

# Struktura i właściwości biologiczne rycyny – toksycznego białka rącznika pospolitego

## STRESZCZENIE

Rycyna to heterodimerskie białko składające się z podjednostek A i B, wytwarzane w nasionach rośliny rącznika pospolitego (*Ricinus communis* L.). Jej duże ilości gromadzone są w produktach ubocznych, powstających podczas procesu ekstrakcji oleju rycynowego, szeroko stosowanego w przemyśle kosmetycznym i farmaceutycznym. Rycyna jest jedną z najsilniejszych trucizn. Toksyczne działanie spowodowane jest jej zdolnością do hamowania syntezy białka, a poziom toksyczności zależy zarówno od dawki, jak i drogi narażenia. Wyróżnia się trzy główne drogi zatrucia rycyną: pokarmową, parenteralną (iniekcyjną) bądź wziewną (inhalacyjną). Objawy kliniczne zatrucia zależą od drogi ekspozycji. Toksyna wywołuje najczęściej stany zapalne organizmu, zmiany krwotoczne układu pokarmowego, martwicę kanalików nerkowych, hipoglikemię, niekardiogeny obrzęk płuc bądź rozlane martwicze zapalenie płuc. Specyficzny mechanizm toksycznego działania rycyny budzi jednak zainteresowanie pod kątem ewentualnego wykorzystania go w terapiach niektórych chorób. Rycyna jest jednym z pierwszych przykładów toksyny, która w połączeniu z monoklonalnymi przeciwciałami może być wykorzystana w leczeniu nowotworów. W niniejszym artykule omówiono strukturę rycyny, mechanizm jej syntezy oraz opisano aktywność biologiczną tego białka.

## WPROWADZENIE

Rycyna zaliczana jest do grupy najsilniejszych znanych toksyn białkowych pochodzenia roślinnego. Syntetyzowana jest przez rącznik pospolity (*Ricinus communis* L.), a największe jej stężenie występuje we wnętrzu nasion – od 1 do 5% ich masy [1,2]. Odkrycia toksycznego białka w nasionach *Ricinus communis* dokonał w 1888 roku Peter Hermann Stillmark, pracujący na Uniwersytecie w Tartu. Przeprowadził on test na erytrocytach, który wykazał ich aglutynację pod wpływem ekstraktu z nasion rącznika. To toksyczne białko Stillmark nazwał „rycyną”. W chwili obecnej wiadomo jednak, iż za aglutynację czerwonych krwinek odpowiadała inna toksyna białkowa nasion rącznika – aglutynina RCA (ang. *Ricinus communis agglutinin*). Rycyna wykazuje bowiem silne działanie cytotoksyczne z uwagi na właściwości enzymatyczne RNA-glikozydazy, ale jest słabą hemaglutyniną. Z kolei aglutynina RCA jest słabą cytotoksyną, natomiast ma wysoką zdolność do aglutynacji erytrocytów [3].

Proces izolacji rycyny z nasion rącznika bazuje na ekstrakcji rozpuszczalnikami organicznymi i został szczegółowo opisany i objęty patentem (US3060165 A - Patent preparation of toxic ricin Harry L. Craig 1962). Z uwagi na stosunkowo prostą, tanią i szybką metodę produkcji i izolacji rycyny, jej dostępność w całej szerokości geograficznej oraz wysoką toksyczność ( $LD_{50}$  najniższe dla drogi inhalacyjnej), istnieją obawy wykorzystania jej w bioterroryzmie. Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom USA (ang. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) zalicza rycynę do grupy B (wśród trzech kategorii czynników biologicznych, które mogą być potencjalnie wykorzystane jako broń biologiczna), czyli substancji o umiarkowanym znaczeniu bioterrorystycznym, których posiadanie, obrót i wykorzystanie podlega krajowym i międzynarodowym regulacjom [4,5].

## STRUKTURA RYCINY

Rycyna należy do grupy białek inaktywujących rybosomy (ang. *ribosome inactivating proteins*, RIPs) i jest zaliczana do RIPs typu 2 – białek będących dimerami, które oprócz łańcucha A inaktywującego rybosomy (obecnego w RIPs typu 1) posiadają łańcuch B, niezbędny do związania się z komórką i przetransportowania toksyny do wnętrza komórek. Istnieją różne izoformy rycyny m.in. rycyna D, E. Wszystkie z form rycyny posiadają podobną strukturę – są heterodimerskimi glikoproteinami, zawierającymi mannozę [6,7].

Cząsteczka toksyny to globularne białko o masie 66 kDa, składające się z dwóch podjednostek połączonych mostkiem disulfidowym: łańcucha A o masie

dr inż. Jolanta Małajowicz<sup>1</sup>✉,

mgr inż. Sabina Kuśmirek<sup>2</sup>

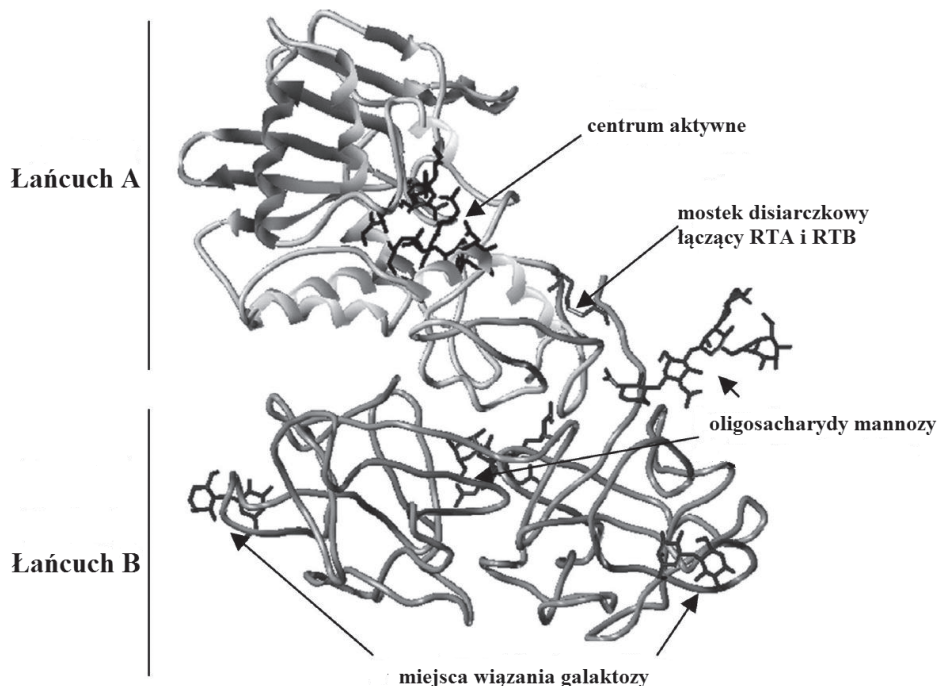
<sup>1</sup>Zakład Chemii Organicznej i Chemii Żywności, Katedra Chemii, Wydział Nauk o Żywności, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie ul. Nowoursynowska 159C 02-776 Warszawa, tel. (22) 593 76 18  
<sup>2</sup>Mosso Kewpie Poland Sp. z o.o., Raszyn

✉ autor korespondujący: jolanta\_malajowicz@sggw.pl

[https://doi.org/10.18388/pb.2019\\_249](https://doi.org/10.18388/pb.2019_249)

**Słowa kluczowe:** rycyna, toksyna, rącznik pospolity, olej rycynowy

**Wykaz skrótów:** RCA (ang. *Ricinus communis agglutinin*) – aglutynina rącznika pospolitego, RIPs (ang. *ribosome inactivating proteins*) – białka inaktywujące rybosomy, ER – retikulum endoplazmatyczne, GvHD (ang. *graft versus host disease*) – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, VLS (ang. *vascular leaks syndrome*) – zespół przeziakania naczyńniowego.



Rycina 1. Model strukturalny cząsteczki rycyny.

32 kDa (Ryc. 1) oraz łańcucha B o masie 34 kDa. Łańcuch B jest lektyną wiążącą się z galaktozą i *N*-acetylogalaktozaminą, obecnymi na powierzchni komórek [1,8,9]. W składzie aminokwasowym rycyny przeważa kwas glutaminowy, leucyna z izoleucyną oraz arginina, które łącznie stanowią blisko 50% wszystkich aminokwasów [10].

Łańcuch A rycyny, nazywany też RTA (ang. *ricin toxin A chain*) jest globularnym polipeptydem składającym się z 267 reszt aminokwasowych. W swojej strukturze posiada 8  $\alpha$ -helis i 8 struktur  $\beta$ -kartki [11]. Za aktywność enzymatyczną rycyny odpowiadają reszty aminokwasów: kwasu glutaminowego Glu177 i argininy Arg180, które budują centrum aktywne oraz Tyr80, Tyr123, Trp211, położone w pobliżu centrum aktywnego [6]. Łańcuch A tworzą trzy funkcjonalne elementy strukturalne, które odpowiadają kolejno resztom aminokwasowym: 1-117, 118-210 oraz 211-267. W strukturze elementu pierwszego przeważa 5 form  $\beta$ -kartki zakończonych motywem pętla-helisa-pętla [12]. Struktury  $\beta$ -kartki razem z 2 helisami A i B tworzą podstawę cząsteczki. W strukturze drugiej, zawierającej fragment łańcucha polipeptydowego bogatego w argininę, dominuje 5  $\alpha$ -helis. Struktura trzecia jest przytwierdzona do helisy A. Ponadto współdziała z łańcuchem B, jest z nim połączona mostkiem disiarczkowym pomiędzy resztami cysteiny Cys259 z RTA oraz Cys4 z łańcucha B [11,12]. Łańcuch B toksyny (ang. *ricin toxin B chain*, RTB) składa się z 262 reszt aminokwasowych. Tworzą go dwa elementy o identycznej strukturze: pierwszy składa się z reszt aminokwasów 1-135, drugi - 136-262. Oba elementy strukturalne w łańcuchu B są homologiczne, powstały przez duplikację genów. Każdy z nich tworzą 4

subdomeny, na które składają się 3 homologiczne jednostki:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , zawierające po około 40 reszt aminokwasowych oraz jednostka  $\lambda$ , zawierająca 17 reszt i stanowiąca peptyd łączący. Spośród ośmiu subdomen w RTB, jedynie dwie (1 $\alpha$  i 2 $\beta$ ) wykazują zdolność wiązania niektórych węglowodanów występujących na powierzchni komórek, za pośrednictwem wiązań wodorowych. Podjednostka 1 $\alpha$  wiąże się jedynie z galaktozą, natomiast 2 $\gamma$  może wiązać się zarówno z galaktozą, jak i *N*-acetylogalaktozaminą. W subdomenie 1 $\alpha$  kluczową rolę odgrywają reszty Asp22, Val23, Arg24, zaś w 2 $\gamma$  reszty Asp234, Val235, Arg236 [8,11,12].

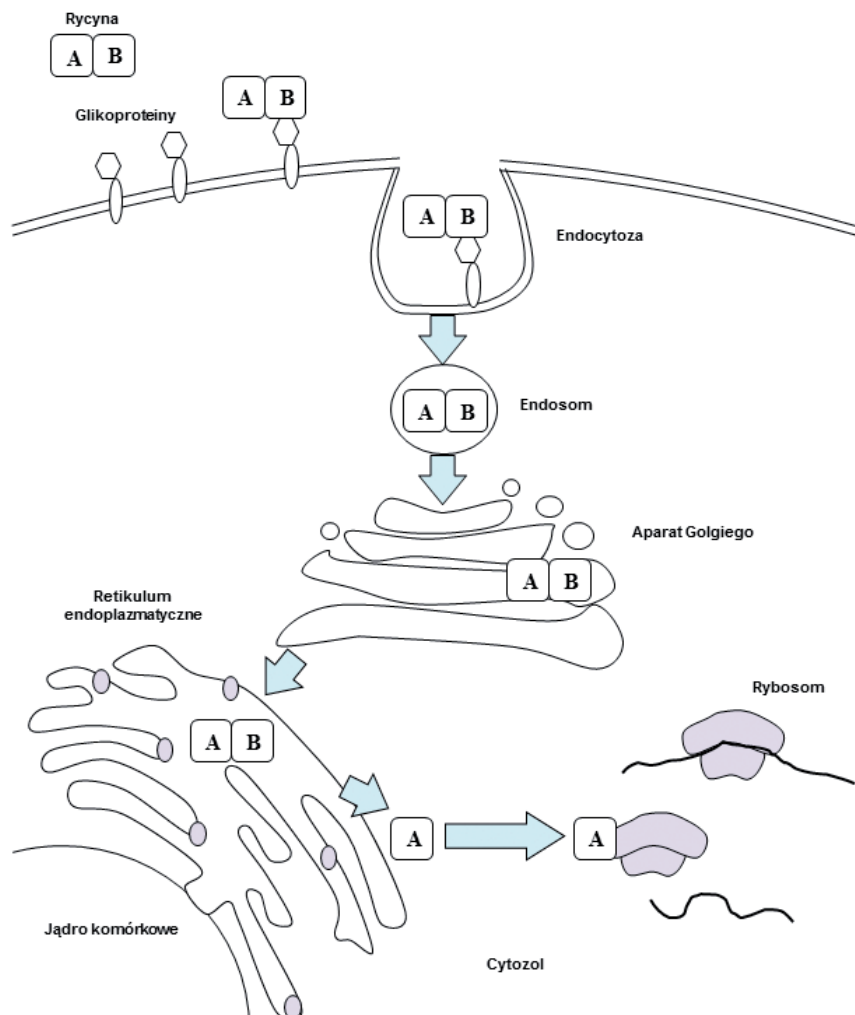
### BIOSYNTeza RYCYNY

Biosynteza rycyny zachodzi w komórkach bielma dojrzewających nasion rącznika pospolitego. Już po 28 dniach po zapyleniu kwiatów rycyna jest identyfikowana w rozwijających się nasionach. Podczas kiełkowania i rozwoju siewek, do szóstego dnia po wysunięciu korzonka zarodkowego, rycyna jest wykrywana wyłącznie w bielmie. W późniejszym okresie rozwoju rośliny nie stwierdza się jej zawartości, prawdopodobnie ze względu na hydrolityczny rozpad w ciągu kilku pierwszych dni od rozpoczęcia procesu kiełkowania [11,13,14].

Przyjmuje się, iż początkowym etapem biosyntezy toksyny w nasionach rącznika jest synteza preprolipeptydu kodowanego przez mRNA. To preprobiałko zawiera sekwencje łańcucha A i B rycyny. Łańcuch polipeptydowy preprorycyny składa się z 576 reszt aminokwasowych. Pierwsze 35 reszt zawiera sekwencję sygnałową *N*-końca oraz propeptyd, który nie jest później obecny w dojrzałym białku. Kolejne 267 reszt aminokwasowych to sekwencja łańcucha A toksyny, która jest połączona peptydem łączącym (o długości 12 reszt) z sekwencją łańcucha B, obejmującą 262 reszty [13].

Preprorycyna, dzięki sekwencji sygnałowej jest kierowana przez błonę retikulum endoplazmatycznego (ER) do jego światła, gdzie kolejno jest odłączana, najprawdopodobniej po reszcie seryny Ser22. Translokacji przez błonę ER towarzyszą trzy główne modyfikacje. Po pierwsze, *N*-terminalna sekwencja sygnałowa jest kotranslacyjnie cięta przez luminalną peptydazę sygnałową ER. Po drugie, prorycyna ulega *N*-glikozylacji w czterech miejscach – dwóch odpowiednio w sekwencji RTA i RTB. Po trzecie, izomeraza disiarczkowa białka katalizuje tworzenie pięciu wiązań disiarczkowych [13]. Cztery z nich znajdują się w obrębie łańcucha B, ostatni zaś łączy jego *N*-koniec z *C*-końcem łańcucha A. Po glikozylacji, utworzeniu wiązań dwusiarczkowych i





Rycina 3. Schemat transportu rycyny do wnętrza komórek eukariotycznych na drodze endocytozy.

rycyny jest znacznie większa w stosunku do rybosomów zwierzęcych [1,18,19].

### WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE RYCINY

Wysoka toksyczność rycyny względem komórek eukariotycznych, związana z wyżej wspomnianym mechanizmem mogącym obejmować inaktywację rybosomów, zaburzenie równowagi wapniowej i magnezowej, uwalnianie cytokin, ostre reakcje fazowe czy stres oksydacyjny i prowadzącym do apoptozy, a ostatecznie lizy komórek klasyfikuje tę toksynę w grupie najgroźniejszych trucizn [7]. W cytotoksyczności rycyny kluczową rolę odgrywa region zawierający wysoce hydrofobowy fragment zbudowany z 12 reszt aminokwasowych, położony między Val245 a Val256, usytuowany na C-terminalnym końcu podjednostki A rycyny. Istotna jest zwłaszcza prolina położona w pozycji 250 (P250). W holotoksynie rycyny region ten jest ukryty w głębi struktury i pozostaje niedostępny dla wszelkich oddziaływań międzybiałkowych. Po redukcji rycyny w ER fragment ten zostaje wyeksponowany i może swobodnie uczestniczyć w oddziaływaniach z innymi białkami [15].

Poziom toksyczności rycyny zależy od szeregu czynników, w tym m. in. od wielkości przyjętej dawki, drogi nara-

żenia (inhalacja, spożycie, podanie domięśniowe, kontakt skórny z toksyną) oraz gatunku organizmu narażonego na ekspozycję [20]. Droga ekspozycji ma istotne znaczenie w poziomie dawki śmiertelnej. Najmniej toksyczne działanie występuje przy spożyciu toksyny. Przypuszcza się, iż wynika to ze słabego wchłaniania rycyny z przewodu oraz aktywności enzymów układu pokarmowego, które w pewnym stopniu przyczyniają się do rozkładu toksyny [1,4]. Przykładowo, w przypadku myszy wartość LD50 (ang. *lethal dose*) przy spożyciu to 20 mg/kg masy ciała, przy podaniu dożylnym to 24 µg/kg m. c., zaś przy inhalacji to jedynie 3-5 µg/kg m. c. [4,20].

Przyjęcie rycyny wraz z pokarmem objawia się zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, powoduje krwawienie z nabłonka przewodu pokarmowego (GI), może prowadzić do martwicy wątroby, nerek i śledziony. Po spożyciu nasion rącznika pospolitego występują nudności, wymioty, niekiedy krwawe biegunki, dreszcze. W przypadku ostrzejszego przebiegu intoksykacji pojawiają się drgawki, niedociśnienie, przyspieszona akcja serca, a około 6% przypadków kończy się śmiercią po okresie od 6 do 8 dni od spożycia nasion [20,21,22]. Przypuszcza się również, iż zatrucie pokarmowe rycyną może wystąpić także u konsumentów mięsa pochodzącego od zwierząt, które spożyły roślinę rącznika, lub którym

wraz z paszą toksyna ta została podana. Na podstawie dotychczasowych przypadków zatruc oszacowano, że dawkę letalną dla ludzi stanowi od 1 do 20 mg rycyny przyjętej na 1 kg m. c. [23,24].

Ekspozycja inhalacyjna na rycynę w przypadku ludzi nie została dotychczas udokumentowana. Wyniki badań przeprowadzonych pod tym kątem na zwierzętach były zbieżne z symptomami obserwowanymi po podaniu domięśniowym [4]. Przypuszcza się, iż wchłanianie rycyny drogą oddechową objawia się w bardzo krótkim czasie, 4-8 godzin, niewydolnością oddechową, uciskiem w klatce piersiowej, mdłościami, dusznością, kaszlem, gorączką. Po tych symptomach następuje wzmożona potliwość, obrzęk płuc, niedociśnienie, które ostatecznie prowadzi do zapaści krążeniowej. W zależności od wchłoniętej dawki, zgon może nastąpić od 36 do 72 godzin po inhalacji [25].

Podskórna aplikacja rycyny wywołuje natomiast stany zapalne oraz obrzęk, silny ból w miejscu wstrzyknięcia, skurcze mięśni, może też przyczyniać się do miejscowej martwicy mięśni, okolicznych węzłów chłonnych oraz komórek limfoidalnych [23,24].

Z uwagi na wysoką toksycznosc rycyny istnieje duza obawa dotyczaca mozliwosci wykorzystania tego bialka jako bronii biologicznej w atakach terrorystycznych. Sprzyja temu, obok duzej toksycznosci, niezaleznie od zastosowanej drogi ekspozycji, takze wysoka stabilnosc rycyny i jej dostepnosc – przy rocznej swiatowej produkcji nasion rącznika wynoszacej ponad 1,9 miliona ton (dane z 2014 roku) i zawartosci w nich do 5% masowych rycyny, jej ilosc moze siegac nawet 97 000 ton [2,23]. Nalezy pamietac o tym, iz rycyną można skazic zarowno zywość, jak i wode (toksyna dobrze rozpuszcza sie w wodzie).

Wykorzystanie rycyny jako bronii biologicznej testowane bylo juz podczas I Wojny Swiatowej. W okresie II Wojny Swiatowej rycyna zostala wyprodukowana i wykorzystana do skonstruowania tzw. „bomb W”, ktore jednak nigdy nie zostaly uzyte przez brytyjskie oraz amerykanskie wojsko [2,4,6]. Od tamtego czasu odnotowuje sie incydentalne przypadki stosowania oraz proby produkcji rycyny w formie bronii biologicznej, zarowno przez grupy przestepcze, jak i osoby prywatne. Glosnym przypadkiem wykorzystania rycyny jako bronii biologicznej bylo zabojstwo polityczne bulgarskiego dysydenta Georgi Markova. Zdarzenie miało miejsce w Londynie w roku 1978, rycyna zostala podana poprzez wstrzykniecie pod skore za pomoca koncowki parasola, w ktorej umieszczono platynowa kapsulke [6]. Kilukrotnie przypadki wykrywania rycyny w listach adresowanych do urzednikow państwowych odnotowywano takze w ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii [4,26]. Inne znaczące incydenty z zastosowaniem rycyny zebrano w tabeli 1.

Obecnie nie ma w sprzedazy handlowego antidotum na rycynę. Badania nad szczepionka przeciwko toksynie trwaly od 2001 do 2009 roku. W chwili obecnej szczepionka przeciw rycynie, ktora zawiera toksynę inaktywowana formalina (czyli toksoid) przeszla faze badan przedklinicznych i ma status Investigational New Drug. Druga szczepionka, w ktorej sklad wchodzi deglikozylowana podjednostka A, znajduje sie na razie w fazy badan przedklinicznych [27]. Liczne badania naukowe na myszach wskazuja, iz podawanie preparatow przeciwiacal antyrycynowych, skladowanych sie z przeciwiacal poliklonalnych lub monoklonalnych, moze zapewnic wysokie wspolczynniki przezycia dla organizmow zatrutych rycyną [28-31].

Poznanie dokladnych mechanizmow transportu rycyny w komorce oraz jej toksycznego dzialania jest niezwykle istotne nie tylko z uwagi na opracowanie skutecznej metody inaktywacji rycyny, ale rowniez z punktu widzenia mozliwosci jej zastosowan terapeutycznych w medycynie.

Wyniki licznych prac badawczych wskazaly na mozliwosc wykorzystania rycyny w produkcji efektywnie dzialajacych immunotoksyn, wykorzystywanych w terapiach anty-nowotworowych (m.in. w procesie leczenia bialaczki, ziarnicy zlosliwej) [32,33]. Immunotoksyny zbudowane sa z przeciwiacala monoklonalnego lub jego czesci sprzeczono z cala toksyną bądż tez jej fragmentem, bardzo czesto RTA. Takie polaczenie zapewnia silne toksyczne dzialanie antynowotworowe (zalezne od toksyny) oraz specyficzność

dzialania uwarunkowana doborom odpowiedniego przeciwiacala, okreslonego dla danego antygenu powierzchni komórki nowotworowej. Uwaza sie, iz RTA moze dzialac duzo bardziej toksycznie na komórki nowotworowe niz na komórki zdrowe. Niestety, pomimo duzych nadziei i oczekiwani zwiazanych z produkcją immunotoksyn zawierajacych rycynę i inne podobnie dzialajace toksyny, na chwile obecną nie sa one masowo wykorzystywane. Wynika to m. in. z wystepowania tzw. zespolu przesiakania naczyniowego (ang. *vascular leaks syndrome*, VLS). Charakteryzuje sie on zwiększona przepuszczalnoscia naczyń spowodowana uszkodzeniem i smiercia komorek srodblonka. Za efekt ten odpowiadaja bezposrednio toksyny, w tym rycyna. Nie wiadomo jednak, czy proces ten zwiazany jest bezposrednio z zahamowaniem syntezy bialek wywolany przez rycynę, czy tez raczej z indukcia procesu apoptozy. Stad tez uwaza sie, iz w sklad immunotoksyn nowej generacji powinna wchodzic znacznie mniej toksyczna forma RTA. Interesujace pod tym katem wydaja sie badania prowadzone przez zespol Slominskiej-Wojewodzkiej nad mutacja rycyny w rejonie hydrofobowym RTA (P250) obnizajaca cytotoxycznosc (przy zachowaniu pelnych wlasciwosci katalitycznych). Mutacja tego miejsca polega na zastapieniu prolina przez adenine (P250A) [34].

Duze nadzieje poklada sie takze w wykorzystaniu wyzej wspomnianych immunotoksyn przy przeszczepach szpiku kostnego, w procesie niszczenia komorek limfocytow T od dawcow zgodnych tkankowo *in vitro*, przez co zmniejszylo by sie ryzyko odrzucenia przeszczepu i wyeliminowalo chorebe typu „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD). Uwaza sie takze, iz rycynę można wykorzystac w walce z utajonym wirusem opryszczki pospolitej *Herpes simplex* czy leczeniu AIDS [24,33]. Prowadzone sa rowniez prace nad terapia celowana, z udzialem lektyn jako nošnikow substancji leczniczych i radioizotopow [35].

Oprócz zastosowan w medycynie rozpatrywana jest takze mozliwosc wykorzystania rycyny w produkcji biopestycydow. Toksyczne dzialanie rycyny zawartej w rączniku pospolitym odnotowano m. in. w przypadku mszyc, u ktorych juz po 24 godzinach zerowania zahamowane zostaly procesy zyciowe. Rowniez w latwy sposob, przy udziale 2% wodnego roztworu rycyny, zwalczana byc moze omacnica prosowianka – jeden z najgroźniejszych szkodnikow kukurydzy [24].

## PIŚMIENNICTWO

1. Franz DR, Jaax NK (1997) Ricin toxin. W: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR (red) Medical aspects of chemical and biological warfare. TMM Publications, Washington, DC, USA, 631-642
2. Spivak L, Hendrickson RG (2005) Ricin. Crit Care Clin 21: 815-824
3. Lin TT, Li SL (1980) Purification and physicochemical properties of ricins and agglutinins from *Ricinus communis*. Eur J Biochem 105: 453-459
4. Roxas-Duncan VI, Smith LA (2012) Of beans and beads: ricin and abrin in bioterrorism and biocrime. J Bioterr Biodef S7:002
5. Bozza WP, Tolleson WH, Rosado LAR, Zhang B (2015) Ricin detection: Tracking active toxin. Biotechnol Adv 33: 117-123
6. Olsnes S (2004) The history of ricin, abrin and related toxins. Toxicol 44: 361-370

7. Sehgal P, Khan M, Kumar O, Vijayaraghan R (2010) Purification, characterization and toxicity profile of ricin isoforms from castor beans. *Food Chem Toxicol* 48: 3171-3176
8. Frigerio L, Roberts LM (1998) The enemy within: ricin and plant cells. *J Ex Bot* 49: 1473-1480
9. Moshiria M, Etemadband L, Balali-Moodc M (2014) Ricin: A Review. *Toxinology* 1-15
10. Friedman M, Rasooly R (2013) Review of the inhibition of biological activities of food-related selected toxins by natural compounds. *Toxins* 5: 743-775
11. Lord JM, Roberts LM, Robertus JD (1994) Ricin: structure, mode of action, and some current applications. *FASEB J* 8: 201-208
12. O'Hara JM, Yermakova A, Mantis NJ (2012) Immunity to ricin: fundamental insights into toxin-antibody interactions. *Curr Top Microbiol Immunol* 357: 209-241
13. Lord JM, Spooner RA (2011) Ricin trafficking in plant and mammalian cells. *Toxins* 3: 787-801
14. Severino LS, Auld DL, Baldanzi M, Cândido MJD, Chen G, Crosby W, Tan D, He X, Lakshamma P, Lavanya C, Machado OLT, Mielke T, Milani M, Miller TD, Morris JB, Morse SA, Navas AA, Soares DJ, Sofiatti V, Wang ML, Zanotto MD, Zieler H (2012) A review on the challenges for increased production of castor. *Agron J* 104: 853-880
15. Słomińska-Wojewódzka M, Sandvig K (2013) Ricin and ricin-containing immunotoxins: insights into intracellular transport and mechanism of action *in vitro*. *Antibodies* 2: 236-269
16. Roberts LM, Smith DC (2004) Ricin: the endoplasmic reticulum connection. *Toxicon* 44: 469-472
17. Shi X, Khade P, Sanbonmatsu K, Joseph S (2012) Functional role of the sarcin-ricin loop of the 23S rRNA in the elongation cycle of protein synthesis. *J Mol Biol* 8: 125-138
18. Olsnes S, Kozlov JV (2001) Ricin. *Toxicon* 39: 1723-1728
19. Schep LJ, Temple WA, Butt GA, Beasley MD (2009) Ricin as a weapon of mass terror – Separating fact from fiction. *Environ Int* 35: 1267-1271
20. Moshiri M, Hamid F, Etemad L (2016) Ricin toxicity: Clinical and molecular aspects. *Reports Biochem Mol Biol* 4: 61-65
21. Bradberry S (2016) Ricin and abrin. *Medicine* 40: 80-81
22. Zaleski J (1990). Toksykologia nasion rącznika – *Ricinus communis* L. *Med Weter* 6: 597-600
23. Chomiczewski K, Kocik J, Szkoda MT, (2002) Bioterroryzm: zasady postępowania lekarskiego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa
24. Makhlof K, Hamrouni L, Khouja ML, Hanana M (2010) Notes ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Ricinus communis* L. *Phytothérapie* 8: 374-376
25. Rushing SR, Saylor ML, Hale ML (2009) Translocation of ricin across polarized human bronchial epithelial cells. *Toxicon* 54: 184-191
26. Bozza WP, Tolleson WH, Rosado LAR, Zhang B (2015) Ricin detection: Tracking active toxin. *Biotechnol Adv* 33: 117-123
27. Smallshaw JE, Vitetta ES (2011) Ricin vaccine development. *Ricin Shiga Toxins* 357: 259-272
28. Gal Y, Mazor O, Alcalay R, Seliger N, Aftalion M, Sapoznikov A, Falach R, Kronman C, Sabo T (2014) Antibody/doxycycline combined therapy for pulmonary ricinosis: attenuation of inflammation improves survival of ricinintoxicated mice. *Toxicol Rep* 1: 496-504
29. Pratt TS, Pincus SH, Hale ML, Moreira AL, Roy CJ, Tchou Wong KM (2007) Oropharyngeal aspiration of ricin as a lung challenge model for evaluation of the therapeutic index of antibodies against ricin A-chain for post-exposure treatment. *Exp Lung Res* 33: 459-481
30. Beyer NH, Kogutowska E, Hansen JJ, Illigen KEE, Heegaard NHH (2009) A mouse model for ricin poisoning and for evaluating protective effects of antiricin antibodies. *Clin Toxicol* 47: 219-225
31. Respaud R, Marchand D, Pelat T, Tchou Wong KM, Roy CJ, Parent C, Cabrera M, Guillemain J, Mac Loughlin R, Levacher E, Fontayne A, Douziech-Eyrolles L, Junqua-Moulet A, Guillemainault L, Thullier P, Guillot-Combe E, Vacellio L, Heuze-Vourch N (2016) Development of drug delivery system for efficient alveolar delivery of a neutralizing monoclonal antibody to treat pulmonary intoxication to ricin. *J Cont Release* 234: 21-32
32. Kreitman RJ, Pastan I (2006) Immunotoxins in the treatment of hematologic malignancies. *Curr Drug Targets* 7: 1301-1311
33. D'Silva I, Vaidyanathan CS, Podder SK (1993) Ribosome-inactivating proteins and agglutinins from callus and suspension cultures of *Ricinus communis* L. and *Abrus precatorius* L. *Plant Sci* 94: 161-172
34. Sokołowska I, Wälchli S, Węgrzyn G, Sandvig K, Słomińska-Wojewódzka M (2011) A single point mutation in ricin A-chain increases toxin degradation and abrogates EDEM1-dependent ER retrotranslocation. *Biochem J* 436: 371-385
35. Końska G, Wójtowicz U, Pituch-Noworolska A (2008) Możliwości zastosowania lektyn w diagnostyce i terapii. Cz. II. Zastosowanie terapeutyczne. *Przegląd lekarski* 65: 252-255

## Structure and properties of ricin – the toxic protein of *Ricinus communis*

Jolanta Małajowicz<sup>1✉</sup>, Sabina Kuśmirek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, Faculty of Food Sciences, Warsaw University of Life Sciences, 159C Nowoursynowska St., 02-776 Warsaw, Poland, e-mail: jolanta\_malajowicz@sggw.pl

<sup>2</sup>Mosso Kewpie Poland Sp. z o.o., Raszyn

✉To whom the correspondence should be addressed

Key words: ricin, toxin, protein, *Ricinus communis*, castor oil

### ABSTRACT

Ricin is a heterodimeric protein that consists of A and B subunits that can be produced in the seeds of the castor oil plant *Ricinus communis*. Its large quantities are accumulated in byproducts generated during the extraction of castor oil, widely used in the cosmetic and pharmaceutical industry. Ricin is one of the most potent toxins. Toxic effects of ricin are caused by its ability to inhibit protein synthesis and the level of toxicity depends on both dose and route of exposure. There are three route of administration of ricin: oral ingestion, parenteral (injectable) or inhalation. The clinical presentation of ricin toxicity depends on the route of administration. Toxin causes inflammation, gastrointestinal haemorrhages, renal tubular necrosis or hypoglycemia. Although ricin can be lethal, it has the potential for therapeutic use. Ricin A-chain is one of the first examples of a toxin coupled to monoclonal antibodies against cell surface proteins and is used experimentally for the treatment of various cancers. This article discusses the structure of ricin, the mechanism of its synthesis and describes the biological activity of this protein.