

## Cvičení č. 6

### Mykotoxiny

- Micromycety jsou mikroskopické houby, které žijí saprofytičky
- Jsou heterotrofní, k produkci živin nevyužívají fotosyntézu
- Většina z nich je schopna produkovat toxické látky zvané mykotoxiny
- Mykotoxiny jsou produkty sekundárního metabolismu a jejich tvorba závisí na mnoha faktorech jako např. teplota, vlhkost, typ substrátu atd.
- Jsou velmi stabilní za různých podmínek, důležitá je jejich termostabilita
  
- Velmi dobře jsou popsány účinky mykotoxinů po akutní expozici
- Ovšem velmi častá je také chronická expozice a to nejen alimentární cestou, ale také inhalační. Její vliv často není dostatečně popsán, ale předpokládáme závažné škodlivé účinky (např. aflatoxin už je potvrzeným karcinogenem u lidí, některé látky jsou imunosupresivní, genotoxické aj.)
  
- Existuje více než 300 druhů mykotoxinů, ale asi jen 20 z nich je toxikologicky důležitých
- Laboratorní diagnostika mykotoxinů je složitá, je jich mnoho, metody ke stanovení jsou drahé a náročné na čas (HPLC, GC, ELISA)
- Navíc, mykotoxiny nejsou v substrátu homogenně distribuovány, což vede k potřebě správného odběru (vzorkování, směsný vzorek). Po odběru musí být vzorek co nejrychleji analyzován. Odběr se provádí do papírových obalů, aby do doby analýzy nedošlo k zapaření a dalšímu zaplísnění
  
- Léčba je pouze symptomatická, hlavním opatřením je vyměnit krmivo za nezávadné

### Námelové alkaloidy:

- Mykotoxikózy jsou známy již z dob starověku, jednalo se pravděpodobně o otravy námelem
- Produkovány plísní *Claviceps purpurea* (Paličkovice nachová), která parazituje na žitu a přeměnou obilí vytváří sklerocium, tzv. námel
- Ten obsahuje mykotoxiny nazývané námelové alkaloidy, např. ergotamin, ergokristin aj.
- Otrava námelem se nazývá ergotismus. Má dvě formy:
  - Akutní konvulzivní: křeče, potraty, halucinace, maniodepresivní stavy atd., které jsou vyvolány stimulací dopaminových receptorů
  - Chronickou gangrenózní: poruchy prokrvení, vazokonstrikce, ischemie až nekróza akrálních částí těla (Oheň svatého Antonína), což je dáno jejich vlivem na cévy

### Aflatoxiny:

- Aflatoxiny jsou nejznámější a nejrozšířenější mykotoxiny, vyskytují se hlavně v subtropických a tropických oblastech. U nás se objevují v surovinách z dovozu

- Objeveny byly v roce 1960 ve Velké Británii, když byl zjišťován původce krůtí X nemoci - zjištěno, že nejde o infekční onemocnění, ale o otravu mykotoxiny z kontaminovaného krmiva
- Produkovány plísněmi *Aspergillus flavus*, *A. nomius*, *A. parasiticus*
- Nejčastější substráty, na nichž rostou a jsou produkovány, jsou obiloviny a olejnin
- Jsou vysoce termostabilní, nezničí je ani teploty okolo 250 °C
- 4 aflatoxiny - B1, B2, G1, G2
- Toxicita aflatoxinů:  
B1 > G1 > B2 > G2
- B1 je silně hepatotoxický s potvrzeným karcinogenním a mutagenním účinkem, ostatní mají podobné, ale slabší účinky a karcinogenita je předpokládána, ale zatím nepotvrzena
- Toxické produkty vznikají při metabolismu aflatoxinu – cytochromem P450 v játrech jsou produkovány metabolity 8,9-epoxid a aflatoxikol, které se kovalentně váží a tvoří adukty s DNA, čímž ji poškozují a způsobují její zlomy a mutace
- V dalším kroku jsou tyto metabolity hydroxylovány na aflatoxiny M1, M2, GM1, GM2, které přecházejí do mléka, vajec, svaloviny
- Pouze pro aflatoxin B1 a námelové alkaloidy jsou stanoveny limity v krmivech

### Ochratoxiny:

- Produkovány mikroskopickými plísněmi rodu *Penicillium* a *Aspergillus*, substrátem jsou obiloviny, káva, víno, tabák aj.
- Nejsilněji účinný a nejvýznamnější je ochratoxin A (OTA)
- Optimální teplota k množení a produkci mykotoxinu je cca 25°C u *Penicillia* a 30-40 °C pro *Aspergillus*. Ovšem pozor, u *Penicillia* může docházet k růstu i při 6 °C v lednici, pokud je tam dostatečná vlhkost!
- Ochratoxiny jsou distribuovány do všech tkání, prodělávají reabsorpci v ledvinách a enterohepatální oběh
- U přežvýkavců může být jejich část přeměněna bakteriální mikroflórou v batoru na mnohem méně toxický ochratoxin alfa
- Blokuje proteosyntézu – molekula obsahuje fenylalanin – záměna Phe s mykotoxinem při syntéze tRNA, poškozují i DNA, mitochondrie aj.
- Cílovým orgánem ochratoxinu jsou ledviny, jsou tedy primárně nefrotoxické, ale působí i na játra, imunitní systém a trávicí trakt
- Při chronické expozici účinkují imunosupresivně, teratogenně a jsou podezřelé z karcinogenního působení
- Ochratoxin A způsobuje u prasat nemoc zvanou Porcinní mykotoxická nefropatie a na Balkánském poloostrově také onemocnění lidí nazývané Balkánská endemická nefropatie

### Patulin:

- Produkován rody *Penicillium* a *Aspergillus*, nejčastěji *Penicilium expansum*
- Substráty – jablka a méně ostatní ovoce
- Spory těchto plísní se běžně vyskytují na povrchu ovoce a nepůsobují žádné problémy

- Až při poškození ovoce (mechanickém nebo způsobeném např. hmyzem) začnou spory klíčit a jejich filamenty prorůstají ovocem a produkovat patulin
- Patulin se pravděpodobně váže na –SH skupiny bílkovin a zhoršuje tak funkčnost enzymů a proteinů, a zvyšuje permeabilitu buněčných membrán
- Při akutní otravě se projevuje poškození trávicího traktu a neurologické projevy
- Při chronickém působení je imunosupresivní a teratogenní, karcinogenita zatím nebyla prokázána (ale objevila se při laboratorních pokusech)
- Obsah patulinu se měří hlavně v kojenecké výživě (přesnídávky, příkrmy apod.), v džusech a podobných výrobcích
- Patulin se ničí delším vařením (cca 15-20 minut) – samotný při teplotě nad 80 °C, v ovoci při stabilizaci vitamínem C pak nad 120°C, a částečně také během alkoholového kvašení

### **Tremorgenní mykotoxiny:**

- Produkované rody *Penicillium*, *Aspergillus*, *Claviceps*, např. *Penicillium roqueforti*
- Patří mezi ně např. penitrem, paspalinin, roquefortin
- Vznikají hlavně při kažení potravin, typickými substráty jsou ořechy, těstoviny, sýry, siláž
- Obvykle inhibují GABA či glycin, nebo stimulují nervový přenos přes sodné kanály či acetylcholinové receptory, přičemž všechny tyto mechanismy vedou k excitaci, třesům a křečím

### **Fusariové mykotoxiny:**

- Rod *Fusarium* produkuje několik různých mykotoxinů
- Substráty jsou obvykle obiloviny, luštěniny, zelenina
- Rozlišujeme tři hlavní skupiny Fusariových toxinů: trichoteceny, zearalenon, fumonisiny
- V kontaminovaných potravinách je obvykle nacházíme v kombinaci, která působí horší poškození než jednotlivé mykotoxiny samotné

### **Trichoteceny:**

- 148 látek, nejznámější a nejčastěji se vyskytující jsou deoxynivalenol (DON, vomitoxin), nivalenol, T2 toxin, DAS
- Jsou velmi rychle absorbovány do krevního oběhu, metabolizovány a rychle vyloučeny močí a výkaly (během 1-3 dnů)
- Nevytvářejí tedy rezidua ve tkáních, stanovují se pouze v krmivu
- Inhibují proteosyntézu blokadou enzymu peptidyltransferázy, T2 toxin také zesiluje přenos vápníku do buňky a stimuluje apoptózu – postihují hlavně rychle se množící buňky
- Gastrotoxické, způsobují zvracení, nechutenství, malabsorpci, dehydrataci; hematotoxické – poškozují hematopoetické a lymfatické tkáně (Anémie, aleukie, pancytopenie); dermatotoxické, imunosupresivní

### Zearalenon:

- Také nazývaný F2 toxin
- Má signifikantní estrogení účinek, stimuluje estrogení receptory
- Způsobuje vulvovaginitidy, narušuje cyklus pohlavních hormonů, způsobuje poruchy plodnosti a to nejzřetelněji u prasnic
- Typicky se vyskytuje v kukuřici (*Zea mays*)

### Fumonisin a moniliformin:

- Hlavně produkovány na kukuřici
- Pro svou strukturální podobnost interferují s metabolismem sfingolipidů, který inhibují
- Poškozují játra – hepatotoxické (tvorba sfingolipidů), svalovou a nervovou tkáň a způsobují dýchací problémy
- Fumonisin jsou též promotory karcinogeneze
- Způsobují také druhově specifická onemocnění - leukoencefalomalacie u koní (ELEM) a pulmonární edém u prasat (PPE) – obojí fatální bez možnosti léčby

### **Prevence vzniku mykotoxinů:**

- mořené osivo, odolné odrůdy
- rozumná míra pesticidů k ochraně poškození plodin
- střídání plodin na poli
- sklizeň ve správné zralosti a suchém počasí
- suché plodiny udržovat při nízké vlhkosti
- siláž fermentovat anaerobně
- aj.

### **Dekontaminace:**

- náročná, prováděna téměř výhradně pouze u velkovýrobce krmiv
- metody:
  - 1) fyzikální (UV záření, teplota, promývání, adsorbenty – aktivní uhlí, bentonity a jíly, glukomanany aj.)
  - 2) chemické (ozon, síření, organické kyseliny aj.)
  - 3) biologické (laktobacily, kvasinky, enzymy aj.)

---

První test!