

### [Akceptuję](#)

W ramach naszej witryny stosujemy pliki cookies w celu świadczenia państwu usług na najwyższym poziomie, w tym w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Korzystanie z witryny bez zmiany ustawień dotyczących cookies oznacza, że będą one zamieszczone w Państwa urządzeniu końcowym. Możecie Państwo dokonać w każdym czasie zmiany ustawień dotyczących cookies. Więcej szczegółów w naszej [Polityce Prywatności](#)

[Portal](#) [Informacje](#) [Katalog firm](#) [Praca](#) [Szkolenia](#) [Wydarzenia](#) [Porównania międzylaboratoryjne](#)  
[Kontakt](#)



**[Laboratoria](#)**  
**[.net](#)**  
**[Innowacje](#)**  
**[Nauka](#)**  
**[Technologie](#)**

[Logowanie](#) [Rejestracja](#) [pl](#)

Newsletter

zapisz się



- [Nowe technologie](#)
- [Felieton](#)
- [Tygodnik "Nature"](#)
- [Edukacja](#)
- [Artykuły](#)
- [Przemysł](#)

[Strona główna](#) > [Artykuły](#)

## Jad kiełbasiany w teorii i praktyce



*Clostridium botulinum*

Toksyny jadu kiełbasianego należą do najsilniejszych neurotoksyn ( $LD_{50}$  wynosi 1 ng/kg). Jednak pomimo ich wysoce trującego działania, znajdują szerokie zastosowanie w terapii medycznej przy leczeniu np. nadczynności cholinergiczných zakończeń nerwowych oraz w kosmetyce do korekcji zmarszczek. Przyjrzyjmy się jaka jest struktura i działanie tych toksyn.

Zatrucie jadem kiełbasianym po raz pierwszy opisał niemiecki medyk Justinus Kerner w 1822 r., nazwał on tak substancję powstającą w źle przechowywanej żywności i powodującą śmiertelne zatrucia. W 1870 Muller użył dla określenia zatrucia tym jadem wyrażenia botulizm od łacińskiego *botulus* - kiełbasa. W 1895 Emile van Ermengem powiązał bakterie *Clostridium botulinum* z intoksykacjami, a w 1944 Edward Schantz wyizolował toksynę z kultur tych bakterii. Pierwsze terapeutyczne zastosowanie miało miejsce w 1980 do leczenia zęza. W latach następnych rozwijano zastosowania medyczne, a w 1989 FDA zaaprobowała stosowanie botuliny do celów leczniczych.

Pod względem chemicznym toksyna botulinowa stanowi mieszaninę kilku różnych białek. Wyróżniono siedem toksyn *botulinum* (BoNt) oznaczonych literami od A do G.

Produkowane są one przez beztlenowe bakterie z rodzaju *Clostridium*: *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* i *Clostridium barati*. Uwalnianie do środowiska następuje poprzez lizę błony komórkowej bakterii, a zatrucie powstaje w wyniku spożycia toksyn wraz z pokarmem.

Toksyny botulinowe syntetyzowane są jako pojedynczy łańcuch polipeptydowy o masie około 150 kDa, przy czym w takiej formie nie wykazują działania toksycznego. Aktywacja następuje poprzez rozdzielenie cząsteczki specyficzną proteazą na dwie części połączone pojedynczym wiązaniem disulfidowym: lekką o masie 50 kDa i ciężką składającą się z dwóch podjednostek o masach 50 kDa. Obecność wiązania disulfidowego jest niezbędna do wystąpienia aktywności neurotoksycznej. Każda z podjednostek posiada inne funkcje w mechanizmie działania. Łańcuch lekki działa jako endopeptydaza z katalitycznym atomem cynku. N-koniec łańcucha ciężkiego zbudowany z długiej pary hydrofobowych helis odpowiada za funkcję translokacyjną tworząc kanały jonowe w błonach lipidowych. Natomiast C-koniec zbudowany z dwóch harmonijek b połączonych a helisą odpowiada

za wiązanie toksyny do błon komórek nerwowych w miejscu szczeliny synaptycznej.

Mechanizm działania ogólnie można przedstawić jako złożony z czterech etapów:

- a) wiązanie,
- b) internalizacja,
- c) przeniknięcie toksyny do cytozolu,
- d) enzymatyczny rozpad targetu.

Wiązanie toksyny następuje na presynaptycznych błonach cholinergicznym zakończeń nerwowych. Przypuszcza się, że wynika ono z obecności na błonach receptorów cukrowych i białkowych. Taki dwureceptorowy model został zaproponowany na podstawie badań sugerujących, iż zanim internalizacja dojdzie do skutku, musi nastąpić wiązanie z receptorem białkowym.

Po związaniu do powierzchni neuronu toksyna ulega internalizacji w pęcherzyk błonowy (w którym panuje kwasowe środowisko) w procesie endocytozy zależnym od temperatury i energii. Od tego momentu toksyna nie może być zneutralizowana poprzez surowicę.

Przejście toksyny przez błonę lipidową pęcherzyka następuje poprzez zmianę konformacyjną białka indukowaną kwaśnym środowiskiem. Zmiana konformacyjna powoduje odłączenie się od cząsteczki podjednostki zbudowanej z lekkiego łańcucha, pełniące funkcje proteolityczne. Kwaśne środowisko indukuje przejście cząsteczki z formy rozpuszczalnej w wodzie do formy hydrofobowej, co pozwala obydwu łańcuchom na penetrację błony fosfolipidowej.

Łańcuch ciężki tworzy w błonie kanał jonowy przepuszczający jony  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ba}^{2+}$  i  $\text{Cl}^-$ . Istnieje teoria, że powstające kanały jonowe pomagają w przenoszeniu lekkiego łańcucha przez błonę, jednakże nie zostało to jednoznacznie wyjaśnione.

Lekki łańcuch po przejściu przez błonę wykazuje aktywność endopeptydazową na klasie białek zwanych SNARE (Soluble N-ethyl maleimide-sensitive factor-Attachment protein Receptor complex). Białka SNARE odpowiadają za uwalnianie acetylocholiny do szczeliny synaptycznej. Lekki łańcuch hydrolizując specyficznie określone wiązania peptydowe powoduje zniesienie aktywności kompleksu białek SNARE, co w konsekwencji skutkuje zahamowaniem wydzielania acetylocholiny i paraliż połączenia nerwowego.

Żaden z serotypów toksyny nie hydrolizuje tego samego białka kompleksu SNARE w tym samym miejscu. Poszczególne serotypy BoNT działają na różne miejsca w łańcuchach trzech białek składających się na kompleks SNARE: SNAP-25, VAMP i Syntaxin. Działanie toksyn nie uniemożliwia tworzenia się kompleksu SNARE, ale znosi jego aktywność.

Czas działania toksyn silnie zależy od serotypu. Najdłuższą aktywność wykazuje serotyp BoNT/A, gdzie czas działania liczony jest w miesiącach (z tego względu to właśnie BoNT/A znalazł zastosowanie terapeutyczne i kosmetyczne). Natomiast serotyp BoNT/E wykazuje czas działania liczony w tygodniach.

Różnice te są tłumaczone za pomocą dwóch hipotez. Pierwsza zakłada, że „pocięcie” przez BoNT/A białka SNAP-25 powoduje zahamowanie tworzenia się kompleksu SNARE. Druga zakłada istnienie różnic w czasach życia lekkich łańcuchów poszczególnych toksyn. Nowsze odkrycia wykazały, że obydwa czynniki mają udział w różnicowaniu czasu działania. Jednakże decydującą rolę w długości występowania efektów zatrucia pełnią indywidualne predyspozycje organizmu.

Pomimo tak silnej toksyczności, właściwości toksyn jadu kiełbasianego zainteresowały wielu naukowców i lekarzy. Pierwsza publikacja opisująca wykorzystanie botuliny autorstwa Alana Scotta, ukazała się w 1989r i dotyczyła leczenia zęza. W ciągu następnych lat zainteresowanie botuliną ulegało zwiększaniu, a jej właściwości zostały przedstawione społeczeństwu i wprowadzone do stosowanych terapii.

Komórki poddane działaniu toksyn podlegają znaczącym zmianom. Po pierwsze nośniki neurotransmitera w synapsach nie mogą ulegać fuzji z błonami i uwalniać mediatora do przestrzeni synaptycznej. Po drugie brak przekazywania sygnałów powoduje, iż organizm dąży do zwiększenia połączeń nerwowych z mięśniem poprzez tworzenie nowych „wyrastających” z końcowej części aksonu jak i z szczelin Ranviera. Dzięki zachodzeniu drugiego z wymienionych procesów, powrót mięśnia do pierwotnej funkcjonalności jest ułatwiony po ustaniu działania trucizny i umożliwia potencjalnie leczenie niedowładów wynikających z niedostatecznej liczby połączeń nerwowych.

Najszerzej stosowanym serotypem jest BoNT/A, gdyż wykazuje on najdłuższy czas działania. Jednakże, ze względu na występowanie odporności na BoNT/A, prowadzone są badania nad zastosowaniem innych serotypów.

W celach terapeutycznych toksyny podawane są w formie zastrzyków.

Wykorzystanie obejmuje leczenie stanów wymagających wystąpienia porażenia określonego mięśnia lub ich partii czyli np.: dystonii, kurczowości, drgawek. Toksyny używa się również w leczeniu nadpotliwości (zahamowanie wydzielania potu) oraz w kosmetyce. Zastosowania kosmetyczne obejmują zabiegi takie, jak wygładzanie zmarszczek i powiększanie ust. Obecnie na rynku dostępne są preparaty o nazwach handlowych DYSPORT i BOTOX.

Jak każda metoda leczenia wykorzystująca farmaceutyki, użycie botuliny nie jest pozbawione występowania efektów ubocznych, spowodowanych przez rozprzestrzenianie się niezwiązanej toksyny po organizmie. Jednakże z uwagi na bardzo niewielkie dawki, efekty te ograniczają się przeważnie do najbliższej tkanki lub pojedynczego włókna mięśniowego. Do działań ubocznych zalicza się suchość jamy ustnej, drgania pojedynczych włókien mięśniowych oraz objawy podobne do grypy. Najszerzej stosowany typ BoNT/A charakteryzuje się stosunkowo najlżejszymi efektami ubocznymi w porównaniu z innymi typami np. typem BoNT/B.

## Literatura:

- 1) R. Pellizzari, O. Rossetto, G. Schiavo, C. Montecucco, 1999, *Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses*. The Royal Society
- 2) K. Turton, J. A. Chaddock, K. R. Acharya, 2002, *Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility*. *TRENDS in Biochemical Sciences*.
- 3) D. Michel Gill, 1982, *Bacterial Toxins: a table of Lethal Amounts*.

Małgorzata Staroń

<https://laboratoria.net/arttykul/11636.html>

**Informacje dnia:** [Stu najzdolniejszych naukowców dostanie ponad 3 mln zł Trwa nabór na studia dla popularyzatorów nauki](#) [Znamy najlepszych młodych popularyzatorów nauki](#) [Aż połowę studentów cechuje negatywna emocjonalność](#) [Kofeina wpływa na jakość nocnego wypoczynku](#) [Myślenie spiskowe towarzyszy człowiekowi od wieków](#) [Stu najzdolniejszych naukowców dostanie ponad 3 mln zł Trwa nabór na studia dla popularyzatorów nauki](#) [Znamy najlepszych młodych popularyzatorów nauki](#) [Aż połowę studentów cechuje negatywna emocjonalność](#) [Kofeina wpływa na jakość nocnego wypoczynku](#) [Myślenie spiskowe towarzyszy człowiekowi od wieków](#) [Stu najzdolniejszych naukowców dostanie ponad 3 mln zł Trwa nabór na studia dla popularyzatorów nauki](#) [Znamy najlepszych młodych popularyzatorów nauki](#) [Aż połowę studentów cechuje negatywna emocjonalność](#) [Kofeina wpływa na jakość nocnego wypoczynku](#) [Myślenie spiskowe towarzyszy człowiekowi od wieków](#)

## Partnerzy