



面向世界科技前沿，面向国家重大需求，面向国民经济主战场，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)

首页 > 每日科学

胆固醇分子“一波三折”的“转运旅程”

2020-06-16 来源：中国科学报 刘如楠

【字体：大 中 小】



语音播报



6月15日，美国普林斯顿大学颜宁团队和澳大利亚新南威尔士大学杨洪远团队合作，在《细胞》在线发表了题为《低pH依赖的溶酶体胆固醇外向运输的结构基础》的研究论文。这是颜宁团队继上月在《自然》杂志同期发表两项研究成果后，又一研究成果登上国际顶级期刊。

这项研究展示了胆固醇分子在NPC1和NPC2蛋白的介导下，从溶酶体腔内到溶酶体膜的转运过程，并首次揭示了NPC1蛋白功能对于pH值的依赖性。

胆固醇过量累积的“始作俑者”

胆固醇是细胞膜的组成部分，起到调节细胞膜的流动性、厚度和曲度的作用。同时，它也是哺乳动物体内合成胆汁、维生素D、多种荷尔蒙的前体。

人体可以从食物中摄取，也可以在肝脏细胞中合成胆固醇。由于胆固醇不溶于水，在血液中主要以脂蛋白颗粒的形式存在，而后通过胞吞的形式进入组织细胞。随后在溶酶体中，胆固醇从脂蛋白颗粒中释放出来，后经NPC1和NPC2蛋白介导，被运输到细胞其它部位发挥功能。

如果NPC1和NPC2蛋白产生突变，胆固醇就会在溶酶体中过量积累，对人体神经系统产生影响，导致C型尼曼匹克症（NPC）。其临床表现为夭折、智力减退、说话不清、肌张力不全等，目前无法治愈，也缺乏阻断其恶化的有效手段。

颜宁团队一直致力于胆固醇代谢调控通路的结构生物学与生物化学研究，早在2016年，就曾报道了人源NPC1蛋白4.4埃分辨率的冷冻电镜结构。2018年，研究团队又解析了NPC1同源蛋白Patched 1 (Ptch1)的冷冻电镜结构，进一步揭示了此类蛋白转运甾类物质的机理。

本文共同第一作者、普林斯顿大学分子生物学系博士后钱洪武告诉《中国科学报》，“在前述基础上，本次研究进一步加深了我们对NPC1转运功能的理解。”

胆固醇的转运旅程

NPC2是一个可溶蛋白，而NPC1是一个膜蛋白。它由13个跨膜螺旋和3个位于腔内侧的可溶结构域（即NTD、domain C、domain I）组成。其中，第3~7个跨膜螺旋构成了一个保守的固醇感知结构域（SSD）。

在Ptc1的研究中，SSD已被证明可以结合胆固醇类分子。

此前研究还发现，在溶酶体中，从脂蛋白颗粒中释放出来的胆固醇旅程的第一站是“会见”NPC2。不溶于水的胆固醇会被NPC2包裹起来，游离存在于亲水环境中。接下来到达第二站，即NPC1中的NTD，随后由NPC1转运到溶酶体膜上。但是，在这个转运旅程中，各个部分的协同作用机理尚不清楚。

研究人员解析了NPC1-NPC2复合物结构。为了便于转运，NPC2会与domain C相互作用，使NPC2和NTD中胆固醇结合口袋朝向一起。这便是胆固醇第二段旅程的状态。

第三段旅程是从NTD向跨膜区转移，在这里出现了一个“隧道”——中心通道，它位于domain C和domain I中间，由这两个结构域缠绕而成。中心通道在跨膜区的出口正好指向SSD结合胆固醇类分子的位点。

“K-turn”转运模型

“在NPC1的同源蛋白Ptc1结构中，也有相似的通道。这些发现暗示着，胆固醇可能通过中心通道从NTD转运到了跨膜区的SSD，最后释放到溶酶体膜上。”钱洪武说，随后在pH 5.5结构解析中，研究团队在中心通道中发现了一个“残留”的胆固醇分子，这进一步验证了上述结果。

通过精细的数据处理，作者还发现，pH 5.5条件下，NTD存在两种构象状态（A和B）。“状态A中，NTD上胆固醇结合口袋的开口偏离中间通道，呈现出一种从‘上家’NPC2接受胆固醇的状态；而状态B中，口袋的开口接近中心通道入口，呈现出一种将要把胆固醇传递到‘隧道’中心通道上的状态。”钱洪武说，这也是对胆固醇的旅程途径站点的再次验证。

基于以上研究，作者提出了“K-turn”转运模型。“在胆固醇分子的转运旅程中，方向经过了一次颠倒，就好比汽车掉头一样。这便于它进入溶酶体膜。”本文另一共同一作、普林斯顿大学化学系博士生邬雪澜说。

为C型尼曼匹克症治疗提供线索

研究过程中，作者通过对比NPC1在pH 5.5和pH 8.0条件下的结构发现，中心通道连接跨膜区SSD的出口分别处于闭合和开放的状态。

“这暗示着，pH值可能对NPC1的转运功能有调节作用。这为NPC1的功能研究提供了一个新方向。”钱洪武说。



据了解，与C型尼曼匹克症直接相关突变约95%发生于NPC1，其余5%发生于NPC2。在该研究中，作者在NPC1的高分辨率结构上精准定位了218个与C型尼曼匹克症相关的突变氨基酸位点，并将这些突变位点分为结构突变与功能突变。

“结构突变影响蛋白的折叠与定位，功能突变影响胆固醇转运，这为将来针对不同机理的对症治疗提供了线索。”颜宁告诉《中国科学报》。

“除这些有意思的观察之外，一些新问题也被发现了，比如NPC1为何需要酸性环境？氢离子与胆固醇同时被转运，还是NPC1仅仅需要酸性环境激活？胆固醇进入溶酶体膜后，又是如何被运送到了细胞的其他膜结构？这些都有待进一步研究。”她说。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.020>

责任编辑：侯茜

打印 



更多分享

» 上一篇：冰路卫星开启北极观测季

» 下一篇：儿童新冠肺炎症状较轻或与血管有关



扫一扫在手机打开当前页



© 1996 - 2021 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号

地址：北京市三里河路52号 邮编：100864

电话：86 10 68597114（总机） 86 10 68597289（值班室）

编辑部邮箱：casweb@cashq.ac.cn

