（1

CagA蛋白与virulent type I strains of H. pylori的致癌性紧密相连，它会被注入宿主细胞并磷酸化，对宿主细胞造成growth factor-like效果（hummingbird phenotype）。CagA蛋白中的Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA) sequences里可能存在一个或多个Tyr磷酸化位点，且对于细胞的外形变化是必需的。CagA优先定位于质膜，但这种定位与Tyr磷酸化无关。 hummingbird phenotype与暴露在hepatocyte growth factor (HGF)产生的效果类似。 SHP-2是一种细胞质Tyr磷酸酶，由两个串联的SH2结构域组成，他的活化在HFG诱导的细胞结构变化中起了主要作用。CagA在胃上皮细胞中以Tyr磷酸化依赖性的方式结合SHP-2，专门与SH2结构域相互作用。CagA能引起细胞形态变化的原因是他能把SHP-2富集到质膜附近。SHP-2对有丝分裂有重要调节作用，CagA使其失调可能会导致胃上皮细胞异常增殖。

（2

CagA的C端EPIYA重复序列越多，磷酸化位点越多，CagA与SHP-2结合越紧密。在西方CagA蛋白中，EPIYA分A B C三种，A和B存在于几乎所有E.coli中，C由34个aa的重复组成，磷酸化位点增加主要是因为C的数量增加。用SHP-2的两个SH2中的一个就足以与CagA形成复合物，但形成稳定的符合物需要两个SH2，CagA多二聚。东亚CagA没有EPIYA-C，有A B D，D与C磷酸化能力相当，但与SHP-2的亲和力明显更高。C与D的区别可归因于pY+5位的aa差异

（3

east asian CagA主要通过单体与SHP-2的N-SH2 domain高亲和力结合，type 2 western CagA主要通过二聚体与SHP-2的N-SH2和C-SH2结合