

清华大学 Cell 发文报道脂类转运蛋白 ABCA1 的三维结构

Tsinghua University Has Reported the Three-Dimensional Structure of the Human Lipid Exporter ABCA1 in Cell



颜宁教授



龚欣博士

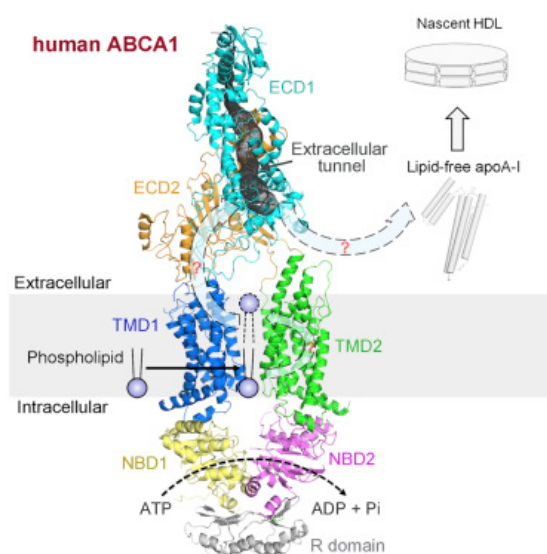
【Cell 系列】6 月 15 日，清华大学生命学院颜宁研究组在 [Cell](#) 杂志发表的一项新成果，首次报道了胆固醇逆向运输过程中的关键蛋白 ABCA1 近原子分辨率的冷冻电镜结构，为理解其

作用机制及相关疾病致病机理奠定了重要基础。颜宁教授和清华大学结构生物学高精尖创新中心龚欣博士为本文的共同通讯作者。

胆固醇广泛存在于高等动物的各类组织细胞当中，它不仅是细胞膜、血浆脂蛋白的重要组成部分，也是包括胆酸、维生素 D、类固醇激素在内的许多特殊生物活性分子的前体化合物。然而，人体内过量的胆固醇积累会促进血管动脉粥样硬化的发生和发展，导致严重的心脑血管疾病（如冠心病及中风等）。由于胆固醇对于人体健康具有两面性，所以细胞内的胆固醇平衡对于维持人体的健康极其重要。

颜宁教授研究组一直在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。这篇最新的 *Cell* 论文首次解析了人源 ABCA1 全长蛋白的近原子分辨率冷冻电镜结构，其中整体结构为 4.1 埃，关键的胞外区结构域为 3.9 埃。这是第一个 ABCA 亚家族的高分辨率结构，且结构显示具有非常特别的胞外区结构域。

研究发现，虽然 ABCA1 的核酸结合结构域（nucleotide-binding domain, NBD）处于未结合核酸的状态，但它的跨膜区却意外处于“向外开放”（outward-facing）的状态，而以前报道的所有 ABC 外向转运蛋白在未结合核酸时都处于向内开放（inward-facing）的状态。此外，ABCA1 的胞外区形成了一个非常独特的结构，其中包含了一个长的疏水孔道。研究人员表示，ABCA1 的高分辨率结构为理解之前大量疾病突变的致病机制提供了重要基础。



Structure of the Human Lipid Exporter ABCA1
人源脂类外向转运蛋白 ABCA1 的结构

清华大学 颜宁

清华大学 龚欣

2017 年 6 月 15 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.020>

ABCA1, an ATP-binding cassette (ABC) subfamily A exporter, mediates the cellular efflux of phospholipids and cholesterol to the extracellular acceptor apolipoprotein A-I (apoA-I) for generation of nascent high-density lipoprotein (HDL). Mutations of human ABCA1 are associated with Tangier disease and familial HDL deficiency. Here, we report the cryo-EM structure of human ABCA1 with nominal resolutions of 4.1 Å for the overall structure and 3.9 Å for the massive extracellular domain. The nucleotide-binding domains (NBDs) display a nucleotide-free state, while the two transmembrane domains (TMDs) contact each other through a narrow interface in the intracellular leaflet of the membrane. In addition to TMDs and NBDs, two extracellular domains of ABCA1 enclose an elongated hydrophobic tunnel. Structural mapping of dozens of disease-related mutations allows potential interpretation of their diverse pathogenic mechanisms. Structural-based analysis suggests a plausible “lateral access” mechanism for ABCA1-mediated lipid export that may be distinct from the conventional alternating-access paradigm.