

颜宁和高福院士解析介导胆固醇转运和埃博拉病毒入侵的重要蛋白结构

Nieng Yan and Fu Gao Resolved the Structure of an Important Protein Which Mediated Cholesterol Transfer and Ebola Infection

近日，清华大学颜宁课题组与中国疾控中心、中科院微生物组高福院士课题组合作的一项最新成果，在世界上首次解析出 NPC1 蛋白的清晰结构，并初步揭示了它的工作过程，从而为干预、治疗罕见遗传疾病“尼曼—皮克病”和埃博拉病毒打开了新大门。

颜宁教授过去 9 年一直针对胆固醇代谢调控通路进行系统的结构生物学与生物化学研究，高福院士一直从事包括埃博拉病毒在内的重大传染疾病相关病毒入侵机制的结构生物学研究。他们合作的研究论文《NPC1 蛋白介导胆固醇转运和埃博拉病毒入侵的分子机制》，发表在 6 月 2 日的《细胞》杂志上。该论文在国际学术界首次报道了人源胆固醇转运蛋白 NPC1 的 4.4 埃分辨率冷冻电镜结构，并分析探讨了 NPC1 和 NPC2 两个蛋白协作介导细胞内胆固醇转运的分子机制，同时为理解 NPC1 介导埃博拉病毒入侵的分子机制提供了分子基础。

据悉，“尼曼—皮克病”是一类因为胆固醇、鞘磷脂等脂类代谢失常而导致的罕见遗传疾病，目前还没有有效的治疗手段。NPC1 异常是 C 型“尼曼—皮克病”的主要致病因素。过去近 20 年的遗传和生化实验发现，NPC1 蛋白是胆固醇在人体细胞内不可或缺的搬运工。如果 NPC1 发生突变，会导致胆固醇在溶酶体中的异常堆积，从而可能导致病人肝脏、肾脏、脾脏甚至脑部的脂类过量积累，造成这些器官发生病变，并可能致死。而要解开 NPC1 突变会使胆固醇不能正常代谢的谜团，获取 NPC1 的清晰结构是关键一步。

据介绍，NPC1 是一个由 1278 个氨基酸组成并含有 13 次跨膜螺旋的膜蛋白。由于它的分子量过小，而且十分不稳定，利用电镜对它进行结构生物学研究是一个挑战。在研究过程中，颜宁课题组开发了一种新型的“随机相位 3D 分类”电镜数据处理方法，从而将这一并不十分稳定的单体膜蛋白结构解析到 4.4 埃，并且在结构的基础上通过生化分析初步揭示 NPC1 和 NPC2 相互识别转运胆固醇的分子机制。此外，NPC1 还是人体细胞内的埃博拉病毒受体，在埃博拉病毒的入侵过程中发挥着不可替代的功能。颜宁课题组与高福课题组合作，解析出 NPC1 与 GPcl 结合体分辨率为 6.6 埃的冷冻电镜结构，从而为进一步研究 NPC1 介导的埃博拉病毒入侵机制和如何通过破坏这一识别界面进行干预提供了分子基础。



Structural Insights into the Niemann-Pick C1 (NPC1)-Mediated Cholesterol Transfer and Ebola Infection

NPC1 蛋白介导胆固醇转运和埃博拉病毒入侵的分子机制

清华大学 颜宁 中科院微生物所 高福院士

2016年6月2日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.022>

Niemann-Pick disease type C (NPC) is associated with mutations in NPC1 and NPC2, whose gene products are key players in the endosomal/lysosomal egress of low-density lipoprotein-derived cholesterol. NPC1 is also the intracellular receptor for Ebola virus (EBOV). Here, we present a 4.4 Å structure of full-length human NPC1 and a low-resolution reconstruction of NPC1 in complex with the cleaved glycoprotein (GP₁) of EBOV, both determined by single-particle electron cryomicroscopy. NPC1 contains 13 transmembrane segments (TMs) and three distinct luminal domains A (also designated NTD), C, and I. TMs 2–13 exhibit a typical resistance-nodulation-cell division fold, among which TMs 3–7 constitute the sterol-sensing domain conserved in several proteins involved in cholesterol metabolism and signaling. A trimeric EBOV-GP₁ binds to one NPC1 monomer through the domain C. Our structural and biochemical characterizations provide an important framework for mechanistic understanding of NPC1-mediated intracellular cholesterol trafficking and Ebola virus infection.