

Mladičký lékárník zkouší jím objevené morfium na svých přátelích.

Objev morfia

Opium, tedy šťáva z nezralých makovic, se používalo od starověku. Například již staří Egypťané používali odvar z makovic jako lék proti rozmanitým bolestem.

Ale až v roce 1804 mladý, teprve jednadvacetiletý německý lékárník Friedrich Sertürner (1783 - 1841) z opia izoloval jeho hlavní obsahovou látku v česté, krystalické podobě. Tuto látku pojmenoval morfin, neboli morfium, a to podle řeckého boha spánku Morfea.

Bílé krystalky zkoušel nejprve na myších a toulavých psech, potom na svých třech přátelích. Zprvu je to bavilo. Zrnko morfia jim dalo pocit štěstí a omamnou závrať. Bohužel, druhé zrnko s sebou neslo ospalost a únavu. A třetí? Hluboký spánek a při probuzení šílenou bolest hlavy. Přátelé nakonec odmítli se na jeho výzkumu podílet.

Tyto experimenty jsou i zachyceny na výše uvedené fascinující ilustraci a vysvětlují, proč lékárník pro svou látku použil zrovna jméno podle boha spánku.

Sertürner v pokusech pokračoval sám. Netušil, že morfium je návykové. Netušil to nikdo. V roce 1831 obdržel za svou práci významnou cenu a byl označen za „dobrodince lidstva“. O deset let později zemřel. Jako troska, beznadějně závislá na morfiu.



Nadávání tiší bolest

"Nejsem ani hodný ani klidný člověk a pro nadávku nechodím nikdy daleko. Když se praštím kladivem do ruky, mou první spontánní reakcí je série výrazů ve stylu "Kráám jeden !, Já se na to ! Do!!!!

Současně vím, že v žádném případě nejsem v tomto ohledu až tak zcela výjimka. Většina lidí si nějakým podobným způsobem uleví, když si přišpendlí kladivem palec ke zdi či zažijí jinou, podobně intenzivní bolest.

Společenský konsensus v tomto ohledu je namnoze jasný. Je neslušné nahlas nadávat, člověk by měl pěkně v potichu zatnout zuby a trpět - netřeba přeci ještě otravovat svým problémem ostatní s tím, že jim k tomu dodáme hlasitá synonyma pro vyměšování a exkrement.

Zřejmě právě tento společenský konsensus vedl pány Richarda Stephese, Johna Atkinse a Adrewa Kingstona z britské Keele University k formulování hypotézy, že nadávání při úrazu ve

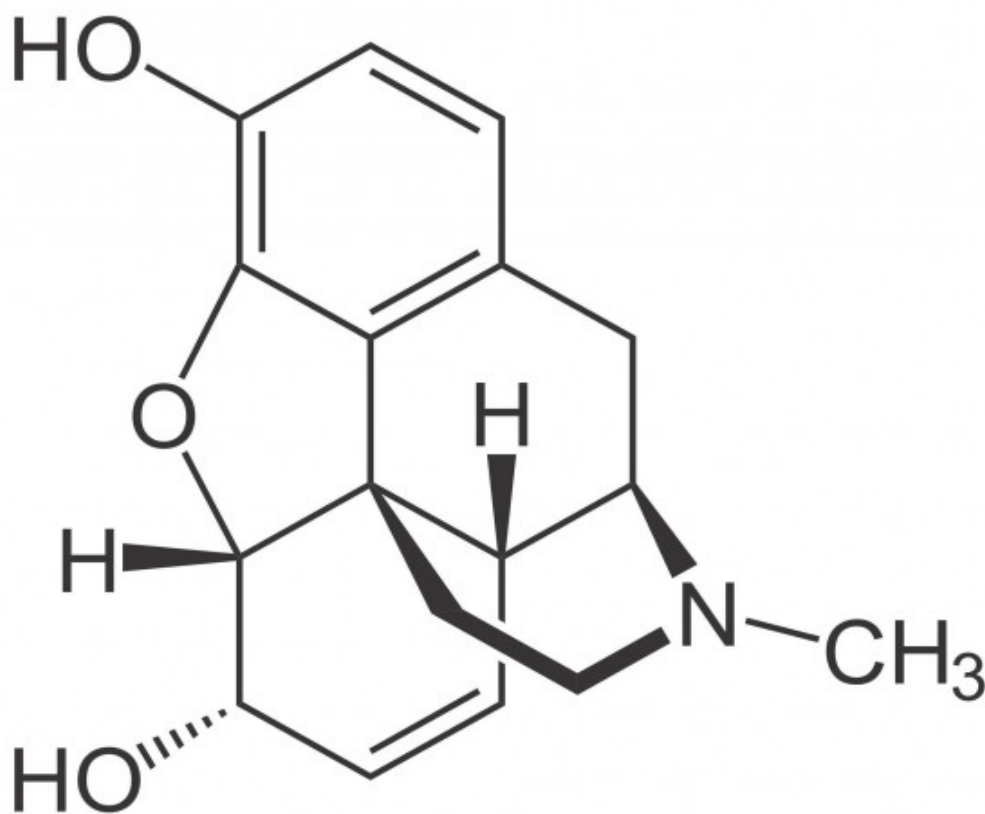
skutečnosti prohlubuje negativní bolestivý zážitek. A protože jsou správní vědci, rozhodli se tuto hypotézu testovat.

Pořídili si pro to 67 pokusných králíků ve formě nejsnáze dostupné - tzn. studentů - a rozhodli se na nich provést extrémně krutý experiment, jež nepochybně musel etickou komisí donutit alespoň přerušit pití kávy v průběhu schvalování.

Vybraní studenti byli požádáni, aby sepsali deset slov, jež by je napadla při ráně kladivem do ruky, a pak deset slov, jimiž by popsali stůl. Poté dali na tři minuty ruku do vody při pokojové teplotě a následně ji dali do velmi ledové vody na tak dlouho, jak vydrželi. Trik spočíval v tom, že měli v jednom případě opakovat dokola první slovo ze seznamu nadávek, v druhém případě první slovo popisující stůl. Měřil se čas, po nějž dotyční vydrželi mít ruku ve studené vodě, následně jejich srdeční tep a subjektivní pocit bolesti.

Jak už to ve vědě bývá, to zajímavé nespočívalo v tom, že experiment hypotézu potvrdil, nýbrž přesně naopak. Nebylo nalezeno, že by nadávání v důsledku vyvolání negativních emocí zvýšilo pocit bolesti, nýbrž přesný opak - nadávání působilo jako mírné analgetikum. Opakování nadávky vedlo ke statisticky významnému prodloužení doby, po niž dotyční udrželi ruku ve studené vodě, zvýšení tepu a snížení vnímané intenzity bolesti.

Možné vysvětlení je, že nadávání nastartuje stresovou reakci, při níž se vyplavuje do krve adrenalin a snižuje se citlivost na bolest. Ať už tak či onak, příště, až si při nějaké práci zase nechám náradí ochutnat svoje prsty, budu nadávat jako vždycky až se i vápenná zeď bude červenat. Ale tentokrát budu mít alespoň dobrou výmluvu - mám to místo prášků."



Opium na polích Afganistánu, který je jeho největším dodavatelem (kolem 80% světového trhu !!!)

Strukturní vzorec morfia

Vzorec morfia

Opium má dvě tváře. Tu přívětivou – pokud se ocitne v rukou lékařů a pomáhá tišit bolest. Odvrácenou a děsivou tvář je zneužívání narkomany, protože je velmi snadno dokáže přeměnit na zcela zničené trosky, psychicky i fyzicky zcela závislé na této látce. Jakékoliv experimentování s touto látkou je vcelku spolehlivou cestou do pekel.

Morfium je cyklická sloučenina. Má poněkud obtížnější vzorec, ve kterém se musíme tak trochu "rozkoukat". Skládá se z pěti cyklů, z toho jsou tři složeny jen z uhlíků, jeden má mimo to i kyslík a jeden má mimo to i dusík. Asi by Vám nedělalo větší problémy převést strukturní vzorec na sumární. Pro kontrolu ho uvádím $C_{17}H_{19}NO_3$.

Z morfia se nepatrnou chemickou úpravou v laboratořích vyrábí jedna z nejbrutálnějších drog – heroin, který se tedy nevyskytuje přímo v přírodě. Stačí přidat k morfinu dva acetyly – tedy dva zbytky od obyčejné kyseliny octové (latinsky acidum aceticum). Kuchňský ocet je 8% vodný roztok kyseliny octové. Acetyl vzniká od výchozí kyseliny odtržením OH skupiny. Protože kyselina octová má vzorec $H_3C - COOH$, je vzorec acetylu $H_3C - CO$.



*Nádherná pláž jednoho z mnoha ostrovů souostrovní Filipíny, kde je centrum výskytu homolice *Conus magus*. Vyskytuje se však v rozlehlém areálu Indického a Tichého oceán.*

*Ulita Zavinutce mágova (*Conus magus*). Její velikost je maximálně 9 centimetrů.*

Lieky z prírodných jedov

Prudké jedy tropických plazov, morských ulitníkov a žiab zdrojom novoobjavených liečiv

Emil Ginter

Publikováno: Vesmír 78, 323, 1999/6

Obor: Farmakologie

Naši predkovia po stáročia získavali zo živočíchov, rastlín, morských organizmov či plesní látky účinné pri liečení chorôb. Do dnešných dní sú najrôznejšie organizmy dôležitým zdrojom liečiv. Z 520 chemických látok navrhovaných ako nové lieky, ktoré posudzoval za posledných 14 rokov Americký úrad pre potraviny a liečivá (FDA), takmer polovica pochádzala z prírodných zdrojov. Perspektívne sú napríklad látky obsiahnuté v jedoch živočíchov obývajúcich často exotické a ľudskou činnosťou ohrozené oblasti sveta. Americký medicínsky časopis Journal of American Medical Association, známy svojou serióznosťou, uverejnil nedávno článok o výskumoch nových prudko jedovatých látok izolovaných z tropických žiab, hadov a morských ulitníkov, ktoré môžu spôsobiť revolučný prevrat v liečbe niektorých ochorení.¹⁾

tík, ale aj pre základný výskum bolesti.

Lieky z jedovatých morských ulitníkov

Prekvapivé výsledky prináša aj výskum jedovatých morských mäkkýšov s kuželovitou ulitou. Zaujímavý je najmä druh *Conus geographus*, pomerne nevelký, 13 cm dlhý ulitník, ktorý žije v tropických oceánoch na pobreží Filipín, Austrálie a Indie. Kúpajúci sa človek ním nebýva ohrozený, ale zberatelia, ktorí neodolajú prekrásnym ulitám, môžu na svoju vášeň doplatiť aj životom. Odborná literatúra popisuje smrť až u 70 % neliečených prípadov. Rozbor jedu týchto mäkkýšov priniesol prekvapivé výsledky – pripomínajú jed kobier a japonských jedovatých rýb suši. Jedom zasiahnutý človek je v podobnej situácii, ako keby ho pohryzla kobra indická a súčasne by zjedol pečeň a vaječníky japonskej ryby suši. Analýza jedu ukázala, že obsahuje niekoľko peptidových frakcií, z ktorých každá ovplyvňuje nervový systém iným spôsobom, pretože pôsobí na rôzne nervové receptory. Jedna zložka jedu spôsobuje u myši ochrnutie, druhá vyvoláva kŕče a spánok. Výskum rodu *Conus* by mohol zamestnať desiatky výskumných laboratórií, pretože jed každého druhu, ktorých je celkove vyše 500, obsahuje 50 až 200 neurofarmakologicky účinných látok. Ak by jed každého z týchto 500 druhov jedovatých slimákov obsahoval v priemere 100 peptidov, znamenalo by to, že pred nami stojí úloha analyzovať 50 000 rôznych biologicky aktívnych zlúčenín, malých peptidov obsahujúcich približne 15 aminokyselín. Spoločnosť Neurex z Kalifornie už vyrobila syntetickú kópiu jedného takéhoto jedu, a nazvala ju ziconotid. Táto látka sa teraz klinicky skúša u ľudí, ktorí trpia silnými chronickými bolesťami pri rakovine, rôznych nervových ochoreniach a po amputáciách. Testovaná látka je asi 1000násobne účinnejšia ako morfium a nevzniká na ňu tolerancia. Je možné, že iné frakcie jedu budú použiteľné pri liečbe depresí, schizofrénie alebo Parkinsonovej choroby.

Ziconotid – lék inšpirovaný jedem

Jiří Patočka

Ziconotid je syntetickým analogem ω -conotoxinu M-VII-A, prírodného toxického peptidu, ktorý je súčasťou jedu homolice *Conus magus*. Homolice (*Conus* sp.), ktorých žije približne 400 druhů, jsou mořští plži s pestrobarevnými ulitami, pro které je obdivuje spousta lidí. Mezi sběrateli lastur jsou homolice velmi oblíbené. Tvar jejich lastur je sice jednoduchý, kónický nebo dvoukónický, ale s neuvěřitelnými vzory a pestrou kresbou a neuvěřitelnou barevnou variabilitou. Do této skupiny patří i bezkonkurenčně nejpověstnější mušle mezi všemi

lasturami, sen každého sběratele, známá jako „sláva moří“ (*Conus gloriamaris*). Byla popsána již v roce 1777, ale od té doby bylo známo jen několik exemplářů této lastury, a *C. gloriamaris* byl považován za mimořádně vzácný druh. Relativně nedávno byla objevena u Nové Guineje a Šalamounových ostrovů nová naleziště, takže sen o vlastnictví této mušle se přiblížil mnoha sběratelům.

Méně je známo, že homolice představují smrtelné nebezpečí, jemuž ročně padnou za oběť desítky rybářů i náhodných sběratelů. Homolice jsou bezohlednými dravci a svou kořist, kterou tvoří ryby, měkkýši a červi, usmrcují dutou jedovou harpunou. Jedná se o přeměněnou radulu skrytou ve vysunovatelném chobotu na přední straně lastury, kterou vystřelují nebo vbodávají do své kořisti. Homolice funguje jako vysoce sofistikovaná chemická zbraň. Když homolice zpozoruje kořist nebo se chystá k obraně před nepřítelem, posune jednu ze svých harpun uložených v zásobníku a z jedové žlázy ji naplní jedem. Pak se chobot vysune, namíří a homolice ve vhodném okamžiku harpunu vystřelí. Jed homolic působí velmi rychle. Kořist ochromí téměř okamžitě. Jed některých druhů homolic je tak prudký, že dokáže v krátkém čase usmrtit i člověka.

Biologicky účinnými látkami tohoto jedu jsou krátké peptidy zvané conotoxiny, působící jako nervové jedy. Zasahují do funkce různých typů iontových kanálů a blokují tak nervový přenos. Conotoxiny blokující napětově řízené kalciové kanály typu N, představují novou skupinu látek ve farmakologii bolesti. Působí tak, že blokují chemické signály bolesti pronikající do míchy. Takovou látkou je i ω -conotoxin M-VII-A, polypeptid složený z 25 aminokyselin a se třemi disulfidickými můstky (H - Cys - Lys - Gly - Lys - Gly - Ala - Lys - Cys - Ser - Arg - Leu - Met - Tyr - Asp - Cys - Cys - Thr - Gly - Ser - Cys - Arg - Ser - Gly - Lys - Cys - NH₂, disulfidické můstky: 1 - 16, 8 - 20 a 15 - 25) z jedu filipínské homolice *Conus magus*. Synteticky je tento peptid vyráběn pod názvem ziconotid a pod komerčním názvem Prialt se stal jedním z mála koncepčně zcela nových analgetik poslední doby.

Již dlouho hledají badatelé na celém světě bezpečné analgetikum účinné jako morfin, ale bez jeho vedlejších účinků, zejména bez rizika závislosti. Možná, že ziconotid je takovým preparátem. Měl by ulevit od bolesti lidem, kteří nemohou brát opiáty, nebo jim už tyto tradiční prostředky na tišení bolesti nezabírají. Je to první lék inspirovaný prudkým toxinem mořských plžů homolic, jedem, který patří v živočišné říši mezi ty nejsilnější.

Prof. Jiří PAtočka <http://www.toxicology.cz>