

M U N I

Rostliny ve zdraví a nemoci

**Farmaceutická fakulta MU
Ústav přírodních léčiv**

prof. PharmDr. Karel šmejklal, Ph.D.

1

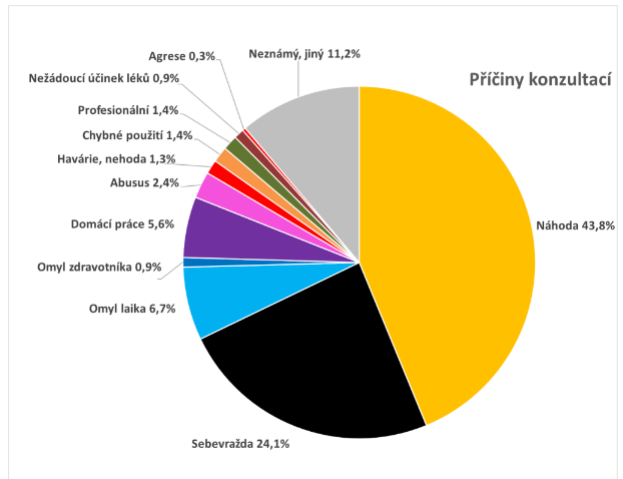
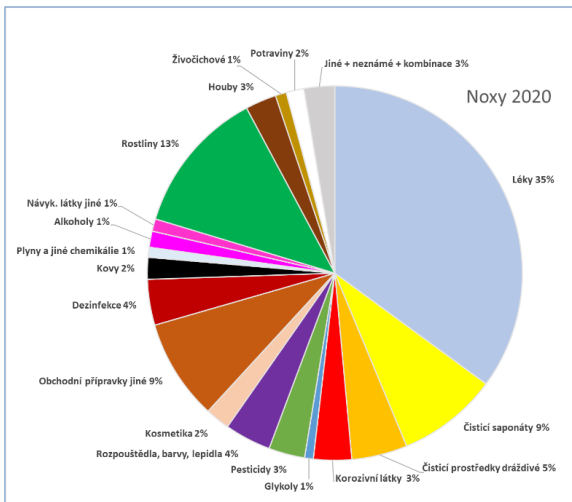
M U N I

Jedovaté rostliny a látky

2

Statistika hlášení otrav

– Toxikologické informační centrum



3 Ústav přírodních léčiv

3

Koriamyrtin

Coriaria spp. Coriariaceae

Pikrotoxinový typ

Toxicita pro savce

GABA inhibice

Příznaky

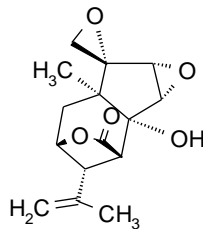
Epileptiformní křeče

Excitace CNS

Myóza, dušnost

Apnoe, kóma

Kardiopulmonární selhání, smrt



Pikrotoxin

Pikrotoxin a pikrotoxinin 1:1

Anamirta paniculata Chebule Menispermaceae

Ichtyotoxin

Paralýza vzduchového měchýře

Otrávené maso

Inhibice GABA_A receptoru

Příznaky

Excitace CNS

- hlavně *medulla oblongata*

Svalové záškuby, nekoordinované pohyby, stupor, delirium,

epileptiformní křeče

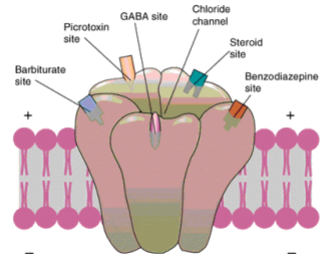
Stimulace sekrece žláz

- GIT problémy

Zpomalení srdeční činnosti – zástava

Kóma, necitlivost, kardiopulmonární selhání, smrt

► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites



4 Ústav přírodních léčiv

4

Toxické diterpeny

Dafnetoxin, mezerein

Daphne mezereum a další druhy Thymelaceae

Jedovaté plody i listy

Hlavně děti – až 30% mortalita

Kontakt – podráždění

GIT – ulcerace, poškození mukózy

Křeče, zvracení, průjem

Hepatotoxicita

Interakce s fosforylací v mitochondriích

Zvyšuje propustnost membrán pro ionty

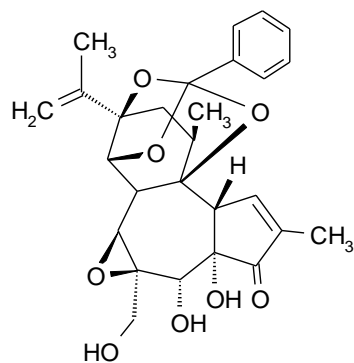
Neurologické příznaky

Křečový jed

Bolest hlavy, závratě

Poruchy srdečního rytmu

Smrt



5 Ústav přírodních léčiv

5



6

Taxol

Pacifik - *Taxus brevifolia*
Evropa - *Taxus baccata*
Japonsko - *Taxus cuspidata*
Himalaje - *Taxus wallichiana*

Taxaceae

Cefalomanin

Taxus baccata

Mitotický jed

Podpora tvorby mikrotubulů
Inhibice depolimerizace

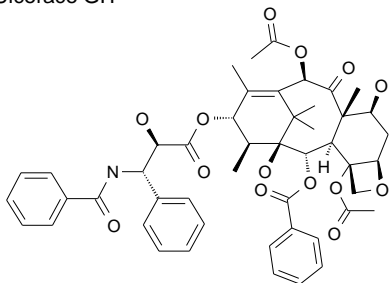
Neutropenie

Neurotoxická

Periferní neuropathie

Myalgie, alopecie

Ulcerace GIT



Taxin A

Pseudoalkaloid

Taxus baccata Taxaceae

Hlavní alkaloid tisů

Otravy dobytka požerem jehlic

Sebevraždy

50-100 g jehlic pro člověka

Symptomy

Po 30 minutách

Nauzea, zvracení

Závrať

Bolestivé koliky břicha

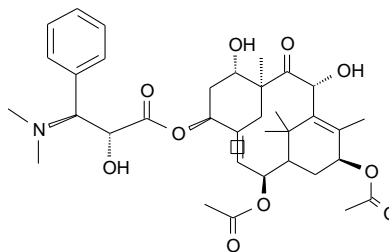
Mělké dýchání, poruchy srdečního rytmu

Podobné hypokalémii

Smrt

Respirační paralýza

Zástava srdce v diastole



7



8

Toxické triterpeny

Kukurbitaciny A-V, Q1

Tetracyklické triterpeny (steroid)

Několik keto skupin

Volné nebo glykosidy

Cucurbitaceae

Citrullus

Cucumis

Luffa

A další

Toxicita

Neurotoxická (do 24 hodin)

Drastické projímadlo (do 3 dnů)

Kukurbitacin D

Relativně dlouhá latence (i při vysokých dávkách)

Diaree, vyčerpání, tachypnoe

Přetrvávající krvavý průjem, nekrózy střeva

Cirkulační kolaps, koma, smrt

Nefrotoxická, hepatotoxická

Histologické změny jater, slinivky, střev, ledvin, plic

Konjunktivitida, zákal čočky, slepota

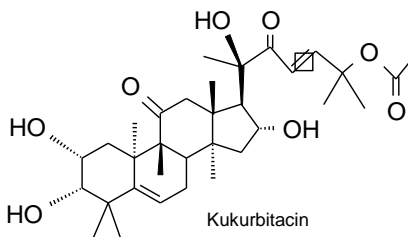
žloutenka



Cucumis myriocarpus



Luffa aegyptiaca



9

Toxické anthrachinonové glykosidy

Mnoho čeledí

Aloe Liliaceae

Cassia, *Gleditsia* Caesalpiniaceae

Andira Fabaceae

Polygonum, *Rheum*, *Rumex* Polygonaceae

Frangula, *Rhamnus* Rhamnaceae

Aglykon

Derivát 9,10-antrachinon

Redukce

Vznik antronů, antranolů a dimerů

Substituce aromatických uhlíků

OH, -OCH₃, -CH₂OH, -COOH

Intoxikace

Obvykle předávkováním léčiva

Porušení rovnováhy v absorpci vody

Aktivní sodíkový transport

Porušení sekrece vody

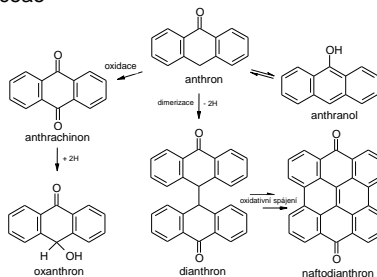
Hydrostatickým tlakem

Prostaglandiny ovládanou chloridovou sekrecí

Antrony vznikají redukcí mikroflorou

100krát cytotoxičtější než prekurzory

Cytotoxické pro střevní sliznici



10

Metabolismus

Aglykony

- Rychlá absorpce
- Detoxifikace v játrech
- Vyloučení jako glukuronidy a sulfáty

Glykosidy

- Nevstřebávají se
- Transport do tlustého střeva
- Střevní mikroflóra

Chronická intoxikace

- Laxative abuse syndrom
- Ztráta elektrolytů
- Změny střevní sliznice
- Melanosis coli*
- Degenerativní změny nervové tkáně tračnicku

Akutní otravy

- Ztráta vody a elektrolytů
- Hypokalémie
- Tubulární nefropatie
- Snížení svalové aktivity
- Arytmie, bradykardie

Mutagenicita

- Chrysofanol, emodin...

Hypericismus

- Hypericum perforatum*
- Fotosenzibilizace
- Tvorba singletového kyslíku



11

Chinolizidinové alkaloidy

- Aktivita podobná chinidinu
- Aktivita na iontové kanály (Na, K), nikotinové a muskarinové receptory, ovlivnění proteosyntézy

Anagryrin

- Anagyris foetida*, *Cytisus* spp., *Genista* spp., *Lupinus* spp., *Sophora* spp. Fabaceae

Vasokonstrikce

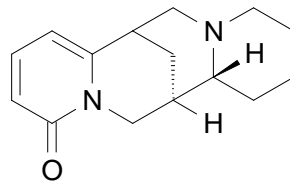
- Centrálně
- Zvýšené uvolňování adrenalinu

Teratogen

- Skeletové kontraktivní deformace
- Rozštěpy patra
- Hlavně u telat
- Inhibice pohybu plodu v děloze

U lidí

- Erytrocytární aplazie
- Cévní anomálie
- Skeletové dysplazie



12

Cytisin, N-methylcytisin

Laburnum anagyroides, *Cytisus* spp., *Genista* spp., *Sophora* spp.

Fabaceae

Běžné intoxikace

Podobné otravě nikotinem

Mydriáza, slinění, pocení

Pálení v ústech

Centrální dráždění působí zvracení

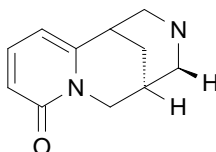
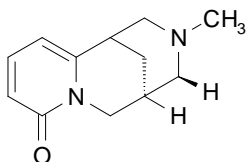


Velké množství

Delirium, excitace

Tonicko-klonické křeče

Selhání dechu



13

Koniin, N-methylkoniin

γ -konicein (*Aloe globuligemma*)

Conium maculatum Apiaceae

Místní dráždění

Paralýza zakončení sensorických i motorických nervů

Typická vzestupná paralýza kosterního svalstva

Terminální stadium

Dechová zástava za plného vědomí a srdeční činnosti

Příznaky

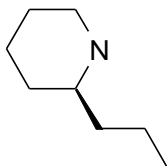
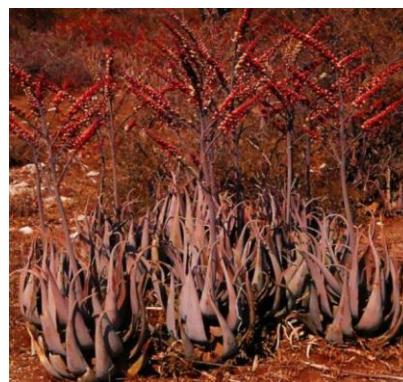
Nauzea, salivace, vomitus

Bolesti břicha s průjemem

Landryho vzestupná polyneuritida

Chronická intoxikace

Teratogenní



14



Senecio spp. starček

MUNI

15



Heliotropium spp. otočník



Symphytum officinalis kostival

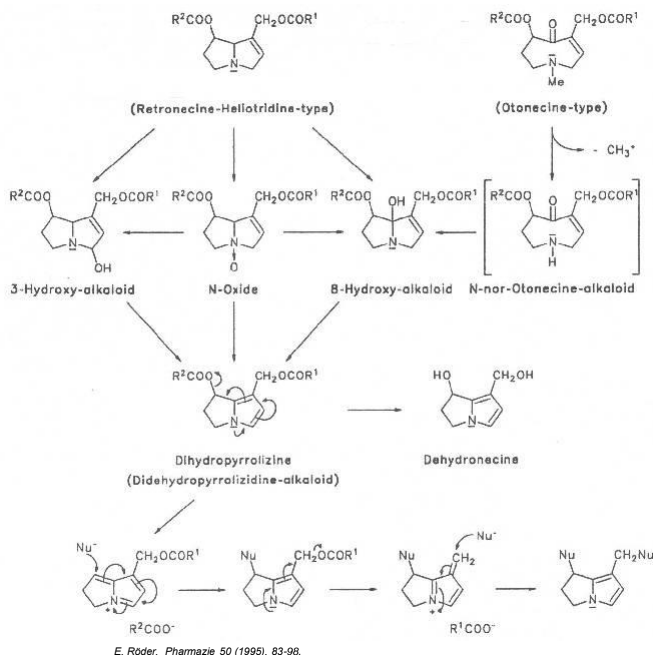
MUNI

16

Pyrrolizidinové alkaloidy

Asteraceae, Fabaceae, Boraginaceae

- Esterově vázané alkaloidy
 - Necinová složka (base, bicycklý pyrrolizidin, někdy 1,2 dehydroforma)
 - Neciková kyselina nebo fragment
- Dehydroforma toxicější
- 360 látek
 - Makrocyclické diestery
 - Otevřené diestery
 - Monoestery
- Metabolismus v rostlině:
 - Syntéza v kořenech ve formě *N*-oxidů
 - Transport lýkem
 - Uložení do vakuol, ve vodném prostředí jako *N*-oxid
 - Ztráta vody – terciární báze
- Metabolismus u obratlovce
 - N*-oxidy polární netoxické
 - Nepřecházejí přes membrány
 - Jsou nestábe
 - Redukce ve střevu na terciární látky
 - Průnik membránou díky lipofilítě
 - Jsou neprotonované
 - Část se štěpí na bázi a kyselinu
 - Nespecifická krevní esteráza
 - Netoxické (žádné metabolity)
 - Konjugace a vyloučení močí
 - Sterické bránění – neštěpí se
- V játrech
 - Oxidace na pyrrol, hydrolýza
 - Derivát s exocyclickým methylenem



17

Toxicita

- *N*-oxidy stejně toxické jako terciární alkaloidy
- Polární – proto rychle vyloučeny
- Akutní toxicita
 - Hepatotoxicita
 - Megalocytosa hepatocytů (až 30krát)
 - Zvětšení jader hepatocytů
 - Porucha metabolismu jaterních buněk
 - Porucha mitózy
 - Destrukce buněk
 - Tuková degenerace
 - Příjem 10-20 mg alkaloidů
 - Větší rozsah destrukce buněk – jaterní selhání, smrt
- Chronická toxicita
 - Proliferace epitelu žlučových cest
 - Zánětlivé změny
 - Centrilobulární nekróza
 - Cirhóza, ascites
 - Venookluzivní onemocnění senecióza
- Klinické symptomy
 - Bolest v podbříšku
 - Zvracení, průjem
 - Ascites
 - Zduření jater
 - Vasomotorický kolaps
 - Zvracení krve, krvavé průjmy
- Po poškození jater
 - Poškození plic, stimulace epitelu plicních arterií
 - Cor pulmonale

Příjem subtoxických dávek dlouhou dobu (1 mg)

- Megalocytosis
- VOD
- Tuková degenerace
- Adenomy nebo karcinomy
 - Střední a jižní Afrika
 - Používání léčivých rostlin *Crotalaria*, *Cynoglossum*, *Heliotropium* a *Senecio*
- Mutagenicita
 - senkirkin > monocrotalin > seneciophyllin > senecionin > 7-acetylintermedin > heliotrin > retrorsin > 7-acetyllycopsamin > symphytin > jacolin > symlandin > intermedin > indicin > lycopsamin > indicin *N*-oxid > supinin
 - Hydroxylace struktury snižuje mutagenicitu
- Teratogenita
 - 50 to 200 mg alkaloid/kg tělesné hmotnosti
 - Poškození a změny
 - Smrt plodu
 - Více než 200 mg/kg

MUNI

18



Androcymbium spp.



Colchicum autumnale L.
Image processed by Thomas Schoepke
www.plant-pictures.de



Merendera spp.



Gloriosa superba

19

Kolchicin

Symptomy

Podobné otravě arsenem

- Pálení sliznice úst a hrdla
- Nausea, vomitus
- Bolesti břicha, koliky, křečovitě močení
- Vodnatá a krvavá stolice, krvácení do GIT
- Ztráta tekutin, plasmy, elektrolytů
- Poruchy cirkulace, hypotenze, tachykardie, šok

Toxicita

Poškození jaterní tkáně

Poškození nervstva

- Mentální zmatenost, tonicko-klonické křeče
- Ztráta šlachových reflexů

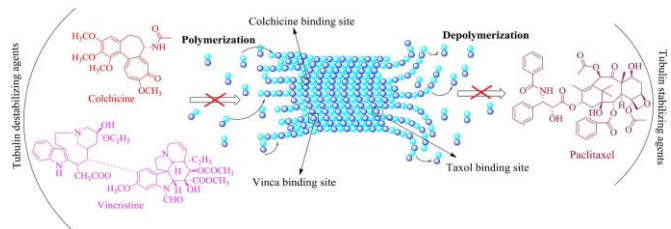
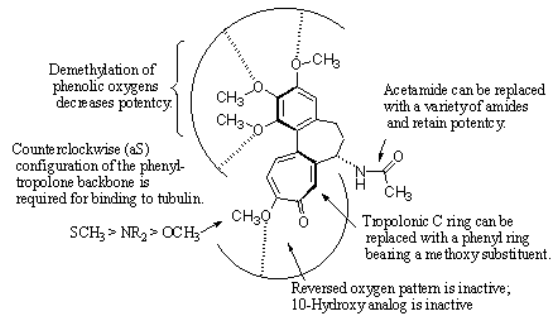
Vypadávání vlasů

Letální dávka proměnlivá

7 mg až 50 mg, 20-30 mg průměrně

Působí pozvolna

- první příznaky po několika hodinách
- smrt nejdříve po 12 hodinách



20

Brucin, strychnin

Strychnos spp. Loganiaceae

Toxicita

- Stimulace vasomotorického a respiračního centra
- Blok inhibiční aktivity glycinu
- Spinální konvulzant

Metabolismus

- Dobré vstřebávání ve střevě
- Částečné vylučování nezměněné močí
- Metabolismus v játrech

Intoxikace

- Citlivost na senzorké podněty
- Křeče
- Generalizované s agonizující bolestí
- Respirační a metabolická acidóza
- Rychlý nástup účinku bez varování
- Neklid, záškuby končetin a tváře, hrozivé vzezření
- Smrt z vyčerpání, spastická paralýza dýchacích svalů, anoxie

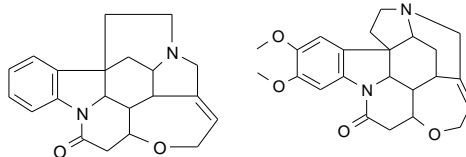
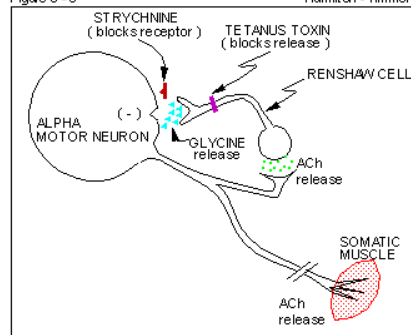


Figure 8 - 9 Hamilton - Timmons



21 Ústav přírodních léčiv

21



22 Ústav přírodních léčiv

22

Diterpenové alkaloidy

Biologický prekurzor izopren

Následně zabudování dusíku

Pseudoalkaloidy

Aconitum spp., *Consolida* spp., *Delphinium* spp. Helleboraceae

Esterové alkaloidy toxicitější

Neesterové tzv. atisinové méně toxické

Akonitin

Diterpenová látka esterového typu

Aconitum spp. Helleboraceae

Toxická dávka 3-6 mg p.o. (2-15 g hlíz)

Kardiotoxicita, neurotoxicita

Rychlá absorpce

Dobrý přístup membránou

Absorbce i kůží

Trvalé otevření sodíkového kanálu axonů

Inhibice repolarizace

Symptomy intoxikace

Anestézie jazyka

Nevolnost, zvracení

Průjmy, kolika

Parestézie

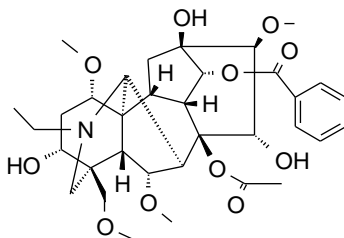
Mravenčení, chlad a zimnice
bolesti

Mydriáza stírá mízu

Arytmie, paralýza

Smrt

Ventrikulární fibrilace, zástava dechu



Copyright OJB 2002

23 Ústav přírodních léčiv

23

α -Solanin, α -chakonin

Glykosylovaná forma toxicitější než aglykon

solanidin

Solanum spp. Solanaceae

Výskyt alkaloidu v celé rostlině

V hlízách proměnlivý obsah

Zvýšení různými faktory

Genetika, zrání, hnojení

Mechanické poškození, stresory

Tepelná odolnost, pouze vyplavení vroucí
vodou

Vysoký obsah glykoalkaloidů

Palčivá a hořká chuť

Nižší absorpce z GIT – výhoda, záchrana

Intoxikace už při více než 1 mg/kg

Mechanismus intoxikace

Inhibitory acetylcholinesterázy

Poškození mukózní vrstvy GIT

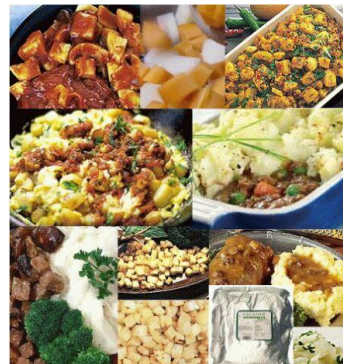
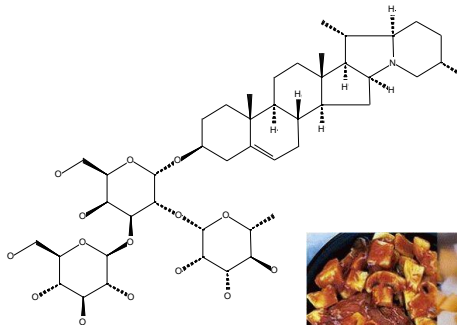
Nekróza, gastroenteritida

Symptomy

Nauzea, zvracení, průjem

Bolest břicha, hlavy, závratě

Halucinace, neurologické poruchy, koma



24 Ústav přírodních léčiv

24

Toxické aminokyseliny

- Aminokyseliny
- Produkce více než 300 neproteinových AMK
- Volné nebo γ -glutamylpeptidy
- Metabolická interakce v cizím organismu
 - Podobnost s proteinovými AMK
toxicita
 - Přímý antagonisté
Snížení příjmu AMK přes membrány
Blokování zabudování AMK do proteinů
Hlavně u vyvíjejícího se organismu
U plodu teratogenní
 - Nepřímý antagonisté
Inhibice oxidace mastných kyselin
Organismus přechází na sacharidy
Smrtící hypoglykémie
Strumigeny
Metabolismus selenu
selenosis
- Proteinové AMK
 - V nadfyziologické koncentraci
Neurotoxiny (glutamát, aspartát)



MUNI

25

GABA

Semena Fabaceae, *Pisum*, *Vicia*, *Phaseolus*
Inhibiční neurotransmitter

L- α -amino- γ -oxalylaminomáselná kyselina

Lathyrus, Acacia Fabaceae

Osteolathyrismus

Inhibitor aminooxidázy lysylu na lysylaldehyd
Porucha síťování kolagenu
Ztráta koheze mezi chrupavkou a epifýzou

Neurolethyrismus

Neurotoxický syndrom
Středozeří, Indie, Malá Asie
Snížený tonus svalů, následná paralýza



L- α -amino- β -oxalylaminopropionová kyselina

Lathyrus, *Crotolaria* Fabaceae

Podobné předchozímu, může způsobit chronické poruchy a smrt

Neurolethyrismus

Inhibice jaterní aminotransferázy
Zvýšení hladiny tyrosinu
Zvýšení syntézy DOPA, dopaminu a toxických metabolitů

26

Hypoglycin B a A

Nezralá semena a míšek *Blighia sapida*

Sapindaceae

Semena javoru *Acer* spp.

Mechanismus toxicity

Inhibice Coriho cyklu

Inhibice glukoso/glukoso-6-fosfátového cyklu

Inhibice oxidace mastných kyselin

Inhibice glukoneogeneze

Symptomy

Hluboká hypoglykémie

Zvracení

Tvorba izovalerové kyseliny inhibicí metabolismu leucinu

Totální odbourání jaterního glykogenu

Akumulace tuku v játrech

Smrt selháním organismu

Časté otravy



27

Toxické proteiny

– Lektiny (fytohemaglutininy)

Proteiny nebo glykoproteiny obsahující 4-10% cukerné složky

Molekula ze 4 podjednotek

Spojení nekovalentní vazbou

Schopnost vázat se na cukerné zbytky na povrchu buněk

D-galaktosa, N-acetyl-D-galaktosamin

Více vazebných míst

Schopnost prolínkovat sousední buňky - aglutinace

Inhibice proteinové syntézy eukaryot

Některé lektiny

inhibice mitózy

Stimulace dozrávání lymfocytů

Zabíjení rakovinných buněk

Toxicita

Vazba na buňky sliznice GIT

Inhibice absorpce živin buňkami – antinutriční faktory

Zvracení, hemoragický průjem, ztráta vody a elektrolytů

Výskyt v rostlinách

Semena Fabaceae, Brassicaceae, Ericaceae

Obsah v rostlinách různý

Ovlivnění tepelnou úpravou

Abrin

Abrus precatorius, *A. pulchelus* Fabaceae

Směs podobných látek abrinu-a a abrinu-b

Každý řetězec A a B

Propojení disulfidovými můstky

A inhibice proteosyntézy

Buněčná smrt

B vazba na membránu GIT buňky, umožňuje vstup
A do cytoplasmy

LD pro myš p.o. 25 µg, velmi toxická látka

Intoxikace:

Krvavé průjmy

Elektrolytová dysbalance

Arytmie, mozkový edém

Křeče, kardiovaskulární kolaps

Smrt



29

Ricin D

Ricinus communis Euphorbiaceae

Součást ricinu

4 lektiny

RCL_I a RCL_{II} netoxické

Ricin D a RCL_{IV} toxické

Dimer

Řetězec A a B spojený disulfidem

- B umožňuje vazbu

- A cytotoxin

Velká toxicita

- 1 mg v 1g semen letální dávka

Interference s proteinovou syntézou inaktivací

ribozomální podjednotky 28S

Velmi citlivé jsou gliové buňky

Orální intoxikace – ricinismus

- Nevolnost, bolest hlavy

- Krvavé průjmy, dehydratace

- Změny na EKG

- Jaterní nekróza

- Koma, smrt



30 Ústav přírodních léčiv

30

Kyanogenní glykosidy

- 2-hydroxynitrily + β -D-glukosa
- Hydrolyzou vzniká:
 - HCN
 - Cukr
 - Zbytek (aceton, benzaldehyd)
- Široce rozšířené
 - Rosaceae
 - Fabaceae
 - Euphorbiaceae
 - Passifloraceae
- Toxická koncentrace HCN 0,5-3,5 mg/kg
 - Masivní konzumace
 - Hydrolyza v GIT
- Rychlá detoxikace v organismu
 - Vznik thiokyanátu
- Toxicita
 - Cytotoxická anoxie
 - Vazba na cytochrom c
 - Znemožnění využití O₂

- Otrava ve 3 fázích:
 1. Dispnoe a podráždění
 2. Křeče
 3. Terminální adynamie
- Mírná otrava
 - Bolest hlavy
 - Úzkost a dechová tíseň
 - Zvracení, palpitace
 - Tachykardie, dyspnoe
- Vyšší dávky
 - Periferní znečítlivění
 - Pomatení mysli
 - Cyanóza, strnulost, tonicko-klonické křeče
 - Zástava dechu, smrt
- Alimentární otravy
 - Maniok
 - Čirok
 - Hořké mandle
 - Některé asijské a americké druhy fazolí

31 Ústav přírodních léčiv

31

MUNI

Maniok

Manihot esculenta Euphorbiaceae

Linamarin, Iotaustralin

Inhibice Na⁺/K⁺ ATPázy

Ztráta draslíku, iontová
disbalance

Poškození ledvin a jater

Akutní otrava

Bolest, břicha, průjem

Kóma, kardiopulmonární selhání

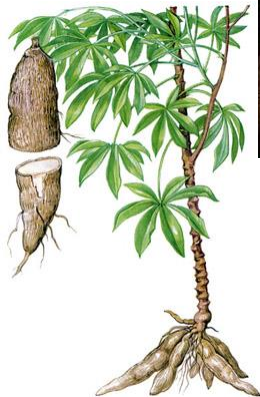
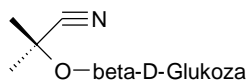
Chronická otrava

Tropická neuropatická ataxie

Poškození kůže, sliznic

Poškození zrakového a
sluchového nervu

Deplece sirmých AMK



32 Ústav přírodních léčiv

32

Sinice (Cyanophyta, Cyanobacteria)

- Kolonie fotosyntetizujících buněk
 - Vlákna nebo chomáčky
- Prokaryotní organismy
 - Žádné jádro, chloroplasty ani mitochondrie
 - DNA v nukleoplasmatické oblasti
 - Fotosyntéza podobná rostlinám
- Rozdělení:
 - Bentické – přisedlé k povrchům a dnu
 - Planktonové – volně plovoucí kolonie
- Vodní květ
 - Koncentrace nad 10000 buněk/ml
 - Viditelné zbarvení
 - Letní měsíce
 - U nás *Microcystis aeruginosa*,
Aphanisomenon phlos-aquae, *Anabaena*
spp.
 - Severní Evropa *Oscillatoria rubescens*
- Některé druhy
 - Plynové vakuoly
 - Nadnášení
 - Tvorba pěny 10⁶ buněk/ml
- Vysoká toxicita
 - Monitorování hladiny ve vodě
 - Na různé úrovni

33 Ústav přírodních léčiv

Řasy (Algae)

- Eukaryotické organismy
- mnoho oddělení:
 - Submikroskopické odlišnosti v morfologii
 - Složení fotosyntetických barviv
 - Složení zásobních látek
 - Typové prolínání
- Vývojová větev
 - Autotrofní organismy
 - Vázané na vodu
- Bentické nebo planktonové
- Nejčastější toxicita
 - Rhodophyta* ruduchy
 - Dinophyta* obrněnky
 - Cryptophyta* skrytěnky
 - Chromophyta* hnědé řasy

33

Neurotoxiny a paralytické jedy (Paralytic shellfish poisons)

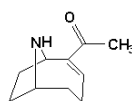
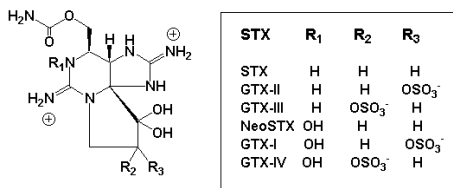
Zástupci látek:

- anatoxin a, anatoxin a(s), anatoxin b,
- homoanatoxin
- saxitoxin, neosaxitoxin
- aphantoxiny 1-5
- gonyautoxiny

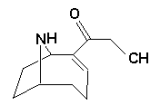
Chemická struktura:

- Purinové deriváty
 - Saxitoxiny, aphantoxiny,
 - gonyautoxiny
 - Tricyklický perhydropurin
 - Různá substituce
- Derivát cyklického N-hydroxyguaninu
 - Anatoxin a(s)
- Jednoduché bicykly
 - Anatoxin a, homoanatoxin a

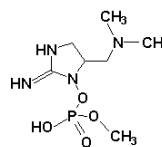
34 Ústav přírodních léčiv



ANATOXIN-a



HOMOANATOXIN-a



ANATOXIN-a(s)

BRIEF REVIEW OF NATURAL NONPROTEIN NEUROTOXINS Jiri Patocka and Ladislav Stredab

34

Zdroje:

Gonyaulax Dinophyta

Mořské řasy

Anabaena, Aphanizomenon

Sinice

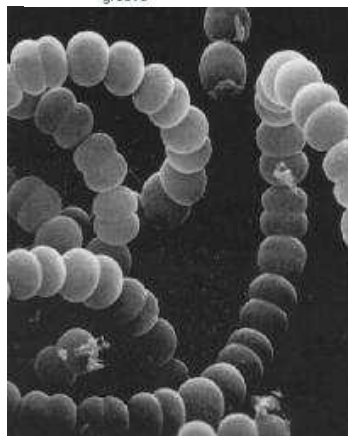
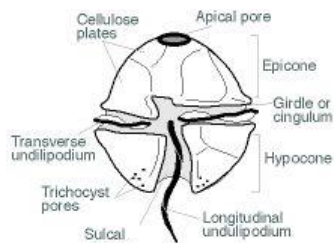
Princip účinku:

Aphantoxiny, saxitotin, neosaxitoxin - blokují přenos nervových vzruchů blokací Na kanálů. Nemají žádný vliv na propustnost K iontů.

Anatoxin A a homoanatoxin způsobují záměnu funkce v pregangliových nervových zakončeních, acetylcholinových receptorech, zvyšuje tok Ca iontů do cholinergních nervových zakončení.

Anatoxin a(s) působí jako blokátor cholinesterázy, působí depolarizaci postsynaptických zakončení, ovlivňuje nikotinové, muskarinové i acetylcholinové receptory.

Saxitoxin je blokátor Na kanálů (první toxin -zásadní vliv na poznání funkce Na a K kanálů a neurobiologie), tetrodotoxin ruší akční potenciál nervových a svalových vláken.



35 Ústav přírodních léčiv

35

Příznaky otravy anatoxiny

Anatoxin-a, homoanatoxin-a, anatoxin-a(s)

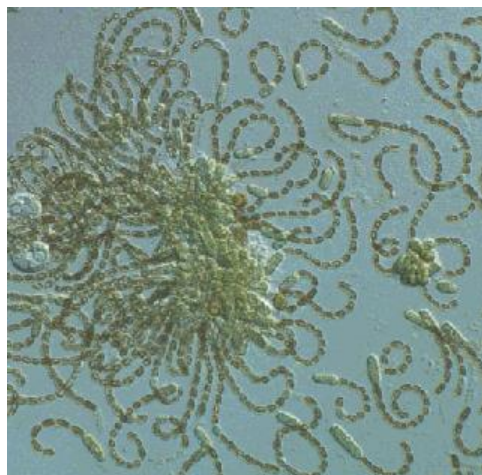
Anabaena flos-aquae

- potsynaptické depolarizující neuromuskulární blokátory
- inhibitor acetylcholinesterasy
- Silná vazba nikotinový receptor
- Hypersalivace
- Diarrhea
- Paralýza
- Smrt zástavou dýchání

Potenciální bojové jedy

Vstřebávání

- Inhalací
- Neporušenou kůží
- Perorálně



36 Ústav přírodních léčiv

36

Zapojení do potravního řetězce

Akumulace v korýších a rybách

Klimaticky závislé i nezávislé

Intoxikace PSP

Relaxace hladké svaloviny cév

Deprese akčního potenciálu srdce

Blokování sodíkového kanálu

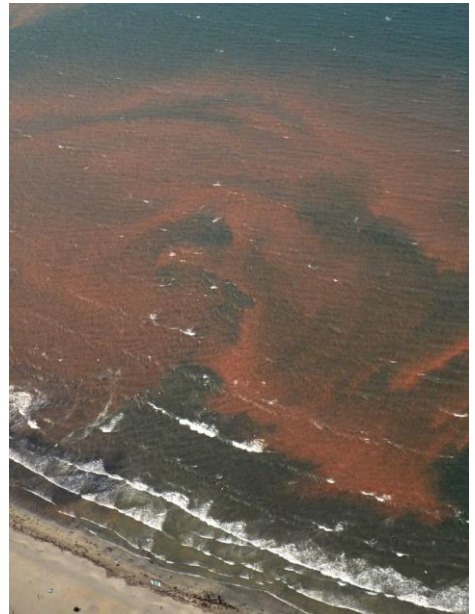
Guanidinový kruh podmínkou účinku

Blokování z vnější strany kanálu

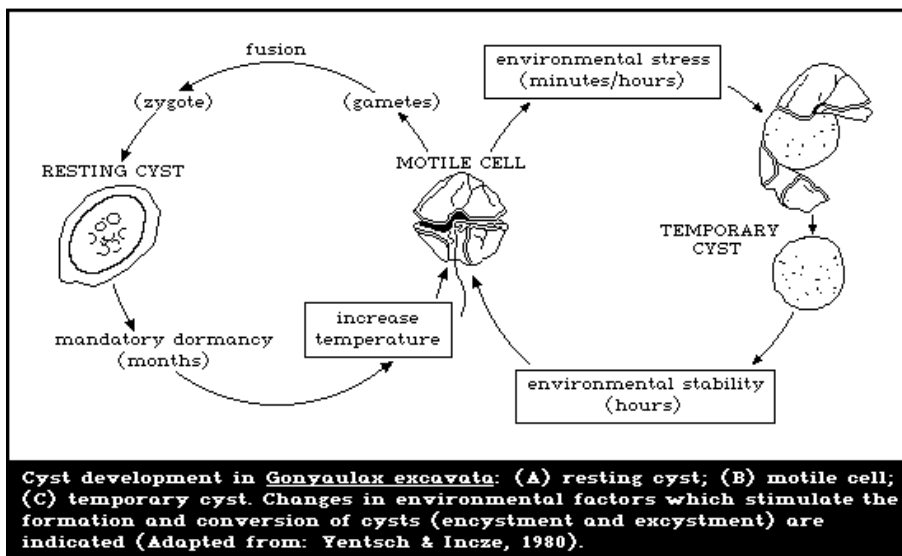
Otevřený i zavřený kanál



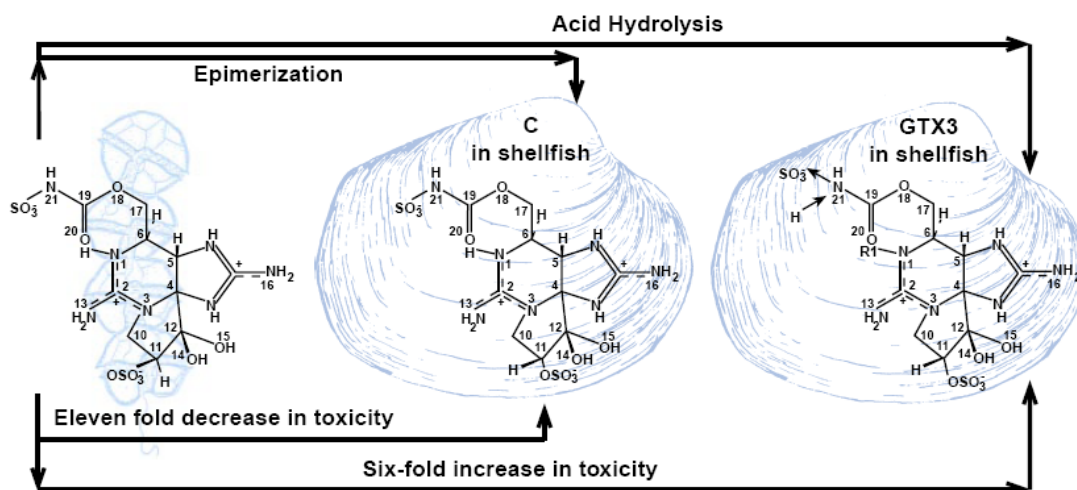
http://www.pac.dfo-mpo.gc.ca/ops/fm/shellfish/Biotoxins/closures/default_e.htm



37



Cysty obsahují až 1000 krát více toxinů



Paralytic Shellfish Poisoning: The Alaska Problem

Raymond RaLonde, Marine Advisory Program, Aquaculture Specialist

MUNI

39 Ústav přírodních léčiv

39

Tetrodotoxin TTX

Potentní a rychle účinkující

Tetraodontiformes

tetraodon pufferfish

ovaria, játra, střeva největší obsah

kůže jen stopy

Japonsko 646 případů mezi 1974 a 1983 (179 smrtelných), současnost 30-100 ročně

Některé žáby, chobotnice, plži

Neobvyklá tricyklická struktura

guanidinium toxiny

aminoperhydrochinazolin

Specifická blokáda Na kanálů nervových buněk

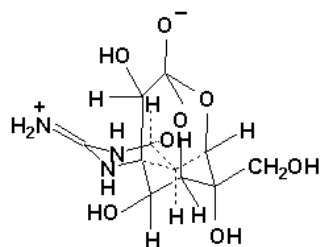
tetrodotoxin-Na vazebné místo extrémně úzké

TTX se chová jako hydratovaný Na⁺

Vstup do ústí kanálu, vazba na glutamát v peptidu

Konformační změny

Elektrostatická vazba na otevřený kanál

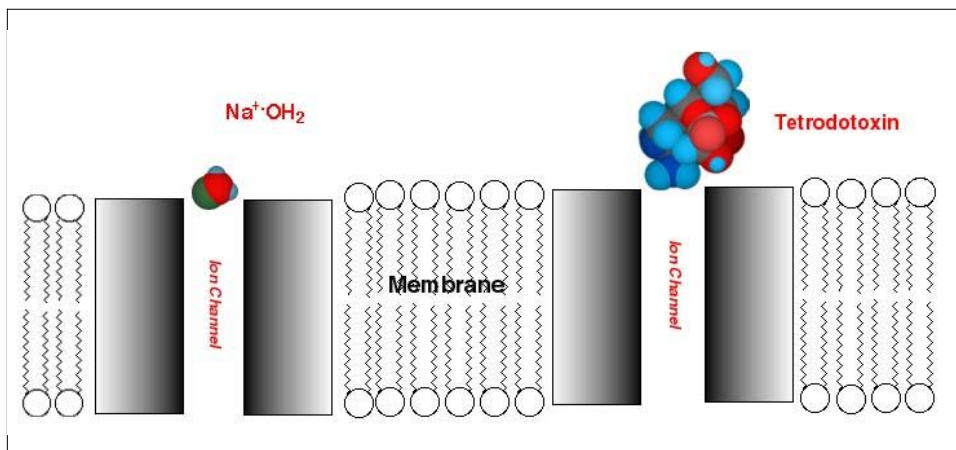


TETRODOTOXIN



40 Ústav přírodních léčiv

40



<http://www.life.umd.edu/grad/mlfsc/zctsim/ionchannel.html>

MUNI

41 Ústav přírodních léčiv

41

Extrémní toxicita TTX

Minimum p.o. je 30 µg/kg
 Rozklad v kyselém prostředí
 Žaludku
 Teplotně stabilní, rozklad v kyselině
 a zásadách

Příznaky otravy

V minutách až hodinách
 Chvění a znecitlivění jazyka, rtů a
 konečků prstů
 Bolest hlavy, nauzea, zvracení
 průjem

Druhý stupeň

Pokračující parestézie
 Paralýza
 Neschopnost pohybu
 Křeče, arytmie, duševní
 vyšinutost

Smrt zástavou dechu do 8 hodin
 Někdy plně při vědomí těsně
 před smrtí



42 Ústav přírodních léčiv

42

Domoová kyselina

Nitzschia pungens

Amnestic shellfish poisoning (ASP)

Otrava doprovázená neurologickými poruchami
halucinace časoprostorová dezorientace
zhoršení krátkodobé paměti

Příznaky intoxikace

Zvracení, žaludeční křeče, průjem, bolesti hlavy
ASP

Kumulace jedu v hepatopankreatu, žlábrách, tzv sifonu
mlíží

mlíži odolní, maso se stává toxickým

Nový Zéland, pobřeží Kanady, Mexiko

Red tide (červený příliv)

Trikarboxylová kyselina

Derivát prolinu

Strukturální podobnost s excitačními AMK (kainát,
glutamát)

Mechanismus účinku:

Excitační AMK

100krát účinnější než glutamát

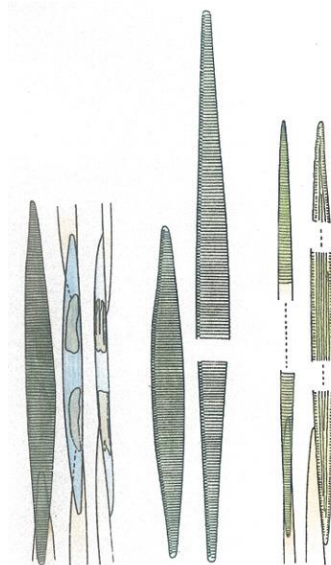
Rigidita kruhu

Vazba na NMDA receptor

Ovlivnění Ca kanálu, vstup vápníku do buňky

Stimulace procesů → zničení neuronu

Zprostředkování ztráty paměti



http://www.regione.emilia-romagna.it/laguna/immagine_dettaglio.asp?id_img=1002

43 Ústav přírodních léčiv

43

Dávky

0,9-1,9 mg/kg GIT potíže

1,9-4,2 mg/kg neurotoxické až smrtící

Klinické příznaky

dominují neurotoxické symptomy
bolest hlavy, závratě, zmatenost,
poruchy časové a prostorové
orientace,
poruchy motorické koordinace,
halucinace a ztrátu krátkodobé paměti.

gastrointestinální potíže

nadměrná sekrece hlenu do dýchacích
cest

tachykardie, periferní vazodilatace a
hypotenze

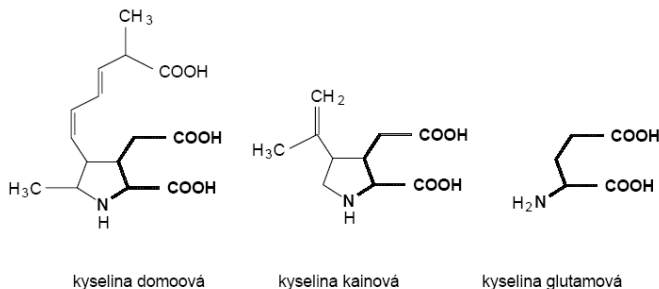
srdeční dysrytmie a kóma.

otravu může ukončit náhlá smrt v
průběhu 12 až 14 hodin v důsledku
paralýzy dýchání.

Terapie

Antagonisté NMDA

Profylaktické podání melatoninu



Obr. 1: Strukturální podobnost neurotoxinů ze skupiny excitačních aminokyselin (domoové a kainové) s kyselinou glutamovou, přirozeným agonistou NMDA-glutamátových receptorů.

KYSELINA DOMOOVÁ, NEBEZPEČNÝ NEUROTOXIN

Přik. v zál. prof. MUDr. Vratislav HRDINA, CSc., ¹prof. RNDr. Jiří PATOČKA, DrSc.,
přik. v zál. doc. RNDr. Vladimír MERKA, CSc., ²doc. MUDr. Radomír HRDINA, CSc.

44 Ústav přírodních léčiv

44

Toxin *Bacillus anthracis*

- *Bacillus anthracis*
 - Gram pozitivní tyčinky
 - *In vivo* v krátkých řetězcích
 - Enkapsulace pouzrdem
 - Tvorba resistantních spór autoklárování



MUNI

45 Ústav přírodních léčiv

45

Bacillus anthracis

- **Do 30. let celosvětově**
 - Dnes Afrika, střední Asie, jižní Amerika
 - Pastevečtví × industriální forma anthraxu
- **Pokles výskytu, hrozba útoku**
 - Očkování, sterilizace surovin, hygiena
 - Ames, Vollum, Sterne
- **Plná virulence**
 - Pouzdro + toxin
- **Onemocnění – anthrax – sněť slezinná**
 - Po infekci **lokální nekrózy**
 - **Průnik přes lymfatický systém do krevního systému**
 - Lokalizace přímo v kapilárách
 - **Toxin zvyšuje permeabilitu kapilár**
 - "zahuštění" krve
 - únik tekutin do tkání
- **Septikémie**
 - **Náhla smrt vlivem kardiopulmonálního selhání**
 - Infikovaný jedinec dále rozšiřuje původce všemi exkrety i nesraženou tmavou krví vytékající z přirozených tělních otvorů.
- **Kožní**
 - Hemoragická nekróza s puchýřky a edémem, tzv. pustula maligna - uhlák
- **Plicní**
 - Pneumonie a těžké postižení mediastina
 - Zanesení bacilů do lymfatické tkáně prostřednictvím makrofágů
 - 92% → 45% mortalita
- **Gastrointestinální**

MUNI

46 Ústav přírodních léčiv

46

Toxin *Bacillus anthracis*

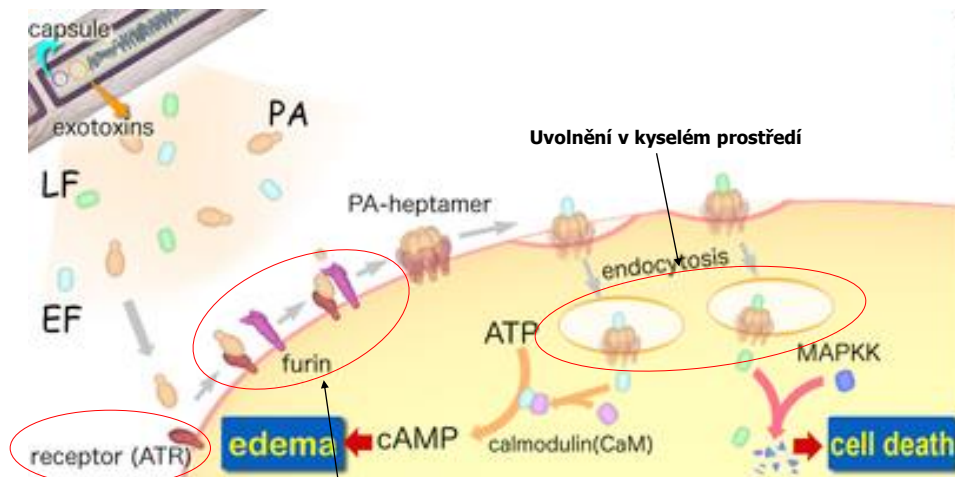
- Tři složky
 - Protektivní antigen (PA nebo také faktor II)
 - vazba na specifický receptor na eukaryotické buňce
 - tvorba sekundárních receptorů pro další dva proteiny
 - Edemogenní faktor (EF, faktor I)
 - adenylátcykláza závislá na kalmodulinu
 - spolu s protektivním antigenem snižují aktivitu neutrofilů
 - Letální faktor (LF, faktor III)
- Napadení zejména makrofágů
 - Po internalizaci přesup do cytosolu
 - Porušení buněčných signálních cest
 - Porušení migrace buněk
 - Lýza buněk
 - Poškození imunitních funkcí

MUNI

47 Ústav přírodních léčiv

47

Účinek anthraxového toxinu



Anthraxový receptor

Štěpení endoproteázou z rodiny furinů

LF- endoproteázová aktivita na mitogen-activated protein kinase kinases
Indukce apoptózy

MUNI

48 Ústav přírodních léčiv

48



Gruinard Island



MUNI

49 Ústav přírodních léčiv

49

Toxiny kmenů *Staphylococcus aureus*

Enterotoxin B
10 antigenních odlišností A-E G-K
U nás hlavně A a D
Protein 28,5 kDa, žádné cukry a lipidy
Termostabilní
Pyrogenní toxin
Alimentární otravy
Majonéza, vejce, zmrzlina, saláty, cukrovinky atd.
Stafylokoková enterotoxikóza



50 Ústav přírodních léčiv

50

- Zdroj nákazy
 - Člověk nosič (až 40 % populace v nosohltanu)
 - Jedinec s hnisavým onemocněním
- Brány vstupu
 - Perorálně nebo inhalačně
 - Rozdílné projevy intoxikace
 - Inhalace
 - 3-12 hod.
 - Prudká horečka 39-40°C
 - Třesavka
 - Bolest hlavy a svalů
 - Dušnost, neproduktivní kašel, sternální bolest
 - Perorální vstup
 - Reakce s parasympatickými ganglii žaludku
 - Nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem
 - Inkubační doba 1-6 hod
- Komplikace
 - Hypotenze, septický šok, smrt

MUNI

51 Ústav přírodních léčiv

51

Toxicita

ED₅₀ 27 µg/kg pro opice

I řádově nižší dávka zneschopní

Potenciální biologická zbraň

Kontaminace vody nebo potravin

Teplo zabíjí stafylokoky, ale toxin zůstává

Mechanismus účinku

Interakce s imunitním systémem

Vazba na MHC, stimulace proliferace T-

lymfocytů

Bakteriální superantigen

Sekrece cytokinů

Interferon, interleukin 1 a 2

Terapie onemocnění

Podpůrná

Snížení teploty

Perorální rehydratace

Doplnění elektrolytů

Prevence

Hygienické návyky

Omezení rizikových jídel



52 Ústav přírodních léčiv

52

Botulotoxin

- Skupina sedmi antigeně odlišných neurotoxinů A-G
- Proteiny s molekulovou hmotností 150 kDa
- Těžký (H) a lehký (L) řetězec, disulfidický můstek
- L řetězec toxický, H řetězec vazba na receptory v presynaptické membráně
- Produkt *Clostridium botulinum*
 - Grampozitivní striktně anaerobní tyčka
 - Pohyblivá
 - Běžný výskyt v GIT a v hnojené půdě
 - Spóry snesou několik hodin varu
- Termolabilní toxin
 - Stačí 10 minut
- „Klobásový jed“ (lat. *botulus* = klobása)
 - Nedostatečně sterilované masové a zeleninové konzervy
- Otrava zvaná botulismus
 - U člověka subtypy A, B, E
 - Rozdělení
 - Alimentární
 - Kojenecký
 - Ranný
 - Wound botulismus
 - Inhalační botulismus
 - latrogenní botulismus



MUNI

53 Ústav přírodních léčiv

53

Botulotoxin

Mechanismus působení

Po absorpci transport krví

Periferní nervová zakončení

Vazba, inhibice uvolňování acetylcholinu z vezikul

Vážné porušení periferního cholinergního přenosu

Inkubační doba 18-36 hodin, někdy jinak v závislosti na infekční dávce

První příznaky

Bulbární svaly

Mydiáza, diplopie, porucha akomodace, světlolachost

Postupný rozvoj

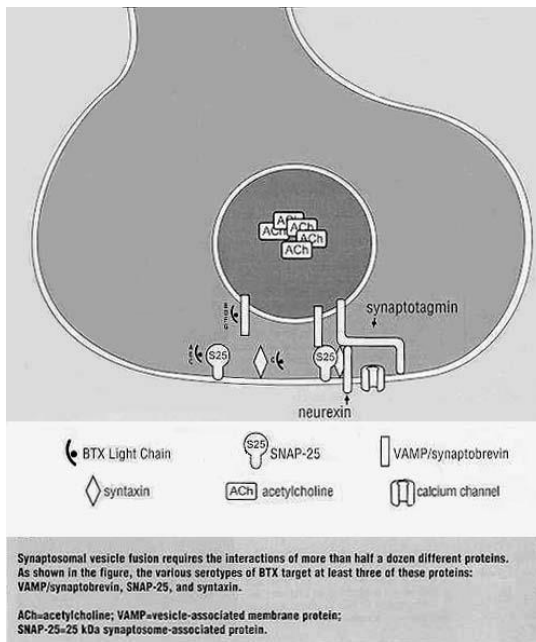
Závratě (způsobené hypotenzí)

Sucho v ústech, svalová slabost až paralýza

Nauzea, zvracení, bolesti břicha

Vědomí zůstává zachováno

Smrt paralýzou dýchacího svalstva



54 Ústav přírodních léčiv

54

Botulotoxin

- Nejobávanější bojová látka
 - Toxicita 1 ng/kg
 - Inhalace aerosolu
 - Podobné příznaky jako alimentární otrava
 - Paralýza nastupuje později
 - Atentát na Heydricha
 - Válka v Perském zálivu
- Použití:
 - Kosmetika
 - Terapie křečových neuromuskulárních poruch
- Terapie otravy:
 - Zvracení, výplach žaludku
 - Komplikací je zástava dýchání
 - I několik týdnů uměla ventilace
 - Guanidin nebo 3,4-diaminopyridin pro podporu uvolňování acetylcholinu ze zakončení
 - Botulinový antitoxin
 - Heptavalentní koňský

55 Ústav přírodních léčiv

MUNI

55

Tetanospasmin

Produkční organismus *Clostridium tetani*

Dvě složky tetanotoxinu:

Neurotoxická složka tetanospasmin

Onemocnění tetanus

Hemolytická složka tetanolysin

V etiologii tetanu nehraje roli

Tetanospasmin

Polypeptid 150 kDa

Dva řetězce

Lehký α -řetězec

Těžký β -řetězec

Disulfidický můstek

Průnik do buňky

Při kyselém pH fragment těžkého řetězce

Vazba na receptor, tvorba pórů

Lehký řetězec průnik

neurotoxicita



56 Ústav přírodních léčiv

56

Tetanospasmin

Velmi toxický
LD50 pro myš 0,002 µg/kg
Termolabilní
C. tetani sporuluje
V půdě přežívá roky
Pro usmrcení 4 hodiny varu
C. tetani
Saprofyt střeva domácích zvířat
Spóry hnojením do půdy
Kontaminace rány
Onemocnění tetanus
Ranná infekce s vážnou prognózou
Po vakcinaci celkem vymizel
Faktory pro vznik tetanu
Nekrotická tkáň, hnisavý proces
Přítomnost cizího předmětu
Snížený oxidoredukční potenciál
Klíčení spór
Vegetativní forma
Produkce toxinu

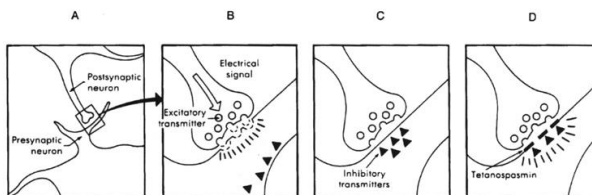


57 Ústav přírodních léčiv

57

Tetanospasmin

Transport toxinu vegetativními nervy k neuronům míchy
250 mm za den
Vazba na presynaptické receptory
Blokování uvolňování glycinu a GABA
Zodpovědný za inhibiční převod k aferentním motorickým nervům
Vazba ireversibilní
Neomezená svalová kontrakce
Působení i na sympatikus
Pocení, hypertenze až hypotenze, arytmie
Inkubační doba 1-3 týdny
Čím kratší tím horší prognóza
Závislost na vzdálenosti rány od míchy a na množství toxinu



58 Ústav přírodních léčiv

58

Tetanospasmin

4 klinické formy

Generalizovaný tetanus

Nejčastější

I nepatrná ranka

Začátek

Křeče žvýkacích svalů (trismus)

Zvýšená podrážděnost, neklid, pocení, porucha polykání

Progrese

Risus sardonius

Křeč zádového svalstva do oblouku

Zatnuté pěsti

Vyvolání křečí světlem a dotykem

Při vědomí křeče bolestivé

Terminální stadium

Zlomeniny obratlů a dlouhých kostí

Laryngospasmus, zástava dechu

Letalita cca 50%

Lokalizovaný tetanus

Pouze okolí rány, dobrá prognóza

Cefalický tetanus

Poranění hlavy

Zavlečení infekce do středního ucha

Pravděpodobnost přežití minimální

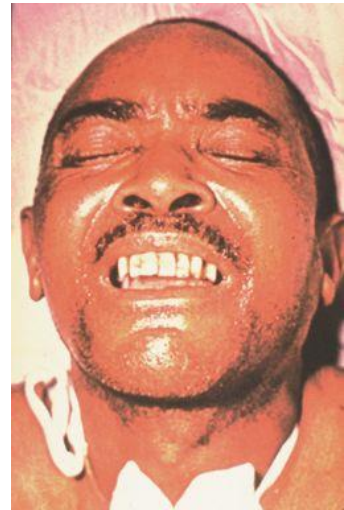
Tetanus neonatorum

Rozvojové země

Špatná hygiena při ošetřování pupeční sňůry

Úmrtí ročně 0,5 milionu novorozenců

59 Ústav přírodních léčiv



59

Tetanospasmin

– Terapie

- Chirurgické vyčištění rány
 - Neuzavírá se
- Antitoxin
 - Neutralizace toxinu před vstupem do neuronu
- Myorelaxancia
- Řízená ventilace
- Preventivní očkování
 - 3 dávky po měsících
 - 4. dávka ve 20. měsíci
 - Přeočkování v 5. a 14. roku
 - U dospělých po 10 letech
 - Po poranění booster

60 Ústav přírodních léčiv

MUNI

60

Shigatoxiny

Produkční organismus *Shigella dysenteriae*

Toxický bakteriální protein

Podobná toxicita jako botulotoxin 0,002 µg/kg

Potenciální biologická zbraň

Podobné toxiny produkuje *E. coli*

Verotoxiny

Synonyma

Verotoxigenní kmeny *E. coli*

Shiga-like toxin *E. coli*

Shigatoxin produkovaný *E. coli*

Verotoxin 1 a verotoxin 2

Tvorba podmíněna bakteriofágem

Shigatoxiny

Proteiny koagulující teplem

Citlivé k oxidoredukčním činidlům

Dva řetězce:

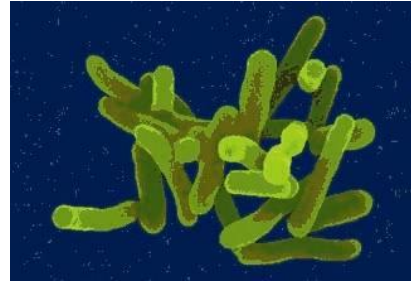
A jednotka

Enzymaticky aktivní, inhibitor proteosyntézy

B jednotka

Vazba na povrch buňky

Cytotoxické účinky



61 Ústav přírodních léčiv

61

Shigatoxiny

- Původci vážného průjmového onemocnění
 - Někdy letální
- Cytotoxický účinek
 - Endotel kapilár střeva
 - Ledvinové glomeruly
 - Endotel mozkových cév
- Vzniklé změny – patologický základ
 - Hemoragická kolitida
 - Abdominální křeče, vodnatý průjem, krev ve stolici
 - Hemolyticko-uremický syndrom
 - Komplikace infekce *E. coli*
 - Průjmy přechází v krvavou stolici
 - Uremie, trombocytopenie, hemolytická anemie, selhání ledvin
 - Letalita 5%
 - Možnost chronického poškození ledvin
- Nákaza
 - Rezervoár domácí zvířata
 - Bakteriofágy kódující přenos genu toxinů jsou v odpadních vodách
 - Alimentární otravy
 - Špatně tepelně upravené maso – hamburgery
 - Orofekální přenos možný u dětí
 - Inkubace 2-7 dní

62 Ústav přírodních léčiv

62

MUNI