

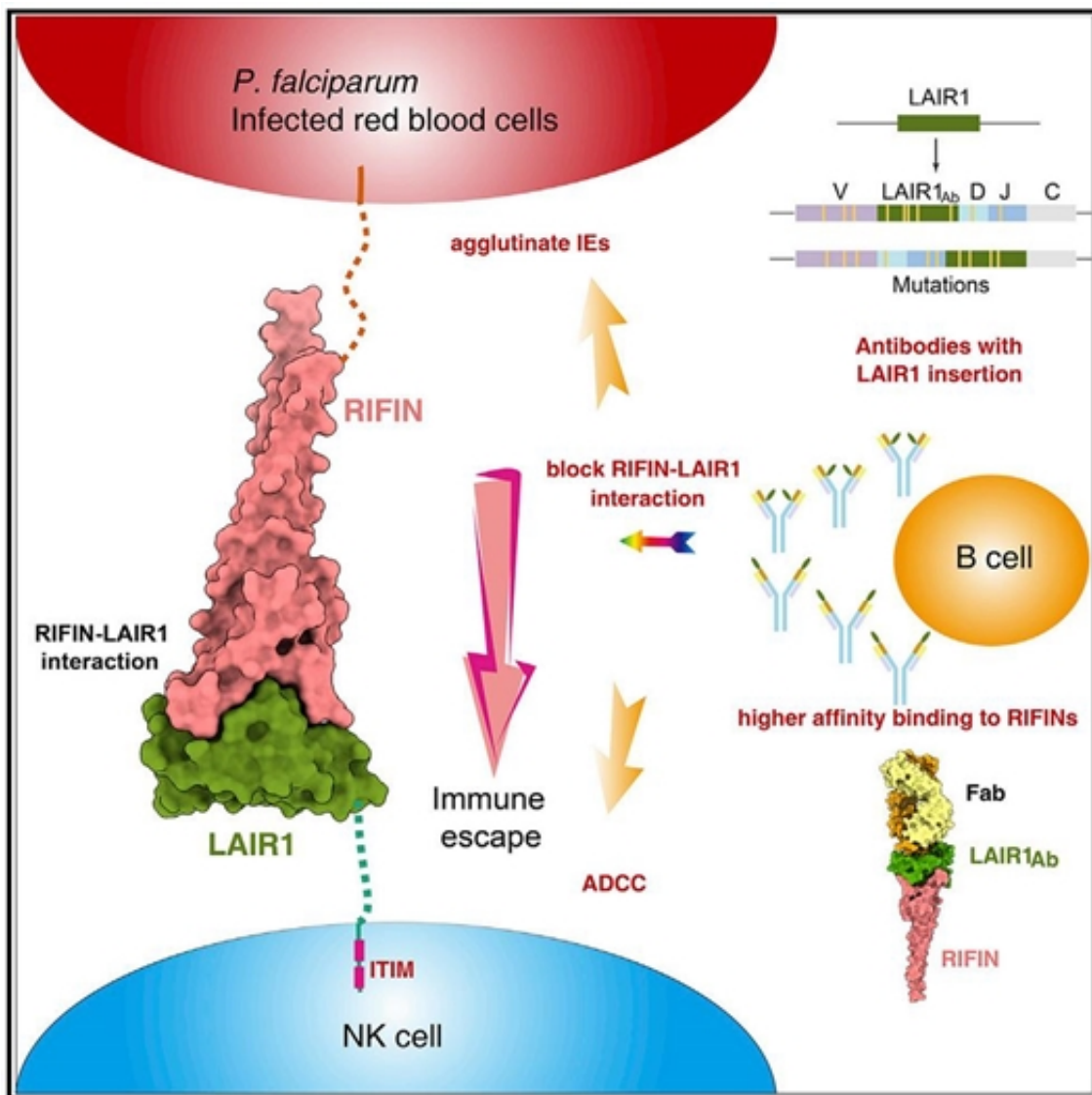
“ 欺诈 ” 与 “ 反欺诈 ”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15400.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

“ 欺诈 ” 与 “ 反欺诈 ”。



疟原虫与宿主基于RIFIN-LAIR1共进化的博弈机制 宋豪等供图

病原与人们免疫系统的关系就像猫鼠游戏，猫需要监视并跟踪老鼠的轨迹来抵制病原入侵。在这场博弈中，狡猾的病原会使出各种手段以图蒙蔽免疫系统的监视破坏人体，而免疫系统也会见招拆招进化出对应策略。

在8月24日发表于《细胞报告》的一项研究中，中国科学院院士高福团队就揭示了这样一只狡猾的老鼠——恶性疟原虫免疫逃逸的分子机制以及宿主的反制策略，为抗疟疾药物的开发及疫苗设计提供了理论依据。

博弈：瞒天过海V.S.蛛丝马迹

疟疾是一种由疟原虫引起，经雌性按蚊叮咬传播的虫媒传染病。其感染主要表现为寒战、发热、贫血等临床症状，严重时导致死亡，是严重威胁人类健康的一种疾病。

今年6月底，世界卫生组织宣布中国为无疟疾国家，这也使得全球无疟疾的国家达到40个。不过，在全世界范围内，疟疾依然在对人类造成不可忽视的影响。据WHO统计，2019年全球有2.29亿疟疾病例，死亡人数高达40.9万。

科学家已经发现，有六种疟原虫可致人类疾病，其中恶性疟原虫是致死性最高、造成恶性疟疾的致病疟原虫。文章共同通讯作者、中国科学院北京生命科学研究院副研究员宋豪在接受《中国科学报》采访时说。

他解释说，恶性疟原虫感染红细胞后可表达多种蛋白如PfEMP1、STEVAR和RIFIN等，就像烟幕弹一样，这些蛋白表达到红细胞表面会帮助疟原虫瞒天过海，逃避宿主的免疫监视。

有欺诈就有反欺诈。近年来，科学家已在疟疾患者体内分离到公共抗体，这类抗体通过蛛丝马迹——插入的LAIR1胞外段片段（LAIR1Ab，均出现不同突变），识别被感染红细胞表面表达的RIFIN蛋白。

LAIR1是一种在NK细胞、T细胞等多种免疫细胞表面表达的免疫抑制性受体。RIFIN蛋白是目前已知的恶性疟原虫中最大的多变抗原家族，每个疟原虫基因组编码150-200个rif基因。论文共同通讯作者、中科院微生物所研究员齐建勋说，这些RIFIN成员如何与LAIR1结合？有LAIR1Ab片段插入的抗体如何发挥作用？这些成为亟待解决的科学问题。

针对这些问题，高福、宋豪、齐建勋等从分子水平阐释了恶性疟原虫RIFIN蛋白与宿主免疫抑制性受体LAIR1的相互作用机制，揭示了恶性疟原虫免疫逃逸的分子机制以及宿主的反制策略。

这是关于RIFIN与LAIR1相互作用的首次报道，这对该领域具有重要意义。一位审稿人评论称。

侵袭：明修栈道+暗度陈仓

疟原虫瞒天过海后，如何抑制人体免疫系统？在研究中，作者发现RIFIN蛋白不仅会明修栈道，还会暗度陈仓，通过不同方式与LAIR1分子相结合，抑制人体免疫机制。

通过解析RIFIN的单体结构以及两个RIFIN成员与LAIR1/LAIR1Ab的复合物结构，研究团队发现，

RIFIN蛋白胞外段由保守区和可变区组成，它通过可变区识别LAIR1，并在可变区形成以 α 螺旋和柔性区为主的类似瞭望塔的结构，利用顶部的两个柔性环和一个 α 螺旋与LAIR1结合。

这个瞭望塔结构即RIFIN蛋白连接LAIR1分子的栈道。两个RIFIN成员均靶向LAIR1上相似的结合区域，但结合的角度不同，表明RIFIN不同成员由于序列多样性具有很强的结构可塑性。齐建勋说。

有意思的是，通过进一步比较RIFIN与LAIR1的相互作用细节，他们发现，RIFIN与LAIR1的结合位点与LAIR1与其天然配体胶原蛋白的结合位点部分重叠，表明RIFIN或能通过模拟胶原蛋白暗度陈仓，与LAIR1结合进而抑制免疫细胞的功能。

此外，宋豪表示，有研究发现有些RIFIN分子可与另一种免疫抑制受体LILRB1结合，从而抑制免疫细胞的功能。比较发现，RIFIN成员使用不同的结合位点与LAIR1或者LILRB1进行结合，这一现象进一步表明RIFIN家族成员的多样性。

克敌：增强亲和，切断勾连

面对疟原虫的侵袭，抗体如何克敌？在研究中，作者发现抗体插入的LAIR1Ab突变具有增强亲和力的分子机制。

高福等发现，RIFIN-LAIR1相互作用可引起LAIR1受体下游的信号活化；而有LAIR1Ab插入的公共抗体，如MGD21、MGM5，可阻断RIFIN引起的LAIR1下游信号的活化。

这揭示了疟原虫利用RIFIN蛋白和免疫抑制性受体LAIR1相互作用从而实现免疫逃逸。宋豪解释说，相反，为了应对疟原虫的感染，宿主产生有LAIR1Ab插入的公共抗体阻断RIFIN-LAIR1相互作用。

基于此，作者揭示了恶性疟原虫利用被感染红细胞表面的RIFIN蛋白调节宿主免疫细胞功能，阐明了恶性疟原虫的免疫逃逸机制，而宿主通过产生公共抗体进行免疫反制，表明疟原虫与宿主在长期进化过程中产生了基于RIFIN-LAIR1的博弈机制。

这项研究非常优雅地研究解决了RIFINs如何与LAIR1结合，以及包含LAIR1的抗体如何工作的问题。是一项非常好的结构工作。另一位审稿人评价说。

该研究得到了中国科学院战略性先导科技专项项目、国家科技重大专项以及中科院青促会等经费的支持。（来源：中国科学报冯丽妃）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109600>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：高福等 来源：《细胞报告》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发