

# 人乳头瘤病毒衣壳蛋白 C 末端结构臂具有免疫原性并参与病毒—宿主细胞的相互作用

## The C-Terminal Arm of the Human Papillomavirus Major Capsid Protein Is Immunogenic and Involved in Virus-Host Interaction

Zhihai Li, Xiaodong Yan, Hai Yu, Daning Wang, Shuo Song, Yunbing Li, Maozhou He, Qiyang Hong, Qingbing Zheng, Qinjian Zhao, Ying Gu, Jun Zhang, Mandy E.W. Janssen, Giovanni Cardone, Norman H. Olson, Timothy S. Baker\*, Shaowei Li\*, and Ningshao Xia



李少伟，厦门大学生命科学学院教授。

主要从事结构疫苗学的研究，在 *PNAS*、*Cell research*、*PLoS Pathogens*、*Structure*、*JBC* 和 *Vaccine* 等杂志上发表 SCI 论文 50 余篇，获得授权发明专利 20 余项；获得国家科技进步二等奖、国家技术发明二等奖、求是杰出科技集体成就奖、中国专利金奖等科研奖励。

### 文章简介

宫颈癌是全球女性第二大常见恶性肿瘤，人乳头瘤病毒（HPV）是导致女性宫颈癌发生的主要原因。HPV 型别众多，主要的高危型型别种类多达 15 种，且型别间免疫血清交叉保护能力极低，目前国际上已上市的预防性多价 HPV 疫苗均不能为接种者提供完全保护。

长期以来，高分辨率 HPV 的病毒结构信息的缺乏限制了对 HPV 病毒的组装模式和感染机制的深入理解，进而难以有效地对新型 HPV 广谱疫苗进行分子设计。

本研究通过体外表达纯化的方式制备了与天然病毒高度相似的 HPV59 型病毒样颗粒（Virus-like Particles, VLPs），并通过低温电镜三维重构技术，获取了分辨率为 6Å 的低温电镜结构，该结构发表时为分辨率最高的 HPV 衣壳结构，也首次清晰展示了病毒衣壳亚单位之间相互连接的区域——“悬挂桥”结构（the “suspended bridge”）；同时，本研究还通过体外突变的方式制备了高纯度 HPV59 衣壳表面亚单位蛋白——衣壳粒，并利用晶体学方法解析了分辨率为 4Å 的三维结构；进一步地，利用分子动力学方法结合两种结构，获得整个 HPV59 衣壳的拟原子结构（Pseudo-atomic Model）。该结构信息阐释了 HPV 病毒上衣壳粒之间的相互作用模式和组装机制。

进一步地，作者通过细胞吸附实验发现了暴露于病毒表面的“悬挂桥”结构参与了与宿主细胞的相互结合。并且通过免疫学实验发现该区域能够刺激机体产生针对 HPV 感染的保护性抗体。本研究为 HPV 的感染机制研究提供了重要基础，并且有望为下一代 HPV 疫苗的分子设计提供思路。

### 工作与资助

“分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室（厦门大学）”是本论文第一研究单位。本论文工作是厦门大学分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室与加州大学圣地亚哥分校 Tim S. Baker 实验室合作完成，在合作工程中，Tim 实验室主要在低温电镜重构技术上提供技术指导与建议，本实验室主要解析晶体结构和开展相应的功能实验。

本论文的开展获得了国家自然科学基金以及美国国立卫生院（NIH）基金的资助。

李少伟与 Timothy S. Baker 是本文共同通讯作者。