

PŘÍRODNÍ TOXINY A ANTROPOGENNÍ TOXIKANTY

RNDr. Jana Punčochářová, CSc.

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
Fakulta technologie ochrany prostředí
Ústav chemie ochrany prostředí

*Centralizovaný rozvojový projekt MŠMT č. C29:
„Integrovaný systém vzdělávání v oblasti výskytu a eliminace reziduí léčiv v
životním prostředí“*



Podpurný text k přednášce

Úvod

Člověk se během svého života setkává s nejrůznějšími látkami, které mohou po vstupu do organismu ovlivnit jeho zdravotní stav a kondici a to jak v pozitivním tak negativním slova smyslu.

Látky, které lze ozřejmit v živých organismech, lze v zásadě rozlišit na dvě skupiny:

- **látky endogenní**

- **látky exogenní**

Látky endogenní jsou organismy cíleně tvořeny a patří mezi ně stavební součásti tělesných struktur, metabolity zajišťující nejrůznější funkce organismu i odpadní produkty metabolických procesů.

Látky exogenní jsou přijímané živými objekty z okolního prostředí a mohou organismu prospívat nebo jej poškozovat, případně mohou být ukládány do specifických částí živých těl a zůstat dlouhodobě neaktivní, nebo mohou být z organismu v určitém časovém horizontu beze změny vyloučeny.

Prospěšnými exogenními látkami jsou především nutriční složky potravin, které organismus potřebuje jako zdroj energie, stavební materiál, látky obranné nebo biokatalyzátory, které si není schopen sám vyrobit. Příkladem takových prospěšných exogenních látek jsou především primární biotické materiály (potřebné bílkoviny, tuky a cukry) a mohou jimi být i vitamíny, minerální látky, stopové esenciální kovy, esenciální aminokyseliny atd.

Xenobiotika

Ostatní exogenní látky, které organismus zpravidla nepřijímá účelově, vědomě a dobrovolně a které jej většinou poškozují, jsou označovány jako látky cizorodé neboli xenobiotika (z řečtiny xenos=cizí). V průběhu doby došlo k posunu obsahu tohoto slova. Dříve byly tímto termínem důsledně označovány látky organismu kvalitativně cizí, které v něm nemohou vznikat; nyní jsou jako xenobiotika označovány i látky v organismu přirozeně existující, ale v důsledku jejich příjmu z okolí v něm přítomné v nadbytečném, a proto často škodlivém množství. Pro člověka může být xenobiotikem i destilovaná voda. Destilovaná voda je prostá solí a proto její příjem snižuje salinitu extracelulární tělní tekutiny. Za těchto okolností mají buňky tendenci osmoticky nasávat vodu z okolí, aby se v rámci rovnovážných poměrů na obou stranách buněčné membrány původně vyšší koncentrace solí uvnitř buňky vyrovnala s koncentrací solí vně buňky. Masivní konzumace destilované vody by tak mohla vést k nabobtnání buněk trávicího traktu, jež by mohlo být příčinou destrukce buněčných membrán těchto enormně zvětšených buněk.

Cizorodé látky mohou být biogenního původu, tedy přírodní látky pocházející z jiných živých objektů, nebo synteticky vyrobené sloučeniny. Většina cizorodých látek se zapojuje do biochemických dějů v organismech, zasahuje tedy do metabolických procesů a ovlivňuje jejich kvalitu, může měnit biologické struktury (např. permeabilitu buněčných membrán nebo tvar receptorových míst) a tím způsobovat posun jejich funkcí. Studium změn, které jsou vyvolány interakcemi specifických buněk s xenobiotiky, je jedním z nejdůležitějších úkolů současného vědeckého bádání v oblasti příslušných přírodních věd.

Působení biologického objektu a cizorodé látky je vzájemné. Látka působí na organismus, tj. vyvolá kladný či záporný (toxický) účinek, ale i biologický objekt působí zpětně na cizorodou látku a chemicky ji přeměňuje, proběhne její biotransformace. Účinek pak může být vyvolán i metabolitem původní chemikálie. Přestože je všeobecně známo, že živé objekty mají zakódovaný silný pud sebezáchovy, nejsou výjimečné případy, kdy látka biotransformuje intoxikačně, to znamená, že vznikající metabolity mají vyšší toxicitu než látka původní. Příkladem může být nejjednodušší alifatický alkohol metanol, jehož vysoká toxicita je dána jeho postupně se tvořícími metabolity – formaldehydem a kyselinou mravenčí.

Osud látky v organismu má několik zásadních etap – obvykle se dělí do čtyř fází:

- vstup (absorpce)
- přenos (distribuce)
- metabolické přeměny (biotransformace)
- vylučování (exkrece).

Zvláště nebezpečné jsou ty látky, které mají schopnost akumulace, to znamená, že se mohou hromadit v různých částech živých jednotek a představovat tak po jejich případné aktivaci potenciální zdravotní riziko do budoucna.

Farmaka

Xenobiotika, jejichž vstup do organismu vyvolá změny jeho funkcí nebo jeho stavu, lze rovněž označit jako farmaka. V dnešní době jsou farmaka chápána hlavně jako léčebné prostředky. Původně byl však termín „farmakon“ synonymem pojmu **účinná látka**, tedy látka se silným vlivem na biotické jednotky. V antickém Řecku jím byl označován **lék, ale také jed**. Farmaka tedy mohou zasahovat do biochemických procesů probíhajících za normálních okolností v buněčném metabolismu příslušných živých organismů a mohou je potlačovat či naopak modifikovat stimulačně. Podle výsledného efektu lze farmaka rozdělit na ta, jejichž vliv na živý systém je příznivý a ta, která živý systém poškozují. Příkladem prvních jsou léčiva, druhou skupinu tvoří jedy. To, co rozhoduje o toxicitě farmaka pro daný organismus, je především přijatá dávka (tzv. práh toxicity), při které se jeho škodlivé účinky projeví.

V této souvislosti je třeba připomenout dvě důležitá fakta:

- pro některé z těchto chemických sloučenin není hranice mezi dávkou s příznivými a škodlivými účinky příliš ostrá a zřetelná

- každé farmakum je ve větší či menší míře svým způsobem pro biotu zatěžující.

Citlivost různých buněčných formací k negativnímu dopadu jednoho určitého farmaka může být velmi různá. Rozdílné citlivosti různých typů buněk k různým látkám je možno využít v léčebných procedurách. Nepoškozuje-li např. určitá látka buněčné struktury lidských tkání, ale je letální pro nižší formy života (bakterie, viry, plísně...), lze ji použít v humánní medicíně, jestliže původcem onemocnění jsou zmíněné mikroorganismy. Látka toxická pro určitý organismus může sloužit jako lék, když metabolismus léčeného živého objektu je na tuto látku dostatečně odlišně citlivý ve srovnání s metabolismem původce onemocnění. Vzhledem k tomu, že léčiva jsou velmi často „léčivé jedy“, má farmakologie úzký vztah k toxikologii.

Toxické látky lze z hlediska původu rozdělit na dvě skupiny: na antropogenní kontaminanty, jejichž původcem je lidská činnost a přírodní toxické látky obecně označované jako toxiny.

Receptorová teorie

Paul Ehrlich (1854 – 1915, německý histolog, hematolog, imunolog, biochemik a farmakolog; zakladatel moderní chemoterapie; r. 1908 obdržel Nobelovu cenu za práci o imunitě), zakladatel receptorové teorie, poprvé vyslovil názor, že základem působení biologicky aktivních látek musí být interakce mezi molekulami těchto biologicky aktivních látek a určitými kritickými místy v organismu – tzv. receptory či místy specifického účinku. Receptory jsou oblasti v biomakromolekulách, které se vyznačují specifickým sterickým uspořádáním, selektivně reagující na určitá xenobiotika. Silové pole receptorové oblasti umožňuje vzájemnou interakci se silovými poli mobilních molekul toxických látek. Vzájemná interakce je tím silnější, čím bližší (podobnější) je vzájemná komplementarita (tj. doplňkovost) struktury a elektronového uspořádání obou interagujících částí.

Makromolekula může mít na sobě umístěných i několik různých receptorů. Každý receptor je v receptorové teorii charakterizován afinitou (vztahuje se k jeho struktuře) a vnitřní aktivitou (vztahuje se k jeho elektronovému uspořádání). K interpretaci receptorové teorie se jako

didaktické pomůcky používá teorie zámku a klíče. Jako zámek je označen receptor a klíč je toxická látka, případně z ní odvozený metabolit. Xenobiotika, která mají pouze vyhovující afinitu, pronikají sice do zámku, ale nedokáží jej „otevřít“, protože postrádají vhodnou vnitřní aktivitu. V případě, že se jedná o skutečný receptor dané toxické látky, tj. s odpovídající vnitřní aktivitou, potom klíč nejen do zámku pronikne, ale také jej otevře – projeví se příslušný toxický efekt.

Receptorová místa však představují jen velmi malou část struktury, ke kterým má toxická látka přístup a na které se ve tkáních váže, takže většina molekul toxické látky se váže nespecificky na struktury, které nemají nic společného s jejím specifickým účinkem. Nespecificky vázané molekuly xenobiotika jsou tak toxikologicky neaktivní, to znamená, že navzdory jejich přítomnosti v těle toxický účinek nenastane. Je však třeba připomenout, že zejména u látek kumulativních (tj. ukládajících se dlouhodobě v organismu) se toxický účinek může objevit až mnohem později. Jde o tzv. účinky chronické či účinky pozdní. V takových případech se jedná toliko o zdánlivou toxikologickou inaktivitu.

Přírodní toxické látky

Přírodní jsou chemické látky biologického původu produkované jednobuněčnými i mnohobuněčnými organismy ve speciálních žlázách, tkáních a pletivech. Utvářely se v průběhu evoluce téměř ve všech druzích organismů – v mikroorganismech, rostlinách i živočiších a v tomto časově velmi dlouhém procesu získaly specifické a mnohdy jedinečné vlastnosti. Je důležité zdůraznit, že toxicita některých z nich je velmi vysoká (botulotoxin, strychnin, ricin...), mnohdy stačí nepatrné množství této látky k usmrcení zasaženého živého objektu. Přírodní toxiny patří mezi biologicky nejúčinnější látky vůbec.

Skutečný význam toxinů pro jejich nositele tkví především v ochraně před predátory nebo naopak k uchvácení kořisti.

Jedy některých rostlin a živočichů spolu s jejich toxickým působením ovlivňujícím mnohdy dramaticky zdravotní stav jiných organismů fascinovaly lidstvo od nepaměti a stejně tak tomu je i v dnešní době. Byly známy a lidmi využívány a často i zneužívány k různým účelům již v nejstarších úsecích lidských dějin a doslova vešly do historie.

Přírodní toxiny nemusí být složeny pouze z jedné chemické komponenty, mnohé z nich obsahují několik toxických složek, takže mohou vyvolat komplikovaný obraz otravy. Při otravě může dominovat např. účinek neurotoxický, pneumotoxický, kardiotoxický, myotoxický (postihující svalové funkce), hepatotoxický, nefrotoxický, desintegrační, tumorózní (zduření nebo otoky různých částí těla) atd.

Toxiny samy nebo jejich komponenty mohou být na druhé straně účelově využity ve farmakoterapii či toxinoterapii např. k léčbě poruch krevního srážení, poruch činnosti svalového aparátu, neurodegenerativních chorob (včetně Alzheimerovy choroby), ale i k léčbě poruch imunity nebo ke zpomalení procesů stárnutí.

Podrobné studium nativních toxinů, znalost jejich struktury a mechanismu účinku umožňují vývoj nových typů specifických vakcín, což nesporně znamená významné obohacení současných možností medicíny.

Rostlinné jedy

Rostlinné toxiny byly zřejmě jedny z historicky prvních toxických látek, s nimiž se člověk při své každodenní existenci mohl setkat a pocítit jejich výrazný dopad na život ať už v pozitivním nebo negativním slova smyslu.

Rostliny jsou nezastupitelnou součástí našeho životního prostředí. Způsobem trofiky patří k producentům, a proto se od nich odvíjí kvalita i kvantita veškerého života na Zemi vůbec. Jsou i pro člověka mnohostranně užitečné; jsou zdrojem výživy i mnohých průmyslových surovin. V jednotlivých částech rostlinných těl (tj. v kořenech, zásobních orgánech, stoncích, listech, květech a plodech) mohou být obsaženy vysoce biologicky účinné látky působící na ostatní organismy jak blahodárně tak zhoubně. V pozitivním směru mohou např. posilovat

obránné funkce imunitního systému, podporovat normální tělesné funkce, nebo vyrovnávat funkce poškozené. Některé rostlinné látky jsou však vysoce toxické; narušují nebo dokonce paralyzují některé centrální tělesné funkce (dýchání, krevní oběh, trávení, vylučování atd.), expozice vůči nim může být i příčinou smrti postiženého organismu včetně organismu lidského. Ale i v tomto případě platí striktní souvislost mezi *toxickým účinkem a přijatou dávkou jednoho a téhož rostlinného toxinu*. Mezi léčivou a jedovatou rostlinou nemusí existovat žádný podstatný rozdíl. Toxické substance v rostlinách mohou být při správné dávce a použití ve správném kontextu nenahraditelnými léčebnými prostředky; příkladem mohou být vysoce toxické kardioaktivní glykosidy z náprstníku (*Digitalis*), výborně sloužící při léčbě poruch srdečního rytmu, nebo supertoxické tropanové alkaloidy, které mohou potlačit cholinergní otravu způsobenou organofosfáty – nervově paralytickými bojovými látkami.

Avšak používání přípravků z jedovatých rostlin v lidovém léčitelství skrývá nebezpečí otravy předávkováním, zvláště dojde-li ke kontaktu s jedinci se zvýšenou vnímavostí vůči xenobiotikům (děti, staří lidé, člověk trpící jinou závažnou chorobou) nebo dojde-li k tzv. neočekávané neslučitelnosti se současně vnímanými jinými látkami (léky, složky potravy, kosmetické prostředky). Je důležité uvědomit si, že sama použitá rostlina obsahuje kromě požadované léčebné substance pestrou směsici mnoha dalších endogenních chemických látek, které mohou organismu – zvláště při jejím dlouhodobém užívání – škodit.

Obsah určité endogenní látky v těle rostliny je druhovým, geneticky fixovaným znakem. Většina rostlinných jedů vzniká jako produkty látkové výměny rostlin v rámci tzv. sekundárního metabolismu. Rostlinný sekundární metabolismus a jeho produkty jsou značně specifické pro určité rostlinné taxony (klasifikační jednotky) – jde obvykle o druh, rod nebo čeleď. Zvláště významným taxonem je z tohoto hlediska čeleď (*familia*). Čeleď představuje seskupení rodů a druhů, které obvykle mají velmi podobnou skladbu sekundárních metabolitů, tedy i toxických látek. Tato skutečnost je využitelná pro jisté vymezení výskytu biologicky aktivních látek v rostlinném systému a může urychlit orientaci při hledání příčiny nežádoucího zdravotního dopadu.

Je třeba připomenout, že dvě rostliny téhož druhu nemusí mít vždy naprosto stejný obsah zmíněných sekundárních metabolitů, to znamená, že nemusí být stejně jedovaté. Stupeň jejich toxického působení může být značně ovlivněn růstovým stanovištěm rostliny (např. klimatickou a půdní vlhkostí, obsahem minerálních látek v půdě, mírou slunečního svitu), ale i ročním obdobím, vegetačním stadiem a stářím rostliny.

Rostlinné jedy se do organismu dostávají nejčastěji požitím, ale možným vstupem je někdy i kůže, sliznice nebo vdechování výparů. Vstupy rostlinných metabolitů posledně jmenovanou cestou je nutno spojit s inhalačními alergiemi.

Toxické látky mohou být v celé rostlině rozloženy rovnoměrně, nebo jsou lokalizovány jen v některých orgánech. Nejčastěji jsou jedovaté kořeny a zásobní orgány rostliny (hlízy, cibule, oddenky), někdy jsou jedovaté i plody nebo listy; zřídka kdy jsou toxické látky obsaženy v květech.

Otravy jedovatými rostlinami se mohou projevit akutně, velmi brzy po vstupu do těla, obvykle za několik minut či hodin. V úvahu však přicházejí i otravy chronické, jejichž následky se dostavují většinou po dlouhodobé více méně pravidelné aplikaci menších dávek jedu (např. kouření). Zvláště nebezpečné jsou tzv., otravy opožděného a těžkého účinku, kdy se příznaky dostavují s plnou razancí až po delší době, kdy už je jed z podstatné části organismem vstřebán (např. otrava toxickou substancí ocunu podzimního – kolchicinem).