

# Tetrodotoxin

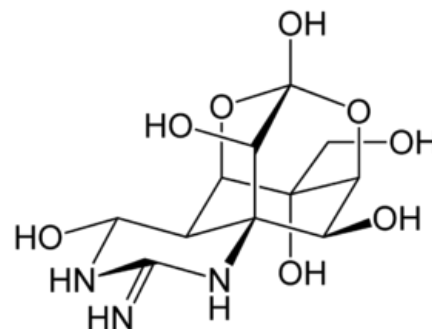
**Tetrodotoxin** (TTX) je velice účinný jed, inhibičně působící na napěťově řízené sodíkové kanály, čímž **znemožňuje vznik akčního potenciálu na membránách neuronů**. Jedná se o termostabilní látku, která je rozpustná ve vodě.<sup>[1]</sup>

Ačkoliv je tento neurotoxin bezpochyby syntetizován bakteriemi, byl izolován z řady živočichů, včetně japonské ryby *Fugu*. Konkrétně za přítomnost toxinu v orgánech (zejména játra, gonády a kůže) ryb *Fugu* může bakterie *Vibrio alginolyticus*.<sup>[2]</sup>

## Mechanismus účinku

Tetrodotoxin se váže s vysokou potencí již při nanomolárních koncentracích (5–15 nM) zejména na **sodíkové kanály v nervové tkáni a v kosterní svalovině**, zatímco myokard je odolnější a k blokadě

sodíkových kanálů dochází až při koncentraci  $\sim 10^{-5}$  M. Toxin se váže na  $\alpha$ -podjednotku, která se skládá ze čtyř opakujících se domén (I–IV). Každá doména sestává z dalších šesti segmentů (S1–S6), v tomto případě dochází k vazbě toxinu na aminokyseliny v tzv. *P-loop* mezi segmenty S5–S6 domény I, která vystupuje nad vnější ústí kanálu. Tyto *P-smyčky* jsou přítomny u všech čtyř domén, tvoří vnější vstup do iontového kanálu.<sup>[3][4]</sup>



Strukturní vzorec tetrodotoxinu

## Toxicita

K otravě TTX může dojít ingescí, inhalačně, injekčně nebo dokonce skrze oděrky na kůži.<sup>[5]</sup> LD<sub>50</sub> se u myši udává 334 µg/kg při podání per os, zatímco při injekci je smrtelnou dávkou pouhých 8 µg/kg.<sup>[6]</sup> K otravě TTX dochází u lidí zejména po pozření nevhodně zpraované ryby *Fugu*, která je vyhledávanou kulinářskou specialitou.

Průběh otravy závisí na požité dávce. Při požití, během prvních 30 min se otrava projevuje postupným znecitlivěním, nejdříve rtů a jazyku, později končetin, ale pokud je dávka smrtelná, symptomy nastupují dříve. Přichází slabost, ztráta koordinace, nevolnost, letargie a postupně přichází paralýza, při vyšších dávkách se může projevit srdeční arytmie. Postižený vždy nemusí upadnout do komatu – může být zcela při vědomí. **Příčinou smrti bývá selhání dýchacích svalů**, v závislosti na požité dávce až po 8 hodinách.<sup>[7]</sup>

## Léčba

Vzhledem k tomu, že neexistuje antidotum, léčba je **symptomatická**. Po požití lze při pohotovosti snížit množství vstřebaného TTX výplachem žaludku a podáním aktivního uhlí. Pokud dotyčný přežije akutní otravu, během několika dní se plně zotaví bez následků.<sup>[8]</sup> Během pokusů na myších se podařilo připravit účinné specifické monoklonální protilátky právě proti TTX, ale u lidí tato metoda nebyla zatím testována.<sup>[9]</sup>

## Využití

TTX se testoval jako analgetikum pro pacienty s rakovinou, s prokazatelným pozitivním účinkem při úlevě od bolesti.<sup>[10]</sup> Také byla zavedena klinická studie, která prokázala, že TTX mírní abstinenční příznaky při syndromu z vysazení heroinu.<sup>[11]</sup>

## Odkazy

### Zdroje

- Benzer T. "Tetrodotoxin Toxicity". Medscape. Retrieved 23 August 2015.
- Noguchi T, Hwang D, Arakawa O, Sugita H, Deguchi Y, Shida Y, Hashimoto K (1987). "Vibrio alginolyticus, a tetrodotoxin-producing bacterium, in the intestines of the fish Fugu vermicularis vermicularis" (PDF). Marine Biology. 94 (4): 625–630.
- Marban, E., Yamagishi, T., & Tomaselli, G. F. (1998). Structure and function of voltage-gated sodium channels. The Journal of Physiology, 508(Pt 3), 647–657. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-7793.1998.647bp.x>
- Lu, Jian, Zheng, Jianzhou, Xu, Qinggang, Chen, Keping, & Zhang, Chiyu. (2011). Adaptive evolution of the vertebrate skeletal muscle sodium channel. Genetics and Molecular Biology, 34(2), 323–328. <https://dx.doi.org/10.1590/S1415-47572011000200026>
- Patockaa J, Stredab L (April 23, 2002). Price R, ed. "Brief Review of Natural Nonprotein Neurotoxins". ASA Newsletter. Applied Science and Analysis inc. 02–2 (89): 16–23. ISSN 1057-9419. Retrieved 26 May 2012.
- Gilman AG, Goodman LS, Gilman AZ (1980). Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill. p. 310. ISBN 0-07-146891-9.
- "CDC – The Emergency Response Safety and Health Database: Biotoxin: TETRODOTOXIN – NIOSH". www.cdc.gov. Retrieved 2016-01-03.
- Benzer T. "Tetrodotoxin Toxicity". Medscape. Retrieved 23 August 2015.

9. Rivera VR, Poli MA, Bignami GS (Sep 1995). "Prophylaxis and treatment with a monoclonal antibody of tetrodotoxin poisoning in mice". *Toxicon*. 33 (9): 1231–7.
10. Nieto FR, Cobos EJ, Tejada MÁ, Sánchez-Fernández C, González-Cano R, Cendán CM (Feb 2012). "Tetrodotoxin (TTX) as a therapeutic agent for pain". *Marine Drugs*. 10 (2): 281–305 PMC 3296997 Freely accessible. PMID 22412801. doi:10.3390/md10020281.
11. Song H, Li J, Lu CL, Kang L, Xie L, Zhang YY, Zhou XB, Zhong S (Aug 2011). "Tetrodotoxin alleviates acute heroin withdrawal syndrome: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study". *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. 38 (8): 510–4. PMID 21575032. doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05539.x.

