

# 恶性疟原虫红细胞膜蛋白 1(PfEMP1) 与 var 基因家族

尹继刚 综述

张西臣 审校

中图分类号: R392.2, R531.32

文献标识码: A

在 4 种人疟原虫中, 恶性疟原虫致病性最强, 死亡率高。恶性疟原虫通过表达红细胞表面的变异抗原和粘附细胞受体, 逃避宿主的免疫保护机制。其 var 基因家族编码的恶性疟原虫红细胞膜蛋白 1 (PfEMP1) 是介导抗原变异和粘附的媒介。目前已了解一些关于恶性疟原虫产生 PfEMP1 及 var 基因的性质, 并认为其产生 PfEMP1 的能力与其毒力有关。当 PfEMP1 介导感染红细胞在脑部微血管与内皮受体和红细胞受体发生粘附时, 阻止血流和氧输送, 导致脑型疟的发生。如果可以阻止 PfEMP1 介导的这种粘附作用, 感染红细胞即会随血液循环到达脾脏被吞噬细胞所吞噬。正确认识 var 基因家族, 有助于研制阻断感染红细胞与内皮受体和红细胞受体结合的疫苗。由于感染红细胞可粘附的内皮受体有限, 所以, 与受体结合的粘附分子所产生的变异也有限。因此, 研制有针对性的疫苗是可能的。本文对 PfEMP1 和 var 基因家族的研究进展综述如下。

## 1 PfEMP1 的抗原变异和粘附作用

抗原变异是寄生虫逃避宿主杀伤而得以存活的主要原因之一。主要表现方式有 2 种: ① 依赖随机突变, 如果突变率高, 会给治疗造成很大的困难; ② 靠有规律地改变暴露于宿主免疫系统的抗原, 引起睡眠病的非洲布氏锥虫和淋病奈瑟菌<sup>[1-3]</sup>即属此类。对于发病率和致死率很高的恶性疟来说, 疟原虫的致病性与其抗原变异密切相关。1965 年以来, 学者们<sup>[4]</sup>一直认为疟原虫是通过抗原变异逃避宿主免疫的损伤。由于相关抗原和抗原变异基因未能被确认和克隆, 以致缺乏充分的证据证实这一论断。直到 1995 年, Baruch 等<sup>[5-7]</sup>证实疟原虫包含一个编码

变异抗原的大基因家族, 这些基因表达上的差异使虫体得以逃避来自宿主的免疫反应。疟原虫的变异抗原不是位于虫体表面, 而是存在于感染恶性疟原虫的红细胞表面<sup>[8,9]</sup>。抗原存在于分子量为 200~350 kDa 的蛋白分子家族, 称恶性疟原虫红细胞膜蛋白 1 (PfEMP1)。蛋白由虫体分泌产生, 然后转移到红细胞膜, 蓄积而形成结节 (knobs)。结节仅存在于感染红细胞表面<sup>[10]</sup>。大量研究表明, 蛋白质同时具有调节抗原变异和细胞粘附的双重作用<sup>[11-14]</sup>。虫体能够安全地生存于红细胞内的原因颇多, 其重要的原因是它通过向红细胞膜插入虫体蛋白的方式改变红细胞表面成分, 使其不能递呈抗原, 从而逃避宿主免疫系统的攻击。另外, 还可通过这一方式逃避宿主脾脏单核-巨噬细胞系统对受损红细胞的识别和吞噬。从理论上讲, 当虫体在红细胞内快速增殖时, 使其受损而易被脾脏单核-巨噬细胞系统识别和吞噬。但通过插入虫体蛋白——PfEMP1 的方式, 可使红细胞粘附于血管内皮、滞留于血管床而得以逃避, 只有那些未成熟虫体感染的、细胞膜尚未受损的红细胞仍在血液中循环。滞留于血循环的感染红细胞虽逃避了脾脏吞噬细胞的吞噬作用, 却更易受到免疫系统的攻击, 虫体通过 PfEMP1 的变异来逃避免疫系统的攻击。

30 多年来的实验结果证实了 PfEMP1 的高度变异<sup>[8,9]</sup>。抗原的变异与功能的多样性密切相关。感染不同虫株的红细胞与内皮细胞膜上的不同受体相结合, 如细胞间粘附分子-1 (ICAM-1/CD54)<sup>[15,16]</sup>、血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1)<sup>[17]</sup>和内皮细胞白细胞粘附分子-1 (ELAM-1 或称 E-selectin)<sup>[17]</sup>、CD36 (GPIV)<sup>[18-22]</sup>、凝血酶敏感蛋白 (TSP)<sup>[22,23]</sup>、血小板内皮细胞粘附分子 1 (PECAM-1)/CD31<sup>[24]</sup>、补体受体 1<sup>[25]</sup>, 包括参与白细胞或血小板与内皮细胞粘附的所有蛋白质。ICAM-1/CD54 是由淋巴细胞、单核-巨噬细胞和红细胞等膜表达的一种跨膜糖

作者单位:

中国人民解放军军需大学预防兽医学教研室, 长春 130062

蛋白, 在体外实验中也可与恶性疟原虫的 PfEMP1 粘连。CD36 是组成细胞膜的一种糖蛋白, 存在于单核细胞、血小板、红细胞及多种培养细胞系等的表面。成熟期恶性疟原虫感染的红细胞能与编码人 CD36 基因转染的中国大仓鼠卵细胞 (CHO) 粘附, 纯化的可溶性 CD36 可阻止这种结合, 并且 CD36 是粘附于感染红细胞表面的结节上。对感染恶性疟的恒河猴脑组织进行电镜分析, 发现感染红细胞通过结节与脑微血管红细胞粘附而阻塞血管。对细胞粘附处进行免疫组化分析, 发现有 CD36、ICAM-1 和 TSP 的高表达。对死于脑型疟 (CM) 的患者脑组织研究发现, 脑部微血管阻塞较心、肺、肾等严重, 虽然这些器官的血管阻塞处均有 CD36、ICAM-1 和 ELAM-1 的高表达, 但脑部 ICAM-1 和 ELAM-1 的表达明显高于其它器官。近来研究<sup>[26,27]</sup>表明, 感染红细胞除了通过 PfEMP1 与血管内皮细胞受体结合, 还可与正常红细胞表面的硫酸乙酰肝素样氨基葡糖 (GAG) 结合, 使感染红细胞与周围的红细胞发生凝集而形成玫瑰花结, 阻塞脑部微循环, 导致局部缺氧而造成严重的脑型疟综合征, 这种病症死亡率甚高。试验证明, 玫瑰花结的形成依赖于感染红细胞表面结节上的 PfEMP1。大量研究表明, 玫瑰花结的形成是恶性疟原虫强致病性的重要方面。另外, 研究发现<sup>[28,29]</sup>, 无论是来源于患者的虫体, 还是来源于实验室培养的虫体, 其表面的血型 A 抗原受体都能介导 PfEMP1 与红细胞的粘附, 形成玫瑰花结。这一点很好地解释了为什么 A 型血患者的病情比其他血型的严重<sup>[30]</sup>。同时, 受体的多样性也充分表明 PfEMP1 的结构也是广泛多样的。

## 2 Var 基因家族结构与 PfEMP1 功能的分析

现已证实<sup>[3,7,31]</sup>, PfEMP1 由 var 基因所编码。两个研究小组分别采用不同的方法研究编码 PfEMP1 的基因家族, 他们的结论在一定程度上是互补的。Su 等<sup>[7]</sup>采用 Southern 印迹技术试图寻找与氯喹抗性有关的基因时, 在恶性疟原虫第 7 条染色体上, 偶然发现和其邻近的一些基因与编码 PfEMP1 家族的基因相似, 命名为 var 基因。与其它病原生物的抗原变异相似, 进一步表明这些基因的 DNA 重排和基因表达位点的改变是虫体产生不同血清型的机制。Var 基因具有多态性特征, 含有一个编码蛋白的开放阅读框, 拥有多个存在于红细胞结合蛋白

EBA-175 中血型结合样 (DBL) 结构域<sup>[6]</sup>。Howard 等<sup>[5]</sup>采用针对 PfEMP1 家族中某一蛋白的抗血清, 确认一个 DNA 表达文库中的相关基因片段。虽然克隆一个全长 cDNA 有一定困难, 他们发现在 PfEMP1 家族的不同蛋白之间变异率很高, 不同虫株感染的红细胞, 其 PfEMP1 mRNA 通常是不相同的, 他们最终确认一个虫株的重叠基因编码了两个不同的 PfEMP1。而 Baruch 等<sup>[5]</sup>采用马来群岛恶性疟原虫株 (MC) PfEMP1, 属于 PfEMP1 家族的一个蛋白, 该蛋白能介导感染红细胞与内皮细胞表面受体 CD36 和 TSP 结合, 但不与其它受体结合, 如 ICAM-1。他们用 PfEMP1 的 cDNA 片段制成融合蛋白, 从而制备针对 MC PfEMP1 不同片段的抗血清。这些抗血清能特异地检测到存在于感染 MC 株疟原虫的红细胞表面结节的 PfEMP1, 且能阻断感染红细胞与内皮细胞受体的结合。他们还证明 MC PfEMP1 是导致抗原性和粘附特性不同的膜蛋白家族中的单个蛋白。可见 var 基因的形式是多样的, 其单个基因的表达与变异抗原决定簇的表达有关, 而每个 var 基因都含有可结合多个宿主受体的拷贝。

Su 等<sup>[7]</sup>对 var 基因家族的 4 个基因进行了序列分析, 该序列包括 2~4 个 DBL 区, 一个富含半胱氨酸的区域 (CIDR), 一个跨膜区 (TM) 和一个酸性羧基端片段 (ATS)。2~4 个 DBL 区和相对保守的 CIDR 区构成了该分子的胞外结构区, 其中第一个 DBL 区和 CIDR 区构成了保守的头端结构, 对于保护变异抗原分子的粘附功能必不可少。与其它细胞间粘附相同, 宿主细胞受体如 CD36、ICAM-1、VCAM-1 和 ELAM-1 并不仅仅是一些无活性的粘附位点, 与这些受体结合将介导复杂的信号传导和分泌活动, 对疾病的发展过程和出现严重的临床症状有重要影响。而 TM 和高度可变的羧基末端 ATS 区可能定位在感染红细胞的结节。跨膜区的功能可能在于将变异抗原分子定位在感染红细胞的表面。DBL2-4 在结构上保守性不如 DBL-1, 并且有交叉排列的特性, 表明它们结构上容许重排和缺失。为了产生变异抗原, 不同 PfEMP1 家族成员在总体结构上具有相似性, 但其胞外区的基因序列却极不相同。Var 基因序列的多样性主要体现在胞外区 (包括 DBL 区和 CIDR 区), 这与虫体需要改变易遭受免疫攻击的表面抗原的特性相一致。而在 DBL 和 CIDR 区存在着保守的氨基酸残基, 对于保持粘附受体功

能的结构折叠是必要的。已经证实在非洲锥虫 VSG 抗原分子上也存在着保守结构。对两个不同 VSG 抗原 N-末端可变区进行晶体结构对比分析,发现尽管它们的氨基酸序列有明显不同,但却有着相同的三维结构。

Chen 等<sup>[26,27]</sup>采用单细胞分离技术,通过 RT-PCR 方法克隆出 1 个 PfEMP1 全长序列,由 6 684 bp 组成,编码 2 284 个氨基酸,该序列包含 2 个 DBL 区,中间由一个 CIDR 区间隔,一个 TM 区和一个 ATS 区。将 DBL-1 区和 ATS 区分别构建重组融合蛋白,通过肝素结合及阻断试验、红细胞结合及阻断试验和玫瑰花结破坏试验,发现 DBL-1 融合蛋白能与红细胞结合,且能被一定浓度的肝素或硫酸乙酰肝素样受体阻断,而 ATS 融合蛋白却不能与红细胞结合。在其 2 个 DBL 区和 CIDR 区富含 XBBXB 或 XBBBXXB 的序列,(其中 B 为带正电荷的基本氨基酸,如赖氨酸、精氨酸或组氨酸),而 ATS 区却很少,表明该序列是 PfEMP1 与其受体—红细胞膜上带负电的硫酸乙酰肝素样氨基葡糖结合的分子基础。Chen 等<sup>[32]</sup>最新研究结果表明,编码 PfEMP1 的 var 基因的半保守的头端结构(包括 DBL1 $\alpha$ 、CIDR $\alpha$  和 DBL2 $\delta$ )介导与一些内皮细胞和红细胞表面受体的粘附。其中,DBL1 $\alpha$  主要介导与红细胞表面硫酸乙酰肝素样氨基葡糖和血型抗原 A 结合,而 CIDR $\alpha$  主要介导与 CD36 和 PECAM-1/CD31 粘附,DBL2 $\delta$  则主要介导与 PECAM-1/CD31 的粘附。再次表明,PfEMP1 是介导虫体与受体发生粘附作用的主要媒介。不同虫株 var 基因家族成员在表达抗原上的差异已被证实<sup>[5-7]</sup>,进一步分析表明,恶性疟原虫的抗原变异频率极高,平均每代 2.4%。这种高频率变异,使得不可能大量获得只表达一个 var 基因的虫体,同时由于不同的 var 基因间还存在着广泛的同源性,就很难获得特异的 var 基因探针。Smith 等<sup>[6]</sup>分析了抗原性和细胞粘附分子不同特性的一系列虫体克隆,常发现特异性的转录子仅对它们来自的那个虫体特异。这表明,var 基因表达受严格调控机制调节,单个感染红细胞仅表达一个或至多几个 var 基因。这与以往关于感染红细胞粘附和抗原变异特性研究所得出的结论一致。Chen 等<sup>[26]</sup>的研究结果发现,在侵入红细胞初期,疟原虫将分布在各染色体上的 var 基因激活并转录。但当虫体发育到后期,通过一种特异的选择机制,恶

性疟原虫从其所转录的所有 PfEMP1-mRNA 分子中选择 1 个对虫体免疫逃避最为有效的 mRNA 作最后表达。Su 等<sup>[7]</sup>研究了不同虫体克隆的 3 个 var 基因的转录,发现在任一虫体克隆中只有一个基因表达,而不是两个以上基因同时表达。总之,这些研究表明,var 基因表达的差异与红细胞膜表面的粘附蛋白 PfEMP1 的抗原变异有关。在这个大的基因家族中,想要确定基因的总数是困难的,尤其是一些基因似乎完全不同。Var 基因家族至少有 50 个基因,尽管一些基因分布较为密集,而其他基因即使不是分布在虫体的所有染色体上,也是大多数染色体上。Su 等<sup>[7]</sup>估计 var 基因最多可达 150 个。由于 var 基因家族很大,相当于疟原虫基因组的 6%,这些基因中哪些是具有功能的尚未完全清楚。现有的证据表明该基因家族以很高速率演化,推测这个基因家族中有许多基因是非功能的。编码胞外区的 var 基因序列和某些与侵入红细胞有关的抗原分子的富含半胱氨酸的序列具有同源性,表明 PfEMP1 蛋白的粘附特性可能是由其它的疟原虫侵入红细胞所必需的粘附蛋白演化而来的。Su 等<sup>[7]</sup>强调 var 基因产物与恶性疟原虫红细胞结合蛋白 EBA-175 和 EBL-1 有关,EBA-175 是恶性疟原虫入侵红细胞过程中与红细胞表面分子(唾液酸)结合的蛋白。EBL-1 是参与恶性疟原虫入侵红细胞过程的一种功能蛋白。同时也与间日疟原虫和诺氏疟原虫的血型抗原结合蛋白(DABPs)相关,该蛋白为这两种虫体与红细胞表面的血型抗原受体结合的蛋白。存在于所有疟原虫系的编码 EBA-175、EBL-1 和 DABP 的基因都是单拷贝的,且具有保守性。它们和 var 基因产物存在的共同基因序列表明它们可能来源于同一个基因家族。将其归纳为 DBL 蛋白超家族。免疫电镜结果显示针对变异抗原的特异性抗体集中在结节的周围,从而介导虫体与周围的红细胞膜发生反应<sup>[5,33]</sup>。对结节的亚细胞结构分析表明,存在许多带正电荷的组氨酸和赖氨酸<sup>[34-37]</sup>,它们与羧基端片段形成盐桥而固定结节表面的变异抗原。

根据已获得的 var 基因,许多有趣的生物学问题有可能会找到答案。如:疟原虫怎样调控其所产生的抗原的变异? PfEMP1 基因怎样快速演化? PfEMP1 怎样从虫体合成的部位到达红细胞膜表面的结节等等。迄今仅获得一些关于抗原变异调控机制的数据。通过对其它生物体抗原变异的分析,将

其表面抗原大家族的变异调控机制分为 3 类<sup>[1]</sup>：①是转录前的调控机制，如将要转录的抗原基因的替换，这主要通过基因转换或相互间重组来完成，启动子没有改变。②是转录水平的调控机制，如将一个沉默基因激活作为启动子，而将以前激活的作为启动子的基因关闭。这类机制是非洲锥虫的调控模式之一，但尚未完全搞清<sup>[2]</sup>。③是转录后的调控机制，例如改变抗原 mRNA 的读码框架。如 Opa 蛋白，它是奈瑟菌属的小分子表面蛋白。Opa 基因在信号序列中包含 CTCTT 重复序列。根据这些重复序列的拷贝数，mRNA 将其翻译成全长蛋白，或者翻译成截短的 N-末端片段。在 DNA 复制期间，碱基的滑动错配可能导致拷贝数的变化<sup>[1]</sup>。根据目前有限的证据表明，疟原虫的抗原变异调控机制并不是简单地模仿非洲锥虫的调控机制。表达 PfEMP1 的基因并不是象锥虫的变异特异性的表面糖蛋白 (VSG) 基因那样永久地存在于染色体末端的表达位点<sup>[1,2]</sup>。同时也无证据表明通过再次转位到一个新的表达位点而将沉默基因激活。这表明恶性疟原虫必须通过一个非复制机制(例如相互重组)将 var 基因转移到表达位点，或者是通过转录水平或转录后的调控机制来控制这个大的 var 基因家族。令人兴奋的是发现有大量的非同源的转录子(大小约 2 kb)的存在且与 var 基因的 3' 末端相关。推测该转录子参与抗原变异所必需的重组过程，推测虫体同时转录所有的 var 基因，但在 RNA 水平上控制其表达，也仅表达一个 mRNA，将其它的 mRNA 部分降解。RNA 降解的差异可能是调控变异抗原的一个新机制。尽管抗原变异似乎是虫体逃避宿主免疫系统攻击的一个完善机制，但该机制在实际运行过程中并非很简单<sup>[1]</sup>。显然，虫体必须保持变异抗原的大部分组成，并且要保证其产生的抗原以适当的速率变异。此外，在慢性感染过程中，虫体必须避免严重的群体异质性。如果群体中的每一个虫体都表达一个不同的 var 基因，那么所有的基因将一直表达，抗原变异也将不起作用。在非洲锥虫，变异抗原基因的表达顺序是由复杂的机制决定的，包括遗传因素和非遗传因素。疟原虫如何解决这一棘手的问题令人关注。那么，对于疟原虫来说，var 基因是产生抗原变异的唯一源泉吗？对于奈瑟菌属来说，至少有两类表面蛋白独立地执行抗原变异功能<sup>[1]</sup>。对于非洲锥虫来说，已有证据表明与食物吸收有关的受体发

生抗原变异，另外虫体体表被膜的主要成份——变异表面糖蛋白 (VSG) 也发生变异<sup>[2]</sup>。那么，疟原虫的抗原变异是否也扩展到虫体自身体表的其它蛋白，尚有待深入研究。

### 3 前景展望

人们希望通过分子生物学手段对疟原虫生化特性的认识有突破，以便更好地控制疟疾。而这种期望在很大程度上建立在 PfEMP1 和 var 基因上。恶性疟原虫产生 PfEMP1 的能力与虫体致病力密切相关。如果能够阻止感染红细胞表面 PfEMP1 与血管内皮及正常红细胞的粘附作用，那么感染红细胞到达脾脏后将被吞噬和消灭。对 var 基因家族的深入研究将有助于制备疫苗，该疫苗能够对抗由虫体产生的主要粘附分子。由于感染红细胞能够粘附的内皮受体是有限的，所以与受体结合的粘附分子所产生的变异也应是有限的，因此，研制有针对性的疫苗是完全可能的。结构和功能相对保守的 PfEMP1 将有望成为疫苗候选抗原<sup>[38]</sup>。相信随着时间的推移，对 var 基因家族性质的认识会越来越清楚，人们充分利用这些基因的特性，将为控制疟疾提供一个新的武器。

### 参 考 文 献

- [1] Borst P. Molecular genetics of antigenic variation. *Immunol Today*, 1991, 12: A29-A33.
- [2] Borst P, Rudenko G. Antigenic variation in African trypanosomes. *Science*, 1994, 264: 1872-1874.
- [3] Dybrig K. DNA rearrangements and phenotypic switching in prokaryotes. *Mol Microbiol*, 1993, 10: 465-471.
- [4] Brown KN, Brown IN. Immunity to malaria: antigenic variation in chronic infections of *Plasmodium knowlesi*. *Nature*, 1965, 208: 1286-1288.
- [5] Baruch DI, Pasloke 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(1): 77-87.
- [6] Smith JD, Chitnis CE, Wasniowska K, et al. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes. *Cell*, 1995, 82(1): 101-110.
- [7] Su XZ, Heatwole V, Wertheimer S, et al. The large diverse gene family var encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte. *Cell*, 1995, 82(1): 89-100.
- [8] Miller LH, Good F, Milon G. Malaria pathogenesis. *Science*, 1994, 264: 1878-1883.
- [9] Pasloke BL, Howard RJ. Malaria, the red cell, and the endothelium. *Ann Rev Med*, 1994, 45: 283-295.

- [10] Berendt AR, Ferguson DJ, Gardner J, et al. Molecular mechanisms of sequestration in malaria. *Parasitology*, 1994, 108: S19-S28.
- [11] Leech JH, Barnwell JW, Miller LH, et al. Identification of a strain-specific malarial antigen exposed on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med*, 1984, 159: 1567-1575.
- [12] Magowan C, Wollish W, Anderson L, et al. Cytoadherence by *Plasmodium*-infected erythrocytes is correlated with the expression of a family of variable proteins on infected erythrocytes. *J Exp Med*, 1988, 168: 1307-1320.
- [13] Howard RJ, Barnwell JW, Rock EP, et al. Two approximately 300 kilodalton *Plasmodium falciparum* proteins at the surface membrane of infected erythrocytes. *Mol Biochem Parasitol*, 1988, 27: 207-223.
- [14] Biggs BA, Anders RF, Dillon HE, et al. Adherence of infected erythrocytes to venular endothelium selects for antigenic variants of *Plasmodium falciparum*. *J Immunol*, 1992, 149: 2047-2054.
- [15] Berendt AR, Simmons DL, Tansey J, et al. Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor in *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 1989, 341: 57-59.
- [16] Gardner JP, Pinches RA, Roberts DJ, et al. Variant antigens and endothelial receptor adhesion in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 3503-3508.
- [17] Ockenhouse CF, Tegoshi T, Maeno Y, et al. Human vascular endothelial cell adhesion receptors for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes roles for endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1. *J Exp Med*, 1992, 176: 1183-1189.
- [18] Ockenhouse CF, Narendra NT, Magowan C, et al. Identification of a platelet membrane glycoprotein as a *falciparum* malaria sequestration receptor. *Science*, 1989, 243: 1469-1471.
- [19] Barnwell JW, Howard RJ, Coon HA, et al. Splenic requirement for antigenic variation and expression of the variant antigen on erythrocyte membrane in cloned *Plasmodium knowlesi* Malaria. *Infect Immun*, 1983, 40: 985-994.
- [20] Oquendo P, Hundt E, Lawler J, et al. CD36 directly mediates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. *Cell*, 1989, 58: 95-101.
- [21] Handunneti SM, Schravendijk MR, Hasler T, et al. Involvement of CD36 on erythrocytes as a rosetting receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Blood*, 1992, 60: 2097-2104.
- [22] Baruch DI, Gormley JA, Ma C, et al. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 is a parasitized erythrocyte receptor for adherence to CD36, thrombospondin, and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 3497-3502.
- [23] Roberts DD, Sherwood JA, Spitalnik SL, et al. Thrombospondin binds *falciparum* malaria parasitized erythrocytes and may mediate cytoadherence. *Nature*, 1985, 318: 64-66.
- [24] Treutiger CJ, Heddini A, Fernandez V, et al. PECAM-1/CD31, an endothelial receptor for binding *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *Natl Med Hyg*, 1997, 3: 1405-1408.
- [25] Rowe AJ, Moulds JM, Newbold CI, et al. *Plasmodium falciparum* rosetting is mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1. *Nature*, 1997, 388: 292-295.
- [26] Chen Q, Fernandez V, Sundstorm A, et al. Developmental selection of var gene expression in *Plasmodium falciparum*. *Nature*, 1998, 394: 392-395.
- [27] Chen Q, Antonio B, Victor F, et al. Identification of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PFEMP1) as the rosetting ligand of the malaria parasite *P. falciparum*. *J Exp Med*, 1998, 187: 15-23.
- [28] Carlson J, Wahlgren M. *Plasmodium falciparum* erythrocyte rosetting is mediated by promiscuous lectin-like interactions. *J Exp Med*, 1992, 176: 1311-1317.
- [29] Udomasangpetch R, Todd J, Carlson J, et al. The effects of haemoglobin genotype and of ABO blood group on the formation of rosettes by *Plasmodium falciparum* infected red blood cells. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, 48: 149-153.
- [30] Fisher PR, Boone P. Severe malaria associated with blood group. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, 58: 122-123.
- [31] Howard RJ, Barnwell JW, Kao V. Antigenic variation in *Plasmodium knowlesi* malaria; identification of the variant antigen on infected erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80: 4129-4133.
- [32] Chen Q, Andreas H, Antonio B, et al. The semiconserved head structure of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 mediates binding to multiple independent host receptors. *J Exp Med*, 2000, 192: 1-9.
- [33] Langreth SG, Reese RT. Antigenicity of the infected erythrocyte and merozoite surfaces in *falciparum* malaria. *J Exp Med*, 1979, 150: 1241-1254.
- [34] Sharma YD, Lilejian A. Structure of the knob protein (KP) gene of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol*, 1987, 26: 11-16.
- [35] Traglia T, Stahi HD, Crewther PE, et al. The complete sequence of the gene for the knob-associated histidine-rich protein from *Plasmodium falciparum*. *EMBO J*, 1987, 6: 1413-1419.
- [36] Ardesbir F, Flint JE, Yoshitsugu M, et al. cDNA sequence encoding a *Plasmodium falciparum* protein associated with knobs and localization of the protein to electron-dense regions in membranes of infected erythrocytes. *EMBO J*, 1987, 6: 1421-1427.
- [37] Ellis J, Irving DO, Wellems TE, et al. Structure and expression of the knob-associated histidine-rich protein of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol*, 1987, 26: 203-214.
- [38] Wahlgren M, Fernandez V, Chen QJ, et al. Waves of malarial variations. *Cell*, 1999, 96: 603-606.

(收稿日期: 2000-09-07 编辑: 富秀兰)