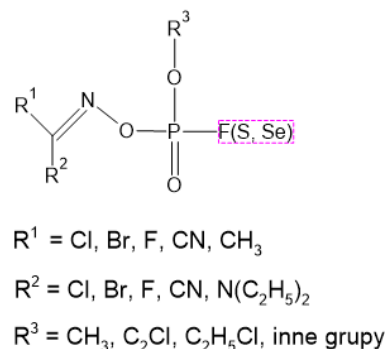
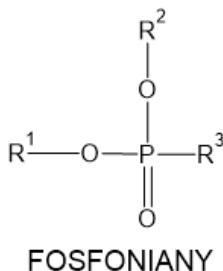
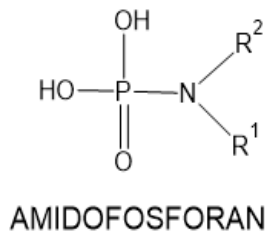


Jak działa nowichok?

Nowiczoki to grupa bojowych środków trujących z grupy paralityczno-drgawkowych. Pierwsze z nich zostały zsyntetyzowane przez Związek Radziecki w latach 70-tych XX wieku. Pod względem chemicznym są to prawdopodobnie związki fosforoorganiczne, najczęściej amidofosforany lub fosfoniany, w których jeden z tlenów połączonych z atomem fosforu może być zastąpiony atomem siarki czy selenu lub fluoru (monofluorofosforany). „Prawdopodobnie”, ponieważ nie ma danych dostępnych oficjalnie.

Ich działanie polega na **fosforylowaniu**, czyli przyłączeniu reszty fosforanowej do nukleofilowego atomu np. azotu w aminokwasach budujących białka.

Manipulując podstawnikami w cząsteczce nowiczoka, prawdopodobnie można regulować jego szybkość działania i siłę działania.



Nowiczoki dobrze rozpuszczają się w tłuszczach, dzięki czemu łatwo przenikają przez błony lipidowo-białkowe i szybko rozprzestrzeniają się w organizmie. Są to mało lotne, słabo rozpuszczalne w wodzie, oleiste substancje o temperaturze wrzenia powyżej 200 st. C, co oznacza, że spokojnie mogą przetrwać w gorącej herbacie zaserwowanej na lotnisku. Doustne dawki śmiertelne są rzędu miligramów, zatem wystarczy nawet niezauważalna kropelka czy smuga na kubku lub tyżeczce.

Działanie biologiczne

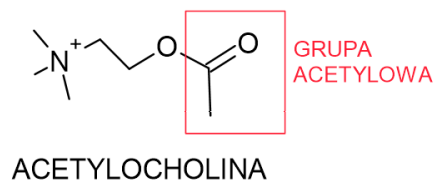
Nowiczoki, tak jak inne fosforoorganiczne BST, są nieowracalnymi inhibitorami acetylocholinoesterazy. Co to znaczy?

Acetylocholinoesteraza

Acetylocholinoesteraza to enzym, czyli biologiczny katalizator. Katalizatory to substancje, które ułatwiają zachodzenie pewnych reakcji chemicznych, ale same się nie zużywają podczas tej reakcji. Pozostają takie same przed reakcją jak i po reakcji.

Nazwy enzymów tworzy się poprzez podanie substratu (czyli substancji, z którą enzym lubi wchodzić w bliższą relację) i dodanie końcówki „-aza” np. laktaza to enzym rozkładający laktozę. Czasami do nazwy enzymy dodaje się drugi człon, określający typ reakcji.

Acetylocholinoesteraza, jak sama nazwa wskazuje, ułatwia reakcję rozkładu acetylocholiny na cholinę i grupę acetylową, czyli taką „wybrakowaną” resztę kwasu octowego, która bardzo często występuje w reakcjach biochemicznych zachodzących w naszym ciele. Będzie jeszcze o niej mowa.



I tak jest w przypadku acetylocholinoesterazy. Z nazwy wynika, że jest to enzym rozkładający acetylocholinę poprzez rozerwanie wiązania estrowego, dlatego „esteraza”. Z kolei esterazy to grupa enzymów należących do hydrolaz, czyli enzymów rozkładających cząsteczki poprzez hydrolizę. Reasumując – acetylocholinoesteraza rozkłada acetylocholinę na cholinę i grupę acetylową, poprzez hydrolizę wiązania estrowego.

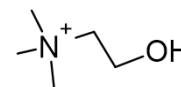
Pod względem chemicznym, acetylocholinoesteraza jest białkiem składającym się z ponad 500 aminokwasów. Aminokwasy te połączone są ze sobą w łańcuchy, które również są ze sobą połączone, przypominając kłębek splątanych

serpentyń. Ale w tym chaosie jest porządek. Poskręcane łańcuchy tworzą **centrum aktywne enzymu**, czyli miejsce, gdzie przyłącza się acetylocholina i następnie jest rozkładana.

Co to jest acetylocholina, zwana krócej ACh?

Jest to neuroprzekaźnik syntetyzowany przez neurony cholinergiczne.

Acetylocholina powstaje (biolodzy mówią, że „jest syntetyzowana”) w zakończeniach komórek nerwowych z cholicy i acetylokoenzymu A przy udziale kolejnego enzymu – acetylotransferazy cholinowej. Jak nazwa wskazuje, enzym ten ułatwia przeniesienie (transfer) grupy acetylowej (CH₃CO-) z acetylokoenzymu A, na cholinę. Koenzym A jest dostarczycielem grupy acetylowej. Natomiast cholina to prosta cząsteczka chemiczna – taki etanol, z doczepioną na końcu czwartorzędową grupą aminową (trimetyloamoniową). Czwartorzędowa grupa aminowa charakteryzuje się nadmiarem elektronów, czyli jest nukleofilowa, więc ma charakter zasadowy. Dlatego cholina często występuje w postaci soli np. chlorku czy salicylanu. Cholina jest syntetyzowana przez organizm człowieka, ale istotne jest też przyjmowanie jej z pożywieniem. Dotyczy to zwłaszcza osób, które fizjologicznie mogą mieć jej niedobory np. kobiety po menopauzie.



CHOLINA

Wiemy już czym jest cholina, acetylocholina, jak powstaje i jak jest rozkładana przez acetylocholinoesterazę. Ale żeby zrozumieć działanie nowiczoków, musimy jeszcze zrozumieć, jak działa układ cholinergiczny.

Cholinergiczny oznacza dosłownie „wykorzystujący cholinę do pracy, działania; działający pod wpływem cholicy” (*ergo* po grecku znaczy „praca”; nie mylić z łacińskim słowem „ergo” oznaczającym „a zatem, więc”). Czyli neurony cholinergiczne to inaczej komórki nerwowe, pobudzane przez acetylocholinę.

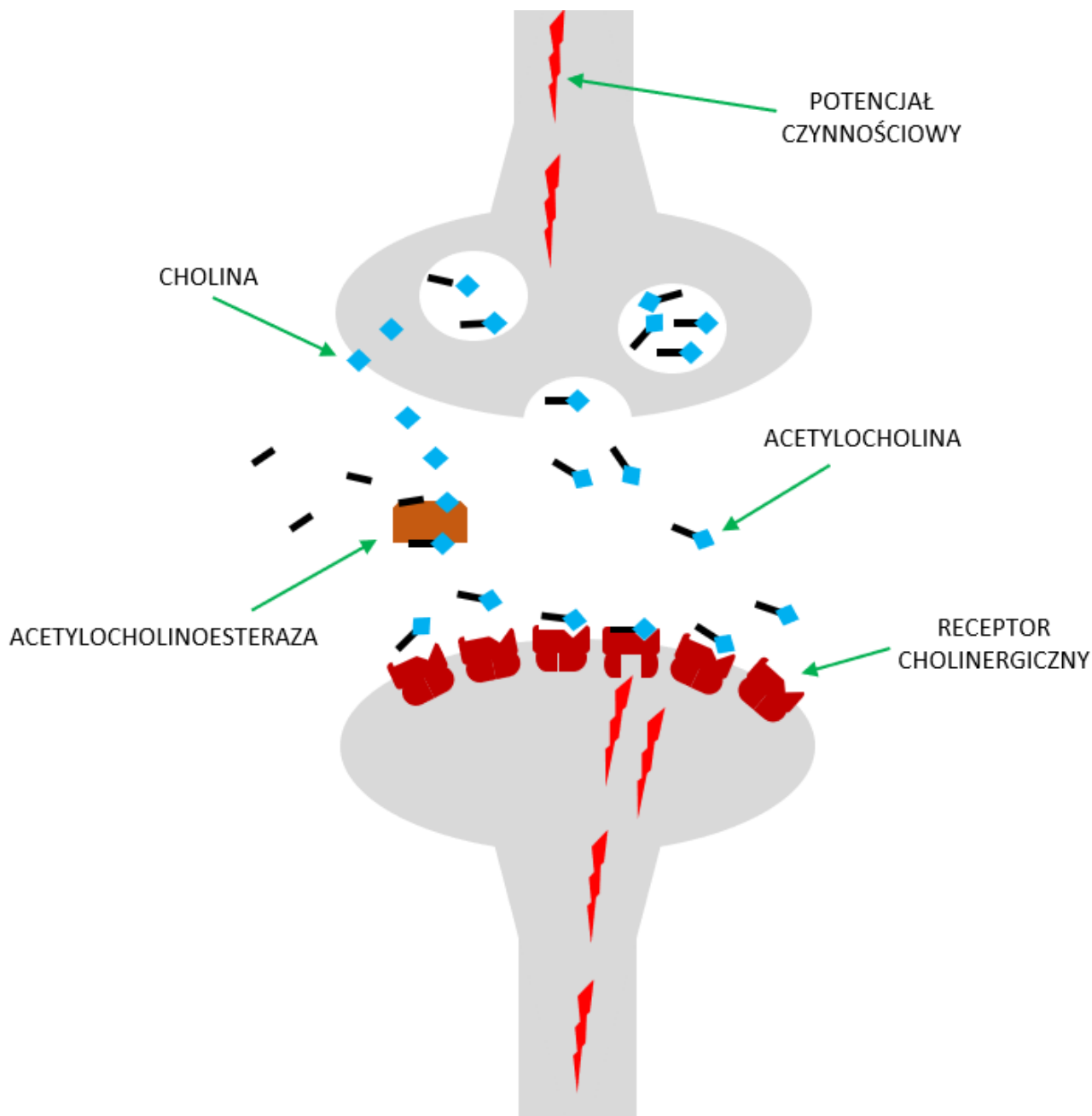
Układ cholinergiczny zwany jest także układem przywspółczulnym albo parasympatycznym. To jeden z dwóch podukładów składających się na autonomiczny układ nerwowy, czyli rodzaj autopilota, który zarządza naszym organizmem bez naszej woli. Gdyby nie układ autonomiczny, musielibyśmy pamiętać że należy oddychać, zwęzać lub rozszerzać źrenicę, pobudzać lub hamować gruczoły potowe, przesuwać pokarm i go trawić w układzie pokarmowym, wydelać hormony i o setkach innych czynności fizjologicznych.

Neurony cholinergiczne docierają do oka, gruczołów łzowych, ślinianek, narządów wewnętrznych klatki piersiowej i jamy brzusznej takich jak jelito grube, odbytnicę, pęcherz moczowy, narządy płciowe. Receptory cholinergiczne występują również w mózgu, wpływając m.in. na procesy pamięci, uczenia się oraz na ośrodki kontrolujące czynności ruchowe. Po co wymieniamy te narządy? Aby pokazać, na co będzie miał wpływ nowiczok.

Neurony to sieć elektryczna naszego organizmu. Przenoszą ładunki elektryczne, zwane potencjałami czynnościowymi, które umożliwiają pobudzenie lub hamowanie określonych obszarów organizmu. Ale neurony nie są ze sobą połączone, tak jak elementy układu elektrocznicznego. Pomiędzy neuronami są przerwy. Gdyby nie było tych przerw, to potencjały czynnościowe biegły by bez przerwy, co nie byłoby dla nas korzystne. Od każdego neuronu odchodzą **aksony**, czyli długie wypustki, które łączą się z podobnymi wypustkami innych neuronów w miejscach zwanych synapsami (synapsis to po grecku „połączenie”). Kluczowym elementem synapsy jest właśnie szczelina. Istnieją dwa sposoby przekazywania potencjałów czynnościowych w synapsach. Jeden to elektryczny, poprzez specjalne kanały jonowe w synapsach, którymi potencjały czynnościowe mogą przebiegać. Tego typu przewodzenie występuje w niektórych obszarach mózgu. Częściej spotykamy synapsy chemiczne. Czyli biegnie potencjał czynnościowy przez neuron, akson, dociera do synapsy, tu wydzielane są neuroprzekaźniki. Neuroprzekaźniki przepływają przez szczelinę synaptyczną do aksonu następnego neuronu i tam aktywują receptory powodując wytworzenie potencjału czynnościowego w kolejnym neuronie. Czyli energia elektryczna zamieniana jest w synapsie w energię chemiczną, a ta następnie jest zamieniana w energię elektryczną. Jak duża jest szczelina synaptyczna? Ma około 20-30 nanometrów (200-300 angstromów), czyli jest 15 razy mniejsza od długości fali promieniowania widzialnego (światła) i 850 razy mniejsza od najcieńszego włosa ludzkiego. W szczelinie synaptycznej zmieściłoby się 70-110 cząsteczek wody, ustawionych jedna za drugą.

Acetylocholina jest magazynowana w pęcherzykach aksonu presynaptycznego, czyli neuronu znajdującego się przed szczeliną synaptyczną, biorąc pod uwagę kierunek rozchodzenia się potencjału czynnościowego. Gdy potencjał

dochodzi do zakończenia aksonu, powoduje uwolnienie acetylocholin z pęcherzyków do szczeliny. Acetylocholina dociera do aksonu postsynaptycznego, łączy się z odpowiednim receptorem, co powoduje wytworzenie potencjału czynnościowego w tym aksonie. Receptor można sobie wyobrazić jako bramę, albo zastawkę w błonie aksonu.



Acetylocholina działa jak klucz, który łącząc się z receptorem powoduje otwarcie zastawki w błonie, przez którą dochodzi do wymiany jonów sodu i potasu (jony sodu wpływają do aksonu, a jony potasu z niego wypływają). Pamiętajmy, że to nie odbywa się w próżni. Nasz organizm jest pełen rozmaitych przestrzeni i płynów je wypełniających, które zawierają rozmiate molekuły, w tym jony.

Proces przekazania potencjału czynnościowego trwa milisekundy. Na przykład, podczas czytania tego tekstu, impulsy z siatkówki oka trafiają nerwami wzrokowymi do ośrodka wzroku w płacie potylicznym mózgu, potem rozpoznany wyraz trafia do ośrodków rozumienia słów, łączenia ich w zdanie, porównania odebranej informacji z już posiadaną wiedzą itd.

Po wykonaniu swojego zadania acetylocholina jest rozkładana przez acetylcholinoesterazę, o czym już wspominałem powyżej. Cholina wraca do aksonu presynaptycznego, gdzie ponownie jest zamieniana w acetylocholinę. Oczywiście ten proces jest bardziej skomplikowany, ale do wyjaśnienia działania nowiczków wystarczy.

Cząsteczki nowiczoka wiążą się z aminokwasami w centrum aktywnym enzymu (histydyną i seryną), przez co acetylocholina nie jest w stanie połączyć się z acetylocholinoesterazą. Wiązanie pomiędzy nowiczokiem a enzymem jest na tyle mocne, że trwale go unieczynnia. Jedna cząsteczka acetylocholinoesterazy potrafi rozłożyć 300 000 cząsteczek acetylocholinoesterazy na minutę. Gdy acetylocholinoesteraza wiąże się z cząsteczką nowiczoka, jej możliwość rozkładania acetylocholinoesterazy spada do 0,0085 cząsteczki na minutę, czyli o 35 milionów razy! Aby złącze cholinergiczne znowu zaczęło działać, muszą powstać nowe cząsteczki enzymu. Odbudowanie tego mechanizmu trwa kilka dni, a nawet tygodni.

Nowiczok jest dość szybko usuwany z organizmu, o ile rozregulowany przez niego organizm będzie jeszcze w stanie go wydalić, ponieważ możliwości detoksykacyjne organizmu są ograniczone.

Gdy acetylocholinoesteraza zostaje zablokowana, acetylocholina jest cały czas połączona z receptorami, co powoduje ciągłe pobudzenie neuronu postsynaptycznego. Pobudzenie receptorów cholinergicznych skutkuje nasilonymi reakcjami fizjologicznymi takimi jak: intensywne wydzielanie śliny, zwężenie źrenic, łzawienie, zaburzenie widzenia, oczopląs, wymioty, spadek tętna i ciśnienia krwi, nietrzymanie moczu i kału, biegunka, skurcz oskrzeli i zwiększenie wydzielania śluzu, zaburzenia koordynacji ruchów, niepokój, pobudzenie, bóle brzucha, ból w klatce piersiowej i duszność, sinica, rzęzenie, drżenie mięśni twarzy, rąk i głowy.

Ciężkie zatrucie objawia się napadem drgawek, zaburzeniami psychicznymi, sinicą, obrzękiem płuc, porażeniem ośrodka oddechowego (mięśni oddechowych) i uduszeniem.

Późne objawy zatrucia, o ile uda się zatrucie przeżyć, mogą skutkować trwałymi zaburzeniami neurologicznymi takimi jak problemy z pamięcią, koncentracją, rozumieniem mowy; neuropatia obwodowa objawiająca się porażeniem kończyn dolnych, niezdolnością do ruchów, zaburzeniami czucia.

Oprócz blokowania acetylocholinoesterazy, nowiczoki uszkadzają bezpośrednio komórki nerowe, niszcząc osłonki mielinowe (izolację aksonów), aczkolwiek ten mechanizm nie jest dobrze poznany, a przynajmniej – nie jest ujawniony.

Materiały źródłowe:

Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, R.C. Gupta, Elsevier, 2015

Fizjologia człowieka. Krótkie wykłady. D. McLaughlin, J. Stamford, D. White, PWN, 2012

Toksykologia pod redakcją Witolda Seńczuka, PZWL, Warszawa 1994

1000 słów o chemii i broni chemicznej, Wydawnictwo MON, 1987

Kieszonkowy atlas farmakologii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995

Wikipedia

Opracował: A. Bożewicz