

· 成果简介 ·

恶性疟原虫免疫逃避的表观遗传调控

张旭¹ 江陆斌^{2*}

(1 吉林大学人畜共患病研究所, 长春 130062; 2 中国科学院上海巴斯德研究所, 上海 200031)

[关键词] 恶性疟原虫, 表观遗传调控, *var* 基因, H3K36me3

疟疾是威胁人类健康最为严重的三大传染病之一, 其中最严重的恶性疟原虫导致全球每年约 100 万人口的死亡。恶性疟原虫通过表面抗原相互排斥性表达的方式进行免疫逃避, 其调控机制一直以来是疟疾工作者的研究重点。对恶性疟原虫抗原表达的调控主要来自于遗传因子和表观遗传因子两个方面。受国家自然科学基金委员会和中国科学院共同资助, 中国科学院上海巴斯德研究所的江陆斌研究员及合作者通过共同努力, 发现一种组蛋白赖氨酸甲基化修饰酶 PfSETvs 在恶性疟原虫表面抗原 *var* 基因相互排斥性表达调控机制中发挥着至关重要的作用, 是恶性疟原虫表观遗传学研究领域的重要突破, 这一成果被发表在 *Nature* (2013, 499 (7457): 223—227)。

1 恶性疟原虫及其抗原相互排斥性表达

疟疾是感染人类的重要热带寄生虫病, 由恶性疟原虫 (*Plasmodium falciparum*) 引起的恶性疟每年造成 3—5 亿的临床病例, 全球每年超过 100 万的人口死于恶性疟。由恶性疟原虫 *var* 基因家族编码的恶性疟原虫红细胞表面膜蛋白 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1, PfEMP1) 是恶性疟原虫感染人类宿主并致病的重要致病因子之一。PfEMP1 分布在被恶性疟原虫感染的红细胞膜表面, 由此刺激机体产生的特异性抗体能够明显减弱疟原虫的感染。恶性疟原虫 *var* 基因家族具有 60 个成员, 在多数情况下, 疟原虫在一个生命周期只转录表达一个 *var* 基因^[1], 其他家族成员处于转录沉默状态, 通过这一抗原相互排斥性表达恶性疟原虫能够逃避来自宿主的抗体清除, 从而实现长期稳定感染^[2]。自 1995 年恶性疟原虫 *var* 基因首次被报

道以来^[3-5], 探索 *var* 基因家族的多样性及 *var* 基因抗原变异调控的机制成为疟疾工作者的研究重点。

2 表观遗传对 *var* 基因表达的调控

质谱分析显示有大量翻译后修饰发生于恶性疟原虫^[6, 7], 与其他单细胞真核生物类似, 恶性疟原虫组蛋白的激活标记多于沉默标记, 最多的标记是组蛋白赖氨酸的乙酰化和甲基化。组蛋白的乙酰化大多与基因的激活有关, 赖氨酸甲基化则与基因的激活和沉默都可能相关。恶性疟原虫 H3 (PfH3), PfH3.3 和 PfH4 都具有一定数量的标记与基因激活有关, 如 H3K4 或 H3R17 和 H4R3 的乙酰化和甲基化^[8]。通常与基因沉默有关的标记包括 H3K9me3 及 H4K20me3。

根据基因芯片分析的结果, 江陆斌课题组对恶性疟原虫的 12 个组蛋白赖氨酸甲基化修饰酶进行基因敲除, 借此研究组蛋白赖氨酸甲基化修饰酶在恶性疟原虫表观遗传调控中发挥的作用^[9]。PfSETvs 是果蝇 (*Drosophila melanogaster*) H3K36 甲基化酶 ASH1 的直系同源, 结果显示, 在所有基因敲除株中, 只有敲除 PfSETvs 的疟原虫克隆株的全部 *var* 基因的转录发生了明显的上调。同时, 作者通过活细胞免疫荧光实验进一步证明了, PfSETvs 敲除株, 即 PfSETvs Δ 株, 不同种的 PfEMP1 在红细胞膜表面同时表达, 光学电镜和透射电镜的观察也显示了同样的结果。ChIP-seq 及 qPCR 分析证明, PfSETvs 通过对位于 *var* 基因转录起始位点 (TSS) 及全长 *var* 基因的 H3K36 进行三甲基化修饰形成的 H3K36me3 标记对 *var* 基因的沉默进行调控, 同时亦对 *var* 基因内含子处转录反义 long

* Email: lbjiang@ips.ac.cn

本文于 2014 年 3 月 6 日收到。

non-coding RNA (lncRNA)的启动子具有沉默调控作用。

在真核生物中, H3K36me3 标记在转录延伸过程中形成并标记于激活基因的 3'端。江等的成果则是对 H3K36me3 标记在基因沉默中作用的深入探索, 对寄生虫生物学, 表观遗传学以及基因学的研究都提供了新的思路。

3 研究展望

抗疟疫苗开发的关键是刺激机体产生能够抑制 PfEMP1 毒力的有效抗体。基因敲除 PfSETvs 获得的 PfSETvs Δ 虫株表达所有 PfEMP1 于被感染的红细胞膜表面, 这可能是很有前景的抗疟疫苗。由于人体免疫系统的特异性免疫反应形成时间漫长和有效抗疟疫苗的缺乏, 仅非洲地区每 45 秒就有一个儿童死于疟疾。在流行疟疾地区, 人的免疫系统通常要经历数年的恶性疟感染才可能形成对所有型 PfEMP1 的特异性抗体。因此, 开发能够同时表达所有 PfEMP1 的虫株疫苗将使宿主快速获得针对全部 PfEMP1 的抗体, 从而产生高效的抗疟作用。另外, 由于疟疾流行地区出现的大规模抗疟药的耐药现象, 对于新抗疟药的开发迫在眉睫, 表观遗传修饰机制在恶性疟原虫致病过程的发挥作用的不断阐明, 会为新药物的开发提供非常有前景抗疟药物靶点。

参 考 文 献

- [1] Chen Q, Fernandez V, Sundström A, et al. Developmental selection of var gene expression in *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 1988, 394: 392—395.
- [2] Deitsch KW, Lukehart SA, Stringer JR. Common strategies for antigenic variation by bacterial, fungal and protozoan pathogens. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7: 493—503.
- [3] Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB, et al. Cloning the *P. falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell*, 1995, 82: 77—87.
- [4] Smith JD, Chitnis CE, Craig AG, et al. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes. *Cell*, 1995, 82: 101—110.
- [5] Su XZ, Heatwole VM, Wertheimer SP, et al. The large diverse gene family var encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. 1995, *Cell*, 82: 89—100.
- [6] Miao J, Fan Q, Cui L, et al. The malaria parasite *Plasmodium falciparum* histones: organization, expression, and acetylation. *Gene*, 2006, 369: 53—65.
- [7] Trelle MB, Salcedo-Amaya AM, Cohen AM, et al. Global histone analysis by mass spectrometry reveals a high content of acetylated lysine residues in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J Proteome Res*, 2009, 8: 3439—3450.
- [8] Freitas-Junior, LH, Hernandez-Rivas R, Ralph SA, et al. Telomeric heterochromatin propagation and histone acetylation control mutually exclusive expression of antigenic variation genes in malaria parasites. *Cell*, 2005, 121: 25—36.
- [9] Jiang L, Mu J, Zhang Q, et al. PfSETvs methylation of histone H3K36 represses virulence genes in *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 2013, 499: 223—227.

Epigenetic Regulations in Immune Evasion of a Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum*

Zhang Xu¹ Jiang Lubin²

(1 Institute of Zoonosis, Jilin University, Changchun 130062, China;

2 Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, 320 Yueyang Road, Shanghai 200031, China)

Key words *Plasmodium falciparum*, Epigenetic regulation, var gene, H3K36me3