

上海巴斯德所等揭示恶性疟原虫编码超大膜蛋白VAR2CSA识别胎盘及肿瘤细胞的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16535.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！

疟疾是一种由疟原虫引起，经按蚊传播的虫媒病。全球范围内，每年约2亿多人感染疟疾，导致40多万人死亡。此外，耐药虫株在不断出现，使得疟疾依然是世界上危害最大的寄生虫病。疟疾高发地区的女性在怀孕期间对疟原虫高度易感，且容易发展成凶险型胎盘相关疟疾（PAM），给孕妇及胎儿带来致命性的伤害。疟原虫编码的表达于被感染红细胞表面的VAR2CSA蛋白在PAM发生中起重要作用。疟原虫通过VAR2CSA蛋白与胎盘胚胎滋养层细胞表面的硫酸软骨素A（CSA）结合，使被感染红细胞大量粘附在胎盘，来逃避宿主的免疫识别。阻断VAR2CSA对胎盘的粘附，可以有效降低孕妇感染的风险。此外，因为恶性肿瘤组织具有和胎盘组织相同的糖基化修饰，所以VAR2CSA蛋白可以与许多不同类型的肿瘤细胞特异性结合，针对VAR2CSA结构和功能的研究也可以为肿瘤诊断与靶向性治疗提供新方案。VAR2CSA是单次跨膜的膜蛋白，在被感染红细胞表面的表达丰度较低，且全长分子量超过350 kDa，使得全长蛋白的制备难度很大，因而自该蛋白被鉴定近20年来，相关研究基本停留在各类截短突变体上。

近日，中国科学院上海巴斯德研究所王岚峰、江陆斌课题组联合复旦大学及上海科技大学研究人员利用杆状病毒——昆虫细胞表达系统制备了恶性疟原虫VAR2CSA胞外区的样品（306 kDa），借助冷冻电镜单颗粒技术，解析了VAR2CSA胞外域的三维结构，分辨率为3.6埃。VAR2CSA胞外域DBL1X-DBL4_E

结构域组成了一个稳定的核心区域，柔性

较大的DBL5_E和DBL6_E

结构域游离在核心区域外，组成了arm区。研究人员成功解析了VAR2CSA胞外域-

CSA复合物的结构，分辨率

为3.4埃。与Apo蛋白相比，复合物中DBL4_E

的构象基本保持一致，但DBL1X和DBL2X在CSA结合到正电荷口袋后，构象发生显著变化，将正电荷口袋紧缩，从

而将CSA分子稳定地捕获在由NTS、

DBL1X、DBL2X和DBL4_E

形成的正电荷口袋中。依据结构信息，研究人员选取底物结合口袋中DBL2X上的9个关键氨基酸进行突变，利用液相色谱层析、生物膜干涉技术、共聚焦免疫荧光显微技术等多种技术手段，证明了突变体失去了与纯化的CSA、胎盘及肿瘤细胞结合的能力，系统地阐明了恶性疟原虫VAR2CSA特异性结合胎盘细胞及肿瘤细胞的详细分子机制。该研究成果将有助于精准设计疟疾疫苗，为防治PAM提供科学依据，同时为开发高效的恶性肿瘤的诊断和靶向性治疗方法提供理论基础。

相关成果以The molecular mechanism of cytoadherence to placental or tumor cells through VAR2CSA from Plasmodium falciparum为题发表在Cell Discovery上。

[论文链接](#)

VAR2CSA特异性识别胎盘细胞和肿瘤细胞的模型

研究团队单位：上海巴斯德研究所

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](#)转发