

高福院士发现埃博拉病毒感染人体另类机制

Fu Gao Found the Alternative Mechanism of How Ebola Viruses Enter Host Cells

埃博拉病毒是引起人和灵长类动物发病且致死率很高的生物安全四级（Biosafety Level 4）烈性病毒。据 WHO 统计，自 1976 年首次被发现至今，埃博拉病毒已经在非洲肆虐了近 40 年；2014 年 3 月开始，一场以几内亚、利比里亚和塞拉利昂为中心的扎伊尔型埃博拉病毒疫情迅速在整个西非蔓延开来，共导致了 28000 多人感染，死亡人数接近 11000 人。

中国科学院微生物研究所、中国疾病预防控制中心高福院士团队率先发现了埃博拉病毒感染人体的“另类”机制，为抗病毒药物提供了新的设计依据，研究结果于 1 月 14 日（北京时间 1 月 15 日）以“Ebola Viral Glycoprotein Bound to Its Endosomal Receptor Niemann-Pick C1（埃博拉病毒糖蛋白结合内吞体受体 NPC1 的分子机制）”为题在线发表在国际权威学术期刊 Cell 上，文章从分子水平阐释了埃博拉病毒独特的膜融合激发机制（第五种机制），这种新型机制与之前病毒学家们熟知的四种病毒膜融合激发机制都大为不同，成为近年来国际病毒学领域的一大突破，为抗病毒药物设计提供了新靶点。

埃博拉病毒是一类囊膜病毒（丝状病毒），其对宿主的入侵可以分成两个重要步骤，首先是病毒粘附到宿主细胞膜表面；然后是病毒通过细胞内吞进入细胞内部，形成内吞体，在内吞体内，病毒表面糖蛋白与内吞体膜上的受体发生相互作用，从而启动病毒膜与内吞体膜融合，并释放病毒遗传物质。

高福院士介绍，病毒的生存和繁殖必须借助于活的细胞，是典型的“寄生生物”。因此，研究病毒如何利用细胞表面的一些分子，突破细胞膜的防线而进入的，是病毒学所要研究的一类重要问题。人的 TIM 分子是一类广泛分布于免疫细胞上的免疫分子，在过敏反应、哮喘、移植耐受以及自身免疫等免疫应答调节中发挥着重要作用。2015 年 12 月，高福院士团队的研究发现，人 TIM 分子不与埃博拉病毒囊膜表面糖蛋白直接相互作用，而是通过结合病毒囊膜上的磷脂酰丝氨酸分子来促进病毒感染。该成果以“埃博拉病毒入侵：人 TIM 分子的结构与结合 PS 的分子基础”为题发表在《科学通报》（Science Bulletin）上，同时被该杂志收录为 2015 年第 35 期的封面文章。

在先前发表的论文“埃博拉病毒入侵：人 TIM 分子的结构与结合 PS 的分子基础”上，高福院士团队进一步探索埃博拉病毒进入细胞后在内吞体里发生的入侵机制。前人研究发现内吞体膜上的 NPC1 分子是埃博拉病毒入侵所必须的，但是 NPC1 分子如何介导病毒入侵却一直是个未解之谜。

NPC1 分子是负责胆固醇转运的多次跨膜蛋白，具有三个大的腔内结构域（A，C 和 I）。埃博拉病毒囊膜表面糖蛋白在内吞体里经过宿主蛋白酶 Cathepsin 的酶切处理，变成激活态糖蛋白，暴露出受体结合位点来与 NPC1 分子的腔内结构域 C 发生相互作用，从而启动后续的病毒膜融合过程，实现病毒的感染生活史。

该研究团队率先解析了 NPC1 分子的腔内结构域 C 的三维结构，发现其具有一个由 α 螺旋和 β 折叠组成的球状核心结构域和两个突出来的环状结构。

随后，研究人员解析出激活态糖蛋白与腔内结构域 C 的复合物三维结构，发现结构域 C 主要利用两个突出来的环状结构插入激活态糖蛋白头部的疏水凹槽里，从而发生相互作用。这一重大发现预示着人们能够针对激活态糖蛋白头部的疏水凹槽设计小分子或多肽抑制剂，来阻断埃博拉病毒的入侵过程。

进一步的分析发现，激活态糖蛋白与腔内结构域 C 结合后，会发生构象变化，使得糖蛋白的融合肽更容易暴露出来，插入内吞体膜上，从而启动膜融合过程。



Ebola Viral Glycoprotein Bound to Its Endosomal Receptor Niemann-Pick C1

埃博拉病毒糖蛋白结合内吞体受体 NPC1 的分子机制

中国科学院微生物研究所 高福院士 2016 年 1 月 14 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.044>

Filoviruses, including Ebola and Marburg, cause fatal hemorrhagic fever in humans and primates. Understanding how these viruses enter host cells could help to develop effective therapeutics. An endosomal protein, Niemann-Pick C1 (NPC1), has been identified as a necessary entry receptor for this process, and priming of the viral glycoprotein (GP) to a fusion-competent state is a prerequisite for NPC1 binding. Here, we have determined the crystal structure of the primed GP (GP₁) of Ebola virus bound to domain C of NPC1 (NPC1-C) at a resolution of 2.3 Å. NPC1-C utilizes two protruding loops to engage a hydrophobic cavity on head of GP₁. Upon enzymatic cleavage and NPC1-C binding, conformational change in the GP₁ further affects the state of the internal fusion loop, triggering membrane fusion. Our data therefore provide structural insights into filovirus entry in the late endosome and the molecular basis for design of therapeutic inhibitors of viral entry.