

炭疽毒素

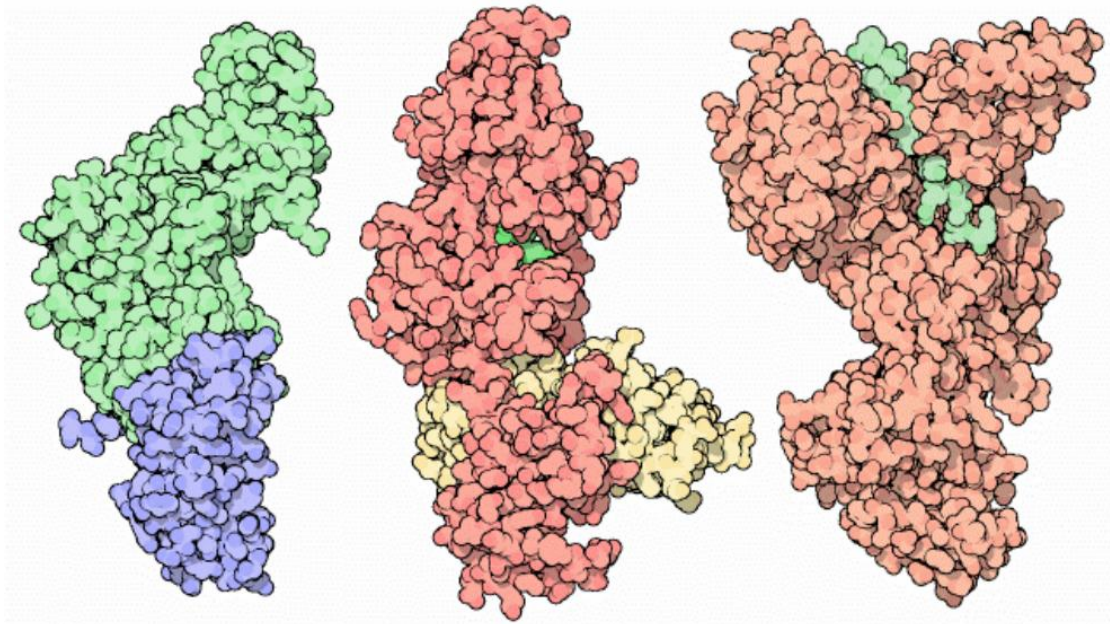
April 2002 Molecule of the Month by David Goodsell

译者：郭新磊（农科院棉花所）

关键词：炭疽，保护性抗原，水肿因子，致死因子，炭疽杆菌，细菌毒素介绍

虽然炭疽病并不常见，但炭疽这名字早已家喻户晓。人很少感染炭疽。它并不从人到人进行传播—通常由人接触病畜及其产品及食用病畜的肉类而发生感染。但最近，炭疽被生物恐怖主义所利用，已成为主要的潜在威胁。它是一种有效的武器，因为它能形成了可以存活多年耐受性极强的孢子，当被吸入时可迅速导致致命性感染。

致命的组合

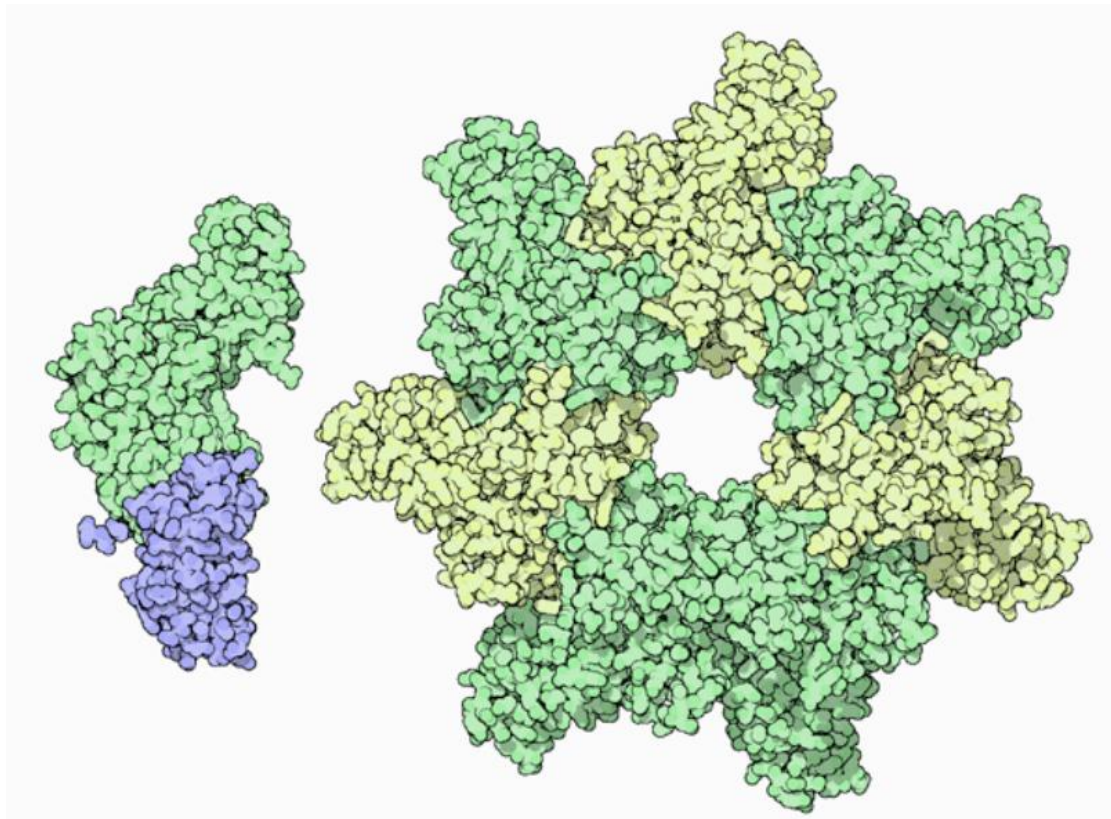


炭疽病由炭疽杆菌引起。一旦炭疽孢子进入皮肤或肺部，它便开始迅速生长繁殖，并产生 3 种致命的毒素。这些毒素具有极大的破坏性和惊人的毒性。其中一些毒素能寻找细胞并伺机进行感染;而另一些毒素是一种有毒的酶，能可以迅速杀死细胞。在炭疽热毒素中有一个感染分子，因为它在炭疽疫苗中应用（在图中左边显示，PDB 登录号为 1acc）因此称为“保护性抗原”。它包含两个部分，即水肿因子和致死因子（在图中中间和右边显示，PDB 登录号分别为 1k90 和 1jky），这些都是破坏细胞的毒性成分。

持续的致命感染

在细菌界这些多亚基的毒素很常见，因为它们很有效。许多这种类型的毒素，如引起霍乱和百日咳的细菌毒素，也可在 PDB 中找到。感染分子专门寻找细胞表面，然后注入有毒成分，结果造成巨大的伤害。炭疽毒素的毒性远大于氰化物和砷。这些毒药的毒害是一对一的，一分子氰化物毒害一个蛋白质分子。但有酶的毒是能杀死一连串的细胞。它们一旦进入细胞，会从一个分子转移到另一个分子，依次毒害每个分子。这些毒素毒性很大，以致在某些情况下，单个毒素分子可以杀死整个细胞。

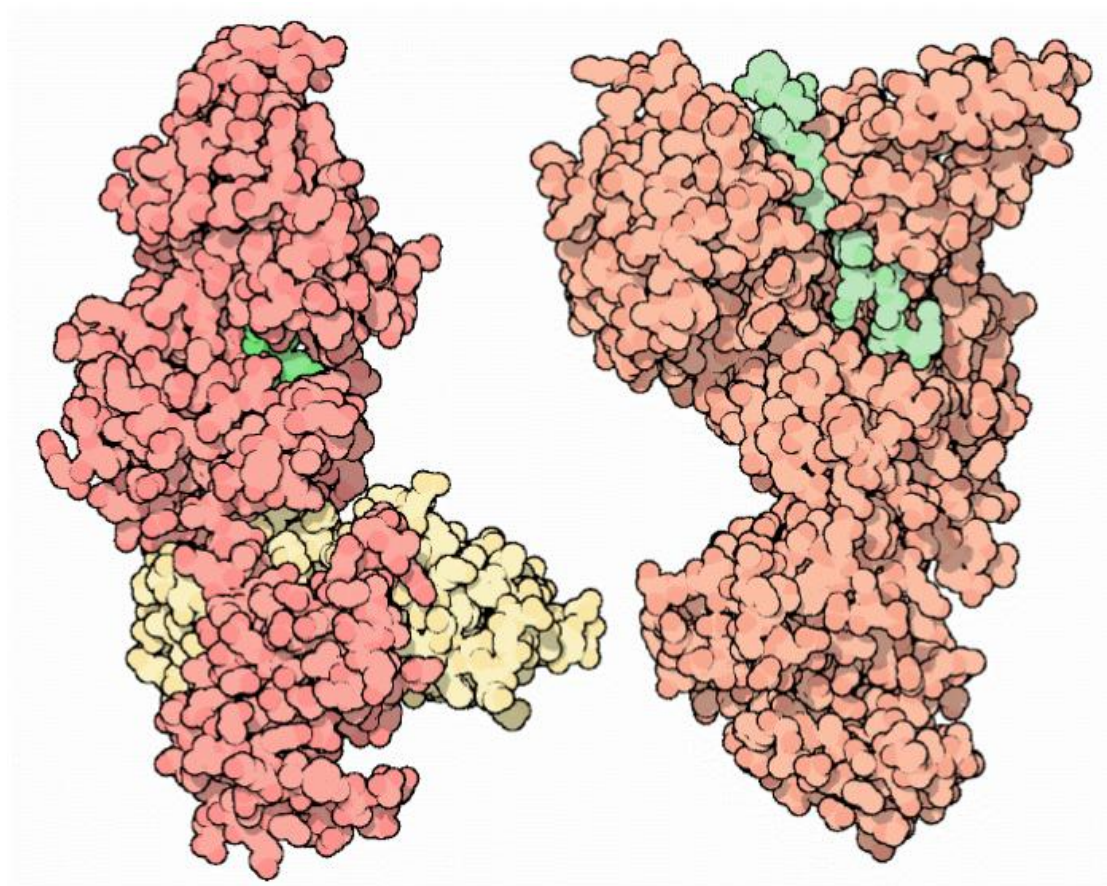
保护性抗原



保护性抗原是炭疽毒素的感染分子。细菌以单链形式分泌感染分子（如左图所示，PDB 登录号为 1acc）。这种蛋白质遇到细胞表面后能与之结合。细胞表面的人蛋白酶集聚成一小块（图中蓝色的部分），来抵抗感染分子。然后它与该蛋白质的其他六个拷贝结合，形成一个七边环（如右图所示，PDB 登录号为 1acc）。该环能牢固地结合到细胞表面；通常认为它能延伸成环进入膜，接着形成小孔。毒素的其它两部分通过与环结合进入细胞。

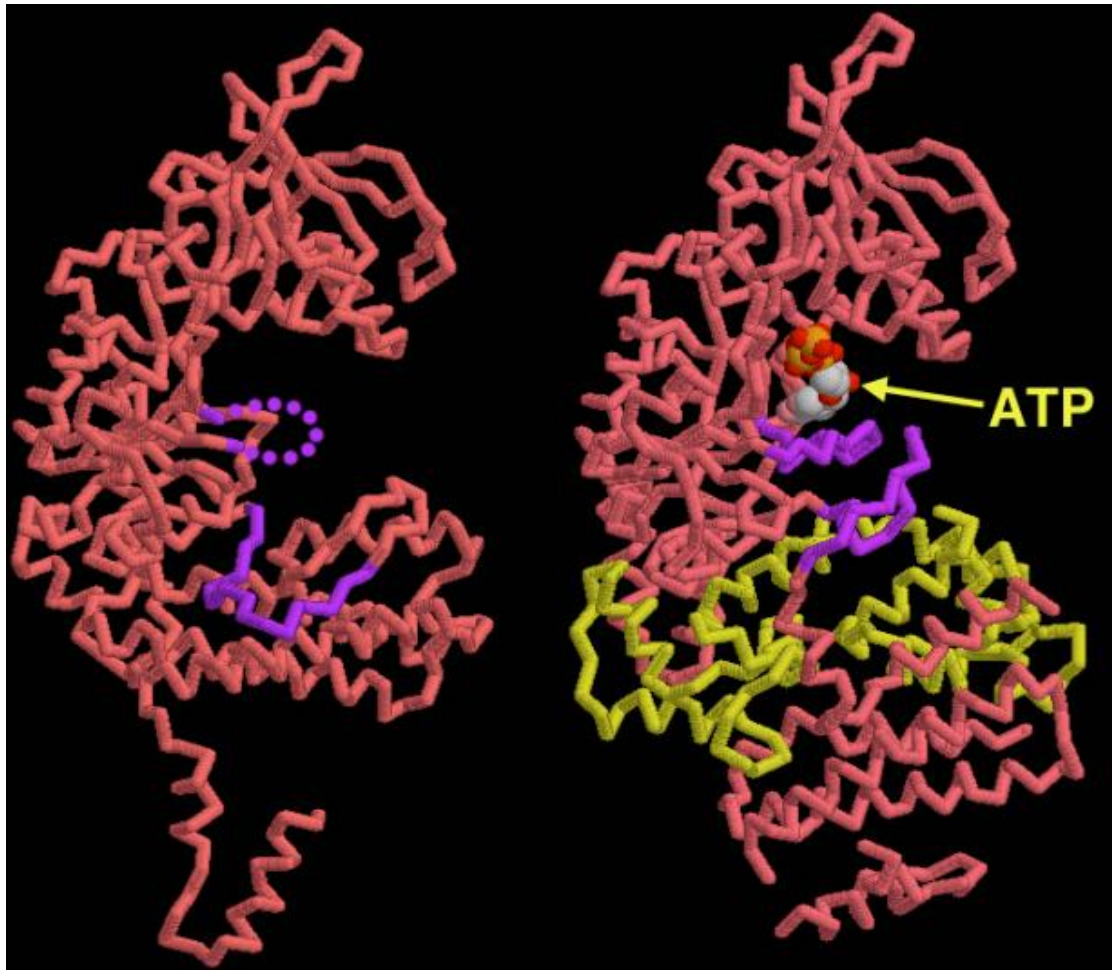
致死因子和水肿因子

炭疽毒素中的两种有毒成分是两种酶，会破坏细胞的信号传导。一旦它们被保护性抗原内传递出去，它们便开始发挥作用。水肿因子（如左侧所示）是一种腺苷酸环化酶。它需要三磷酸腺苷（绿色）并结合二磷酸盐，再连接一个磷酸盐以形成环磷酸腺苷。在细胞中环磷酸腺苷是细胞的重要使者，经常用来传递由荷尔蒙发出的消息。例如，肾上腺素能提高心脏速率，同时伴随环状 AMP 含量增加。当水肿因子导致环磷酸腺苷大量充斥细胞时，会破坏由荷尔蒙达到的微妙的平衡。



致死因子（如右图所示）是一个非常特别的蛋白酶，能对几个类似的促分裂原活化蛋白激酶进行酶切割。在该图中，目标蛋白激酶以绿色显示，它与毒素的活性位点结合。这些激酶是在信号通路发挥重要作用，这对于细胞的生长和增殖很重要。致死因子通过使信使链中的一个关键步骤失去作用而破坏这种控制。

结构研究



水肿因子进入细胞后，一旦与钙调蛋白结合就会被激活。钙调蛋白是一种蛋白质，它在我们的细胞中普遍存在。图中左侧是未激活的水肿因子，其在 PDB 中的登录号为 1k8t；图中右侧是已激活的水肿因子，其在 PDB 中的登录号为 1jky。请注意钙调蛋白（图中显示为黄色）是如何打开水肿因子并激活活性部位。同时它也改变了两个重要环的位置(在图中以紫色显示)。水肿因子以未活化的形式存在时，其中一个环远离活性位点，另一种处于无序状态，通过图中右侧的紫色的点显示。当处于活化形式时，这两个环与 ATP 紧密结合形成活性位点，将其转化为环磷酸腺苷的一部分。

参考文献

Dixon, T.C., Meselson, M., Guillemin, J. and Hanna, P.C. (1999): Anthrax. *New England Journal of Medicine* 341, pp. 815-826.

Inglesby, T.V., et al. (1999): Anthrax as a Biological Weapon. *Journal of the American Medical Association* 281, pp. 1735-1745.