

DOI:10.13350/j.cjpb.230124

• 综述 •

基于哺乳动物和寄生虫钙网蛋白结构的功能探讨*

余文, 贾智慧**, 诸欣平**

(首都医科大学基础医学院病原生物学系寄生虫学教研室, 北京 100069)

【摘要】 钙网蛋白(calreticulin, CRT)结构由凝集素结构域和臂结构域两部分组成,可以通过与不同蛋白互作,如 C1q、ERp57、MHC I 类分子等,参与寄生虫免疫逃避、蛋白质折叠、抑制蛋白质聚集、抗原递呈以及凋亡细胞的吞噬等重要生命过程。目前,已有多种哺乳动物(人源和鼠源)和寄生虫(克氏锥虫和溶组织内阿米巴)钙网蛋白的部分结构域得到解析。本综述通过分析钙网蛋白相应功能的结构基础,为今后以钙网蛋白为靶点防治寄生虫病与蛋白质折叠相关疾病提供理论基础。

【关键词】 钙网蛋白; 蛋白结构; 结构域; 寄生虫免疫逃避; 蛋白质折叠; 综述

【中图分类号】 R38

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)01-0117-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Jan;18(1):117-120, inside back cover.]

Functional analysis based on the structure of mammalian and parasitic calreticulin

YU WEN, JIA Zhi-hui, ZHU Xin-ping (*Department of Medical Microbiology and Parasitology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China*)

【Abstract】 Calreticulin, consisting of lectin domain and arm domain, is involved in important life processes such as parasitic immune evasion, protein folding, inhibition of protein aggregation, antigen presentation and phagocytosis of apoptotic cells through interaction with multiple proteins including C1q, ERp57 and MHC I. So far, some domains of mammalian (Human and Mouse) and parasitic (*Trypanosoma cruzi* and *Entamoeba histolytica*) calreticulin have been determined. By elaborating the structural basis for corresponding functions of calreticulin, we provided new ideas for the prevention and treatment for diseases targeting calreticulin including parasitosis and protein folding-related diseases in the future.

【Key words】 calreticulin; protein structure; domain; parasitic immune evasion; protein folding; review

***钙网蛋白(Calreticulin, CRT)是一种分子质量为 46 kDa 的内质网蛋白,最初被鉴定为单糖基化蛋白在内质网内的分子伴侣,存在于高等生物除了红细胞以外的所有细胞中^[1]。对人、昆虫和线虫等生物中提取的 cDNA 进行鉴定发现, CRT 的氨基酸和基因序列都高度保守,且 CRT 在维持细胞功能方面发挥了重要作用^[2-3]。例如, CRT 可以作为分子伴侣通过募集折叠酶来促进内质网糖蛋白的折叠,同时抑制蛋白聚集; CRT 参与稳定 MHC I 类分子组装成肽负载复合物; CRT 暴露于早期的凋亡细胞表面,作为“吃我”信号,来促进对凋亡细胞的吞噬^[4];多种寄生虫 CRT 能与宿主补体起始组分结合来帮助寄生虫逃避宿主的补体杀伤;克氏锥虫 CRT 被发现有抗血管生成、抗肿瘤以及促进伤口愈合的功效^[2]。除此以外, CRT 还参与钙离子储存与信号转导、细胞应激反应、自身免疫和脂肪细胞分化等多种生命过程^[5]。

从整体来看, CRT 的结构由 N、P、C 这 3 个结构域构成(图 1)。N 结构域(N domain)氨基酸序列高度保守,由 2 组 β 折叠片构成,这两组 β 折叠片之间形成的疏水相互作用对结构域的完整性至关重要^[6]。N 结构域与 C 结构域共同构成了凝集素结构域(Lectin domain),亦称球部结构域,该结构域含有结合糖基化蛋白的位点。P 结构域(P domain)又称臂结构域,由富含脯氨酸的序列串联重复组成; C 结构域(C domain)含有一个呈强酸性的区域,可以高容量地结合 Ca^{2+} ,且在 C 末端发现有

KDEL 序列,其功能与 CRT 在内质网中滞留密切相关^[4,7]。

按照哺乳动物 CRT 和寄生虫 CRT 2 大类,解析 CRT 结构及其功能综述如下。

由于目前还未有单独的全长 CRT 结构得到解析,基于人源 CRT 的凝集素结构域(PDB ID: 3POS),利用 I-TASSER 软件建模得到全长 TsCRT 结构模型图(图 1)。

1 哺乳动物 CRT 的结构及功能

由于 P 结构域和 C 末端的柔性较大,因此至今未有单独的全长 CRT 结构被解析^[8]。目前已解析的 CRT 结构域大多来源于哺乳动物(人源和鼠源),它们分别发挥着糖蛋白折叠、抑制蛋白聚集、内源性抗原加工递呈以及介导对凋亡细胞的吞噬等功能。

1.1 参与糖蛋白折叠及抑制蛋白聚集 CRT 作为主要成员参与了糖蛋白在内质网内的折叠,它的 P 结构域与内质网蛋白 57(Endoplasmic reticulum protein57, ERp57)^[9]或亲环蛋白 B

* **【基金项目】** 北京市自然科学基金项目(No. 7214213)。

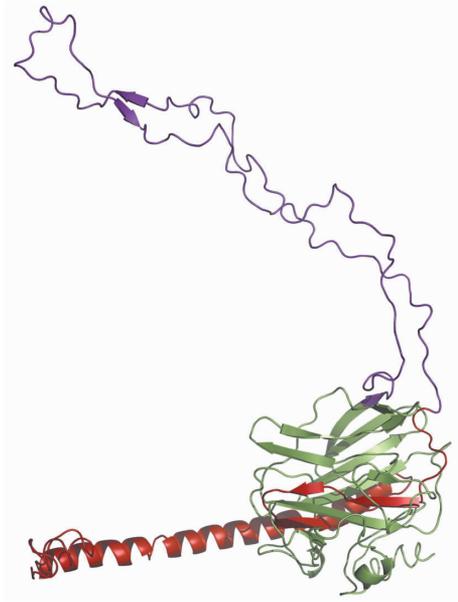
** **【通讯作者】** 贾智慧, E-mail: jiazh@ccmu.edu.cn

诸欣平, E-mail: zhuxping@ccmu.edu.cn

【作者简介】 余文(1998-),女,四川广元人,在读硕士,从事寄生虫分子免疫和结构生物学领域相关研究。

E-mail: yw1012808465@126.com

(Cyclophilin B, CypB)^[10]相作用,而它的凝集素结构域与含有半胱氨酸残基或脯氨酸残基的未折叠糖蛋白结合,来协助 ERp57 或 CypB 促进蛋白质的二硫键形成或脯氨酸肽键的异构化^[11]。此外,CRT 凝集素结构域可以通过结合蛋白质底物上暴露的疏水域来抑制蛋白质聚集^[12];单独的 P 结构域虽然不能抑制聚集或结合疏水肽,但它的缺失会对凝集素结构域发挥蛋白质聚集抑制功能产生较大影响^[13]。



注:N 结构域(绿色)和一部分 C 结构域(红色)构成了 TsCRT 的凝集素结构域(灰色圆圈圈出);P 结构域(紫色)即臂结构域,柔性较大。

图 1 旋毛虫钙网蛋白(TsCRT)全长结构模型图

Notes:N domain (shown in green) and parts of C domain (shown in red) constitute the lectin domain of TsCRT (circled by a gray circle). P domain (shown in purple), also known as the arm domain, is flexible.

Fig. 1 The model of full-length *T. spiralis* calreticulin (TsCRT) structure

1.2 参与内源性抗原递呈 由抗原加工相关转运体(Transporter associated with antigen processing, TAP)、TAP 相关蛋白(TAP-associated protein)、ERp57、CRT 和 MHC I 类分子共同组成了肽负载复合物(Peptide loading complex, PLC),CRT 能帮助 PLC 协调抗原多肽进入内质网^[14-15]。2017 年,Blees 等^[16]通过冷冻电子显微镜的方法解析了第一个天然的 PLC 结构,该结构清晰地展示了 CRT 与 ERp57、MHC I 类分子和 TAP 相关蛋白这三个分子发生互作的精确位点。基于 PLC 的电镜结构,Fisette 等^[17]对 PLC 的结构进行动力学模拟研究发现,CRT 和 ERp57 形成的柔性区能稳定 PLC 核心,是抗原多肽加工的主要功能区。PLC 结构的解析确证了 CRT 有维持 PLC 结构稳定的重要作用,这也解释了在 CRT 缺失细胞的实验中,MHC I 类分子被招募至 PLC 相当低效的原因^[18]。此外,CRT 还可以伴随次级折叠蛋白进入高尔基体,利用自身 C 结构域的 KDEL 序列与 MHC I 类分子上的抗原多肽互动,帮助 MHC I 类分子从顺式高尔基体返回内质网,完成 PLC 结构的组装^[19]。

1.3 促进对凋亡细胞的吞噬 哺乳动物 CRT 主要存在内质网中,但能在应激刺激下暴露于凋亡细胞表面,作为早期的“吃我”信号,增强吞噬细胞对凋亡细胞的吞噬作用。起初,CRT 被

认为是 C1q 受体,与 C1q 一起参与凋亡细胞的吞噬^[20]。C1q 作为补体经典途径的起始分子,是由 6 个亚单位组成的异源六聚体,每个亚单位由 A、B、C 这 3 条多肽链构成^[21];整体来看,C1q 分子又由球部(C1q globular region,C1q-GR)和杆部两部分组成^[22]。荧光共振能量转移实验证实早期凋亡细胞表面会发生 CRT 与 C1q-GR 互作^[20]。Paidassi 等^[23]通过分析 CRT 与 C1q 共孵育后的电镜图,确认了 CRT 能与 C1q-GR 或 C1q 杆部相结合。进一步从分子结构层面研究 C1q 与 CRT 在的互作机制,为深入理解 CRT 如何促进凋亡细胞的吞噬有重要意义。

2 寄生虫 CRT 的结构域/肽段与功能

2016 年之前,有两种重要的哺乳动物(人源和鼠源)CRT 的部分结构域得到解析,确认了 CRT 具有促进糖基化蛋白折叠和抑制蛋白质聚集的功能。而克氏锥虫 CRT(TcCRT)和溶组织内阿米巴 CRT(EhCRT)的凝集素结构域被解析,不仅使 CRT 凝集素结构域可以结合碳水化合物和肽类这一理论得到进一步支持^[24],还印证了寄生虫 CRT 能与宿主补体起始组分结合,抑制宿主补体经典途径和凝集素途径的激活,从而帮助寄生虫逃避宿主的免疫攻击^[25];此外,有研究发现,TcCRT 还具有抗血管生成、抗肿瘤和促进伤口愈合的功能^[2]。

2.1 与宿主补体的起始组分结合帮助虫体免疫逃避 2020 年,Shao 等^[26]以人源 CRT(PDB ID 3RGO)为模板预测了旋毛虫 CRT(TsCRT)的三维结构,后利用分子对接软件模拟 TsCRT 与 C1q 互作的复合体结构发现,TsCRT 中的 C1q 结合位点主要位于 CRT 的 N 结构域 Lys163 和 P 结构域 Asn286 之间(此区域命名为 S 区域)。同时,该结构模型显示出 C1q 的 B 链是 TsCRT 的主要结合部位,而 2018 年解析的 C1q 头部与 IgM 复合体结构^[27]也证实,C1q 通过 B 链结合 IgG/IgM 来启动补体经典途径(Classical pathway,CP),这从分子结构上证明 TsCRT 通过结合 C1q(阻碍 IgG/IgM 结合 C1q)来抑制补体 CP 的启动,进而帮助旋毛虫逃避宿主补体系统的攻击。除 TsCRT 外,Yadav 等^[28]也利用分子对接模型呈现了马来丝虫的 CRT 和 C1q 之间的互作表位,清楚地展示了 C1q 头部区域在复合物形成中的重要作用。同时,免疫学实验也证实多种寄生虫如克氏锥虫^[29]、捻转血矛线虫^[30]、溶组织内阿米巴^[31]、麝后睾吸虫^[32]等的 CRT 也可以通过与宿主 C1q 结合,帮助虫体逃避宿主的免疫攻击。

补体激活凝集素途径(Lectin pathway,LP)的甘露糖结合凝集素分子(Mannose-binding lectin,MBL)和纤维胶素(Ficolin,FCN)与 C1q 分子在结构及功能上有诸多的相似之处^[33]。与 C1q 介导的补体 CP 不同的是,LP 的过程无需抗体参与,因此可先于抗体活化的 CP 发挥抗感染作用^[34]。Sanchez 等^[35]利用 CRT 缺失或过表达的克氏锥虫证实,除了 C1q 外,TcCRT 还可以通过结合 MBL 和 FCN 来抑制补体 LP 的激活^[36]。此外,陈怡等发现 TsCRT 对补体 LP 活化的抑制效率低于对 CP 活化的抑制效率^[37]。

2.2 具有抗血管生成和促进伤口愈合的作用 CRT 的 N 结构域末端区域被认为是血管抑制素,能作为一种血管生成抑制剂,在体内发挥抗肿瘤作用^[38]。该区域可以通过阻止内皮细胞与层粘连蛋白的附着而抑制 VEGF 诱导的人内皮细胞的血

管生成反应^[39]。Ramirez 等^[40]发现克氏锥虫 TcCRT 可以通过直接与静脉和动脉内皮细胞相互作用,抑制血管生成和肿瘤生长^[2]。Pena 等^[41]通过鸡的绒毛膜尿囊膜实验发现 TcCRT 上一个 29 个氨基酸的肽段(131-159AA,命名为 VC-TcCRT)具有抗血管生成作用;软件预测 TcCRT 结构与解析的真实 TcCRT 凝集素结构均证实,该肽段处的结构共价键稳定且残基具有极性,使得 VC-TcCRT 可以通过电荷作用与含有极性残基的胶原样蛋白尾部结合;而人 CRT(HuCRT)的极性较低且结构更灵活,这种差异可以部分解释 TcCRT 为何能作为一种比 HuCRT 更有效的抗血管生成和抗肿瘤的药物。

应激过程如皮肤创伤时 CRT 得到大量表达, Ignacio 等^[42]

利用创面愈合划痕板实验发现重组 TcCRT 在增加人成纤维细胞的增殖和迁移能力方面比 HuCRT 要高效 3 个数量级。Arias 等^[43]通过大鼠皮肤伤口愈合实验比较了全长 TcCRT 和 TcCRT 部分结构域对皮肤伤口愈合的影响,发现了使用 TcCRT 的 N 结构域来处理大鼠皮肤伤口时愈合效果更好。

精确定位 TcCRT 上发挥抗血管生成和促进皮肤伤口愈合的结构域或肽段,可以帮助肿瘤治疗以及皮肤伤口愈合过程中获得更好的预后。

综上,将目前解析的与上述功能相关的 CRT 或 CRT-配体的结构总结为表 1。

表 1 CRT 或 CRT-配体结构及功能汇总
Table 1 Summary of CRT or CRT-ligand structure and function

PBD ID	方法	种属	氨基酸 AA	结构域	功能
1HHN ^[44]	NMR	褐家鼠	189-288	P	帮助 ERp57 促进糖蛋白形成二硫键
1K91/1K9C ^[45]	NMR	褐家鼠	221-256&189-261	P	帮助 ERp57 促进糖蛋白形成二硫键
3DOW ^[46]	X-RAY	人	178-188	P	可能涉及 Ca ²⁺ 调控的蛋白间相互作用
3O0V/3O0W/3O0X ^[6]	X-RAY	大鼠	18-206&301-368(163 突变)	Lectin	与四糖结合的结构基础
3POW/3POS ^[8]	X-RAY	人	18-204&302-368	Lectin	存在片段 SQDAR 与另一个 CRT 相互作用
3RGO ^[12]	X-RAY	大鼠	18-238&273-368(163 突变)	Arm&lectin	凝集素结构域抑制蛋白质聚集
5HCA/5HCB ^[24]	X-RAY	溶组织内阿米巴	12-206&289-361	Lectin	发现第一个闭合构象,推证构象转变
5HCF ^[24]	X-RAY	克氏锥虫	23-211&294-361	Lectin	与碳水化合物和肽双重结合
5V90 ^[9]	X-RAY	人	238-273	P	协助 ERp29 促进蛋白折叠
6ENY ^[16]	Cryo-EM	人	Full	Lectin&P	参与内源性抗原加工递呈

3 总结与展望

综上,从蛋白结构层面深入了解了哺乳动物 CRT 的糖蛋白折叠、抑制蛋白聚集、抗原提呈以及促进细胞凋亡功能的机制。体外实验表明,CRT 可以抑制还原型辅酶(NADPH)和铜离子诱导的肌蛋白(23-98AA)的聚集,从而减少肌蛋白错误折叠对神经元功能的影响^[47]。因此,进一步研究全长 CRT 抑制蛋白聚集的分子结构基础,有望以 CRT 作为靶点对蛋白质异常聚集引起的疾病进行治疗^[47]。近年研究表明,CRT 可能在肿瘤治疗领域也发挥作用^[48]。Klampfl 等^[49]发现在无 JAK2 和 MPL 基因突变(这两个突变基因与骨髓增殖性肿瘤相关)的背景下,约 73%骨髓增生性肿瘤患者中发生了 CRT 的 C 末端 KDEL 序列突变,这使得其有望作为一种特异性表位,对骨髓增生性肿瘤进行免疫靶向治疗。

Moreau 等^[24]通过对寄生虫 CRT 与人 CRT 进行序列和结构比对总结了其局部结构差异性,这对我们靶向寄生虫 CRT 来治疗寄生虫病提供了结构基础。但到目前为止,寄生虫 CRT 与补体起始组分如 C1q 的精准互作位点尚不清楚。因此,今后对寄生虫 CRT 与 C1q 复合体结构的解析,能为基于二者互作位点研发抗寄生虫病新药和疫苗提供新的精准靶点。此外,来源于寄生虫 CRT 的结构域或合成的肽段相比人 CRT 在抗血管生成及促进伤口愈合方面显示出更大的潜力,对其机制的进一步研究,有望为肿瘤治疗和促进伤口愈合提供更有有效的分子靶标。

【参考文献】

[1] Michalak M, Groenendyk J, Szabo E, et al. Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum [J]. *Biochem J*, 2009, 417(3): 651-666.

[2] Ramirez-Tolosa G, Sosoniuk-Roche E, Valck C, et al. Trypanosoma cruzi Calreticulin: Immune Evasion, Infectivity, and Tumorigenesis[J]. *Trends Parasitol*, 2020, 36(4): 368-381.

[3] Johnson S, Michalak M, Opas M, et al. The ins and outs of calreticulin: from the ER lumen to the extracellular space [J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(3): 122-129.

[4] Raghavan M, Wijeyesakere SJ, Peters LR, et al. Calreticulin in the immune system: ins and outs [J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(1): 13-21.

[5] Wang W A, Groenendyk J, Michalak M. Calreticulin signaling in health and disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(6): 842-846.

[6] Kozlov G, Pocanschi CL, Rosenauer A, et al. Structural basis of carbohydrate recognition by calreticulin [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(49): 38612-38620.

[7] Boelt SG, Norn C, Rasmussen MI, et al. Mapping the Ca(2+) induced structural change in calreticulin [J]. *J Proteomics*, 2016 (142): 138-148.

[8] Chouquet A, Paidassi H, Ling WL, et al. X-ray structure of the human calreticulin globular domain reveals a peptide-binding area and suggests a multi-molecular mechanism [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17886.

[9] Kozlov G, Munoz-Escobar J, Castro K, et al. Mapping the ER interactome: The P domains of calnexin and calreticulin as plurivalent adapters for foldases and chaperones [J]. *Structure*, 2017, 25(9): 1415-1422.

[10] Kozlov G, Bastos-Aristizabal S, Maattanen P, et al. Structural basis of cyclophilin B binding by the calnexin/calreticulin P-domain [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(46): 35551-35557.

- [11] Sakono M, Seko A, Takeda Y, et al. PDI family protein ERp29 forms 1:1 complex with lectin chaperone calreticulin [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452(1):27-31.
- [12] Pocanschi CL, Kozlov G, Brockmeier U, et al. Structural and functional relationships between the lectin and arm domains of calreticulin [J]. J Biol Chem, 2011, 286(31):27266-27277.
- [13] Brockmeier A, Brockmeier U, Williams DB. Distinct contributions of the lectin and arm domains of calnexin to its molecular chaperone function [J]. J Biol Chem, 2009, 284(6):3433-3444.
- [14] Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing [J]. Annu Rev Immunol, 2013, 31:443-473.
- [15] Neefjes J, Jongstra ML, Paul P, et al. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(12):823-836.
- [16] Bles A, Janulien D, Hofmann T, et al. Structure of the human MHC-I peptide-loading complex [J]. Nature, 2017, 551(7681):525-528.
- [17] Fisette O, Schroder GF, Schafer LV. Atomistic structure and dynamics of the human MHC-I peptide-loading complex [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(34):20597-20606.
- [18] Liu C, Fu H, Flutter B, et al. Suppression of MHC class I surface expression by calreticulin's P-domain in a calreticulin deficient cell line [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1803(5):544-552.
- [19] Howe C, Garstka M, Al-Balushi M, et al. Calreticulin-dependent recycling in the early secretory pathway mediates optimal peptide loading of MHC class I molecules [J]. EMBO J, 2009, 28(23):3730-3744.
- [20] Verneret M, Tacnet-Delorme P, Osman R, et al. Relative contribution of c1q and apoptotic cell-surface calreticulin to macrophage phagocytosis [J]. J Innate Immun, 2014, 6(4):426-434.
- [21] Lu JH, Teh BK, Wang L, et al. The classical and regulatory functions of C1q in immunity and autoimmunity [J]. Cell Mol Immunol, 2008, 5(1):9-21.
- [22] Kishore U, Gaboriaud C, Waters P, et al. C1q and tumor necrosis factor superfamily: modularity and versatility [J]. Trends Immunol, 2004, 25(10):551-561.
- [23] Paidassi H, Tacnet-Delorme P, Verneret M, et al. Investigations on the C1q-calreticulin-phosphatidylserine interactions yield new insights into apoptotic cell recognition [J]. J Mol Biol, 2011, 408(2):277-290.
- [24] Moreau C, Cioci G, Iannello M, et al. Structures of parasite calreticulins provide insights into their flexibility and dual carbohydrate/peptide-binding properties [J]. IUCrJ, 2016, 3(Pt 6):408-419.
- [25] Ramirez-Tolosa G, Aguilar-Guzman L, Valck C, et al. The interactions of parasite calreticulin with initial complement components; consequences in immunity and virulence [J]. Front Immunol, 2020(11):1561.
- [26] Shao S, Hao C, Zhan B, et al. *Trichinella spiralis* calreticulin S-Domain binds to human complement C1q to interfere with C1q-mediated immune functions [J]. Front Immunol, 2020(11):572326.
- [27] Ugurlar D, Howes SC, de Kreuk BJ, et al. Structures of C1-IgG1 provide insights into how danger pattern recognition activates complement [J]. Science, 2018, 359(6377):794-797.
- [28] Yadav S, Gupta S, Selvaraj C, et al. In silico and *in vitro* studies on the protein-protein interactions between *Brugia malayi* immunomodulatory protein calreticulin and human C1q [J]. PLoS One, 2014, 9(9):e106413.
- [29] Ramirez-Tolosa G, Ferreira A. *Trypanosoma cruzi* evades the complement system as an efficient strategy to survive in the mammalian host: The specific roles of host/parasite molecules and *Trypanosoma cruzi* calreticulin [J]. Front Microbiol, 2017, 8:1667.
- [30] Naresha S, Suryawanshi A, Agarwal M, et al. Mapping the complement C1q binding site in *Haemonchus contortus* calreticulin [J]. Mol Biochem Parasitol, 2009, 166(1):42-46.
- [31] Ximenez C, Gonzalez E, Nieves ME, et al. Entamoeba histolytica and E. dispar Calreticulin; inhibition of classical complement pathway and differences in the level of expression in amoebic liver abscess [J]. Biomed Res Int, 2014(2014):127453.
- [32] Chaibangyang W, Geadkaew-Krenc A, Smooker PM, et al. Evaluation of *Opisthorchis viverrini* calreticulin for potential host modulation [J]. Acta Trop, 2018, 187:175-181.
- [33] Endo Y, Liu Y, Fujita T. Structure and function of ficolins [J]. Adv Exp Med Biol, 2006, 586:265-279.
- [34] Gruden-Movsesijan A, Ilic N, Sofronic-Milosavljevic L. Lectin-blot analyses of *Trichinella spiralis* muscle larvae excretory-secretory components [J]. Parasitol Res, 2002, 88(11):1004-1007.
- [35] Sanchez VF, Perez BC, Zago MP, et al. *Trypanosoma cruzi* carrying a monoallelic deletion of the calreticulin (TcCRT) gene are susceptible to complement mediated killing and defective in their metacyclogenesis [J]. Mol Immunol, 2013, 53(3):198-205.
- [36] Sosoniuk E, Vallejos G, Kenawy H, et al. *Trypanosoma cruzi* calreticulin inhibits the complement lectin pathway activation by direct interaction with L-Ficolin [J]. Mol Immunol, 2014, 60(1):80-85.
- [37] 陈怡, 邵帅, 黄京京, 等. 旋毛虫钙网蛋白对补体甘露糖结合凝集素途径活化的影响 [J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2019, 26(1):1-6.
- [38] 李会, 王运丹, 王君, 等. 钙离子调控蛋白在肿瘤血管形成及肿瘤发展中的研究进展 [J]. 生物技术, 2020, 30(5):511-518.
- [39] Shu Q, Li W, Li H, et al. Vasostatin inhibits VEGF-induced endothelial cell proliferation, tube formation and induces cell apoptosis under oxygen deprivation [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4):6019-6030.
- [40] Ramirez-Tolosa G, Abello P, Ferreira A. Is the antitumor property of *Trypanosoma cruzi* infection mediated by its calreticulin [J]. Front Immunol, 2016(7):268.
- [41] Pena AJ, Teneb J, Maldonado I, et al. Structural bases that underline *Trypanosoma cruzi* calreticulin proinfective, antiangiogenic and antitumor properties [J]. Immunobiology, 2020, 225(1):151863.
- [42] Ignacio A J, Sepulveda C, Bravo P, et al. Comparative effect of human and *Trypanosoma cruzi* calreticulin in wound healing [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2015, 9(1):41-54.

