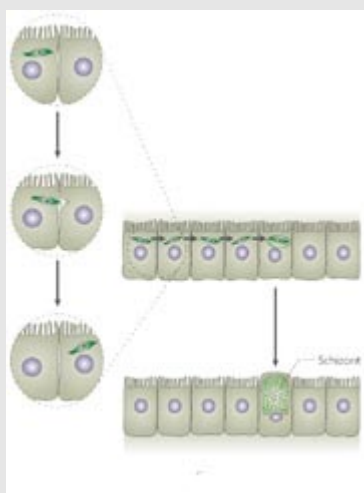


疟疾红外期的

由于疟原虫——一种导致疟疾的病原体表面的环孢子蛋白（CSP）可进入肝细胞细胞核并干扰转录核因子NF- κ B进入核内，从而促进了疟原虫在宿主体内的生长发育。



疟原虫子孢子（绿色）进入肝细胞后，会穿过若干个细胞直到在某一个细胞内形成了纳虫空泡（PV），便定位于该细胞内。每个侵入肝细胞的子孢子在相应的肝细胞内发育增殖，形成成千上万个裂殖子。

事实上，环孢子蛋白（CSP）在疟原虫生活史中的很多个阶段都起着至

关重要的作用，比如：疟原虫子孢子的形成，子孢子进入按蚊（疟原虫的中间宿主）唾液腺的过程等，都和CSP有关。如今，Singh及其同事在《细胞》（Cell）上发表文章，阐述他们发现了这一位于疟原虫子孢子表面的多功能蛋白在疟疾感染的红外期（即疟原虫在肝细胞内的发育期）的一个新功能：通过改变宿主1,000多个基因的表达，CSP可以为疟原虫在肝细胞内的生长和发育营造一个更加有利的环境。

感染了疟疾的按蚊（携带疟原虫子孢子）叮咬哺乳动物宿主，将疟原虫子孢子注入其皮肤，从而开始了疟疾的感染过程。之后疟原虫进入宿主的循环系统并迅速（30分钟）到达宿主肝部。在疟疾感染周期中的一个必经阶段是：疟原虫子孢子在肝细胞内发育增殖，最终形成成千上万个裂殖子。这一过程发生在位于纳虫空泡（也称寄生泡）（PV）内的肝细胞胞浆中。裂殖子从肝细胞释放出来后，除部分被吞噬细胞吞噬消失外，其它的每一个裂殖子都会感染一个红细胞，由此进入红内期，并开始产生相应的病理损伤和疾病症状。

以往的研究显示，在疟原虫侵入肝细胞后，CSP得以进入肝细胞的细胞质并与细胞核相结合。研究人员为了阐明CSP在疟疾感染的肝细胞期（即红外期）的作用，决定从CSP是如何穿透纳虫空泡（PV）这一点入手。要知道，在通常情况下生物大分子是无法透过纳虫空泡的。研究人员分析研究表明，CSP之所以可以穿透纳虫空泡膜，是由位于氨基末端的空泡运输信号（VTS）基序所介导的，该基序的特征性功能就是介导向胞外输送蛋白质。



一条新基因沉默途径

除此之外，研究人员还发现，CSP包含有一个功能性核定位信号（NTS），且该蛋白质进入细胞核是由输入蛋白3/1介导的。由于核因子NF-B也是通过输入蛋白3通路传导信号的，而NF-B又是调控宿主免疫应答相关基因表达的重要转录因子，因此，Singh及其同事推测，CSP可能阻碍了NF-B进入细胞核，由此抑制了由NF-B介导的宿主免疫应答。研究人员运用各种实验方法，终于证实CSP确实抑制了NF-B的核输送以及许多由该因子调控的基因的表达。之后的微阵列分析亦表明，多达1,100多个参与各种生物学过程的基因的表达由于CSP的存在而受到影响。

既然已经证实CSP可以透过纳虫空泡（PV）进入细胞质，进而进入细胞核，那么CSP这个蛋白质对处于红外期的疟原虫子孢子的

生物学功能到底有着怎样的作用呢？研究人员采用pexel/VTS突变疟原虫对这一问题进行了相关研究。结果表明，活性CSP可以极大地促进疟原虫的生长发育。这一发现促使研究者得出这样的结论：正是由于CSP为疟原虫在疟疾感染的关键时期——从宿主被受感染按蚊叮咬，到宿主肝细胞释放裂殖子入血这段时期内，营造了一个非常适宜疟原虫生存的环境。由于肝细胞内子孢子的增殖并未造成疟疾相关的病理损伤，因此这一阶段还不可能成为疟疾治疗的最佳时期；但却是注射疫苗及采取其它预防措施的极为有利的时期，因为如果能够在此阶段就阻断感染的发展，便可以阻止进一步的病理损伤和疾病的发生。因此，基于本研究所取得的成果以及对疟原虫在肝细胞内生长发育的分子机制的全面掌握，一种针对红外期疟疾感染的治疗新方法指日可待。

参考文献

- [1] Prudencio, M., Rodriguez, A. & Mota, M. M. The silent path to thousands of merozoites: the Plasmodium liver stage. *Nature Rev. Microbiol.* 4, 849–856 (2006)
- [2] Singh, A. P. et al. Plasmodium circumsporozoite protein promotes the development of the liver stages of the parasite. *Cell* 131, 492–504 (2007)

原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/update/updates/200712/nrmicro1809.html>



筱玥 编译