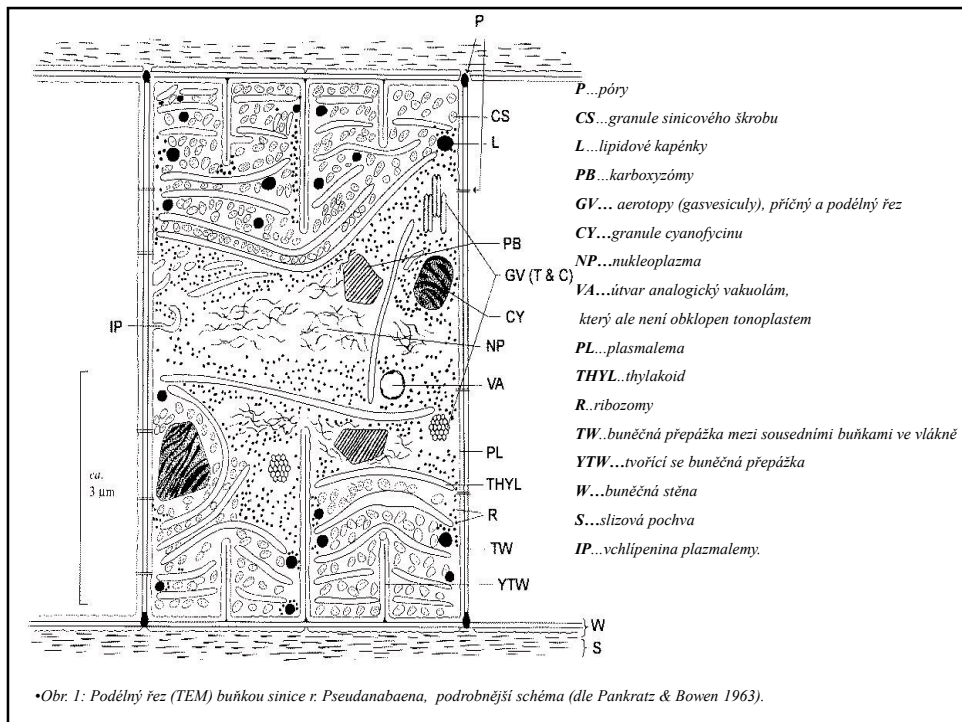


Jedy sinic a řas (cyanotoxiny)

- Sinice a řasy
 - Převážně autotrofní organismy
 - Jednobuněčná nebo mnohobuněčná stélka
 - Sinice prokaryotní
 - Řasy eukaryotní

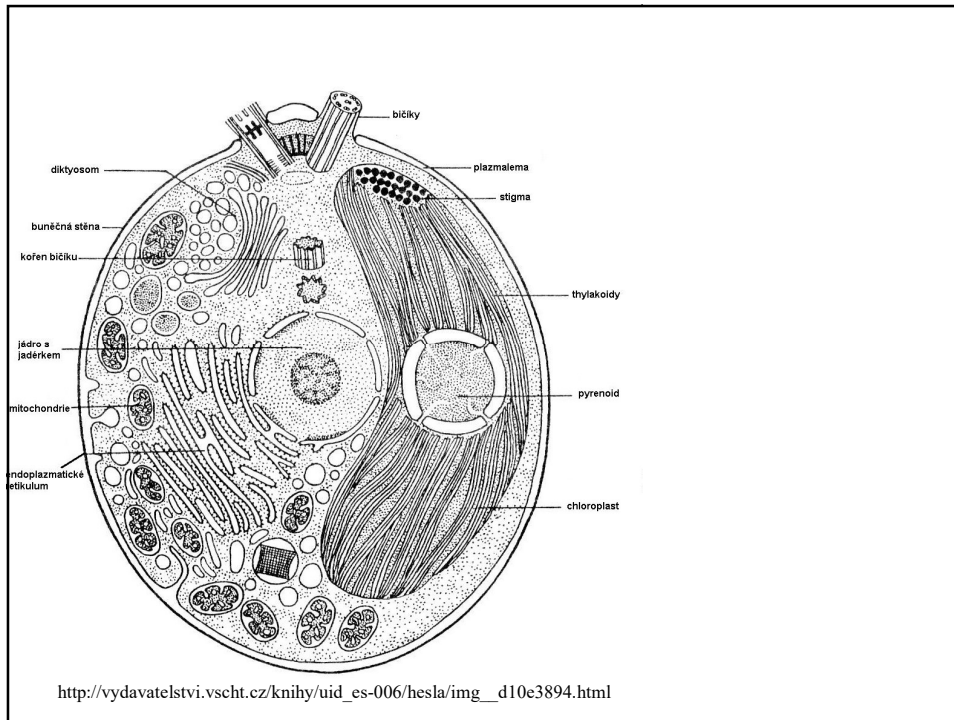
• Sinice (Cyanophyta, Cyanobacteria)

- Kolonie fotosyntetizujících buněk
 - Vlákna nebo chomáčky
- Prokaryotní organismy
 - Žádné jádro, chloroplasty ani mitochondrie
 - DNA v nukleoplasmatické oblasti
 - Fotosyntéza podobná rostlinám
- Rozdělení:
 - Bentické – přisedlé k povrchům a dnu
 - Planktonové – volně plovoucí kolonie
- Vodní květ
 - Koncentrace nad 10000 buněk/ml
 - Viditelné zbarvení
 - Letní měsíce
 - U nás *Microcystis aeruginosa*, *Aphanisomenon phlos-aquae*, *Anabaena* spp.
 - Severní Evropa *Oscillatoria rubescens*
- Některé druhy
 - Plynové vakuoly
 - Nadnášení
 - Tvorba pěny 10⁶ buněk/ml
- Vysoká toxicita
 - Monitorování hladiny ve vodě
 - Na různé úrovni



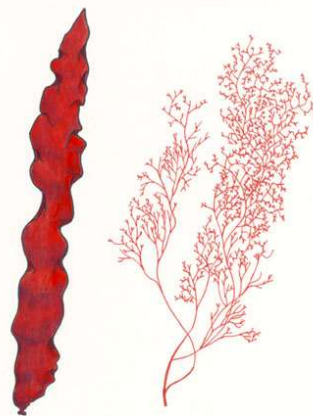
• Řasy (Algae)

- Eukaryotické organismy
- mnoho oddělení:
 - Submikroskopické odlišnosti v morfologii
 - Složení fotosyntetických barviv
 - Složení zásobních látek
 - Typové prolínání
- Vývojová větev
 - Autotrofní organismy
 - Vázané na vodu
- Bentické nebo planktonové
- Nejčastější toxicita
 - *Rhodophyta* ruduchy
 - *Dinophyta* obrněnky
 - *Cryptophyta* skrytěnky
 - *Chromophyta* hnědé řasy



Rhodophyta

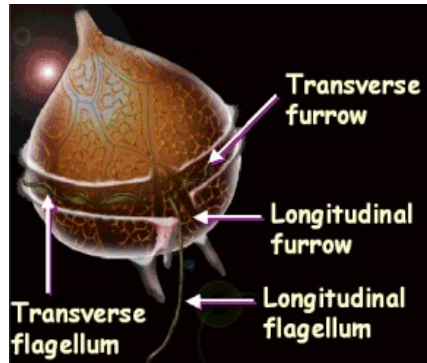
- Převážně mořské organismy
 - jen málo z nich je sladkovodních
- velké množství stavebních plánů stélek
 - jednobuněčných mikroskopické
 - složité pletivné stélky makroskopické rozměrů
 - nikdy nemají jakákoliv bičíkatá stádia
- Barviva:
 - chlorofyl **a a d**, mají i fykobiliny (jako sinice).
- velice složité životní cykly
 - rozmnožují se nepohlavně i pohlavně (oogamicky).
- Povrch buňky je často kryt mohutnou polysacharidovou stěnou
 - polysacharidy průmyslové suroviny (například agar).
 - Potravina
 - mořský rod *Porphyra* - nori v Japonsku
- Zástupci:
 - r. *Corallina* - velmi častý mořský rod, snadno inkrustuje vápno, existují mnohametrové geologické sedimenty z odumřelých stélk tohoto rodu.
 - r. *Batrachospermum* - přeslenitě větvený sladkovodní rod.
 - r. *Lemanea* - jeví se jako tenká trubice, ale má přesleny větví *Batrachospermum*, jež směřují do centra trubice a ne ven. Míjí podobnou ekologii - roste epilíticky (na kamenech) v rychle tekoucích čistých vodách.
 - r. *Gelidium* - jeden z nejčastějších průmyslových zdrojů agaru.



Rhodophyta

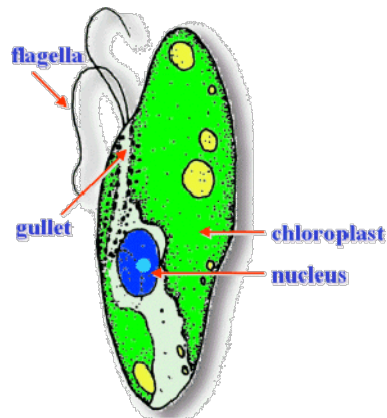
Dinophyta

- Volně žijící bičíkovci.
- Velmi složité životní cykly
 - i přisedlá a amoeboidní stádia.
- Část obrněnek nemá fotosyntetický aparát a žije se heterotrofně
 - schopné i aktivního lovu a fagotropie
- Barviva
 - Chlorofyly **a a c**
- Povrch těla je zpravidla kryt mocnou celulózní schránkou.
- Mají velmi zvláštní jádro, zvané dinokaryon.
 - Obrovské, asi 10x víc DNA, než obvyklé
 - Chromosomy dinokaryonu jsou trvale kondenzované a nemají histoproteiny
- Obrněnky mají schopnost produkovat značné množství jedovatých látek
 - Velmi toxický vodní květ, tzv. red tide
- Nejběžnější:
 - *Ceratium*, *Peridinium* - oba rody mají mnoho druhů, sladkovodních i mořských.
 - *Noctiluca miliaris* - součást mořského světélkujícího planktonu



Cryptophyta

- Skupina malých bičíkovců
- Barviva:
 - chlorofyl **a a c** a fykobiliny jako sinice
- Kromě vlastního jádra:
 - organelu zvanou nukleomorf
 - degenerované jádro endosymbionta
 - chloroplast
- Jejich povrch měkký
 - dobře stravitelné pro různé planktonní heterotrofy.
 - jsou chladnomilné.
- zástupcem je rod *Cryptomonas*



Chromophyta

- Velice rozsáhlé oddělení
 - Zahnuje sedm tříd
 - Velice různé organismy
 - mikroskopické rozsivky
 - mnohametrové mořské chaluhy.
- Shodné mikroskopické, ultrastrukturální a biochemické znaky
- Barviva
 - Chlorofyl **a** a **c**, většinou i xantofyl fukoxanthin
 - Chloroplasty 4 membrány
 - dvě z toho jsou membrány endoplazmatického retikula, většinou spojeného s jádrem.
 - Pod povrchem chloroplastu věncovitá lamela - vyznačuje polohu chloroplastové DNA
 - thylakoidy jsou srostlé po trojicích
- Zásobní látka je chrysolaminaran, uložený mimo chloroplast, nikdy škrob (další zásobní látky jsou olej, polyfosfátová zrnka - volutin, aj.)
- Bičíkatá stádia mají dva heterokontní (nestejnocenné) bičíky, které se liší délkou, funkcí i strukturou mastigonemat



Rozdělení toxinů řas a sinic

- Neurotoxiny a paralytické toxiny
- Hepatotoxiny
 - alkaloidní
 - peptidické
- Tumor promoting faktory, genotoxiny a mutageny
- Cytotoxiny, prymnetoxiny
- Embryotoxiny
- Dermatotoxické alkaloidy
- Lipopolysacharidy
- Imunotoxiny a alergeny

- Častá smíšená aktivita
- Populace jednoho druhu produkuje více různých toxinů

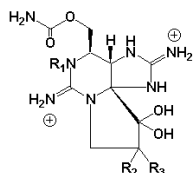
Neurotoxiny a paralytické jedy (Paralytic shellfish poisons)

• Zástupci látek:

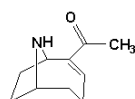
- anatoxin a, anatoxin a(s), anatoxin b, homoanatoxin
- saxitoxin, neosaxitoxin
- aphantoxiny 1-5
- gonyautoxiny

- Chemická struktura:

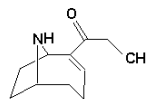
- Purinové deriváty
 - Saxitoxiny, aphantoxiny, gonyautoxiny
 - Tricyklický perhydropurin
 - Různá substituce
- Derivát cyklického N-hydroxyguaninu
 - Anatoxin a(s)
- Jednoduché bicykly
 - Anatoxin a, homoanatoxin a



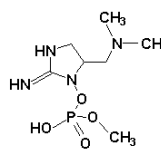
STX	R ₁	R ₂	R ₃
STX	H	H	H
GTX-II	H	H	OSO ₃ ⁻
GTX-III	H	OSO ₃ ⁻	H
NeoSTX	OH	H	H
GTX-I	OH	H	OSO ₃ ⁻
GTX-IV	OH	OSO ₃ ⁻	H



ANATOXIN-a



HOMOANATOXIN-a

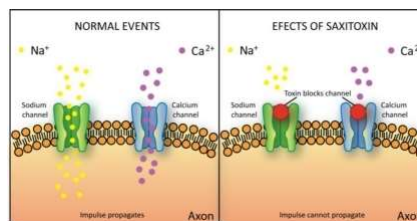
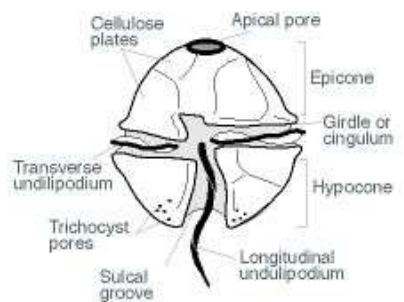


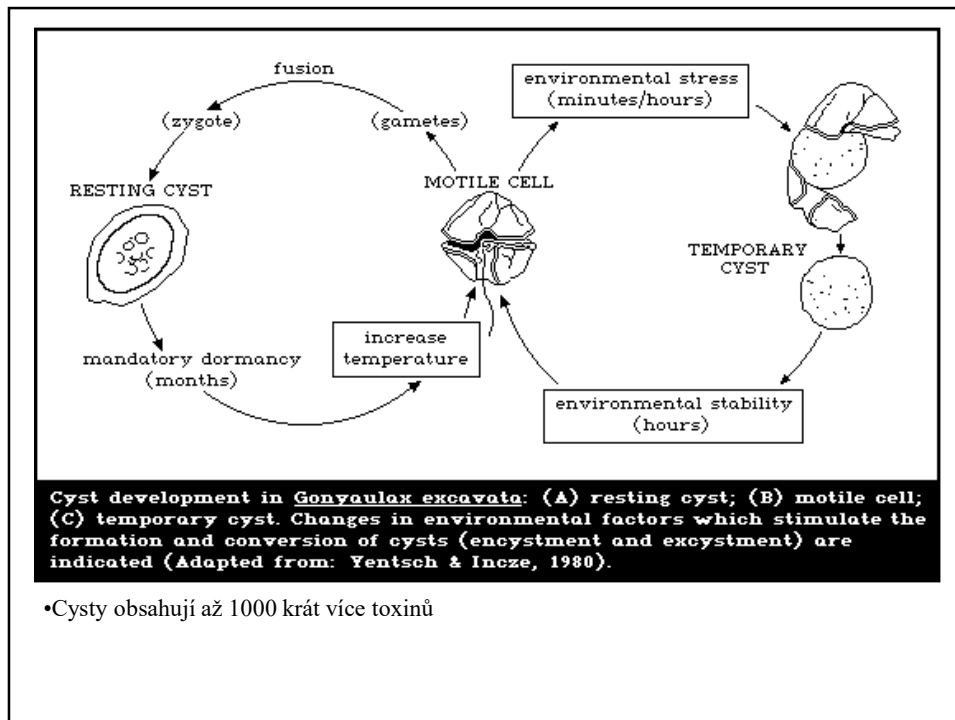
ANATOXIN-a(s)

BRIEF REVIEW OF NATURAL NONPROTEIN NEUROTOXINS Jiri Patocka and Ladislav Stredab

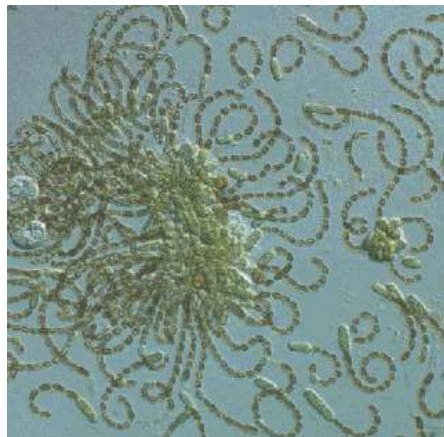
Zdroje:

- **Gonyaulax** Dinophyta
 - Mořské řasy
- **Anabaena, Aphanizomenon**
 - Sinice
- **Princip účinku:**
 - Aphantoxiny, saxitoxin, neosaxitoxin
 - blokují přenos nervových vzruchů blokací Na kanálů. Nemají žádný vliv na propustnost K iontů.
 - Anatoxin A a homoanatoxin
 - způsobují záměnu funkce v pregangliových nervových zakončeních, acetylcholinových receptorech, zvyšují tok Ca iontů do cholinergních nervových zakončení.
 - Anatoxin a(s)
 - blokátor cholinesterázy, působí depolarizaci postsynaptických zakončení, ovlivňuje nikotinové i muskarinové receptory.
 - Saxitoxin
 - blokátor Na kanálů (první toxin -zásadní vliv na poznání funkce Na a K kanálů a neurobiologie).





- **Příznaky otravy anatoxiny**
 - Anatoxin-a, homoanatoxin-a, anatoxin-a(s)
 - *Anabaena flos-aquae*
 - Postsynaptické depolarizující neuromuskulární blokátory
 - Inhibitory acetylcholinesterasy
 - Silná vazba na nikotinový receptor
 - Hypersalivace
 - Diarrhea
 - Paralýza
 - Smrt zástavou dýchání
- **Potenciální bojové jedy**
 - Vstřebávání
 - Inhalací
 - Neporušenou kůží
 - Perorálně



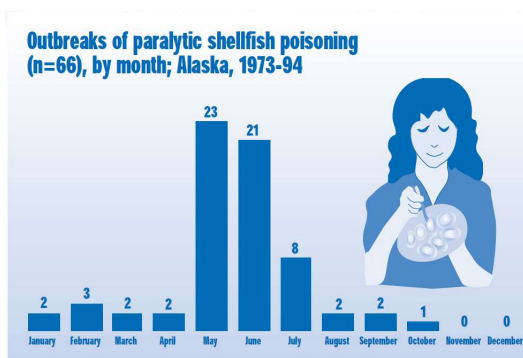
- Zapojení do potravního řetězce
 - Akumulace v korýších a rybách
 - Klimaticky závislé i nezávislé
- Intoxikace PSP
 - Relaxace hladké svaloviny cév
 - Deprese akčního potenciálu srdce
 - Blokování sodíkového kanálu
 - Guanidinový kruh podmínkou účinku
 - Blokování z vnější strany kanálu
 - Otevřený i zavřený kanál

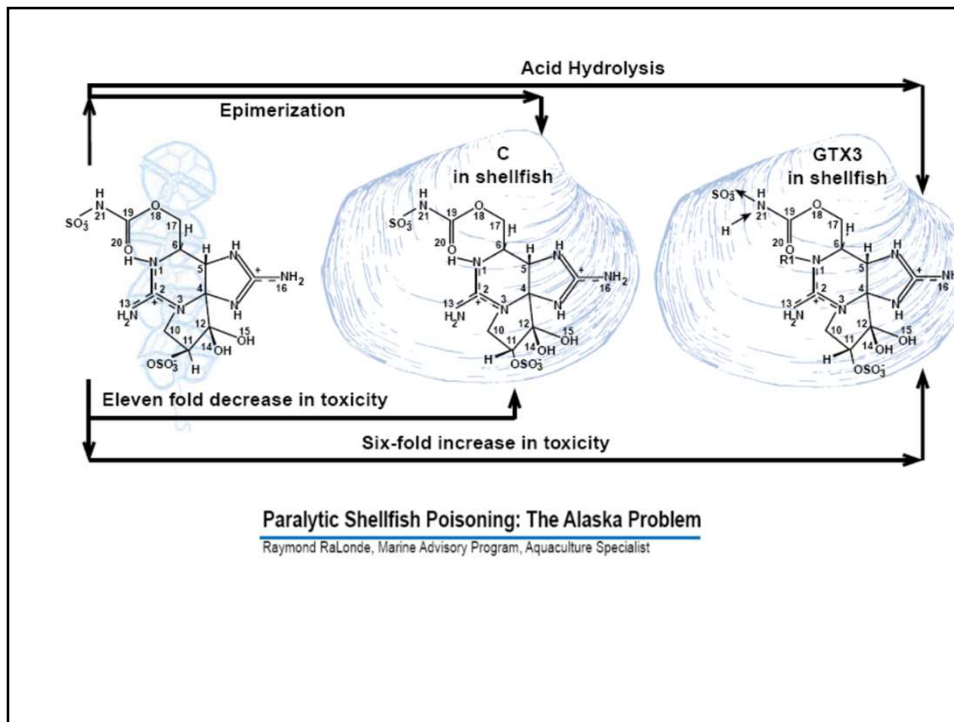


http://www.pac.dfo-mpo.gc.ca/ops/fm/shellfish/Biotoxins/closures/default_e.htm

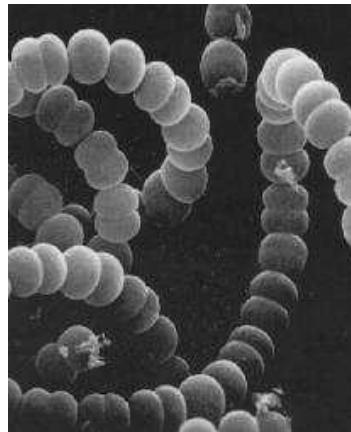
http://www.youtube.com/watch?v=3_YL37HRWik

- Příznaky otravy saxitoxiny
 - Konzumace kontaminovaných potravin
 - Ústřice, korýši
 - Nástup velmi rychle
 - LD *p.o.* 0.5 mg, *i.v.* 0.05 mg
 - Dřevěnění prstů, jazyka
 - Pocit žízně
 - Bolest konečků prstů
 - Silná otrava
 - GIT poruchy
 - Bolest hlavy
 - Porucha koordinace pohybů
 - Paralýza ascendentního typu
 - Poruchy kognitivních funkcí
 - Útlum dýchání



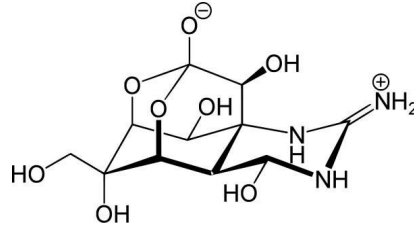


- Pro diferenciální diagnostiku absence hypotense
- PSP sloučeniny
 - saxitoxin, neosaxitoxin, gonyautoxin I, gonyautoxin III, a decarbamoyl saxitoxin
 - toxicita ve stejných dávkách
 - gonyautoxiny II, IV, V, VI, VIII, VIII-epimer, sulfokarbamoyl gonyautoxin I, IV
 - podstatně méně toxické
 - závislost dávka-účinek
- Použití
 - bojový jed
 - experimentální látka
 - testování na myších

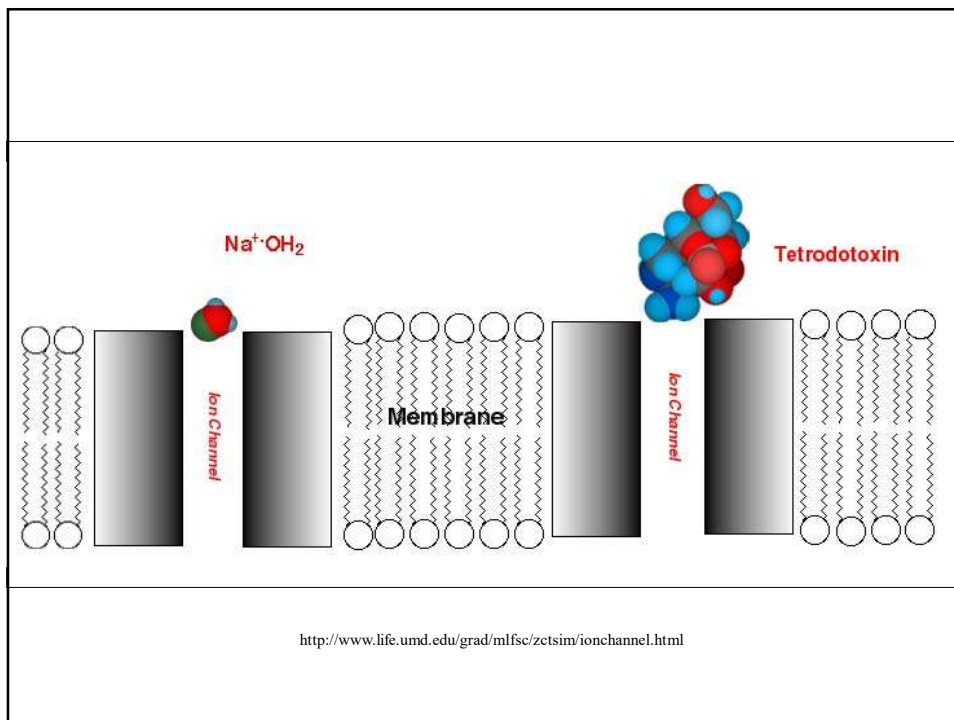


Tetrodotoxin TTX

- Potentní a rychle účinkující
- *Tetraodontiformes*
 - tetraodon pufferfish
 - ovaria, játra, střeva největší obsah
 - kůže jen stopy
 - Japonsko 646 případů mezi 1974 a 1983 (179 smrtelných), současnost 30-100 ročně
- Některé žáby, chobotnice, plži
 - Produkce kolonizující bakterie
- Neobvyklá tricyklická struktura
 - guanidinium toxiny
 - aminoperhydrochinazolin
- Specifická blokáda Na kanálů nervových buněk
 - tetrodotoxin- Na^+ vazebné místo extrémně úzké
 - TTX se chová jako hydratovaný Na^+
 - Vstup do ústí kanálu, vazba na glutamát v peptidu
 - Konformační změny
 - Elektrostatická vazba na otevřený kanál



<https://www.youtube.com/watch?v=dBXhZAcIT8Q>



<http://www.life.umd.edu/grad/mlfsc/zetsim/ionchannel.html>

- Extrémní toxicita TTX
 - Minimum *p.o.* je 30 µg/kg
 - Rozklad v kyselém prostředí žaludku
 - Teplotně stabilní, rozklad v kyselině a zásadách
- Příznaky otravy
 - V minutách až hodinách
 - Chvění a znecitlivění jazyka, rtů a konečků prstů
 - Bolest hlavy, nauzea, zvracení průjem
 - Druhý stupeň
 - Pokračující parestézie
 - Paralýza
 - Neschopnost pohybu
 - Křeče, arytmie, duševní vyšinutost
 - Smrt zástavou dechu do 8 hodin
 - Někdy plně při vědomí těsně před smrtí

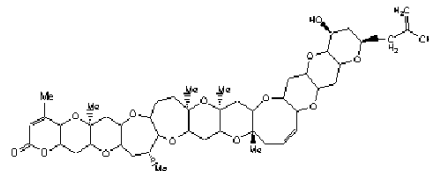


<http://www.youtube.com/watch?v=hBxdsv9THH8>

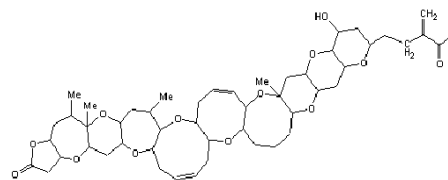
Brevetoxiny

• *Gymnodinium breve* (*Ptychodiscus brevis*)

- Tzv. red tide
 - Masivní úhyn ryb
 - Mexický záliv, Austrálie, pobřeží sev. Ameriky
- Polycyklické ethery
 - Lipofilní
 - 10 a 11 kruhů
 - All-*trans* uspořádání
 - Poměrně stabilní látky (vysoké a nízké pH je rozkládá)
- Mechanismus
 - Depolarizace, otevření napětově řízených Na⁺ kanálů
 - Nekontrolovaný influx Na⁺ do buňky
 - Změna napětí při kterém se kanály otvírají, hyperexcitabilita
- Příznaky:
 - Často zaměňované za otravu ciguatoxiny
 - Brnění tváří, hrdla, prstů
 - Chvění, nauzea, zvracení, průjem, bolest hlavy
 - Mydriáza
 - Zpomalení srdeční frekvence
 - Žádné smrtelné případy



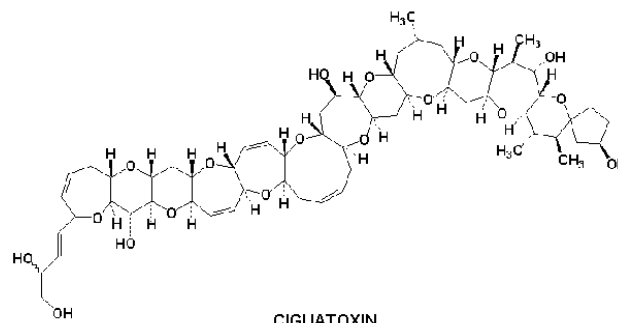
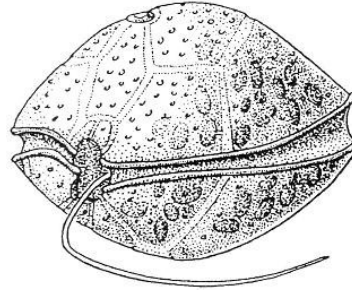
BREVETOXIN-A, a type I brevetoxin



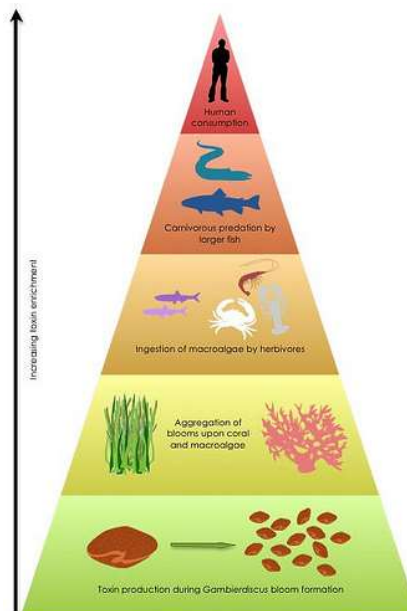
BREVETOXIN-B, a type II brevetoxin

•Ciguatera toxiny

- Směs látek
 - V současnosti 24 příbuzných látek (ciguatoxin, maitotoxin, scaritoxin, okadaiová kyselina)
- Dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*
 - Na korálových útesech
- Nalezeny v pacifických rybách
 - Tropy a subtropy
- Nízkomolekulární lipidové polyethery
- Odolné teplotě
- Stimulace průchodu Na⁺ membránou
- Neurotoxiny
- 4 druhy příznaků
 - Neurologické 7 dní
 - Kardiovaskulární
 - Gastrointestinální 1-2 dny
 - Celkové 1-7 dní



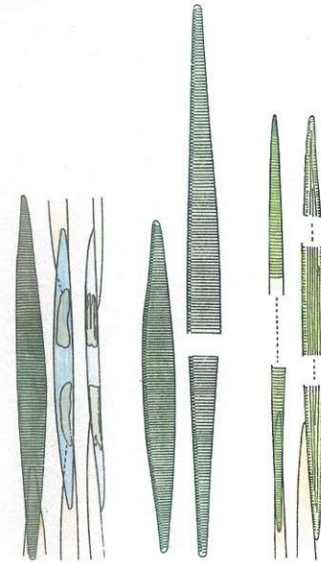
- Nástup otravy:
 - 10 minut až 12 hodin po kontaktu, po požití kontaminovaných ryb až 36 hodin
- Počátek otravy
 - Zvracení, průjem, celková slabost
 - Snížená citlivost k bolestivým podnětům
 - Brnění a pálení prstů
 - Pocit střídání chladu a tepla
- Další stadia
 - Hypotenze, mydriáza, arytmie
 - Křeče, cirkulační kolaps, selhání dechu, smrt
- Možnost přetrvávání příznaků i roky
- Špatná diagnostika od ostatních NSP
- První pomoc
 - Manitol – diureza
 - Kontrola funkcí
 - Žádné antidotum
 - Léčba dlouhodobých příznaků
 - Amitriptilin, gabapentin



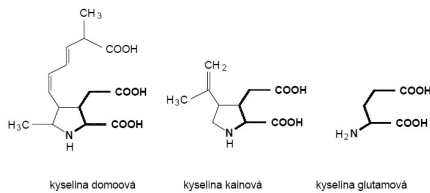
http://www.diffusionradio.com/2014/02/aging_brains_and_ciguatera.html

Domoová kyselina

- *Nitzchia pungens*
- Amnesic shellfish poisoning (ASP)
 - Otrava doprovázená neurologickými poruchami
 - halucinace časoprostorová dezorientace
 - zhoršení krátkodobé paměti
- Příznaky intoxikace
 - Zvracení, žaludeční křeče, průjem, bolesti hlavy
 - ASP
- Kumulace jedu v hepatopankreatu, žlábrách, tzv sifonu mlžů
- Mlži odolní, maso se stává toxickým
- Nový Zéland, pobřeží Kanady, Mexiko
- Red tide (červený příliv)
- Trikarboxylová kyselina
- Derivát prolinu
- Strukturální podobnost s excitačními AMK (kainát, glutamát)
- Mechanismus účinku:
 - Excitační AMK
 - 100krát účinnější než glutamát
 - Rigidita kruhu
 - Vazba na NMDA receptor
 - Ovlivnění Ca kanálů, vstup vápníku do buňky
 - » Stimulace procesů → zničení neuronu
 - Zprostředkování ztráty paměti



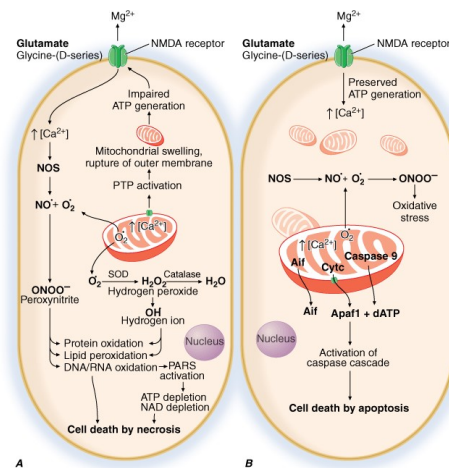
http://www.regione.emilia-romagna.it/laguna/immagine_dettaglio.asp?id_img=1002



Obr. 1. Strukturální podobnost neurotoxini se skupiny excitačních aminokyselin (domoové a kainové) s kyselinou glutamovou přirozeným agonistou NMDA-glutamátových receptorů.

KYSELINA DOMOOVÁ, NEBEZPEČNÝ NEUROTOXIN

Plk. v zál. prof. MUDr. Vratslav HRDINA, CSc.,^{1,2} prof. RNDr. Jiří PATOČKA, DrSc.,
plk. v zál. doc. RNDr. Vladimír MĚRKA, CSc.,³ doc. MUDr. Radomír HRDINA, CSc.



Source: Favdi AG, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition; <http://www.accessmedicine.com>. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

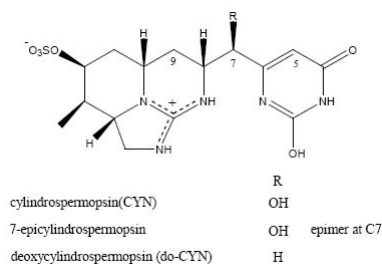
- Dávky:
 - 0,9-1,9 mg/kg GIT potíže
 - 1,9-4,2 mg/kg neurotoxické až smrtící
- Klinické příznaky:
 - dominují neurotoxické symptomy
 - bolest hlavy, závratě, zmatenost, poruchy časové a prostorové orientace,
 - poruchy motorické koordinace, halucinace a ztrátu krátkodobé paměti.
 - gastrointestinální potíže
 - nadměrná sekrece hlenu do dýchacích cest
 - tachykardie, periferní vazodilatace a hypotenze
 - srdeční arytmie a kóma
 - otravu může ukončit náhlá smrt v průběhu 12 až 14 hodin v důsledku paralýzy dýchání.
- Terapie:
 - Antagonisté NMDA
 - Profylaktické podání melatoninu

Hepatotoxiny

- Zástupci látek:
 - Alkaloidní:
 - cylindrospermopsin
 - Proteinové
 - Microcystiny (cyanoginosin) a nodulariny
 - cyklické heptapeptidy
- Zdroje:
 - *Trichodesmium*, *Umezakia*, *Cylindrospermopsis*, *Aphanizomenon*, ***Microcystis***, *Anabaena*, *Planktothrix*, *Nostoc*, *Anabaenopsis*, ***Nodularia***
- Mechanismus účinku:
 - inhibitor proteosyntézy a syntézy glutationu
 - Aktivní inhibitor eukaryotních protein serin/threonin fosfatáz 1 a 2A.
 - Nekontrolovatelná fosforylace cílových proteinů vede k buněčné proliferaci, posttranslační modifikaci proteinů, chybnému přenosu signálů a k buněčné transformaci na nádorový typ buňky.

- **Cylindropermopsin**

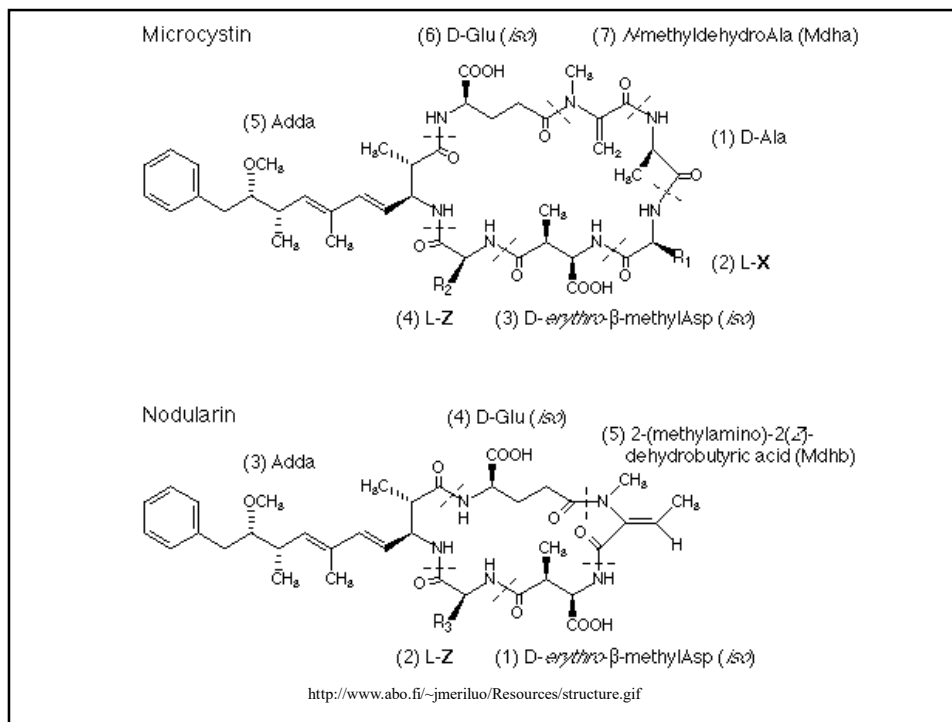
- *Cylindropermopsis raciborskii*, *Umezakia natans*, *Aphanizomenon ovalisporum*
- Alkaloid
 - Tricyklický guanidin přemostěný s hydroxymethyluracilem
 - OH skupina na můstku nutná pro toxicitu
- Nausea, zvracení, průjem, lapavý dech, ulcerace GIT
- Poškození jater
 - Inhibice proteosyntézy, proliferace hladkého endoplasmatického retikula
 - Vazba na DNA/RNA
 - Tuková degenerace
 - Centrilobulární nekróza
- Běžné v tropických vodách, zvláště Austrálie
- Sladkovodní
- Zdravotní problém
 - Kontaminace vody, nutnost úprava
 - Stabilní látka
 - Degradací produkty toxické



- **Mikrocystiny (cyanoginosiny)**

- Sedm AMK
- Známo 50 variant
- **Nodulariny**
 - 5 AMK
 - amino-9-methoxy-10-fenyl-2,6,8 trimethyl deca,4,6 dienoová kyselina (ADDA)
 - esenciální pro farmakologickou aktivitu
 - Mechanismus účinku
 - Hepatotoxicity
 - Inhibitory serin/threonin protein fosfatáz
 - Inhibice defosforylace, vypínače funkce
 - Dobrý průnik do jaterních buněk
 - Vysoká koncentrace, vychytávání spolu se žlučovými kyselinami
 - Ovlivnění reparace cytoskeletálních filament
 - » Kolaps cytoskeletu
 - » Imploze buňky
 - » Buňky sousedící s cévou – průnik krve do tkáně jater, hromadění krve
 - » Zánět, buněčná smrt
 - Symptomy intoxikace
 - Zvracení, nauzea
 - Sinalost, těžké dýchání
 - Selhání jater
 - Smrt
 - Promotory kancerogeneze jater
 - Epidemiologické studie v Číně
 - Brazílie
 - Kontaminace pitné vody
 - Ohrožení lidí i zvířat





Tumor Promoting Factors, genotoxiny a mutageny

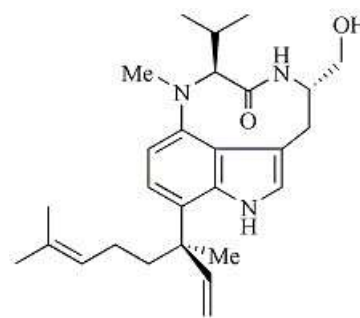
- Zástupci látek:
 - Microcystiny, nodularin
 - Okadaiová kyselina
 - Zdroje:
 - *Microcystis*, *Nodularia*
- Princip účinku:
 - Inhibitor proteinfosfatázy (PP) typ 1, 2A a 3
 - Zvýšená aktivita fosforylace proteinů je způsobena inhibicí proteinfosfatáz
 - Nekontrolovatelná fosforylace cílových proteinů vede k buněčné proliferaci, posttranslační modifikaci proteinů, chybnému přenosu signálů a k buněčné transformaci na nádorový typ buňky.
- Nodularin aktivnější než microcystiny
- Nodularin nejen promoting faktor, může i iniciovat.
 - Menší molekulární hmotnost – větší vstup do hepatocytu
- Promotory kancerogeneze jater
 - Epidemiologické studie v Číně
 - Brazílie

Cytotoxiny

- Zástupci látek:
 - Tubercidin
 - Proteolipidy
 - Makrolidy
 - Amphidinolid B
 - Karibenolid
 - Goniodomin
 - Polycyklické ethery
 - Prymnesiny
- Mechanismus účinku primnetoxinů:
 - Rozklad krevních buněk
 - Cytotoxicita - integrita buněčných membrán
 - Ichtyotoxicita (jen na žábry - obojživelník po metamorfóze není intoxikován, zatím co pulec umírá do 5 min)
- Cytotoxické a cytostatické účinky
 - Biotechnologicky nadějně organismy
 - Čerstvé izoláty z přírodních podmínek vyšší schopnost produkce čisté kmeny

Dermatotoxické látky

- Lyngbytoxiny A, B, C
 - *Lyngbya majuscula*
 - Bentická mořská sinice
- Ebromoaplysiatoxin
 - Aktivátory proteinkinázy C
 - Dermatitidy
 - Puchýřnatění pokožky
 - Tumor promotor



Lyngbyatoxin A

Lipopolysacharidy

- **Mechanismus účinku:**
 - Zvýšená permeabilita kapilár pro bílkoviny, vliv na nespecifickou imunitní odezvu, část komplexu LPS (tzv. O-antigen region) nabízí několik antigenních determinant obsahujících receptorové místo pro lysogenní bakteriofágy.
 - chemickým složením se neliší od buněčné stěny salmonel
 - obtížné předvídat fyziologickou aktivitu jednotlivých izolátů bez provedených testů
- **Příznaky**
 - Puchýřky, nevolnost, zvracení, průjemy

Imunotoxiny a alergeny

- Vodnatá rýma, ekzémy, slzení očí, spasmus bronchů
- Kosmopolitní organismy
 - Žijí všude, identifikovány i domácím prachu
- Vysoký obsah proteinů
- Počet alergiků vzrůstá
 - ?změna alergenů nebo zvýšená citlivost?
 - Přesun od vláknitých ke koloniálním sinicím
 - Narůstající kontaminace stojatých vod

