

Białka transportujące lipidy

Dr n. med.
Cezary Chwała

Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Buczyłko

Dr n, med.

Aneta Wagner

Zakład Alergologii i Rehabilitacji
Oddechowej, Katedra
Klinicznych Podstaw
Rehabilitacji, Wydział
Wojskowo-Lekarski UM w Łodzi

Kierownik Zakładu i Katedry:
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof
Buczyłko

A L E R G E N Y

LTP – lipid transfer proteins

S U M M A R Y

Plant lipid transfer proteins, a widespread family of proteins, have been recently identified as important food allergens. Lipid transfer proteins (LTP) are highly conserved and widely distributed throughout the plant kingdom. Recent studies demonstrated immunological cross-reactivity between LTP from many botanically unrelated fruits and vegetables and concluded that LTP are pan-allergens. This study aimed to evaluate the clinical relevance of such cross-reactivity. Plant LTP can be divided into two groups: specific LTP (sLTP) which transfer in vitro only some parts of phospholipids' classes and non-specific (nsLTP) which can bind several classes and the second group is known as cause of allergy. The wide spectrum of symptoms can be triggered by LTPs such oral, pharynx and larynx symptoms and also anaphylaxis is observed.

Roślinne białka transportujące lipidy są szeroko rozpowszechnioną rodziną białek, które zostały uznane za bardzo istotne alergeny pokarmowe. Białka transportujące lipidy są szeroko reprezentowane i często występujące wśród roślin. Liczne badania wykazały, iż wśród białek LTP występują bardzo liczne reakcje krzyżowe, nawet wśród roślin i owoców niespokrewnionych botanicznie, co pokazuje, że białka te są pan alergenami. Roślinne LTP możemy podzielić na swoiste, które in vitro przenoszą tylko poszczególne klasy fosfolipidów, a także na takie, które mogą wiązać kilka klas fosfolipidów. Te drugie nazwane są niespecyficznymi LTP i tylko u nich udowodniono powodowanie alergii. Symptomy kliniczne zależne od LTP skupiają się zazwyczaj w obrębie jamy ustnej, gardła i krtani. Reakcje są przeróżne, od łagodnych po wstrząs anafilaktyczny.

Bazując na strukturalnym podobieństwie i wspólnym pochodzeniu proteiny zmagazynowane w nasionach, inhibitory α -amylazy i trypsyny, jak także białka znane jako proteiny przenoszące lipidy (Lipid transfer proteins, LTPs) możemy zaklasyfikować do dużej grupy białek zwanej nadrodziną prolamin (superfamily of prolamins). Aktualnie w tejże nadrodzinie znajduje się ponad 3000 białek pochodzących z ponad 250 gatunków głównie królestwa roślin [1]. Typowo członkowie nadrodziny prolamin są ważnymi alergenami nasion roślin wyższych. LTP są w tej kwestii wyjątkiem, gdyż zostały także wyizolowane z innych tkanek roślinnych takich jak: owoce, liście, korzenie a nawet pyłki [2].

Odkrycie LTP miało miejsce blisko 36 lat temu (Kader et al. 1975), kiedy to wyizolowano białka mające in-vitro zdolność do przenoszenia fosfolipidów pomiędzy błonami. Początkowo białka te znaleziono u zwierząt, lecz niedługo potem wyizolowanie je także z tkanek roślinnych. Dokładne scharakteryzowanie białek przenoszących lipidy nastąpiło w roku 1984 [3], kiedy to małe, proste białko pochodzące ze szpinaku, wykazujące in-vitro wspomniane wyżej możliwości otworzyło badania nad nową klasą białek roślinnych, od tej pory nazywanych LTP [4].

TABELA 1 Alergeny roślinne z grupy LTP [10]

Gatunek rośliny	Alergen
Czerwona pitaja (<i>Hylocereus undatus</i>)	Hyl un LTP
Kiwi złote (<i>Actinidia chinensis</i>)	Act c 10
Kiwi zielone (<i>Actinidia deliciosa</i>)	Act d 10
Czarna borówka (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	Vac m 3
Granat (<i>Punica granatum</i>)	Pun g 3
Truskawka (<i>Fragaria ananassa</i>)	Fru a 3
Jabłko (<i>Malus domestica</i>)	Mal d 3
Biała morwa (<i>Morus alba</i>)	Mor a 3
Czarna morwa (<i>Morus nigra</i>)	Mor n 3

Morela (<i>Prunus armeniaca</i>)	Pru ar 3
Wiśnia (<i>Prunus avium</i>)	Pru av 3
Śliwka (<i>Prunus domestica</i>)	Pru d 3
Brzoskwinia (<i>Prunus persica</i>)	Pru p 3
Gruszka (<i>Pyrus communis</i>)	Pyr c 3
Róża (<i>Rosa rugosa</i>)	Ros r 3
Malina (<i>Rubus idaeus</i>)	Rub i 3
Cytryna (<i>Citrus limon</i>)	Cit l 3
Pomarańcza (<i>Citrus sinensis</i>)	Cit s 3
Pomidor (<i>Lycopersicon esculentum</i>)	Lyc e 3
Winogron (<i>Vitis vinifera</i>)	Vit v 1
Banan (<i>Musavacuminata</i>)	Mus a 3
Seler (<i>Apium gravesolens</i>)	Api g 2
Marchew (<i>Daucus carota</i>)	Dau c 3
Pietruszka (<i>Petroselinum crispum</i>)	Pet c 3
Cebula (<i>Allium cepa</i>)	All c 3
Szparagi (<i>Asparagus officinalis</i>)	Aspa o 1
Salata (<i>Lactuca sativa</i>)	Lac s 1
Kalafior (<i>Brassica oleracea</i>)	Bra o 3

Słonecznik (<i>Helianthus annuus</i>)	Hel a 3
Biała gorczyca (<i>Sinapis alba</i>)	Sin a 3
Orzeszek ziemny (<i>Arachis hypogaea</i>)	Ara h 9
Fasola czerwona (<i>Phaseolus vulgaris</i>)	Pha v 3
Kasztan (<i>Castanea sativa</i>)	Cas s 8
Orzech laskowy (<i>Corylus avellana</i>)	Cor a 8
Orzech włoski (<i>Juglans regia</i>)	Jug r 3
Sezam (<i>Sesamum indicum</i>)	Ses i LTP
Jęczmień (<i>Hordeum vulgare</i>)	Hor v 14
Ryż (<i>Oryza sativa</i>)	Ory s 14
Pszenica (<i>Triticum aestivum</i>)	Tri a 14
Orkisz (<i>Triticum spelta</i>)	Tri s 14
Pszenica durum (<i>Triticum turgidum</i>)	Tri td 14
Kukurydza (<i>Zea mays</i>)	Zea m 14
Migdał (<i>Prunus dulcis</i>)	Pru du 3
Ambrozja (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Amb a 6
Bylica pospolita (<i>Artemisia vulgaris</i>)	Art v 3
Rzeżucha (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	Ara t 3

Gorczyca polna (<i>Brassica rapa</i>)	Bra r 3
Drzewo oliwne (<i>Olea europea</i>)	Ole e 7
Platan (<i>Platanus acerifolia</i>)	Pla a 3
Platan orientalny (<i>Platanus orientalis</i>)	Pla or 3
Bertram (<i>Parietaria judaica</i>)	Par j 1
Bertram (<i>Parietaria judaica</i>)	Par j 2
Bertram (<i>Parietaria mauritanica</i>)	Par m 1
Bertram (<i>Parietaria officinalis</i>)	Par o 1
Konopie (<i>Cannabis sativa</i>)	Can s 3
Lateks (<i>Hevea brasiliensis</i>)	Hev b 12
Ostrokrzew (<i>Cotoneaster lacteus</i>)	Cot l 3

Dalsze badania nad nową klasą białek przyniosły jednak nieoczekiwane rezultaty.

Zewnątrzkomórkowe położenie jak i ich sekrecja nie wskazuje raczej in-vivo na ich rolę w wewnątrzkomórkowym przenoszeniu lipidów. Postuluje się raczej ich udział w formowaniu skórki [5], a także reakcjach przeciwko patogenom roślin (wskazuje na to ekspresja genów dla LTP symulowana biotycznym lub „abiotycznym” stresem roślin (biotic and abiotic plant stress) [6], [7].

Ciekawostką jest obecność białek z rodziny LTP w słodzie jęczmiennym odpowiedzialna za jakość piwa i przede wszystkim za formowanie „pianki” [8]. Niestety LTP zostały także scharakteryzowane jako ważne dla ludzi alergeny, zwłaszcza w owocach z rodziny różowatych (*Rosaceae*) takich jak np. jabłko lub brzoskwinia. International Union of Immunological Societies Allergen Nomenclature Subcommittee podzieliła 39 znanych alergenów z rodziny LTP na pochodzące z owoców (n=18), pyłków drzew i chwastów (n=9), warzyw (n=7), orzechów i nasion (n=4), a także z lateksu (n=1) .

Roślinne LTP w odróżnieniu od zwierzęcych możemy podzielić na swoiste (specific), które przenoszą (in-vitro) tylko poszczególne klasy fosfolipidów, a także na takie, które mogą wiązać kilka klas fosfolipidów. Te drugie nazwane są

niespecyficznymi LTP (nsLTP, non-specific LTP) [9] i tylko u nich udowodniono powodowanie alergii.

W odniesieniu do mas molekularnych niespecyficzne LTP mogą zostać podzielone na dwie podrodziny 9-kDa LTP1 i 7-kDa LTP2. Przy użyciu nuklearnego rezonansu magnetycznego i krystalografii rentgenowskiej opisano już strukturę trójwymiarową członków obu rodzin. Jakkolwiek obie rodziny różnią się strukturą pierwszorzędową (kolejność aminokwasów) - (około 30 % podobieństwa między LTP1, a LTP2), wykazują podobną budowę w strukturze drugorzędowej – składają się z czterech α -helis i mają taki sam bazowy punkt izoelektryczny (basic isoelectric point). Kolejnym podobieństwem jest typowy dla prolamin motyw składający się z ośmiu cystein (C-Xn-C-Xn-CC-Xn-CXC-Xn-C-Xn-C). Obie rodziny charakteryzują się także występowaniem w środku cząsteczki ogromnego „tunelu” w którym wiązane są części hydrofobowe różnych lipidów [10]. Wykazano również dużą plastyczność, elastyczność jak i różnorodność tych „jam wiążących lipidy” w wielu przedstawicielach białek rodzin LTP. Wspomniana „jama” w białkach z rodziny LTP2 jest nieco mniejsza i zarazem jeszcze bardziej elastyczna, co daje jej możliwość wiązania sporej liczby lipidów w tym nawet steroli [11]. Jednakże nie opisano jak dotąd reakcji alergicznych powodowanych przez białka z podrodziny LTP2. Rzeczą niezmiernie ważną pozostaje fakt, że LTP są wysoce odporne na wysoką temperaturę, a także trawienie substancjami o charakterze kwaśnym (np. oporność na trawienie pepsyną w kwaśnym środowisku) [12].

Proteiny wiążące lipidy głównie gromadzą się w zewnętrznych (epidermalnych) tkankach roślin takich jak skórka czy łupina [13], stąd u niektórych pacjentów uczulonych na LTP objawy alergii nie występują po obraniu owocu ze skórki.

Dodatkowo produkty genów dla LTP gromadzą się na zewnątrz komórek w organach satelitarnych (LTP1) lub w korzeniach (LTP2) [10]. W związku ze zdolnościami do wiązania lipidów, LTP były uważane za przenośniki hydrofobowych monomerów wchodzących w skład woskowych polimerowych skórek, a także suberynowych warstw tkanek roślinnych [13]. Obecnie jednak in-vivo postulowane są następujące zadania jakie spełniają LTP u roślin: formowanie skórki i embriogeneza [5], oddzielanie błony komórkowej [10], reakcje obronne przeciw patogenom [6], [7], symbioza z niektórymi bakteriami [14] i adaptacja roślin do panujących warunków [15], [16].

Jakkolwiek biologiczna rola roślinnych LTP nie jest do końca wyjaśniona, ich powszechna obecność w królestwie roślin wskazuje na ich przydatność i ważną rolę w procesach życiowych roślin. Alergeny wykazujące podobne właściwości są także często odpowiedzialne za IgE- zależne reakcje krzyżowe [17], a ich powszechne występowanie pozwala nadać im wspólną nazwę „panalergenów” [2]. Jakkolwiek na IgE-zależne alergię na LTP ma wpływ aspekt geograficzny, szczególnie istotną rolę przypisuje się nawykom żywieniowym i wzorcom pylenia na danym obszarze. W rejonie basenu Morza Śródziemnego LTP z owoców różowatych są głównym alergenem, gdyż np. na białko pochodzące z brzoskwiń uczulenie wskazuje od 4,6 do 100 % badanych [18], ma to silny związek z uczuleniem na białko z rodziny LTP, a konkretnie Pru p 3. U pacjentów z innych krajów, zwłaszcza z rejonu północnej i środkowej Europy (w rejonach obfitego występowania brzozy) alergię na owoce (zwłaszcza jabłka i wiśnie) są związane z białkiem Bet v 1 – głównym alergenem brzozy [19].

Wartym zauważenia jest wspomniany fakt, iż stężenie LTP jest największe w owocni (pericarp) i skórce owoców, gdzie zawartość miąższu jest najmniejsza [20].

Zawartości LTP w dużej mierze zależą od dojrzałości, warunków przechowywania i uprawy danych owoców [21]. Niestety w badaniach nie stwierdzono jeszcze jakie stężenie LTP wyzwała reakcje alergiczne. Obserwuje się szerokie spektrum objawów spowodowanych pokarmową lub inhalacyjną ekspozycją na LTP.

Symptomy kliniczne zależne od LTP skupiają się zazwyczaj w obrębie jamy ustnej, gardła i krtani. Reakcje są przeróżne, od łagodnych po wstrząs anafilaktyczny [22], [23].

Czasami stwierdza się także brak klinicznej manifestacji uczulenia na LTP. Objawy nieco różnią w zależności od drogi kontaktu. W przypadku drogi pokarmowej częściej zdarzają się symptomy OAS (Oral Allergy Syndrome) [24], a także wstrząsu anafilaktycznego. Natomiast w przypadku drogi wziewnej często zdarzają się epizody alergicznego zapalenia spojówek lub objawy astmo-podobne [25].

Większość danych pochodzi z rejonów basenu Morza Śródziemnego, jednakże postulowane jest ich dużo powszechniejsze występowanie. Jako przykład można podać duńskie badanie dzieci uczulonych na Cor a 8 (białko orzeszka laskowego z rodziny LTP) [24], co wskazuje na występowanie tego rodzaju alergii nie tylko w regionach śródziemnomorskich, ale również w rejonach występowania brzozy i leszczyny

Rola alergenów w patogenezie AZS

Rola alergenów w patogenezie atopowego zapalenia skóry jest nadal niejasna. Badania kliniczne ukazują, że u ponad 50% wszystkich dzieci cierpiących na AZS występuje zaostrzenie zmian skórnych po spożyciu pokarmów. Są też grupy dzieci, u których pogorszenie następuje po ekspozycji na pyłki [30]. W patogenezie powstawania zmian biorą udział zarówno reakcje IgE zależne, jak i IgE niezależne związane z limfocytami T [26]. Jednakże na obecnym poziomie wiedzy nie jesteśmy w stanie opisać pełnej patofizjologii oddziaływania pokarmów na zmiany skórne u pacjentów z AZS. Warto jeszcze wspomnieć o trzeciej alternatywnej drodze uczulenia, jaką jest ekspozycja na alergen przez skórę. Jest to istotne zwłaszcza w AZS gdzie występuje dysfunkcja „bariery epidermalnej” [27] co skutkuje zwiększonym ryzykiem na kontakt z alergenami, u chorych na AZS może mieć to kluczowe znaczenie w uczuleniu na drodze kontaktu skórnoego. Z drugiej jednak strony niektóre badania negują rolę LTP u chorych na AZS w rejonach endemicznego występowania brzozy [28].

Białka z rodziny LTP pochodzenia roślinnego odpowiedzialne są za szereg reakcji alergicznych. Piśmiennictwo podaje przykłady „uczulenia” na rośliny nie pochodzące z rodziny Rosaceae, takie jak: orzechy ziemne, orzechy laskowe, kukurydza, szparagi, winogrona, morwa, kapusta, daktyle, pomarańcz, figi, kiwi, łubin, koper, seler, pomidor, sałata, ananas a nawet takie substancje jak : piwo czy musztarda [29-39]. Większość jednak objawów klinicznych, w tym skórnych powodowanych jest przez rośliny z rodziny Rosaceae (brzoskwinia, jabłko, wiśnia, śliwka, morela), orzechy ziemne i laskowe. Jakkolwiek duża grupa pacjentów wykazująca wysoki poziom przeciwciał klasy IgE na LTP pochodzące z brzoskwini (Pru p 3), wykazuje także reakcje skórne wskazujące na nadwrażliwość na znacznie większą liczbę owoców i warzyw [40]. Niesie to ze sobą ryzyko, nawet ostrych reakcji alergicznych po spożyciu pokarmów potencjalnie uważanych za niegroźne i tolerowane przez większość pacjentów uczulonych na LTP. Najnowsze badania [40] ukazują doniesienia na temat uczulenia na rośliny inne niż z rodziny Rosaceae u pacjentów uczulonych na LTP. Wśród współistniejących uczuleń na różne rośliny żaden z pacjentów uczulonych na LTP nie wykazuje nietolerancji na marchewkę, ziemniak, banan i melon. Z kolei następnym porównaniem uczulenia na rośliny u pacjentów uczulonych wyłącznie na LTP, a tych którzy są uczuleni zarówno na LTP, jak i pyłek brzozy, lecz bez uczuleń na jakikolwiek inne sezonowe alergeny wziewne wykazuje, że marchew, banan, ziemniak i melon są bezpieczne u pacjentów nie wykazujących uczuleń na pyłek brzozy. Są one bezpieczne u pacjentów uczulonych wyłącznie na LTP [40].

Zamknij

Drukuj