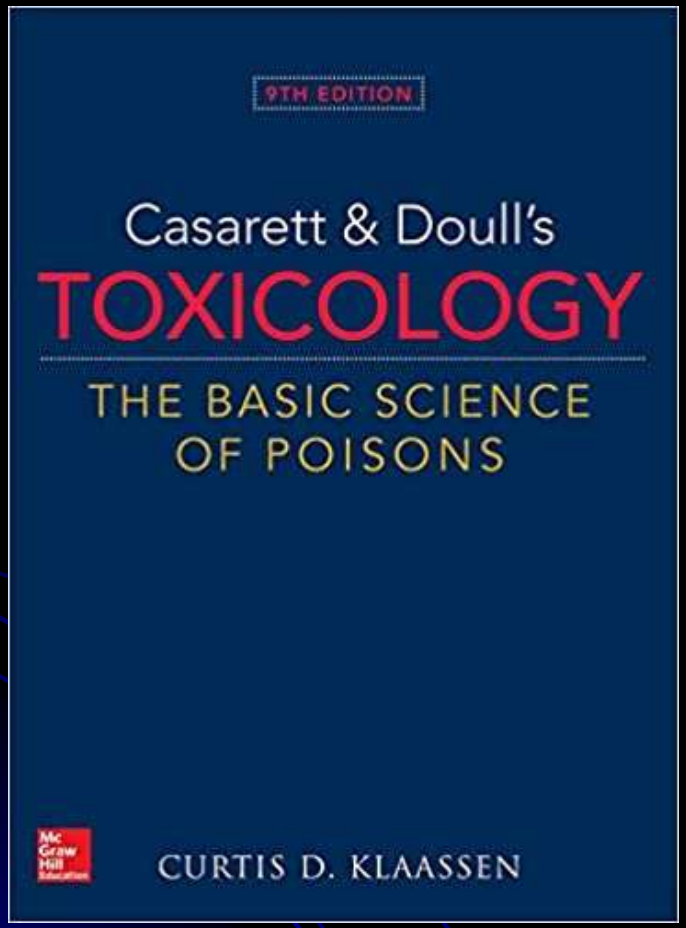
TOXICODINÂMICA

BIBLIOGRAFIA BÁSICA

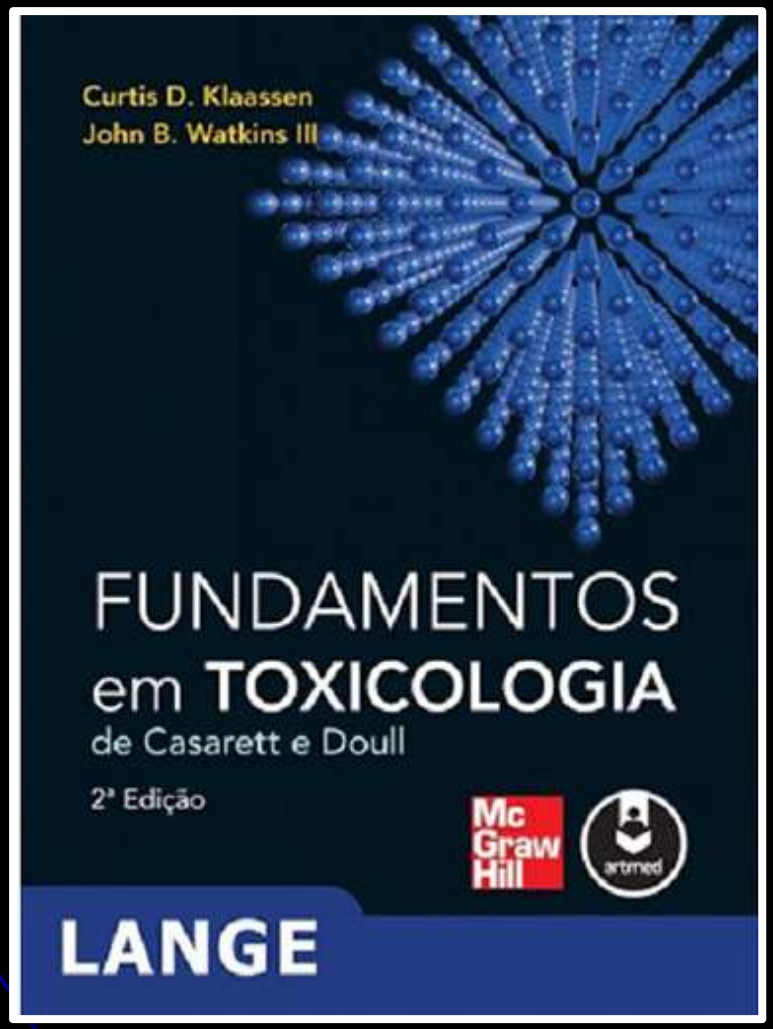


chapter 3

Mechanisms of Toxicity

Lois D. Lehman-McKeeman

cap. 3: pags 65-125



Cap. 3, pags 21-46

Toxicodinâmica é o estudo dos mecanismos de ação dos toxicantes nos organismos vivos, isto é, sua toxicidade. A toxicodinâmica descreve a interação dinâmica de um toxicante com as moléculas alvos e as consequências biológicas dessa interação.

(União Internacional de Química Pura e Aplicada, IUPAC)

toxicante = agente tóxico = xenobiótico. Substância química capaz de agir de maneira nociva provocando alterações estruturais e/ou funcionais ao ser introduzida e interagir com o organismo.

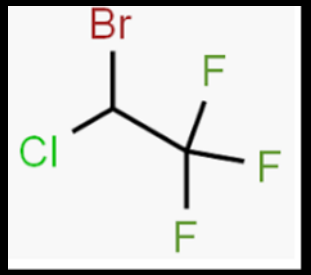
Toxina, num contexto científico, é uma substância de origem biológica que provoca danos à saúde de um ser vivo ao entrar em contacto ou através de absorção, tipicamente por interação com macromoléculas biológicas, tais como enzimas e receptor. As toxinas animais que são aplicadas subcutaneamente ou intramuscular (por exemplo, através de picadas ou mordidas) são chamadas de veneno. (https://pt.wikipedia.org/wiki/Toxina)

evolução do conceito de toxicidade

Toxicidade é a capacidade inerente do xenobiótico de provocar efeitos nocivos em organismos vivos. A toxicidade de um agente químico é uma qualidade inerente do agente químico e não pode ser mudada sem mudança do agente químico para outra forma.

⇨ **DL_{50} da 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina para o porquinho da índia é de cerca de 1mg/Kg; para o hamster é > de 100 mg/kg.**

⇨**a toxina difitérica produz necrose da mucosa gastrointestinal no homem, carneiro,etc…mas não no rato e camundongo**



halotano

A toxicidade é um termo usado para descrever o efeito tóxico resultante da interação específica entre toxicante-organismo.

A toxicodinâmica procura responder as seguintes questões:

Como os agentes tóxicos interagem com as moléculas alvos?

Como os agentes tóxicos exercem seus efeitos tóxicos a nível molecular?

Quais as consequências biológicas dessa interação e como os organismos tratam com os possíveis efeitos?

Importância do Estudo da Toxicodinâmica

* Estabelecer procedimentos para antagonizar os efeitos tóxicos

* Desenvolver fármacos ou produtos químicos mais seguros

* A elucidação dos mecanismos de toxicidade dos toxicantes conduziu a uma melhor compreensão dos processos fisiológicos e bioquímicos que vão desde a neurotransmissão até a reparação do DNA

* Avaliar a probalidade de uma substância causar efeitos deléricos

“As of Feb 2021, about "177 million organic and inorganic substances" (including 68 million defined-sequence biopolymers) are in the scientific literature and registered in public databases”.

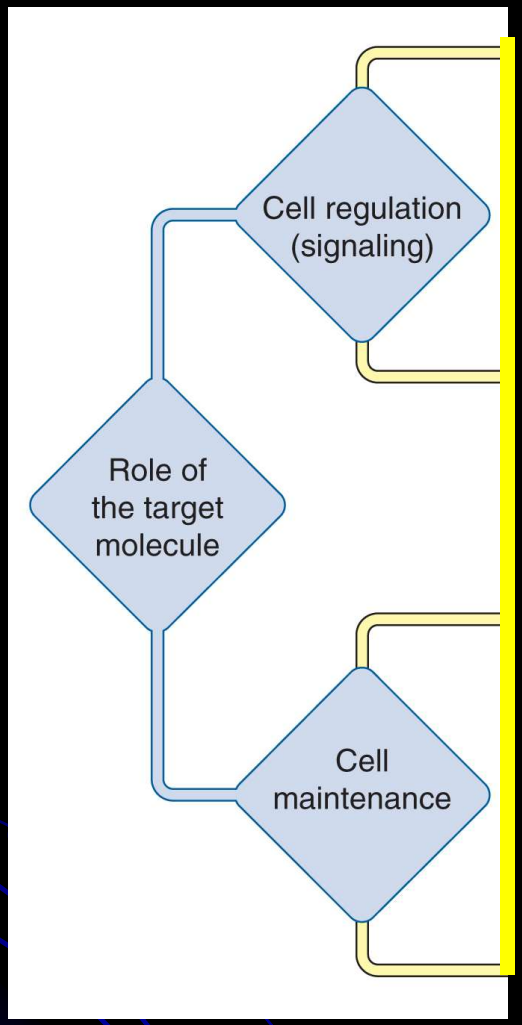
https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_substance#Chemical_compounds

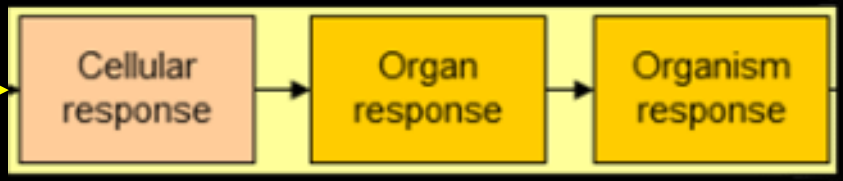
For the first time, scientists have created a global inventory that lists more than 350,000 chemicals and mixtures of chemicals registered for commercial production and use, up to three times as many as is commonly estimated

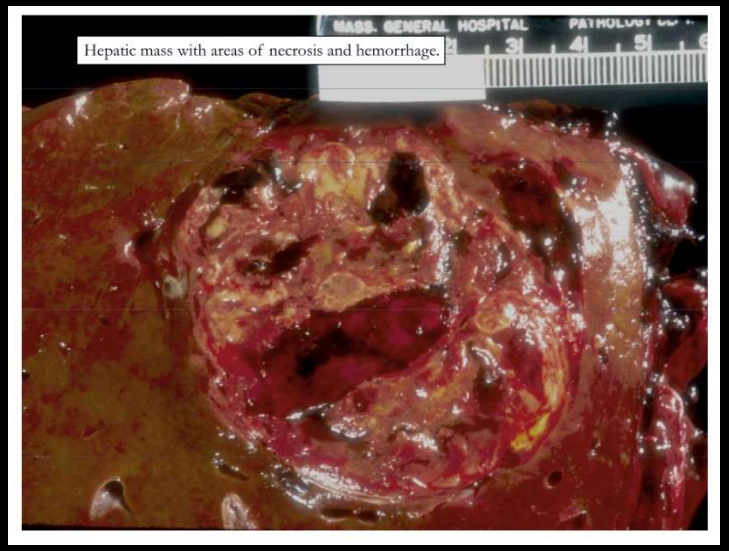
Environ. Sci. Technol. 2020, DOI: 10.1021/acs.est.9b06379.

Mais de 80.000 produtos químicos são registrados para uso nos Estados Unidos. A cada ano, cerca de 2.000 novos são introduzidos para uso em itens do dia-a-dia, como alimentos, produtos de higiene pessoal, medicamentos prescritos, produtos para uso geral. Não sabemos os efeitos de muitos desses produtos químicos em nossa saúde, mas podemos estar expostos a eles durante a fabricação, distribuição, uso e descarte deles ou quando se tornam poluentes em nosso ar, água ou solo. Acredita-se que relativamente poucos desses produtos químicos representam um risco significativo para a saúde humana. No entanto, proteger a saúde pública depende da identificação de quais são os efeitos desses produtos químicos e em que níveis de exposição eles podem se tornar perigosos para os seres humanos – ou seja, entender sua toxicologia.

National Toxicology Program Databases (NTP databases)
http://ntp.niehs.nih.gov/go/datasearch (agosto de 2023)







Curtis D. Klaassen (Editor). Casarett and Doull's TOXICOLOGY. The Basic Science of Poisons. Ninth Edition, pag 78.

Tipos de Toxicidade

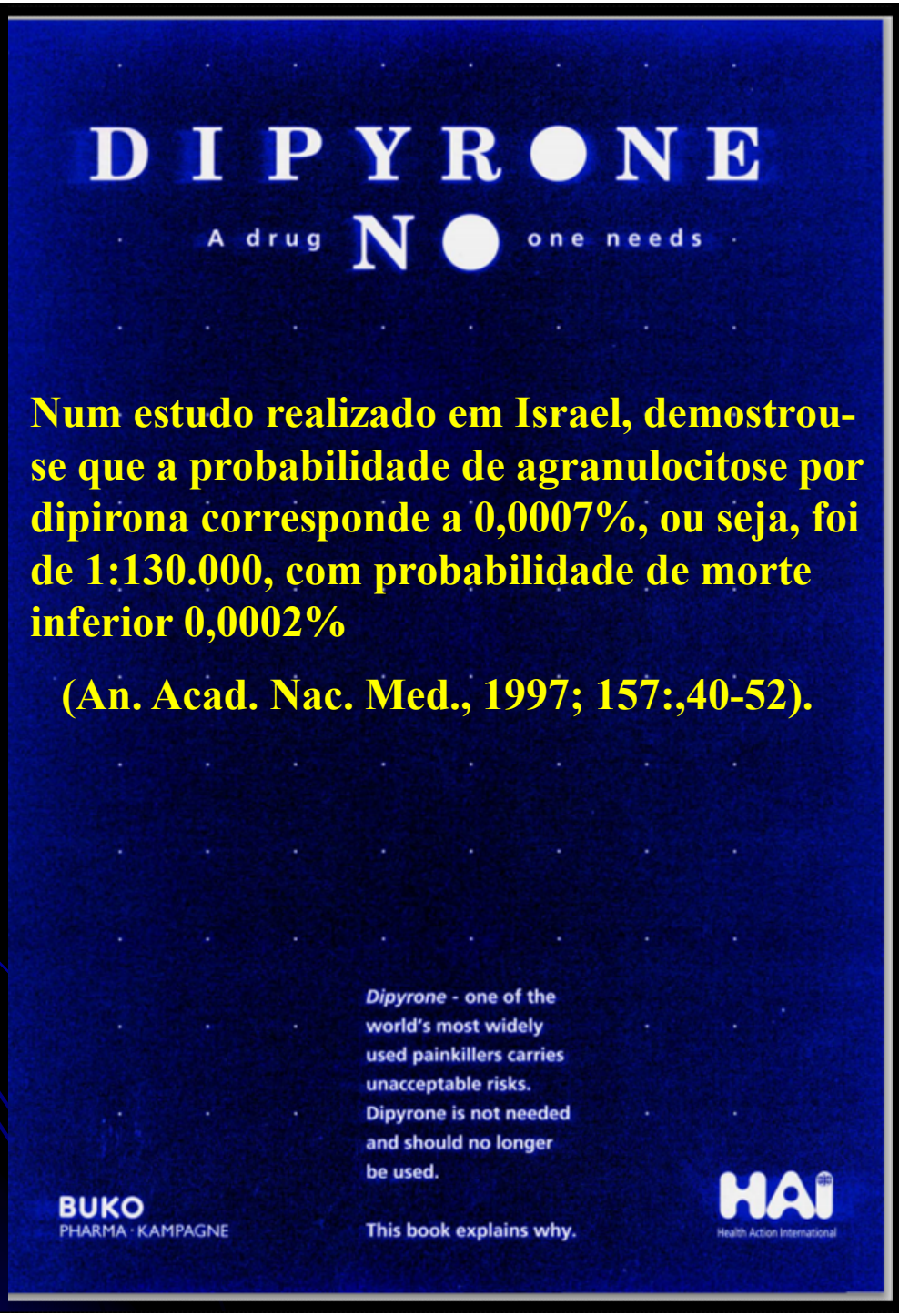
Característica	Intrínsica	Idiossincrática
dependência à dose	com frequência sim	nem sempre
predisposição particular	normalmente não	totalmente dependente e imprevisível
frequência	mais comum	rara
severidade do efeito	variável, na maioria das vezes de média gravidade	variável, mas proporcio-nalmente mais grave
prognóstico	alta morbidade e baixa mortalidade	baixa morbidade e alta mortalidade
modelos experimentais	usualmente reproduzível em animais	não reproduzível em animais

Idiossincrasia [Medicina]. Tendência própria do organismo que causa no indivíduo uma reação particular, quando exposto à ação de agentes exteriores; anafilaxia. (Aurelio)

Adaptado de JPET 332:692–697, 2010 .

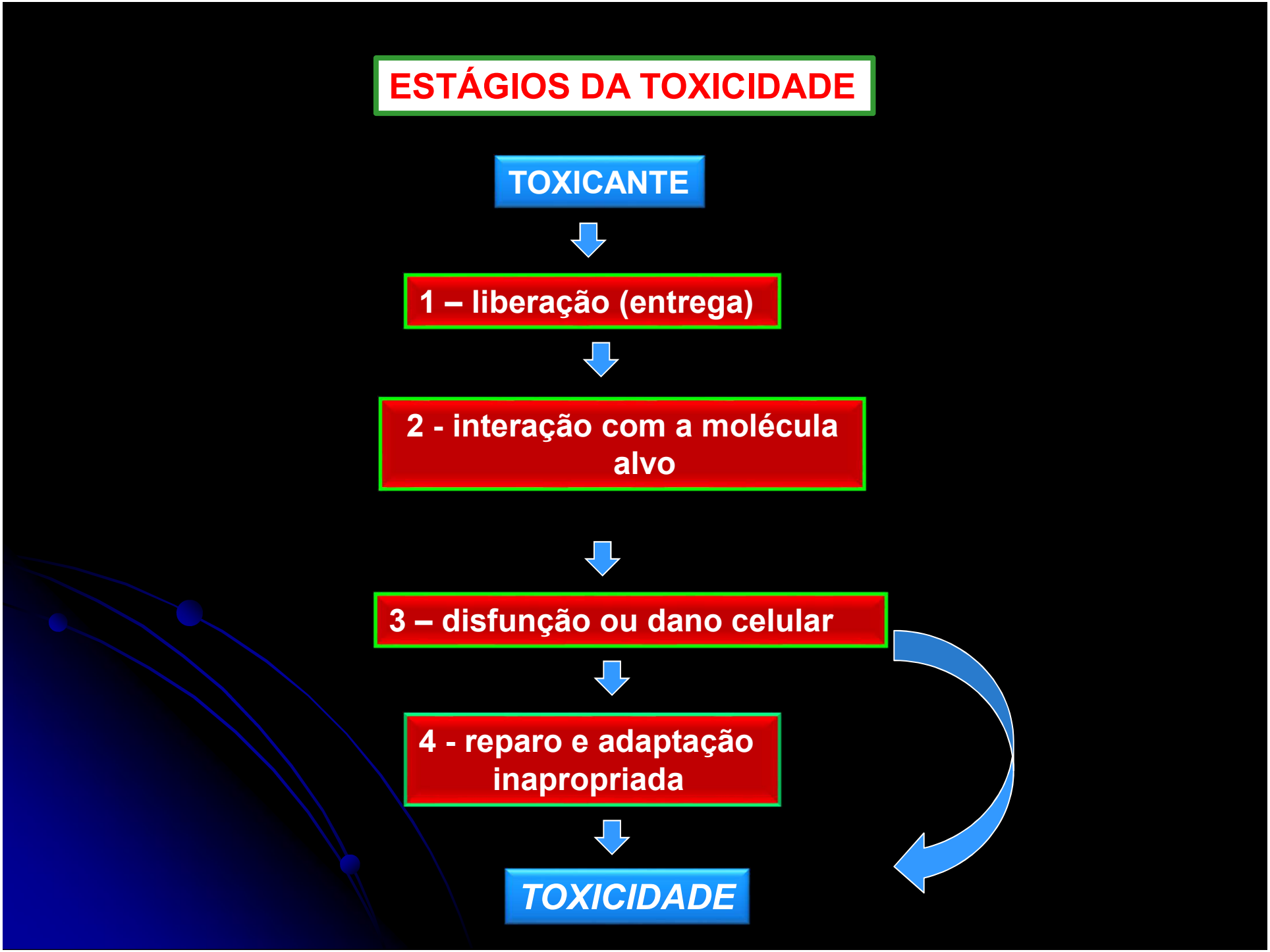
“...todas as substâncias são venenos, não existe nenhuma que não seja. A dose correta diferencia um remédio de um veneno”.

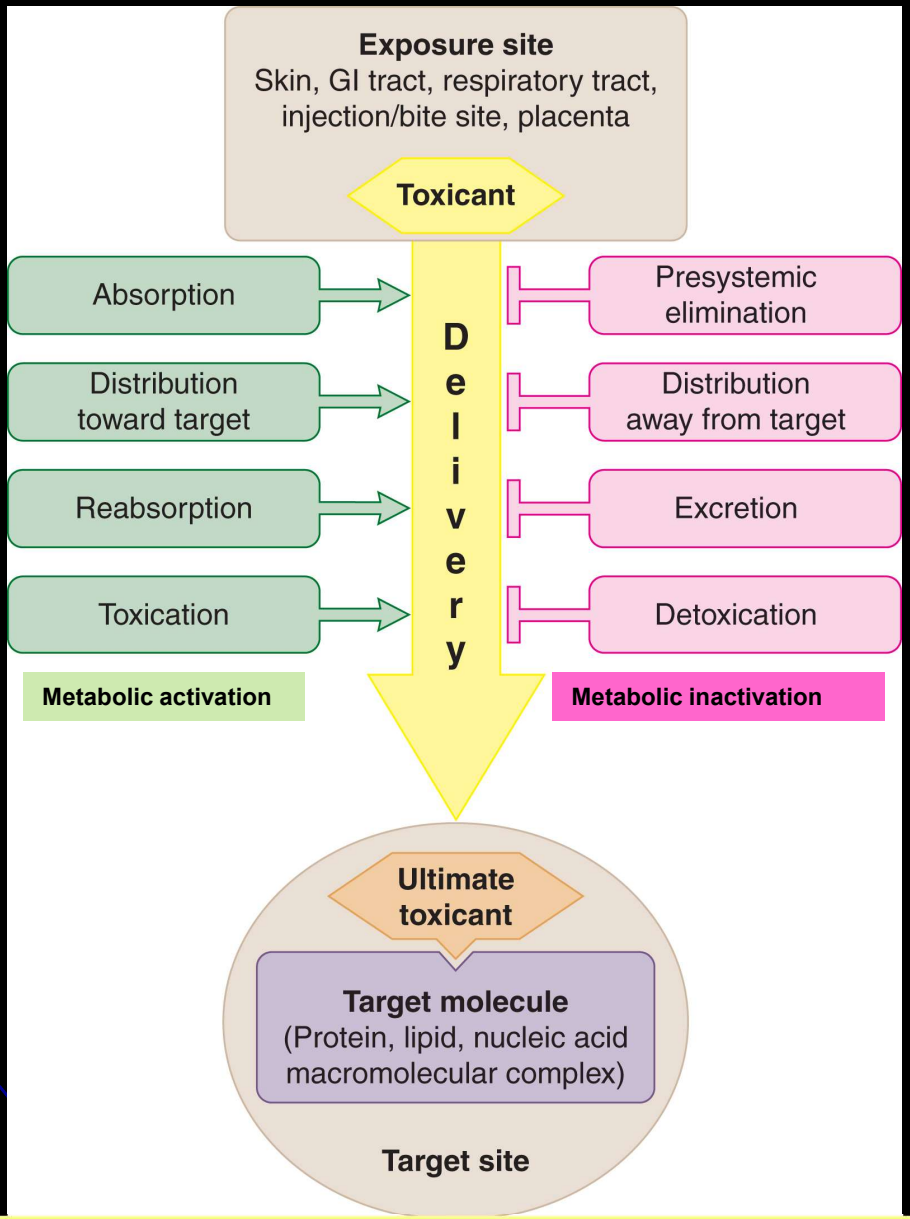
Paracelso 1493-1541



Num estudo realizado em Israel, demostrou-se que a probabilidade de agranulocitose por dipirona corresponde a 0,0007%, ou seja, foi de 1:130.000, com probabilidade de morte inferior 0,0002%

(An. Acad. Nac. Med., 1997; 157:,40-52).


ESTÁGIOS DA TOXICIDADE
TOXICANTE
1 – liberação (entrega)
2 - interação com a molécula alvo
3 – disfunção ou dano celular
4 - reparo e adaptação inapropriada
TOXICIDADE



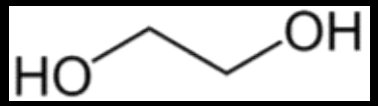
Primeiro Estágio - fatores toxicocinéticos (absorção, distribuição, biotransformação e excreção)

toxicante inicial = toxicante final

Chumbo Inorgânico
Dioxinas
Metilisocianato
Ácido Cianídrico
Monôxido de Carbono

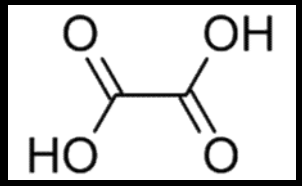
toxicante inicial ≠ toxicante final, mas mantém uma relação estrutural entre si.

toxicante inicial

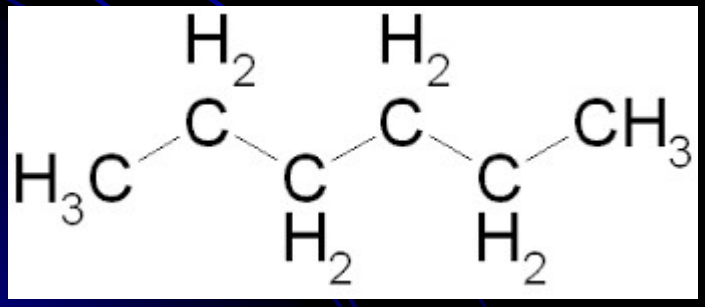


etilenoglicol

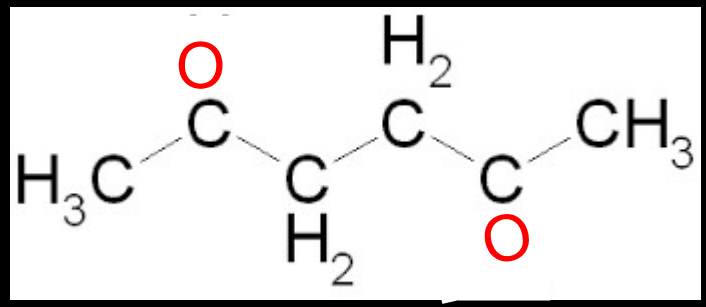
toxicante final



ácido oxálico



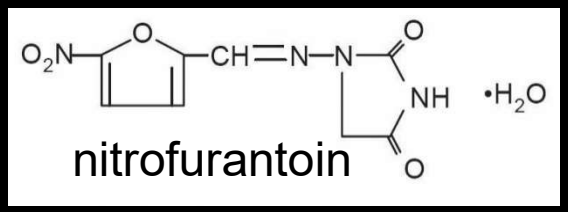
hexano



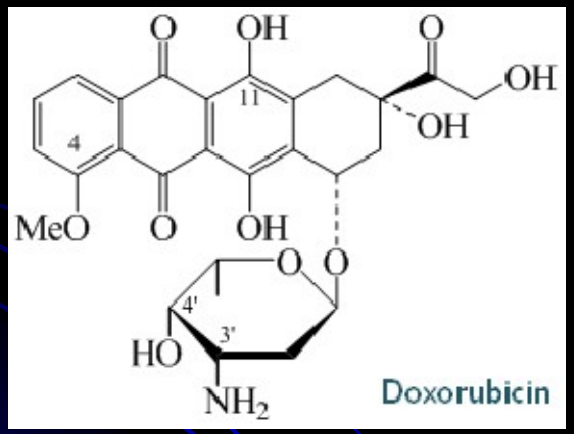
2,5 hexanodiona

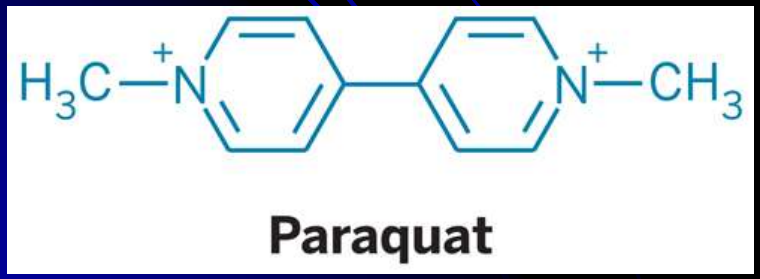
toxicante inicial # final e não mantém uma relação estrutural entre si.

toxicante inicial

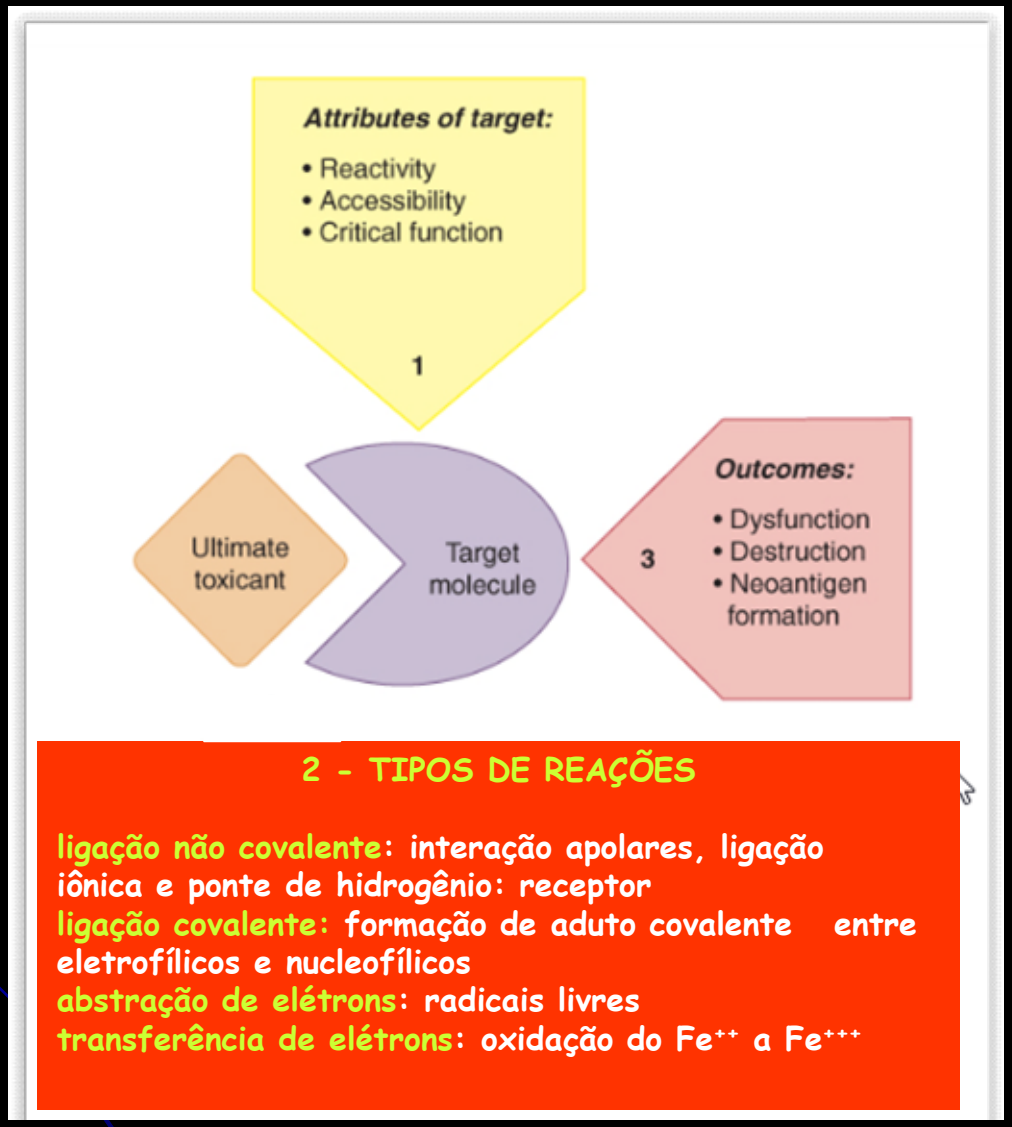


nitrofurantoin





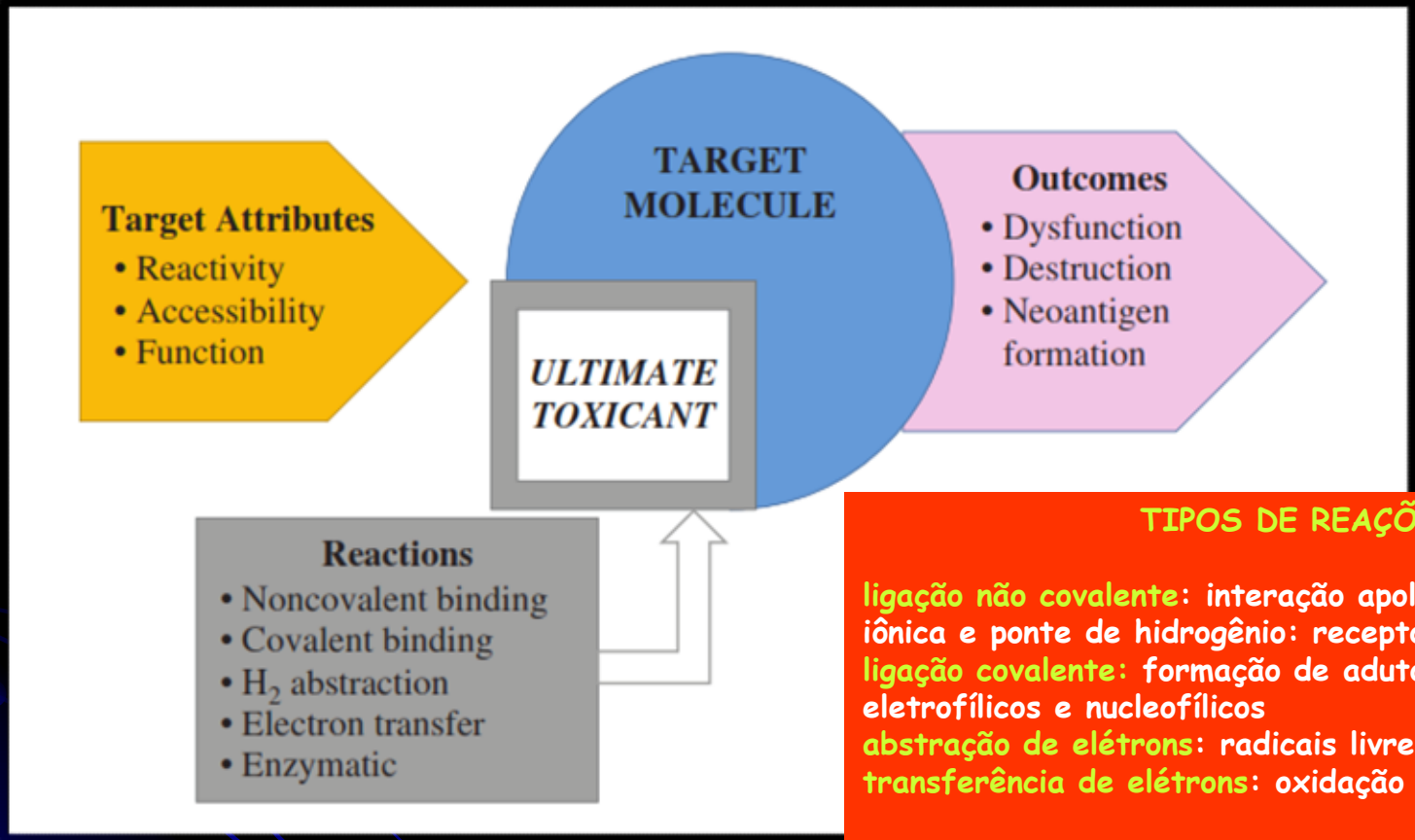
toxicante final



2 - TIPOS DE REAÇÕES

ligação não covalente: interação apolares, ligação iônica e ponte de hidrogênio: receptor
ligação covalente: formação de aduto covalente entre eletrofílicos e nucleofílicos
abstração de elétrons: radicais livres
transferência de elétrons: oxidação do Fe^{++} a Fe^{+++}

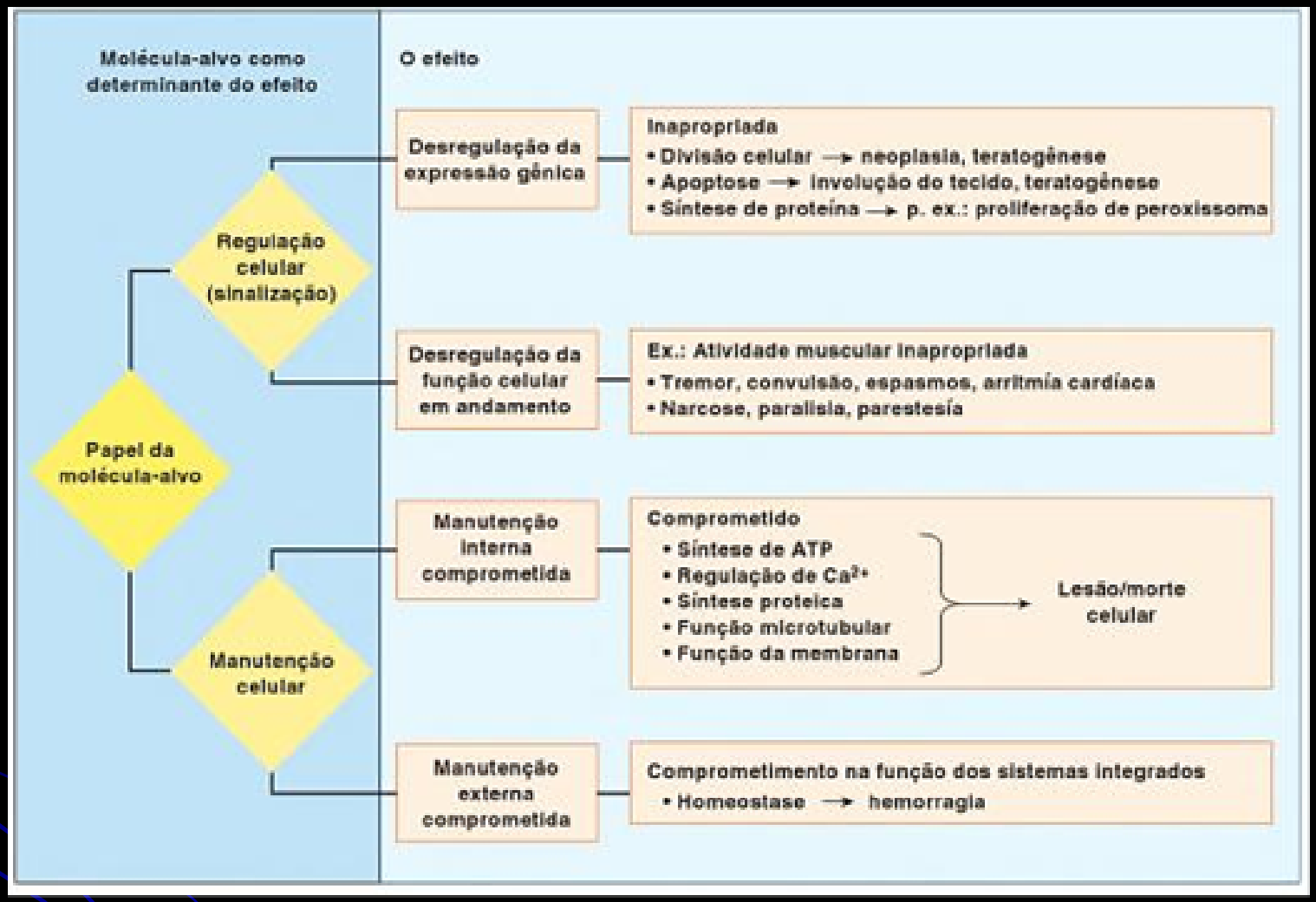
Segundo Estágio - interação com a molécula alvo



TIPOS DE REAÇÕES

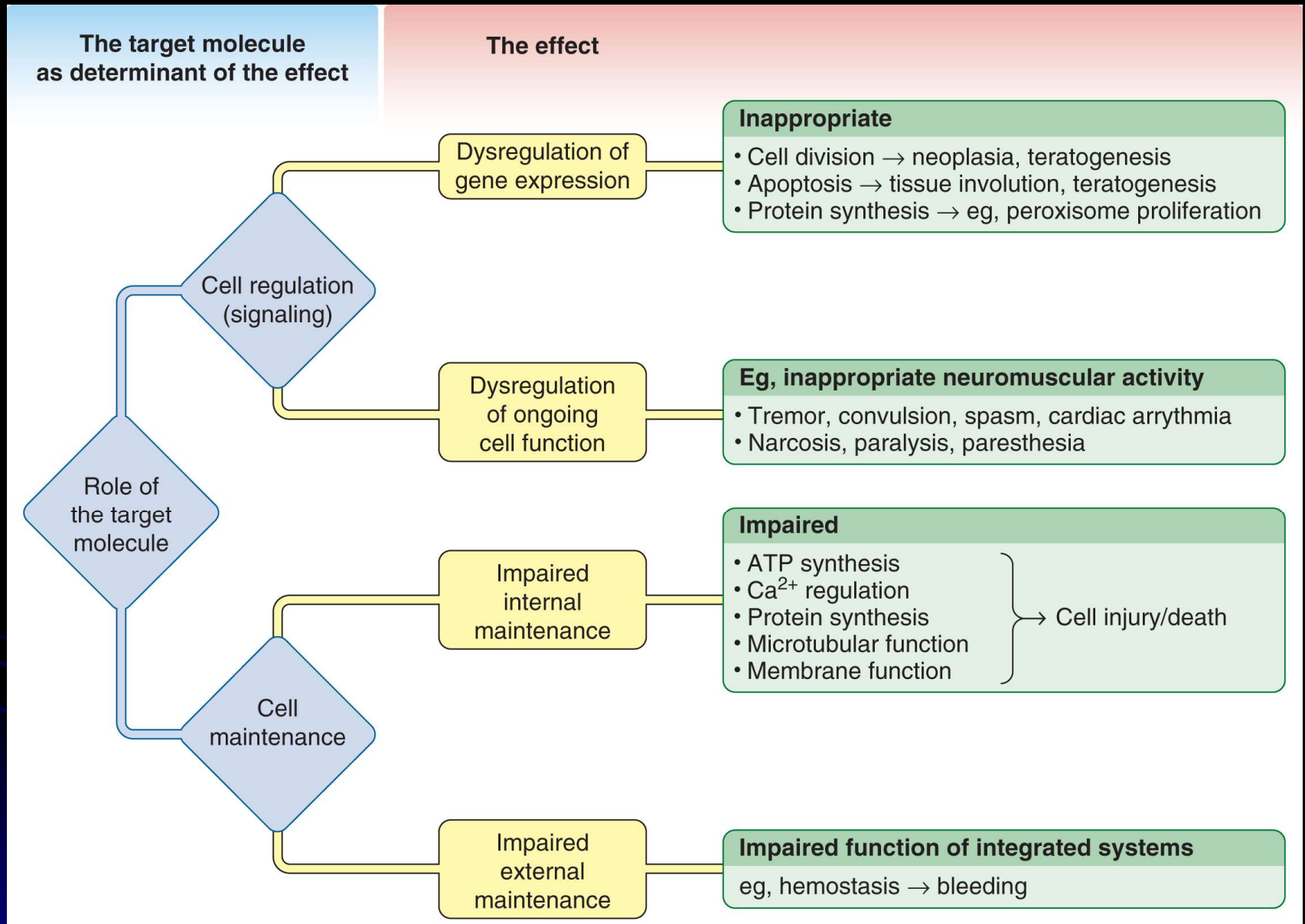
ligação não covalente: interação apolares, ligação iônica e ponte de hidrogênio: receptor
ligação covalente: formação de aduto covalente entre eletrofílicos e nucleofílicos
abstração de elétrons: radicais livres
transferência de elétrons: oxidação do Fe^{++} a Fe^{+++}

Segundo Estágio - interação com a molécula alvo



Terceiro Estágio –alteração da função reguladora ou da manutenção de célula.

Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull, pag 28



Terceiro Estágio –alteração da função reguladora ou da manutenção de célula.

NATUREZA DA TOXICIDADE

I - DESREGULAÇÃO DA FUNÇÃO CELULAR INDUZIDA PELOS TOXICANTES

a – desregulação da expressão gênica
b – desregulação de células excitáveis eletricamente

II – DANOS ESTRUTURAIS INDUZIDOS PELOS TOXICANTES

a - oxidação de macromoléculas
b - metabolismo energético
c - homestase intracelular do cálcio
d - reações imunológicas (idiossincrasia)

DESREGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA INDUZIDA PELO TOXICANTE

A – DESREGULAÇÂO DA EXPRESSÃO GÊNICA

processo em que a informação codificada por um determinado gene é decodificada em uma proteína.

DNA TAC CGG TTC GAA

RNAm AUG GCC AAG CUU

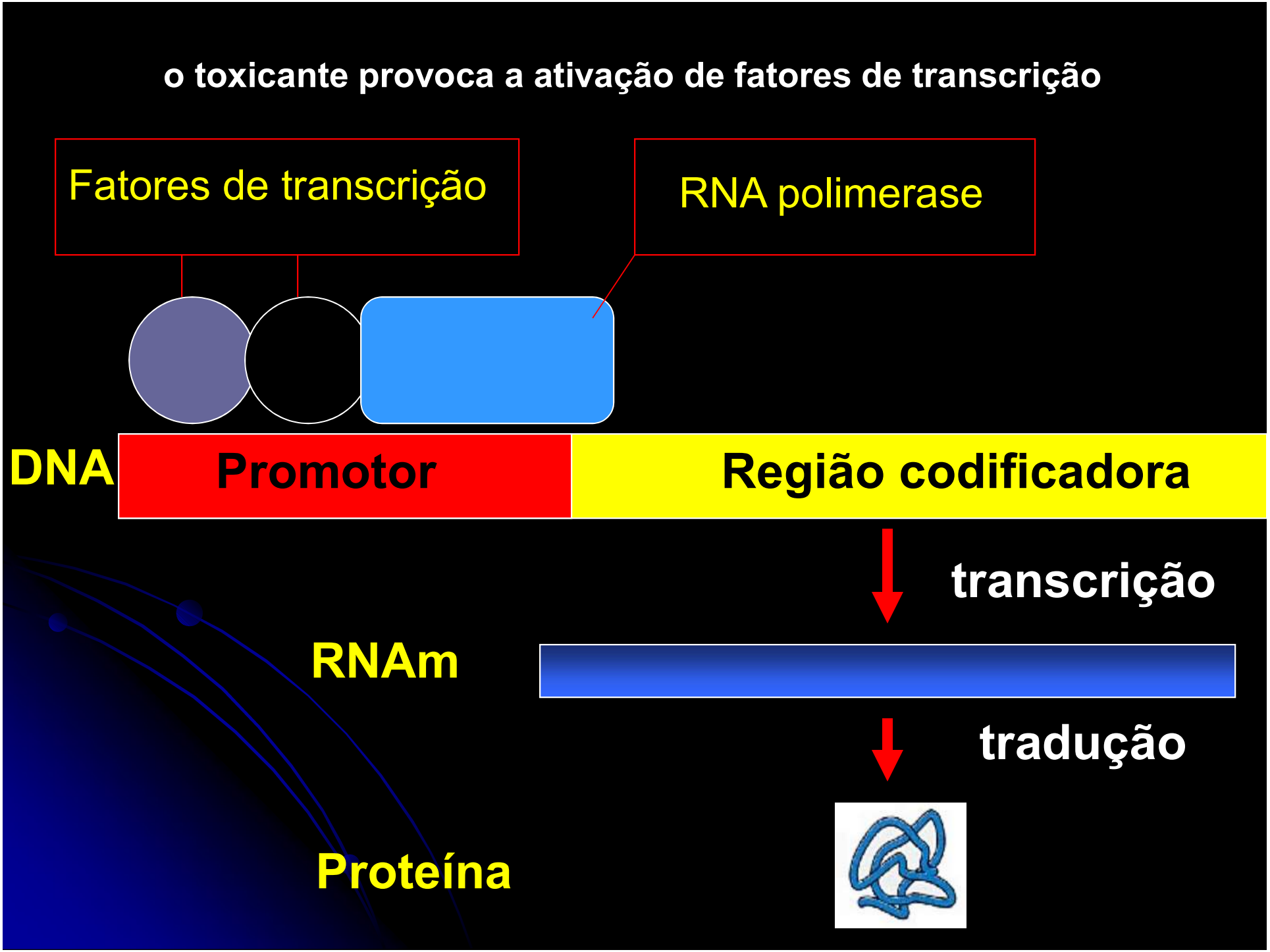
proteína MET ALA LIS LEU

transcrição

tradução

FUNÇÃO BIOLÓGICA

o toxicante provoca a ativação de fatores de transcrição



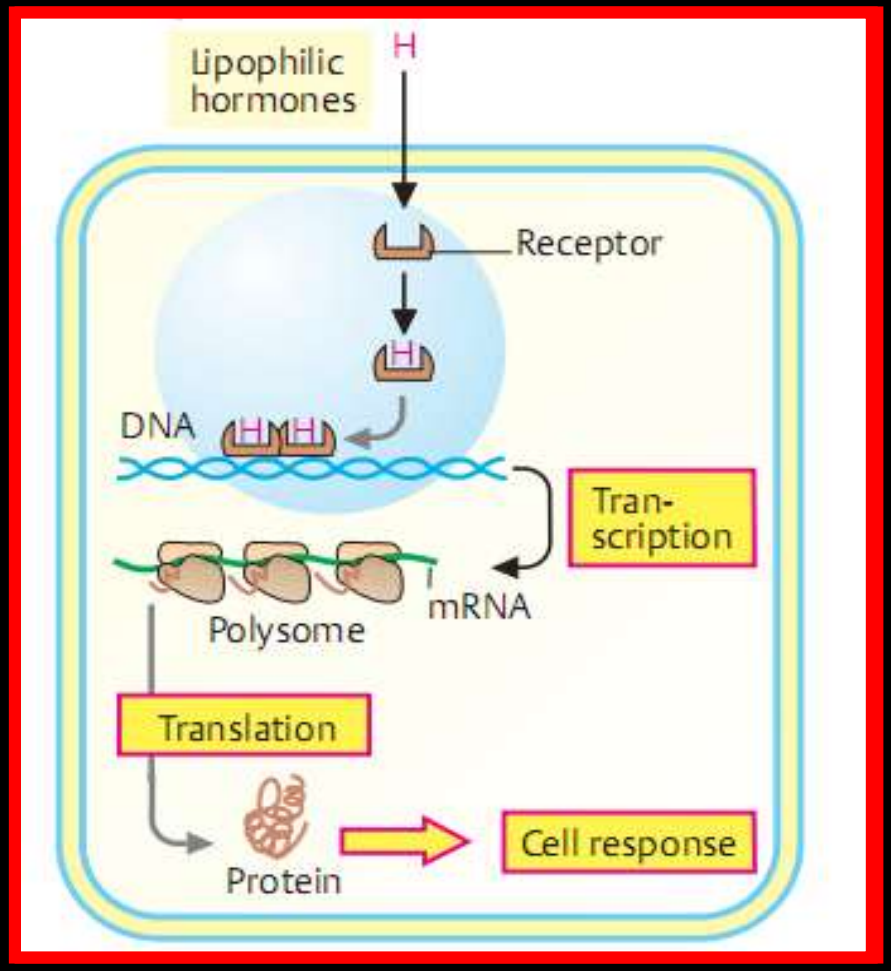
compostos com atividade endócrina (CAEs) (desreguladores ou disruptores endócrinos)

◊ CAEs são xenobióticos naturais ou sintéticos
que podem interferir com o sistema endócrino (síntese, secreção, transporte, ligação,ação e eliminação de hormônios)

◊ sistema endócrino = sistema do organismo responsável pelo desenvolvimento, crescimento, comportamento e reprodução

◊ controlado naturalmente pelas glândulas endócrinas: pituitária, tireóide, pâncreas, adrenal, ovários e testículos

◊ os efeitos são observáveis a concentrações extremamente baixas dos xenobióticos (partes por trilhão)

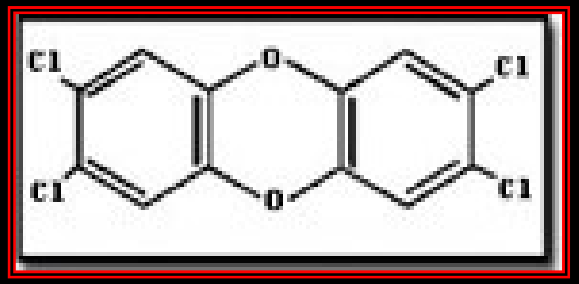


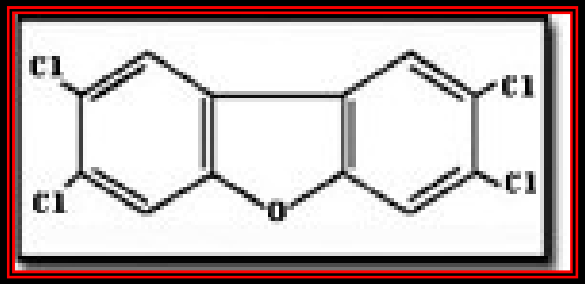
hormônios como ativadores de fatores de transcrição

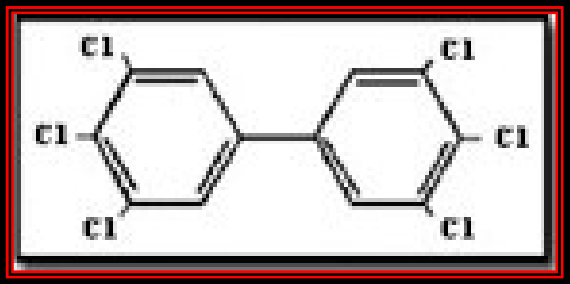
exemplos de Compostos com Atividade Endócrina (CAEs)
(Desreguladores Endócrinos)

Category	Substances
Polychlorinated Compounds (from industrial production or by-products of mostly banned substances)	Polychlorinated dioxins, polychlorinated biphenyls
Organochlorine Pesticides (found in insecticides, many now phased out)	DDT, dieldrin, lindane
Pesticides currently in use	Atrazine, trifluralin, permethrin
Organotins (found in antifoulants used to paint the fulls of ships)	Tributyltin
Alkylphenols (Surfactants - certain kinds of detergents used for removing oil)	Nonylphenol
Phthalates (found in placticizers)	Dibutyl phthalate, butylbenzyl phthalate
Hormones (synthetic steroids, found in contraceptives)	Estradiol, estrone, and testosterone; ethynyl estradiol
Phytoestrogens (found in plant material)	Isoflavones, lignans

DIOXINAS E COMPOSTOS RELACIONADOS







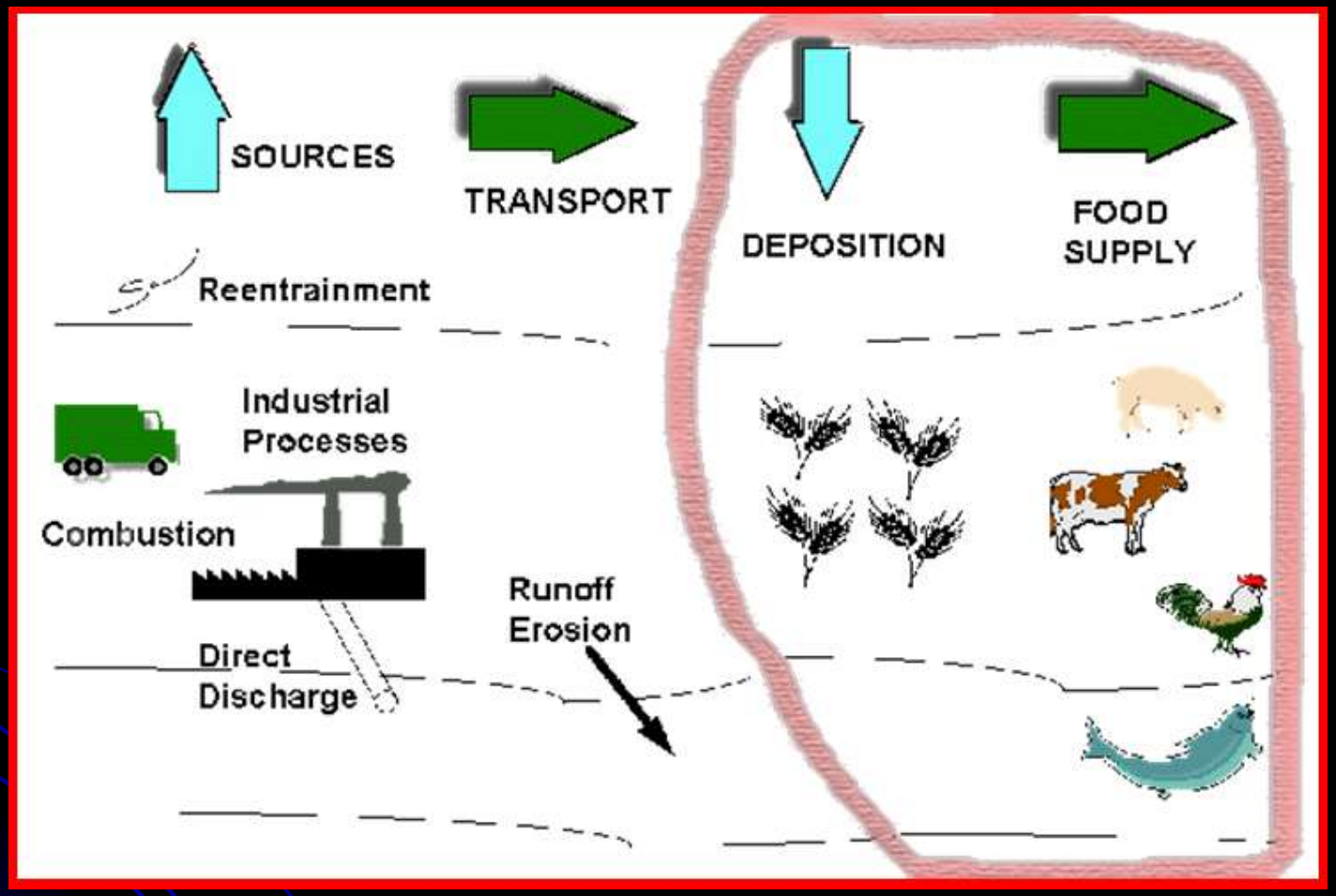
2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD)

2,3,7,8-Tetraclorodibenzofurano

3,3',4,4',5,5'-Hexaclorobifenila

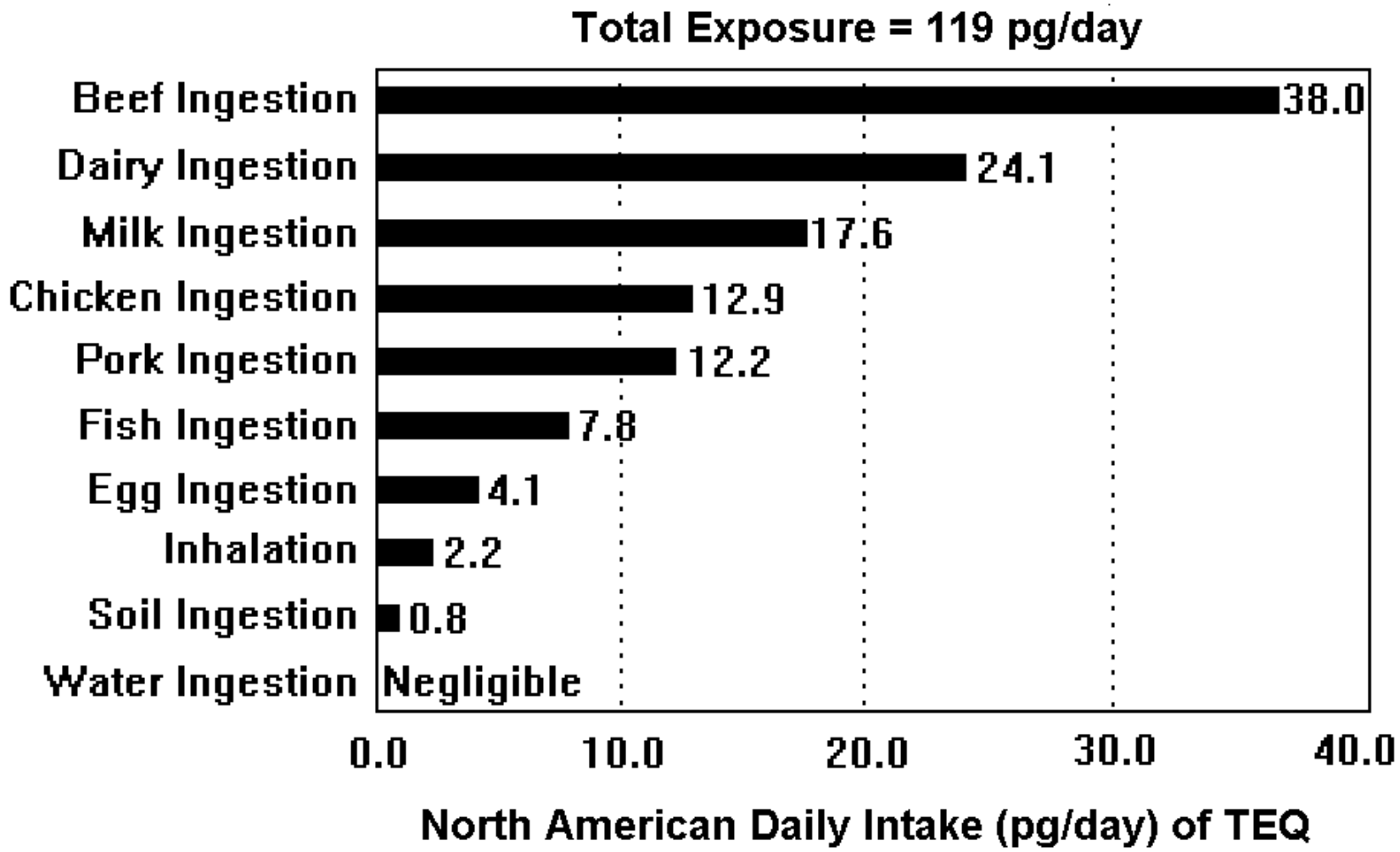
Poluentes Orgânicos Persistentes

(Persistent Organic Pollutants, POPs)



geração e fonte de exposição

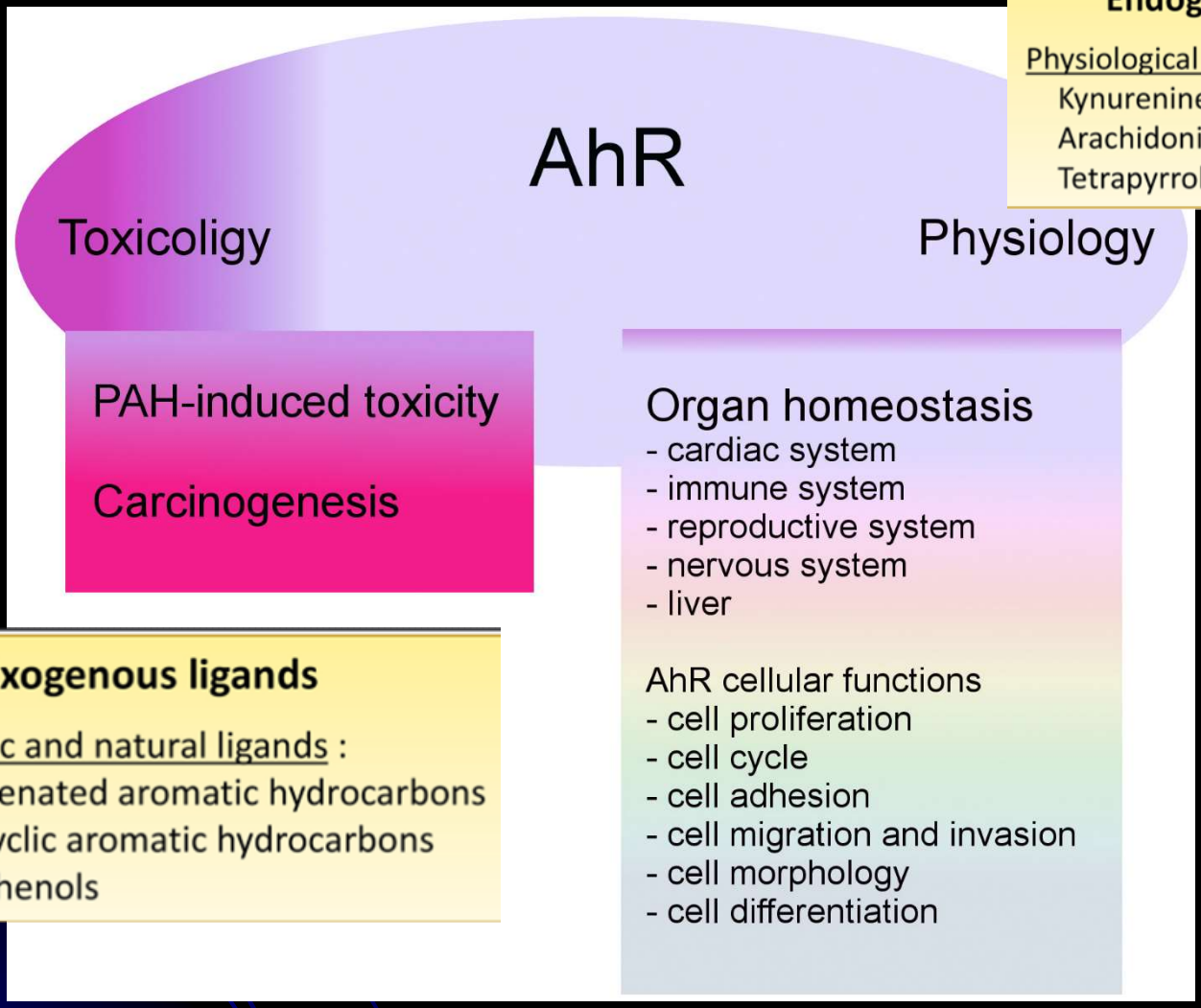
This is where you get your dioxin from:



Is this a good case for vegetarianism or what?

[A TEQ is a dioxin Toxic EQuivalent]

RECEPTOR ARIL HIDROCARBONETOS (AHR)



Endogenous ligands

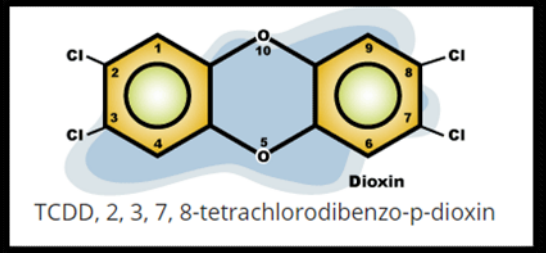
Physiological ligands :
- Kynurenine pathway metabolites
- Arachidonic acid metabolites
- Tetrapyrroles

Exogenous ligands

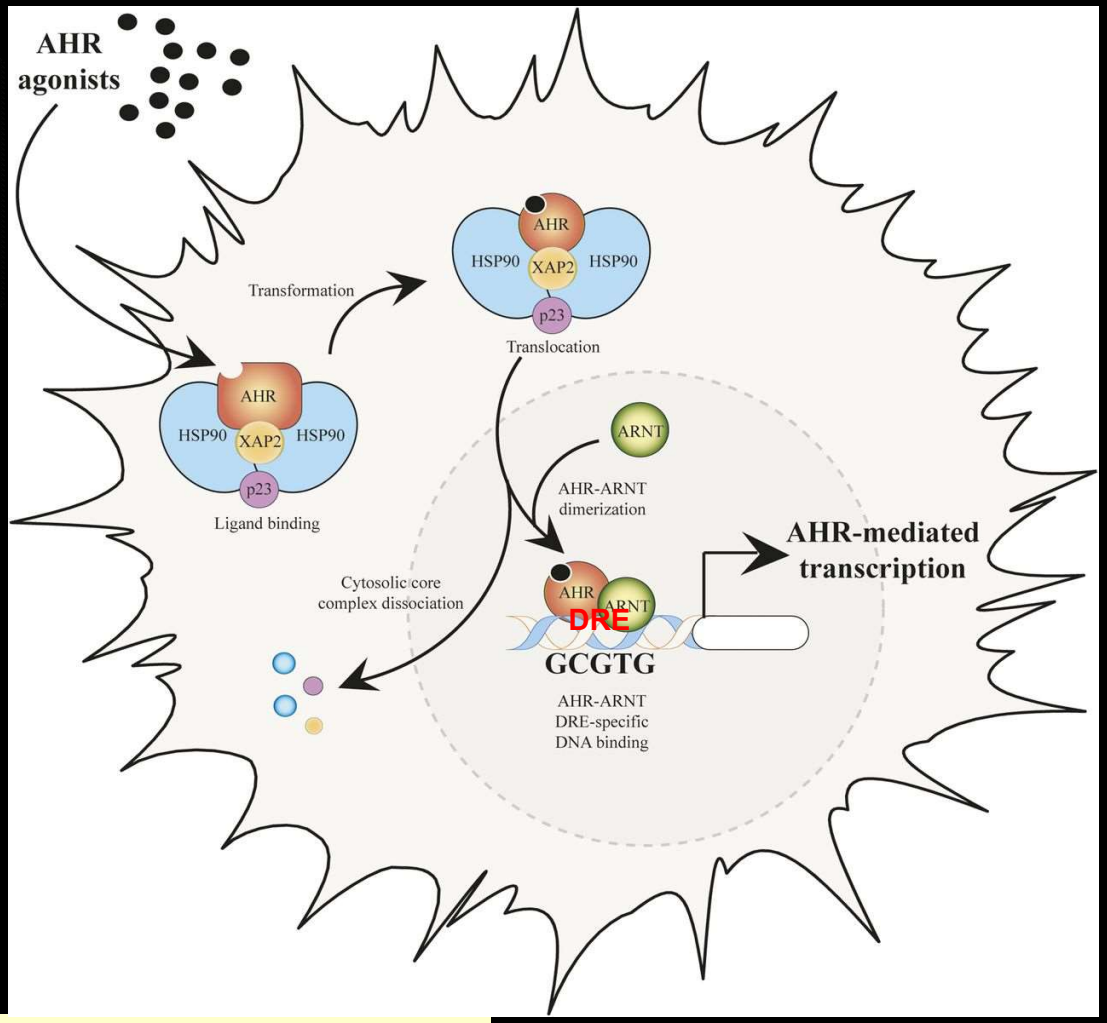
Synthetic and natural ligands :
- Halogenated aromatic hydrocarbons
- Polycyclic aromatic hydrocarbons
- Polyphenols

Int. J. Mol. Sci. **2020**, *21*(8),2863; **https://doi.org/10.3390/ijms21082863**

RECEPTOR ARIL HIDROCARBONETOS (AHR) ou RECEPTOR DA DIOXINA



TCDD, 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin



ARNT= translocador nuclear do receptor AHR

DRE= elemento de resposta à dioxina

Male Reproductive Toxicity

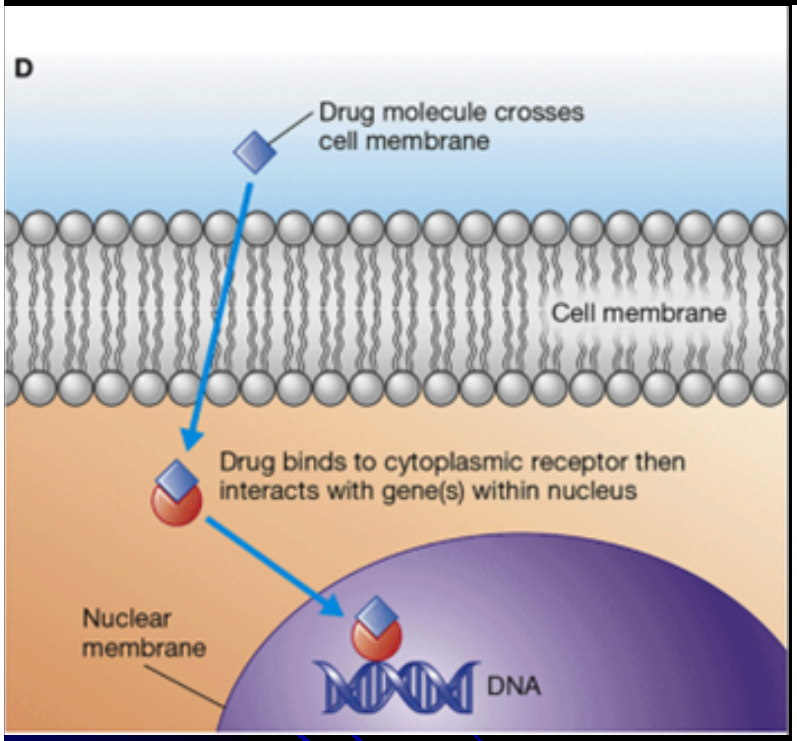
Reduced sperm count
Testicular atrophy
Abnormal testis structure

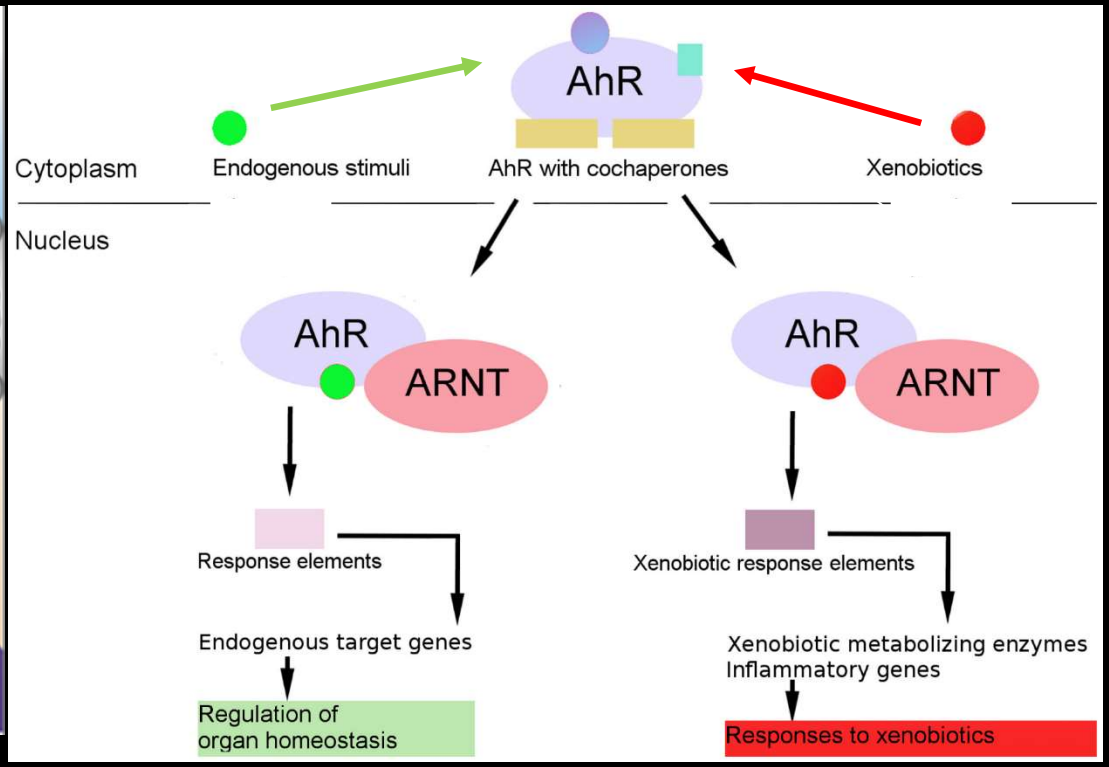
Female Reproductive Toxicity

Decreases fertility
Inability to maintain pregnancy
Ovarian dysfunction
Endometriosis

DESREGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA INDUZIDA PELO TOXICANTE

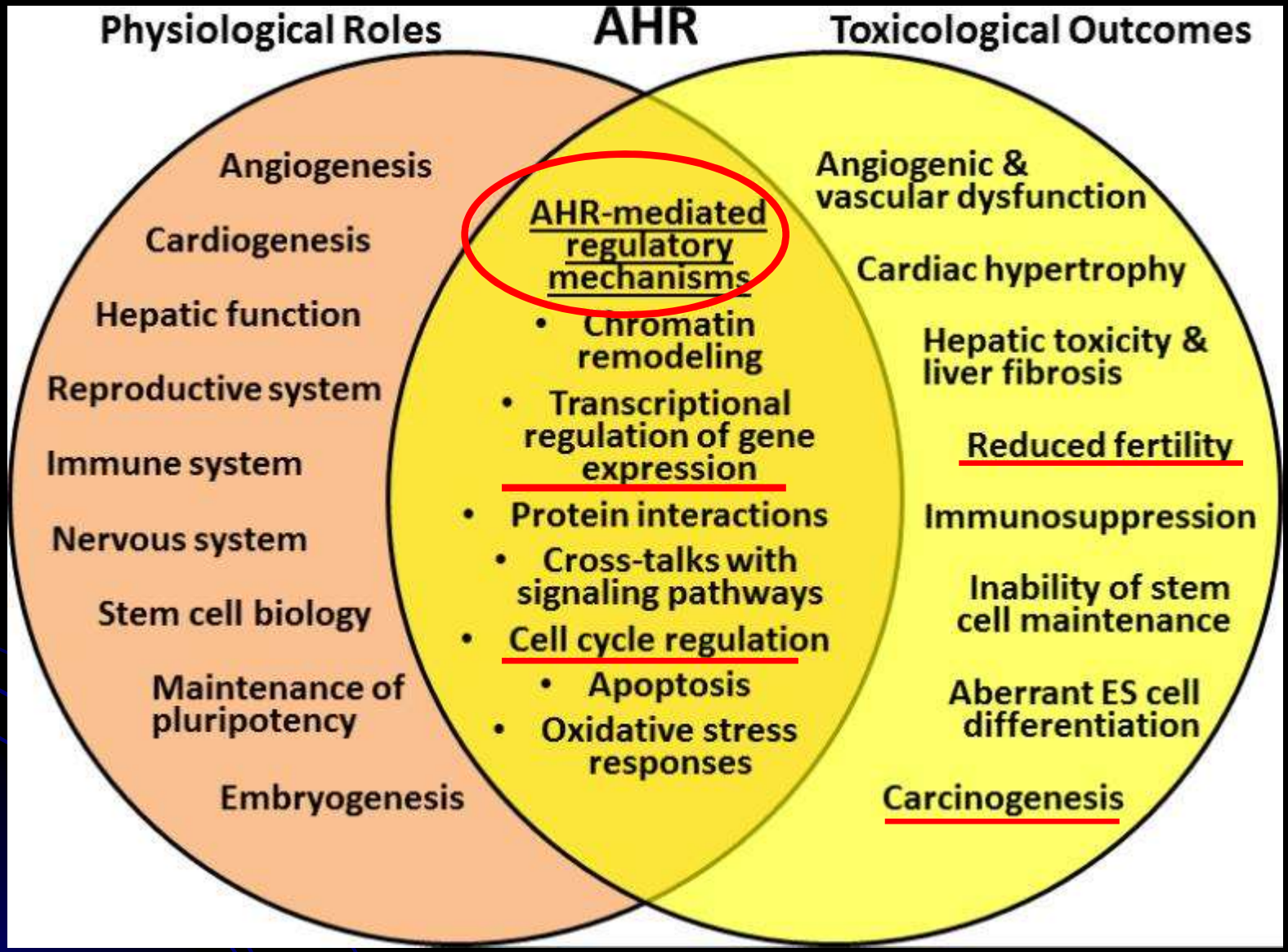
RECEPTOR ARIL HIDROCARBONETOS (AHR)



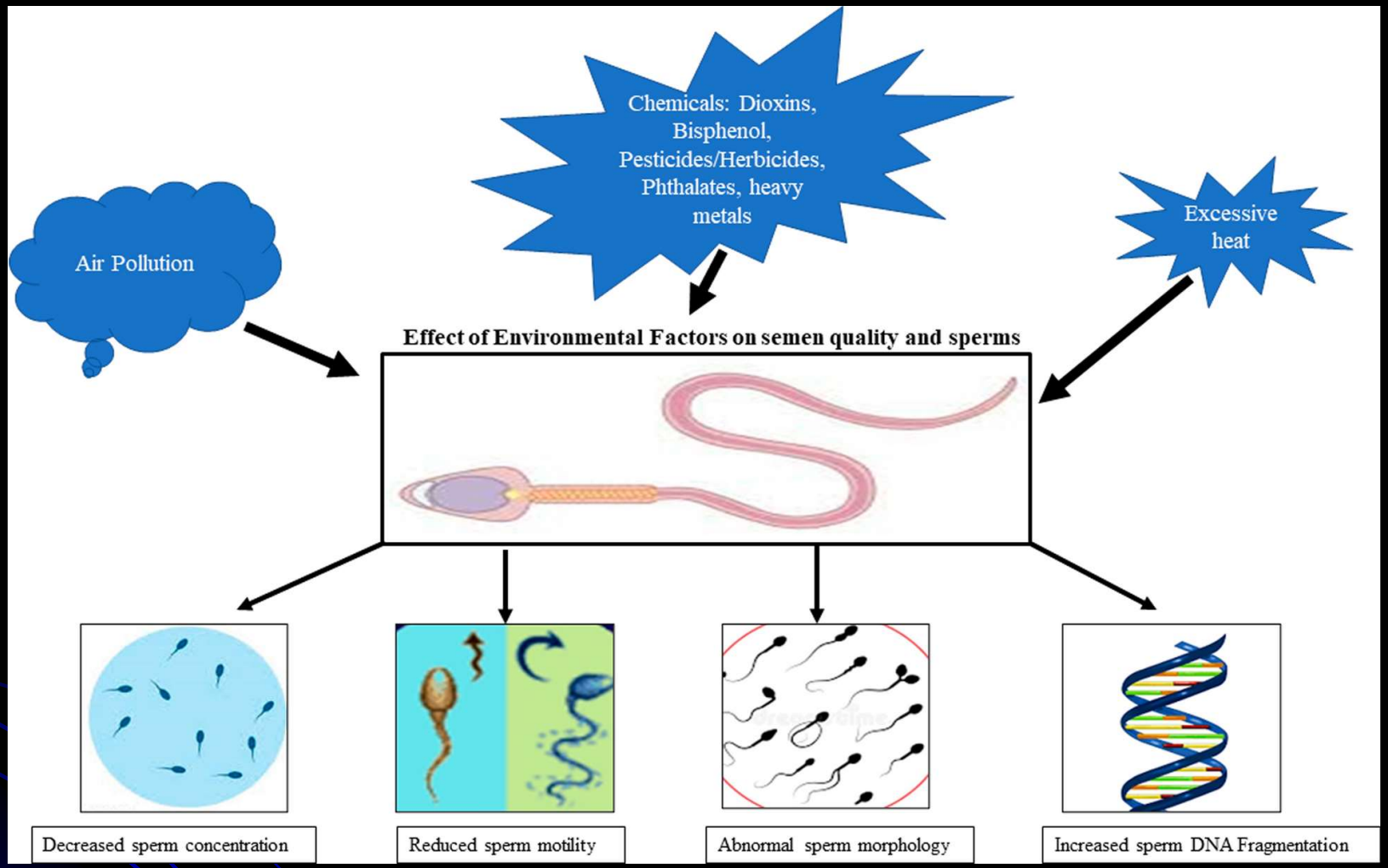


Shane Bullock | Elizabeth Manias
Fundamentals of pharmacology, 9th edition, 2022

Int. J. Mol. Sci. 2020, *21*(8),2863; https://doi.org/10.3390/ijms21082863



Curr Opin Toxicol. 2017 February ; 2: 1–7. doi:10.1016/j.cotox.2017.01.004



•Environmental Sciences Europe, December 2022, DOI:10.1186/s12302-021-00585-w

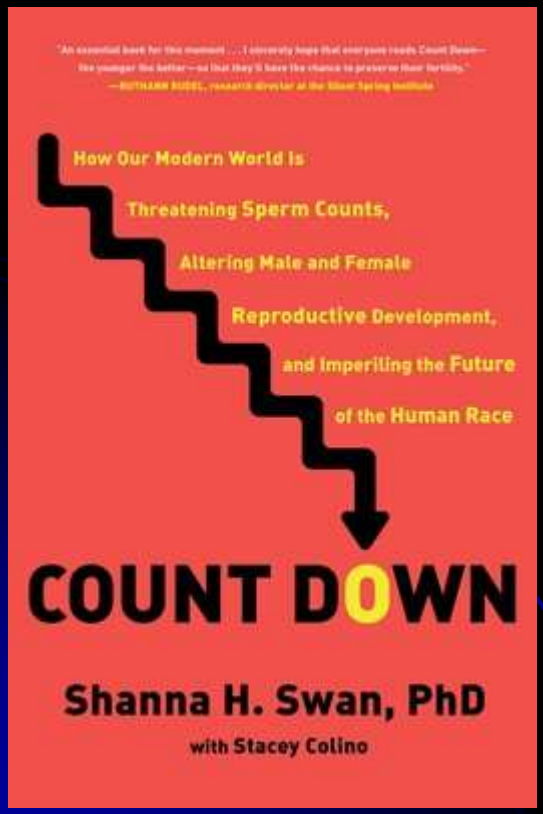
JOURNAL ARTICLE

Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis FREE

Hagai Levine ✉, Niels Jørgensen, Anderson Martino-Andrade, Jaime Mendiola, Dan Weksler-Derri, Irina Mindlis, Rachel Pinotti, Shanna H Swan

Human Reproduction Update, Volume 23, Issue 6, November-December 2017, Pages 646–659, https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022

Published: 25 July 2017 **Article history** ▾



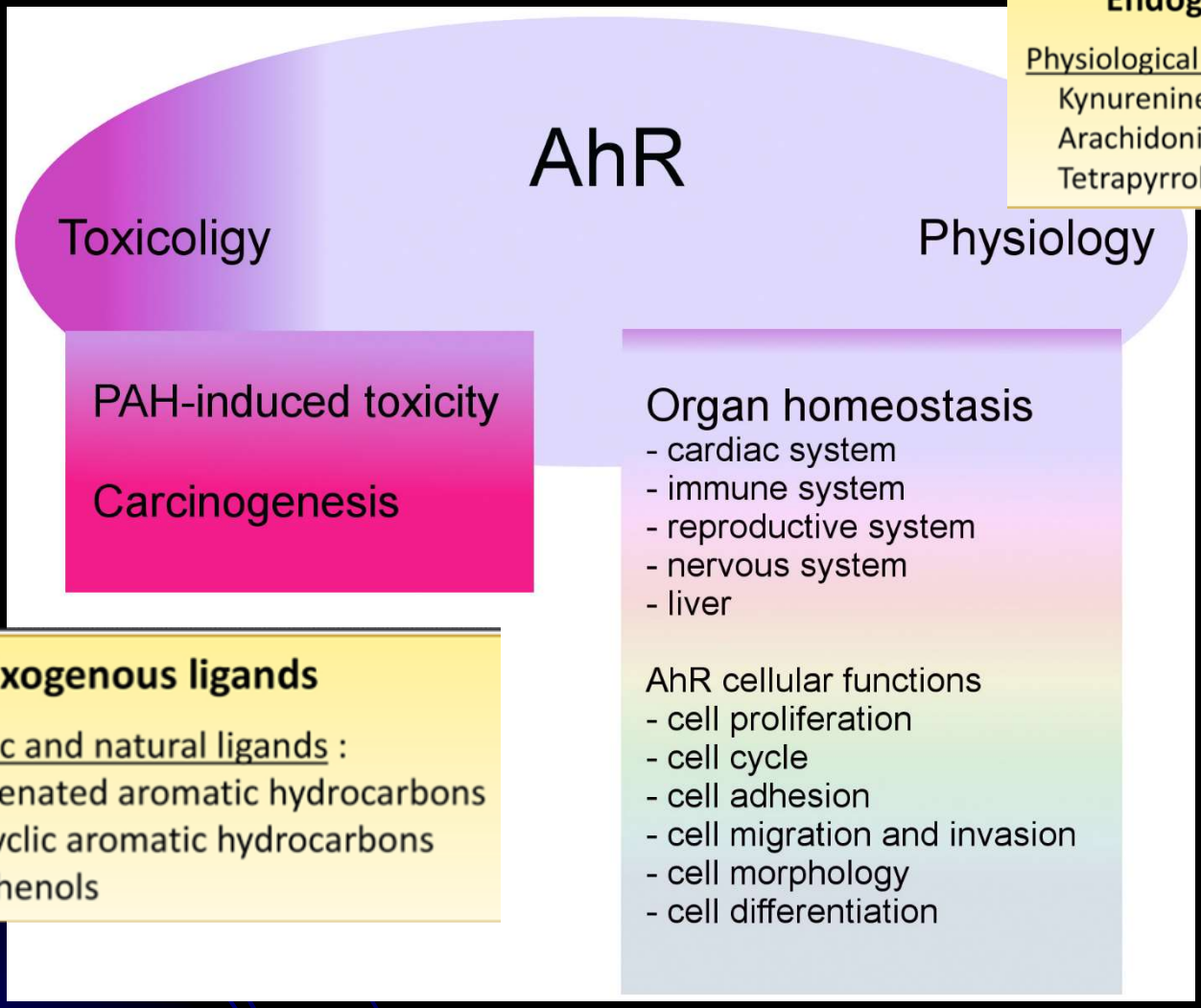
TOXIC CHEMICALS THREATEN HUMANITY'S ABILITY TO REPRODUCE

In a new book, epidemiologist Shanna Swan looks at the impact of environmental chemicals on human sexuality and reproductive systems.

Sharon Lerner

January 24 2021, 7:00 a.m.

RECEPTOR ARIL HIDROCARBONETOS (AHR)



Endogenous ligands

Physiological ligands :
- Kynurenine pathway metabolites
- Arachidonic acid metabolites
- Tetrapyrroles

Exogenous ligands

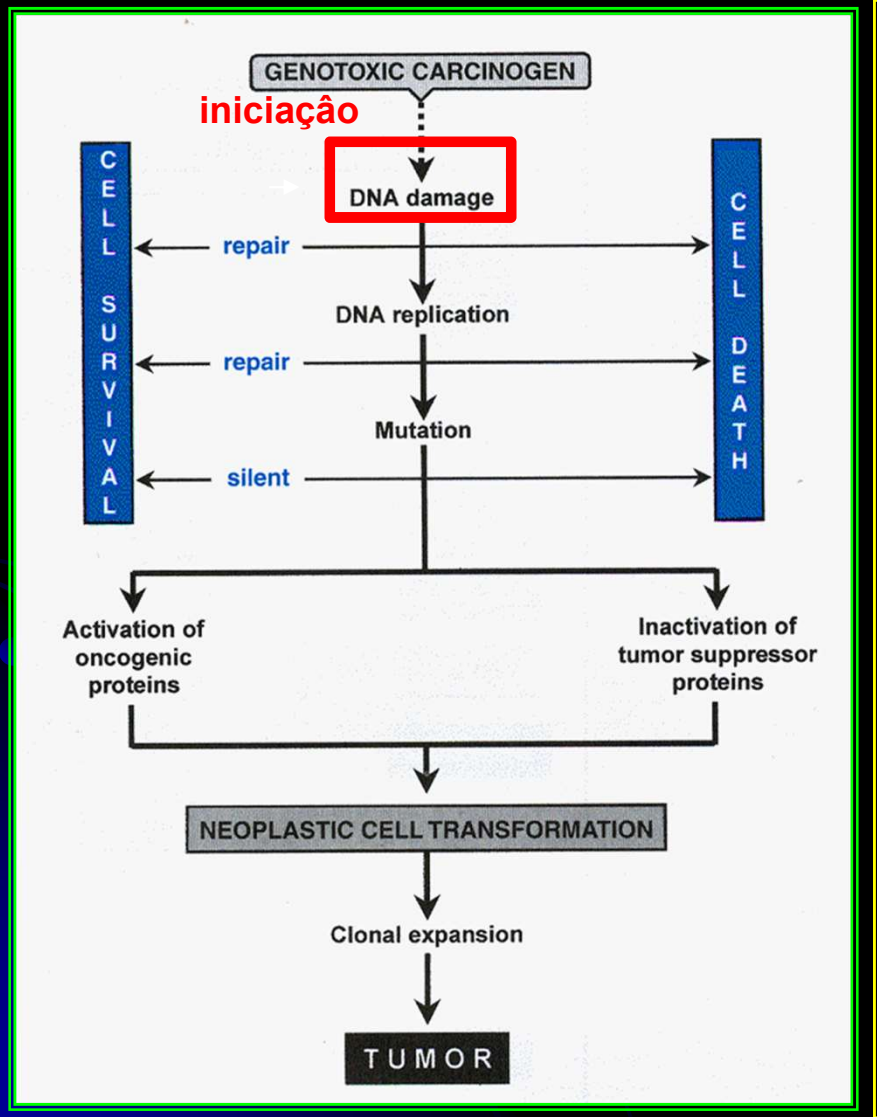
Synthetic and natural ligands :
- Halogenated aromatic hydrocarbons
- Polycyclic aromatic hydrocarbons
- Polyphenols

Int. J. Mol. Sci. **2020**, *21*(8),2863; **https://doi.org/10.3390/ijms21082863**

TIPOS DE CARCINOGÊNESE

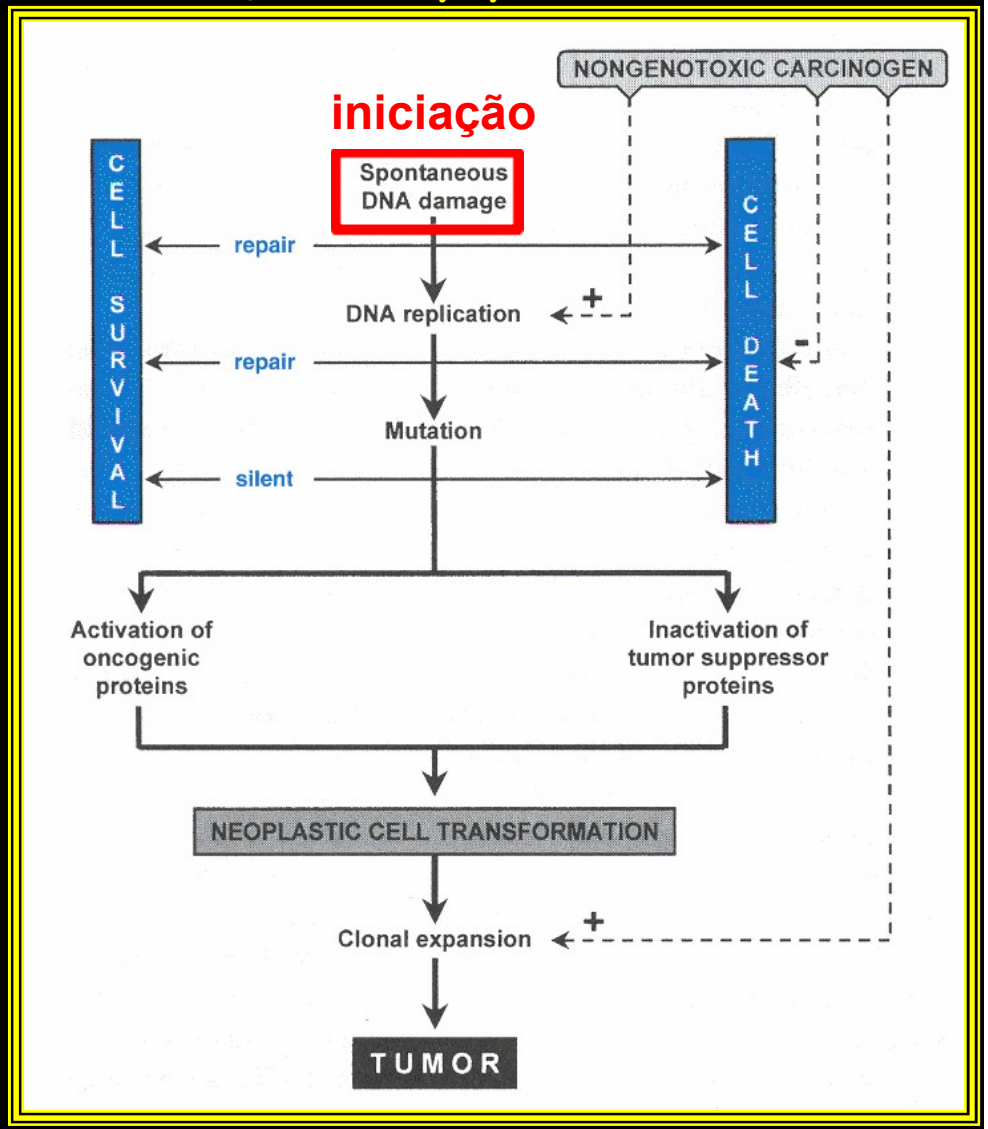
1 - Carcinogênese Genotóxica

Os toxicantes interagem com o DNA resultando em mutação

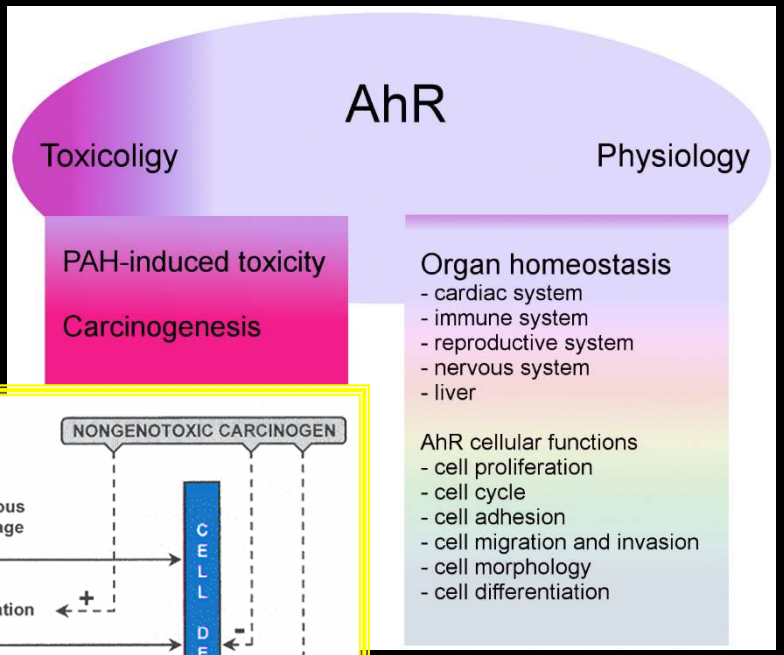


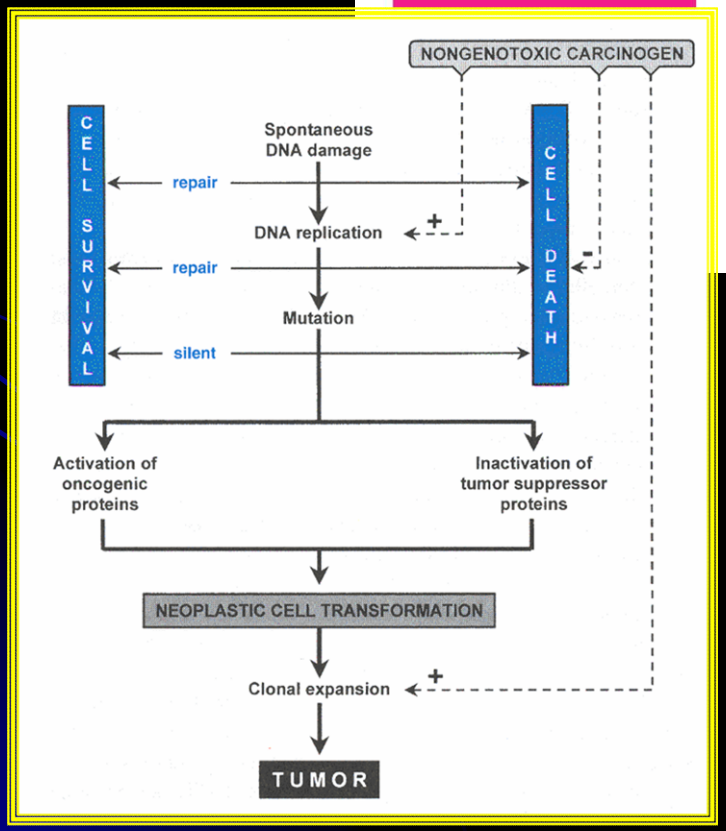
2 - Carcinogênese não Genotóxica (epigenética)

aumento da atividade mitótica ou inibição da apoptose



RECEPTOR ARIL HIDROCARBONETOS (AHR)





XENOBIÓTICOS OBESOGÊNICOS

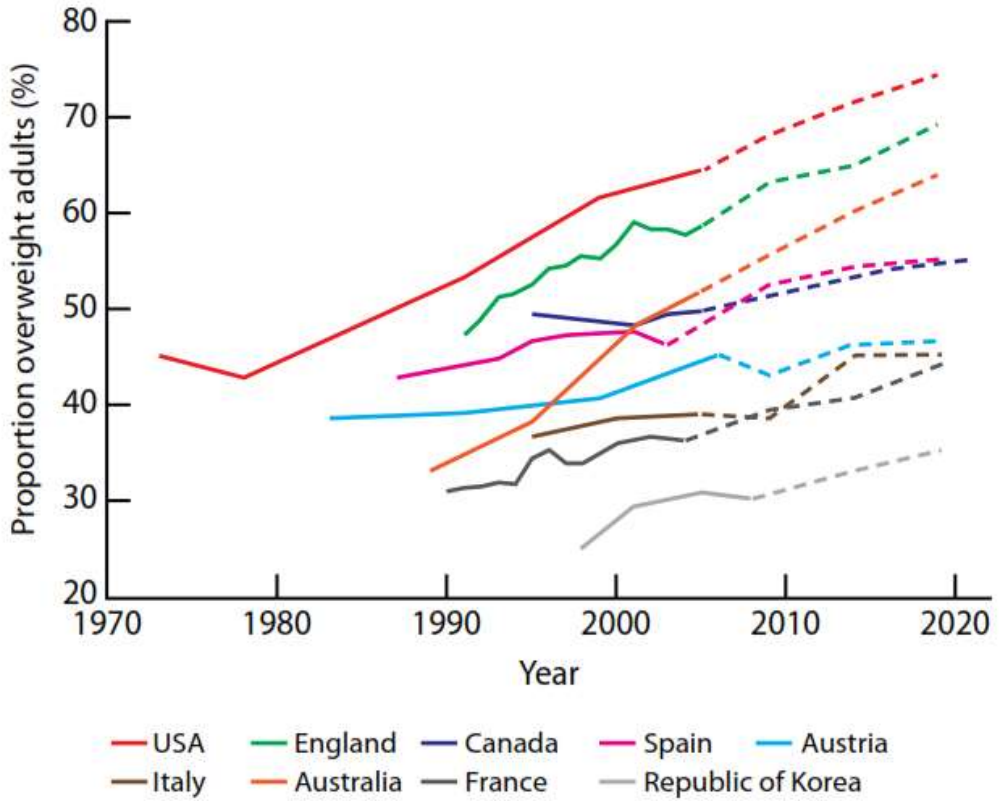


Figure 2.24. Past (solid lines) and projected (dashed lines) overweight rates in selected OECD countries (OECD, 2010). Used with publisher's permission.

The obesity epidemic cannot be explained by diet and exercise alone.

Obesogênicos: quais são as toxinas ambientais que engordam

Publicado por **Lara Meneguelli** em 23/05/2022

Índice

A **obesidade global triplicou** desde 1975. Pasmem, mas atualmente, existem mais pessoas obesas ou com sobrepeso do que abaixo do peso.

Quase 2 bilhões de adultos são obesos e 40 milhões de crianças menores de cinco anos são obesas ou com sobrepeso.

E a tendência deste cenário é aumentar:

Segundo evidências científicas, toxinas ambientais estão piorando a pandemia de obesidade.

https://www.greenme.com.br/viver/saude-e-bem-estar/92312-obesogenicos-o-que-quais-sao/

Biochemical Pharmacology
Volume 199, May 2022, 115014

Review

Obesity III: Obesogen assays: Limitations, strengths, and new directions

Christopher D. Kassotis [a], Frederick S. vom Saal [b], Patrick J. Babin [c], Dominique Lagadic-Gossmann [d], Helene Le Mentec [d], Bruce Blumberg [e], Nicole Mohajer [e], Antoine Legrand [d], Vesna Munic Kos [f], Corinne Martin-Chouly [d], Normand Podechard [d], Sophie Langouët [d], Charbel Touma [d], Robert Barouki [g], Min Ji Kim [h], Karine Audouze [i], Mahua Choudhury [j], Nitya Shree [j], Amita Bansal [k], Sarah Howard [l]...Jerrold J. Heindel [l]

https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115014

Obesogens

An Environmental Link to Obesity

Obesity has risen steadily in the United States over the past 150 years,[1] with a marked uptick in recent decades.[2] In the United States today more than 35% of adults[3] and nearly 17% of children aged 2–19 years are obese.[4] Obesity plagues people not just in the United States but worldwide, including, increasingly, developing countries.[5] Even animals—pets, laboratory animals, and urban rats—have experienced increases in average body weight over the past several decades,[6] trends not necessarily explained by diet and exercise. In the words of Robert H. Lustig, a professor of clinical pediatrics at the University of California, San Francisco, "[E]ven those at the lower end of the BMI [body mass index] curve are gaining weight. Whatever is happening is happening to everyone, suggesting an environmental trigger."[7]

Many in the medical and exercise physiology communities remain wedded to poor diet and lack of exercise as the sole causes of obesity. However, researchers are gathering convincing evidence of chemical "obesogens"—dietary, pharmaceutical, and industrial compounds that may alter metabolic processes and predispose some people to gain weight.[8,9]

The idea that chemicals in the environment could be contributing to the obesity epidemic is often credited to an article by Paula Baillie-Hamilton, published in the *Journal of Alternative and Complementary Medicine* in 2002.[10] Her article presented evidence from earlier toxicologic studies published as far back as the 1970s in which low-dose chemical exposures were associated with weight gain in experimental animals. At the time, however, the original researchers did not focus on the implications of the observed weight gains.

Obesity is rising steadily around the world. Convincing evidence suggests that diet and activity level are not the only factors in this trend—chemical "obesogens" may alter human metabolism and predispose some people to gain weight. Fetal and early-life exposures to certain obesogens may alter some individuals' metabolism and fat-cell makeup for life. Other obesogenic effects are linked to adulthood exposures.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279464/pdf/ehp.120-a62.pdf

Pollution

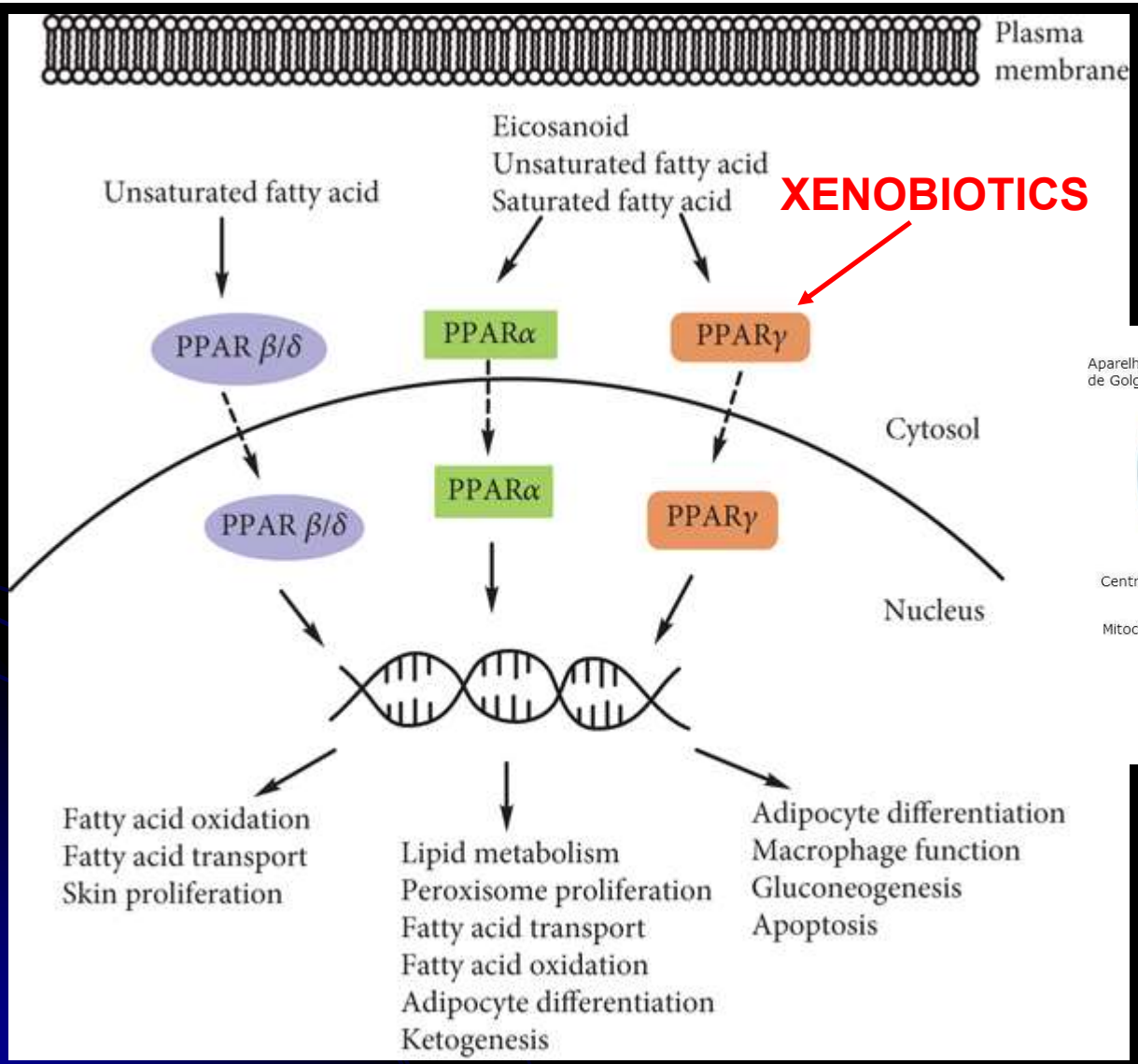
This article is more than 1 year old

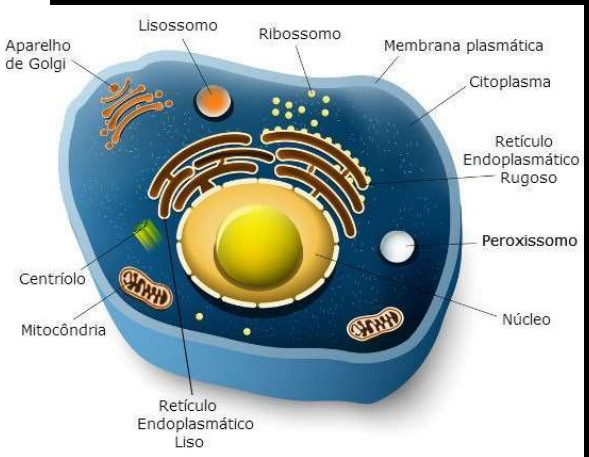
Environmental toxins are worsening obesity pandemic, say scientists

Exclusive: Pollutants can upset body's metabolic thermostat with some even causing obesity to be passed on to children

Damian Carrington
Environment editor
@dpcarrington
Thu 19 May 2022 16.51 BST

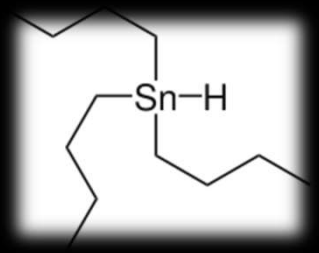
Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomos (Peroxisome proliferator-activated receptors - PPARs)



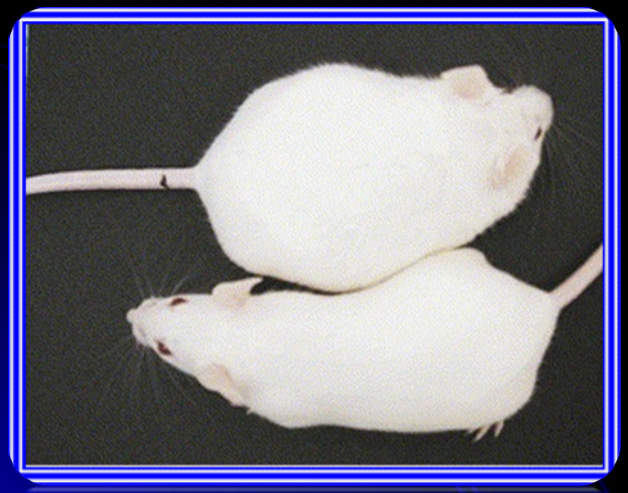


PPAR Research Volume 2020, Article ID 8906968, pages https://doi.org/10.1155/2020/8906968

TRIBUTIL ESTANHO



$(C_4H_9)_3Sn$



Exposure to diethylstilbestrol (*DES*) during the neonatal period predisposes to obesity in mice at 4–6 months of age.

Curr Obes Rep (2017) 6:18–27DOI 10.1007/s13679-017-0240-4

"O período neonatal, que compreende os primeiros 14 dias pós-nascimento, é uma fase considerada de vulnerabilidade à saúde infantil por riscos biológicos, ambientais, sociais e culturais".

https://doi.org/10.1590/1413-81232015211.09912014

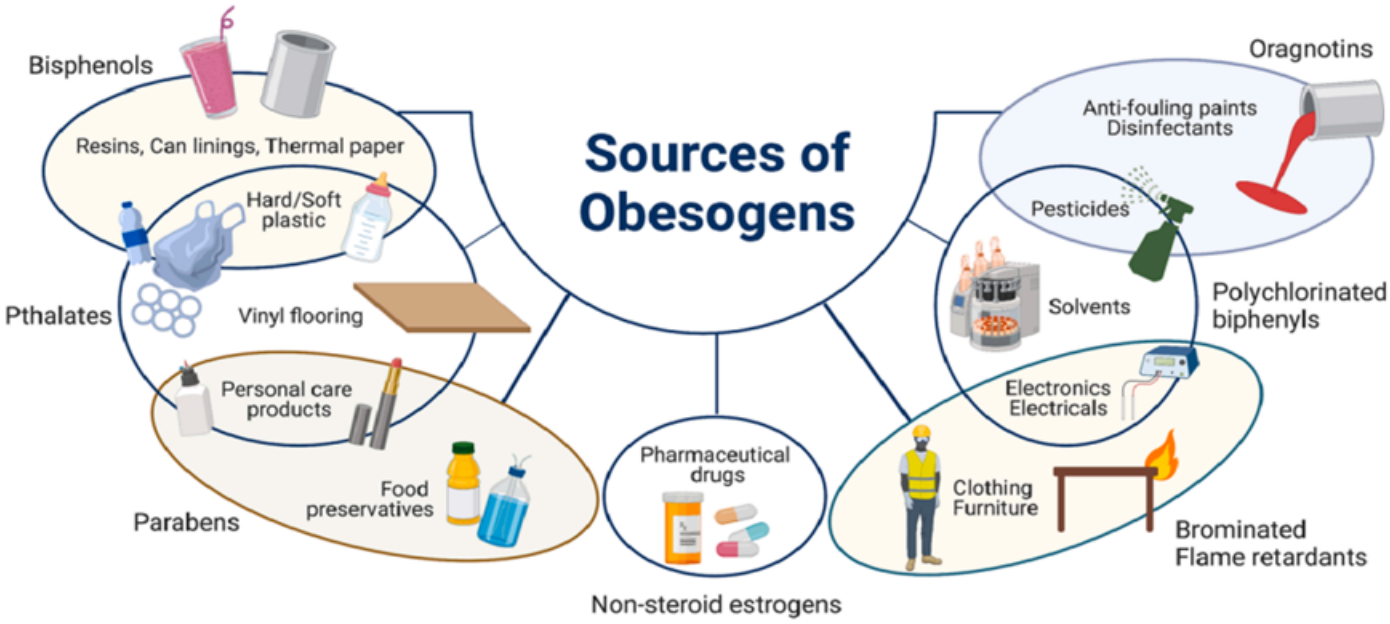
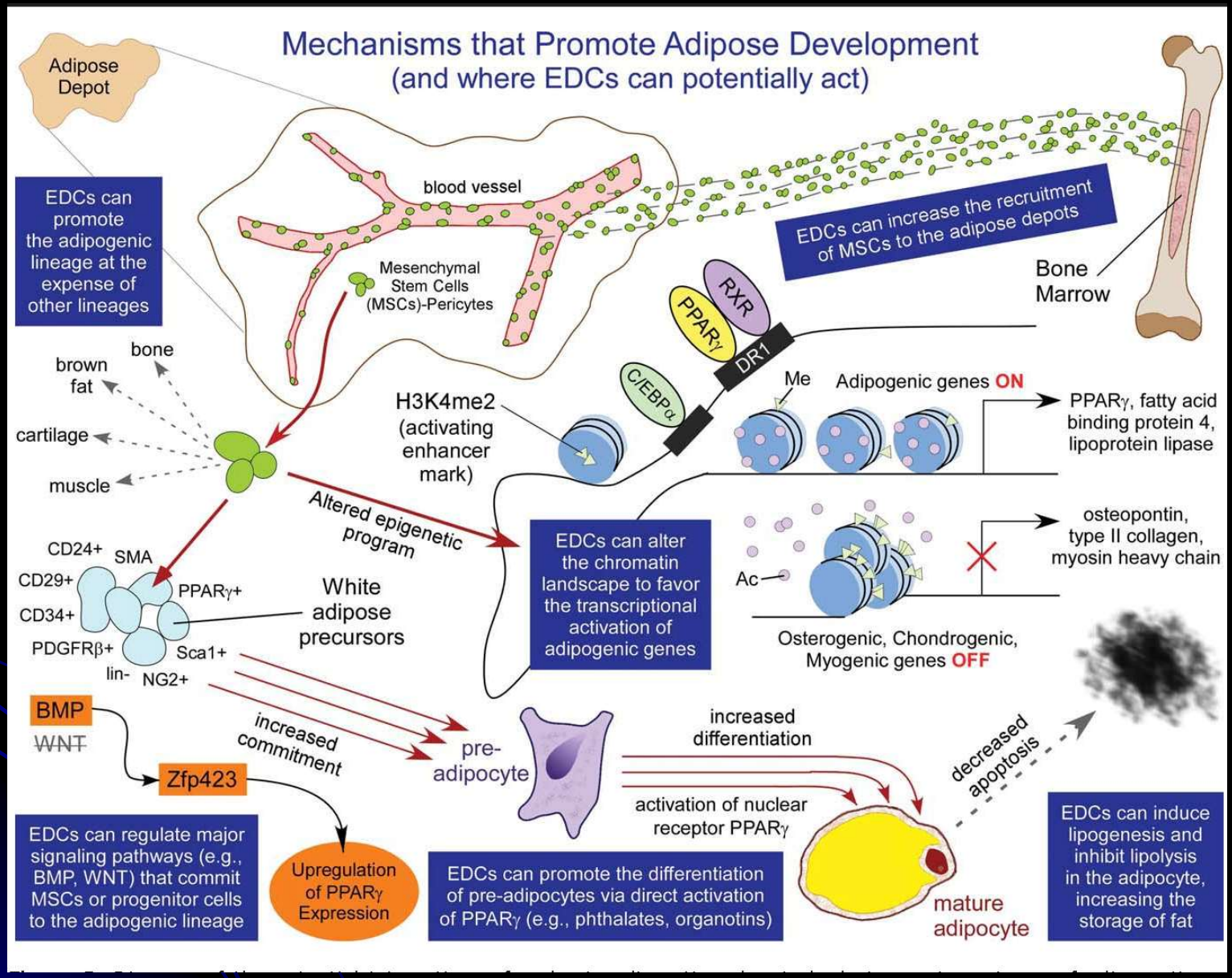


Fig. 1. Sources of obesogens. This figure shows just some of the major classes of obesogens along with some sources of exposure. Exposure to obesogens occurs at home and work; via the air, water, food and skin contact.

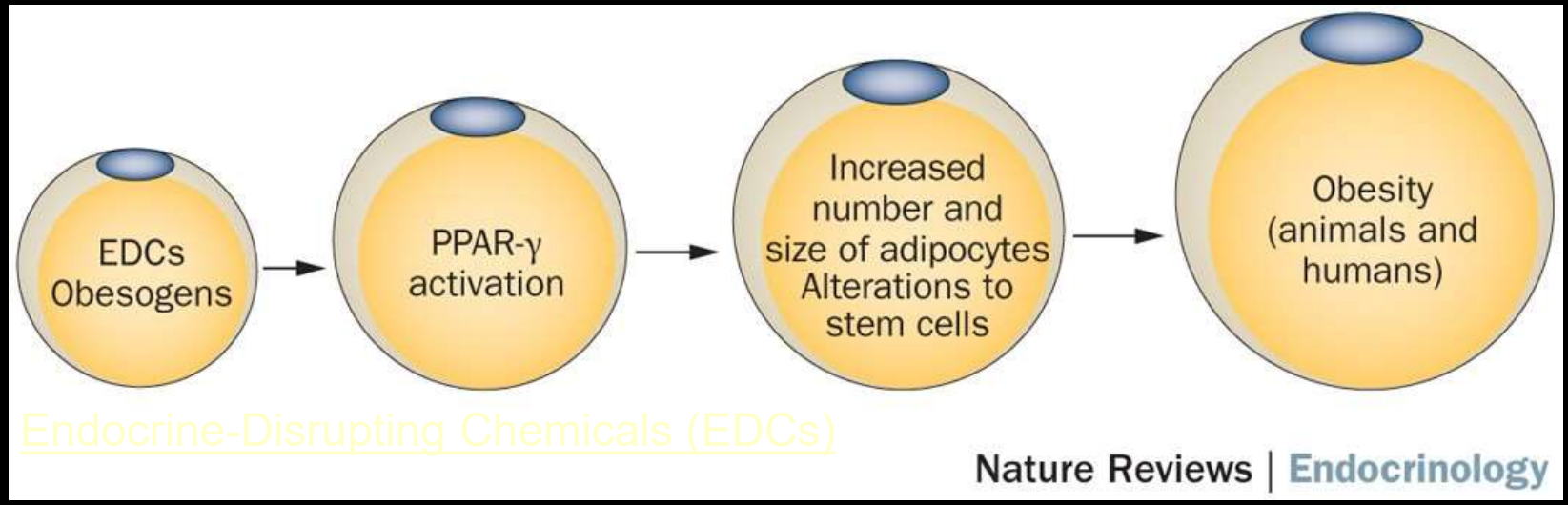
Biochemical Pharmacology Volume 199, May 2022, 115015



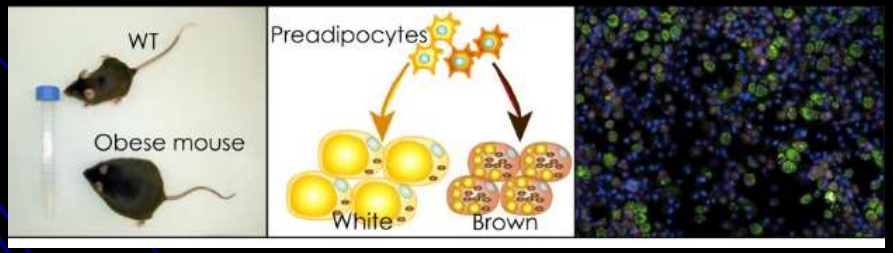
https://www.semanticscholar.org/paper/Endocrine-disrupting-chemicals-and-the-programming-Janesick-Blumberg/d86c866352448261dece016a9d7f35af9dfcd164

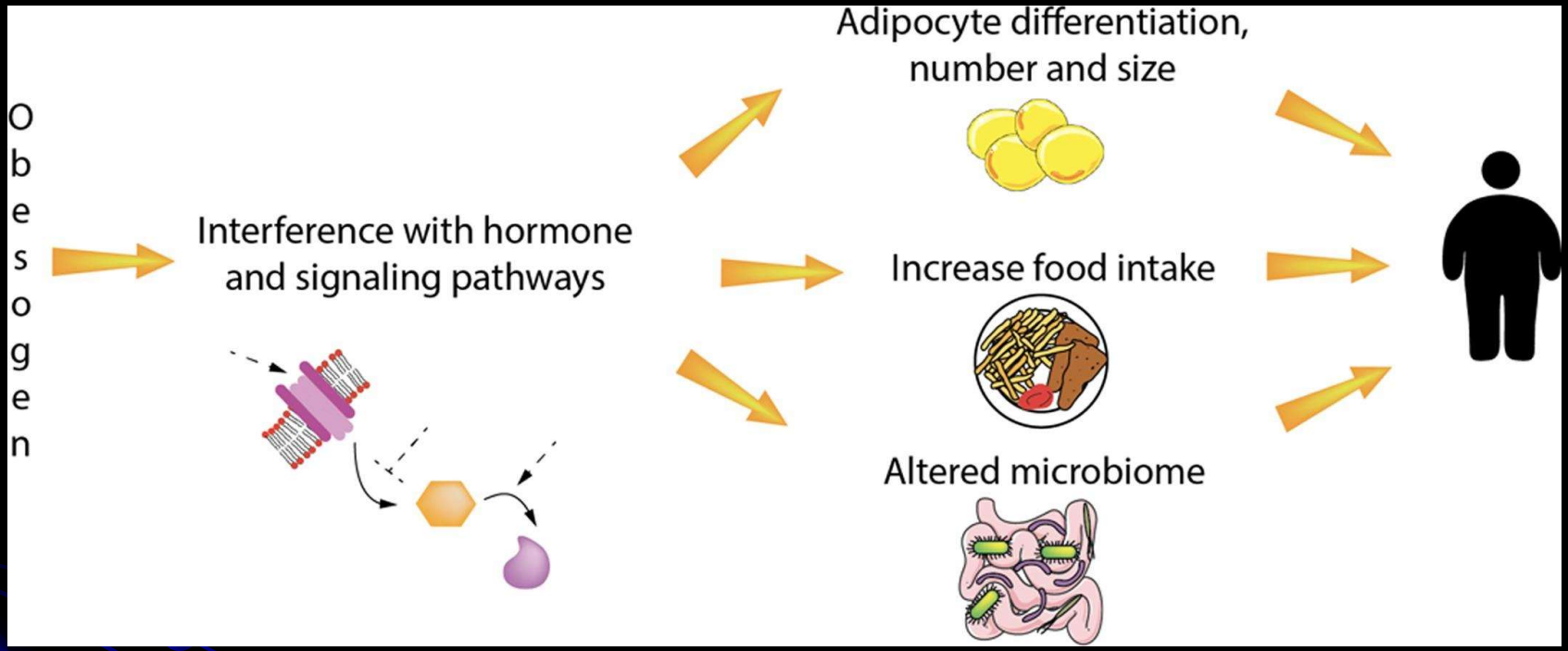
Birth Defects Res C Embryo Today. 2011 Mar; 93(1): 34–50.

organotins and the fungicide triflumizole



Nature Reviews Endocrinology **volume 11**, pages653–661 (2015)





Int. J. Mol. Sci. **2020, 21, 2863; doi:10.3390/ijms21082863**

NATUREZA DA TOXICIDADE

I - REGULAÇÃO DA FUNÇÃO CELULAR INDUZIDA PELOS TOXICANTES

a – desregulação da expressão gênica
b – desregulação de células excitáveis eletricamente

II – DANOS ESTRUTURAIS INDUZIDOS PELOS TOXICANTES

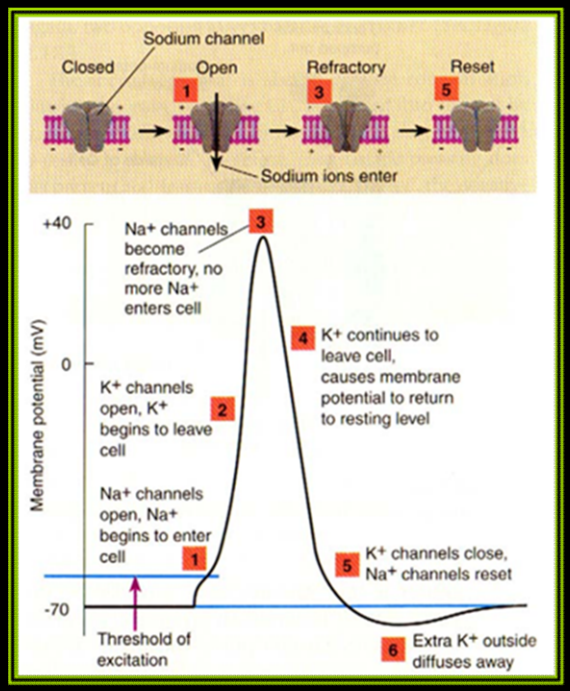
a - oxidação de macromoléculas
b - metabolismo energético
c - homestase intracelular do cálcio
d - reações imunológicas (idiossincrasia)

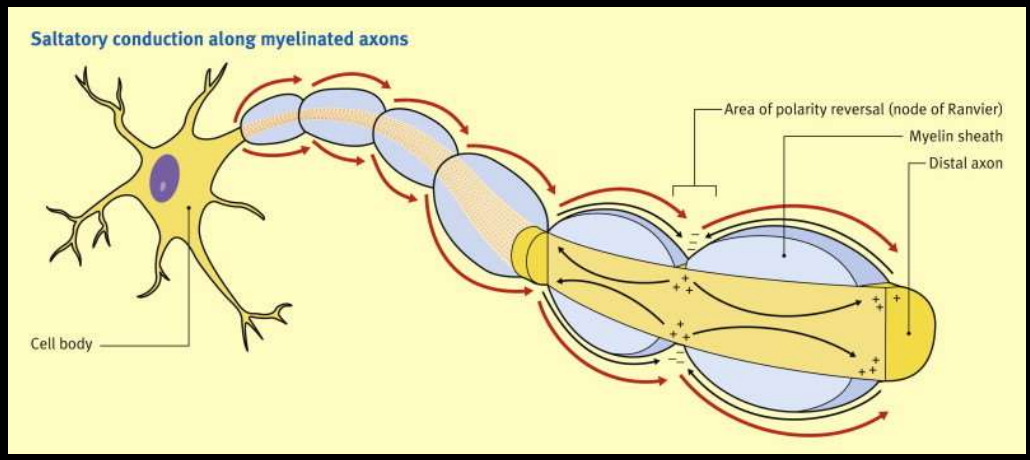
B - desregulação de células eletricamente excitáveis

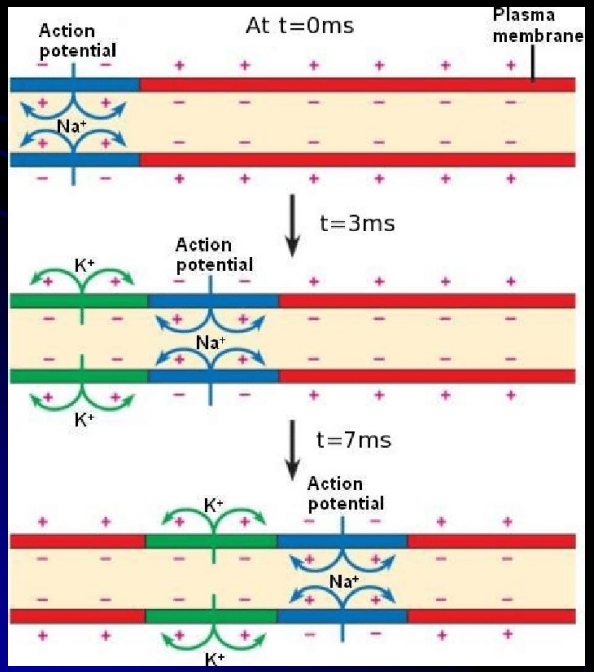
Os toxicantes influenciam a atividade celular em células excitáveis por:

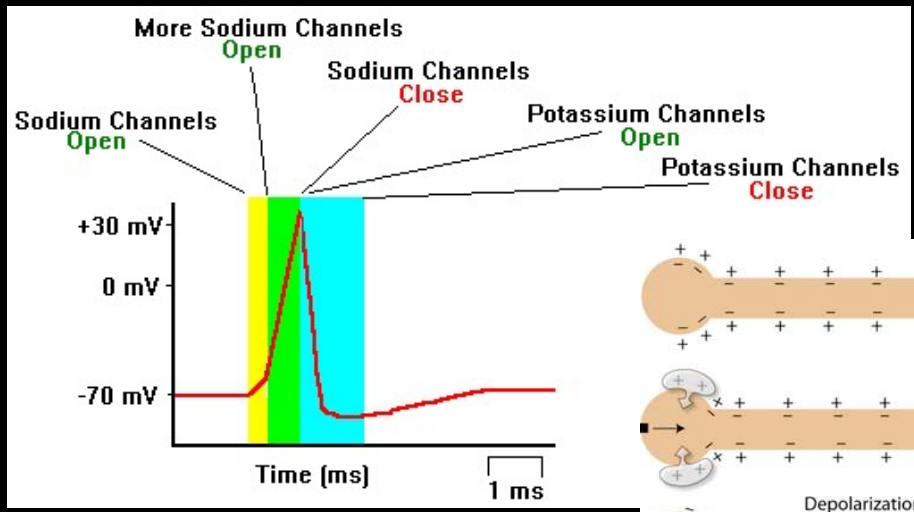
- alteração nos níveis de neurotransmissores
- interações do receptor de neurotransmissor com o toxicante
- interações do transdutor de sinal com o toxicante
- interações do finalizador de sinal com o toxicante

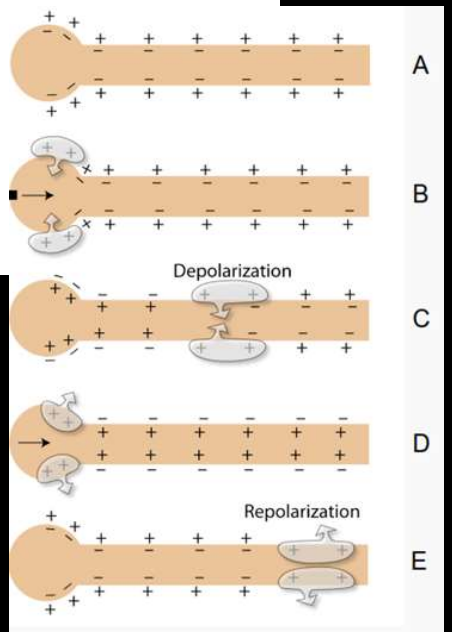
Potencial de Ação



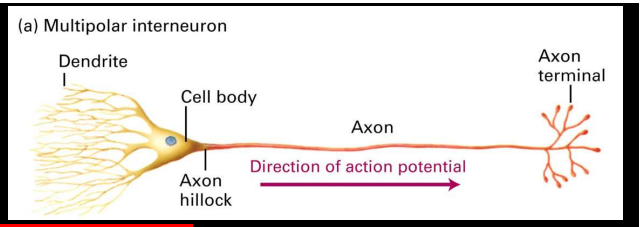








desregulação da função celular em adamento

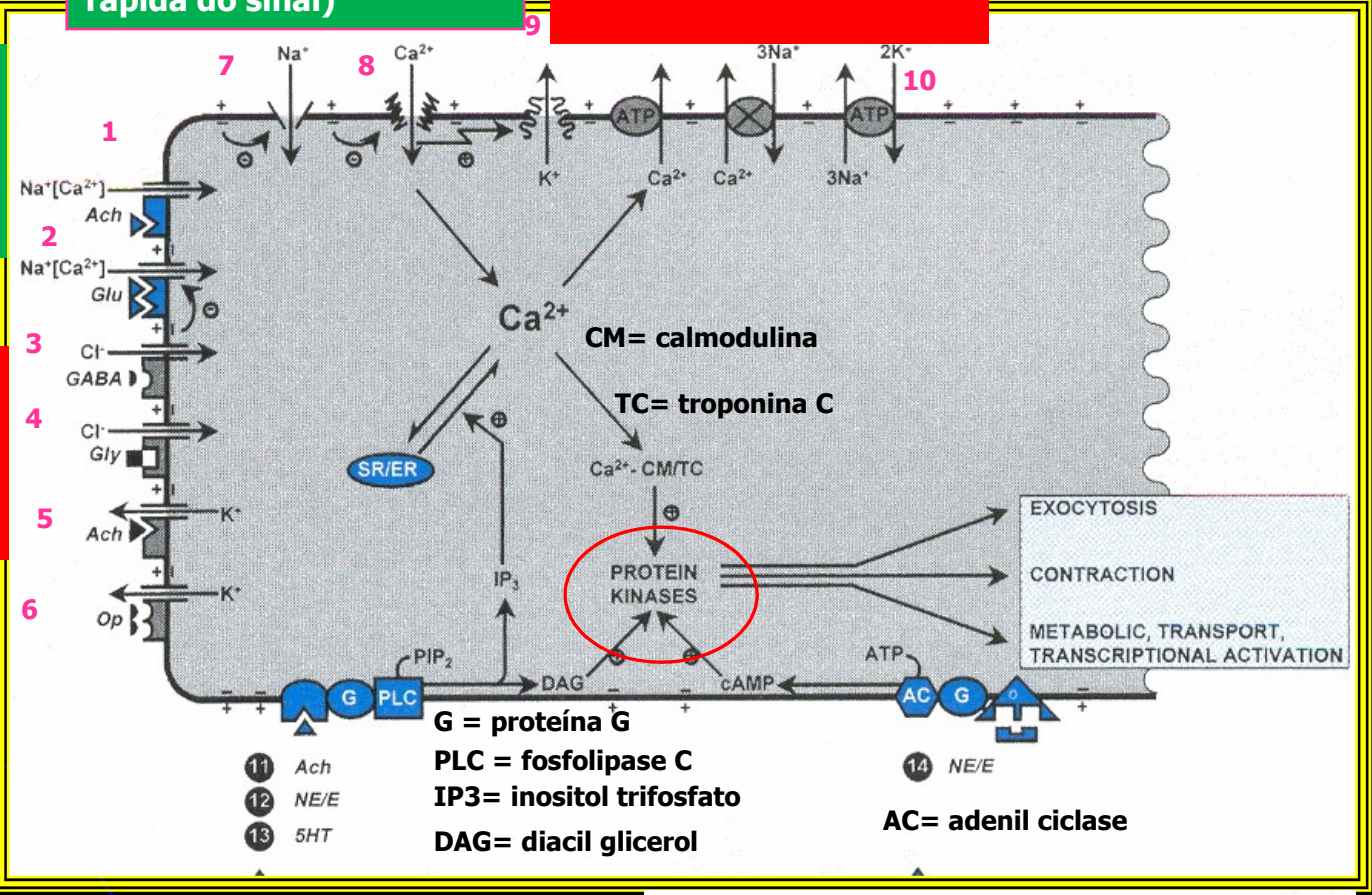


canais iônicos voltagem-dendentes (transdução rápida do sinal)

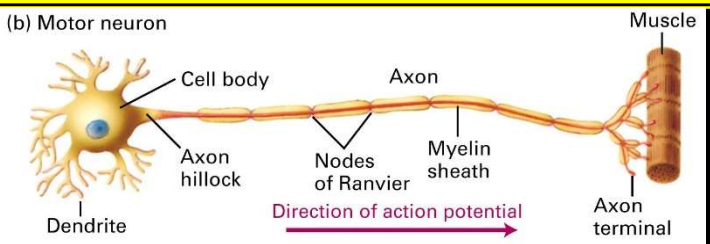
exportadores de cátions (inibição rápida do sinal)

Receptores ionotróficos exitatórios ligados a canais iônicos (sinalização rápida)

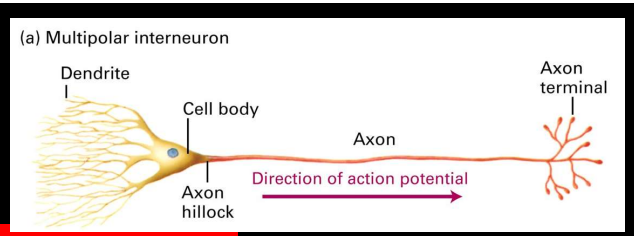
Receptores ionotróficos Inibitórios ligados a canais iônicos (supressão rápida de sinais)



receptores metabotrópicos excitatórios ligados a enzimas



desregulação da função celular em adamento

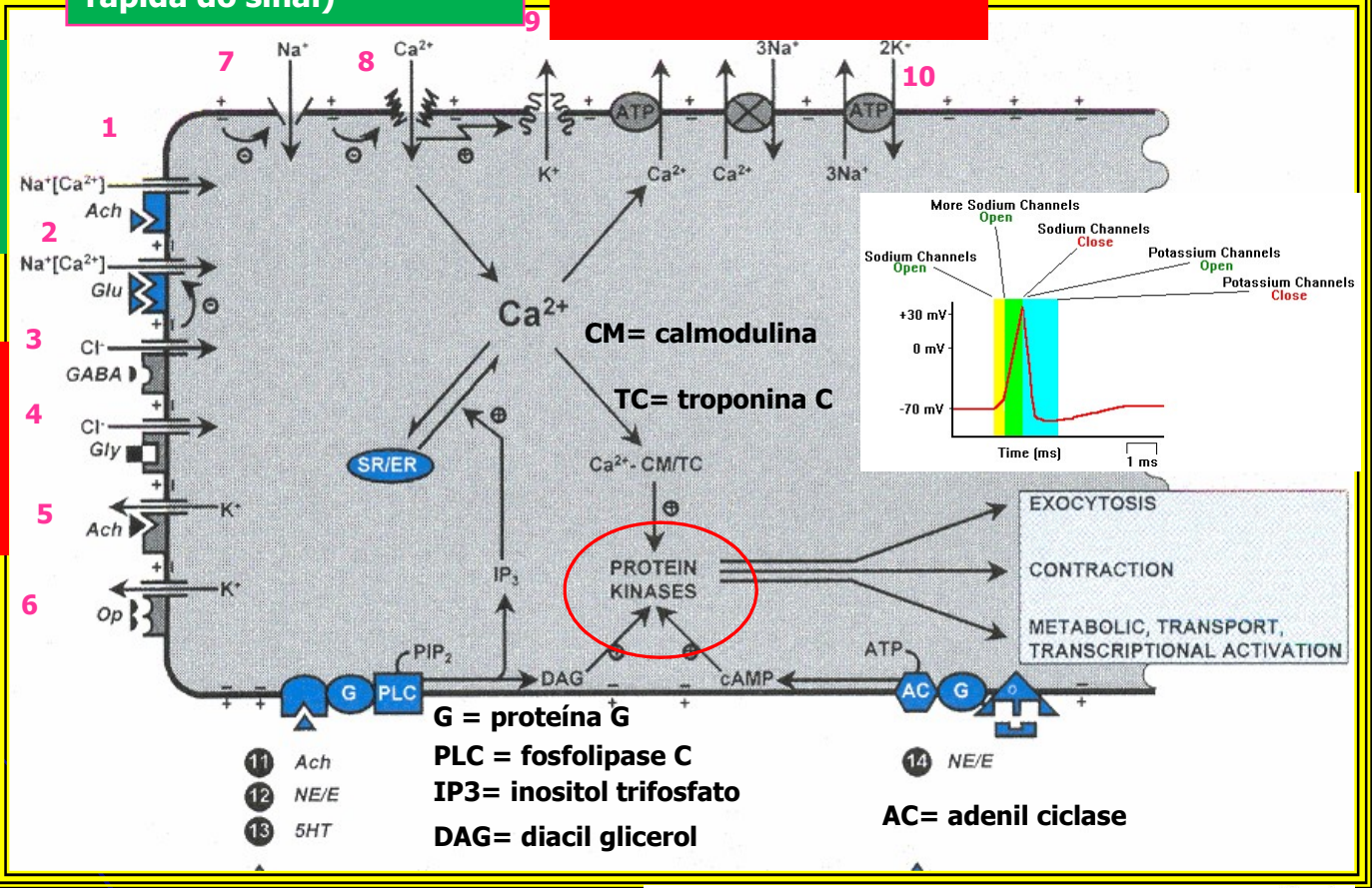


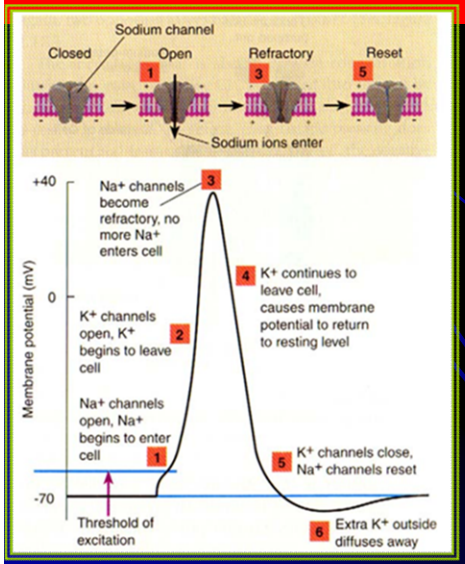
canais iônicos voltagem-dendentes (transdução rápida do sinal)

exportadores de cátions (inibição rápida do sinal)

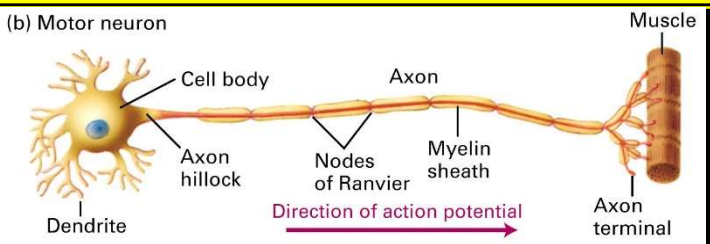
Receptores ionotróficos exitatórios ligados a canais iônicos (sinalização rápida)

Receptores ionotróficos Inibitórios ligados a canais iônicos (supressão rápida de sinais)





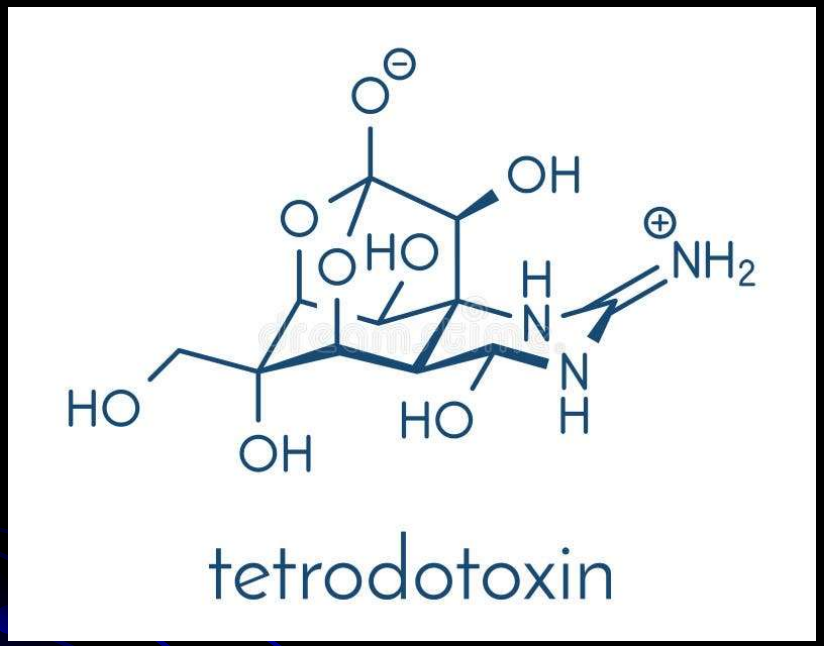
receptores metabotrópicos excitatórios ligados a enzimas



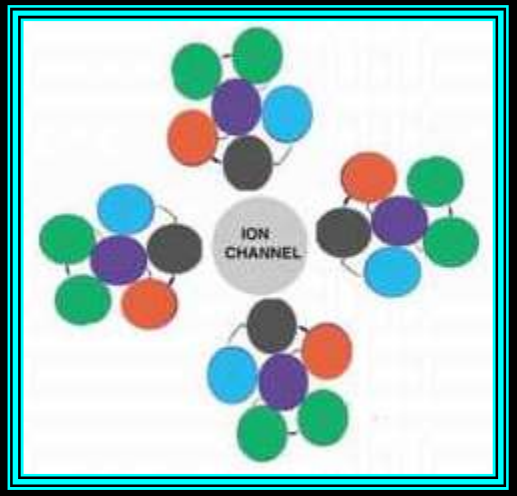
Agents Acting on Signaling Systems for Neurotransmitters and Causing Dysregulation of the Momentary Activity of Electrically Excitable Cells such as Neurons and Muscle Cells*

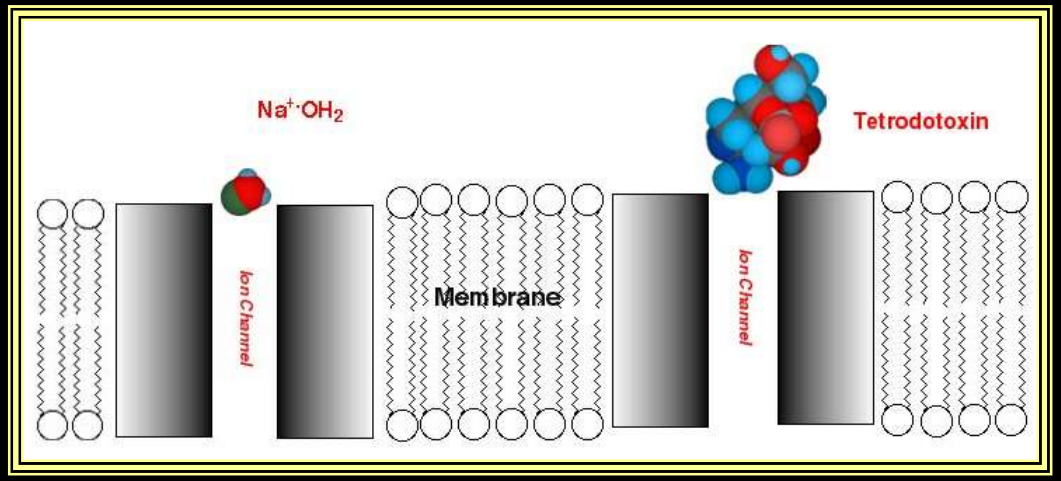
RECEPTOR/CHANNEL/PUMP		AGONIST/ACTIVATOR		ANTAGONIST/INHIBITOR	
NAME	LOCATION	AGENT	EFFECT	AGENT	EFFECT
1. Acetyl-choline nicotinic receptor	Skeletal muscle	Nicotine Anatoxin-a Cytisine *Ind*: ChE inhibitors	Muscle fibrillation, and then paralysis	Tubocurarine, lophotoxin α-Bungarotoxin α-Cobrotoxin α-Conotoxin Erabutoxin b *Ind*: botulinum toxin	Muscle paralysis
	Neurons	See above	Neuronal activation	Pb^{2+}, general anesthetics	Neuronal inhibition
2. Glutamate receptor	CNS neurons	*N*-Methyl-D-aspartate Kainate, domoate Quinolinate Quisqualate *Ind*: hypoxia, HCN → glutamate release	Neuronal activation → convulsion, neuronal injury ("excitotoxicity")	Phencyclidine Ketamine General anesthetics	Neuronal inhibition → anesthesia Protection against "excitotoxicity"
3. $GABA_A$ receptor	CNS neurons	Muscimol, Avermectins, Sedatives (barbiturates, benzodiazepines), General anesthetics	Neuronal inhibition → sedation, general anesthesia, coma, depression of vital centers	Bicuculline Picrotoxin Pentylenetetrazole Cyclodiene insecticides Lindane, TCAD *Ind*: isoniazid	Neuronal activation → tremor, convulsion

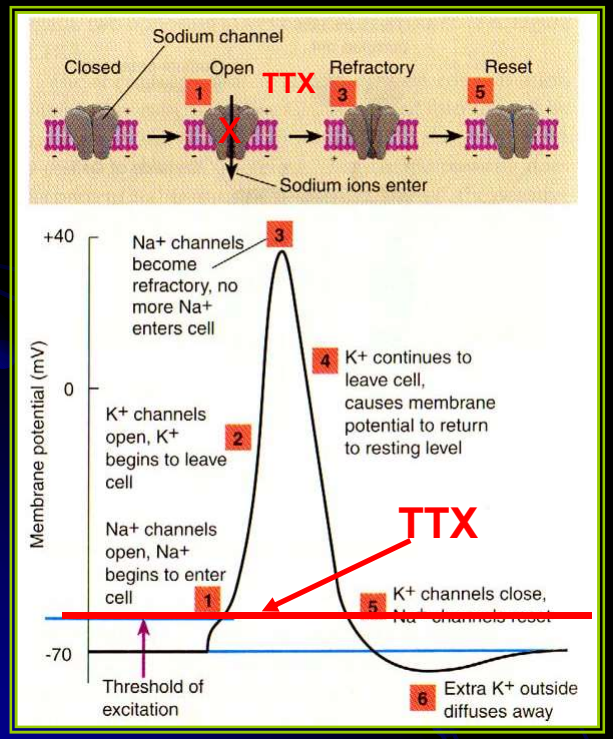
TETRODOTOXINA (TTX)

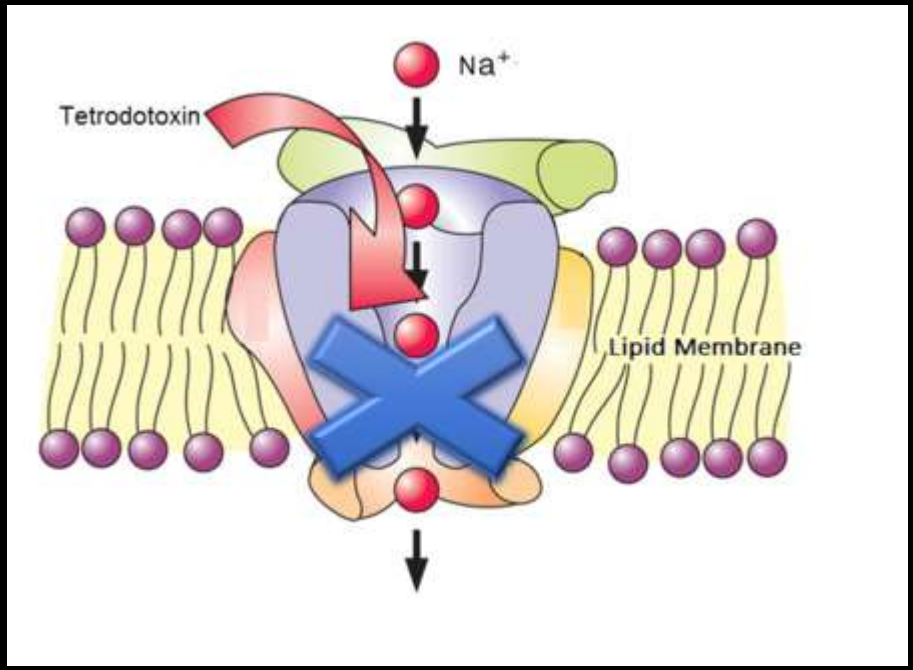


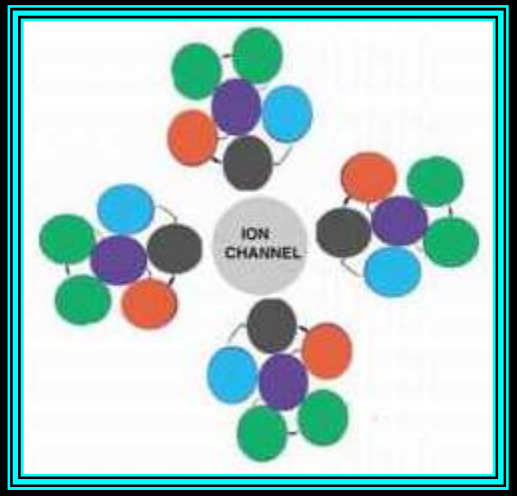
Apresenta uma toxicidade cerca de 1000 vezes superior ao cianeto. É termoestável, o aquecimento não diminui a sua toxicidade, pelo contrário ocorre um aumento da mesma. A Dl_{50} media é de aproximadamente 0,30 ug/Kg.

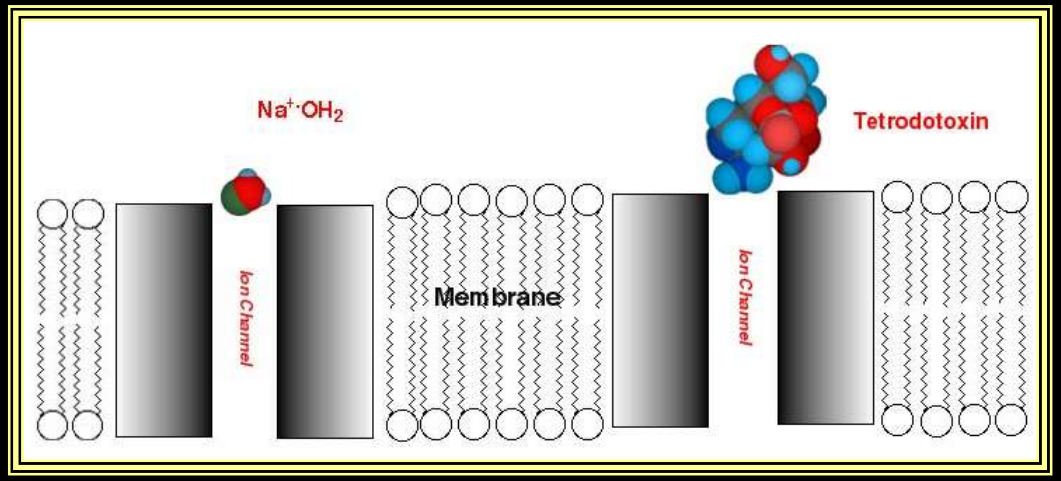

ION CHANNEL

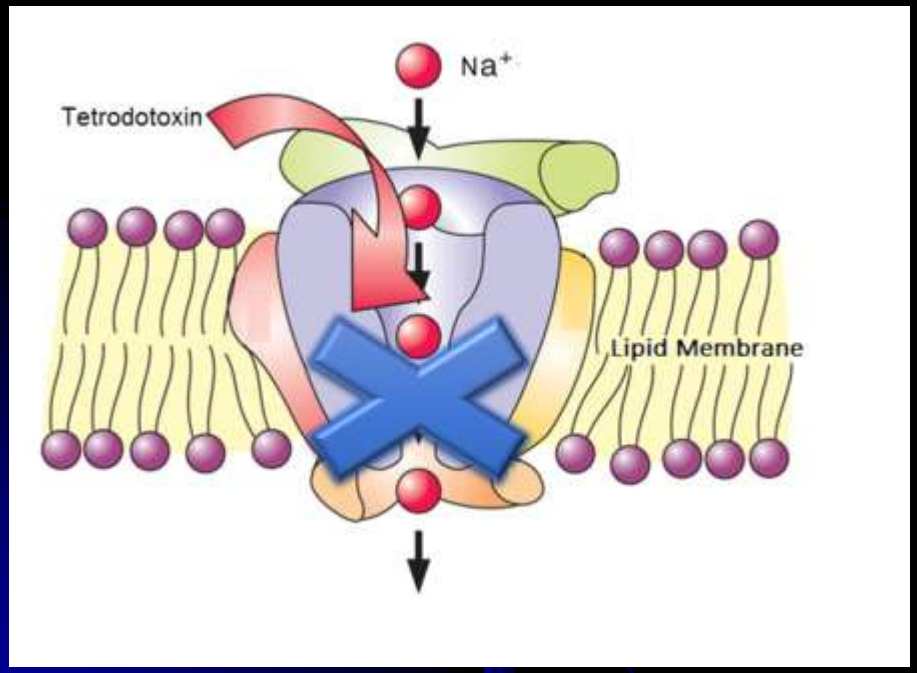

$Na^+ \cdot OH_2$
Tetrodotoxin
Ion Channel
Membrane
Ion Channel

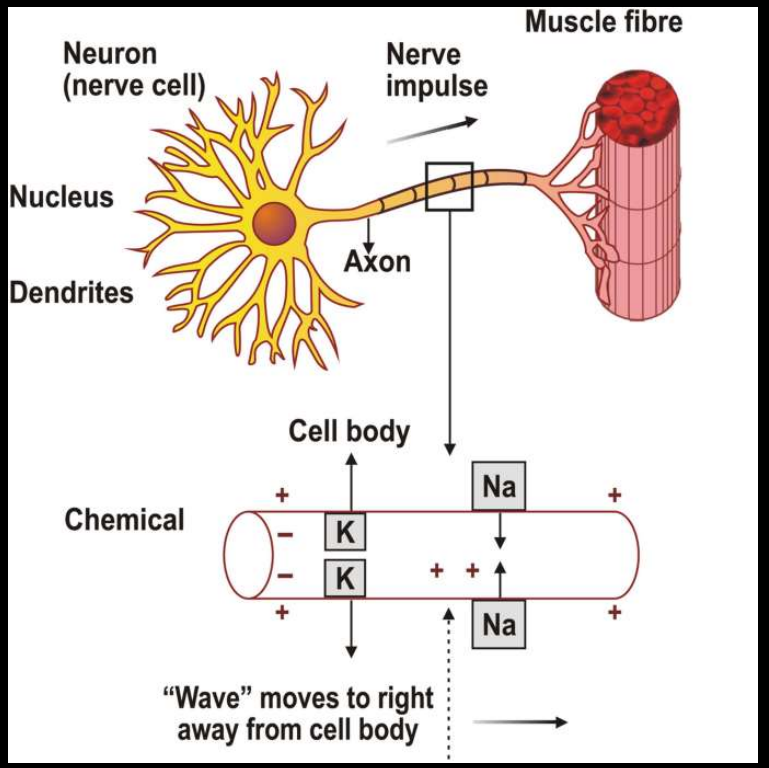

Sodium channel
Closed
Open
Refractory
Reset
1
TTX
3
5
X
Sodium ions enter
+40
0
-70
Membrane potential (mV)
Na+ channels become refractory, no more Na+ enters cell
3
4
K+ continues to leave cell, causes membrane potential to return to resting level
K+ channels open, K+ begins to leave cell
2
Na+ channels open, Na+ begins to enter cell
1
TTX
5
K+ channels close,
Threshold of excitation
6
Extra K+ outside diffuses away

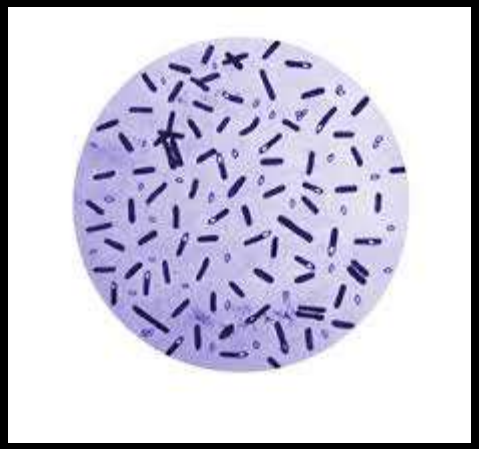

Na^+
Tetrodotoxin
Lipid Membrane

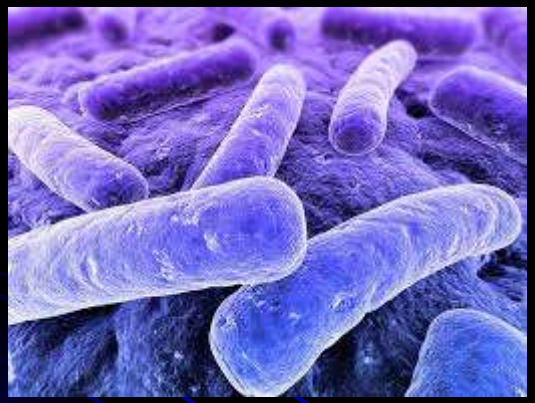

ION
CHANNEL


$Na^+ \cdot OH_2$
Tetrodotoxin
Ion Channel
Membrane
Ion Channel

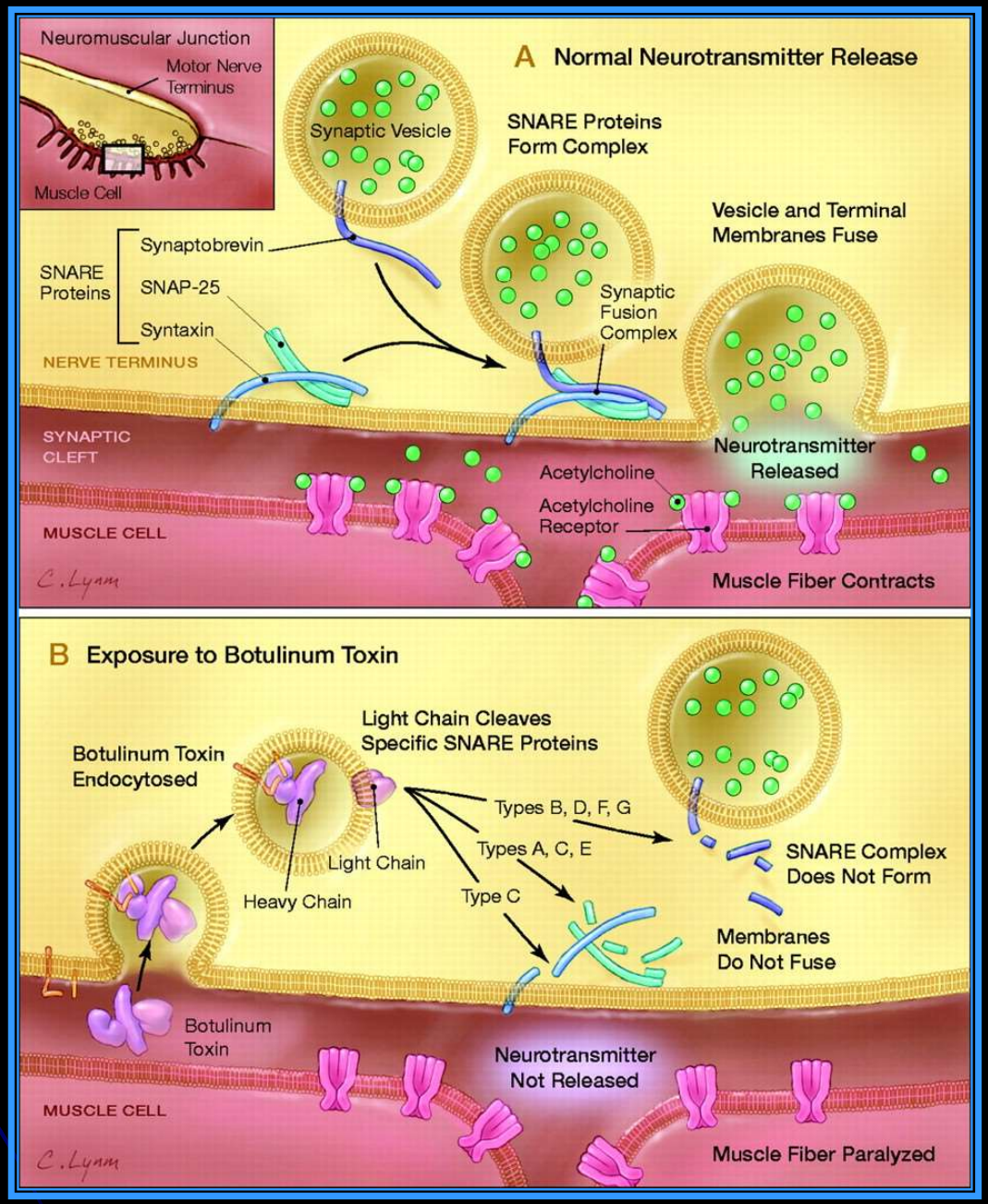

Na^+
Tetrodotoxin
Lipid Membrane


Muscle fibre
Neuron
(nerve cell)
Nerve
impulse
Nucleus
Axon
Dendrites
Cell body
Chemical
Na
K
K
Na
"Wave" moves to right
away from cell body





Clostridium botulinum



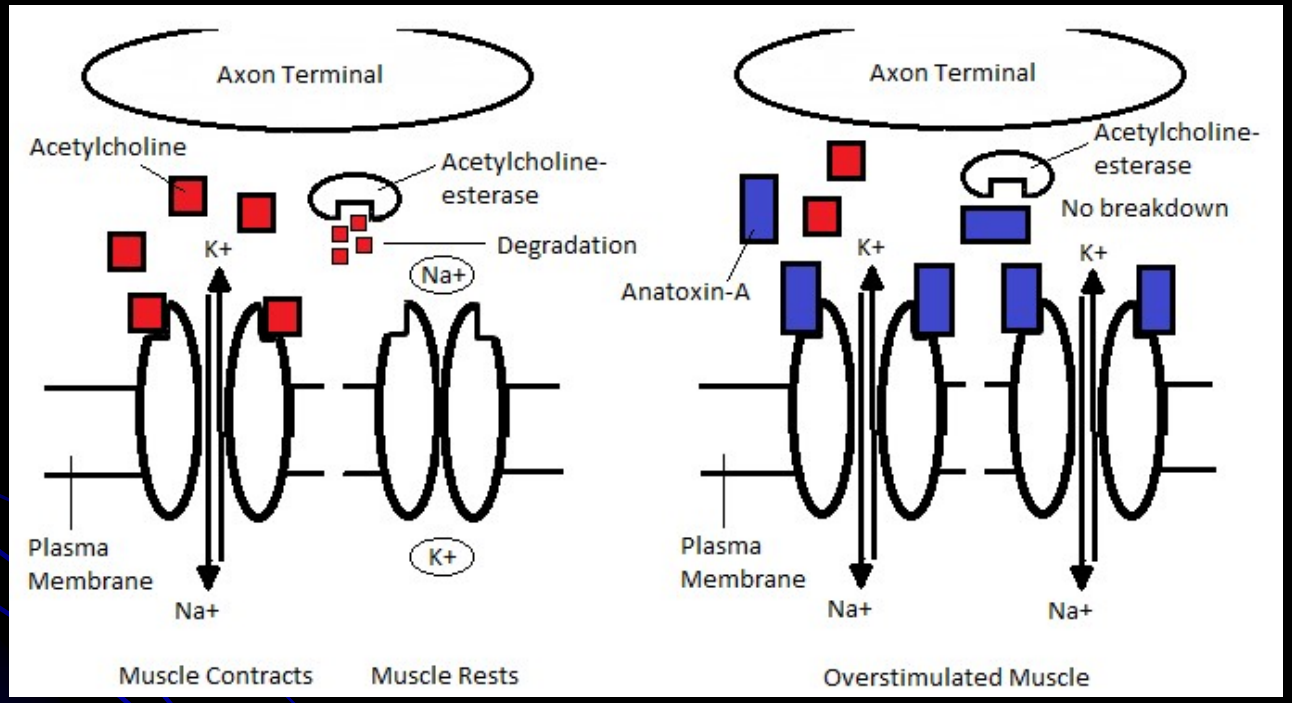
Toxina Botulínica

Animais morreram em fazenda em Ribas do Rio Pardo e a suspeita é de intoxicação por bactéria que causa o botulismo — Foto: Marca 7/Divulgação

https://g1.globo.com/mato-grosso-do-sul/noticia/morte-de-11-mil-cabecas-de-gado-por-suspeita-de-botulismo-causa-prejuizo-de-aproximadamente-r-2-milhoes-em-ms.ghtml

anatoxina-a

Anatoxina-a, também conhecida como **Fator de Morte Muito Rápida** (***Very Fast Death Factor,*** **VFDF**),



. *Environment International*. **33** (8):107089. doi:10.1016/j.envint.2007.06.003(2007)