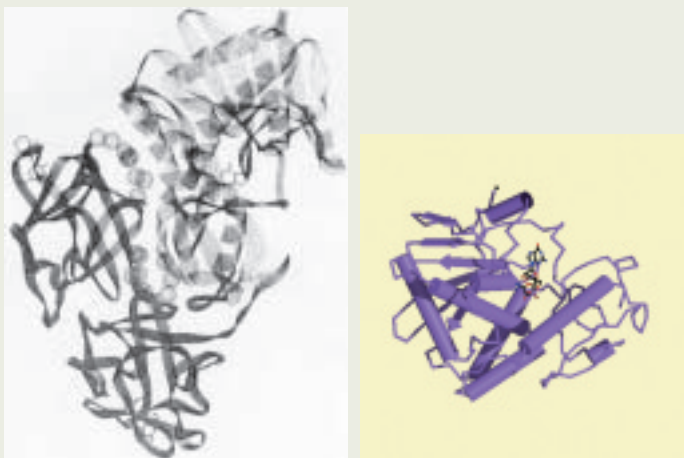


f.eks. hvede og kermesbær. Ricin virker ved irreversibel enzymatisk inaktivering af ribosomer, der er fuldkommen essentielle for cellers overlevelse - uden ribosomer kan cellen ikke syntetisere protein. For at proteiner som ricin er giftige for cellerne, skal de imidlertid ind i cellens cytosol. Det kræver, at den giftige proteindel er koblet til en anden proteindel, der kan binde sig til sukkerstoffer på celleoverfladen og få stoffet transporteret ind i cellen. Det »Ribosom-Inaktiverende Protein« (type 1 RIP) er altså ikke i stand til at forgifte cellen i sig selv. Består proteinet derimod både af en ribosom-inaktiverende monomer og en galactosid-bindende monomer, kan proteinet både komme ind i cellen og inaktivere dens ribosomer. Tilsammen kaldes denne dobbelt-monomer »type 2 RIP«. Hvede indeholder kun type 1 RIP, der er uskadeligt i sig selv, mens kristpalmen indeholder ricin, der er et type 2 RIP. Ricin er et af naturens mest cytotoxiske stoffer overhovedet. Et enkelt molekyle ricin kan inaktivere over 1500 ribosomer i minuttet, når det først er kommet ind i cellen.

Ricins molekylstruktur

Den ribosom-inaktiverende del af ricin, en N-glycosidase (32kDa, A-kæden), er koblet til det galactose/N-acetyl-galactosamin-bindende lektin (34 kDa, B-kæden) vha. en



Figur 2. Molekylstruktur af ricin. Proteinstrukturen til venstre viser både A-kæden (øverst) og B-kæden (nederst). A-kæden indeholder α -helices og β -sheets, og B-kæden er koblet hertil vha. en disulfidbro. I hver ende af B-kæden findes bindingssite for galactose (vist ved galactosemolekylerne). Proteinstrukturen til højre viser udelukkende A-kæden, med tydeligere angivelse af α -helices (»rør«) og β -sheets (»pile«).

disulfidbro (figur 2). A-kæden udgør et 267 aminosyrer langt globulært protein, med flere α -helices og flere β -sheets. B-kæden er foldet med form som en klokke og består af 262 aminosyrer. I hver ende findes et bindingssite for galactose med høj affinitet for glycoproteiner på celleoverflader. Ricin er i øvrigt et glycoprotein med mannoserige oligosaccharider. De har bl.a. betydning for stoffets binding til celletyper med receptorer for mannose. I plantecellerne syntetiseres ricin i det endoplasmatiske retikulum som et præpolypeptid, proricin, der fra starten indeholder både A- og B-kæden. I forbindelse med proteinets foldning indsættes disulfidbroen mellem kæderne. Fra Golgikomplekset frigives proricin i sekretoriske vesikler. Her sker den sidste enzymatiske modifikation af ricin, idet en endopeptidase kløver polypeptidkæden mellem A- og B-kæden, så de kun er forbundet via disulfidbroen. Først nu er ricin farmakologisk aktivt. Plantecellen beskytter på denne måde sig selv mod egenforgiftning, i fald proricin ved et uheld skulle slippe ud i cytosollen under syntese eller transport. Dyrer celler

er i øvrigt mere følsomme over for ricin end planteceller, mens bakterielle ribosomer generelt ikke påvirkes.

Det er som nævnt proteinets A-kæde, der er ansvarlig for den enzymatiske inaktivering af cellernes ribosomer. A-kæden binder sig til en specifik adenin på 28S rRNA. Adeninen indlejres mellem to tyrosinringe i ricins katalytiske kløft og depurineres derefter. Adeninen indgår i en RNA-sekvens i et hairpin-loop med sekvensen GAGA. Ændring i loopets nukleotidsekvens medfører, at ribosomet ikke længere kan syntetisere protein. Loopet er et sandsynligt genkendingssted for ricins binding til ribosomet, men ribosomets samlede konformation spiller også en rolle i ricins substratgenkendelse. Ricin er derfor ikke et rent nukleotidsekvensspecifikt enzym. Det er hypotesen, at A-kæden entrerer celler via receptormedieret endocytose, via B-kædens binding til celleoverfladen. Begge proteinets monomerer omkranses af cellemembranen og internaliseres i et endosom. Herfra kan ricin føres tilbage til celleoverfladen via exocytose, fusionere med lysosomer (hvorved ricin går til grunde), eller ricin føres via Golgiapparatet til det endoplasmatiske retikulum, hvor det udfører sin giftvirkning.

Ricin kan udnyttes positivt

Ricin er giftigt, ingen tvivl om det. Proteinets specifikke egenskaber kan imidlertid også udnyttes til menneskets fordel. Hvis A-kæden i ricin konjugeres til et tumorspecifikt antistof, kan ricins giftvirkning rettes direkte mod kræftceller. Ricin anvendes også inden for neurobiologien, idet stoffet er velegnet til selektiv destruktion af neuroner. Indføres ricin perifert i nervecellernes lange udløbere, fører cellens egne transport-systemer selv ricin til nervecellegemet, hvor nervecellens ribosomer er lokaliseret. Denne »suicide-transport« benyttes bl.a. til anatomisk kortlægning af neuroner samt til modellering af neurodegenerative sygdomme.

E-mail-adresse:

Karin Sørig Hougaard: ks@ami.dk

Kilder:

Arbejdsmiljøinstituttets hjemmeside har links til og beskrivelser af gode, gratis toksikologiske databaser på internettet: <http://www.ami.dk> > Links > Toksikologi.

Artiklen bygger primært på to artikler:

- Anonymous. Ricin toxin from castor bean plant. Cornell-Universitets website over giftige planter (<http://www.ansci.cornell.edu/plants/>) Herfra stammer figur 3.

- Corbett, S.L. Terror, murder, and medicine: the biological effects and abuses of ricin, a plant lectin isolated from *Ricinus communis*. Hjemmesiden for Valdosta State University, Georgia, USA (<http://chiron.valdosta.edu/rgoddard/biol4900/corbett/corbett.htm>). Herfra stammer figur 1 og 2.

Se også: Nielsen, H (1980) Eksotiske lægeplanter og trolldomsurter. Politikens Forlag A/S, København, www.CNN.com og www.ssi.dk.

Nyt om...

planeternes kemi

Astronomen Donald B. Campbell og hans kolleger ved Cornell University har udført observationer af Saturns måner og opdaget refleksioner, der må opfattes som stammende fra søer af flydende carbonhydrider.

Bos

ELIZABETH WILSON 2003: Planetary Chemistry. Giant moon's surface appears to be dotted with liquid hydrocarbon lakes. *Chemical & Engineering News*. 6. oktober: 11