

哺乳动物鞘脂合成的关键负反馈调控机制获揭示

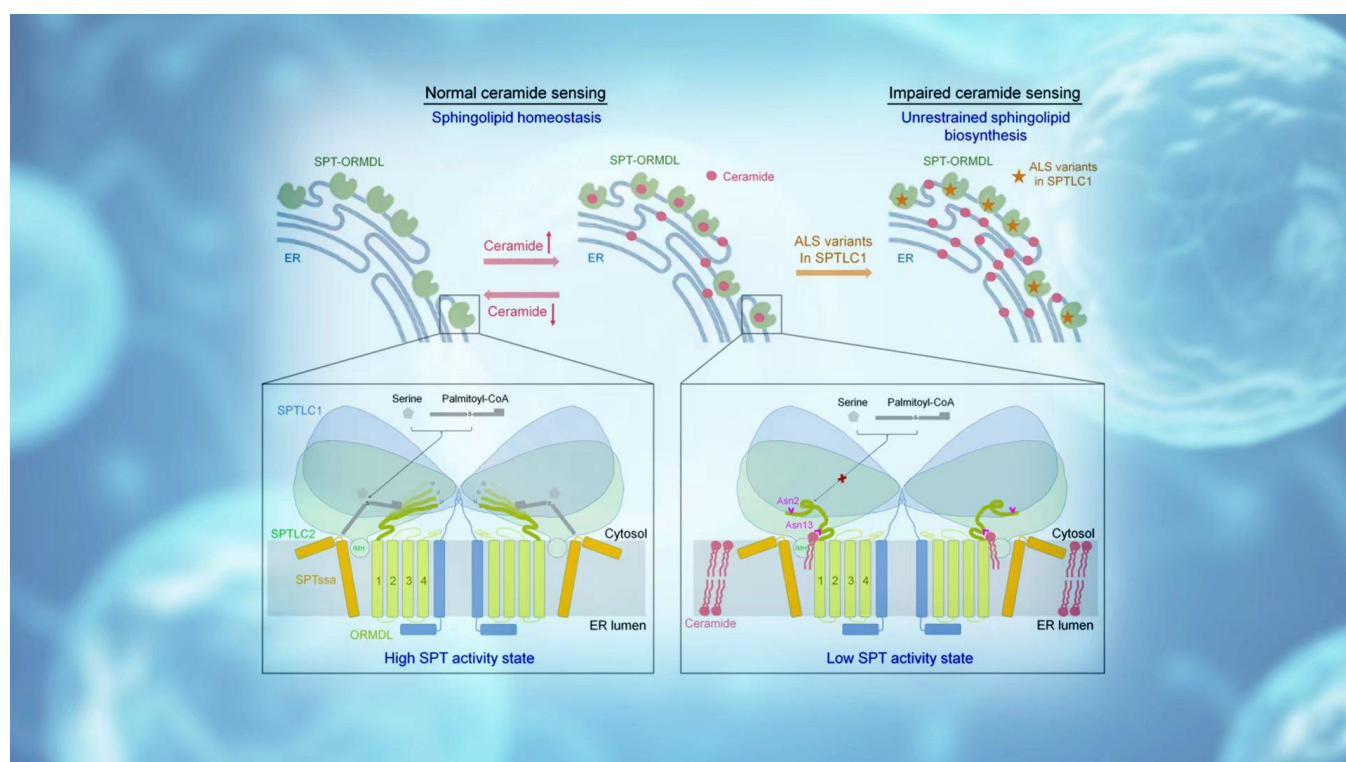
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23689.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

哺乳动物鞘脂合成的关键负反馈调控机制获揭示。

近日，南方科技大学生命科学学院龚欣团队最新的研究成果发表在《自然—通讯》上，揭示了人源SPT-ORMDL复合物通过感应鞘脂合成中间产物神经酰胺的水平，从而负反馈调控鞘脂合成的关键机制。



鞘脂是哺乳动物细胞中的重要膜成分和生物活性分子，参与了多种重要的生命活动。生物体内鞘脂水平需要维持在一个平衡的状态，稳态失调可能导致多种疾病的发生，如肌萎缩侧索硬化症(ALS)、心血管疾病和神经退行性疾病等。

哺乳动物鞘脂从头合成的第一步，是由内质网膜上的SPT复合物所催化的，ORMDLs蛋白是SPT的关键负调控蛋白，可以和SPT形成稳定的复合物并直接调控SPT的活性，从而调控细胞内鞘脂的稳态。

在哺乳动物细胞中，ORMDLs存在三种亚型，即ORMDL1/2/3，人源ORMDL3基因与儿童哮喘的易感性密切相关。SPT-ORMDL复合物在哺乳动物中的鞘脂生物合成、稳态调控以及多种病理生理过程中都起着至关重要的作用。为了阐明SPT-ORMDL复合物在哺乳动物中发挥作用的机制，研究人员针对人源SPT-ORMDL复合物展开了研究。

研究团队首先通过优化体外重组表达、纯化的方法获得了人源SPT-ORMDL复合物的蛋白，并且通过体外酶活实验发现SPT-ORMDL的活性可以被鞘脂生物合成途径中的重要中间产物神经酰胺抑制。为了研究神经酰胺调控SPT-ORMDL活性的结构基础，研究人员利用单颗粒冷冻电镜技术解析了人源SPT-ORMDL3复合物与神经酰胺结合的高分辨率三维结构。

在后续的生化实验中，研究人员发现神经酰胺的结合对SPT活性的抑制具有重要作用，也证明了神经酰胺结合可以诱导并稳定ORMDL3的N端插入到底物结合位点，从而抑制SPT的活性。最后，研究人员还通过体外实验，证明了近几年报道的青少年ALS相关的SPT亚基突变，会导致SPT-ORMDL3突变体蛋白不能被神经酰胺有效抑制。

基于本研究中的结构和生化实验结果，研究人员提出了一个神经酰胺参与SPT-ORMDL复合物稳态调控的工作模型。在该模型中，SPT-ORMDL复合物作为一个内质网膜上的神经酰胺感受器，可以感知细胞中的神经酰胺水平。研究人员也指出，ALS相关的SPT突变体不能正常地感知神经酰胺水平，导致SPT活性不受调节、不受限制的生物鞘脂合成。这些结果表明，在哺乳动物中SPT-ORMDL复合物作为调控鞘脂稳态的神经酰胺感受器，对生物体的健康至关重要。此外，该研究提出的感知机制，也为生物体内其他生物合成途径的稳态调控提供重要参考。(来源：中国科学报 刁雯蕙)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-023-39274-y>

作者：龚欣等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发