

# 寄生虫的蛋白酶

MCKERROW J. H.

(Department of Pathology, University of California, San Francisco, California 94-143-0505, USA)

蛋白酶(PA)是催化肽键水解的酶,从病毒到人的生物中都存在。对多肽末端起降解作用的酶叫肽酶;而催化肽链内部裂解的酶为内切酶。依其活性部位的重要化学基团不同,蛋白酶可分为四大类:丝氨酸,金属,半胱氨酸(硫醇)及天冬氨酸(羧基)。PA催化众多重要的生物反应,如:激素合成、凝血及纤维蛋白溶解,蛋白质代谢,免疫反应及组织重建。因而不难想象,它在寄生虫致病过程中,起关键作用。它使虫体易于侵入宿主,消化宿主蛋白质,有助于寄生虫逃避人体免疫反应,并抑制凝血过程。

此外,它还为我们研究寄生虫基因在发育过程中的调控,提供了极有价值的、易检测的探针。寄生虫PA也被提出作为免疫疗法及化疗的潜在靶位,而且在某些情况下,可用作检测寄生虫病的血清诊断学试剂。本文就近来对该酶研究令人鼓舞的几方面工作进行综述。

**利什曼原虫表面的PA** 利什曼原虫研究的一个惊人发现是硕大利什曼原虫的主要表面抗原gp63,是一种通过糖脂复合物镶嵌于表膜上的活性PA。在前鞭毛体表面,约有50万个分子的PA被表达,其最适pH偏酸,即适于在宿主巨噬细胞内环境中行使催化功能。Bordler认为其表面蛋白酶的作用之一是使宿主补体C3b降解成为C3bi,并通过此而使虫体结合到巨噬细胞表面。

**半胱氨酸蛋白酶及抗寄生虫化疗中应用PA抑制剂的可能性** 硫醇(半胱氨酸)类PA在寄生虫代谢中起着关键酶的作用,其酶系统类似于哺乳类溶酶体内的组织蛋白酶。此外它还是潜在的有价值的血清学诊断试剂。如:由于血红蛋白酶仅在血吸虫成虫及童虫(活虫)有分泌,因而机体对于纯化的上述PA的免疫反应,在有效的化疗后会迅速下降,而不会遇到像

抗虫卵抗原抗体滴度持续增高的情况。

在恶性疟原虫滋养体食物泡中也发现了组织蛋白酶L样物质。它在红内期催化裂解血红蛋白分子,以供自身营养。如果应用不可逆的此酶抑制剂,必然会产生食物泡代谢紊乱,导致虫体死亡。

加州大学的 Reed S. 显示,硫醇 PA 还可用于鉴别病人粪便样本中分离的阿米巴是否为致病性毒株。并有人证实由毒株 HM-1 阿米巴中,选出突变的缺乏表达此 PA 的克隆,其表现为丧失细胞毒性。

许多人正在研制无毒的、治疗血吸虫病、疟疾和阿米巴病的半胱氨酸 PA 抑制剂。一种大卫·兰斯内克酶系统产品——氟甲基酮多肽衍生物——已被证明可以作为 PA 抑制剂,而成为治疗上述疾病的化疗药。

**PA 与免疫应答** 寄生虫 PA 不仅引起和调节宿主免疫反应,还有可能成为未来血清学诊断的试剂。血吸虫尾蚴 PA, 溶组织内阿米巴硫醇 PA 及犬钩虫的金属 PA 均可被免疫血清识别。除上述血吸虫血红蛋白酶的研究外, Klinkert M. 等人已分离了血红蛋白酶的 cDNA, 因而使建立为血清诊断用的重组抗原试剂及结构方面的研究成为可能。

**PA 做为寄生虫病疫苗的研制** 洛克菲勒大学的 Cerami T. 和加州大学的 Newport G. 等人正在合作研究以纯化或重组的钩虫 PA 做为疫苗的可能性。曾有人证实钩虫成虫产生的 PA 具有抗凝和使虫体吸食肠壁毛细血管内血液的作用。其它实验室的工作也提示该种酶在圆线虫、弓蛔虫、盘尾丝虫、蛔虫及异尖线虫等

各种线虫侵入宿主和代谢时,均十分重要。

**发育、结构及演变的研究** PA 已成为研究多阶段寄生虫基因调控及发育形态变化的焦点。加州大学 Pamer E. 证明布氏锥虫的硫醇 PA 只有在从细长型向短粗型转变后才表达。Newport 认为曼氏血吸虫尾蚴的 PA 是以发育阶段特异性的形式调控,这种调控是通过在转录和翻译后蛋白酶原的合成来完成。

寄生虫 PA 已成为从总体了解其功能和进化的模式。目前已经建立了曼氏血吸虫尾蚴腹吸盘腺 PA 的三维空间模型,它是依据已知同源丝氨酸 PA 的 X-线晶体衍射三维结构而建立。这不仅为通过此酶突变重组体研究结构与功能的关系打开了通路,而且使深入观察丝氨酸 PA 家族分子水平演变过程成为可能。Railey 等人发现尾蚴酶甘氨酸 210 突变为缬氨酸 210 时,活性位点发生了改变,这种改变与酶构型与其它丝氨酸 PA 的关系相一致。

加州大学 Sakanari J. 的发现——制备与哺乳类丝氨酸蛋白酶对应区域的共同寡核苷酸,结合多聚酶链合反应(PCR),从简单异尖线虫分离出丝氨酸 PA 基因——不仅对寄生虫,而且对整个丝氨酸酶领域的研究都很重要。从理论上讲,这种方法可从任何真核细胞分离扩增丝氨酸蛋白酶基因。

综上所述,寄生虫 PA 不仅在寄生虫的致病机理研究方面异常重要,而且对于寄生虫学家在寄生虫的研究中也具有重要的价值。

[刘晓天 许焜燦 译自 (Experimental Parasitology 68: 111--115)]