

## PRÍRODNÉ ZBRANE

Človek je najpočetnejší veľký cicavec našej planéty. Keby sa ale ostatné organizmy proti nám „spikli“, rýchlo by sme sa stali vyhynutým druhom. Veľmi pravdepodobnou príčinou smrti mnohých jedincov by bola otrava jedom. Viaceré druhy – od baktérií, cez huby a rastliny až po mnohobunkové živočíchy – totiž disponujú schopnosťami na výrobu „biologických zbraní“, ktoré by im závidel ne jeden terorista. Týmito zbraňami sú jedy, odborné nazývajú toxíny. Vytvárajú ich vo svojich telách a slúžia im na útok s cieľom získať potravu alebo na obranu proti nepriateľom, aby sa sami nestali potravou. Sú často veľmi účinné a zasiahnu na „citlivom“ mieste – narušia fungovanie buniek na molekulárnej úrovni, napríklad vyradia z funkcie významný membránový proteín. To má za následok zmenu v nejakom fyziologickom procese, ktorý je pre život bunky aj celého organizmu nevyhnutý, a preto otrávený umiera.

### ŽRALOČÍ MUŽ A JEHO JED

Na havajskom ostrove Maui neďaleko prístavu Hana je malá dedinka. Už oddávna sa jej obyvatelia živili rybolovom. Legenda hovorí, že rybári každé ráno vyšli na more, večer ich však zakaždým bolo o jedného menej. Obvinili z toho čudáckeho hrbáča žijúceho na kraji dediny. Zúrivo sa naňho vrhli a na mieste jeho hrbu objavili žraločiu tlamu s ostrými zubami. Teraz im už bolo jasné, že smrť ich priateľov má na svedomí on, žraločí muž. Zabili ho, spálili a popol vysypali do neďalekého prílívového jazierka. V jazierku začali zanedlho rásť červenohnedé organizmy, ktoré keď otreli o hrot oštepú či kopije, zasiahnutého neminula smrť. Organizmy preto nazvali Limu Make o Hana, v preklade Chaluhy smrti z Hany, a jazierko sa stalo Jazerom smrti. V 60-tych rokoch 20. storočia sa vedci začali zaujímať o tento smrtiaci jed havajských domorodcov. Zistili, že organizmus, z ktorého jed pochádza, je koral, a dali mu meno *Palythoa toxica* (zatiaľ nemá slovenský názov). Jed pomenovali *palytoxín*.

Palytoxín je jedným z najúčinnejších toxínov na svete, údajne je to druhá najjedovatejšia nebielkovinová látka, aká bola kedy objavená. Jeho zložitú a komplexnú štruktúru, ktorá sa ukrýva pod vzorcom  $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$ , môžete vidieť na obrázku. Človeku sa stanú osudnými už 4 mikrogramy tejto látky. Pre lepšiu predstavu – 1 gram by mohol teoreticky zabiť

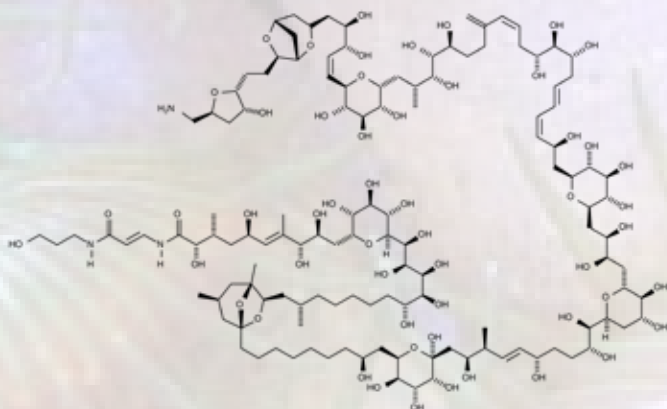
250 000 ľudí. Tieto čísla boli stanovené na základe hodnoty  $LD_{50}$  u iných cicavcov, napríklad myši a psov. LD je skratka anglického výrazu *lethal dose*, v preklade smrteľná dávka, a hodnota  $LD_{50}$  vyjadruje množstvo skúmanej látky, ktoré usmrtí polovicu jedincov v sledovanej populácii. Udáva sa zvyčajne v nanogramoch alebo mikrogramoch na 1 kilogram telesnej hmotnosti jedinca daného druhu.

Palytoxín je pre organizmy nebezpečný, pokiaľ ho zjedia alebo sa im dostane priamo do krvi, pri styku s pokožkou „len“ vyvoláva pľuzgiere. U myši nastáva smrť do niekoľkých minút. Medzi typické príznaky otravy patrí bolesť v hrudníku, problémy s dýchaním pripomínajúce astmu, zmeny tlaku krvi a srdcovej činnosti. Nasleduje hemolýza (rozklad červených krviniek) a súčasne zlyháva činnosť srdca. Telu obeť kvôli nedostatku červených krviniek chýba kyslík a keď poslušnosť vypovie aj srdcový sval, je s otráveným koniec.

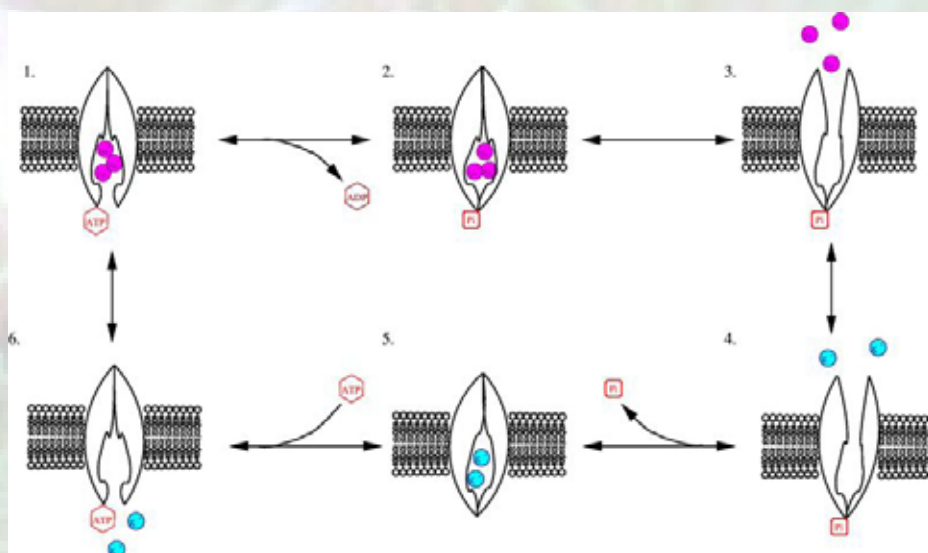
Hoci je molekula palytoxínu spomedzi molekúl toxínov jedna z najväčších, je ťažké predstaviť si, že niečo také malé môže zabiť zdravého mnohobunkového živočicha. Tajomstvo spočíva v tom, že palytoxín útočí na to, bez čoho sa nezaobíde žiadna živočíšna bunka – na  $Na^+/K^+$  ATPázu, nazývanú aj sodno-draselná pumpa. Pod týmto názvom sa ukrýva bielkovinový komplex zabudovaný do plazmatickej membrány. Jeho úloha sa dá vyčítať z názvu – slúži ako pumpa na prenos sodných a draselných iónov cez membránu za spotreby ATP (rozklad molekuly ATP dodáva celému procesu potrebnú energiu). Pre fungovanie živočíšnej bunky je dôležité, aby v okolí bunky bola niekoľkonásobne vyššia koncentrácia sodných kationov a niekoľkonásobne nižšia koncentrácia draselných kationov ako vo vnútri bunky. Tie ale prirodzene podľa zákonov fyziky a chémie prúdia z miesta svojej vyššej koncentrácie do miesta nižšej koncentrácie, čiže práve naopak, ako by to „chcela“ bunka. Preto bunka musí investovať energiu do presunu sodných kationov von z bunky a draselných kationov do bunky, aby si, obrazne povedané, draselné kationy ustrážila vo vnútri a sodné držala vonku. Jedným z nástrojov na takéto presúvanie je práve spomínaná sodno-draselná pumpa, ktorá za spotreby energie prenáša tri sodné kationy von z bunky a súčasne dva draselné kationy do bunky. Mechanizmus prenosu je znázornený na obrázku.

Pumpa s naviazanou molekulou ATP na seba naviaže tri sodné kationy (číslo 1 na obrázku), rozštiepenie ATP spôsobí fosforyláciu (2) a s tým spojenú konformačnú zmenu proteínového komplexu (bielkoviny zmenia svoj tvar) a kationy sa uvoľnia do okolia bunky (3). Pumpa potom naviaže dva draselné kationy (4), čo ju defosforyluje, teda sa zbaví naviazaného fosfátu (5), nastane konformačná zmena a draselné kationy sú uvoľnené do bunky (6). Na proteínový komplex sa naviaže ďalšia molekula ATP a cyklus začína odznova.

Bunka toto všetko nerobí len tak „z nudy“. Udržanie správnej koncentrácie sodných a draselných kationov je potrebné na zabezpečenie pokojového potenciálu, na transport iných molekúl do bunky, na udržanie stáleho objemu bunky a na signalizáciu niektorých dejov. Pokojový potenciál je nevyhnutý na to, aby sa mohol preniesť vzruch (keď sa pokojový potenciál zmení na akčný potenciál), a preto výrazne ovplyvňuje fungovanie svalových a nervových buniek. Pasívny



Molekula palytoxínu



Fungovanie sodno-draselnej pumpy

transport sodných iónov späť do bunky po svojom koncentračnom spáde je využitý na „zvezenie sa“ iných molekúl, ktoré je potrebné dostať do bunky a samovoľne do nej prúdiť nechcú. Všetko funguje tak, ako má, až kým sa neobjaví votrelec – palytoxín. Naviaže sa na sodno-draselnú pumpu a stane sa z nej obyčajný otvorený kanál, ktorým si ióny prúdia ako chcú, v smere svojho koncentračného spádu – sodné kationy do bunky a draselné z bunky. Svaly a nervy prestávajú správne fungovať, najrýchlejšie sa to prejaví na činnosti srdcového svalu a ciev, ktoré sa stiahnu. Záchrana je možná iba vtedy, keď sa otrávenému urýchlene do srdca dodajú vazodilatátory („rozširovače“ ciev).

Hoci havajskí domorodci o mechanizme pôsobenia palytoxínu nikdy nevedeli, videli, že zabíja pomerne rýchlo a účinne, a preto ho využívali na lov zveri. Je možné, že jed nie je produkovaný koralom, ale baktériami, ktoré v ňom žijú. Tiež sa zistilo, že tento druh koralu nie špecifický pre daný havajský ostrov, ale že sa nachádza na viacerých miestach v južnej polovici Tichého oceánu.

## AKO LOVIA HADY

Hady nikdy neboli ľuďom obzvlášť sympatické. Niektoré z nich, najmä tie tropické, sú pre svoje okolie mimoriadne nebezpečné. Ako úspešné predátory sú často na vrchole alebo tesne pod vrcholom potravinového reťazca. Stratégiou väčšiny z nich je zahryznúť, otráviť a pochutnať si na paralyzovanej obeti. Hadí jed sa tvorí v špecializovaných žľazách, ktoré vznikli modifikáciou príušných slinných žliaz stavovcov. Jedom sú sliny so špecifickými vlastnosťami. Obsahujú zmes rôznych enzýmov, ktoré pomáhajú natráviť telo obete, aby bolo pre hada ľahšie stráviteľné, a toxínov, ktoré majú obeť omámiť, prípadne usmrtiť. Dva asi najznámejšie toxíny sú najatoxín kobry a bungarotoxín bungara, príbuzného pytonov.



Kobra indická

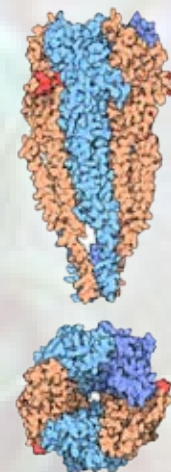
Hady nikdy neboli ľuďom obzvlášť sympatické. Niektoré z nich, najmä tie tropické, sú pre svoje okolie mimoriadne nebezpečné. Ako úspešné predátory sú často na vrchole alebo tesne pod vrcholom potravinového reťazca. Stratégiou väčšiny z nich je zahryznúť, otráviť a pochutnať si na paralyzovanej obeti. Hadí jed sa tvorí v špecializovaných žľazách, ktoré vznikli modifikáciou príušných slinných žliaz stavovcov. Jedom sú sliny so špecifickými vlastnosťami. Obsahujú zmes rôznych enzýmov, ktoré pomáhajú natráviť telo obete, aby bolo pre hada ľahšie stráviteľné, a toxínov, ktoré majú obeť omámiť, prípadne usmrtiť. Dva asi najznámejšie toxíny sú najatoxín kobry a bungarotoxín bungara, príbuzného pytonov.

Sú to tzv. neurotoxíny a majú rovnaký cieľ – v bunkách obeť zablokovať acetylcholinový receptor nikotínového typu (na obrázku nižšie). To je receptor v membránach buniek nervov a svalov reagujúci na acetylcholin (a aj nikotín, preto je to receptor nikotínového typu).

Acetylcholin je mediátorová molekula, ktorá prenáša vzruch v synapsii – nielen z nervu na nerv, ale aj z nervu na výkonný orgán, čiže sval alebo žľazu. Synaptické spojenie sa nachádza medzi dvomi nervami alebo medzi nervom a svalovou bunkou (v svalu alebo žľaze). Na jednej strane synapsie (na tzv. presynaptickej membráne) sú vylúčené molekuly acetylcholínu do „voľného priestoru“ a na druhej strane synapsie (na tzv. postsynaptickej membráne) sú tieto molekuly zachytávané acetylcholinovými receptormi. V tomto prípade sú receptory nikotínového typu akési kanály pre rôzne ióny, ktoré sa otvoria po naviazaní acetylcholínu a ióny nimi môžu prúdiť, pričom sa prenáša vzruch.

Najatoxín a bungarotoxín sa nevrátne viažu na acetylcholinový receptor a zabraňujú tak tomu, aby sa tam naviazal acetylcholin. Vzruch sa preto nemôže šíriť a svalové bunky nedostávajú signály, čo majú robiť. Postihnuté sú nielen priečne pruhované svaly ovládané vedomím, ale aj hladké svaly ovládané autonómne – jedným z nich je aj bránica, hlavný dýchací sval. Tá je pomerne rýchlo paralyzovaná a obeť umiera na udusenie. Smrť nastáva zvyčajne 6 až 12 hodín po uhryznutí. Pomôcť môžu umelo dodané protilátky proti hadiemu jedu. Získavajú sa vstreknutím jedu do krvi zajaca, koňa, ovce alebo kozy, pričom tieto zvieratá si vytvoria voči jedu protilátky a ľudia ich potom izolujú z ich krvi. Do krvného obehu obeť ale musia byť dodané čím skôr po uhryznutí, pretože sa naviažu na voľné molekuly jedu a zneškodnia ich, ale škodu, ktorá už bola napáchaná, nedokážu napraviť.

Na prvý pohľad sa zdá samozrejme, že hady sú voči svojmu jedu imúnne. Majú však rovnaký mechanizmus prenosu vzruchu ako svoje obeť, a preto by im jed mal škodiť rovnako. Niektoré druhy, napríklad štrkáč, majú vo svojej krvi protilátky zneškodňujúce toxíny. Kobry však nič také nemajú, a predsa im ich vlastný jed neškodí. Ich dômyselný spôsob ochrany spočíva v tom, že miesto, kam sa na receptor viaže toxín, majú zakryté sacharidovým reťazcom. Cukor nebráni väzbe acetylcholínu, ale bráni naviazaniu toxínu. Tvorbu sacharidového reťazca majú zakódovanú vo svojom genóme a keď sa tento gén umelo preniesol do myši, aj ona sa stáva imúnnou voči jedu kobry. Rovnaký mechanizmus využívajú aj niektoré iné živočíchy živiace sa jedovatými hadmi, napríklad čelad' cicavcov mungovitá. Vďaka prítomnosti sacharidových reťazcov na acetylcholinových receptoroch si môžu bezpečne pochutnať na jedovatej kobre.

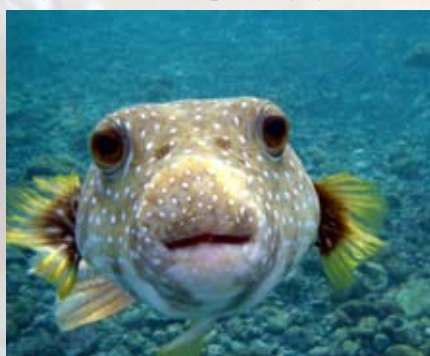


## LEN PRE GURMÁNOV

Predstavte si, že ste v Japonsku v luxusnej reštaurácii a rozhodnete sa vyskúšať tú „najjaponskejšiu“ špecialitu – rybu fugu. Je síce bez chuti, ale hovoríte si, že ani halušky nechutia každému. Asi po 20 minútach vám znecitlivejú pery a jazyk, potom cítite mravčenie v rukách, nohách aj na tvári, po chvíli máte už necitlivé celé telo, nedá sa vám sedieť, máte problémy s dýchaním a ani srdce nepracuje úplne tak, ako by malo. Na prvý pohľad vyzeráte mŕtvi, ale mozog vám pracuje takmer bezchybne. Napoja vás na prístroje a keď prežijete 24 hodín, ste zachránení, hoci v stave podobnom kóme môžete zotrvať aj niekoľko dní. Ak máte smolu, približne po štyroch hodinách umierate na otravu tetrodotoxínom.

*Tetrodotoxín* je jed nachádzajúci sa vo viacerých morských, ale aj niekoľkých suchozemských organizmoch. Na útok či obranu ho využívajú väčšinou tropické ryby z čeľade

**štvorzubcovité** (*Tetraodontidae*), **dvojjzubcovité** (*Diodontidae*), papagájovce a niekoľko ďalších druhov – chobotnica krúžkovaná (údajne najjedovatejšia chobotnica pre človeka), mlok kalifornský, ropuchy rodu *Ateolopus*, hviezdovky

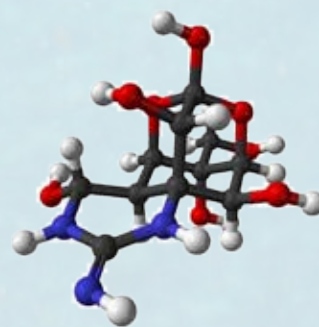


Ryba z čeľade štvorzubcovité

(tzv. morské hviezdice), morské ploskavce a málo známe morské bezstavovce, ako napríklad štetinatuústky a pásnice. Nedávno vedci zistili, že tieto organizmy si tetrodotoxín samy netvorí – produkujú ho baktérie, ktoré žijú v ich telách. Je to obojstranne výhodné spolužitie, pretože mnohobunkový organizmus poskytuje baktérii potravu a priestor pre pokojný život a rozmnožovanie a baktéria na oplátku produkuje toxín, ktorý je pre ostatných značne jedovatý. Tetrodotoxín je po maitotoxíne (najjedovatejšia látka) a palytoxíne tretia najjedovatejšia nebielkovinová látka. Pre dospelého človeka je pri požití smrteľne nebezpečných približne 25 mg, ale ak by bol dodaný priamo do krvi, na usmrtenie by stačilo len niečo vyše pol miligramu. Jed obsiahnutý v jednej rybe by teoreticky mohol zabiť 30 dospelých ľudí.

Tetrodotoxín rovnako ako najatoxín a bungarotoxín pôsobí na prenos vzruchu – naruša funkciu rýchlych sodíkových kanálov v membránach svalových buniek. Keď sa na takúto membránu dostane vzruch informujúci o tom, že sa má sval stiahnuť, rýchle sodíkové kanály sa otvoria. Do svalovej bunky prúdia sodíkové kationy (v smere svojho koncentračného spádu), ktoré signalizujú, že sval má vykonať prácu. Molekuly tetrodotoxínu sa naviažu na takýto kanál, čím ho „zapchajú“ – sodíkové kationy ním už nemôžu prúdiť a nemôže sa preniesť signál o tom, že sa má svalová bunka stiahnuť. Svaly prestávajú pracovať, čo človek pociťuje ako postupné znecitlivovanie celého tela. Tetrodotoxín sa nevie dostať cez bariéru, ktorá zabraňuje rôznym látkam prechod do mozgu, a preto nijak neovplyvňuje jeho fungovanie. Kým otrávení dýchajú a bije im srdce, všetko vnímajú, hoci navonok vyzerajú takmer mŕtvi. Príčinou smrti je väčšinou paralýza bránice a obeť sa zadusí.

Srdce až také ohrozené nie je, pretože na svoje fungovanie využíva pomalé sodíkové kanály, na ktoré tetrodotoxín pôsobí oveľa menej. Živočích, v ktorých telách žijú baktérie produkujúce tetrodotoxín, sú voči nemu imúnne vďaka mutácii v proteíne tvoriacom sodíkový kanál. Tetrodotoxín sa naň nemôže naviazať a zablokovať ho.



Trojrozmerný model tetrodotoxínu

Človek sa s týmto jedom stretáva takmer výlučne pri konzumácii japonskej špeciality – ryby fugu. Pod týmto názvom sa ukrýva viacero druhov rýb z čeľadi štvorzubcovité a dvojjzubcovité obsahujúcich tetrodotoxín, ktorý je koncentrovaný najmä vo vnútorných orgánoch a koži, najviac je ho v pečeni a vaječníkoch. Pripravovať ho môžu len certifikovaní kuchári, ktorí musia okrem iného starostlivo odstrániť časti obsahujúce tetrodotoxín. Nikto však nie je neomylný a veľa ľudí tento pokrm vyhľadáva práve preto, že jeho konzumácia je spojená s adrenalinovým zážitkom (najmä keď malé množstvo jedu spôsobí očakávané dočasné znecitlivenie pier a jazyka). Otravy sa však najčastejšie objavujú medzi rybármi, ktorí si rybu fugu pripravujú sami doma. Proti tetrodotoxínu zatiaľ neexistuje žiadny protijed a liečba po otrave je založená na udržaní základných životných funkcií, najmä dýchania. Na Slovensku sa k takejto rybe nedostanete, pretože jej predaj je zakázaný vo všetkých štátoch Európskej únie. V USA sa podáva v menej ako 20 špecializovaných reštauráciách. Časom však možno zavíta aj do našich obchodov, pretože sa vedcom darí chovať tieto ryby s nulovým obsahom tetrodotoxínu – od narodenia ich kŕmia stravou neobsahujúcou žiadnu z baktérií produkujúcich toxín a neobsahuje ich ani voda, v ktorej žijú. Otázne je, či takúto rybu s mdlou chuťou bude niekto jesť, keď pre adrenalinových nadšencov stratí svoje čaro.

Lenka Veselovská

## LITERATÚRA

- [1] Benzer, T. I.: Toxicity, tetrodotoxin. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic576.htm>
- [2] Calalang, F.: The Poison Tetrodotoxin. <http://puffernet.tripod.com/tetrodotoxin.html>
- [3] Hilgemann, D. W.: From a pump to a pore: How palytoxin opens the gates. <http://www.pnas.org/content/100/2/386.full>
- [4] Jabor, A.: Sodíková pumpa. <http://dasta.lf2.cuni.cz/dsmz/hypertext/AJAXS.htm>
- [5] Johnson, J.: Molecule of the month: Tetrodotoxin. <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/ttx/ttx.htm>
- [6] Moore, E. R. – Scheuer, P.J. : Palytoxin: A New Marine Toxin from a Coelenterate. *Science*. Vol. 172. no. 3982, pp. 495 – 498
- [7] Takacs, Z.: Why the cobra is resistant to its own venom? <http://zoltantakacs.com/zt/sc/naja.shtml>
- [8] Walderhaug, M.: Tetrodotoxin. <http://www.cfsan.fda.gov/~mow/chap39.html>
- [9] <http://www2.hawaii.edu/~bemorton/Neuroscience/Neurochemistry/Palytoxin.html>
- [10] <http://www.cbwinform.com/Biological/Toxins/Palytoxin.html>