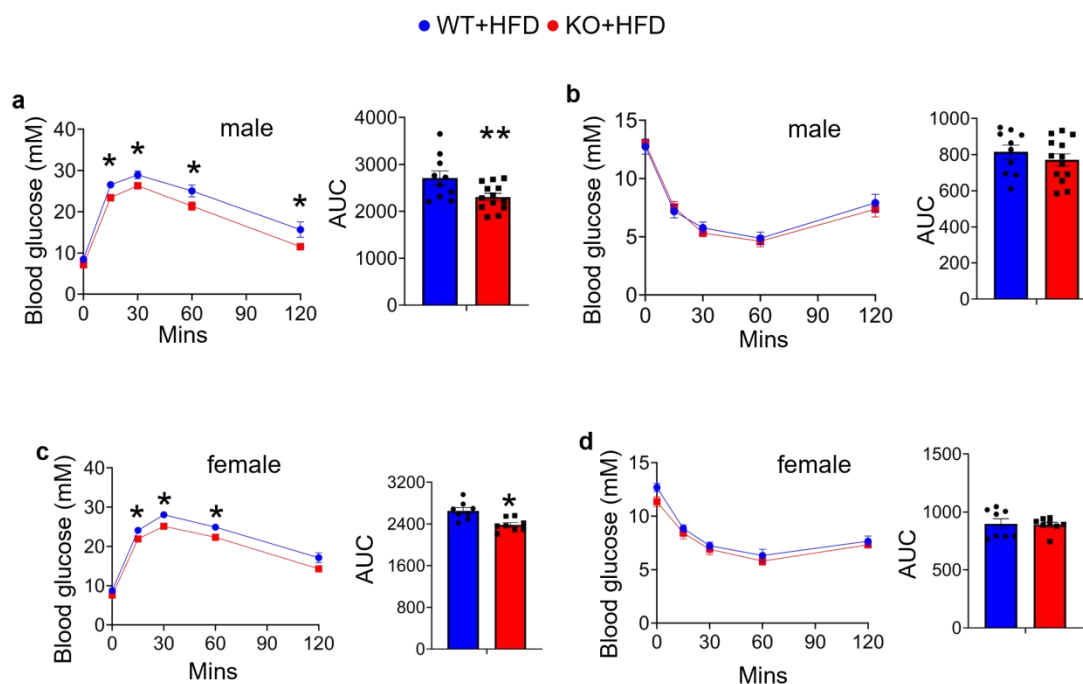


图4 高脂饮食喂养下 KO 鼠和 WT 鼠胰岛素和葡萄糖耐受实验结果

(a) 腹腔注射 1.5g/kg 10%葡萄糖溶液后, 雄性 WT 鼠和 KO 鼠的血糖变化情况及时曲线下面积; (b) 腹腔注射 1U/kg 胰岛素后, 雄性 WT 鼠和 KO 鼠的血糖变化情况及时曲线下面积; (c) 腹腔注射 1.5g/kg 10%葡萄糖溶液后, 雌性 WT 鼠和 KO 鼠的血糖变化情况及时曲线下面积; (d) 腹腔注射 1U/kg 胰岛素后, 雌性 WT 鼠和 KO 鼠的血糖变化情况及时曲线下面积。(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

对喂养高脂饮食导致肥胖的雌鼠和雄鼠进行 ITT 和 GTT 实验, 发现在注射胰岛素后, 雌性和雄性 KO 鼠的血糖变化情况以及两小时内血糖变化总量与 WT 鼠相比没有显著差别, 这说明脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因对肥胖小鼠的胰岛素耐受能力没有显著影响。但是, 在 GTT 实验中, 注射葡萄糖后的一小时内, 雌性和雄性 KO 鼠的血糖值均低于 WT 鼠, 雄性 KO 鼠的血糖量在注射后的两小时依然显著低于 WT 鼠, 并且雌性和雄性 KO 鼠两小时内的血糖增长总量均显著低于 WT 组。这说明, 脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因增强了肥胖小鼠的葡萄糖耐受能力。

5. 脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因缓解了高脂饮食致肥胖小鼠的白色脂肪细胞肥大

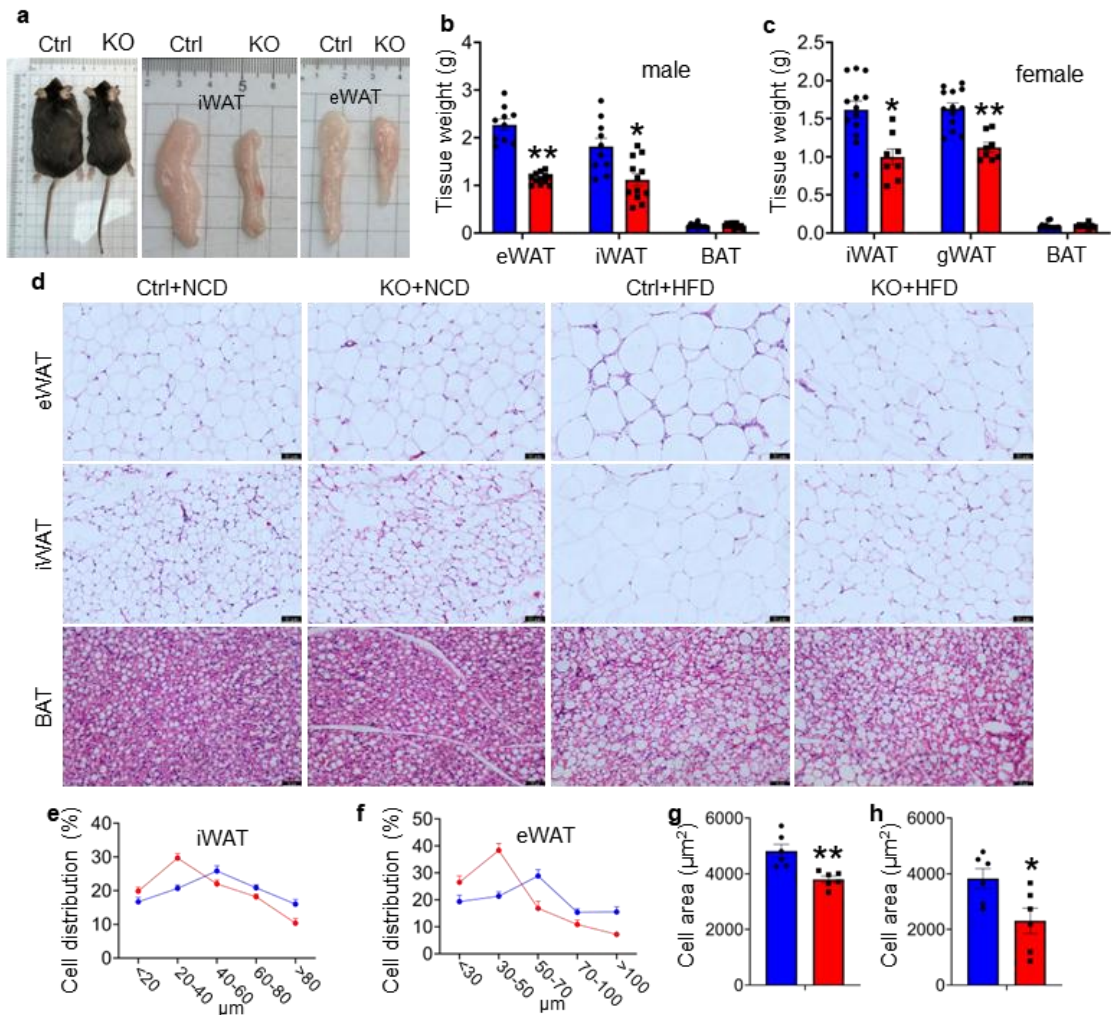


图5 高脂饮食喂养下 KO 鼠和 WT 鼠白色脂肪组织重量、白色脂肪细胞尺寸检测结果

(b) 雄性 WT 鼠和 KO 鼠体型、腹股沟白色脂肪组织和附睾白色脂肪组织形态代表性图片; (b) 雄性

WT 鼠和 KO 鼠附睾白色脂肪组织、腹股沟白色脂肪组织和棕色脂肪组织重量；（c）雌性 WT 鼠和 KO 鼠腹股沟白色脂肪组织、性腺白色脂肪组织和棕色脂肪组织重量；（d）对四个实验组小鼠两种白色脂肪及棕色脂肪 HE 染色的代表性图片（20 倍镜下）；（e）高脂饮食 WT 鼠和 KO 鼠 iWAT 脂肪细胞不同直径在整体中占比；（f）高脂饮食 WT 鼠和 KO 鼠 eWAT 脂肪细胞不同直径在整体中占比；（g）高脂饮食 WT 鼠和 KO 鼠 iWAT 脂肪细胞平均体积；（h）高脂饮食 WT 鼠和 KO 鼠 eWAT 脂肪细胞平均体积。（* $p<0.05$, ** $p<0.01$ ）

取高脂饮食致肥胖鼠白色脂肪组织进行称重，发现雌性和雄性 KO 鼠的两种白色脂肪重量均小于 WT 鼠，而其棕色脂肪质量没有明显变化，这与小鼠体成分测量数据相符。HE 染色可见，高脂饮食会导致小鼠白色脂肪细胞体积变大，而脂肪组织特异性敲除 *Tmem41b* 基因可以有效缓解肥胖小鼠的白色脂肪细胞肥大，使 KO 鼠的白色脂肪组织重量和体积小于 WT 鼠，但并不能使肥胖的 KO 小鼠的脂肪细胞尺寸恢复到与正常体型小鼠相当的水平。

6. 脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因缓解了高脂饮食致肥胖小鼠的白色脂肪细胞肥大

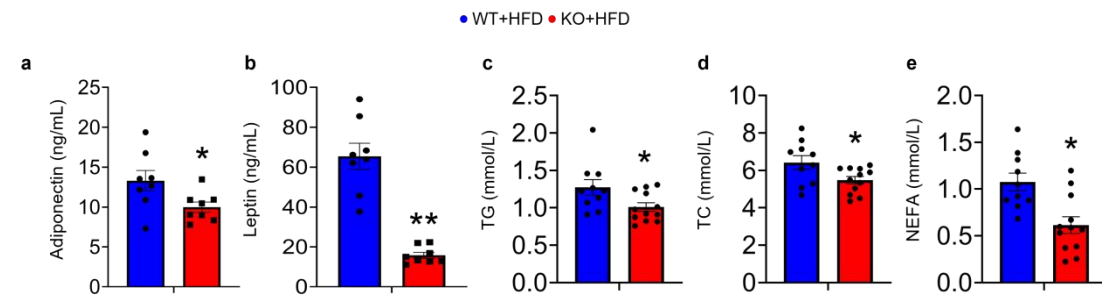


图 6 高脂饮食喂养下 KO 鼠和 WT 鼠血浆生化指标检测结果

（a）WT 鼠和 KO 鼠血浆中脂联素含量；（b）WT 鼠和 KO 鼠血浆中瘦素含量；（c）WT 鼠和 KO 鼠血浆中甘油三酯含量；（d）WT 鼠和 KO 鼠血浆中血浆总胆固醇含量；（e）WT 鼠和 KO 鼠血浆中血浆游离脂肪酸含量。（* $p<0.05$, ** $p<0.01$ ）

检测小鼠脂肪组织所分泌的两种激素的血浆中浓度和小鼠血脂含量，发现 KO 鼠血浆中瘦素和脂联素的含量均相比 WT 鼠降低。同时 KO 鼠血浆中的三种血脂成分含量也低于 WT 鼠。

三、讨论

我们的研究表明，脂肪组织中 *Tmem41b* 基因与个体肥胖症具有正相关。在白色脂肪组织中特异性敲除 *Tmem41b* 基因可有效缓解高脂饮食所造成的肥胖。

通过分子实验和小鼠体内实验，我们发现，正常饮食的小鼠脂肪组织中几乎没有 *Tmem41b* 蛋白的表达，而对于先天瘦素缺乏造成肥胖症的小鼠和后天高脂饮食造成肥胖症的小鼠，其皮下白色脂肪和内脏白色脂肪中 *Tmem41b* 基因表达量均显著上升。脂肪组织敲除 *Tmem41b* 基因后，高脂饮食致肥胖小鼠的各项生理功能

和血浆生化指标比未敲除小鼠更接近正常小鼠的平均状态，但无法完全恢复到正常状态。而在组织形态观察中，基因敲除鼠的白色脂肪细胞肥大的缓解同样表明在白色脂肪组织中敲除 *Tmem41b* 可以有效缓解肥胖症的一系列影响。

前人研究中，有报道称，在肝脏中敲除 *Tmem41b* 基因会导致小鼠出现严重的脂肪肝症状^[10]。这与我们在脂肪组织中所观察到的，敲除 *Tmem41b* 基因后组织内脂肪过度沉积减轻的现象是不一致的。由于敲除 *Tmem41b* 基因造成脂肪肝的机制主要是由于 *Tmem41b* 蛋白的缺失促进内质网上 SCAP 蛋白协同固醇调节元件 SREBP 蛋白脱离内质网进入高尔基体，进而 SREBP 被酶切后入核调控相关基因表达，诱导内质网应激，使得本应被抑制的细胞脂肪从头合成途径出现了反常的激活^[10]。在此，我们推测，这可能是由于脂肪组织中存在特有的机制抑制这一内质网应激途径，但具体的机制还有待后续的研究。

另外，通过检测小鼠的各项血浆生理指标，可以发现，小鼠血浆中白色脂肪所分泌的瘦素和脂联素的含量均降低。由于激素分泌量和脂肪大小相关，因此，高脂饮食组中 KO 鼠血浆中瘦素和脂联素含量的降低可能是由于研究中所观察到的 KO 组小鼠白色脂肪的减少。瘦素和脂联素都有助于改善机体对胰岛素的敏感性，并促进葡萄糖的摄取，但在对肥胖小鼠的胰岛素和葡萄糖耐量实验中表明，KO 鼠和 WT 鼠的胰岛素耐受程度没有显著差异，且 KO 鼠对葡萄糖的耐受程度相比 WT 鼠有所提升，因此推测可能有另外的机制改善了高脂饮食的 KO 鼠的葡萄糖代谢，具体机制还有待后续的研究。

本研究表明，*Tmem41b* 基因参与到肥胖症的形成机制中。敲除脂肪组织 *Tmem41b* 基因可缓解高脂饮食导致的肥胖。并且，由于在代谢疾病的发生发展过程中，性别同样是影响因素之一^[13]，故本实验分别探究了雄鼠和雌鼠在敲除基因后的生理功能，发现性别在其中几乎没有影响。

由于 *Tmem41b* 基因在正常体型个体白色脂肪中几乎没有表达，并且在正常饮食下，脂肪组织特异性敲除 *Tmem41b* 基因小鼠的代谢相关部分生理指标与野生型没有差别，而在高脂饮食下则表现出肥胖症的缓解，我们推测，脂肪组织 *Tmem41b* 基因或许是一个良好的肥胖症治疗靶点。我们期待后续的研究中能有更多对该基因缓解肥胖症机制的研究。

四、致谢

本项目接受复旦大学本科生学术研究资助计划资助。

参考文献

- [1] BLüHER M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis [J]. Nature Reviews Endocrinology, 2019, 15(5): 288-98.

- [2] 中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年) [J]. 营养学报 2020 年 42 卷 6 期 521 页 ISTIC PKU CSCD CA, 2021.
- [3] SAKERS A, DE SIQUEIRA M K, SEALE P, et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease [J]. Cell, 2022, 185(3): 419-46.
- [4] JUNG U J, CHOI M S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4): 6184-223.
- [5] CHEN A, DING W X, NI H M. Scramblases as Regulators of Autophagy and Lipid Homeostasis: Implications for NAFLD [J]. Autophagy Rep, 2022, 1(1): 143-60.
- [6] ZHANG T, LI Y E, YUAN Y, et al. TMEM41B and VMP1 are phospholipid scramblases [J]. Autophagy, 2021, 17(8): 2048-50.
- [7] MORETTI F, BERGMAN P, DODGSON S, et al. TMEM41B is a novel regulator of autophagy and lipid mobilization [J]. EMBO Rep, 2018, 19(9).
- [8] JIANG X, CHEN A, DING W X, et al. VMP1 regulates hepatic lipoprotein secretion and NASH independent of autophagy [J]. Autophagy, 2023, 19(1): 367-9.
- [9] LI Y E, WANG Y, DU X, et al. TMEM41B and VMP1 are scramblases and regulate the distribution of cholesterol and phosphatidylserine [J]. J Cell Biol, 2021, 220(6).
- [10] HUANG D, XU B, LIU L, et al. TMEM41B acts as an ER scramblase required for lipoprotein biogenesis and lipid homeostasis [J]. Cell Metabolism, 2021, 33(8): 1655-70.e8.
- [11] ZHAO Y, CHEN C, PAN J, et al. Adipocyte Rn20 ablation increases the fast-twitch fibers of skeletal muscle via lysophosphatidylcholine 16:0 [J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(9): 243.
- [12] ZHU X, YAO T, WANG R, et al. IRF4 in Skeletal Muscle Regulates Exercise Capacity via PTG/Glycogen Pathway [J]. Advanced Science, 2020, 7(19): 2001502.
- [13] NIKKANEN J, LEONG Y A, KRAUSE W C, et al. An evolutionary trade-off between host immunity and metabolism drives fatty liver in male mice [J]. Science, 2022, 378(6617): 290-5.

参加项目的心得与感悟:

首先, 在实验技能方面, 我学习到了多种关键的实验技术, 像 Western Blot、石蜡包埋以及 HE 染色等。通过不断地实践操作, 我如今已能够熟练地独立完成这些实验步骤, 并且深入理解了操作背后的实验原理。这让我在实验过程中遇到突发状况时, 能够迅速、高效地处理问题, 保证实验正常进行。

其次, 在实验结果分析与问题排查上, 我学会了数据处理的基本方法, 并能够有条理地分析现象的成因和其可能的影响。并且, 在安排各项实验的过程中, 我时间安排的能力也得到了充分锻炼, 学会了如何合理规划实验进度, 确保各个实验环节紧密衔接, 避免了不必要的时间浪费, 提升了实验的整体效率。

再者, 本项目也极大地提升了我的文献检索和阅读能力。我掌握了高效检索相关文献的技巧, 能够快速定位到对实验有价值的信息, 并且通过大量阅读文献, 拓宽了自己的学术视野, 锻炼了自己提炼总结的能力。同时, 项目开展过程中, 我也锻炼出了较为符合学术规范的写作能力, 无论是实验报告还是相关学术文档的撰写, 能做到条理清晰、规范严谨。

最后, 本项目极大地锻炼了我与实验室师兄师姐交流合作的能力。在与他们的配

合中，我学到了许多宝贵的经验，也更加懂得了团队协作的重要性，这对于我今后在科研道路上的发展非常重要。

总体而言，本项目为我提供了一个全面成长的平台，让我在实验技术、数据分析、文献阅读、文本写作以及团队协作等多个方面都取得了长足的进步，我将带着这些宝贵的经验继续前行，在科研的道路上不断探索和奋进。

项目负责人（签名）：

日期：2025 年 2 月 20 日

三、指导老师评语

王伊扬同学在本年度的曦源项目中表现出色，取得了较大进步。通过参与项目，该同学熟练掌握了多项实验技能，能够独立且高质量地完成各项实验任务。

在项目推进过程中，该同学能够合理安排实验时间，平衡实验和学业，高效地推进项目。同时，该同学能够及时和导师沟通交流，反馈实验进展和遇到的问题，并根据导师的建议迅速调整实验方案。

总体而言，在过去的一年中，王伊扬同学在科研素养和专业能力上都取得了质的飞跃。希望她能在未来再接再厉，收获更多硕果。

王伊扬同学在本年度的曦源项目中表现出色，取得了较大进步。通过参与项目，该同学熟练掌握了多项实验技能，能够独立且高质量地完成各项实验任务。

在项目推进过程中，该同学能够合理安排实验时间，平衡实验和学业，高效地推进项目。同时，该同学能够及时和导师沟通交流，反馈实验进展和遇到的问题，并根据导师的建议迅速调整实验方案。

总体而言，在过去的一年中，王伊扬同学在科研素养和专业能力上都取得了质的飞跃。希望她能在未来再接再厉，收获更多硕果。

指导教师（签名）：高煥庆

日期：2025年2月25日

四、院系评审意见

评审老师签名:

基本 评定	课题完成情况： ☐ 按计划完成，取得预期成果 ☒ 基本完成，但与预期目标尚有差距 ☐ 未达到预期目标		成果的创新性： ☐ 很好 ☒ 较好 ☐ 一般 ☐ 没有创新之处	
	成果学术水平： ☐ 成果优秀，已发表论文 ☐ 成果优秀，建议发表论文 ☒ 学术水平较高，成果整理后可发表论文 ☐ 学术水平尚可，但尚未达到发表论文水平 ☐ 整个过程符合学术规范，但成果水平一般 ☐ 不符合学术规范，成果水平较差			
	经费使用情况： ☒ 符合项目实际情况，使用规范 ☐ 与项目实际情况略有出入，使用略不规范 ☐ 经费胡乱使用，不符合财务规范		过程记录情况： ☒ 记录规范、完整 ☐ 记录不完整、部分记录随意不规范 ☐ 未提交记录或有作假行为	
综合评价与建议	印象深刻的老师：余巍 评价语：该学生具有较强的文献阅读和归纳总结能力，对课题的理解到位，能够提出可解决的科学问题，并进行丰富、完善的实验设计。课题完成度较高，呈现出了具有一定说服力的实验结果，能够回答前期提出的科学问题。学生能够清晰流畅地讲述自己的实验设计和实验结果并给出可能的解释，并对后续进一步研究方向有合理的思考。 建议学生对数据处理的原理进行更深入的学习，以更好地理解数据处理方法的选择和应用。			
评审结果	☐ 同意结题 ☐ 修改后再评审 ☐ 不同意结题			

年 月 日

附录 1 FDUROP 课题财务日志

项目类型	☐ 箬政 ☐ 望道 ☒ 曦源 ☐ 登辉	项目编号	24540
------	--	------	-------

日期	费用事项	费 用 信 息	课题实际执行金额
2024 年 5 月	实验动物费用	购买 ob/ob 小鼠， C57BL/6J 小鼠	3000
2024 年 5 月	实验试剂费用	购买蛋白抗体及 Western Blot 所需其 他试剂	4550
2024 年 5 月	实验试剂费用	购买引物及 qPCR 所 需其他试剂	950
2024 年 5 月	实验试剂费用	购买胰岛素和葡萄 糖溶液	210
2024 年 5 月	实验材料费用	购买血糖检测试纸	140
2024 年 10 月	实验试剂费用	购买苏木精染料和伊红 染料	253
2024 年 11 月	实验试剂费用	购买 ELISA 试剂盒	2800
			11903

学生签字：王伊瑞

导师签字：高焕庆

日 期：2025 年 2 月 20 日

注：财务日志填写

1. 项目自正式立项之日起，即需根据实际开支情况（可少于或超过课题资助总额），按日期记录课题研究所产生的每笔费用。《财务日志》将作为申请浮动资助经费的审核凭证。
2. 费用事项可按以下 12 个类别填写：（1）**图书资料费**，注明所购书名、作者、出版社、单价、数量；（2）**印刷制作费**（打印费、图文制作费、论文版面费），若是论文版面费，须注明发表论文题目、期刊名称、作者排序、发表日期、卷次和页码、期刊类别；（3）**邮寄费**；（4）**交通费**（市内交通费），注明往返地点；（5）**实验仪器设备租赁费**，注明仪器设备名称、价值，使用次数及时间；实验测试、分析费用，注明测试分析项目及费用；（6）**国内会议注册费**；（7）

实验材料购置，包括实验所需原材料、试剂药品、易耗实验器材，需注明名称、单价及数量；

（8）**软件购置**，包括软件或数据库费用，注明所购软件或数据库名称、版本、价格；（9）**委托外单位加工测试费**；（10）**数据采集费**，指开展调查、访谈等发放的实物或被试费；（11）**学生集体活动费**（仅指与导师开展的与课题研究有关的交流研讨所产生的茶点费），须注明每次访谈或交流的时间及发生的茶点费用；（12）**国内旅费**（调研或参加会议），若是调研，请注明往返地点、所乘交通工具；若是参加会议，除地点、工具外，请注明会议名称、地点、参加形式（报告、海报以及是否正式发表论文）。

3. 关于上述第2点中第（9）点委托外单位加工测试费，仪器测试、分析费用有实际费用和虚拟费用之分，实际费用是指测试实际所花费用，虚拟费用是指如果是一个外校（或外单位）人员的测试费用（有些院系的大型仪器测试费用校内校外或本单位内外价格不同，虚拟价格是指校外或外单位的测试费用；有些实验室自己有一些测试仪器，实际使用过程中不需要支付费用，也请估计一个如果是校外或外单位样品来测试的费用）。
4. 课题经费不得购买设备（凡是需要做固定资产的，均不得购买）。
5. **第4列中填写课题实际执行金额，应包括导师课题组为本课题支出的所有费用。**
6. 财务日志须经学生签字，导师确认后签字。财务日志作为结题报告的附件提交。