科学家破译肝细胞膜“鞘脂密码”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/32066.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！

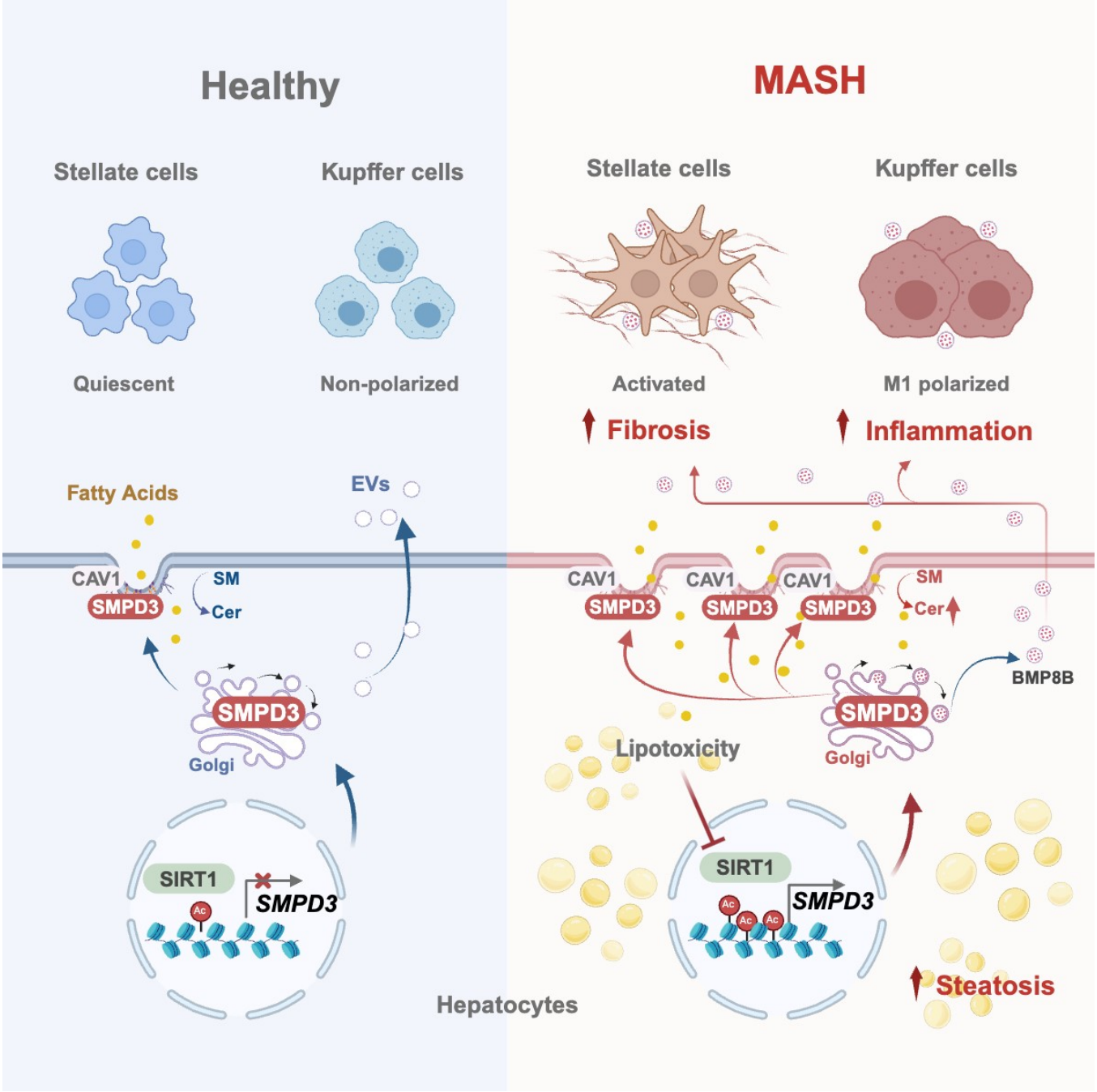
科学家破译肝细胞膜“鞘脂密码”。中国科学院上海药物研究所研究员谢岑课题组、柳红课题组联合上海交通大学附属瑞金医院教授谢青课题组，破译了代谢功能障碍相关脂肪性肝炎（MASH）进展过程中的细胞膜鞘磷脂密码，发现鞘磷脂磷酸二酯酶3（SMPD3）是多个MASH核心病理过程的关键节点，为MASH治疗提供了潜在靶标和先导化合物以及新的治疗策略。2月26日，相关研究发表于《细胞-代谢》。

MASH是一种慢性肝病，起始于肝脏脂质过度堆积，后续发展为肝脏炎症、肝细胞损伤及纤维化，最终可能导致肝硬化甚至肝癌。尽管靶向抑制脂质从头合成的药物能够减少肝脏脂质积累，但其在阻止MASH进展方面的效果不一，且全面抑制脂质合成可能影响细胞膜稳定性，导致细胞死亡，进而加剧肝脏损伤。

研究团队系统分析了不同MASLD队列和小鼠模型的鞘脂代谢谱，发现肝细胞膜鞘脂代谢紊乱是从单纯性脂肪肝（MASL）向MASH进展的核心代谢特征，定位于细胞膜小窝区域的SMPD3是该进程的主要驱动酶。SMPD3可通过改变小窝区域的鞘磷脂-神经酰胺代谢平衡，促进内体形成，加速脂质摄取，推动脂肪沉积，同时增强肝细胞内促炎性和促纤维化的细胞外囊泡释放，导致MASH进一步恶化。

值得一提的是，SMPD3在健康肝脏中的表达较低，但在MASH进展过程中，DNA损伤通过抑制SIRT1活性显著上调SMPD3的表达。抑制SMPD3活性能够显著缓解MASH相关病理，并逆转减提示SMPD3为潜在的成因性靶标。

由于SMPD3的表达受SIRT1调控，研究团队推测，激活SIRT1并抑制SMPD3可能产生协同治疗效果。进一步地，研究团队发现了一种同时激活SIRT1并抑制SMPD3的双靶点化合物DC17。DC17在多种MASH动物模型中展现出优于单靶点药物的治疗效果，表明SIRT1-SMPD3轴作为协同靶点具有较大的治疗潜力。（来源：中国科学报 江庆龄）



研究机制图。图片由研究团队提供

?

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.01.016

作者：谢岑等 来源：《细胞—代谢》

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转发