

Key words: veterinary medicine, mobile station, animal care.

REFERENCES

1. Nikitin, I.N. Organization and economics of veterinary service [Text]: textbook. - 7th ed., reprint. and additional / I.N. Nikitin. - St. Petersburg: Lan, 2023. - 368 p.
2. Nikitin, I.N. History of veterinary medicine [Text] / I.N. Nikitin. - textbook. - 4th ed., reprint. and additional / I.N.

Nikitin. - St. Petersburg : Lan, 2020. - 332 p.

3. Nikitin, I.N. History of veterinary medicine of Tatarstan [Text] / I.N. Nikitin. - textbook. / I.N. Nikitin, A.V. Ivanov. - Kazan, 2002. - 256 p
4. Mineeva, T. I. History of veterinary medicine [Text] / T. I. Mineeva. - Study guide. - St. Petersburg : Lan, 2005. - 384 p.

УДК 616.981.51:616-097

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.4.56

ТОКСИНЫ *BACILLUS ANTHRACIS* И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Родионов Александр Павлович, канд.ветеринар.наук

Иванова Светлана Викторовна, канд.биол.наук

Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Россия

РЕФЕРАТ

В обзорной статье приводятся актуальные результаты разносторонних исследований, направленных на изучение токсинов *Bacillus anthracis*. Показаны структурные особенности протективного антигена, летального и отежного факторов. Представлен механизм транслокации комплекса токсинов в цитозоль клетки. Проанализированы направленность действия летального и отежного токсинов на клетки восприимчивого организма и механизмы их цитотоксичности. Описаны механизмы действия токсинов на ранних и системных стадиях развития инфекции. Выявлены вопросы, касающиеся взаимодействия токсинов с клетками-мишенями и их действия на различные органы и ткани макроорганизма, нуждающиеся в дальнейших глубоких исследованиях.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, сибирская язва, токсины, протективный антиген, летальный фактор, фактор отека.

ВВЕДЕНИЕ

Bacillus anthracis – спорообразующая бактерия, являющаяся возбудителем сибирской язвы [1]. Заражение сибирской язвой возможно четырьмя различными способами: контактным, когда возбудитель проникает через повреждения кожи, инъекционным, ингаляционным и алиментарным [2]. Несмотря на то, что вспышки сибирской язвы сегодня встречаются в основном в виде спорадических случаев, данная инфекция продолжает представлять серьезную опасность для животных и человека во всем мире [5].

Жизненный цикл возбудителя сибирской язвы включает в себя две формы существования: вегетативную форму, паразитирующую в живом организме, и метаболически неактивные споры. Споруляция *B. anthracis* является защитным механизмом, который возникает, когда окружающая среда не обеспечивает жизнедеятельность патогена [3]. Вегетативная форма *B. anthracis* производит несколько факторов вирулентности: экзотоксины и капсулу, которые кодируются плазмидой pXO1, ответственной за синтез экзотоксинов, и плазмидой pXO2, кодирующую механизм, ответственный за синтез капсулы [5]. Капсула бактерии состоит из поли-γ-D-глутаминовой кислоты – линейного полимера низкой иммуногенности, и придает устойчивость к фагоцитозу и системе комплемента [33].

Целью настоящей работы является рассмотрение вопросов структуры токсинов сибирской язвы, их роль в развитии инфекции и пути проникновения в клетки-мишени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явились науч-

ные публикации русскоязычных и зарубежных авторов, затрагивающие тематику строения и функций токсинов возбудителя сибирской язвы. В качестве метода исследования использовался формализованный контент анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и функции токсинов сибирской язвы. Токсины сибирской язвы представляют собой три полипептида, которые объединяются в два токсина: летальный токсин (LT) и токсин отека (ET). LT и ET имеют общий рецептор-связывающий компонент – защитный антиген (РА), который позволяет транспортировать каталитические компоненты летального фактора (LF) и фактора отека (EF) в цитозоль.

Защитный антиген (РА) представляет собой белок с молекулярной массой 83 кДа, имеющий четыре домена [30]. Первый домен содержит аминокислотную последовательность, которая расщепляется протеазами клеточной поверхности после того, как РА связывается с клеточными рецепторами. Такое расщепление позволяет фрагменту РА массой 63 кДа олигомеризоваться в гептамеры или октамеры [17] с образованием сайтов связывания LF/EF [11]. Домен 2 образует ядро поры, помогающее в перемещении LF и EF в цитозоль [18]. Домен 3 имеет гидрофобные области, участвующие в межбелковых взаимодействиях внутри олигомера [27], а домен 4 отвечает за связывание с рецептором на клетке-мишени [30]. (Рис.1а).

Летальный фактор (LF) является металлопротеиназой цинка, имеющий молекулярную массу 90 кДа. Вместе с фактором отека (EF) он образует каталитические субъединицы токсина сибир-

ской язвы. Сочетание LF с PA составляет летальный токсин, который с высокой специфичностью расщепляет семейство белков MAPKK (МЕК), представляющих из себя одну из ступеней во внутриклеточных сигнальных путях, ответственных за рост и развитие клеток [4]. Его кристаллическая структура состоит из 4 доменов. Каталитическая активность осуществляется доменом 4. Домен 1 структурно аналогичен домену 4, и отвечает за взаимодействие с РА. Этот домен связан с доменом 2 и необходим для транслокации через пору, образованную РА [28]. (Рис. 1b).

Фактор отека (EF) представляет собой аденилатциклазу с молекулярной массой 92,5 кДа, которая повышает уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в эукариотических клетках. EF активируется кальмодулином - белком, присутствующим в клетках-мишенях. EF состоит из трех доменов: N-концевой связывающий РА домен 30 кДа (PABD), АС-домен массой 43 кДа и спиральный домен (HD) - 17 кДа. Домен АС структурно подразделяют на домены СА и СВ, а каталитически активный сайт расположен на границе между СА и СВ. Связывание с кальмодулином вызывает глобальные изменения в структуре EF, при этом наиболее резкие изменения наблюдаются в N-терминальном спиральном домене. Эта структурная перестройка ответственна за активацию EF и продукцию цАМФ [15]. (Рис. 1с).

Пути проникновения токсинов сибирской язвы в клетку-мишень.

Идентифицированы два типа рецепторов клеточной поверхности, которые связывают РА 83 либо (РА 63)7: anthrax toxin receptor 1 (ANTXR1) - известный как tumor endothelium marker 8 (TEM8), и ANTXR2 - известный как capillary morphogenesis protein 2 (CMG2) [9]. Циркулирующий РА связывается через домен IV с одним из клеточных рецепторов [21] (Рис. 2). Затем молекула РА83 подвергается расщеплению фурином в домене I на белки 20 кДа (РА 20) и 63 кДа (РА 63) [17]. После высвобождения РА 20 остав-

шиеся звенья РА 63 образуют гепта- или октомер, также называемый препорой, которая локализуется на мембранах клеток-мишеней. От одной до трех молекул циркулирующих LF или EF конкурентно связываются с олигомером РА. Олигомеризация необходима для связывания LF/EF. Эта комбинация затем подвергается эндоцитозу. Внутри эндосомы на комплекс токсина начинает действовать кислая среда. При pH 5,5 в препоре происходят конформационные изменения, и она образует пору в эндосомальной мембране, через которую LF и EF транслоцируются в цитозоль [7].

Роль токсинов сибирской язвы в развитии инфекции. Считается, что токсины сибирской язвы играют роль в двух стадиях инфекции. На ранних стадиях они нацелены на подавление иммунного ответа, с целью обеспечения выживания и распространения в макроорганизме. На стадии сепсиса происходит поражение тканей и жизненно важных функций, что вызывает гибель.

Роль токсинов на ранних стадиях инфекции. Исследования на мышах, лишенных рецепторов к РА в некоторых тканях организма показали, что токсины сибирской язвы играют роль, как на ранних, так и на поздних стадиях инфекции. В тех случаях, когда на миелоидных клетках отсутствуют рецепторы, мыши устойчивы к заражению сибирской язвой. Данный факт демонстрирует, что для распространения инфекции токсинам необходимо воздействовать на клетки врожденной иммунной системы [21]. Токсины действуют на все типы иммунных клеток путем нацеливания на внутриклеточные сигнальные пути: LF – на передачу сигналов МЕК, EF – на передачу сигналов PKA, ответственных за биохимические процессы в клетках. В публикациях сообщалось, что токсины воздействуют на хемотаксис [31], выработку хемокинов [29] и супероксида [34], а также ответные реакции на провоспалительные цитокины, необходимые для рекрутирования и взаимодействия с другими иммунными клетками [8]. Таким образом, оба токсина

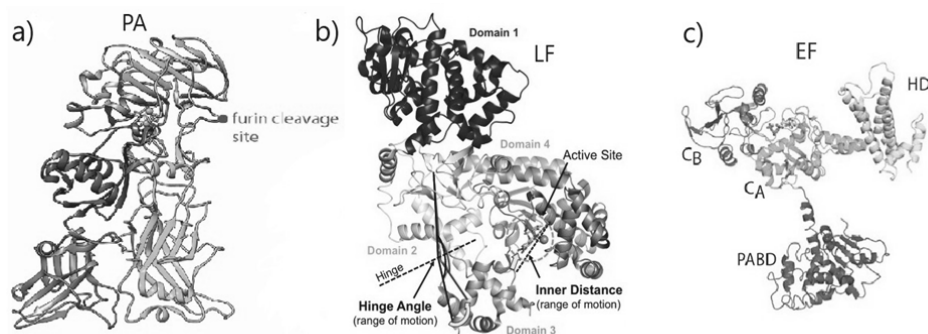


Рисунок 1. Структура субъединиц токсинов *B. anthracis* [14, 24, 32].

- а) защитный антиген (РА): домен 1 представлен оранжевым, домен 2 – голубым, домен 3 – синим и домен 4 – зеленым цветами. Участок, расщепляющийся фурином, обозначен красной точкой;
- б) летальный фактор (LF): домен 1 представлен красным, домен 2 – коричневым, домен 3 – зеленым и домен 4 – синим цветом. Активная каталитическая область данной субъединицы выделена оранжевым пунктиром;
- с) фактор отека (EF): N-концевой связывающий РА домен представлен фиолетовым, АС-домен – зеленым и спиральный домен – желтым цветами.

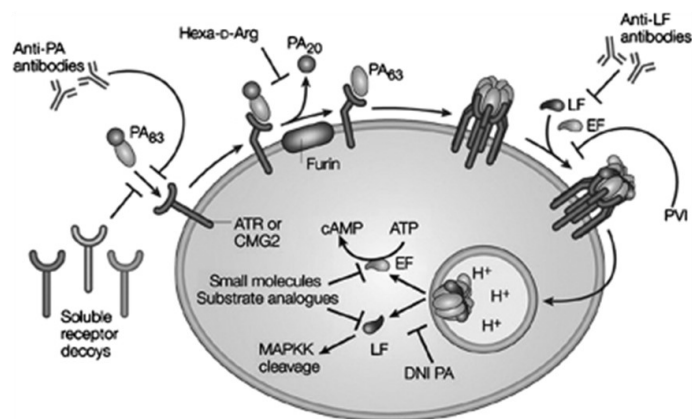


Рисунок 2. Проникновение токсина в клетку-мишень [7].

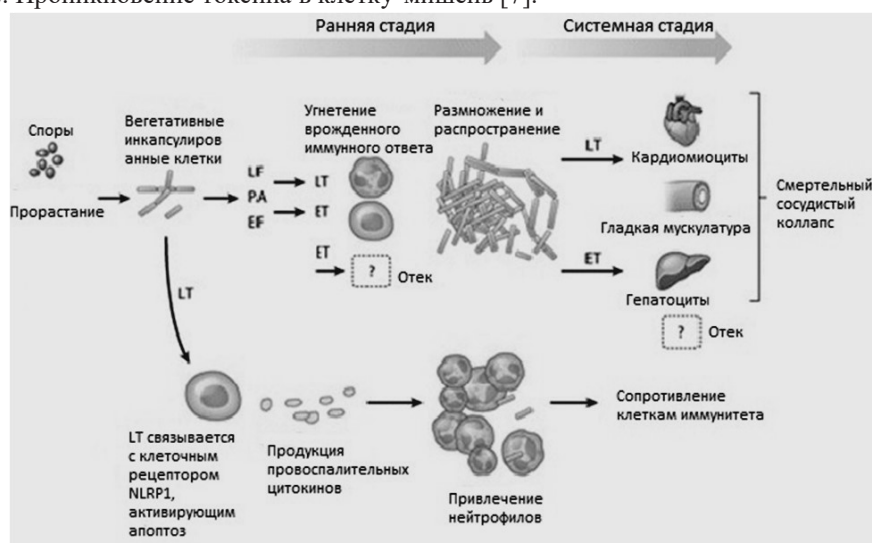


Рисунок 3. Механизм действия токсинов сибирской язвы [26]. Споры, попадая в организм хозяина, прорастают в вегетативные клетки, образуют капсулу и токсины. На ранних стадиях инфекции ЕТ, путем нацеливания на неизвестную (отмеченную знаком вопроса) клеточную мишень, вызывает отек. LT и ЕТ угнетают врожденный иммунитет, что позволяет осуществлять распространение бактерий в регионарные лимфатические узлы и кровотока. На системной стадии инфекции LT воздействует на кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры, в то время как ЕТ воздействует на клетки печени, тем самым, вызывая гибель организма.

ингибируют фагоцитарную способность макрофагов [16]. Угнетение LT и ЕТ врожденного иммунного ответа позволяет *B. anthracis* выживать, делиться и распространяться в восприимчивом организме.

Роль токсинов при системном распространении инфекции. При воздействии очищенными токсинами сибирской язвы на организм грызунов исследователи отмечали, что как LT, так и ЕТ вызывают состояние шока [13], однако механизмы, которыми достигается данное состояние, различны. LT индуцирует сердечно-сосудистый (кардиогенный) коллапс с последующим некрозом клеток вследствие гипоксии. ЕТ вызывает сосудистую дисфункцию, вызывающую множественные кровоизлияния в различных тканях организма [25]. Исследования, проводимые на модели грызунов, позволили понять какие органы восприимчивы к действию токсинов. Было выявлено, что кардиомиоциты и клетки гладкой мышечной ткани являются основными мишенями для LT. LT вызывает изменения в цитоскелете

и нарушение барьерной функции клеток [12]. Однако мышцы, лишенные рецептора для PA в эндотелиальных клетках, имеют такой же уровень чувствительности к LF, тогда как животные с рецептором, экспрессируемым только на эндотелиальных клетках, были полностью устойчивы к действию токсина. Эти данные противоречат тому факту, что клетки эндотелия играют главную роль в сосудистом коллапсе и последующей смерти. Эндотелиальные клетки были также исключены в качестве основных мишеней и для ЕТ. Было показано, что основными клетками, на которые действует ЕТ, являются гепатоциты [22]. Поскольку маловероятно, что действие на клетки печени играет роль в подкожных отеках, индуцируемых ЕТ, вероятно эпителиальные клетки могут быть еще одной мишенью, обеспечивающей характерные для сибирской язвы симптомы. На сегодняшний день имеется мало исследований, характеризующих действие ЕТ на восприимчивый организм.

Исследования действия токсинов *in vivo*. Ис-

следования на разных видах животных с различными схемами заражения дают противоречивые результаты в отношении вклада LT и ET в развитие заболевания. Некоторые работы показали, что не токсемия, а бактериальный сепсис является основной причиной смерти, вызванной инфекцией сибирской язвы [10]. Однако в других публикациях отмечали, что терапия антибиотиками на ранних стадиях развития заболевания, не останавливала дальнейшее патогенное действие токсинов. Фактически, попавший в клетки LT, может продолжать расщеплять свои субстраты в течение более чем одной недели после удаления из организма самой бактерии [6]. Кроме того, нет доказательств того, что заболевание может прогрессировать при отсутствии секреции возбудителем токсинов. Исследования, проведенные на многих видах животных, в которых *B. anthracis* вводили непосредственно в кровоток для вызывания сепсиса, показали, что токсины крайне важны даже на поздних стадиях развития заболевания. Инъекция мышам 106 вегетативных мутантных клеток *B. anthracis*, не продуцирующих LF, не приводила к заболеванию. Это также указывает на более важную роль LF в развитии инфекции [21]. Liu S. с соавторами (2010) в исследованиях, проведенных на кроликах продемонстрировали более чем 100-кратное увеличение LD50 при введении им мутантных штаммов *B. anthracis* с делециями генов, кодирующих LF и EF. Системное распространение и выживание вегетативных клеток требовало присутствия токсинов независимо от того, каким путем бактерии были введены в организм: ингаляционным или непосредственно в кровоток [23]. Levy H. с соавторами (2014) продемонстрировали обратное: в их исследовании введение в организм кроликов атоксигенного штамма *B. anthracis* привело к летальному исходу, что позволило сделать вывод о токсин-независимой гибели [19]. Важно подчеркнуть, что в этих и многих других исследованиях штаммы возбудителя, состояние здоровья животного, а также путь и доза вводимых бактерий могли существенно влиять на результаты. Необходимо учитывать, что токсины начинают секретироваться в течение нескольких минут после прорастания споры и оказывают свое влияние на всех стадиях развития инфекции. Данный эффект не был воспроизведен в экспериментальных моделях приведенных работ.

На сегодняшний день схема действия токсинов сибирской язвы выглядит следующим образом (Рис. 3).

Экзотоксины и капсула сибирской язвы долгое время считались единственными факторами вирулентности *B. anthracis*, но недавно были идентифицированы другие белки в качестве потенциальных детерминант патогенности. Большое количество белков, выделяемых данным возбудителем, позволяет предположить, что они также вносят свой вклад в развитие инфекции. Подробное обсуждение этих белков выходит за рамки данного обзора. Действие на восприимчивый организм каждого из этих антигенов еще только предстоит выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, достигнут значительный прогресс в понимании структуры, функций LT и ET, и их вклада в развитие инфекционного процесса. Однако многие важные вопросы механизмов действия токсинов на восприимчивый организм остаются противоречивыми и не до конца изученными. Таким образом, необходимы дальнейшие глубокие исследования в этой области для четкого понимания процессов патогенеза сибирской язвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова С.В. Получение эритроцитарного сибирезавязного антигена / С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, А.П. Родионов, Х.Н. Макаев // Ветеринарный врач. – 2019. – №2. – С. 22-25.
2. Иванова С.В. Применение эритроцитарного диагностического для оценки эффективности иммунопрофилактики сибирской язвы у крупного рогатого скота / С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, А.П. Родионов, Х.Н. Макаев // Ветеринария. – 2019. – №11. – С. 25-28.
3. Родионов А.П. Особенности природной очаговости сибирской язвы и экологии *Bacillus anthracis* / А.П. Родионов, Е.А. Артемьева, Л.А. Мельникова, М.А. Косарев, С.В. Иванова // Ветеринария сегодня. – 2021. – №2. – С. 151-158.
4. Родионов А.П. Перспективы применения токсина *Bacillus anthracis* в терапии онкологических заболеваний / А.П. Родионов, С.В. Иванова, Е.А. Артемьева, Л.А. Мельникова // Ветеринария сегодня. – 2022. – №4. – С. 375-381.
5. Родионов А.П. Современные представления о патогенезе сибирской язвы / А.П. Родионов, С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, В.В. Евстифеев // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2021. – №2. – С. 30-37.
6. Abrami L. Hijacking multivesicular bodies enables long-term and exosome-mediated long-distance action of anthrax toxin / L. Abrami, L. Brandi, M. Moayeri, M.J. Brown, B.A. Krantz et al. // Cell Rep. - 2013. - №5. - P. 986-96.
7. Abrami L. Membrane insertion of anthrax protective antigen and cytoplasmic delivery of lethal factor occur at different stages of the endocytic pathway / L. Abrami, M. Lindsay, R.G. Parton, S.H. Leppla, van der Goot FG // J. Cell Biol. - 2004. - №166. - P. 645-51.
8. Agrawal A. Impairment of dendritic cells and adaptive immunity by anthrax lethal toxin / A. Agrawal, J. Lingappa, S.H. Leppla, S. Agrawal, A. Jabbar et al. // Nature. - 2003. - №424. - P. 329-34.
9. Bradley K.A. Identification of the cellular receptor for anthrax toxin / K.A. Bradley, J. Mogridge, M. Mourez, R.J. Collier, J.A. Young // Nature. - 2001. - №414. - P. 225-29.
10. Coggeshall K.M. The sepsis model: an emerging hypothesis for the lethality of inhalation anthrax / K.M. Coggeshall, F. Lupu, J. Ballard, J.P. Metcalf, J.A. James et al. // J. Cell Mol. Med. - 2013. - №17. - P.914-20.
11. Cunningham K. Mapping the lethal factor and edema factor binding sites on oligomeric anthrax protective antigen / K. Cunningham, D.B. Lacy, J. Mogridge, R.J. Collier // PNAS. - 2002. - №99. - P. 7049-53.
12. D'Agnillo F. Anthrax lethal toxin downregulates claudin-5 expression in human endothelial tight junctions / F. D'Agnillo, M.C. Williams, M. Moayeri, J.M. Warfel // PLOS ONE. - 2013. - №8:e62576.
13. Firoved A.M. *Bacillus anthracis* edema toxin causes extensive tissue lesions and rapid lethality in mice / A.M. Firoved, G.F. Miller, M. Moayeri, R. Kakkar, Y. Shen et al. // Am. J. Pathol. - 2005. - №167. - P.1309-20.

14. Friebe S. The Ins and Outs of Anthrax Toxin / S. Friebe, F. G. van der Goot, J. Bürgi // *Toxins*. - 2016. - №8(3). - P.69.
15. Guo Q. Structural and kinetic analyses of the interaction of anthrax adenyl cyclase toxin with reaction products cAMP and pyrophosphate / Q. Guo, Y. Shen, N.L. Zhukovskaya, J. Florian, W.J. Tang // *J. Biol. Chem.* - 2004. - №279. - P. 29427-35
16. Hu H. Inactivation of *Bacillus anthracis* spores in murine primary macrophages / H. Hu, Q. Sa, T.M. Koehler, A.I. Aronson, D. Zhou // *Cell. Microbiol.* - 2006. - №8. - P.1634-42.
17. Kintzer A.F. The protective antigen component of anthrax toxin forms functional octameric complexes / A.F. Kintzer, K.L. Thoren, H.J. Sterling, K.C. Dong, G.K. Feld et al. // *J. Mol. Biol.* - 2009. - №392. - P.614-29.
18. Krantz B.A. A phenylalanine clamp catalyzes protein translocation through the anthrax toxin pore / B.A. Krantz, R.A. Melnyk, S. Zhang, S.J. Juris, D.B. Lacy et al. // *Science*. - 2005. - №309. - P. 777-81.
19. Levy H. Toxin-independent virulence of *Bacillus anthracis* in rabbits / H. Levy, I. Glinert, S. Weiss, A. Sittner, J. Schlomovitz et al. // *PLOS ONE*. -2014. - №9:e84947.
20. Liu S. Capillary morphogenesis protein2 is the major receptor mediating lethality of anthrax toxin in vivo / S. Liu, D. Crown, S. Miller-Randolph, M. Moayeri, H. Wang et al. // *PNAS*. - 2009. - №106. - P. 12424-29.
21. Liu S. Anthrax toxin targeting of myeloid cells through the CMG2 receptor is essential for establishment of *Bacillus anthracis* infections in mice / S. Liu, S. Miller-Randolph, D. Crown, M. Moayeri, I. Sastalla et al. // *Cell Host Microbe*. - 2010. - №8. - P. 455-62.
22. Liu S. Key tissue targets responsible for anthrax toxin-induced lethality / S. Liu, Y. Zhang, M. Moayeri, J. Liu, D. Crown et al. // *Nature*. - 2013. - №501. - P. 63-68.
23. Lovchik J.A. Expression of either lethal toxin or edema toxin by *Bacillus anthracis* is sufficient for virulence in a rabbit model of inhalational anthrax / J.A. Lovchik, M. Drysdale, T.M. Koehler, J.A. Hutt, C.R. Lyons // *Infect. Immun.* - 2012. - №80. - P. 2414-25.
24. Maize K.M. Anthrax toxin lethal factor domain 3 is highly mobile and responsive to ligand binding / K.M. Maize, E.K. Kurbanov, T. De La Mora-Rey, T.W. Geders, D.J. Hwang, M.A. Walters, R.L. Johnson, E.A. Amin, B.C. Finzel // *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*. - 2014. - №11. - P. 2813-2822.
25. Moayeri M. The heart is an early target of anthrax lethal toxin in mice: a protective role for neuronal nitric oxide synthase (nNOS) / M. Moayeri, D. Crown, D.W. Dorward, D. Gardner, J.M. Ward et al. // *PLOS Pathog.* - 2009. - №4:e1000456.
26. Moayeri M. Anthrax pathogenesis / M. Moayeri, S.H. Leppla, C. Vrentas, A.P. Pomerantsev, S. Liu // *Annual Review of Microbiology*. - 2015. - № 69. - P. 185-208.
27. Mogridge J. Involvement of domain 3 in oligomerization by the protective antigen moiety of anthrax toxin / J. Mogridge, M. Mourez, R.J. Collier // *J. Bacteriol.* - 2001. - №183. - P. 2111-16.
28. Pannifer A.D. Crystal structure of the anthrax lethal factor / A.D. Pannifer, T.Y. Wong, R. Schwarzenbacher, M. Renatus, C. Petosa et al. // *Nature*. - 2001. - №414. - P. 229-33.
29. Raymond B. Anthrax lethal toxin impairs IL-8 expression in epithelial cells through inhibition of histone H3 modification / B. Raymond, E. Batsche, F. Boutillon, Y.Z. Wu, D. Leduc et al. // *PLOS Pathog.* - 2009. - №5:e1000359.
30. Shen Y. Structure of anthrax edema factor-calmodulin-adenosine 5'-(α,β -methylene)-triphosphate complex reveals an alternative mode of ATP binding to the catalytic site / Y. Shen, Q. Guo, N.L. Zhukovskaya, C.L. Drum, A. Bohm, W.J. Tang // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2004. - №317. - P. 309-14.
31. Szarowicz S.E. *Bacillus anthracis* edema toxin impairs neutrophil actin-based motility / S.E. Szarowicz, R.L. During, W. Li, C.P. Quinn, W.J. Tang, F.S. Southwick // *Infect. Immun.* - 2009. - №77. - P. 2455-64.
32. Tang W.J. The adenyl cyclase activity of anthrax edema factor / W.J. Tang, Q. Guo // *Molecular aspects of medicine*. - 2009. - №30. - P. 423-430.
33. Tinsley E. Isolation of a minireplicon of the virulence plasmid pXO2 of *Bacillus anthracis* and characterization of the plasmid-encoded RepS replication protein / E. Tinsley, A. Naqvi, A. Bourgogne, T.M. Koehler, S.A. Khan // *J. Bacteriol.* - 2004. - №186. - P. 2717-23.
34. Xu L. Anthrax lethal toxin increases superoxide production in murine neutrophils via differential effects on MAPK signaling pathways / L. Xu, H. Fang, D.M. Frucht // *J. Immunol.* - 2008. - №180. - P. 4139-47.

BACILLUS ANTHRACIS TOXINS AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE

Alexander P. Rodionov, PhD of Veterinary Sciences

Svetlana V. Ivanova, PhD of Biological Sciences

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Russia

The review article presents the relevant results of comprehensive studies aimed at studying the toxins of *Bacillus anthracis*. The structural features of protective antigen, lethal and edematous factors are shown. The mechanism of translocation of a complex of toxins into the cytosol of the cell is presented. The orientation of the action of lethal and edema toxins on the cells of a susceptible organism and the mechanisms of their cytotoxicity are analyzed. The mechanisms of action of toxins in the early and systemic stages of infection are described. Issues have been identified regarding the interaction of toxins with target cells and their effects on various organs and tissues of the macroorganism, which require further in-depth studies.

Key words: *Bacillus anthracis*, anthrax, toxins, protective antigen, lethal factor, edema factor.

REFERENCES

1. Ivanova S.V. Preparation of erythrocyte anthrax antigen / S.V. Ivanova, L.A. Melnikova, A.P. Rodionov, Kh.N. Makaev // *Veterinary doctor*. - 2019. - No. 2. - pp. 22-25.
2. Ivanova S.V. The use of erythrocyte diagnosticum to assess the effectiveness of anthrax immunoprophylaxis in cattle / S.V. Ivanova, L.A. Melnikova, A.P. Rodionov, Kh.N. Makaev // *Veterinary medicine*. - 2019. - No. 11. - pp. 25-28.
3. Rodionov A.P. Features of natural focality of anthrax and ecology of *Bacillus anthracis* / A.P. Rodionov, E.A. Artemyeva, L.A. Melnikova, M.A. Kosarev, S.V. Ivanova // *Veterinary medicine today*. - 2021. - No. 2. - pp. 151-158.
4. Rodionov A.P. Prospects for the use of *Bacillus anthracis* toxin in the treatment of cancer / A.P. Rodionov, S.V. Ivanova, E.A. Artemyeva, L.A. Melnikova // *Veterinary medicine today*. - 2022. - No. 4. - pp. 375-381.
5. Rodionov A.P. Modern ideas about the patho- and immunogenesis of anthrax / A.P. Rodionov, S.V. Ivanova, L.A. Melnikova, V.V. Evstifeev // *Issues of legal regulation in veterinary medicine*. - 2021. - No. 2. - P. 30-37.
6. Abrami L. Hijacking multivesicular bodies enables long-term and exosome-mediated long-distance action of anthrax toxin / L. Abrami, L. Brandi, M. Moayeri, M.J. Brown, B.A. Krantz et al. // *Cell Rep.* - 2013. - №5. - P. 986-96.

7. Abrami L. Membrane insertion of anthrax protective antigen and cytoplasmic delivery of lethal factor occur at different stages of the endocytic pathway / L. Abrami, M. Lindsay, R.G. Parton, S.H. Leppla, van der Goot FG // *J. Cell Biol.* - 2004. - №166. - P. 645–51.
8. Agrawal A. Impairment of dendritic cells and adaptive immunity by anthrax lethal toxin / A. Agrawal, J. Lingappa, S.H. Leppla, S. Agrawal, A. Jabbar et al. // *Nature.* - 2003. - №424. - P. 329–34.
9. Bradley K.A. Identification of the cellular receptor for anthrax toxin / K.A. Bradley, J. Mogridge, M. Mourez, R.J. Collier, J.A. Young // *Nature.* - 2001. - №414. - P. 225–29.
10. Coggeshall K.M. The sepsis model: an emerging hypothesis for the lethality of inhalation anthrax / K.M. Coggeshall, F. Lupu, J. Ballard, J.P. Metcalf, J.A. James et al. // *J. Cell Mol. Med.* - 2013. - №17. - P.914–20.
11. Cunningham K. Mapping the lethal factor and edema factor binding sites on oligomeric anthrax protective antigen / K. Cunningham, D.B. Lacy, J. Mogridge, R.J. Collier // *PNAS.* - 2002. - №99. - P. 7049–53.
12. D'Agnillo F. Anthrax lethal toxin downregulates claudin-5 expression in human endothelial tight junctions / F. D'Agnillo, M.C. Williams, M. Moayeri, J.M. Warfel // *PLOS ONE.* - 2013. - №8:e62576.
13. Firoved A.M. Bacillus anthracis edema toxin causes extensive tissue lesions and rapid lethality in mice / A.M. Firoved, G.F. Miller, M. Moayeri, R. Kakkar, Y. Shen et al. // *Am. J. Pathol.* - 2005. - №167. - P.1309–20.
14. Friebe S. The Ins and Outs of Anthrax Toxin / S. Friebe, F. G. van der Goot, J. Bürgi // *Toxins.* - 2016. - №8(3). - P.69.
15. Guo Q. Structural and kinetic analyses of the interaction of anthrax adenyl cyclase toxin with reaction products cAMP and pyrophosphate / Q. Guo, Y. Shen, N.L. Zhukovskaya, J. Florian, W.J. Tang // *J. Biol. Chem.* - 2004. - №279. - P. 29427–35.
16. Hu H. Inactivation of Bacillus anthracis spores in murine primary macrophages / H. Hu, Q. Sa, T.M. Koehler, A.I. Aronson, D. Zhou // *Cell. Microbiol.* - 2006. - №8. - P.1634–42.
17. Kintzer A.F. The protective antigen component of anthrax toxin forms functional octameric complexes / A.F. Kintzer, K.L. Thoren, H.J. Sterling, K.C. Dong, G.K. Feld et al. // *J. Mol. Biol.* - 2009. - №392. - P.614–29.
18. Krantz B.A. A phenylalanine clamp catalyzes protein translocation through the anthrax toxin pore / B.A. Krantz, R.A. Melnyk, S. Zhang, S.J. Juris, D.B. Lacy et al. // *Science.* - 2005. - №309. - P. 777–81.
19. Levy H. Toxin-independent virulence of Bacillus anthracis in rabbits / H. Levy, I. Glinert, S. Weiss, A. Sittner, J. Schlomovitz et al. // *PLOS ONE.* - 2014. - №9:e84947.
20. Liu S. Capillary morphogenesis protein2 is the major receptor mediating lethality of anthrax toxin in vivo / S. Liu, D. Crown, S. Miller-Randolph, M. Moayeri, H. Wang et al. // *PNAS.* - 2009. - №106. - P. 12424–29.
21. Liu S. Anthrax toxin targeting of myeloid cells through the CMG2 receptor is essential for establishment of Bacillus anthracis infections in mice / S. Liu, S. Miller-Randolph, D. Crown, M. Moayeri, I. Sastalla et al. // *Cell Host Microbe.* - 2010. - №8. - P. 455–62.
22. Liu S. Key tissue targets responsible for anthrax toxin-induced lethality / S. Liu, Y. Zhang, M. Moayeri, J. Liu, D. Crown et al. // *Nature.* - 2013. - №501. - P. 63–68.
23. Lovchik J.A. Expression of either lethal toxin or edema toxin by Bacillus anthracis is sufficient for virulence in a rabbit model of inhalational anthrax / J.A. Lovchik, M. Drysdale, T.M. Koehler, J.A. Hutt, C.R. Lyons // *Infect. Immun.* - 2012. - №80. - P. 2414–25.
24. Maize K.M. Anthrax toxin lethal factor domain 3 is highly mobile and responsive to ligand binding / K.M. Maize, E.K. Kurbanov, T. De La Mora-Rey, T.W. Geders, D.J. Hwang, M.A. Walters, R.L. Johnson, E.A. Amin, B.C. Finzel // *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography.* - 2014. - №11. - P. 2813–2822.
25. Moayeri M. The heart is an early target of anthrax lethal toxin in mice: a protective role for neuronal nitric oxide synthase (nNOS) / M. Moayeri, D. Crown, D.W. Dorward, D. Gardner, J.M. Ward et al. // *PLOS Pathog.* - 2009. - №4:e1000456.
26. Moayeri M. Anthrax pathogenesis / M. Moayeri, S.H. Leppla, C. Vrentas, A.P. Pomerantsev, S. Liu // *Annual Review of Microbiology.* - 2015. - № 69. - P. 185–208.
27. Mogridge J. Involvement of domain 3 in oligomerization by the protective antigen moiety of anthrax toxin / J. Mogridge, M. Mourez, R.J. Collier // *J. Bacteriol.* - 2001. - №183. - P. 2111–16.
28. Pannifer A.D. Crystal structure of the anthrax lethal factor / A.D. Pannifer, T.Y. Wong, R. Schwarzenbacher, M. Renatus, C. Petosa et al. // *Nature.* - 2001. - №414. - P. 229–33.
29. Raymond B. Anthrax lethal toxin impairs IL-8 expression in epithelial cells through inhibition of histone H3 modification / B. Raymond, E. Batsche, F. Boutillon, Y.Z. Wu, D. Leduc et al. // *PLOS Pathog.* - 2009. - №5:e1000359.
30. Shen Y. Structure of anthrax edema factor–calmodulin–adenosine 5'-(α,β -methylene)-triphosphate complex reveals an alternative mode of ATP binding to the catalytic site / Y. Shen, Q. Guo, N.L. Zhukovskaya, C.L. Drum, A. Bohm, W.J. Tang // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2004. - №317. - P. 309–14.
31. Szarowicz S.E. Bacillus anthracis edema toxin impairs neutrophil actin-based motility / S.E. Szarowicz, R.L. During, W. Li, C.P. Quinn, W.J. Tang, F.S. Southwick // *Infect. Immun.* - 2009. - №77. - P. 2455–64.
32. Tang W.J. The adenyl cyclase activity of anthrax edema factor / W.J. Tang, Q. Guo // *Molecular aspects of medicine.* - 2009. - №30. - P. 423–430.
33. Tinsley E. Isolation of a minireplicon of the virulence plasmid pXO2 of Bacillus anthracis and characterization of the plasmid-encoded RepS replication protein / E. Tinsley, A. Naqvi, A. Bourgoigne, T.M. Koehler, S.A. Khan // *J. Bacteriol.* - 2004. - №186. - P. 2717–23.
34. Xu L. Anthrax lethal toxin increases superoxide production in murine neutrophils via differential effects on MAPK signaling pathways / L. Xu, H. Fang, D.M. Frucht // *J. Immunol.* - 2008. - №180. - P. 4139–47.

По заявкам ветспециалистов, граждан, юридических лиц проводим консультации, семинары по организационно-правовым вопросам, касающихся содержательного и текстового анализа нормативных правовых актов по ветеринарии, практики их использования в отношении планирования, организации, проведения, ветеринарных мероприятий при заразных и незаразных болезнях животных и птиц.

Консультации и семинары могут быть проведены на базе Санкт-Петербургского университета ветеринарной медицины или с выездом специалистов в любой субъект России.

**Тел/факс (812) 365-69-35, Моб. тел.: 8(911) 913-85-49,
e-mail: 3656935@gmail.com**