

Ricin og gamle paraplyer

Der pågår en omfattende indsats med at forebygge helbredseffekter af farlige kemikalier i arbejdsmiljøet. Der findes imidlertid erhverv og samfundspositioner, hvor risikoen for giftmord ikke er ubetydelig.....

Af Karin Sørig Hougaard og Søren Thor Larsen, Afdeling for kemisk arbejdsmiljø, Arbejdsmiljøinstituttet

D. 11. september 1978 forlod den bulgarske samfundskritiker Georgi Markov sin arbejdsplads hos BBC i London for at tage hjem. Han spadserede først over Waterloobroen og ventede dernæst som sædvanlig på bussen. Pludselig mærkede han et stik i låret. Han fortalte senere, at lige efter havde en mand med ikke-engelsk accent mumlet en undskyldning og samlet sin paraply op – den havde han tabt ved sammenstødet. Paraplyen var specialfremstillet – spidsen virkede som en kanyle, der indsatte en lille pille med giftstof under Markovs hud. Hjemme fik han høj feber – fire dage senere døde han. »Paraplymordet«

kan have været et samarbejde mellem KGB og det hemmelige politi i Bulgarien, men Scotland Yard har aldrig afsluttet sagen.

Et potent giftstof uden modgift

Fremmedlegemet i Markovs ben var en lille metal kapsel med små huller, med en diameter på blot 1,5 mm.



Figur 1. *Ricinus communis* – kristpalme, amerikansk olieplante (engelsk: Castor bean), medlem af vortemælkfamilien (*Euphorbiaceae*). Planten stammer oprindeligt fra tropisk Afrika, men er i dag udbredt over en stor del af kloden, bl.a. fordi det er en smuk haveplante. Kristpalme kan blive op til 13 meter i troperne, men bliver mindre og mere urteagtig, jo koldere klimaet er. I tempererede egne overlever den kun som en etårig urt i sommerperioden. Bladene er store, grønne til røde, håndsnittede. Blomsterne sidder i klaser, og frugten er en valnøddestor kapsel, der slynger sine tre frø ud, når de er modne. Frøene er ovale, grå til brunlige og smukt marmorerede. Planten vokser meget hurtigt – så hurtigt, at den af mange kristne opfattes som profeten Jonas' redning, da den på én nat voksede op, og med sine store blade kunne beskytte mod den brændende ørkensol (Jonas Bog, 4. Kap, v. 6-10). Plantens frø bruges bl.a. til fremstilling af halskæder eller til udvinding af amerikansk olie. (Træsnittet af kristpalmen er fra år 1550 (Nielsen 1980). Foto af frø stammer fra Corbett).

Perforationerne tillod indholdet at lække ud i Markovs krop. Heldigvis var der stadig rester af giften i kapslen, for ellers ville dødsårsagen have været meget svær at fastslå. Analysen af resterne viste, at der var tale om giftstoffet ricin, der stammer fra planten *Ricinus communis*, kristpalme (figur 1). Risikoen

for at dø af en akut forgiftning afhænger sædvanligvis af dosis. Ricin er et ekstremt potent giftstof. Så lidt som ét til få milligram ricin er forbundet med en dødelighed på næsten 100%, og der findes ingen modgift. Ricin blev anvendt i flere andre attentatforsøg under den kolde krig, og der er arbejdet på stoffets anvendelse som kemisk våben. Tilføj at stoffet kan udvindes af en relativt let tilgængelig plante, og beskrivelsen passer på et potentielt terrorredskab! Opfattelsen har desværre hold i virkeligheden – det hvide pulver, der blev fundet spredt i den amerikanske kongres i for nogle måneder siden, har vist sig at være ricin.

Frygt og afsky over for produkter fra kristpalmen er i øvrigt ikke noget nyt. Tidligere generationers afsky var imidlertid ikke rettet mod ricin, men mod amerikansk olie, hvis afskyvækkende kvaliteter omfatter både en meget grim smag og en stærkt afførende virkning. Frø fra kristpalmen (figur 1) består således af ca. 50% olie, mens ricin udgør 0,2-1%. Frøene indeholder desuden et potent hæmagglutinin samt et potent hud- og luftvejsallergen, der kan være problematisk i arbejdsmiljøssammenhæng. Så lidt som 3-8 frø kan være dødbringende for voksne, mens ét til få frø kan være dødeligt for børn. Hvis frøene sluges hele, og frøskappen i øvrigt er ubeskadiget, vil frøene passere ubeskadigede gennem mave-tarmkanalen uden at udøve større skade.

Symptomer

Plantens dødbringende egenskaber skyldes det cytotoxiske protein ricin. Det er allerede beskrevet, at ricin kan injiceres i kroppen, men derudover kan ricin optages via lungerne eller fra mave-tarmkanalen. Symptomerne afhænger lidt af optagelsesvejen. Efter inhalation udvikles feber, trykken for brystet, hoste, åndenød, kvalme og ledsmerter. Inden for to-tre døgn forværres tilstanden til en livstruende påvirkning af åndedrættet. Ved indtagelse af ricin via føden udvikles kvalme, opkast, mavesmerter, blodig diarré, nedsat urinproduktion, dehydrering og kollaps. Hvis patienten overlever i mere end tre døgn, klinger sygdommen som regel af. Da der ikke findes en modgift til ricin, er behandlingen rettet mod at mindske optag af stoffet og lindre symptomerne, dvs. skylning af mave-tarmkanalen, ilt, mekanisk ventilation, væsketerapi og blodtransfusioner.

Forgiftning af cellen

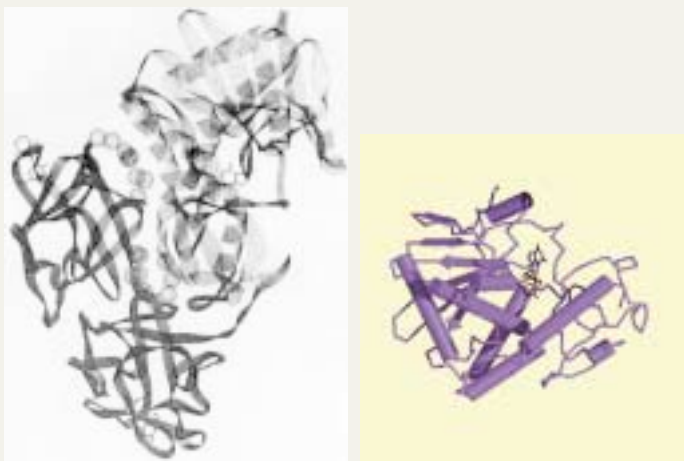
Ricin tilhører en lille familie af proteiner, hvis fællesnævner er evnen til at inaktivere ribosomer på en speciel måde. Ricinlignende proteiner er også isoleret fra andre planter, ▶

4916 3388
CLAUSDAMM
Udstyr til:
 ✱ steril produktion
 ✱ bioteknologi
 ✱ forskning
www.clausdam.dk

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 bindingsite 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. Dyraceller

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 udøver 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 nervecellelegemet, 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 trolddomsurter. 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