
研究发现细胞感知甲硫氨酸代谢并抑制细胞死亡的传感器

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34052.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！

研究发现细胞感知甲硫氨酸代谢并抑制细胞死亡的传感器。

细胞如何感知营养物质以维持稳态，是代谢领域核心问题之一。此前，已有多种营养传感器被鉴定出，这些传感器在检测到营养物质丰度变化时，会触发信号级联反应，进而精细调控细胞生命活动以维持代谢稳态。但目前，研究大多集中于鉴定代谢途径中的营养感知传感器，而营养代谢失衡与细胞死亡途径直接关联的传感器鲜有研究。

甲硫氨酸是人体必需氨基酸之一。S-腺苷甲硫氨酸（SAM）作为甲硫氨酸关键代谢产物，是维持细胞正常功能和生存所必需的关键代谢物，且SAM作为细胞内主要的甲基供体，可将其甲基基团转移给多种受体，并参与多种合成和分解代谢反应，尤其在一碳代谢中发挥重要功能。同时，SAM在防止细胞死亡和介导抗炎效应方面具有重要生理作用，但其相关作用机制尚不明晰。

针对上述问题，中国科学院上海有机化学研究所研究员许代超团队联合华中科技大学同济医学院教授顾劲杨，揭示了受体互作蛋白激酶RIPK1在感知营养物质缺乏中的作用，并阐明RIPK1感知甲硫氨酸及其代谢物SAM的水平，进而控制代谢变化所介导的细胞生死抉择分子机制。

RIPK1是细胞死亡与炎症的关键调控因子，在多种炎症和退行性疾病中发挥重要作用。该团队通过筛选发现，多种氨基酸剥夺均会显著诱导细胞死亡。其中，仅甲硫氨酸剥夺可特异性诱导细胞发生RIPK1激酶依赖的凋亡与炎症，而补充SAM可以逆转这一过程。同时，小鼠低甲硫氨酸饮食模型验证了这一现象，即野生型小鼠出现轻度炎症和肝损伤，而RIPK1激酶活性缺失突变（Ripk1-D138N）可缓解这些病理。

进一步，研究发现，RIPK1能够直接感知SAM水平变化。当甲硫氨酸代谢或一碳代谢失常引起SAM水平降低时，RIPK1被激活以启动凋亡与炎症。SAM作为甲基供体，在精氨酸甲基转移酶PRMT5的催化下，对RIPK1的精氨酸R606

位点进行对称二甲基化修饰，抑制RIPK1激活。

RIPK1含有N端激酶结构域、中间结构域及C端死亡结构域（DD）。R606位点位于死亡结构域，且在进化上高度保守。现有研究认为，RIPK1通过死亡结构域的寡聚化发生自激活，但这一过程如何发生一直是细胞死亡领域重要科学问题之一。研究人员利用冷冻电镜技术，解析了RIPK1-DD寡聚化界面结构，发现R606残基直接参与RIPK1的寡聚化并有助于其激活。因。

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