

NEUROTOXICKÉ LÁTKY V POVRCHOVÝCH VODÁCH

Úvod

Znečištění vody je jeden z největších problémů současného světa; výrazně totiž omezuje přístup určité části lidské populace k pitné vodě. Znečištěním vodních toků a nádrží se zhoršuje kvalita vodních ekosystémů i ekosystémů v jejich okolí. Znečištění vody lze v některých případech omezit metodami čištění odpadních vod. Lidstvo působí na vodní zdroje ve všech směrech a znečišťuje vodní toky, které v konečném důsledku mohou ohrozit život ve vodách i v mořích (www.zsnovestraseci-enviro.cz).

Do ovzduší, vod a půdy vstupuje vlivem lidské činnosti asi 100 000 různých chemických sloučenin. V atmosféře se nachází tuny nečistot, které se se srážkami vrací na zem (www.zsnovestraseci-enviro.cz).

Největší znečištění jsou v průmyslových oblastech, ale také v oblastech se zemědělstvím z důvodů používání pesticidů a jiných chemických přípravků, které znečišťují vodu. Organické a anorganické nečistoty, inertní látky, látky toxické, látky a organismy, které způsobují organoleptické znehodnocování vody, mikroorganismy způsobující vodou sdílené choroby a paraziti, látky mutagenní a karcinogenní, teplo sdílené oteplenými odpadními vodami a radionuklidy (www.zsnovestraseci-enviro.cz).

Neurotoxické látky

Neurotoxická patří k nejzávažnějším toxikologickým problémům. Mezi neurotoxické látky řadíme sloučeniny velmi strukturálně i biochemicky odlišné. Nervový systém je složitý a propojený komplex vysoce specializovaných buněk, které jsou značně náchylné k poškození. Poškození relativně malého úseku nervové tkáně může být doprovázeno morfologickými a funkčními defekty (Horák a kol., 2004).

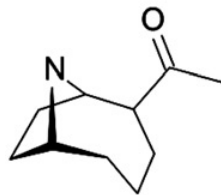
Neurotoxické látky přírodního původu

Mezi neurotoxické látky ve vodě přírodního původu řadíme především sinicové neurotoxiny (anatoxin-a, homoanatoxin, anatoxin-a(S), saxitoxin), a také neurotoxickou aminokyselinu (L-beta-N-methylamino-L-alanin = BMAA).

Sinicové neurotoxiny

Anatoxin-a

Anatoxin-a (ATX) je sekundární amin bicyklický alkaloid. Má strukturální, ale ne farmakologické podobnosti s kokainem (Testai a kol., 2016).



Obrázek 1: Struktura ATX (Testai a kol., 2016)

Původ

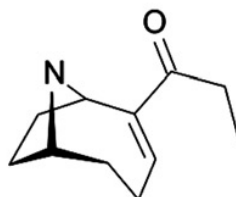
Většina Anabaena sp., některá Aphanizomenon (A. flos-aquae, A. issatschenkoi), Cylindrospermum, Microcystis a Planktothrix sp. a Raphidiopsis mediterranea (Testai a kol., 2016).

Mechanismus účinku

ATX účinkuje velice dobře kompeticí s acetylcholinem (ACh) (je 100krát více selektivní) na nikotinové receptory v nervosvalových spojích a v centrálním nervovém systému (CNS). Kvůli své odolnosti vůči hydrolýze acetylcholinesterázou (AChE) a vazbě na presynaptické neurosvalové a mozkové buněčné terminály, ATX spouští uvolnění neurotransmiteru zvýšenou stimulací postsynaptických receptorů – svalové buňky se stále stimulují, což způsobuje únavu, svalové cukání a paralýzu (Testai a kol., 2016).

Homoanatoxin

Homoanatoxin-a (HTX) strukturálně souvisí s analogem ATX, od kterého se liší přítomností propionylu místo acetylové skupiny na C-2 (Testai a kol., 2016).



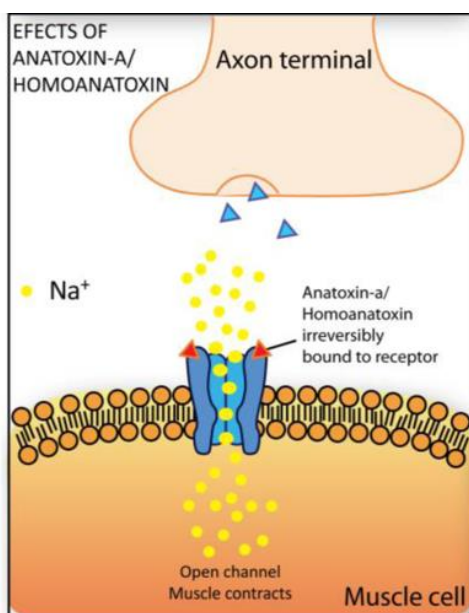
Obrázek 2: Struktura HTX (Testai a kol., 2016)

Původ

Oscillatoria formosa, Raphidiopsis mediterranea (Testai a kol., 2016).

Mechanismus účinku

Podobný tomu u ATX (Testai a kol., 2016).



Obrázek 3: Účinek anatoxinu-a a homoanatoxinu (www.mdpi.com)

Saxitoxin

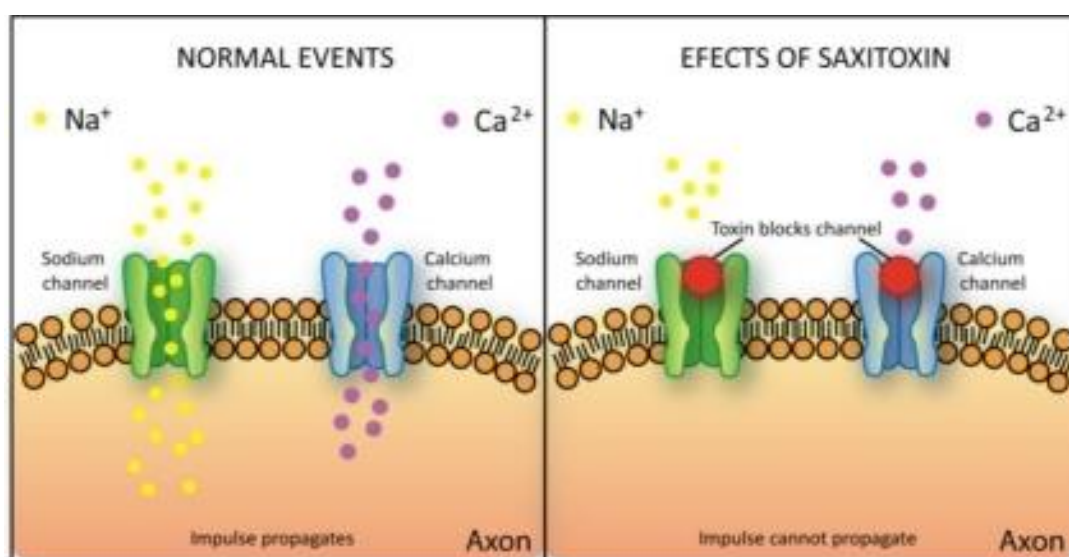
Tyto přírodní alkaloidy (STX) jsou také nazývány toxiny PSP (paralytical shellfish poisoning) a jsou rodinou více než 57 kongenerů nebo analogů sestávající se ze skupiny tetrahydropurinu a dvou guanidinových podjednotek (Testai a kol., 2016).

Původ

Aphanizomenon, Anabaena, Lyngbya a Cylindrospermopsis sp (Testai a kol., 2016).

Mechanismus účinku

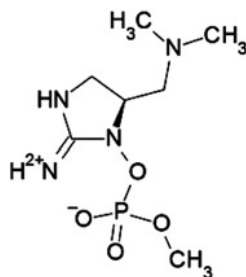
Účinek saxitoxinu (SXT) je založen na blokaci sodíkových kanálů v nervových buňkách a vápenatých a draslíkových kanálů v srdečních buňkách, čímž zabraňuje šíření elektrického přenosu v periferních nervových a skeletálních nebo srdečních svalech (Testai a kol., 2016).



Obrázek 4: Účinek saxitoxinu (www.mdpi.com)

Anatoxin-a(S)

Anatoxin-a(S) (ATX-s) je fosfátový ester. Jedná se o jediný známý přírodní organofosfát (Testai a kol., 2016).



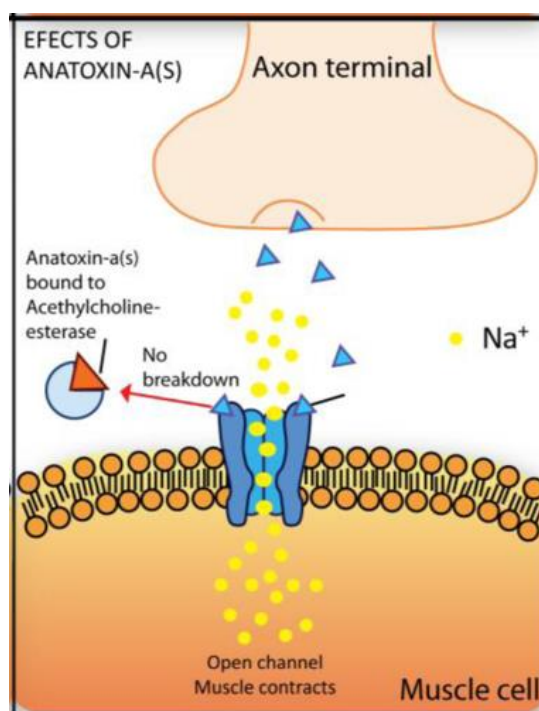
Obrázek 5: Struktura ATX-s (Testai a kol., 2016)

Původ

Anabaena flos-aquae a A. lemmermannii (Testai a kol., 2016).

Mechanismus účinku

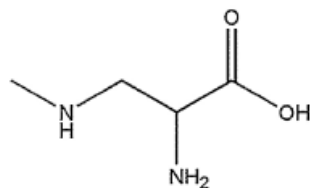
ATX-s působí prostřednictvím nekompetitivní ireverzibilní inhibice AChE. Blokováním hydrolýzy neurotransmiteru ATX-s dochází k akumulaci ACh, což vede ke zvýšení dráždivosti nervů. ACh aktivita ATX-s je omezena pouze na periferní nervový systém (PNS) (Testai a kol., 2016).



Obrázek 6: Mechanismus účinku ATX-s (www.mdpi.com)

BMAA

BMAA (L-β-N-methylamino-L-alanin) je neproteinogenní aminokyselina (není přirozeně kódovaná nebo nalezená v genetickém kódu žádného organismu). Je to ekologicky všudypřítomný neurotoxin, který se podílí na vývoji neurodegenerativního onemocnění. Má se za to, že je přítomná ve většině sinic (Manolidi a kol., 2019).



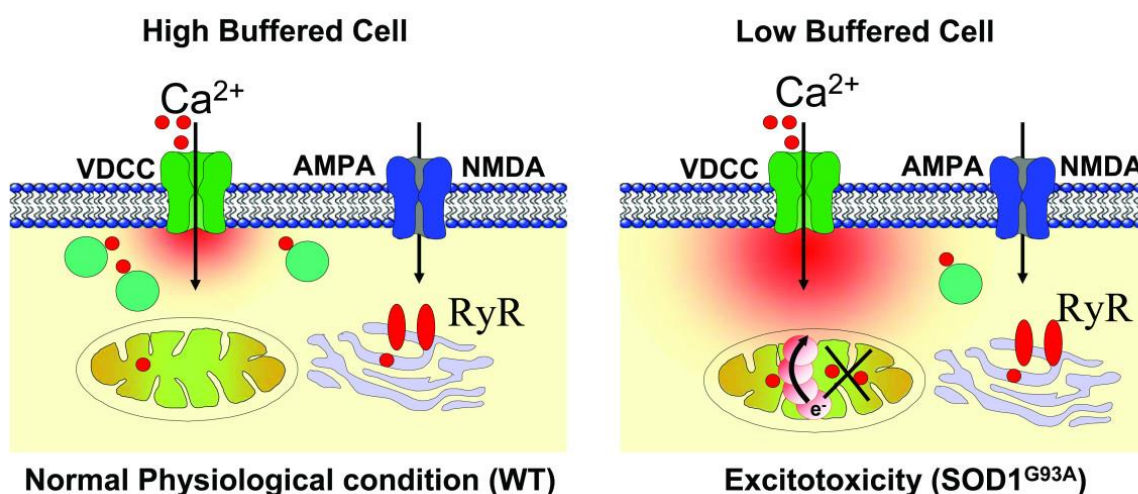
Obrázek 7: Struktura BMAA (Manolidi a kol., 2019)

Původ

BMAA, původně nazvaná kyselina α -amino- β -methylaminopropionová (β -methylaminoalanin), byla izolována ze semena neuro/genotoxického cykasu *Cycas micronesica* v roce 1967. Na 20 let byla zapomenutá a poté znovu nalezena a pojmenována jako L- β -N-methylamino-L-alanin (BMAA) (Spencer a kol., 2018).

Mechanismus působení

Pravděpodobným mechanismem účinku je excitotoxicita (Manolidi a kol., 2019) – působí jako agonista glutamátu a způsobuje nekontrolovaný přítok Ca^{2+} iontů (www.en.wikipedia.org). Toxikologické studie také ukázaly, že za určitých podmínek je BMAA nesprávně začleněna do proteinů nervových buněk (většinou mozečku) a způsobuje nervové poškození a oxidační stres (Manolidi a kol., 2019).

Obrázek 8: Excitotoxicita (www.en.wikipedia.org)

Neurotoxické látky antropogenního původu

Mezi neurotoxické látky ve vodě antropogenního původu můžeme zařadit organofosfáty, těžké kovy, různá léčiva, bromované retardanty hoření či drogy.

Těžké kovy

Ačkoli málo těžkých kovů je pro lidské zdraví nezbytné, přebytek množství těchto kovů může mít negativní účinky (Chowdhury a kol., 2016). Mezi těžké kovy řadíme např. rtuť, olovo nebo arsen.

Zdroj

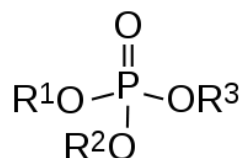
Těžké kovy se uvolňují do prostředí vlivem přirozených procesů a antropogenních činností. Především z průmyslových procesů vznikají odpady, které jsou vypouštěny do životního prostředí, např. tavení kovů, chemické a výrobní procesy, špatně zpracovaná odpadní voda (Chowdhury a kol., 2016).

Mechanismus účinku

Hg – elementární rtuť a její organické sloučeniny působí na nervový systém a způsobují problémy jako nespavost, ztrátu paměti, emoční nestabilitu, neschopnost koordinace pohybů či bolest hlavy (www.arnika.org).

Organofosfáty

Organofosfáty jsou organické estery kyseliny fosforečné (Naughton a kol., 2018).



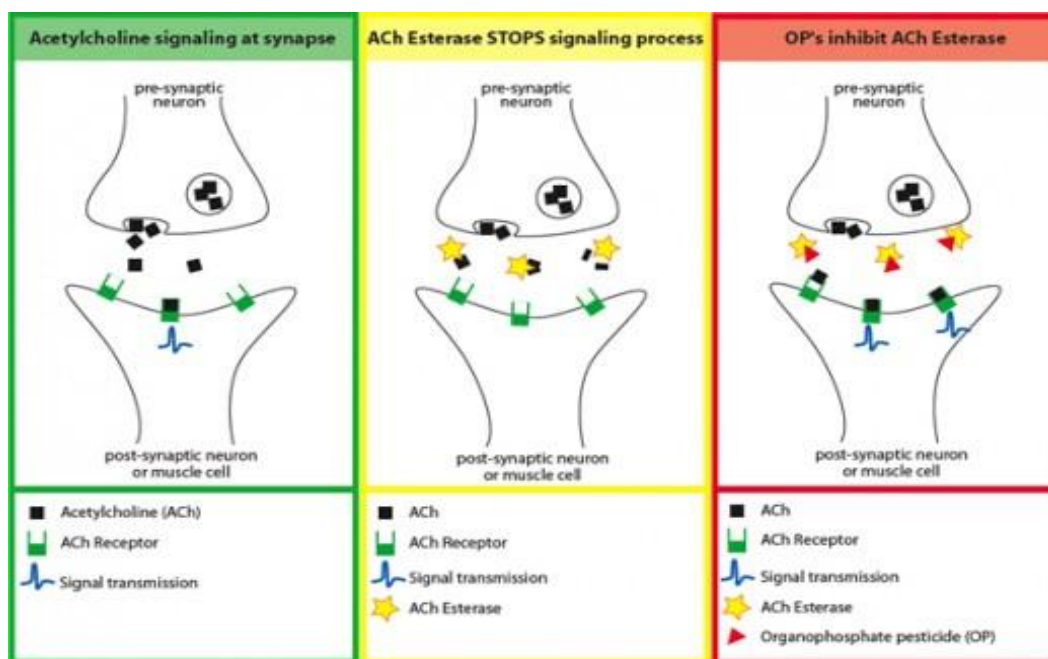
Obrázek 9: Obecná struktura organofosfátů (www.cs.wikipedia.org)

Zdroj

Organofosfáty se uvolňují do prostředí vlivem antropogenních činností, mají široké uplatnění jako pesticidy, retardanty hoření, průmyslová rozpouštědla a další (Naughton a kol., 2018).

Mechanismus účinku

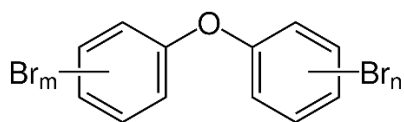
Inhibují acetylcholinesterázu, která katalyzuje rozklad acetylcholinu na cholin a kyselinu octovou. Inhibice tohoto rozkladu vede ke zvýšeným koncentracím acetylcholinu na nervových zakončeních a dochází tak ke vzniku neustálého nervového dráždění (Horák a kol., 2004).



Obrázek 10: Účinek organofosfátů (www.alchetron.com)

Bromované retardanty hoření

Bromované retardanty hoření jsou široce používané chemikálie, které zabraňují nebo zpomalují nástup a šíření požáru. Patří sem např. PCB nebo PBDE (Hendriks a kol., 2015). Jsou perzistentní a akumulují se v životním prostředí (www.chemicke-listy.cz).



Obrázek 11: Obecná struktura PBDE (polybromovaných difenyletherů) (www.cs.wikipedia.org)

Zdroj

Do vodních zdrojů vstupují z průmyslových, zemědělských a antropogenních zdrojů. Městský odtok, kanalizace, čistírný odpadních vod, to vše vedlo k dramatickému poklesu kvality vody (Wang a kol., 2018).

Mechanismus účinku

Bioaktivace PBDE (polybromované difenylethery) hydroxylací byla pozorována u několika endokrinních endpointů. To bylo také pozorováno u mechanismů souvisejících s vývojem nervové soustavy, včetně vazby na receptory hormonu štítné žlázy a transportních proteinů, narušení homeostázy Ca_2^+ a modulace funkce GABA a nikotinových acetylcholinových receptorů (Wang a kol., 2018).

Léčiva

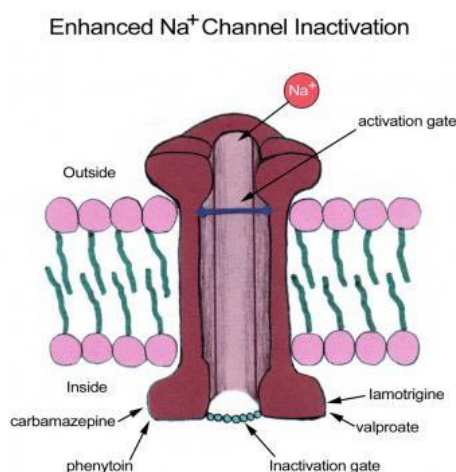
Léčiva získala zvýšenou pozornost jako environmentální polutanty až v posledních letech. Jsou navržena tak, aby léčila nemoci zvířat a lidí (Aguirre-Martínez a kol., 2018).

Zdroj

Během léčby nejsou některé účinné složky zcela metabolizovány a jsou vyloučeny pacientem, díky čemuž se pak dostávají do čistíren odpadních vod (ČOV). V ČOV nejsou úplně degradovány, a proto mohou být některé části uvolněny prostřednictvím odpadní vody (Aguirre-Martínez a kol., 2018).

Mechanismus účinku

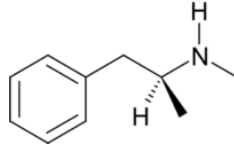
Ibuprofen – inhibice enzymu cyklooxygenázy. Karbamazepin – stabilizace inaktivovaného stavu napětově řízených sodíkových kanálů (Aguirre-Martínez a kol., 2018).



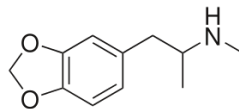
Obrázek 12: Mechanismus účinku karbamazepinu (www.emedicine.medscape.com)

Drogy

Metamfetamin a 3,4-methylendioxyamfetamin (MDMA, extáze) jsou syntetické drogy, jejichž spotřeba začala na počátku 20. století s léčebnými účely pro jejich sympatomimetické vlastnosti, ale v mnoha zemích jsou nyní populární jako nelegální drogy kvůli jejich poststimulačním účinkům (Moratalla a kol., 2017).



Obrázek 13: Struktura metamfetaminu (www.users.humboldt.edu)



Obrázek 14: Struktura MDMA (extáze) (www.cs.wikipedia.org)

Mechanismus účinku

Efekty metamfetaminu a MDMA souvisí s jejich strukturální analogií k dopaminu a jejich schopností tento neurotransmitter uvolňovat. Mechanismy zodpovědné za jejich neurotoxické účinky jsou složité a mohou zahrnovat zánět, oxidační stres, mitochondriální dysfunkci a další (Moratalla a kol., 2017).

Sledování neurotoxicity

Existují různé přístupy, jak neurotoxicitu sledovat. Jedná se metody behaviorální, morfologické (neurohistopatologické) a biochemické. Dobře pozorovatelné jsou behaviorální změny, jako jsou mortalita, motorické funkce, agrese, schopnost získat potravu, reprodukce, péče o potomstvo. Dále se také dobře určuje pomocí histopatologie, kde můžeme pozorovat přímo změny nervové tkáně. Má to však i své nevýhody, protože v takovýchto případech je nutná přítomnost kvalifikovaného neuropatologa. Biochemické metody hodnotí změny ve funkci enzymů a umožňují tak detekovat specifický typ neurotoxicky (Li a kol., 2011).

Problém nastává v případě, kdy látky působí přímo na centrální nervovou soustavu. Způsobené změny jsou jen málo patrné a tudíž špatně detekovatelné. Jedná se o změny, které ovlivňují emoce, kognitivní funkce, temperament nebo náladu (Li a kol., 2011).

Zdroje:

Aguirre-Martínez, G.V., André, C., Gagné, F., and Martín-Díaz, L.M. (2018). The effects of human drugs in *Corbicula fluminea*. Assessment of neurotoxicity, inflammation, gametogenic activity, and energy status. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 148, 652–663.

Dingemans, M.M.L., van den Berg, M., and Westerink, R.H.S. (2011). Neurotoxicity of brominated flame retardants: (In)direct effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (Developing) nervous system. *Environmental Health Perspectives* 119, 900–907.

Hendriks, H.S., and Westerink, R.H.S. (2015). Neurotoxicity and risk assessment of brominated and alternative flame retardants. *Neurotoxicology and Teratology* 52, 248–269.

Horák J., Linhart I., Klusoň P.: Úvod to toxikologie a ekologie pro chemiky. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2004. 189 stran. ISBN 80-7080-548-X

Li, C., Seng, W.L., Park, D., McGrath, P., 2011. Methods for Assessing Neurotoxicity in Zebrafish, in: McGrath, P. (Ed.), *Zebrafish: Methods for Assessing Drug Safety and Toxicity*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, pp. 117–134.

Manolidi, K., Triantis, T.M., Kaloudis, T., and Hiskia, A. (2019). Neurotoxin BMAA and its isomeric amino acids in cyanobacteria and cyanobacteria-based food supplements. *Journal of Hazardous Materials* 365, 346–365.

Moratalla, R., Khairnar, A., Simola, N., Granado, N., García-Montes, J.R., Porceddu, P.F., Tizabi, Y., Costa, G., and Morelli, M. (2017). Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals: Main mechanisms. *Progress in Neurobiology* 155, 149–170.

Naughton, S.X., and Terry, A.V. (2018). Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology* 408, 101–112.

Slotkin, T.A. (2004). Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: Nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198, 132–151.

Spencer, P.S., Palmer, V.S., and Kisby, G.E. (2018). Cycad β -N-methylamino-L-alanine (BMAA), methylazoxymethanol, genotoxicity, and neurodegeneration. *Toxicology* 155, 49–50.

Testai, E., Scardala, S., Vichi, S., Buratti, F.M., Funari, E. (2016). Risk to human health associated with the environmental occurrence of cyanobacterial neurotoxic alkaloids anatoxins and saxitoxins. *Critical Reviews in Toxicology*, 46, 385-419.

Wang, B., Wang, H., Xiao, D., and Han, D. (2018). In vitro effects of brominated flame retardants, selected metals and their mixtures on ethoxyresorufin-O-deethylase activity in *Mossambica tilapia* liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 161, 350–355.

<https://cs.wikipedia.org/wiki/Organofosf%C3%A1ty>

<https://www.mdpi.com/2072-6651/2/10/2359/htm>

<https://en.wikipedia.org/wiki/Excitotoxicity>

<https://alchetron.com/Organophosphate>

http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2015_09_679-686.pdf

<https://en.wikipedia.org/wiki/Excitotoxicity>

<http://www.zsnovestraseci-enviro.cz/1-stupen/znicistenivody/>

<https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview>

<https://arnika.org/rtut-a-zdravi>

https://users.humboldt.edu/jimmorgan/mamp_s05.htm

[https://cs.wikipedia.org/wiki/Ext%C3%A1ze_\(droga\)](https://cs.wikipedia.org/wiki/Ext%C3%A1ze_(droga))

https://cs.wikipedia.org/wiki/Polybromovan%C3%A9_difenyletery#/media/File:Polybrominated_diphenyl_ether.svg