
华中农大团队发现抗弓形虫药物设计新靶标

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27963.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！

华中农大团队发现抗弓形虫药物设计新靶标。

近日，华中农业大学农业微生物资源发掘与利用全国重点实验室、湖北洪山实验室、动物医学院申邦团队在人兽共患寄生原虫——弓形虫的营养代谢机制研究方面取得重要进展。该团队发现定位于弓形虫顶质体的一类全新的丙酮酸转运蛋白，并解析其生物学功能，为抗弓形虫药物研发提

供了新的靶标。研究结果在《美国国家科学院院刊》发表。

顶质体丙酮酸转运蛋白在顶复门原虫中的分布。受访者供图

弓形虫属于顶复门，是一种单细胞真核生物，能够引起弓形虫病。该人畜共患病导致孕妇和孕畜的流产、畸形胎儿及免疫缺陷病人的死亡，对世界公共卫生和动物健康养殖产生巨大威胁。作为真核病原微生物，弓形虫除了拥有真核细胞典型的细胞器结构和生物膜系统外，还具有一种独特

的细胞器——顶质体。顶质体拥有活跃而复杂的代谢活动帮助虫体完成胞内寄生，它与叶绿体相似，均被认为是由内共生事件演化而来，但与叶绿体相比，它失去了光合作用的能力，并且拥有4层生物膜结构。该细胞器是弓形虫体中重要的代谢场所，其活性对弓形虫在人和动物体内建立感染十分重要，因此被视为抗弓形虫药物开发的良好靶标。

领域内传统观念认为，顶质体中的丙酮酸是由PYK2（丙酮酸激酶2）催化PEP(磷酸烯醇式丙酮酸)产生。该团队通过前期研究发现：PYK2并非顶质体中丙酮酸的主要来源，缺失后并不影响虫体的生长与毒力，暗示顶质体中的丙酮酸供应可能主要来自虫体细胞质。但顶质体拥有4层膜包裹的特殊结构，它是如何使丙酮酸从细胞质进入其中的呢？寻找能将丙酮酸运送到顶质体的转运蛋白是本项研究解决的主要科学问题。

丙酮酸转运蛋白的研究是代谢领域的重点和难点。经过近半个世纪的研究，科学家仅发现两类定位于细胞器的丙酮酸转运蛋白——它们分别定位于线粒体和叶绿体。弓形虫体内存在真核细胞中保守的线粒体丙酮酸转运蛋白（MPC），但是没有与叶绿体丙酮酸转运蛋白（BASS2）同源的蛋白。因此本研究利用蛋白临近标记技术筛选潜在的顶质体丙酮酸转运蛋白，最终发现两个定位于弓形虫顶质体膜上的丙酮酸转运蛋白，通过相互结合共同发挥转运胞质中丙酮酸进入顶质体基质的功能。

借助CRISPR/Cas9基因编辑技术敲低APC后，对弓形虫顶质体的完整性及其代谢活性产生重要影响，最终导致虫体生长停滞。通过序列比对发现，APC与目前已知的细胞器丙酮酸转运蛋白MPC、BASS2均没有氨基酸序列上的同源性，是一类全新的丙酮酸转运蛋白。APC在虫体代谢和生长中起关键作用，并且仅存在于弓形虫等含有顶质体的寄生原虫中，宿主细胞不编码同源蛋白。这些特征使其具有成为新型抗寄生虫药物靶标的潜力。（来源：中国科学报李思辉 汪楚琪）

相关论文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38865262/>

作者：申邦等 来源：《美国国家科学院院刊》

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