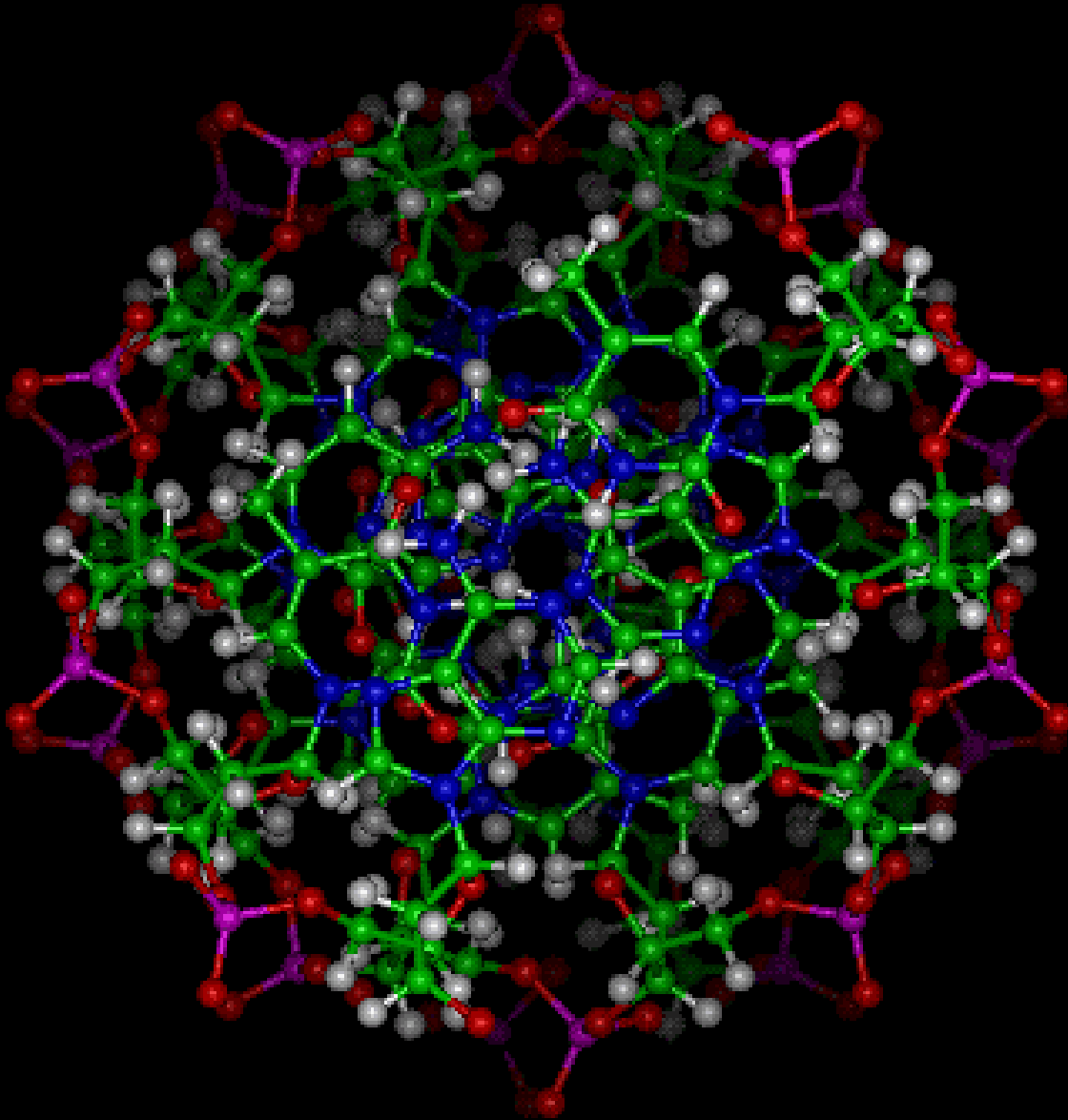


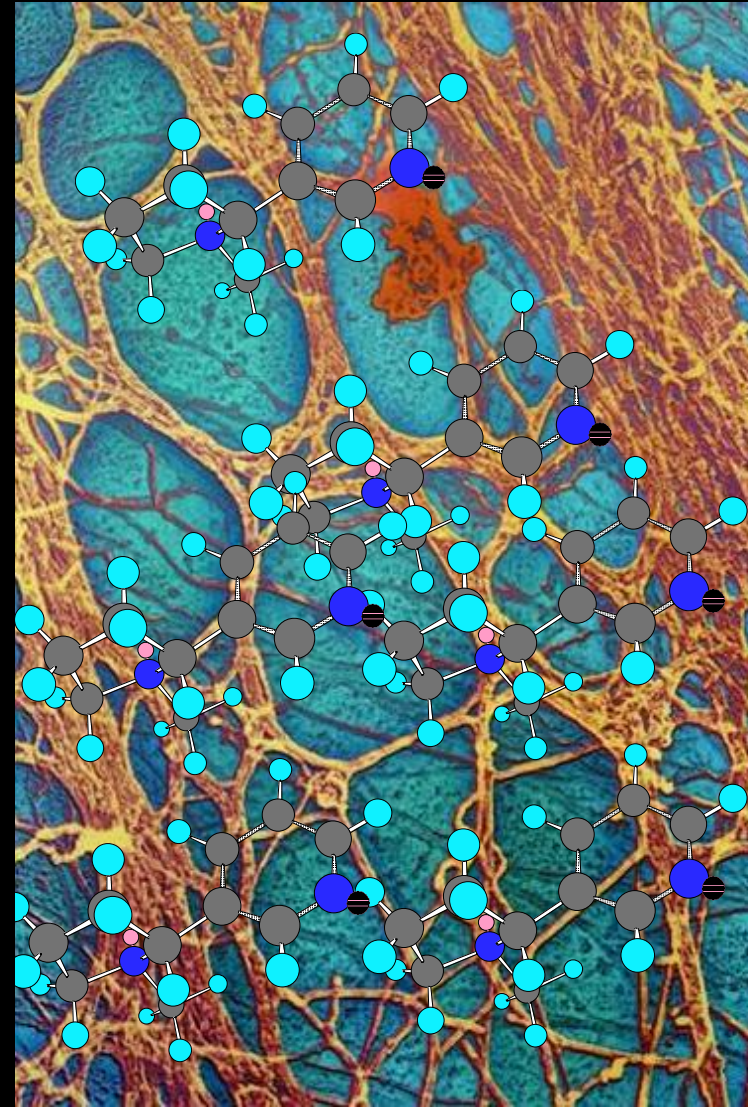
*Jak (a proč) si buňky „povídají“ .....*

---



# *Proč buňky musí komunikovat .....*

- ❖ Vnitřní stav buněk a jejich reakce na podněty jsou závislé na stavu bližšího i vzdálenějšího okolí.
- ❖ Studium změn, které vyvolají interakce buňky s cizorodou látkou je jedním z nejdůležitějších úkolů toxikologie.
- ❖ K cizorodým látkám (xenobiotikům) patří všechny sloučeniny, které nejsou organismu vlastní (nečistoty ve vzduchu a vodě, přísady v potravinách, léky, atp.).
- ❖ XENOBIOTIKA jsou absorbována plícemi, pokožkou nebo zažívacím traktem, pak dochází k jejich distribuci a metabolické přeměně a nakonec k vyloučení.



# *Možné účinky XENOBIOTIK .....*

---

- ❖ **přímý toxický účinek** - látka působí pouhou svou přítomností na kritickém místě v organismu
- ❖ **biochemický účinek** - látka interaguje s cílovou molekulou (receptorem), ovlivní nějaký biochemický děje a tím některou životní funkci buňky, či organismu
- ❖ **imunotoxický účinek** - změny imunitního systému projevující se snížením imunity, nebo nepřiměřenou, alergickou reakcí
- ❖ **mutagenita** - změna genetické informace vedoucí ke změně vlastností následujících generací
- ❖ **karcinogenia** - změna genetické informace vedoucí ke zhoubnému nádorovému bujení
- ❖ **teratogenita** - poškození plodu vedoucí k narození defektního jedince

## *Proč buňky musí komunikovat .....*

---

V průběhu těchto procesů dochází k biochemickým a fyziologickým procesům.

Ty jsou výsledkem změn v mezibuněčné komunikaci !!!

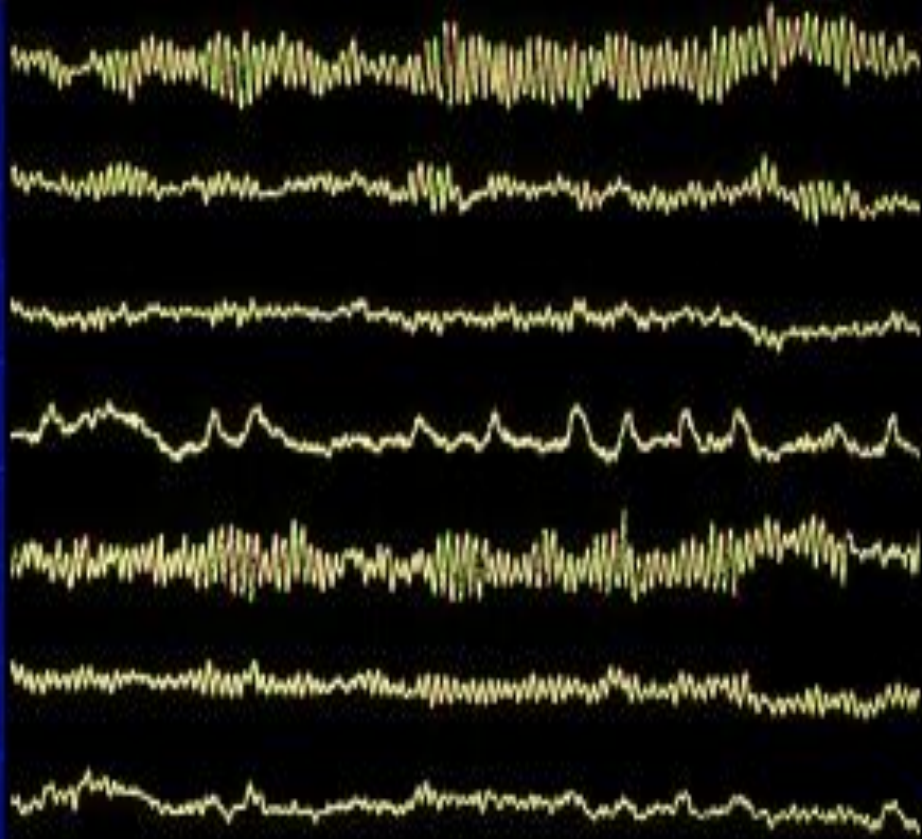
# Mezibuněčná komunikace .....

---

❖ **neurotransmise**

❖ *hormonální přenos*

❖ *autakoidní přenos*



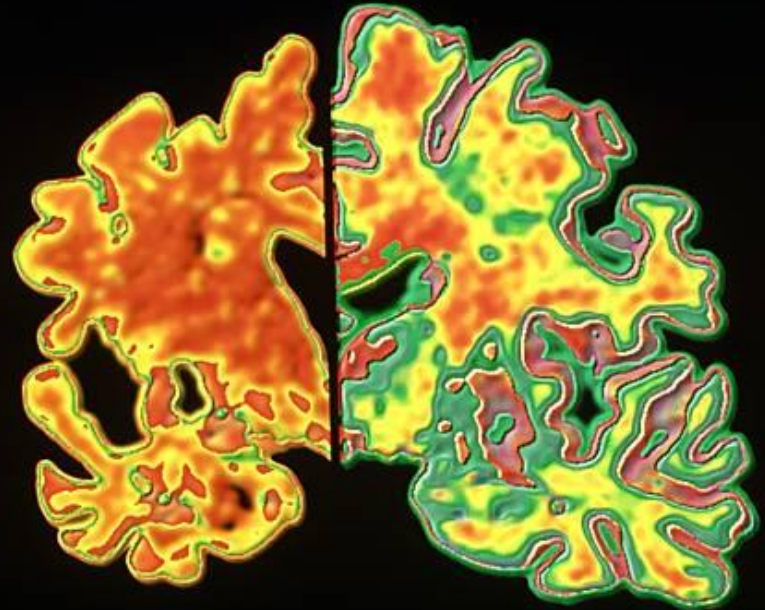


# Formy mezibuněčné komunikace .....

**První forma** - nervová buňka vysílá chemický signál jiné buňce.

**Druhá forma** je založena na uvolnění hormonů. Ty jsou přenášeny ke vzdáleným orgánům, kde vyvolají charakteristickou odezvu.

**Třetí forma** je podobná formě hormonální, avšak autakoidy (někdy lokální hormony) ovlivňují buňky v blízkém okolí jejich vyloučení.



Snímek z emisního protonového tomografu ukazuje část mozku pacienta trpícího Alzheimerovou chorobou a stejnou oblast u zdravého člověka (vpravo). Komunikace buněk v postižené oblasti je velmi omezená.

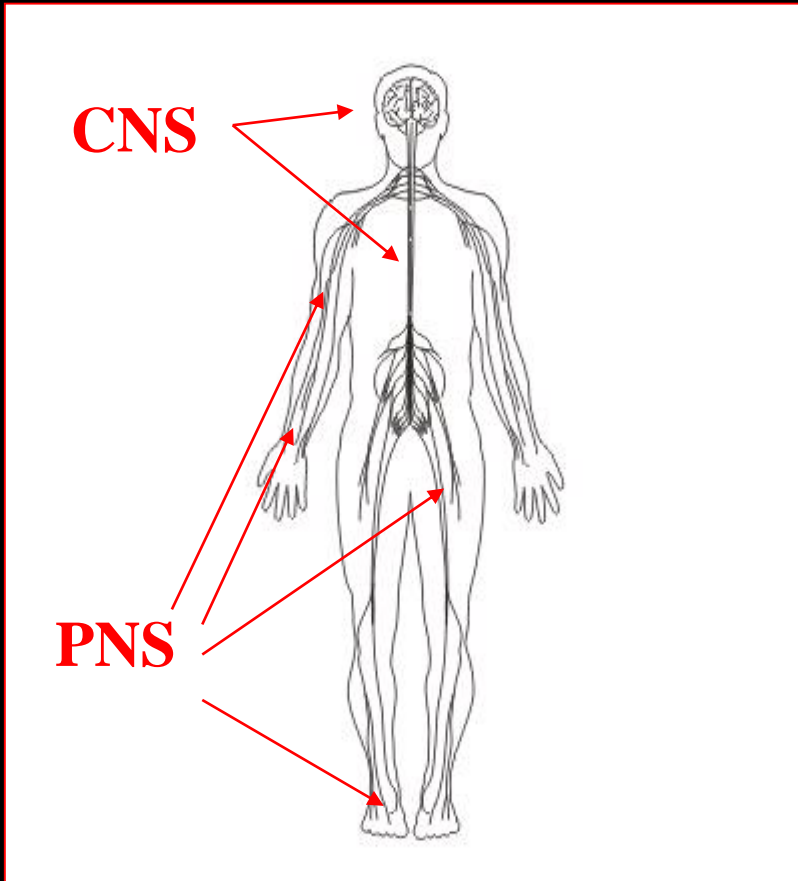
# NEUROTRANSMISE



Snímky mozku  
pořízené pomocí  
emisního  
protonového  
tomografu.

Ukazují různá  
„komunikační“  
zatížení určitých  
oblastí nervových  
buněk při odlišných  
formách duševní  
činnosti.

# CNS a PNS



Nervová vlákna přivádějící vzruchy do mozku a míchy se označují jako **aferentní – dostředivá**.

Ta, která vedou vzruchy v opačném směru se nazývají **eferentní – odstředivá**.

Nervová vlákna v mozku a míše vytvářejí **centrální nervový systém CNS**.

Nervová vlákna mimo ně - **periferní nervový systém PNS**.



# *Další rozdělení odstředivých nervových drah*

---

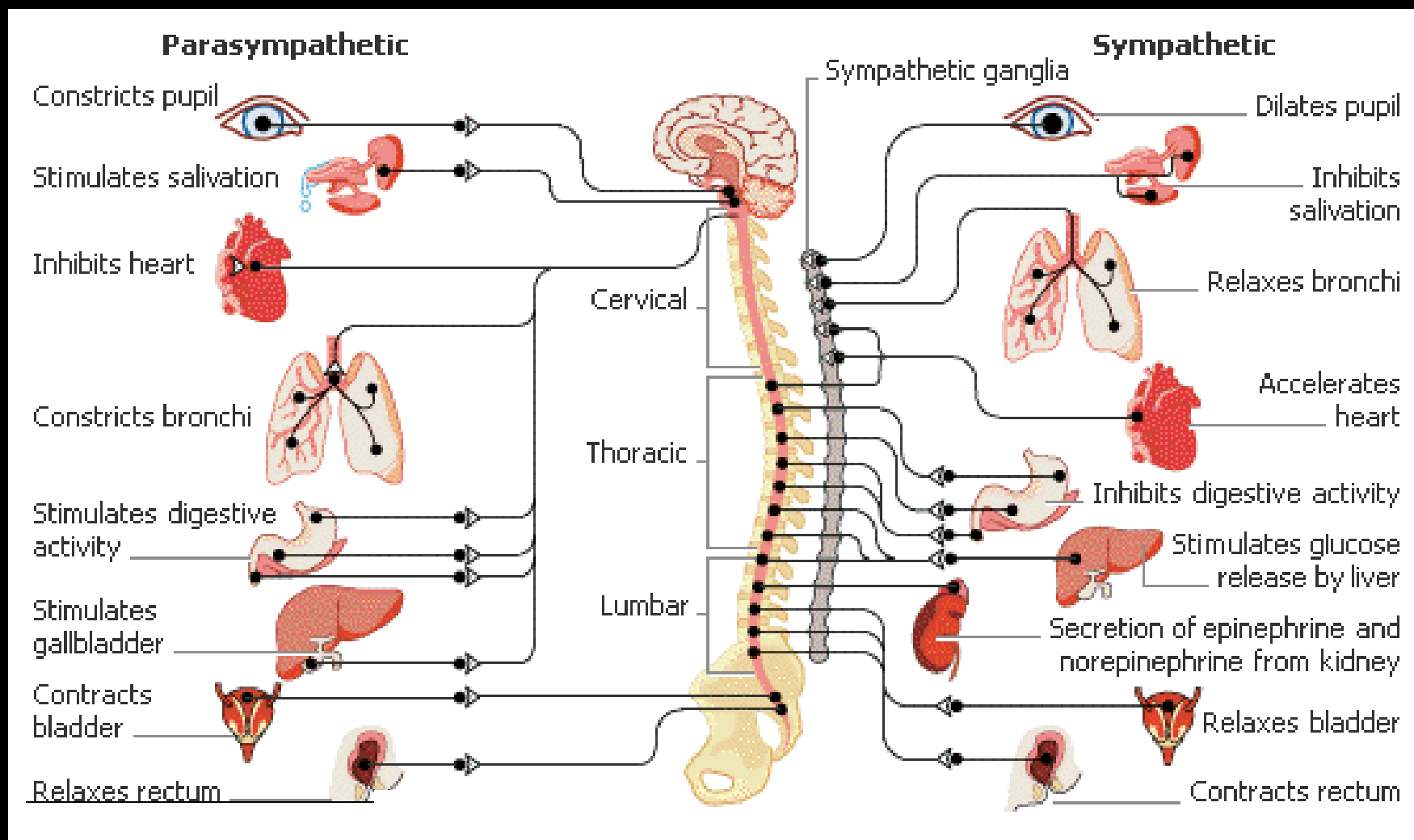
**Odstředivé dráhy somatické nervové soustavy.** Vedou vzruchy k povrchu těla, ke kosterním svalům ovládaným vůlí.

**Odstředivé dráhy vegetativní nervové soustavy.** Vedou vzruchy k vnitřním orgánům, které nejsou ovládány vůlí.

**Sympatikus** – neurony, jejichž vzruchy připravují tělo k aktivitě (např. zrychlení tepu).

**Parasympatikus** – neurony, jejichž vzruchy udržují a obnovují normální podmínky (např. zpomalení tepu).

# Nervové dráhy - sympatikus a parasympatikus



# *Nervové dráhy - sympatikus a parasympatikus*

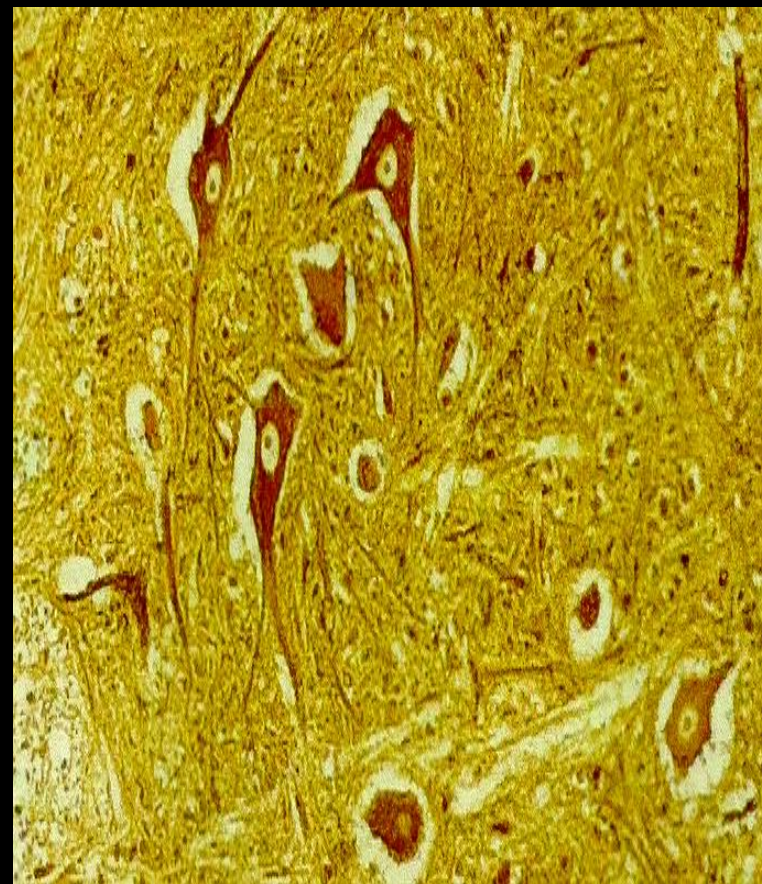
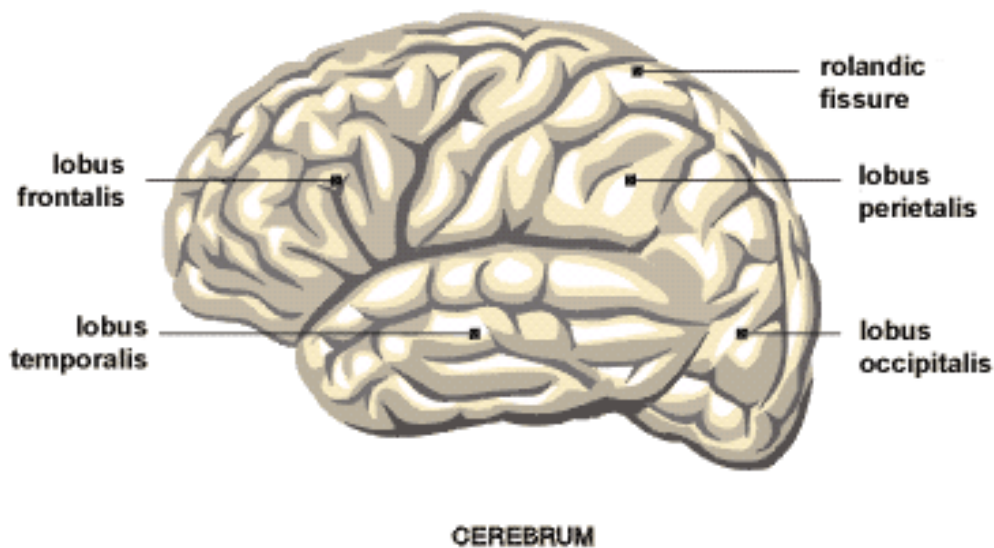
---

**Sympatický nervový systém** připravuje organismus na akci jako odpověď na silné podněty (nenávist, strach, ohrožení). Jeho stimulací dochází ke zrychlení tepu, zvýšení krevního tlaku a ke zpomalení trávení.

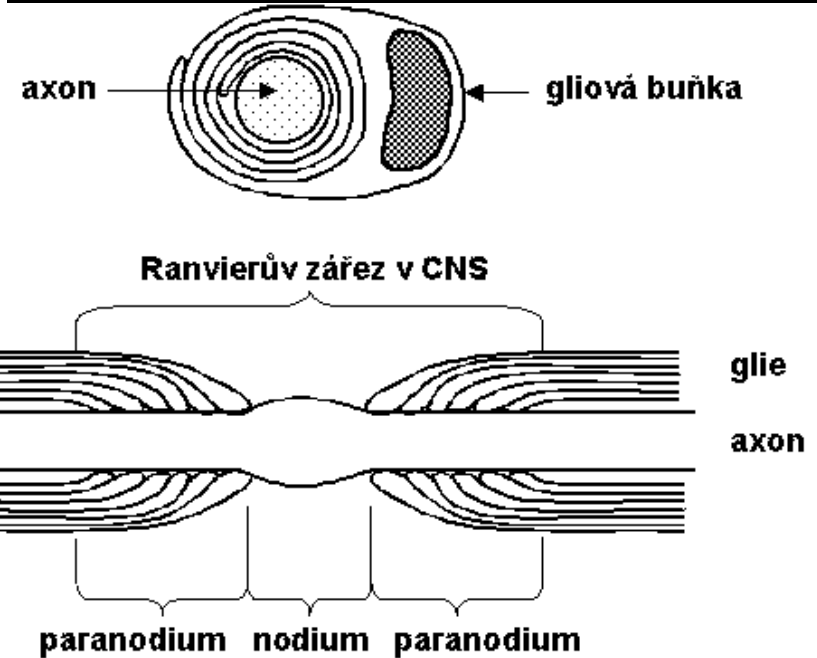
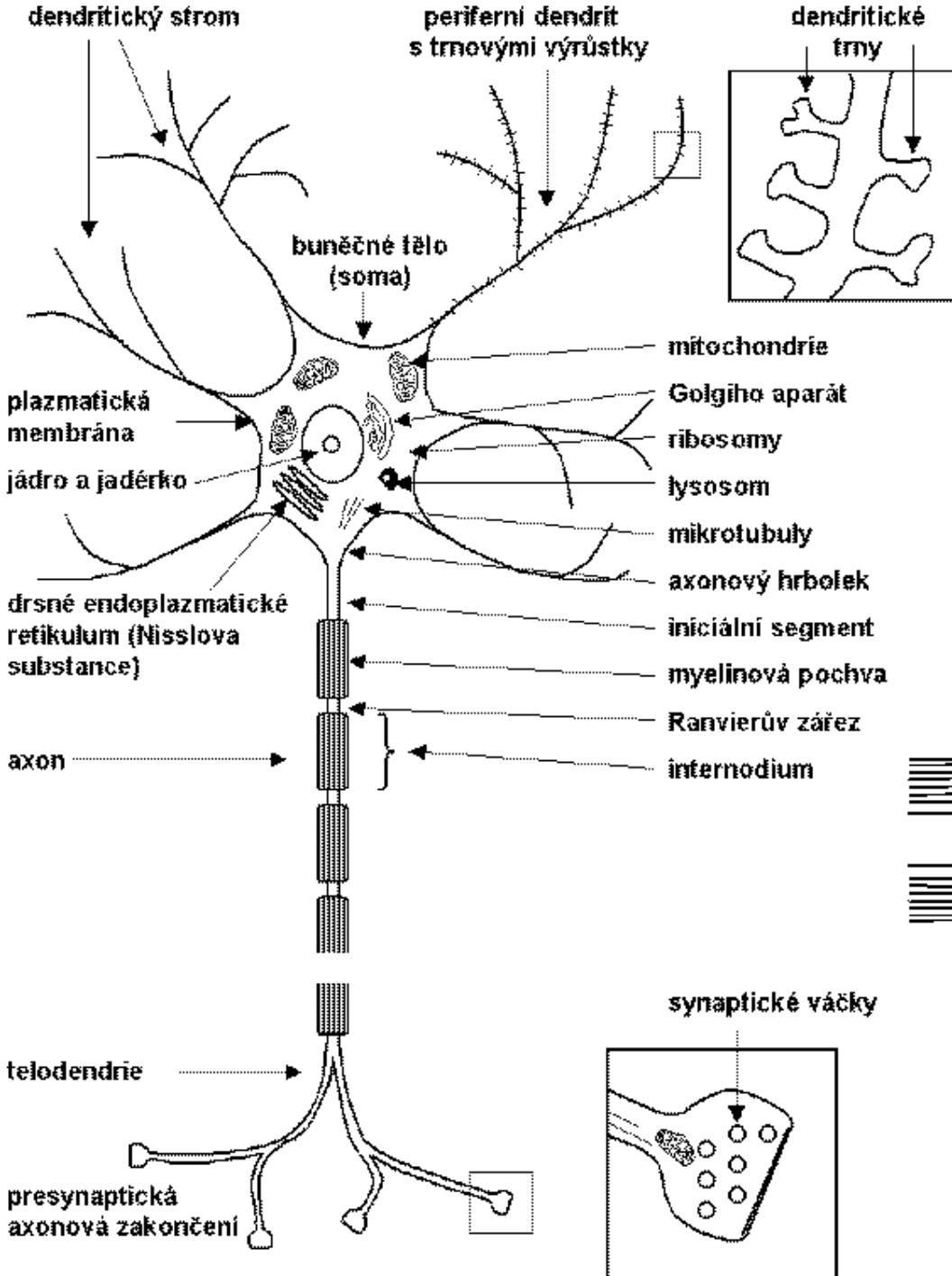
Naopak **parasympatikus** je odpovědný za procesy směřující k zachování energie, za běžné reakce a činnosti (klidová práce, trávení odpočinek). Parasympatické nervy zpomalují srdeční tep, snižují krevní tlak a podporují trávení. Přestože nervový systém rozdělujeme do několika částí, je třeba zdůraznit, že mezi těmito částmi existuje stálá komunikace a **nervový systém funguje jako jeden celek.**

# Nervová buňka

*nejvíce nervových buněk je v mozku a míše*



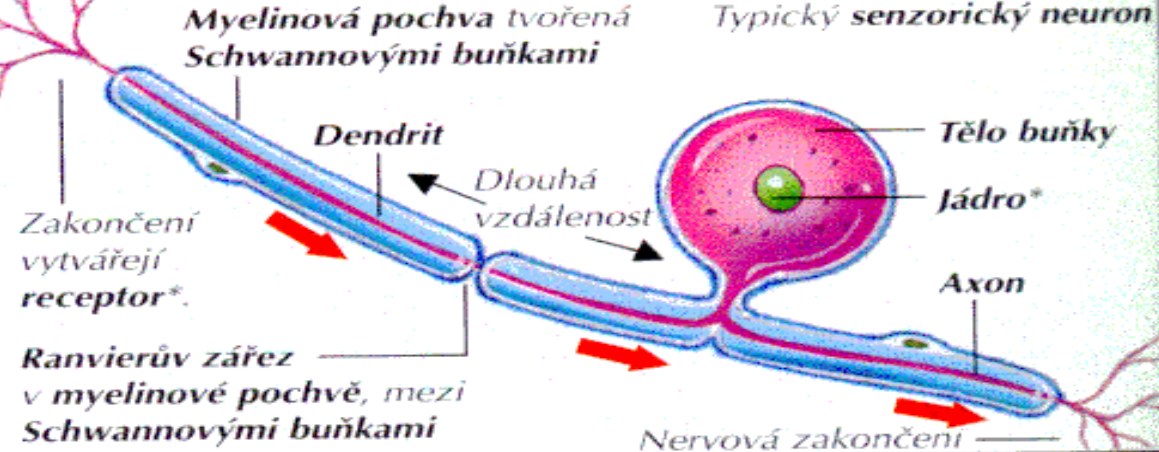
# Nervová buňka - neuron





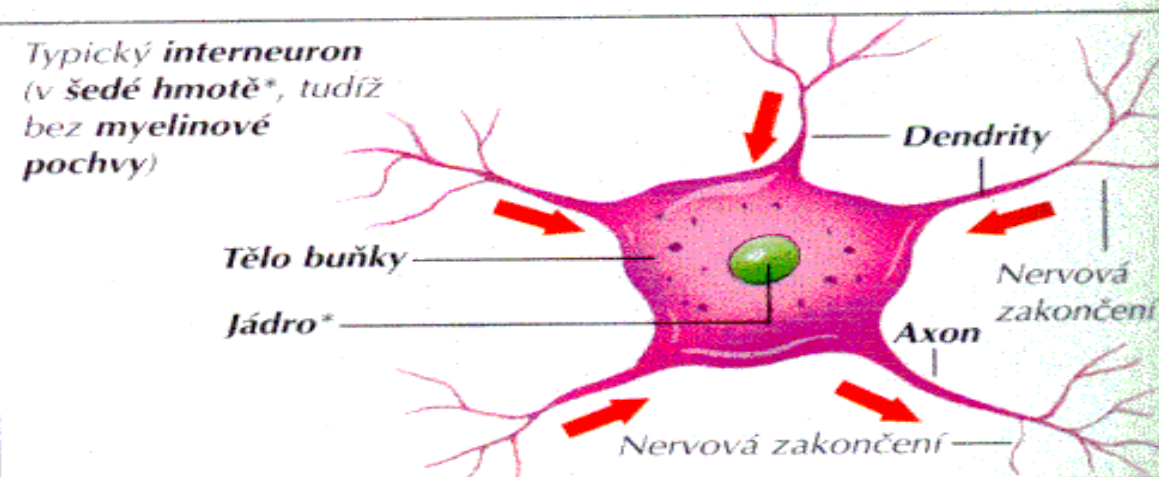
# Neuron

- ❖ **Neuronové buněčné tělo** (soma) kontroluje růst a metabolismus nervových buněk (standardní buněčná funkce).
- ❖ **Axon** je tenký výběžek z neuronového těla k cílovým buňkám. Membrána axonu je specializovaná na přenos elektrického signálu.
- ❖ **Presynaptické axonové zakončení** je struktura na konci axonu, která ukládá a uvolňuje mediátory aktivující cílové buňky; obsahuje mitochondrie a synaptické váčky obsahující neurotransmiter.
- ❖ **Dendrity** jsou výběžky, které přijímají signály od jiných nervových buněk. Jsou silnější a kratší než axon, často hodně větvené.
- ❖ **Synapse** je místo kontaktu mezi nervovými buňkami. Je tvořena presynaptickým zakončením, synaptickou štěrbinou a postsynaptickou částí.



# Nervová buňka

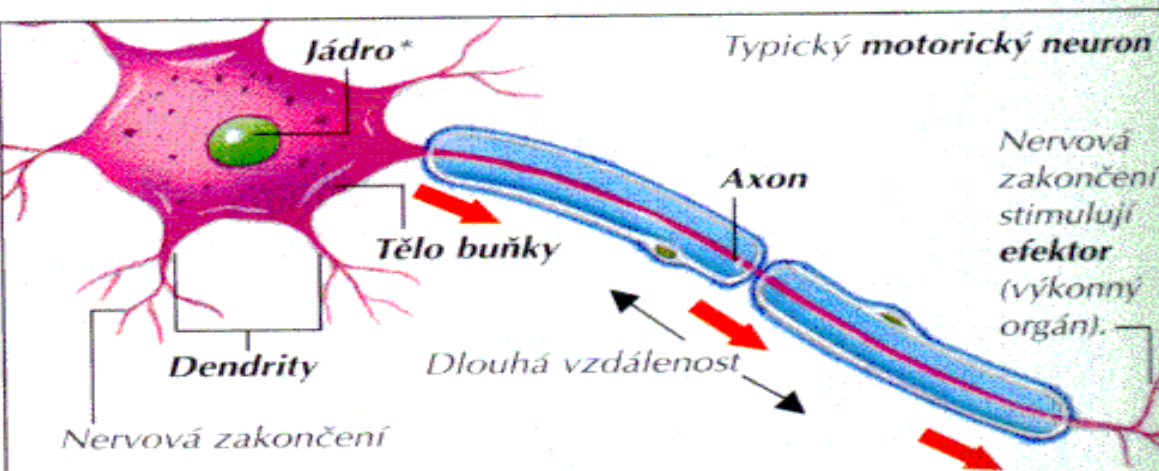
Rozlišují se tři základní typy neuronů:



❖ *senzorické*

❖ *interneurony*

❖ *a neurony motorické*



**TOXIKOLOGIE**

# *Neurony*

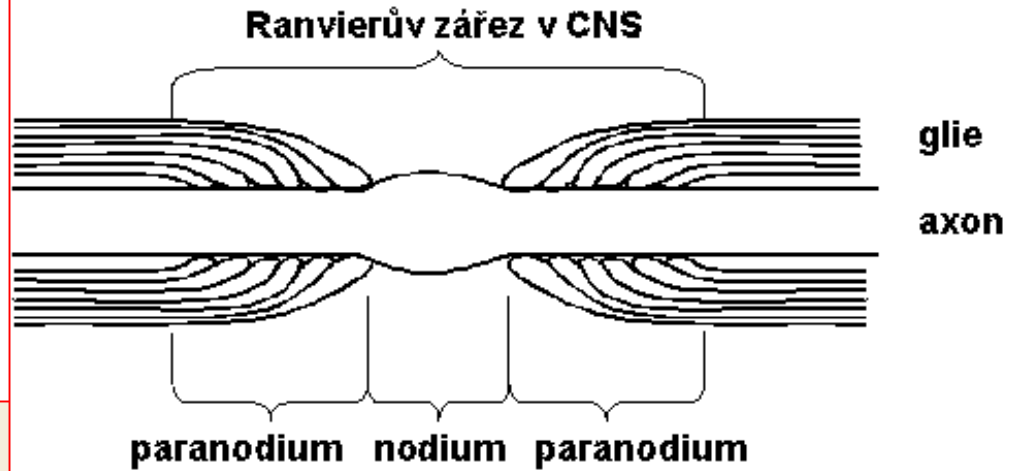
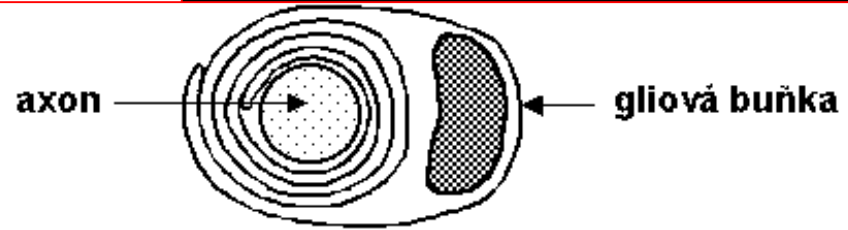
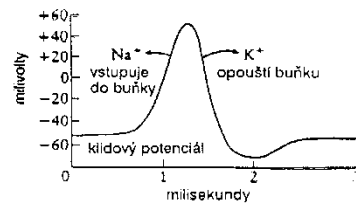
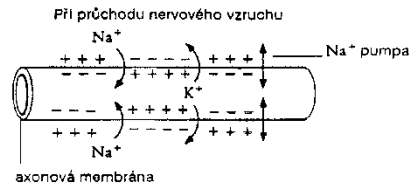
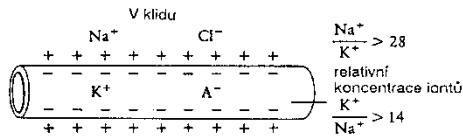
**Senzorické neurony** vysílají impulsy do míchy a mozku, **motorické neurony** přenášejí impulsy z mozku a míchy do orgánů a **interneurony** (centrální nebo spojovací neurony) převádějí impulsy ze senzorických na motorické neurony.

Dále se v blízkosti nervových buněk vyskytují tzv. **glie**. To jsou specialisované buňky pojivové tkáně chránící a podporující neurony. Vytvářejí například část tzv. **hematoencefalické bariéry**.

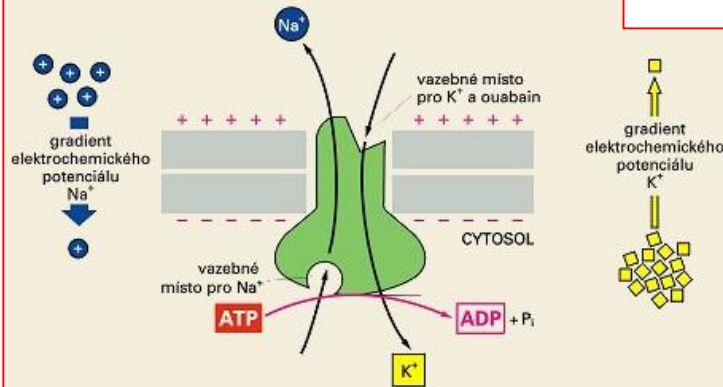
Tato bariéra se skládá právě z glií a z cévních stěn a chrání mozkové nervové buňky. Tyto vrstvy mají např. schopnost do určité míry regulovat výměnu látek mezi krví a nervovou tkání.

Hematoencefalická bariéra tak chrání mozek i před poškozením škodlivými látkami, které by mohly být obsaženy v krvi.

# Šíření vzruchu po nervové buňce – sodíková pumpa

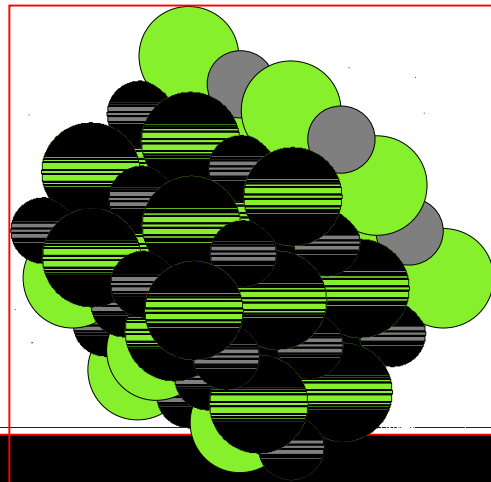
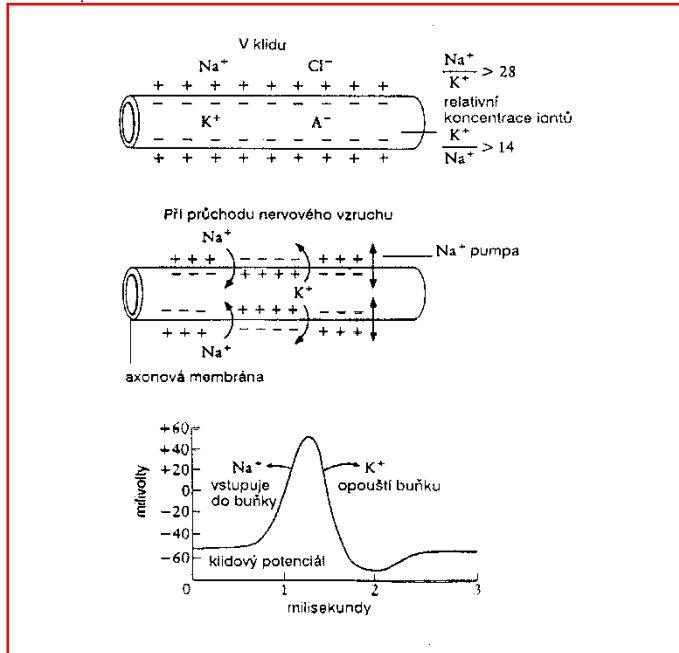


## Sodno-draselná pumpa



TOXIKOLOGIE

# Šíření elektrického vzruchu – sodíková pumpa

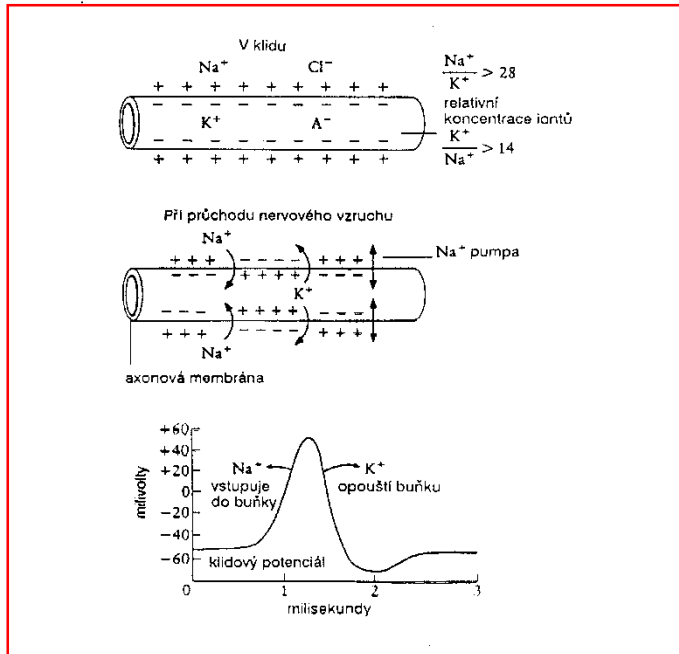


model krystalu  
chloridu sodného

V klidu má neuron koncentrace určitých iontů odlišné od svého okolí. Lipidová membrána obklopující axon je selektivně propustná pro ionty draslíku a chloru a naopak mnohonásobně méně permeabilní (propustná) pro ionty sodíku. Uvnitř neuronu je tedy možné pozorovat určitý nadbytek aniontů, vně naopak převládají kladně nabitě ionty. V klidovém stavu představuje rozdíl v elektrickém potenciálu vně a uvnitř buňky -85 mV.



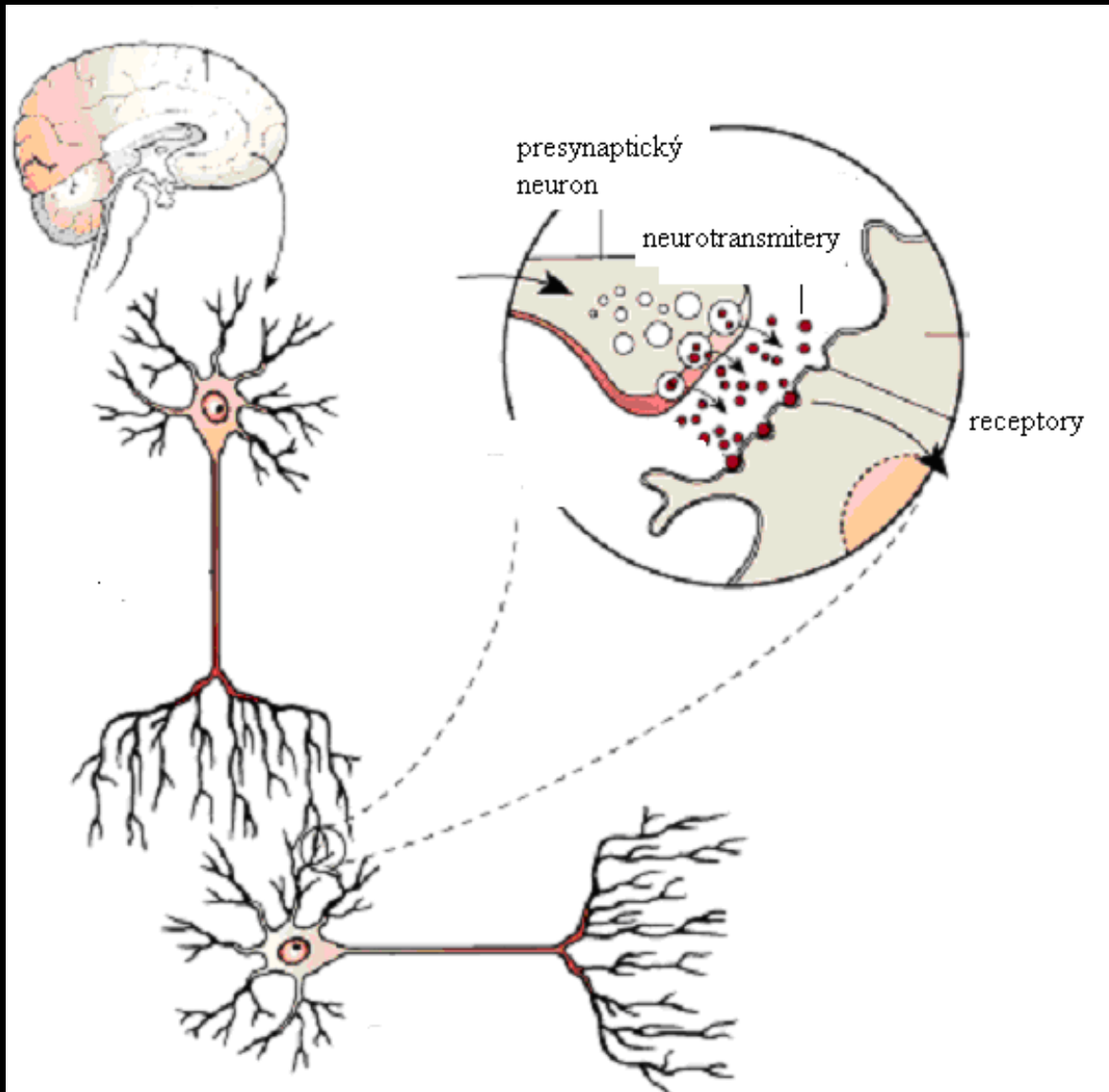
# Šíření elektrického vzruchu – sodíková pumpa



K podráždění nervové buňky dojde v závislosti na místních změnách v koncentraci některých iontů a nervových přenašečů. V důsledku toho dochází k selektivnímu přílivu sodíkových iontů speciálními sodíkovými kanály na buněčné membráně. Výsledkem je depolarizace, tedy zvýšení rozdílu v potenciálu na přibližně +30mV za jedinou milisekundu.

Po dosažení této hodnoty se sodíkové kanály uzavřou. Naopak dojde k otevření oddělených draslíkových kanálů. Tím je umožněn odliv iontů draslíku a obnovení původního potenciálu. **Nervový vzruch se tedy šíří jako série depolarizací a repolarizací.** K obnovení původního stavu musí neuron nejprve vypumpovat přebytečné sodíkové ionty a umožnit přístup iontům draslíku. To vše musí dokončit ještě než přijme další nervový vzruch. Tento mechanismus se někdy nazývá **sodíková pumpa.**

# Neurotransmise



TOXIKOLOGIE

**Mezi nervovými vlákny ani mezi nervy a svaly nebo žlázami neexistuje přímé spojení. Na tomto rozhraní se elektrický signál mění na signál chemický.**

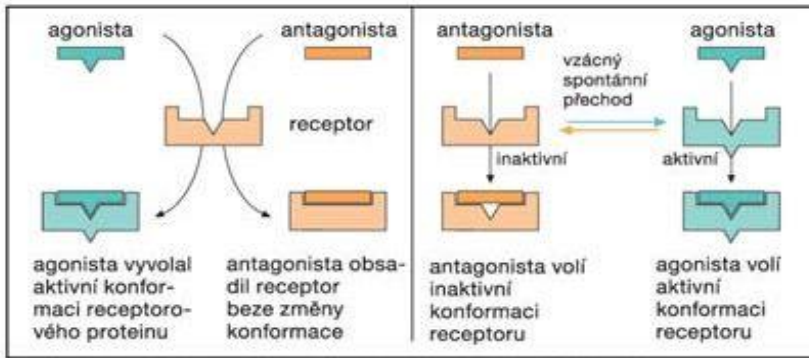
**Elektrické podráždění vyvolá uvolnění neurotransmiteru.**

Ten se přesune přes mezeru mezi dvěma buňkami.

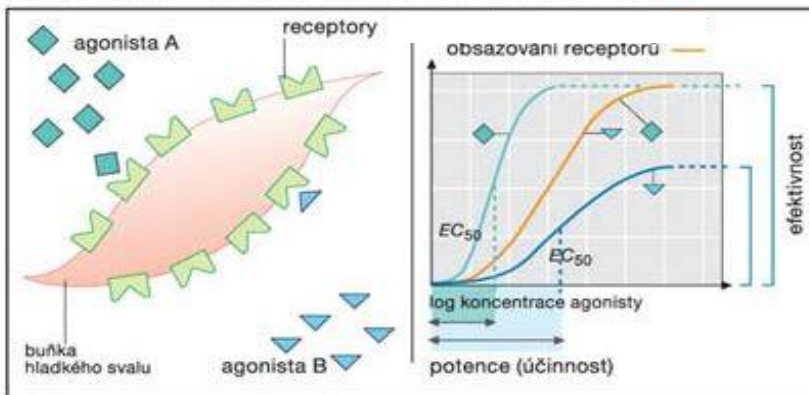
U komunikace mezi neurony se takovému spojení říká synapse, u jiných buněk neuroefektorová spojka.

# Interakce s receptorem

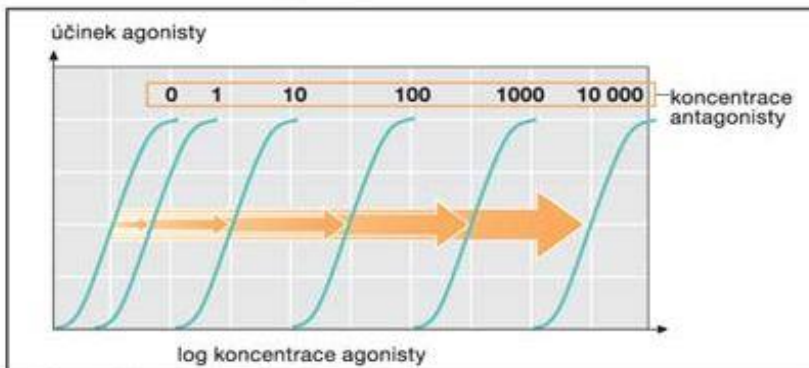
Neurotransmitter se váže na konkrétní místo na **receptoru** a jako klíč zapadne do zámku.



A. Molekulární mechanismy interakce mezi léčivem a receptorem



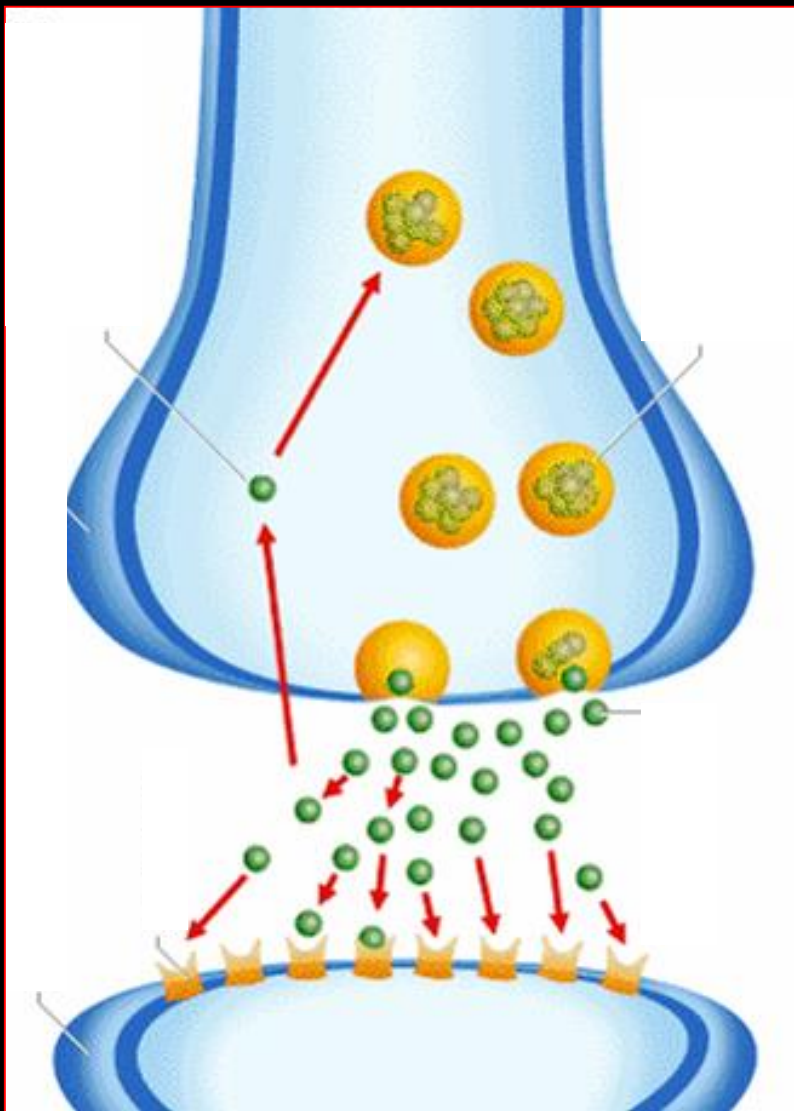
B. Účinnost a efektivnost agonisty



C. Kompetitivní antagonismus

Těmito receptory bývají glykoproteiny se specifickou prostorovou strukturou, která je umístěna na povrchu postsynaptické buněčné membrány. **Do nejrůznějších druhů receptorů zapadá také mnoho druhů léků a dalších xenobiotik.**

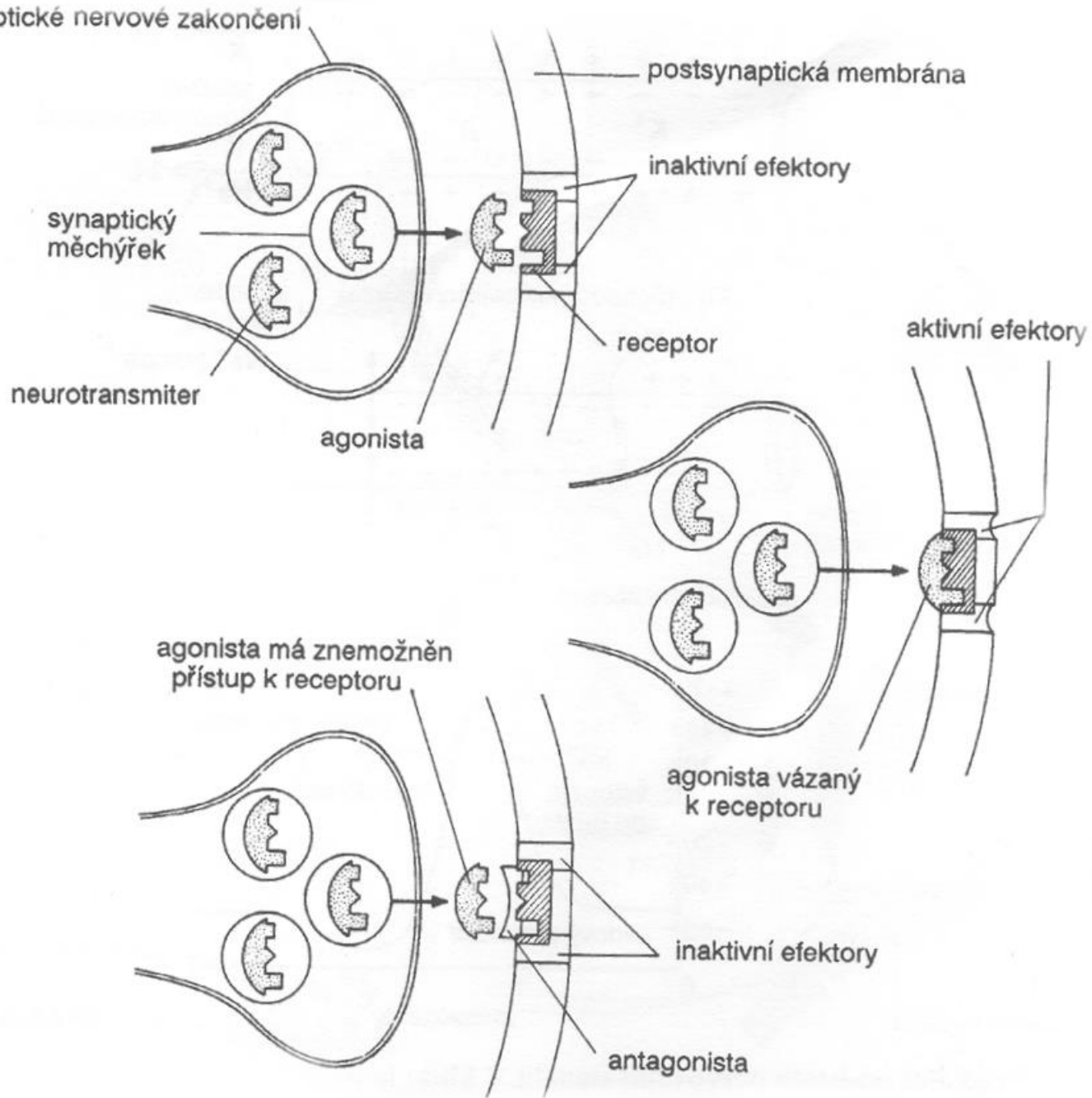
# *Neurotransmise*



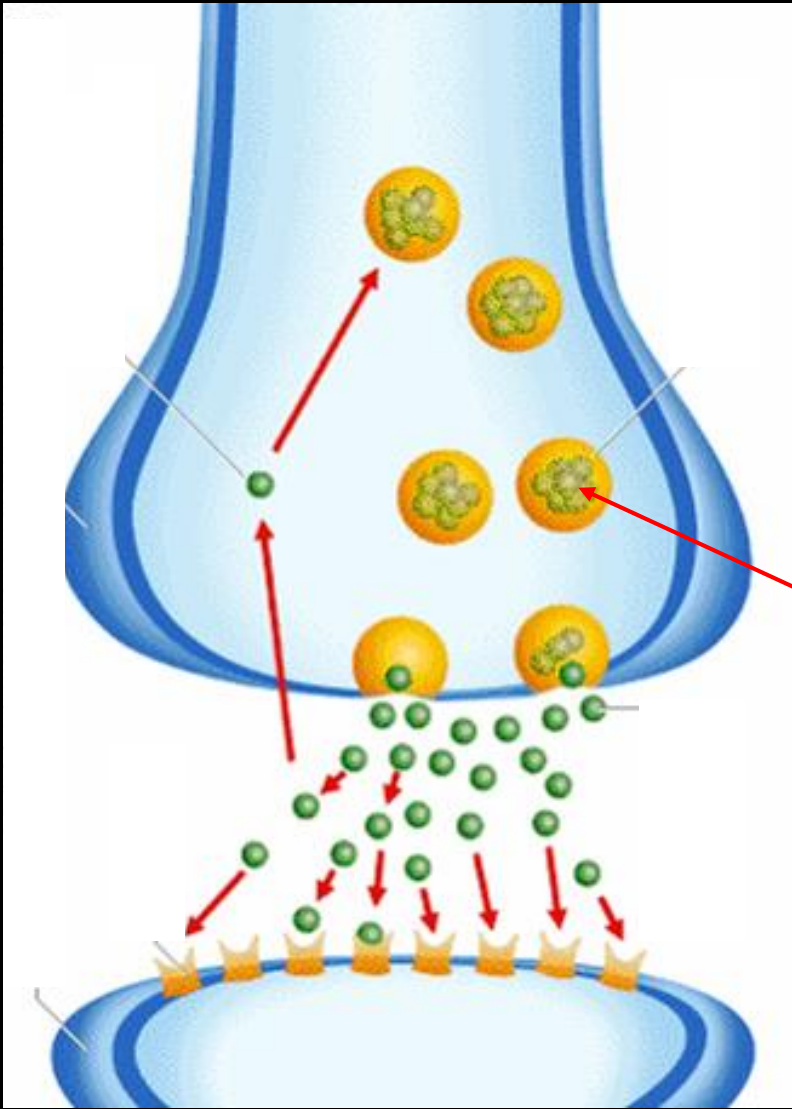
Ty látky, které vyvolávají reakci, se nazývají **agonisté**, látky, které receptorové místo pouze zablokují (aniž by došlo k reakci) se označují jako **antagonisté**.

Neurotransmitter se tedy připojí na receptor vedlejšího neuronu a vyvolá nový elektrický impuls, případně se připojí na neuromuskulární ploténku nebo k inervované žláze a pak buď dále stimuluje nebo inhibuje

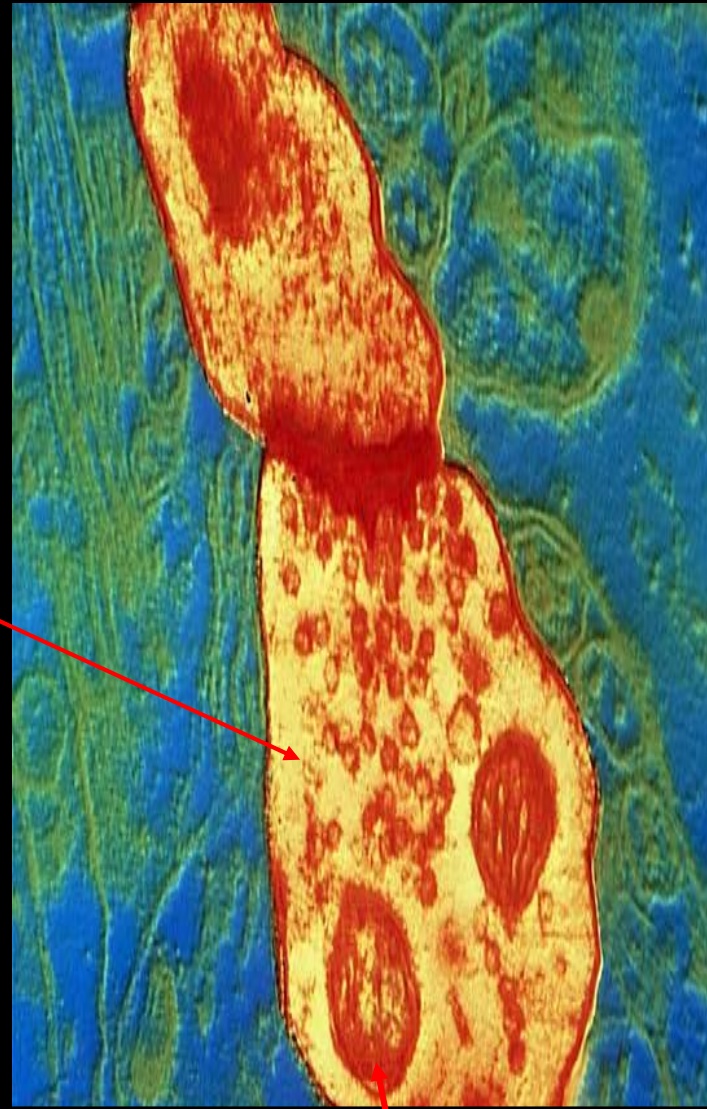








**TOXIKOLOGIE**



mitochondrie

# Neurotransmitery

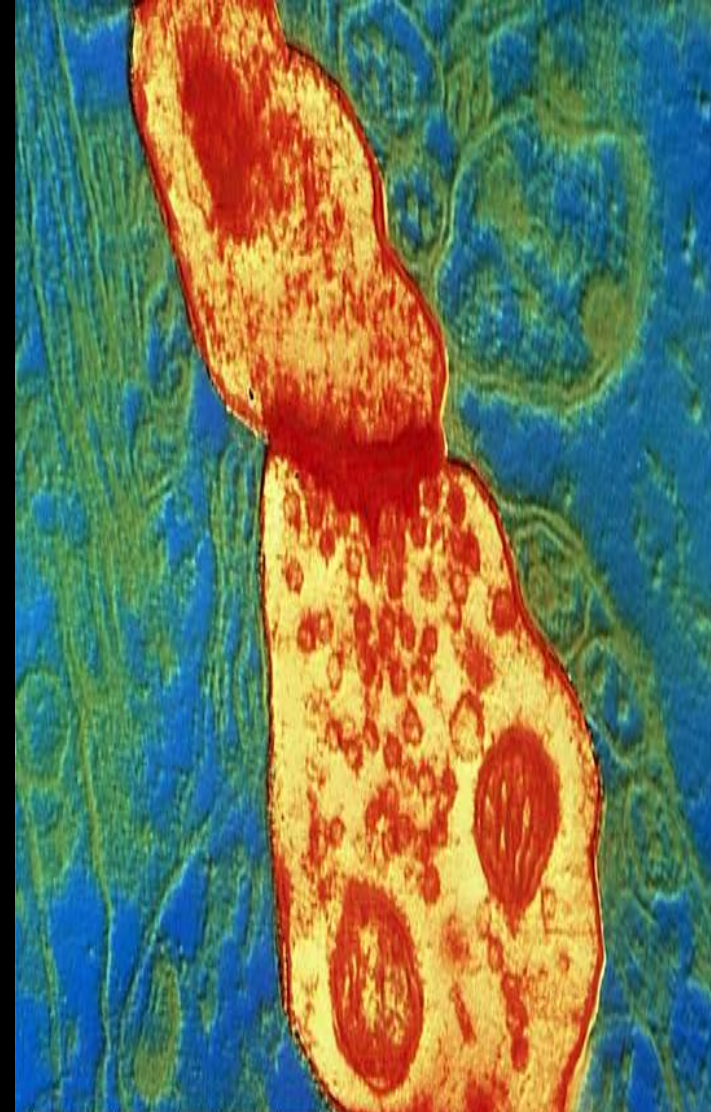
---

**Některé neurotransmitery se mohou vázat na více než jeden typ receptorů a mohou vyvolávat různé (i zcela odlišné) účinky.**

Neurotransmitery jsou zpravidla odstraněny ze synapse pomocí procesu nazývaného re-uptake (zpětné vychytávání).

Při něm je neurotransmitter reabsorbován synaptickým zakončením, ze kterého byl uvolněn. Působení jiných neurotransmiterů je ukončeno procesem degradace. V tomto případě působí enzymy nacházející se v postsynaptické membráně.

V některých případech může dojít i k tzv. procesu omezeného „uskladnění“ (storage) neurotransmiteru, aniž by byl reabsorbován nebo rozložen.

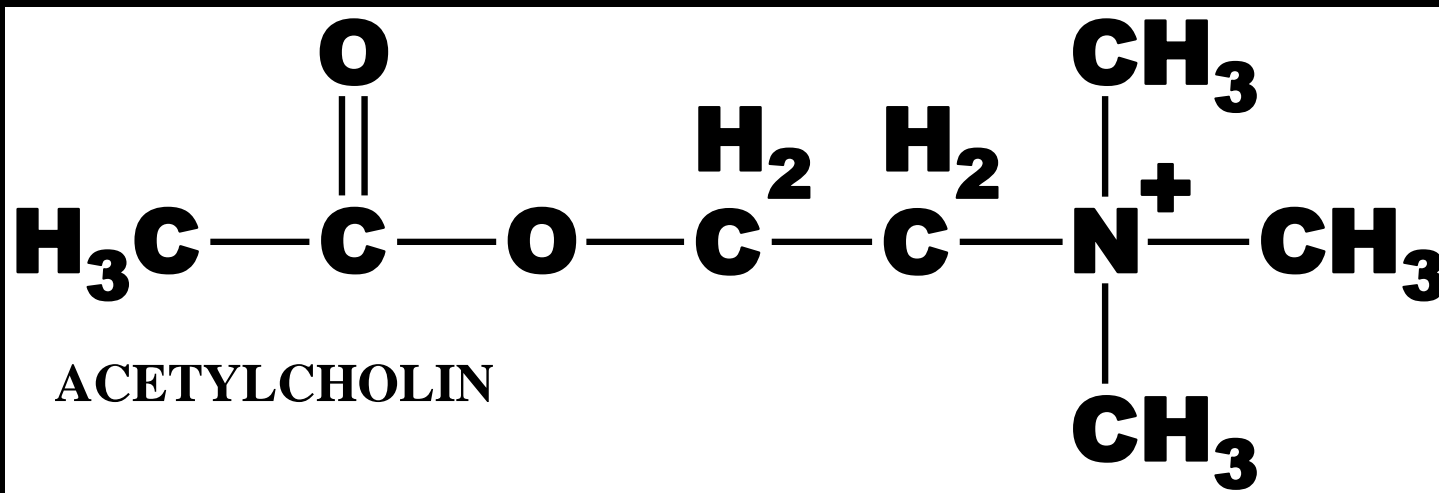


# Neurotransmitery

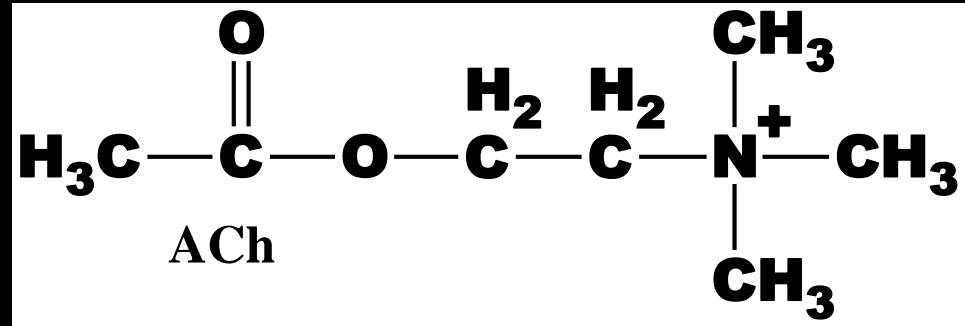
Dosud bylo popsáno asi 50 různých neurotransmiterů.

Některé neurotransmitery se mohou vázat na více než jeden typ receptorů a mohou vyvolávat různé (i zcela odlišné) účinky.

Mezi nejznámější neurotransmitery patří acetylcholin, adrenalin a noradrenalin, kyselina  $\gamma$ -aminomáselná (GABA), dopamin, serotonin (5-hydroxytryptamin), atd.



# Neurotransmitery



**Řada xenobiotik působí právě tak, že omezuje nebo naopak zvyšuje uvolňování neurotransmiterů, váže se na jejich receptory a tak jim zabraňuje v přístupu, případně imituje jejich působení, nebo mění jejich reabsorpci na neuron.**

Jako příklad můžeme zmínit určité chemické látky, které mají vliv na funkčnost acetylcholinu (ACh).

Například botulotoxin blokuje selektivně ACh receptory na neurosvalové ploténce. Některé nervově paralytické plyny a řada pesticidů (organofosfáty) způsobují ochrnutí tím, že blokují enzym, který rozkládá ACh poté, co byl neuron aktivován. Jestliže selže proces odbourávání ACh, dochází k nekontrolovanému nárůstu jeho koncentrace v nervovém systému, což opět znemožňuje normální synaptický přenos.



# Neurotransmitery – receptorová teorie

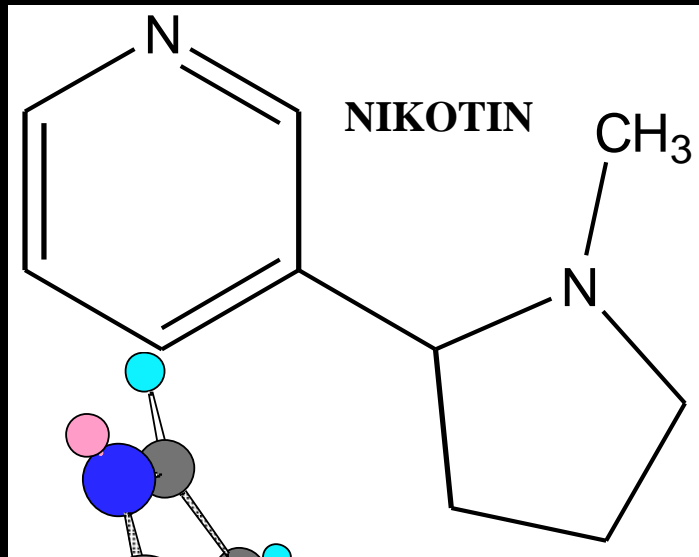
ACh působí se dvěma typy (na dva podtypy) postsynaptických receptorů – jde o tzv. **muskarinové a nikotinové typy receptorů.**



Tyto názvy odrážejí skutečnost, že přírodní látky muskarin (z muchomůrky červené - *Amanita muscaria*) a nikotin (z tabákovníku - *Nicotiana tabaccum*) soutěží s ACh o možnost navázat se na „své“ receptory.



# Receptorová teorie – nikotin

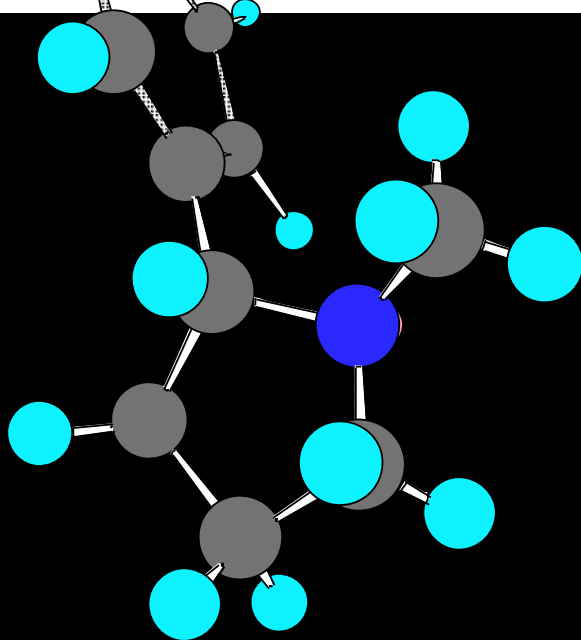


**Nikotin i muskarin mají významné účinky na organismus.**

Muskarin je halucinogen, nikotin je typickou a rozšířenou stimulační látkou.

Vzhledem ke struktuře molekuly se muskarin nemůže vázat na receptory nikotinového typu a naopak.

Na rozdíl od této skutečnosti je struktura molekuly tělu vlastního ACh natolik „pružná“, že mu umožňuje vazbu na oba typy receptorů.



# Receptorová teorie – nikotin

---



**TOXIKOLOGIE**

Při hoření tabáku se uvolňuje přes 2 500 různých sloučenin. Řada z nich je velmi jedovatá nebo karcinogenní, např. **oxid uhelnatý, dehet, kyanidy, nitrosaminy.**

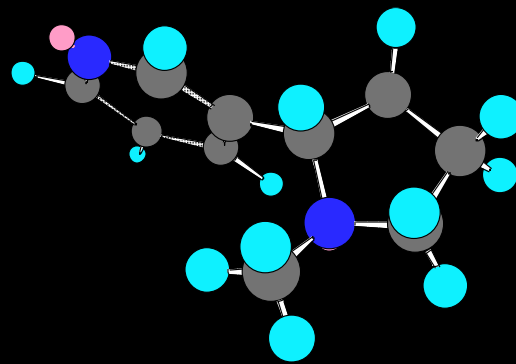
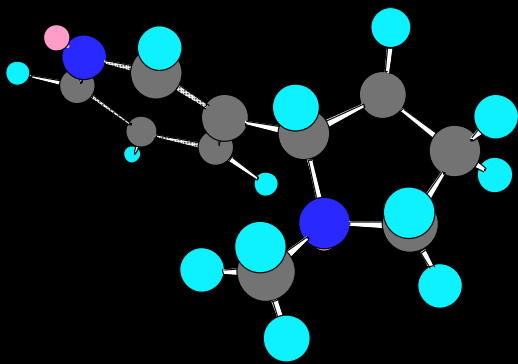
**Nikotin** působí přímo na nikotinové receptory pro neurotransmitter acetylcholin.

Nikotinové receptory se nacházejí jak v hladkých (vůlí neovládaných), tak v příčně pruhovaných svalech (ovládaných vůlí). **Intoxikace nikotinem se proto může projevit třesem v končetinách, ale i zvýšením krevního tlaku následkem zúžení cév.**

Nikotin opět působí intenzivně na oblast mozku. Ovlivnění nikotinových receptorů zprvu vyvolává stimulaci, stav bdělosti, snížení dráždivosti a agresivity, snížení úzkostnosti. Po vyšších dávkách se receptory nasatí, objevuje se útlum.

# Nikotin

Z jednoho milionu pravidelných kuřáků jich 200 000 onemocní v důsledku tohoto neblahého návyku. Proto je společensky velmi důležité usilovat jak o prevenci kouření, tak případně o rozvoj metod napomáhajících kuřákům přestat kouřit. Jednou z možností je tzv. **nikotinová náhradní terapie**. Ta je založena na skutečnosti, že samotný nikotin je sice látkou návykovou, ale v malých množstvích pro lidský organismus poměrně bezpečnou. To ovšem neplatí o ostatních složkách tabákového kouře. Terapie je proto založena na poskytování nikotinu organismu v kontrolované a postupně se snižující míře. Tedy tak, aby se minimalizovaly psychické problémy spojené s odbvykací kúrou a zároveň, aby se zcela zastavila expozice organismu vysoce toxickým a karcinogenním látkám. Nikotinová náhradní terapie v praxi využívá nikotinové trubičky, žvýkačky nebo náplasti.



# Nikotin - MSDS



NFPA RATINGS (SCALE 0-4): HEALTH=3 FIRE=1 REACTIVITY=0

EC CLASSIFICATION (ASSIGNED): T+ Very Toxic T Toxic R 25-27 EC

Classification be inconsistent with independently-researched data.

EMERGENCY OVERVIEW: COLOR: colorless to brown ODOR: fishy odor

MAJOR HEALTH HAZARDS: potentially fatal on contact with the skin or swallowed, respiratory tract irritation, skin irritation, eye irritation

PHYSICAL HAZARDS: Flash back hazard. Releases toxic, corrosive, flammable or explosive gases.

POTENTIAL HEALTH EFFECTS: INHALATION: SHORT TERM EXPOSURE:

irritation, nausea, vomiting, diarrhea, difficulty breathing, irregular heartbeat, headache, dizziness, convulsions

LONG TERM EXPOSURE: symptoms of drunkenness SKIN CONTACT: SHORT TERM

EXPOSURE: irritation, nausea, vomiting, diarrhea, difficulty breathing, irregular

heartbeat, headache, dizziness, convulsions, death LONG TERM EXPOSURE: same as effects reported in short term exposure EYE CONTACT: SHORT TERM EXPOSURE:

irritation, pin-point pupils LONG TERM EXPOSURE: dilated pupils INGESTION:

SHORT TERM EXPOSURE: nausea, vomiting, diarrhea, difficulty breathing, irregular heartbeat, headache, dizziness, convulsions, coma, death LONG TERM EXPOSURE:

reproductive effects

CARCINOGEN STATUS: OSHA – N, NTP – N, IARC – N

## Receptorová teorie – muskarin



**TOXIKOLOGIE**

První období otravy muskarinem - excitační (30 minut až 3 hodiny po požití), pocity intenzivního horka a mravenčení na celém povrchu těla, později necitlivostí. Končetiny se jeví téměř nehmotné, objevuje se pocit, že postižený je nadnášen nebo hnán neznámou silou, dostavuje se touha po pohybu, otáčivá závrať a pocit létání. Současně s tím dochází ke ztrátám síly. Pohyby, především pak chůze, se stávají nekoordinovanými, intoxikovaný neudrží v ruce ani lehké předměty. Objevují se poruchy hmatu až hmatová necitlivost. Stupňuje se psychické vzrušení, dochází ke ztrátě kontaktu s okolím a objevují se halucinace. Stupňuje se též hybný neklid provázený bezúčelnými pohyby, dochází ke křečovitým záškubům a grimasám obličeje. Poruchy vnímání se mimo jiné projevují černobílým, žlutým, modrým nebo fialovým viděním. Do dálky je vidět nezvykle ostře, jasně, a to i při slabém osvětlení.



## Receptorová teorie – muskarin



**TOXIKOLOGIE**

Dochází též k zvukovým halucinacím (intoxikovaný se například domnívá, že slyší tikot hodin z vedlejší místnosti). Otrávený je mnohomluvný, častokrát opakuje slova nebo celé věty, které uslyšel v okolí. Vzrušení se stále stupňuje, postižený ztrácí postupně vědomí a kontakt s okolím. Toto stádium otravy končí někdy delirantním obrazem, ve kterém může intoxikovaný agresivně vystupovat vůči svému okolí. Po vybití sil zmalátní, a pak upadne do stavu podobnému spíše bezvědomí než spánku. Co prožívá od tohoto okamžiku ve formě snů, dovede obvykle popsat jen zčásti, nebo vůbec ne. Jeden intoxikovaný např. vyprávěl, že "existoval ve formě dvou osob, z nichž jedna pozorovala, co dělá druhá". Další postižený si v tomto stádiu připadal umístěn ve velké bílé kouli závratnou rychlostí se otáčející mezi rotujícími červenými koulemi.



## Receptorová teorie – muskarin

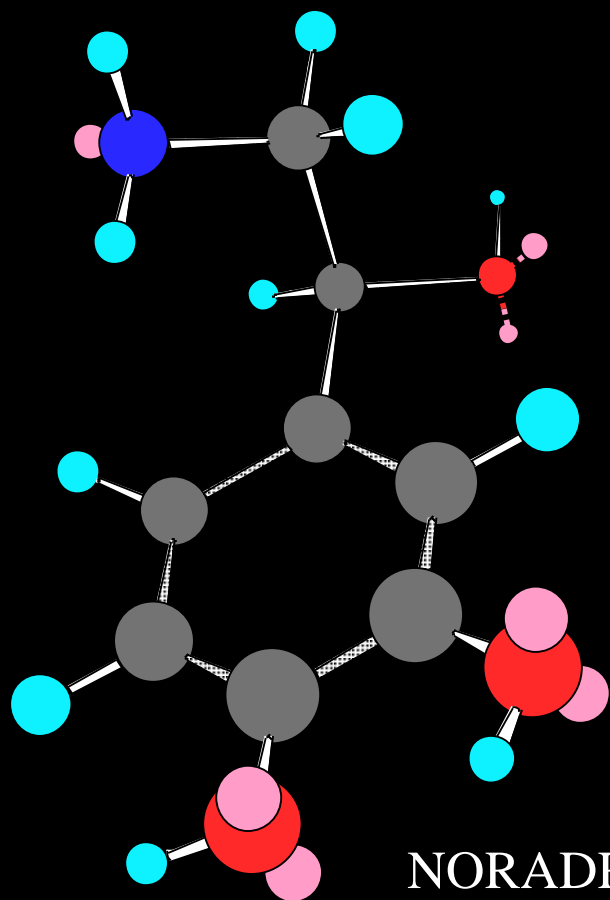


Druhé údobí - komatózní - je provázeno různě hlubokým kómatem, zvýšenou nervosvalovou dráždivostí a poklesem krevního tlaku. Postižený leží, tělesná teplota klesá, dýchání je rychlé a ztížené. Objevuje se modráni. Po probuzení z kómatu mívá postižený často pocit reinkarnace. Pociťuje bolesti hlavy, ochablost, často se dostavují depresivní stavy.

# *Katecholaminy a jejich působení*

---

Podráždění některých synapsí, zvláště ve střevech, plicích, srdci, atp., uvolňuje látku **NORADRENALIN**. Stimulace nadledvin (nacházejí se nad játry) vyvolá naopak produkci **ADRENALINU**.



NORADRENALIN

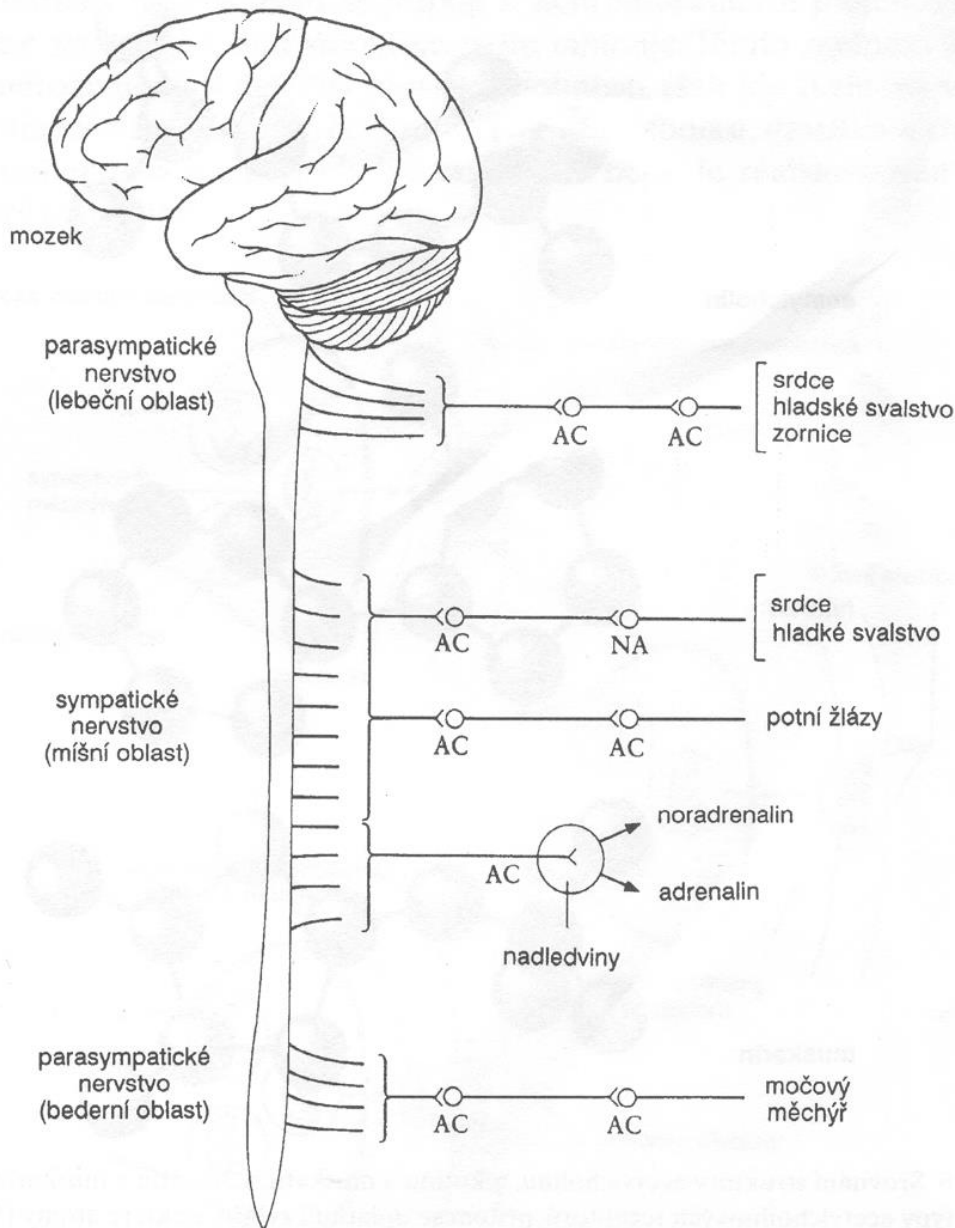
Tyto neurotransmitery se váží na tzv. adrenoreceptory (receptory pro katecholaminy, pozn.: pro schopnost řídit uvolňování glukózy z jater bývají zařazovány i mezi hormony).

Jejich stimulace vyvolává řadu reakcí.

# ACh vs. katecholaminy

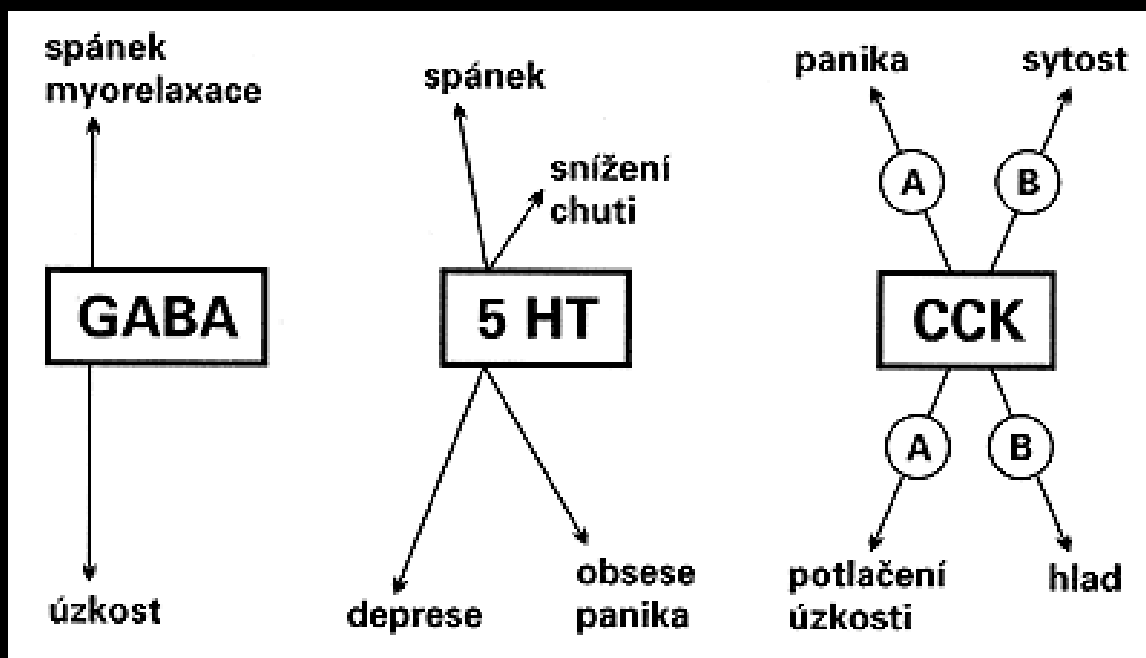
Příkladem výsledku stimulace sympatiku je reakce člověka na hrozbu. Uvolní se **adrenalin a noradrenalin**. Působí na srdce a plíce, trávicí soustavu a periferní cévy. Následkem toho se zrychlí puls, dýchací cesty se rozšíří, aby umožnily efektivnější přísun kyslíku, krev se odvádí z vnitřních orgánů ke kosternímu svalstvu.

Při uvolnění naopak převládá stimulace parasympatiku **ACh**. Tep se zpomalí, krev je směřována především do vnitřních orgánů (např. aby se umožnilo trávení, vylučování, atp.). Normální fungování lidského těla z velké části závisí právě na přesné rovnováze těchto dvou částí vegetativního odstředivého nervstva. Je zřejmé, že xenobiotikum, které tuto rovnováhu poruší, vyvolá reakci a následné změny v celkové biochemii.



## *Další významné neurotransmitery*

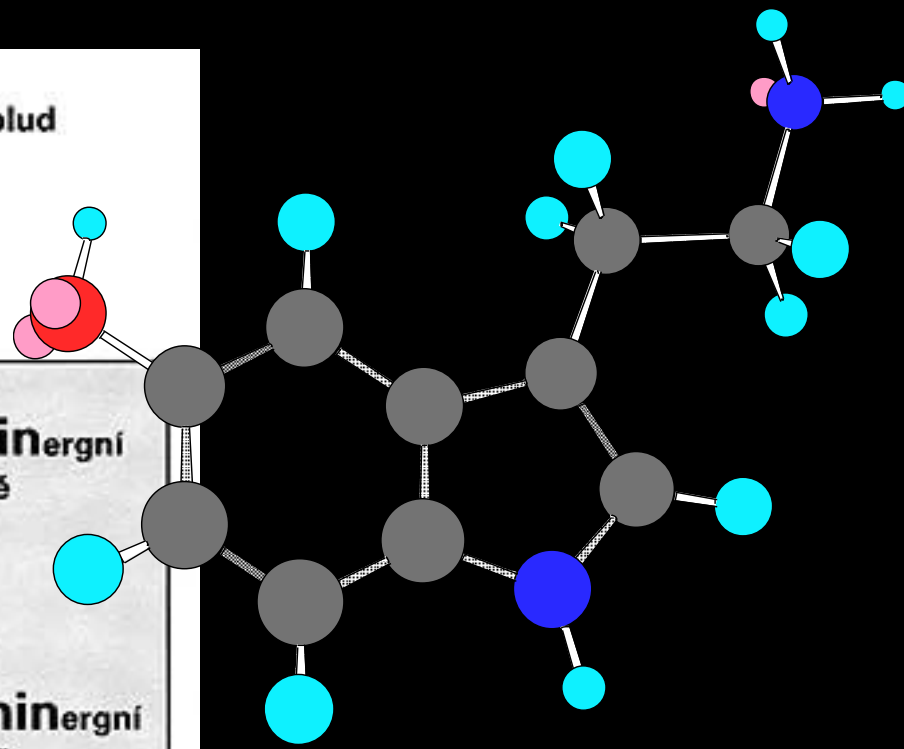
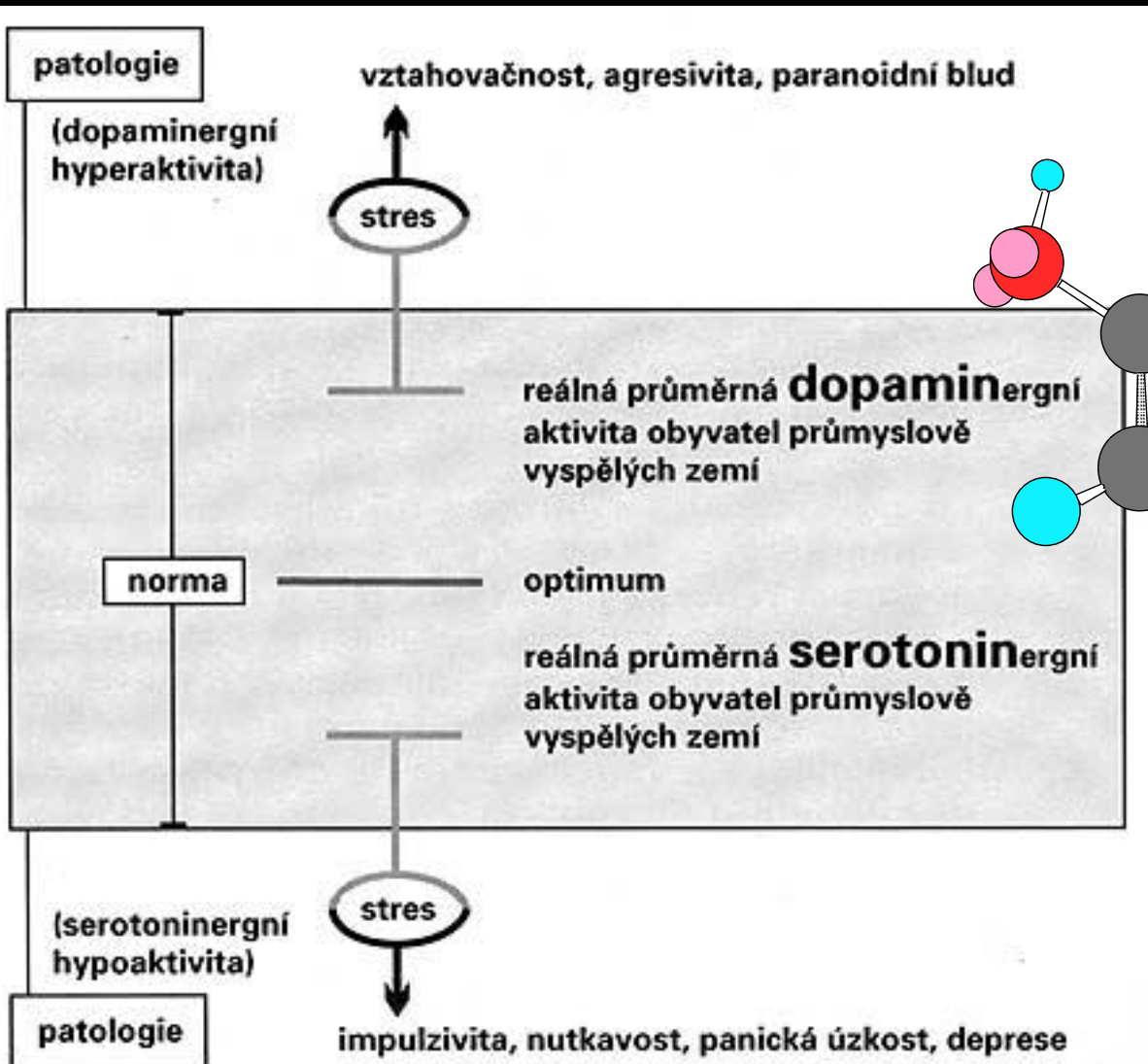
kyselina  $\gamma$ -aminomáselná (GABA), dopamin, serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), cholecystokinin (CCK), atd.



**TOXIKOLOGIE**

Dnes víme mnoho o tom, co se děje např. při strachu a úzkosti chemicky v mozku. Ukazuje se, že jsou to především tři neurotransmitery, které se nejvýznamněji uplatňují při regulaci strachu a úzkosti: gama-aminomáselná kyselina (GABA), serotonin (5-HT) a cholecystokinin (CCK).

*Lidé ve vyspělých zemích stále více trpí depresemi, úzkostí, stále většími problémy jsou drogová závislost, agresivita a bezohledná touha dosáhnout životních cílů co nejrychleji a s co nejmenší námahou .....*



**SEROTONIN**

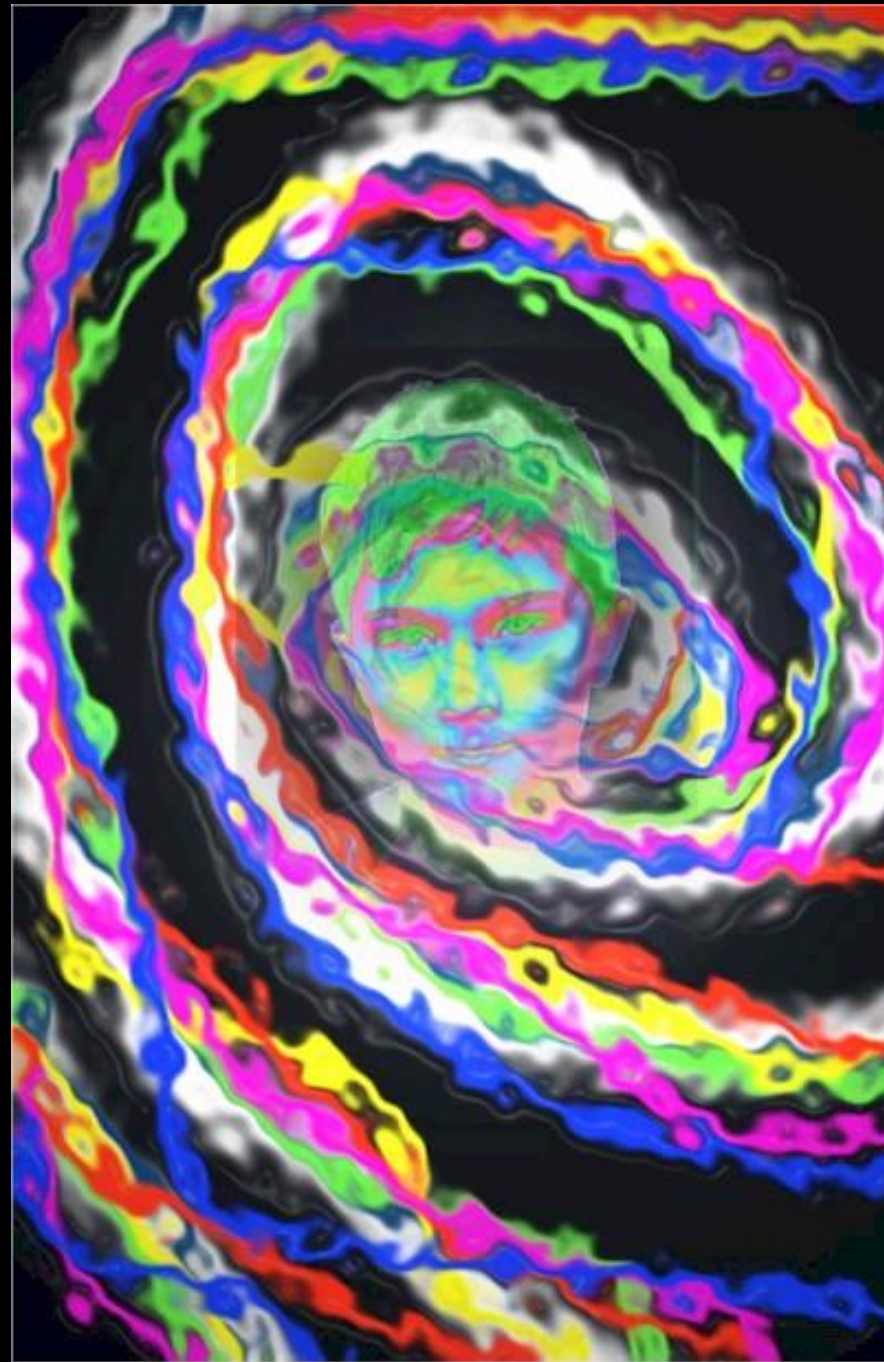


Vysvětlení, proč je **serotoninu** relativně málo zatímco dopaminu hodně, patrně souvisí s životem v prostředí moderní lidské společnosti.

Dopamin patří k neurotransmitterům, které se přímo podílejí na rozvoji humorální odezvy na ohrožení a zátěž.

Mobilizuje mozek k rychlejšímu, iniciativnímu rozhodování, které je v náročných situacích potřebné.

Přežívají (jsou „úspěšní“) jedinci, kteří pohotově uvolňují a syntetizují dostatek dopaminu.

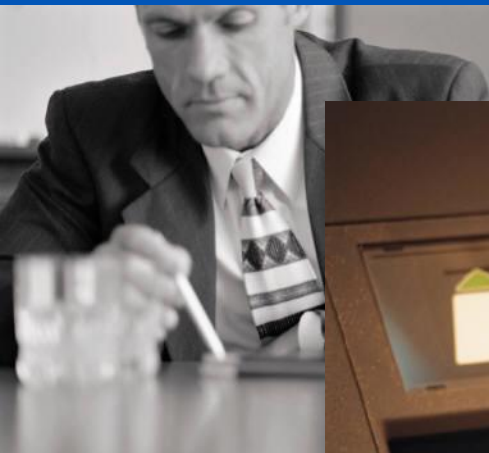




**CINEMA CITY**

Místo, kde si film opravdu užijete.

**GALAXIE ZLIČÍN FLORA**



**METROPOLE**  
ZLIČÍN

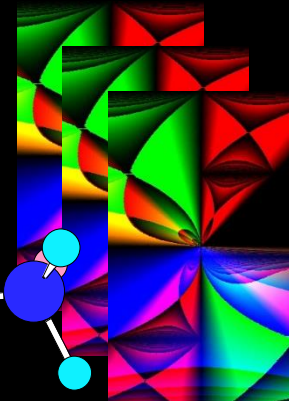
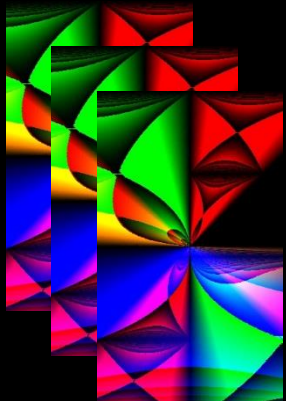
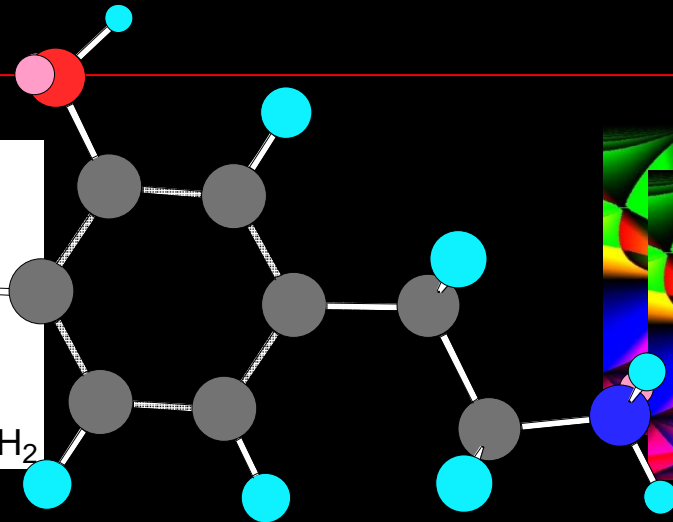
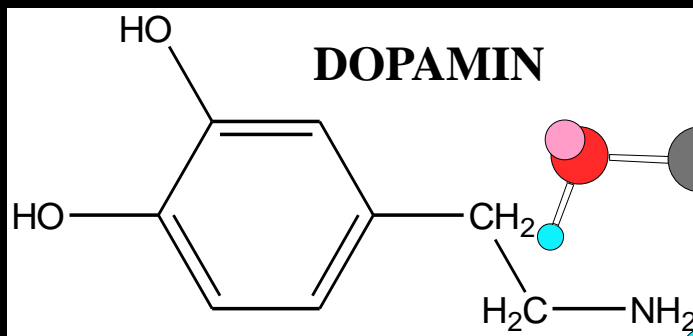
*Léto*  
*je tu stále*

**ČSOB**

**Pokud jde o dopamin, máme ho jednoznačně více, než by odpovídalo optimálnímu stavu .....**

**Znamená to tedy, že krizové situace mohou mít tyto následky:**

- ❖ **Může se vyčerpat to málo serotoninu, jehož rezerva není u současné běžné populace dostatečná.**
- ❖ **Jeho hladina poklesne natolik, že onemocníme depresí, úzkostí a podléháme nutkání kouřit, pít alkohol, užívat psychofarmaka, drogy, atd.**
- ❖ **U jiných typů osobnosti, ale někdy i u téhož člověka – překročí-li aktivita dopaminu jistou hladinu směrem vzhůru - stáváme se agresivními, vztahovačnými, podléháme zlým tušením, atd.**



K  
O  
N  
E  
C

TOXIKOLOGIE