Neurotoxické látky v povrchových vodách

ÚVOD

Toxické látky se v přírodě nachází zcela běžně, ať už se jedná o látky přírodní, nebo vyrobené člověkem. Toxiny, které ovlivňují nervovou soustavu se označují jako neurotoxiny. Jedná se o širokou skupinu toxinů, které se liší mechanizmem účinku. Některé působí akutní neurotoxicitu, jiné zase chronickou [(1)].

Neurotoxicita může být definována jako nepříznivý efekt chemických, biologických a fyzikálních činitelů na centrální nebo periferní nervovou soustavu. Neurotoxicitu způsobuje několik látek, které se do prostředí dostávají lidskou činností, jako například těžké kovy, průmyslové chemikálie, rozpouštědla, nebo pesticidy [(2)].

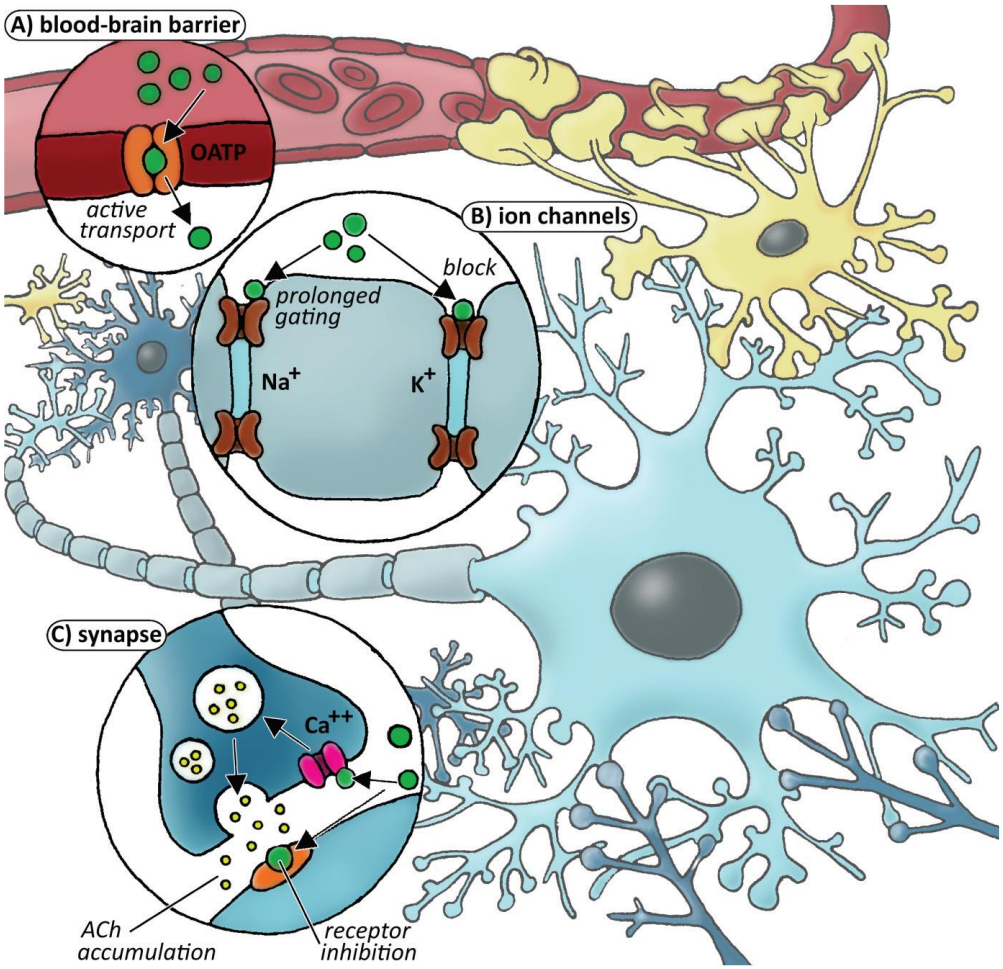
Neurotoxicky působí ale i přírodní látky, které se v prostředí běžně vyskytují. Nejrozšířenějšími jsou cyanotoxiny produkované cyanobakteriemi (sinicemi).

PŘÍRODNÍ NEUROTOXICKÉ LÁTKY

Obecné mechanismy neurotoxicity cyanobakterií

Problémy se zdravím akvatických organismů jsou s největší pravděpodobností spojeny s chronickou expozicí rozlišným koncentracím různých toxinů produkovanými cyanobakteriemi, a to jak pitím kontaminované vody, tak konzumací kontaminované potravy (např. ryby a měkkýši). Kromě jater, které jsou běžným cílem mnohých toxinů, postihují cyanotoxiny i jiné orgány. V poslední době byla věnována pozornost nepříznivým efektům cyanotoxinů na nervovou soustavu živočichů. Nervová soustava je primárním cílem pro toxiny, které jsou schopny výrazně narušit funkčnost celého organismu. Běžným mechanizmem toxicity je blokování sodných a draselných kanálů, které brání přenosu nervového vzruchu a inhibice acetylcholinesterázy [(3)].

Do přírodních neurotoxických látek spadají cyklické peptidy, alkaloidy, lipopeptidy, neurotoxické aminokyseliny a fosfátové estery [(3)].



Obr. 1 – Schématická reprezentace míst centrální nervové soustavy ovlivněné cyanotoxiny (zelené kuličky) [3]

Cyklické peptidy

Microcystiny

Microcystiny jsou monocyklické heptapeptidy produkované cyanobakteriemi rodu *Planktothrix*, *Microcystis*, *Aphanizomenon*, *Nostoc* a *Anabaena* [3].

Microcystiny mohou překročit hematoencefalickou bariéru přenosem polypeptidy transportujícími organické aniony (OATPs), a tak mohou způsobit neurostrukturní a funkční změny a změny chování různými mechanismy. Za hlavní mechanismus toxicity je považován oxidační stres a inhibice fosfatáz [4].

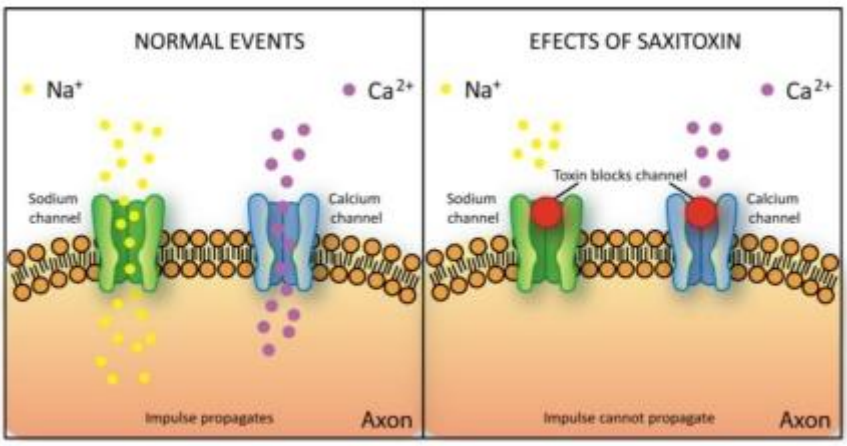
Nodularin

Nodularin je cyklický pentapeptid [5] a je jedním z nejrozšířenějších toxinů v Baltském moři během letních měsíců. Díky podobné struktuře jako mají microcystiny se předpokládá, že má i podobné mechanismy toxicity [3].

Alkaloidy

Saxitoxin

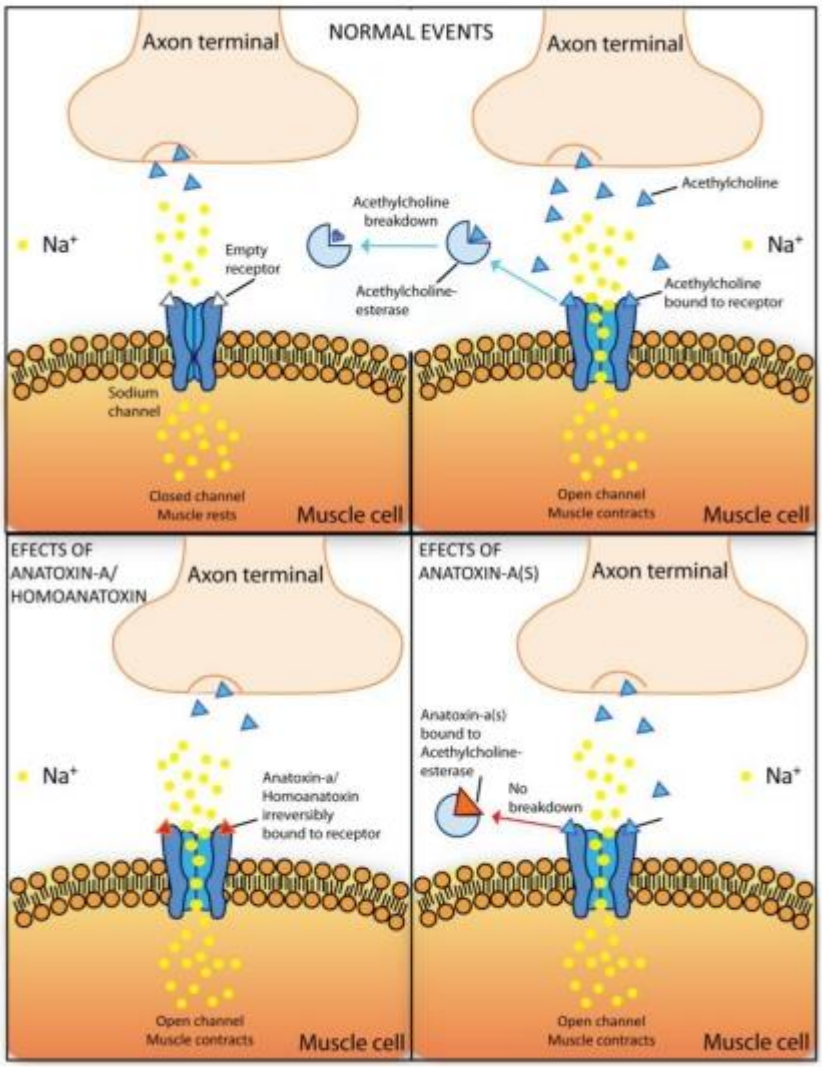
Saxitoxin je cyanotoxin, který je produkovaný převážně obrněnkami a patří do širší skupiny toxinů zvaných „Paralytic Shellfish Poisoning" (PSP), které se akumulují hlavně v korýších, ze kterých se dostávají do dalších organismů potravním řetězcem. Saxitoxin je nejběžnějším a nesmrtelnějším toxinem z této skupiny [3]. Blokuje činnost napěťově řízených sodíkových kanálů, a tím brání vzniku řádného akčního potenciálu. To může vést k nervosvalové paralýze a smrti způsobené zástavou dechu [5].



Obr. 2 – Mechanismus účinku saxitoxinu [11]

Anatoxin-a a homoanatoxin-a

Anatoxin-a a jeho homolog homoanatoxin-a jsou ve vodě vysoce rozpustné alkaloidy, produkované druhy *Anabaena*, *Cylindrospermum*, *Microcystis*, *Oscillatoria*, *Raphidiopsis*, *Planktothrix* a *Aphanizomenon*. Neurotoxický efekt anatoxinu-a byl prokázán v mnoha studiích [3]. Působí jako agonista nikotinového acetylcholinového receptoru a nevratný inhibitor acetylcholinesterázy [5], způsobuje nadměrnou stimulaci svalových buněk v důsledku depolarizace a desenzitizace membrány, vedoucí k paralýze nebo smrti, pokud jsou zasaženy svaly dýchací [3].



Obr. 3 – Mechanismus působení Anatoxinu-a a homoanatoxinu-a [(11)]

Neurotoxické aminokyseliny

<u>L-β-N-methylamino-L-alanin (BMAA)</u>

L-β-N-methylamino-L-alanin (BMAA) je neurotoxická aminokyselina produkovaná cyanobakteriemi původně izolovaných ze semen cykasů. Váže se na glutamátové receptory a způsobuje neurodegenerativní onemocnění [(3)].

ANTROPOGENNÍ NEUROTOXICKÉ LÁTKY

Mezi neurotoxické látky antropogenního původu se řadí například kovy, pesticidy, polychlorované bifenyly, bromované zpomalovače hoření, farmaka a další.

Kovy

Kovy jsou všudypřítomné a v neurobiologii hrají kritickou roli. Některé kovy, které slouží jako živiny mají zároveň neurotoxické účinky (např. železo, zinek, měď nebo mangan). Tyto kovy velmi účinně katalyzují redoxní reakce v biologických systémech. Mezi další neurotoxické kovy patří například olovo, kadmium a arsen, které mohou také vyvolat oxidační toxicitu, ale spíše se váží na proteiny a narušují jejich funkci a transport kovů [(6)].

<u>Rtuť</u>

Rtuť se do prostředí dostává jak přírodními aktivitami (jako například sopečnou činností nebo lesními požáry) tak lidskou činností (např. spalování uhlí, výroba chemikálií, těžba). V prostředí se může přenášet na velké vzdálenosti. Při depozici rtuti do povrchových vod se mění na methyl-rtuť a dostává se do potravního řetězce, kde dochází k bioakumulaci [(7)]. Rtuť může narušit průběh buněčného cyklu a/nebo způsobit apoptózu. Neurotoxicita rtuti je zprostředkovaná reaktivními formami kyslíku a mění aktivitu Na^+ a K^+ ATPázy a funkčnost mitochondrií [(8)].

Pesticidy

Kontaminace povrchových vod pesticidy je globálním problémem. Pesticidy se mohou do vod dostávat například splachy, suchou i mokrou depozicí nebo loužením z půd (PvPV). Působení pesticidů často zahrnuje neurotoxický efekt. Organofosfátové pesticidy mohou způsobit akutní, chronickou i vývojovou toxicitu. Organofosfátové složky působí jako inhibitor acetylcholinesterázy [(9)].

Chlorpyrifos je nejvíce studovaným organofosfátem. Ukázalo se, že narušuje základní funkčnost buňky, která zajišťuje zrání, a aktivitu synapsí [(9)].

Polychlorované bifenyly a bromované zpomalovače hoření

Polychlorované bifenyly (PCBs) a bromované zpomalovače hoření (BFRs) ukázaly v behaviorálních testech na zvířatech, že můžou ovlivnit učení, paměť a jemné motorické funkce. Nejvíce náchylná jsou zvířata během raného vývoje. Některé studie ukázaly, že PCBs a BFRs mohou způsobovat podobné účinky i u lidí. Obzvláště znepokojující jsou možné efekty PCBs a BFRs ve směsích obsahujících methyl-rtuť. PCBs můžou ovlivňovat hladinu dopaminu a serotoninu v mozku, hladinu vápníku uvnitř buněk a způsobovat tvorbu reaktivních forem kyslíku. Neuroendokrinní funkce mohou být také citlivé k narušení PCBs a BFRs [(10)].

Farmaka

Farmaka jsou obsáhlou skupinou chemikálií, které jsou ve velké míře kontinuálně vypouštěny do vod, především odpady z domácností [(12)]. Dalšími zdroji farmak jsou odtoky z farmaceutického průmyslu, nemocnic, a významná je také kontaminace veterinárními léčivy z chovných zařízení. Čistírny odpadních nedokáží léčiva účinně odbourat, a tak dochází k jejich vypouštění do vod [(13)].

Nejběžnějšími farmaky ve vodách jsou analgetika, antibiotika, antiepileptika, β-blokátory a regulátory lipidů [(14)]. Některá farmaka mají schopnost negativně ovlivňovat ekosystémy v pouhých nanogramech na litr. Sem patří například tricyklická antidepresiva, používaná k léčbě deprese a psychických poruch. Působí jako inhibitory neurotransmiterů noradrenalinu nebo serotoninu v centrální nervové soustavě. Tyto léky jsou široce používané, především v rozvojových zemích, a do vodního prostředí se dostávají hlavně lidskou exkrecí [(15)].

V dnešní době se zvyšuje výskyt psychických onemocnění, což vede k většímu množství předepisovaných psychofarmak, zejména antidepresiv. Mezi nejvíce užívané na světě patří antidepresiva typu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Ty napodobují funkci neurotransmiteru serotoninu, který reguluje celou řadu fyziologických systémů u ryb, měkkýšů a prvoků, a i ve stopových množstvích mají mimořádné účinky na tyto i další vodní organismy, jako např. změny biologické aktivity, redukce reprodukce, abnormality při vývoji plodu, opoždění fyziologického vývoje a sexuálního dospívání [(16)].

V dalších studiích byl také zjištěn vliv kofeinu a ibuprofenu na redukci cholinesterázové aktivity u mlžů [17], Fluoxetinu (Prozac) na serotonin u *Danio rerio* [18] a Paracetamolu na inhibici aktivity monoaminooxidázy a cholinesterázy u *Dugesia japonica* a *Neocaridina denticulata* [19].

ZÁVĚR

V dnešní době je kontaminace povrchových vod celosvětovým problémem, ať už se jedná o znečištění přírodními látkami, nebo lidskou činností. Spousta látek působí toxicky, a negativně tak ovlivňuje jak organismy ve vodě žijící, tak jejich konzumenty (včetně lidí).

Látky působící neurotoxicky ovlivňují nervovou soustavu, a různými mechanismy působí škodlivé efekty od změny chování až po smrt živočichů. Některé látky jsou prostudované a je u nich zaznamenán mechanismus účinku, ale spousta látek je ještě potřeba prozkoumat a podrobit experimentům, aby se ověřili možnosti negativního vlivu a především synergistické účinky působení ve směsích.

Zdroje:

(1) http://www.gate2biotech.cz/kde-cihaji-neurotoxiny/

(2) Costa, L. G. et al., 2008. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. , 13, 1240-1249

(3) Florczyk, M. et al., 2014. Neurotoxicity of cyanobacterial toxins. , 10(1), 26-43

(4) Hu, Y. et al., 2016. A review of neurotoxicity of microcystins. , 23, 7211-7219

(5) Aráoz, R. et al., 2010. Neurotoxic cyanobacterial toxins. Toxicon, 56(5), 813-828

(6) Wright, R. O. et Baccarelli, A., 2007. Metals and Neurotoxicology. , 137, 2809-2813

(7) Ceccatelli, S. et al., 2013. Long-lasting neurotoxic effects of exposure to methylmercury during development. , 273, 490-497

(8) Moneim, A. E. A., 2015. Mercury-induced neurotoxicity and neuroprotective effects of berberine. , 10(6), 881-882

(9) https://www.intechopen.com/books/pesticides-in-the-modern-world-effects-of-pesticides-exposure/chronic-exposure-to-pesticides-neurological-neurobehavioral-and-molecular-targets-of-neurotoxicity

(10) Fonnum, F. et Mariussen, E., 2009. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants. , 111, 1327-1347

(11) Valério, E. et al., 2010. Diversity and Impact of Prokaryotic Toxins on Aquatic Environments: A Review. , 2, 2359-2410.

(12) Fabri, E. et Franzellitti, S., 2015. Human pharmaceuticals in the marine environment: focus on exposure and biological effexts in animal species. , 35(4), 799-812

(13) Obimakinde, S. et al., 2016. Veterinary pharmaceuticals in aqueous systems and associated effects: an update. 24, 3274-3297

(14) Rhee, J.-S. et al., 2013. Effect of pharmaceuticals exposure on acetylcholinesterase (AchE) activity and on the expression of AchE gene in the monogonont rotifer, *Brachionus koreanus*. , 216-224

(15) Ziarrusta, H. et al., 2015. Determination of tricyclic antidepressants in biota tissue and environmental waters by liquid chromatography-tandem mass spektrometry. , 408, 1205-1216

(16) Silva, L. J.G. et al., 2014. A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: Occurence and fate, seasonal influence, and risk assesment. , 490, 279-287

(17) Aguirre-Martinéz, G. V. et al., 2016. General stress, detoxification pathways, neurotoxicity and genotoxicity evaluated in Ruditapes philippinarum exposed to human pharmaceuticals. , 124, 18-31

(18) Airhart, M. J. et al., 2007. Movement disorders and neurochemical changes in zebrafish larvae after bath exposure to fluoxetine (PROZAC). , 29, 652-664

(19) Wu, J.-P. et Li, M.-H., 2015. Inhibitory effects of pain relief drugs on neurological enzymes: Implications on their potential neurotoxicity to aquatic animals. , 39, 898-905