

Biotoxiny

Ondrej Adamovsky

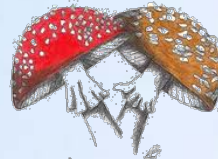
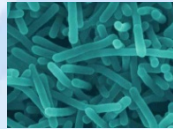
„Rozdělení“ biotoxinů

- Heterogenní skupina látek s různými toxikologickými i chemickými vlastnostmi



V dnešní přednášce :

- toxiny sinic
- bakteriální toxiny
- toxiny plísní
- toxiny hub
- toxiny pavouků a hmyzu
- toxiny obojživelníku
- toxiny plazů



Sinice, toxyne sinic (cyanotoxiny)

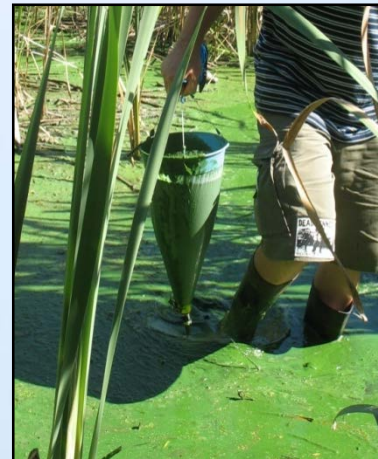


Sinice, toxiny sinic (cynotoxiny)

Brněnská přehrada



Nádrž Nové mlýny



Cyanobacteria world-wide occurrence



Upper Saranac River, USA



Bedetti Lake, Argentina



Lake Mokoan, Australia



Neuse River, USA

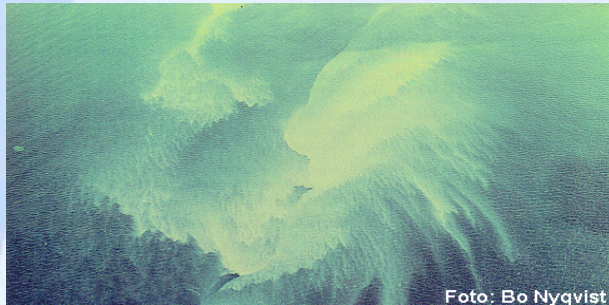


Foto: Bo Nyqvist

Baltic sea, Europe



Lake Bled, Slovenia

Cyanobacterial bloom (Aphanisomenon and Planktothrix sp)



Nové Mlýny, Czech Rep.



Yellow sea, China

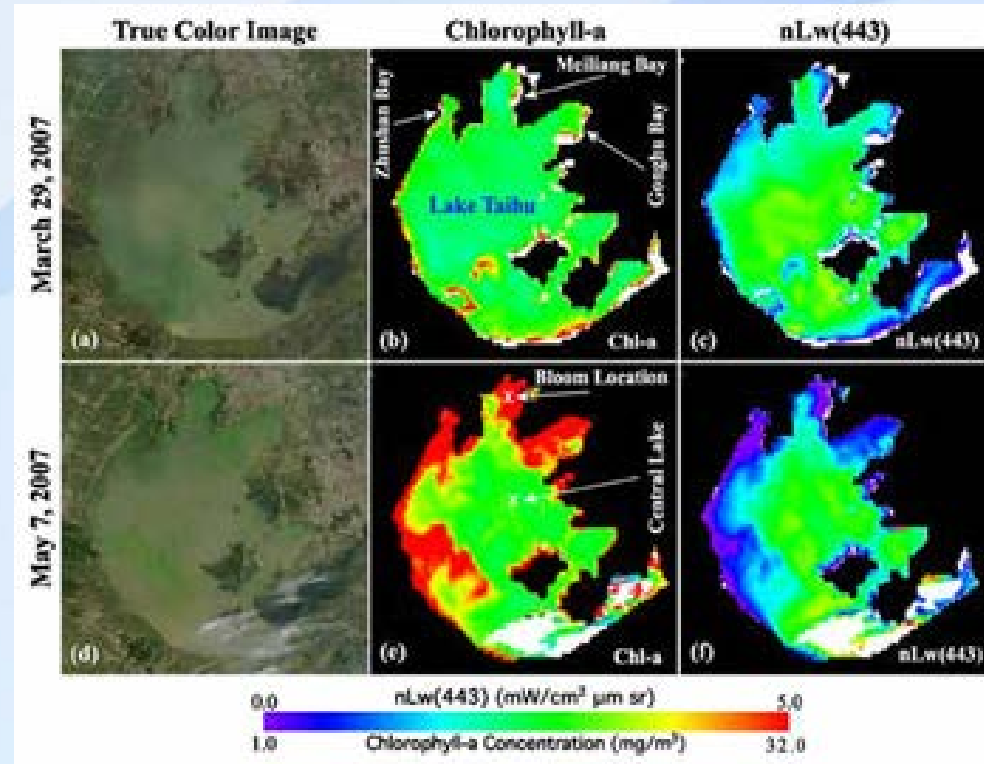


South Africa

Cyanobacterial bloom visible from space



*Cyanobacterial bloom in Lake Erie
(satellite image, Sept. 27 2011)*

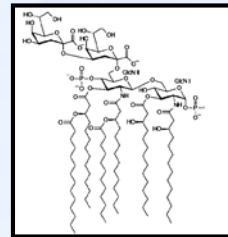
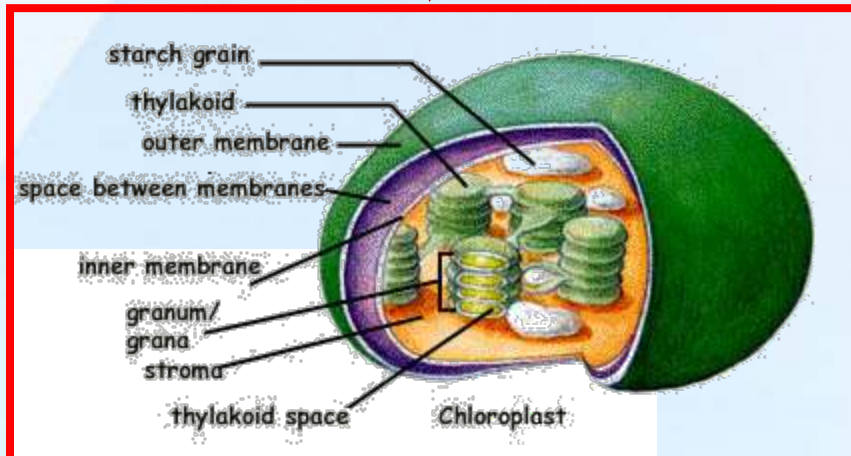
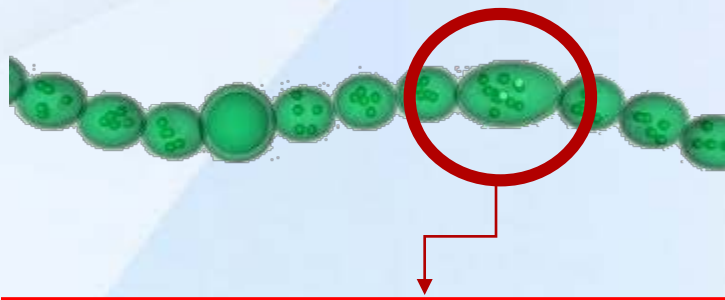


Satellite sensing of harmful algal blooms in Lake Taihu, China.

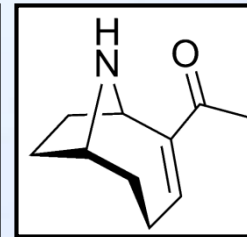
- Increased occurrence of **blooms** could be associated to **climate change** and increased **eutrophication** (↗ nutrient load)
- **Invasive species** and emerging cyanotoxins are further risks under consideration.

Sinice, toxiny sinic (cynotoxiny)

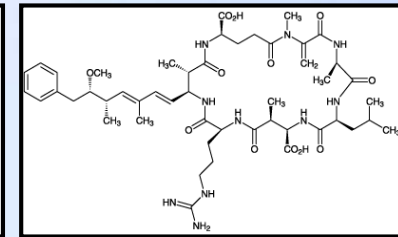
- **fotosyntetizující** gramnegativní eubakterie, prokaryotické organismy (1-10 um)
- objevily se v prekambriu před 3-2,5 miliardami let a **před 2 miliardami let se staly dominující skupinou organismů na Zemi** (stromatolity)
- sinice jsou schopny přežít v nejrůznějších podmínkách (vody, půdy)
- **produkují širokou škálu látek** oligosacharidy, organické kyseliny, peptidy, hormony, enzymy, antibiotika, alkaloidy, polysacharidy, pachy, pachutě



LPS



alkaloidy



peptidy

- 150 rodů, 2000 druhů
- >80 % nádrží v ČR sinice – díky **eutrofizaci** (používání hnojiv, pracích prášků s fosfáty)
- **Celosvětový problém** – pitná voda, rekreace, toxicita, kontaminace potravin
- Výskyt i na Antarktidě !

Toxiny sinic (cyanotoxiny)

- nejvýznamnější (cyanotoxiny) jsou: **microcystiny** a **nodulariny**

anatoxiny

saxitoxiny

cylindrospermopsin

- nejvýznamnější rody produkující cyanotoxiny

(dosud identifikováno cca 50 druhů produkujících tyto látky):

Anabaena (microcystiny, anatoxiny, anatoxin-a(S), saxitoxiny, cylindrospermopsin)

Aphanizomenon (anatoxiny, saxitoxiny, cylindrospermopsin)

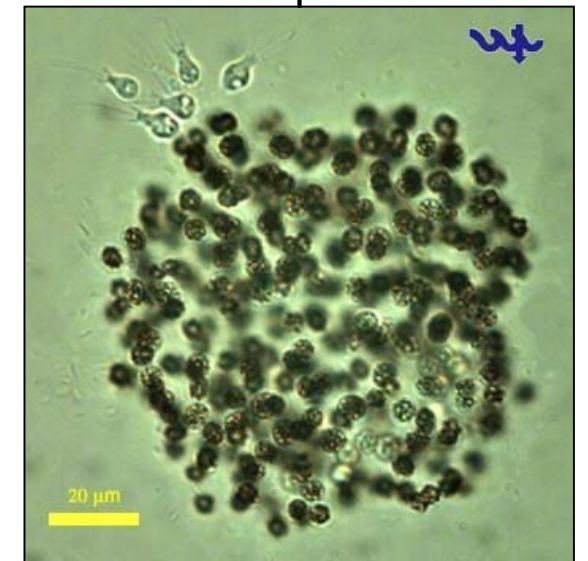
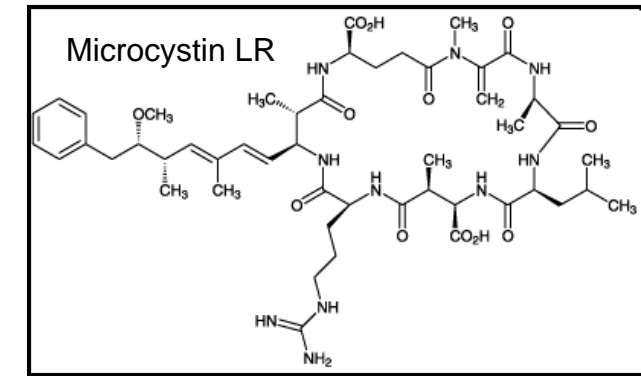
Microcystis*, *Nodularia (microcystiny a nodulariny)

Planktothrix/Oscillatoria (microcystiny, anatoxiny, saxitoxiny)

Cylindrospermopsis (cylindrospermopsin, saxitoxiny)

toxicitu vykazují také sinicové **lipopolysacharidy**

– součást buněčných stěn všech sinic



Microcystis sp

Toxiny sinic = Cyanotoxiny

Hodnoty LD50 různých toxinů v testech na myších. LD50 je střední smrtelná dávka (v $\mu\text{g}/\text{kg}$ živé váhy), tj. množství toxinu, které způsobí smrt poloviny pokusných jedinců. Čím nižší je hodnota LD50, tím vyšší je toxicita látky.

Toxin	Producent	Skupina	LD50 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
aphantoxin (saxitoxin)	<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	sinice	10
anatoxin-a(S)	<i>Anabaena flos-aquae</i>	sinice	20
microcystin-LR	<i>Microcystis aeruginosa</i>	sinice	50
nodularin	<i>Nodularia spumigena</i>	sinice	50
botulin	<i>Clostridium botulinum</i>	bakterie	0,001
tetanový toxin	<i>Clostridium tetani</i>	bakterie	0,002
tetrodotoxin	<i>Tetraodon fahaka</i> aj. (čtverzubec - „fugu“)	ryba	8
akonitin	<i>Aconitum napellus</i> (oměj šalámounek)	vyšší rostlina	100
jed kobry	<i>Naja naja</i> (kobra indická)	plaz	315
jed štíra	<i>Centruroides suffusus</i>	členovec	430
tubokurararin (kurare)	<i>Chondrodendron tomentosum</i>	vyšší rostlina	500
strychnin	<i>Strychnos nux-vomica</i>	vyšší rostlina	980
falloidin	<i>Amanita phalloides</i> (muchomůrka zelená)	houba	2000
aflatoxin	<i>Aspergillus flavus</i>	houba	9500

Microcystiny (MCs)– toxické peptidy sinic

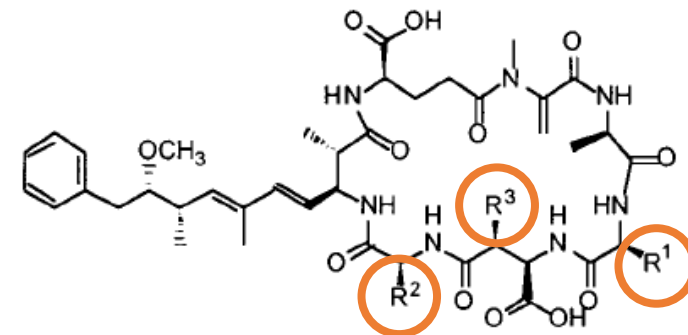
- producenti : *Microcystis*, *Planktothrix*, *Anabaena*, *Anabaenopsis*, *Nostoc*, *Hapalosiphon*
- cyklické heptapeptidy
- syntéza MCs neribozomální cestou
- zřejmě nejrozšířenější cyanotoxiny
- 300 strukturních variant
- relativně stabilní a odolné vůči rozkladu
- **mohou tvořit až 1% suché váhy**

WHO: Tolerovaný denní příjem **0,04 µg/kg těl.váhy člověka**

ČR: vyhláška MZd č. 252/2004 Sb., kterou se stanoví hygienické požadavky na pitnou vodu – limit **1 µg /L**

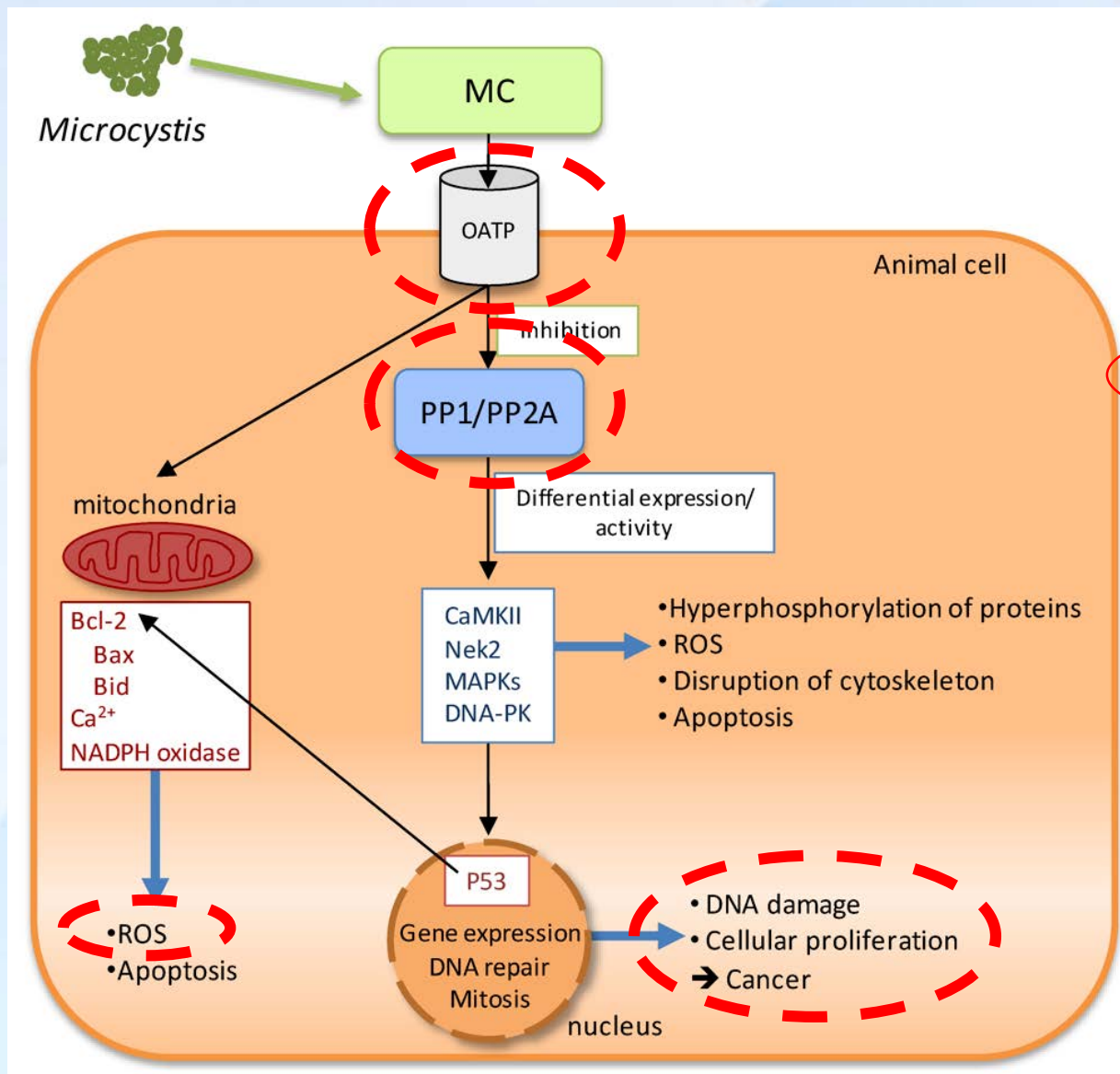
- Primární toxicita: **Hepatotoxicita u obratlovců**
- **inhibice enzymu protein fosfatázy (PP1 a 2A)**
- promotor karcinogeneze (IARC – 2B)
- inhibice ATP-syntázy, indukce oxidativního stresu, genotoxicita, **bioakumulace v organismech (ryby)**

- **PROČ SINICE PRODUKUJÍ MCs??**



	R ¹	R ²	R ³
MC-LR			CH ₃
MC-RR			CH ₃
MC-YR			CH ₃
MC-LF			CH ₃
MC-LW			CH ₃
nMC-LR			H
nMC-RR			H

Microcystins (MCs) – mode of action



Traditional target:
LIVER *In vivo* acute effects:

- Cytotoxicity, hemorrhagy
- Tumor promotion (?)

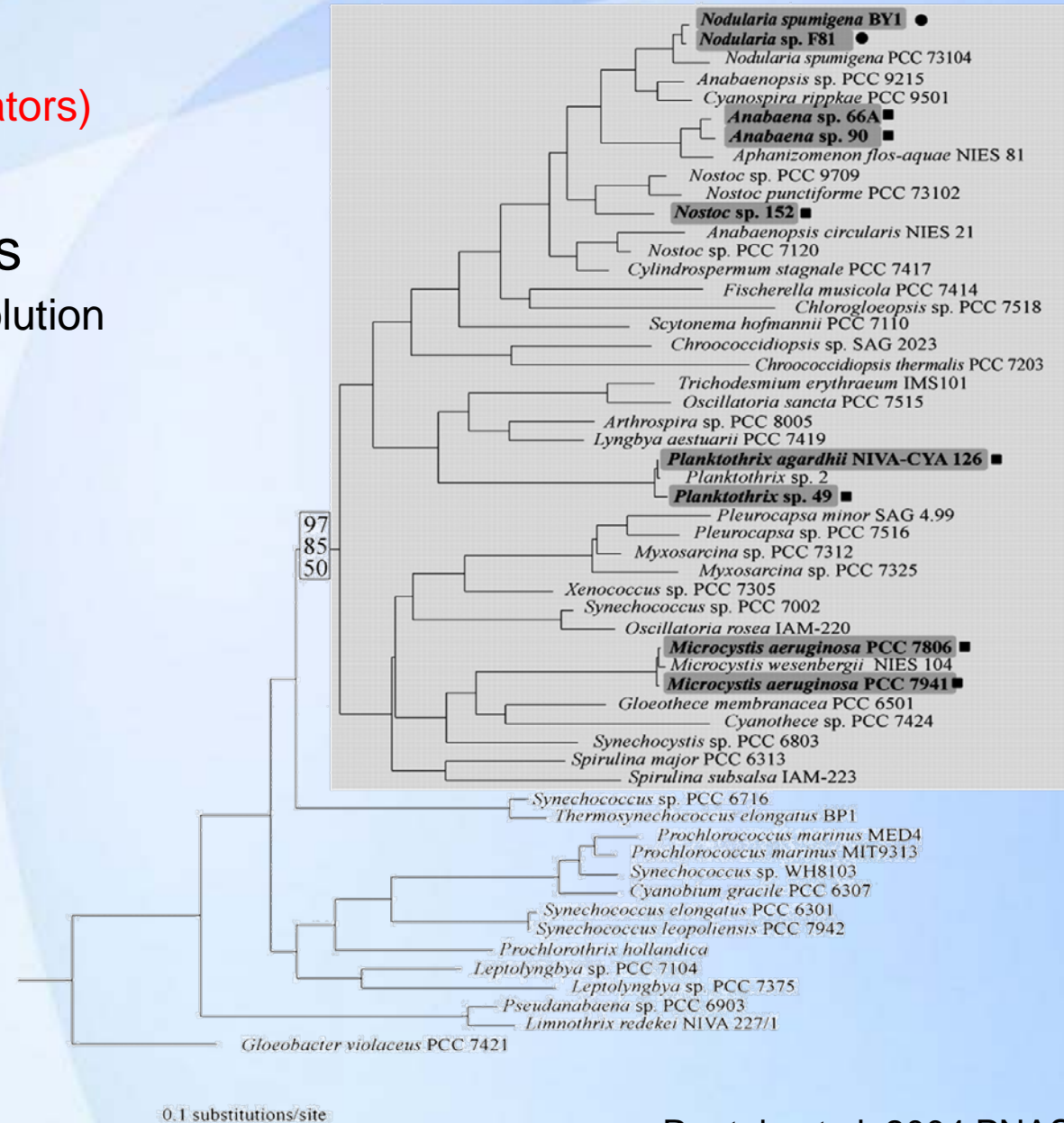
Common *in vitro* models:
 ECx: 20-50 μ M (~ 20-50 mg/L)

?

Chronic effects?
 Low doses?
 Target cells?

Microcystins (MCs) – most common and studied cyanotoxins

- Ancient origin of *mcy* genes
 - Predates occurrence of any metazoans (predators)
- Non-producers developed from producers
 - Sporadic distribution ~ gene losses during evolution



Cyanobacteria – health risks

MICROCYSTINs were found in **human sera** of adults and children

Chen et al. (2009)¹





- 35 fisherman (China)
- blood collected -> clean up step -> LC-MS/MS
- **total MCs 0,045 – 1,83 nM**
- **MC-LR > MC-RR > MC-YR**

Li et al. (2011)²




- 50 children (7–15 years, China)
- blood collected -> clean up step -> ELISA
MC-LR monoclonal antibody (MC8C10)
- **total MCs 0,4 - 1,30 nM MC-LR eq.**

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



 **Chemico-Biological Interactions** 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chembioint

Pitfalls in microcystin extraction and recovery from human blood serum 

Alexandra H. Heussner^{a,1}, Stefan Altaner^{a,1}, Lisa Kamp^b, Fernando Rubio^b, Daniel R. Dietrich^{a,*}

^a Human and Environmental Toxicology, University of Konstanz, Universitätsstraße 10, 78457 Konstanz, Germany
^b Abraxis LLC, 54 Steamwhistle Drive, Warminster, PA 18974, USA

 **ELSEVIER** 

Toxicol 39 (2001) 589–594 www.elsevier.com/locate/toxicol

Short Communication

Losses of the cyanobacterial toxin microcystin-LR from aqueous solution by adsorption during laboratory manipulations

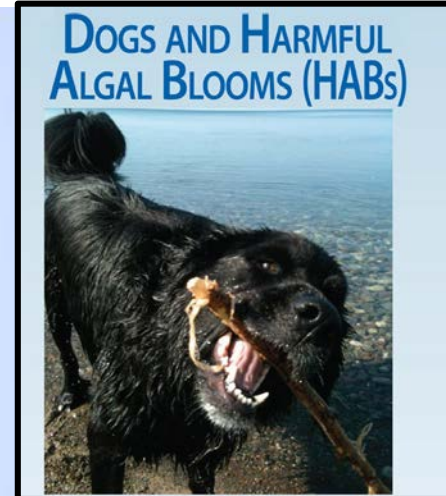
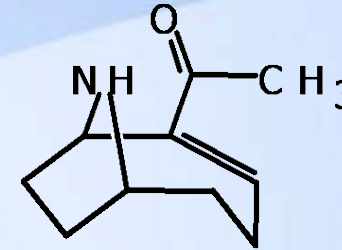
P. Hyenstrand, J.S. Metcalf, K.A. Beattie, G.A. Codd*

Department of Biological Sciences, University of Dundee, Dundee, DD1 4HN, UK

Received 6 March 2000; accepted 27 April 2000

Cyanobacterial toxic ALKALOIDS - Anatoxin

- **NEUROTOXIC !**
- Produced by similar pathways as other toxins
 - *Oscillatoria, Anabaena, Aphanizomenon*
- **Very Fast Death Factor**
 - **acetylcholine mimic** → nicotinic receptors: CNS & muscle
 - not degraded by AcCholE → **acute respiratory paralysis**
- Less information available in general ...
- Chemically non-stable, problematic chemical analysis
- **Case study** – multiple dog deaths, swimming in lake Ontario (DOI: [10.1177/104063870802000119](https://doi.org/10.1177/104063870802000119))
- **What about wildlife?!**



CAUTION

TOXIC ALGAE MAY BE PRESENT
Lake may be unsafe for people and pets


Until further notice:

- **Do not swim or water ski in areas of scum.**
No nade o practique el esquí acuático en áreas con espuma o verdin.
- **Do not drink lake water.**
No tome el agua del lago.
- **Keep pets and livestock away.**
Mantenga alejados las mascotas y el ganado.
- **Clean fish well and discard guts.**
Limpie bien el pescado y deseche las tripas.
- **Avoid areas of scum when boating.**
Evite las áreas con espuma o verdin cuando ande en lancha.

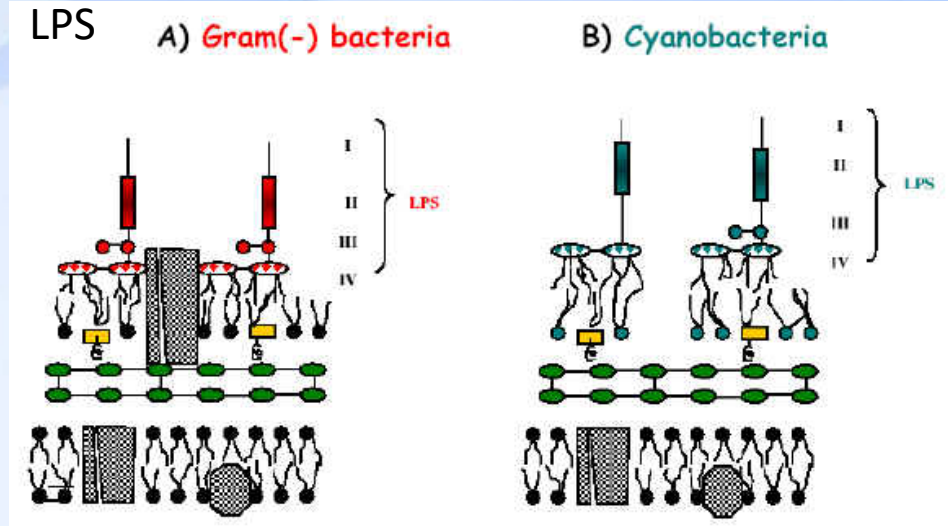
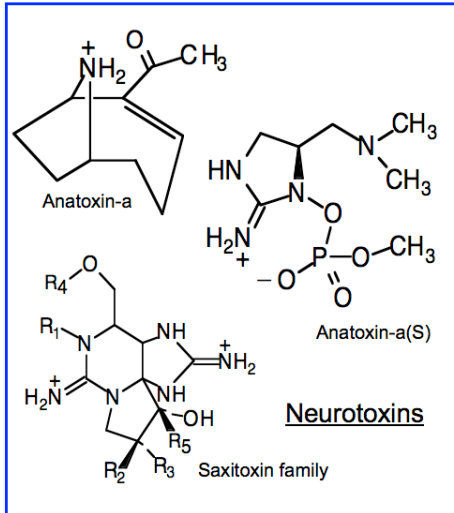
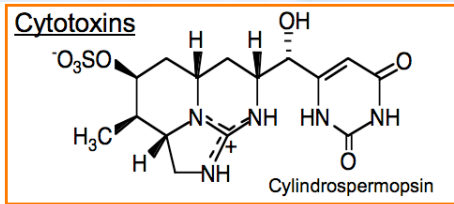
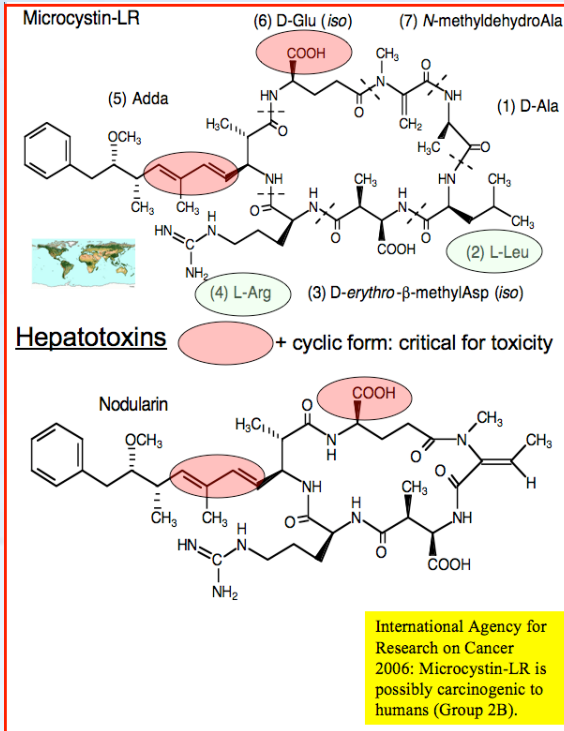
Call your doctor or veterinarian if you or your animals have sudden or unexplained sickness or signs of poisoning.

Report new algae blooms to Department of Ecology: _____ Call your local health department: _____

For more information: www.doh.wa.gov/ehp/algae/
www.ecy.wa.gov/programs/wq/plants/algae/index.html



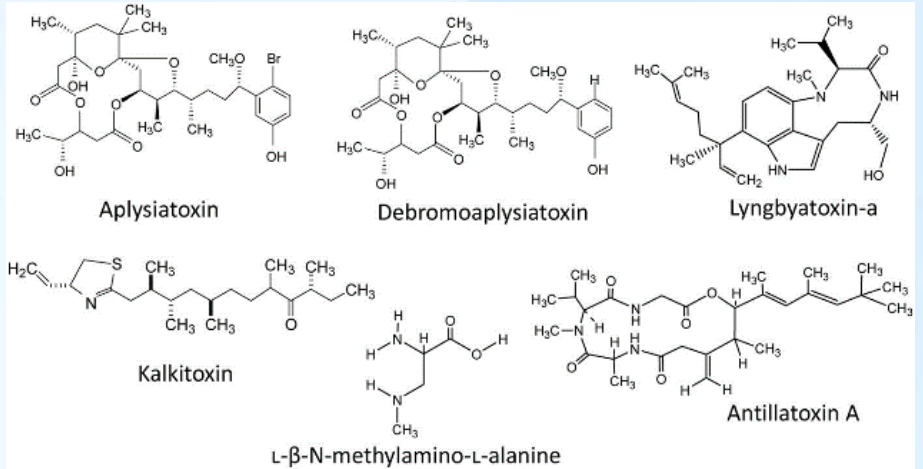
Known cyanobacterial toxins



<http://www.dbsm.unisubria.it/bioapp/cyanolps.htm>

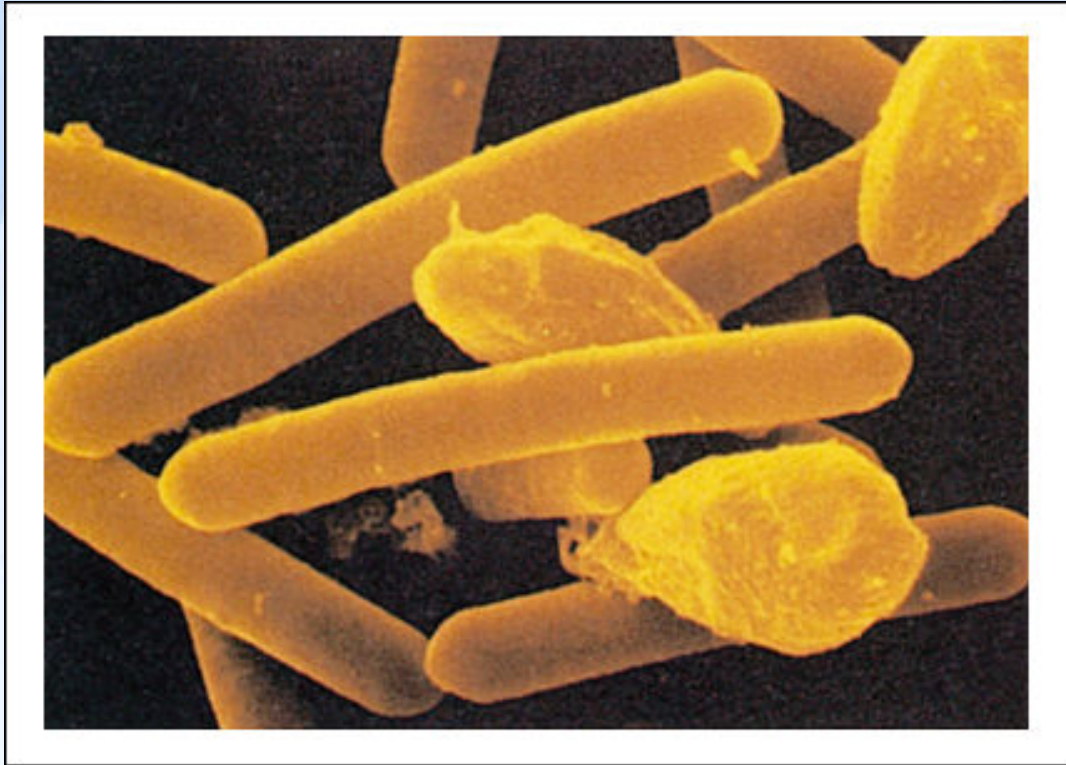
<http://users.abo.fi/jussi.meriluoto/>

Always mixture of toxins !



<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01254>

Bakteriální toxiny



Rozdělení bakteriálních toxinů

- *Částečně probráno v předchozí přednášce Toxikologie potravin*
- bakterie: rozšířené **celosvětově** (symbiotické, patogenní)
- bakteriální toxiny lze rozdělit z mnoha různých hledisek (taxonomicky, chemicky, účinky..)

Např. **Taxonomicky**; krátký zestručněný přehled:

Gramnegativní bakterie (G-)

U všech je přítomen **lipopolysacharid** (LPS). Další významné toxiny jsou produkovány zejména u těchto zástupců:

Čeď Enterobacteriaceae

fakultativně anaerobní tyčky (Vibrio cholerae, Escherichia coli, Shigella sp.)
cholera toxin, HLT, shigatoxin, HlyA, CNTs, IcsA, aerolysin, enterotoxiny

Čeď Pseudomonadaceae

aerobní tyčky, rod Pseudomonas
exotoxin A, S

Zástupci rodu Bordetella (způsobující dávivý kašel)

pertussis toxin, adenylátcyklázový toxin

Rozdělení bakteriálních toxinů

Grampozitivní bakterie (G+)

G+ tyčky

rod Clostridium

botulotoxiny, tetanotoxin, hemolysiny, cytoskeletární toxiny, enterotoxiny

rod Corynebacterium (způsobují záškrt)

difterický toxin

rod Bacillus

LeTx, poriny, antibiotika + ionofory, enterotoxiny

G+ koky

rod Staphylococcus

alfa a delta toxin, superantigeny, leukocidiny a gamma-lysiny

rod Streptococcus

superantigeny, streptolysin O

Aktinomycety

producenti řady farmakologicky významných látek - antibiotik, cytostatik

Spirily

od G+ a G- taxonomicky odlišená skupina

zástupcem produkujícím bakteriální toxiny je *Helicobacter pylori*

Rozdělení bakteriálních toxinů

Podle mechanismu účinku:

1) **První skupina atakuje cytoplazmatickou membránu**, **narušuje** její ochrannou funkci a **semipermeabilitu** a může vést k lyze buňky. Tím samotná bakterie získává zdroj potravy, nebo (pokud jde o buňky ochranných epitelů) se jí otevírá vstup do organismu.

2) **Další skupina jsou lytické bakteriální enzymy** (proteázy - specificky např. kolagenáza, elastáza apod.), které sice nejsou označovány za "toxiny", ale toxicky působí: **umožňují rozpouštění pevných mezibuněčných spojení** a degradaci tkání na jednotlivé buňky. Tím je usnadněn vstup a život bakterií uvnitř organismu. Mezi nejznámější takové enzymy patří lytické enzymy některých kmenů rodu Clostridium (C. perfringens, C. histolyticum), způsobujících plynaté sněti.

3) Poslední skupina toxinů účinkuje **uvnitř cytoplazmy**. Známých mechanismů je celá řada (**inhibice proteosyntézy**, interference s regulačními mechanismy buňky, toxicita pro cytoskelet).

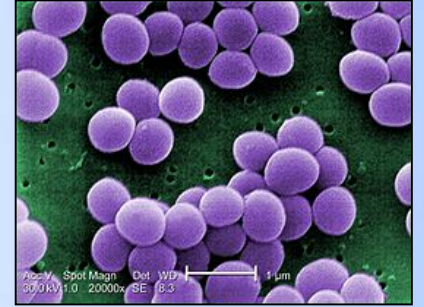
Další rozdělení:

Bakteriální toxiny lze dále rozdělit na metabolity vázané na povrch nebo cytoplazmu bakteriální stěny (**endotoxiny** – **např. LPS**), extracelulární metabolity (**exotoxiny**).

Bateriální toxiny

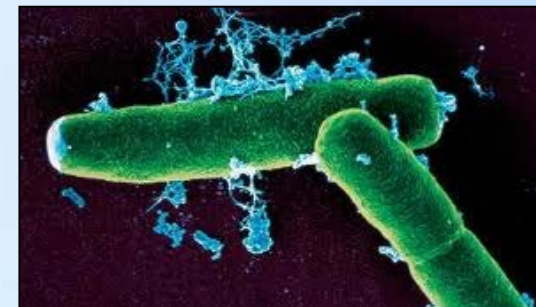
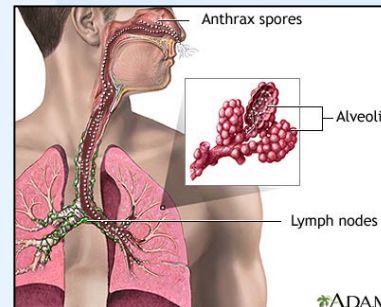
Staphylococcus aureus

- **superantigenní vlastnost** - schopnost **přímo interagovat s receptory buněk imunitního systému** (lymfocytů) při extrémně nízkých koncentracích -> extrémní imunitní odpověď bez nutné přítomnosti antigenu



Letální faktor anthraxu (*Bacillus anthracis*) - anthrax (sněť)

- Komplex toxinů anthraxu (LeTx) je tvořen třemi proteiny: **protektivní antigen (PA)**, **letální faktor (LF)** a **anthrax edema faktor (EF)**.
- **Aktivita** toxinu LF se projevuje pouze **v makrofázích** -> neřízená syntéza cytokinů a **nadprodukce kyslíkových radikálů** -> LF vyvolává extrémní reakci přičemž produkty makrofágů **likvidují** nikoliv bakterie, ale **okolní tkáň vlastního organismu**
-> silný šok, smrt
- Plicní, kožní, střevní anthrax
- Biologická zbraň – použita japonskou armádou
- **Sverdlovský incident** – únik spor z výroby zraní (SSSR) – 66 úmrtí lidí



Enterotoxiny

- produkty různých bakterií napříč taxonomickým rozlišením
- přičemž společnou vlastností enterotoxinů je **schopnost vyvolávat poškození zažívacího traktu**, které se obvykle nejdříve projevuje jako **průjmy**
- **Např. zástupci čeledi Enterobacteriaceae (gramnegativní tyčky) – ve střevě obratlovců**
- chemicky různorodou skupinou, u mnohých patogenních kmenů doposud nebyl objasněn mechanismus, kterým příslušný toxin působí.
- **porušením iontové rovnováhy (silná exkrece chloridových iontů z buňky a inhibice absorpce iontů sodíku)**. Do lumen střeva potom díky zvýšené koncentraci chloridových a sodných iontů difunduje **voda z tkání a dochází k průjmům**.

- **cholera toxin (CT)** produkovaný kmeny *Vibrio cholerae* – **znečištěná pitná voda**

- léčba solnoglukózní roztok

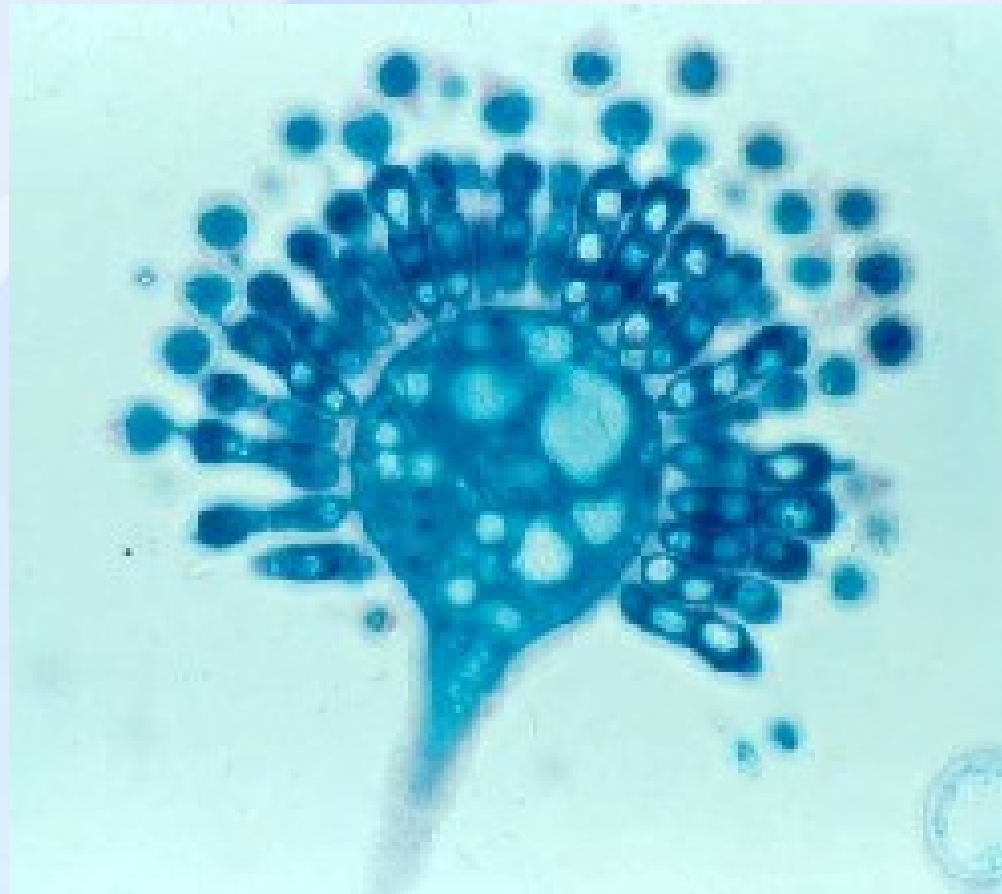
Výskyt cholery ve světě →



Rozšířený přehled problematiky bakteriálních toxinů

- Toxiny dávivého kašle (*Bordetella* sp.)
- **TOXINY INHIBUJÍCÍ PROTEOSYNTÉZU**
 - Exotoxin A a Exotoxin S (*Pseudomonas aeruginosa*)
 - Difterický toxin (*Corynebacterium diphtheriae*)
 - Shiga toxin (*Shigella dysenteriae* serotype I, *Escherichia coli*)
- **MEMBRÁNOVÉ TOXINY**
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Streptococcus pyogenes*
 - Aerolysin (*Aeromonas hydrophila*)
- **METABOLITY TOXICKÉ PRO CYTOSKELET**
 - Toxiny produkované kmeny rodu *Clostridium*
 - Cytotoxické nekrotizující faktory (CNTs, *Escherichia coli*)
 - ActA (*Listeria monocytogenes*)
 - IcsA (*Shigella flexneri*)
 - Zonula occludens toxin (*Vibrio cholerae*)
- **TOXINY OVLIVŇUJÍCÍ TRANSMEMBRÁNOVÉ TRANSPORTY**
- **NÍZKOMOLEKULÁRNÍ BAKTERIÁLNÍ TOXINY**

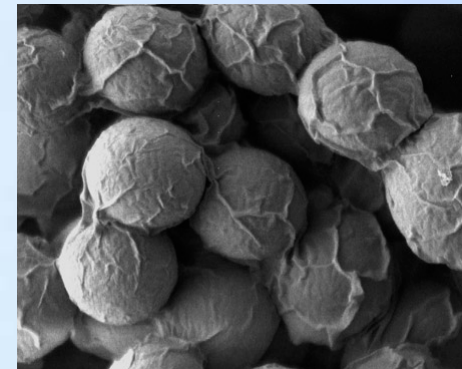
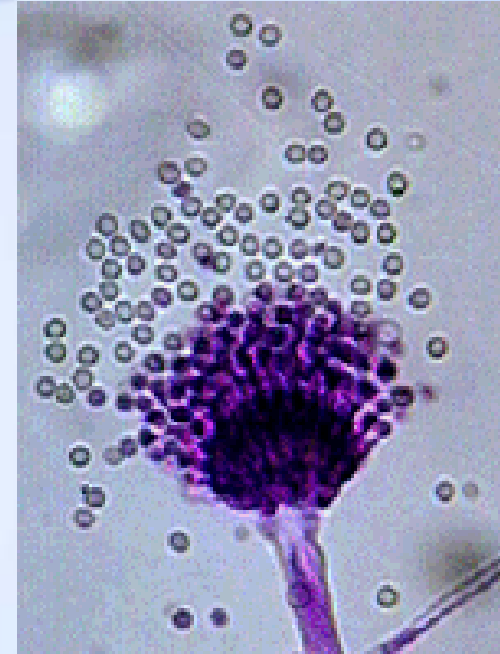
Toxiny plísni



Mykotoxiny - toxiny produkované plísněmi

- Problematika částečně probrána v Toxikologii potravin

- malé molekuly – nízká MW
- substrát s vysokým obsahem vody + vysoká teplota
 - zemědělské plodiny – patogenní a saprobické (žijící na mrtvé biomase) houby
 - píce - patogenní houby a endofyti (endosymbioti)
 - potraviny nejčastěji kontaminovány v průběhu skladování, mykotoxiny prakticky nelze odstranit tepelnou úpravou



Toxické účinky mykotoxinů

- popsány akutní i **chronické otravy hospodářských zvířat i lidí**
- **několik mykotoxinů patří mezi prokázané karcinogeny** (viz. Předchozí přednášky)
- akutní otravy lidí často spojeny s konzumací kontaminované potravy
- široké spektrum účinků – např: imunosupresivní, teratogenní, karcinogenní, estrogenní apod..
- chronické obtíže často spojeny s nadechováním spor



Významné mykotoxiny a jejich producenti

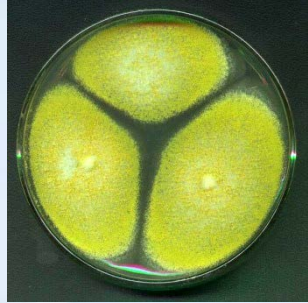
MYKOTOXIN	PRODUCENTI
Aflatoxiny	<i>Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus, Aspergillus nomius, Aspergillus argentinicus</i>
Deoxynivalenol	<i>Fusarium graminearum, Fusarium culmorum, Fusarium poae</i>
Fumonisin B₁	<i>Fusarium proliferatum, Fusarium moniliforme aj.</i>
Ochratoxin A	<i>Penicillium verrucosum, Aspergillus ochraceus aj.</i>
Patulin	<i>Penicillium expansum, Byssochlamys spp. aj.</i>
Sterigmatocystin	<i>Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus, Aspergillus nomius, Aspergillus versicolor aj.</i>
Zearalenon	<i>Fusarium graminearum, Fusarium. culmorum, aj.</i>

Poškození buňky vybranými mykotoxiny a následná kaskáda vedoucí k buněčné smrti/apoptóze

MYKOTOXIN	INICIÁLNÍ POŠKOZENÍ	KASKÁDA BIOCHEMICKÉHO POŠKOZENÍ BUŇKY			
Aflatoxin	Metabolická aktivace	modifikace DNA	deregulace buňky		buněčná smrt
Beauvericin	K ⁺ ionofor	pokles K ⁺	deregulace buňky		buněčná smrt/ apoptóza
Citrinin	Pokles selektivní permeability membrán		deregulace buňky		buněčná smrt
Fumonisy	Poškození sfinganin N-acetyltransferázy	rozvrat metabolismu tuků	deregulace buňky		buněčná smrt
Moniliformin	Dekarboxylace pyruvátu a α -ketoglutarátu	Pokles řízení dýchání	deregulace buňky		buněčná smrt
Ochratoxin A	Rozvrat metabolismu fenyloalaninu	Redukce fosfoenolpyruvát karboxykinázy v cytosolu	redukce glukoneogeneze		buněčná smrt
Patulin	Neproteinová sulfhydrylová deplece	Změněná permeabilita iontů	oxidativní stres		buněčná smrt
Zearalenon	Poškození receptorů estrogenů	estrogenní odpověď	rozvrat hormonální regulace		

Významné vláknité mikromycety v potravinových surovinách

Aspergillus flavus, významný producent aflatoxinů izolovaný z podzemnice olejné horší jakosti



Penicillium verrucosum - významný producent ochratoxinu A izolovaný z ječmene



Penicillium expansum, významný producent patulinu izolovaný z nahnílého jablka



Toxiny hub



Mykotoxiny

- toxické látky makroskopických hub bílkovinné i nebílkovinné povahy, toxické pro člověka.
- jsou původcem alimentárních otrav při konzumaci jedovatých hub.
- k intoxikacím dochází ve většině případů v důsledku jejich záměny za jedlé houby.
- akutní toxicita některých houbových jedů je vysoká a způsobují i smrtelné intoxikace.
- **naší nejnebezpečnější houbou je muchomůrka hlízovitá (zelená)**



TOXICKÉ LÁTKY MAKROMYCET

Hepatonefrotoxický syndrom

- x Muchomůrka zelená, muchomůrka jízlivá (faloidní otrava)
- x Ucháč obecný

Nefrotoxický syndrom

- x Pavučinec plyšový (orelainová otrava)

Muskarinový syndrom

- x jedovaté strmělky a vláknice

Gastroenterodyspeptický syndrom

Žaludeční dyspeptické syndromy

- x Hřib satan
- x Žampion zápašný, žampion perličkový

Žaludečně-střevní dyspeptické syndromy

- x Pestřec obecný
- x jedovaté holubinky a ryzce
- x Závojenka olovová, závojenka vmáčklá, závojenka jarní, čirůvka tygrovaná

Střevní dyspeptické syndromy

- x Kuřátka sličná

Antabusový (disulfiranový) syndrom

- x Hnojník inkoustový

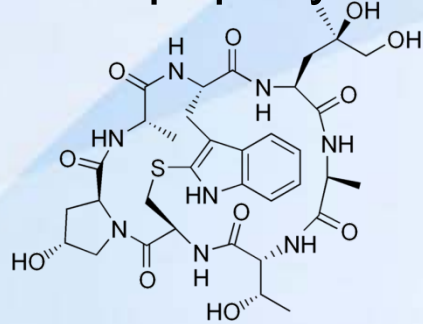
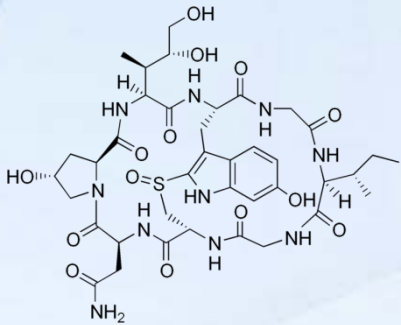
Halucinogenní syndrom

- x Muchomůrka červená
- x Muchomůrka tygrovaná
- x psilocybinové houby (lysohlávký, kropenatce)

Muchomůrky (*Amanita*)

- Mochomůrka hlízovitá (zelená)

Amanitiny a faloidiny - cyklické peptidy



- **Vstřebávání v tenkém střevě -> faloidin má afinitu k játrům, amanitin k tubulům ledvin**

- **Faloidin** - proniká do nitra hepatocytu, kde se navazuje na nitrobuněčné membrány, především endoplasmatické retikulum, degraduje cytoplasmu a působí vznik autolytických vakuol, tak dojde k **narušení funkcí a následnému odumření hepatocytu.**

- LD₅₀ myš: faloidin 2-5 mg/kg, amanitin 0,3-0,4 mg/kg. Smrtelná otrava 50 g houby, přičemž jedna plodnice váží v průměru mezi 30 až 40 g.

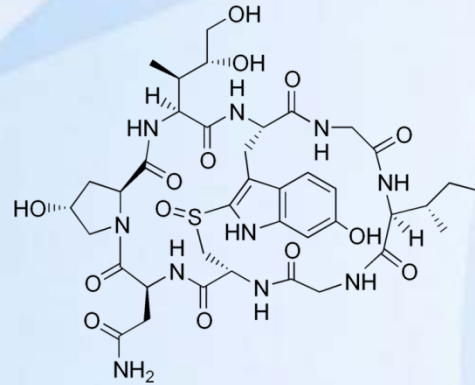


Muchomůrka zelená

Toxické látky- amatoxiny, falotoxiny a falolyziny

Amatoxiny

- α , β , γ - amanitin
- LD₅₀ (člověk) = 0,3 mg/kg



- hepatotoxické, enterohepatální cirkulace
- nefrotoxické

} orgánová úroveň

- **inhibice RNA - polymerázy II a III**

molekulární - buněčná
úroveň

Muchomůrka zelená



Klinický obraz otravy (symptomy)

Počáteční latentní fáze

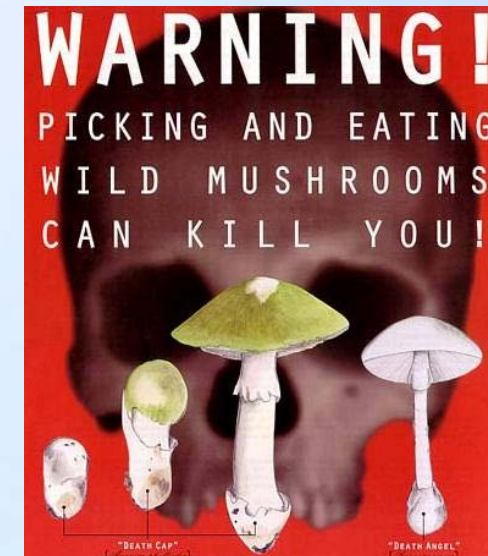
- 6 - 12 h, bez symptomů

Gastrointestinální fáze

- +12 - 24 h
- krvavé průjmy, silné zvracení, bolest břicha - křeče

Druhá latentní fáze

- + 36 - 48 h
- ústup klinických projevů, pozorovatelné změny v biochemii



Halucinogenní houby

Muchomůrka červená
Amanita muscaria



www.shutterstock.com · 78859171

Lysohlávky
Psilocybe



Muchomůrka červená

1. **bazické sloučeniny:** cholin, acetylcholin, **muskarin a muskaridin** (nejúčinnější muskarin)
2. hlavními toxickými látkami těchto hub : **heterocyklické sloučeniny, kyselina ibotenová** - hlavní účinná látka, nestálá a přechází v **muscimol**.

Obě tyto látky působí jako falešné neurotransmitery. Další obsahovou látkou je derivát oxazolu muskazon. **Tyto sloučeniny působí selektivně v CNS.**

Exkrece **kyseliny ibotenové** močí je rychlá, většina je vyloučena v nezměněné formě do 90 minut od konzumace. Je zajímavé, že vrchol intoxikace nastává až po vyloučení většiny kyseliny ibotenové z organismu. Muscimol se vyloučí močí asi za 6 hodin.



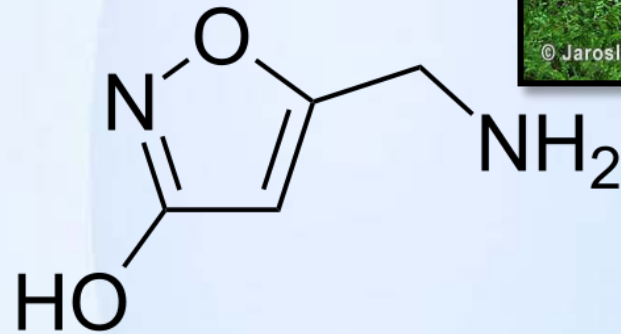
-Smrtelné otravy ojediněle

-Bezpriznakové období trvá 0,5 - 3 hodiny. Muskarin, silně dráždící parasymptické nervstvo, se u otrav touto houbou uplatňuje málo, pouze na začátku otravy - slinění, slzení, bolesti břicha, zvracení. Především se zde uplatňuje kyselina ibotenová a muscimol s výraznými **psychotropními účinky**. **Otrava těmito houbami končí smrtelně asi v 5% případů**

Muchomůrka červená - muscimol

Muscimol

- Hlavní psychoaktivní alkaloid v mochromůrkách projevující sedativně-hypnotický efekt
- vznik dekarboxilací kys. Ibotemové
- agonista receptoru GABA_A, který reaguje na inhibiční neurotransmiter GABA v mozku



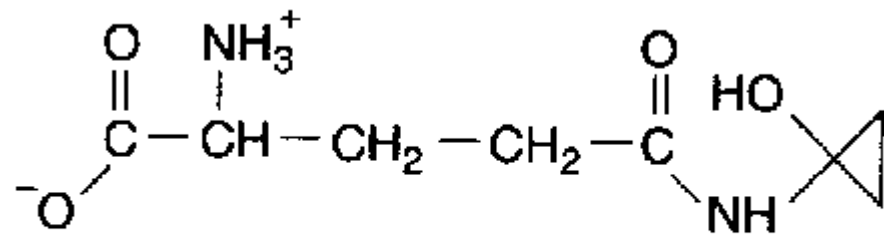
Stav podobný alkoholové intoxikaci, sluchové a zrakové halucinace (zvětšování/zvětšování objektů)..atd

Hnojník inkoustový (*Coprinus atramentarius*)

- **toxická látka - koprin**
- biotransformace na 1-aminocyklopropanol
- **inhibice enzymu aldehyd dehydrogenázy**
- účinky koprinu 48h po požití houby
- symptomy 10 min po požití alkoholu (léčba alkoholismu)
- toxický účinek acetaldehydu



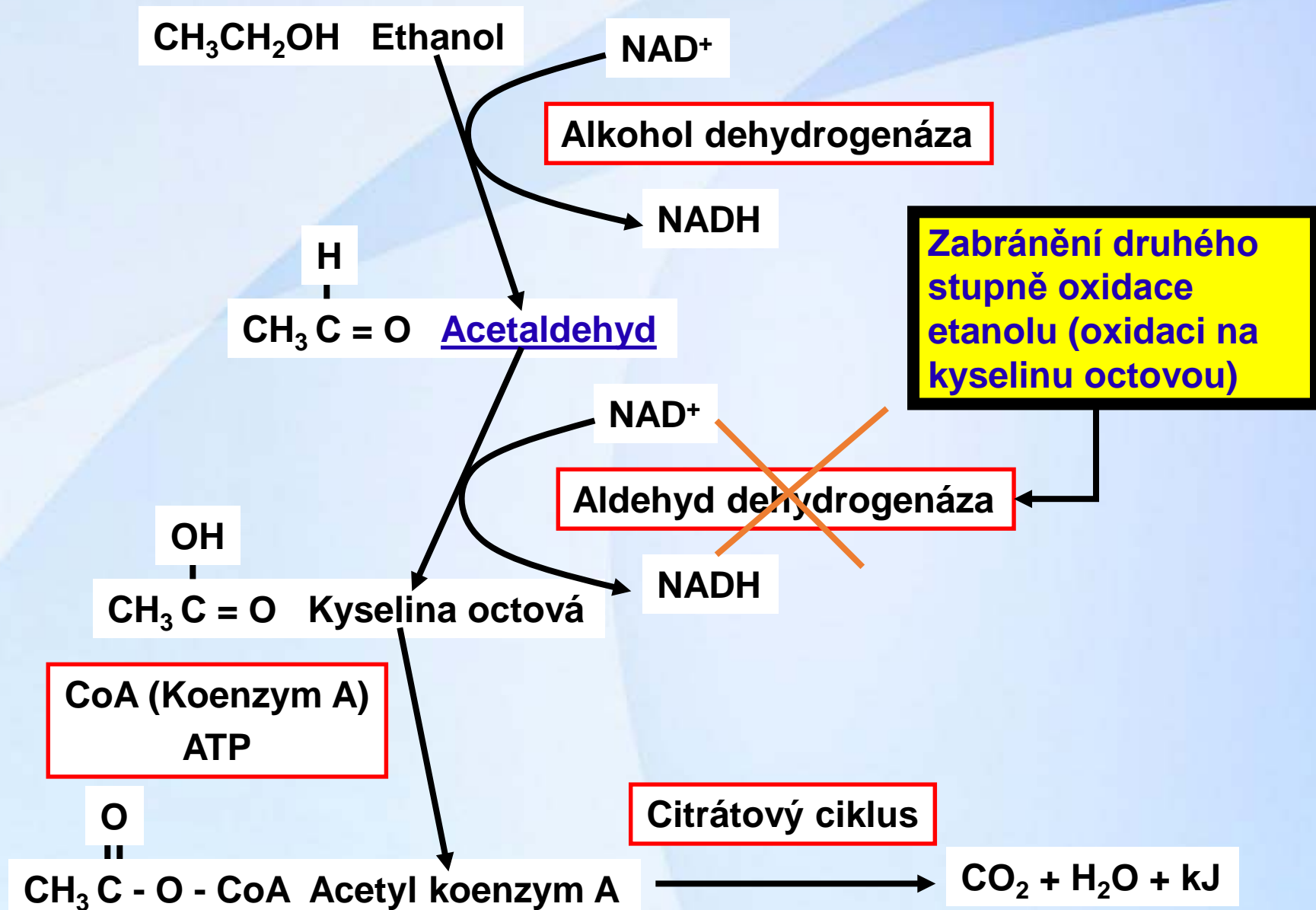
Symptomy: kovová příchuť v ústech, zarudnutí v obličeji, třes, zvracení a průjemy



Coprine



Hnojník – narušení metabolismu ethanolu



Toxiny pavouků a hmyzu



Úvod: Živočichové produkující toxické látky

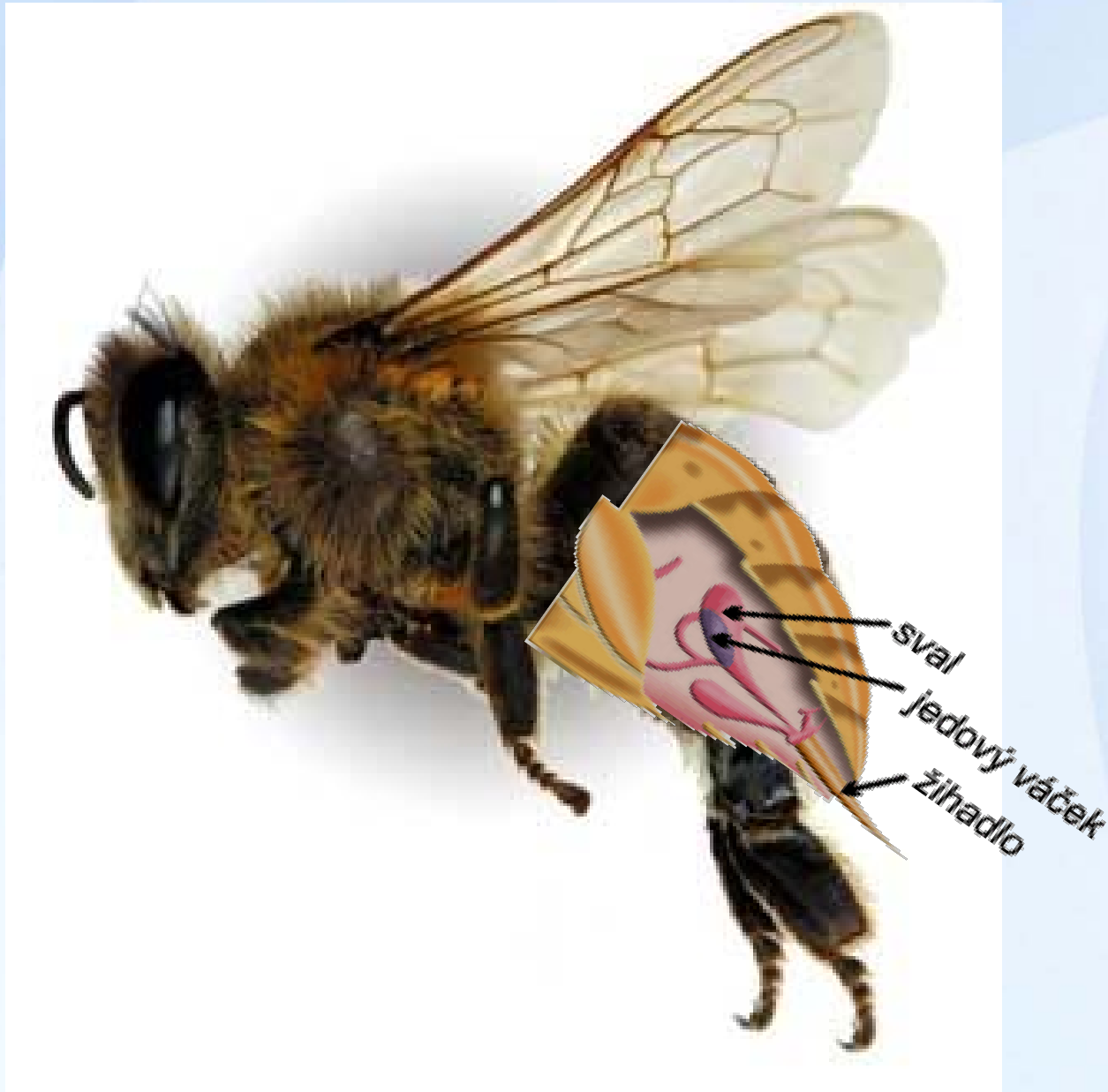
Žahavci
Polypovci
Medúzovci
Korálnatci
Ostnokožci
Hvězdice
Ježovky
Sumýši



Plži
Mlži
Korýši
Paryby
Ryby
Hadi
Hmyz
Pavouci
Škorpióni
Obojživelníci



Včela medonosná (*Apis mellifera* L.)



- blanokřídlý hmyz
- druh vznikl před 10'000 lety
- Nezastupitelné místo pro člověka

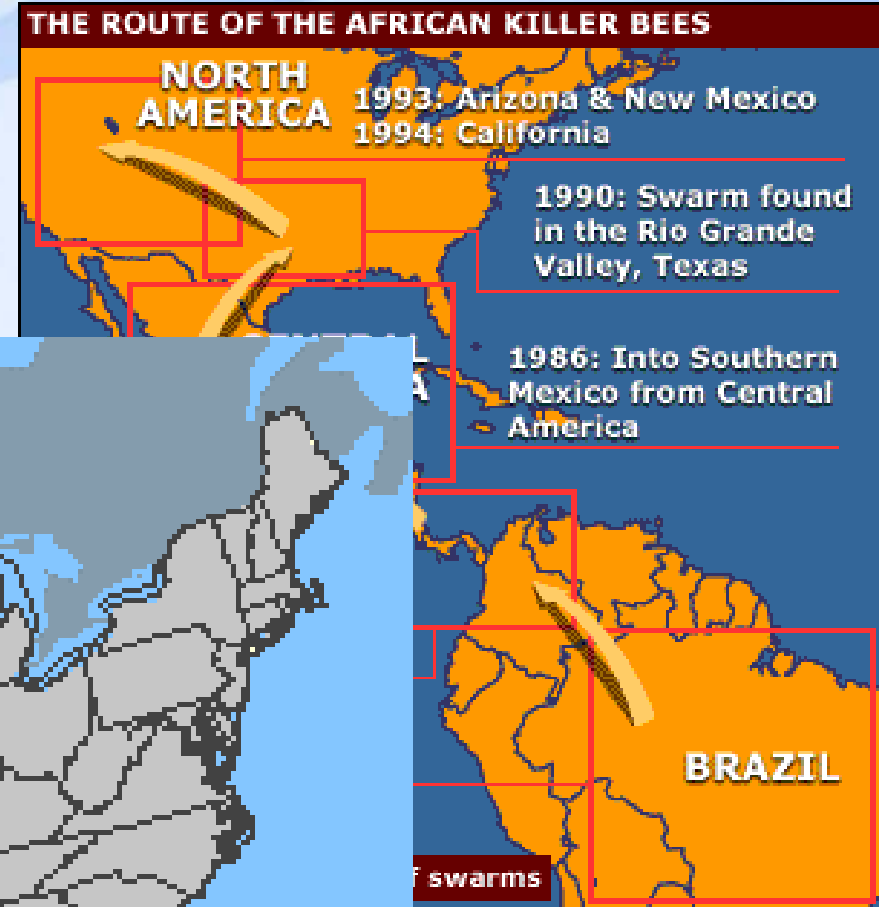
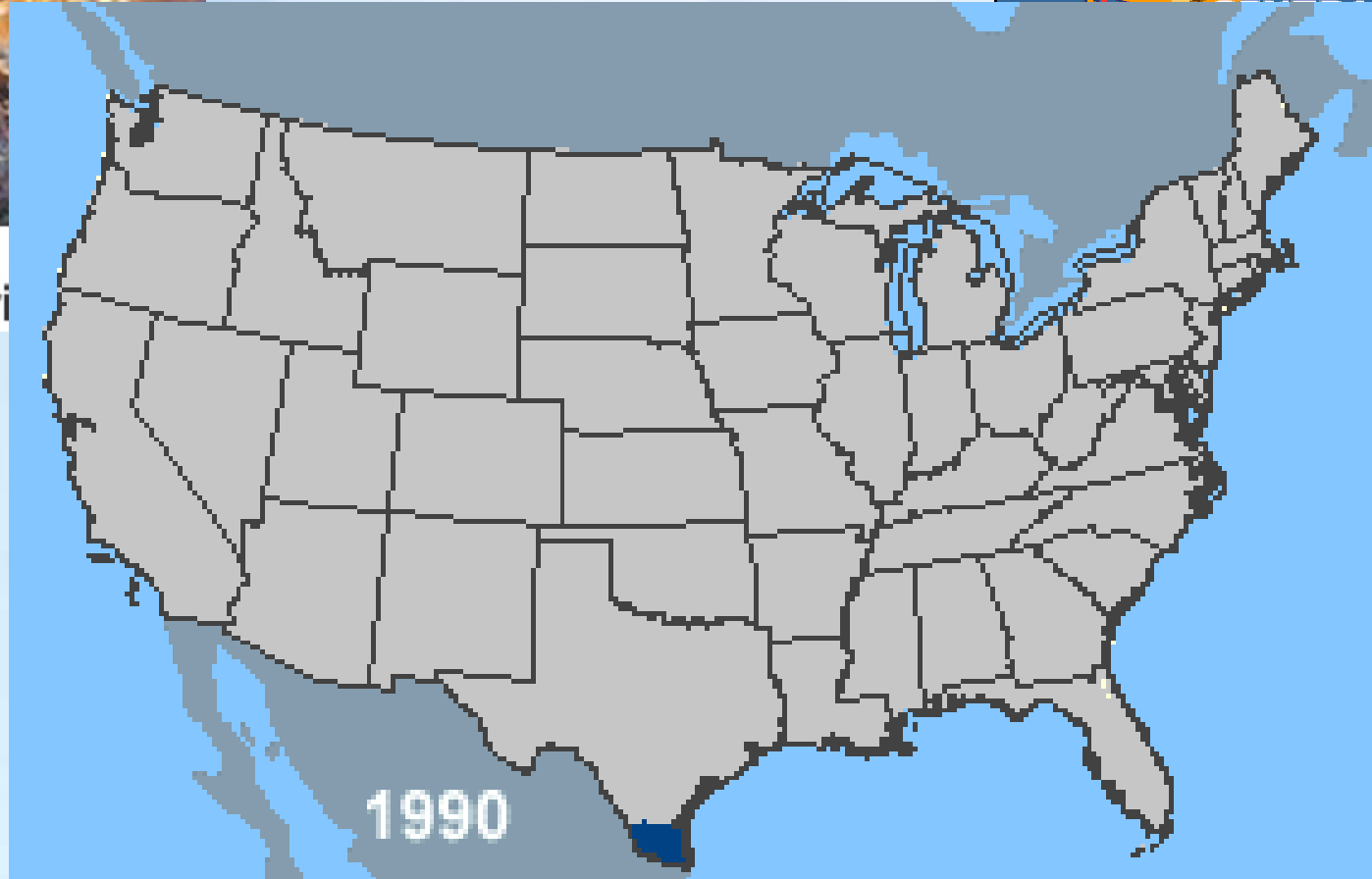
- Jedotvorná žláza
(Jed tvoří přibližně 65 % vody,
27 % bílkovin, 8% ostatní látky)



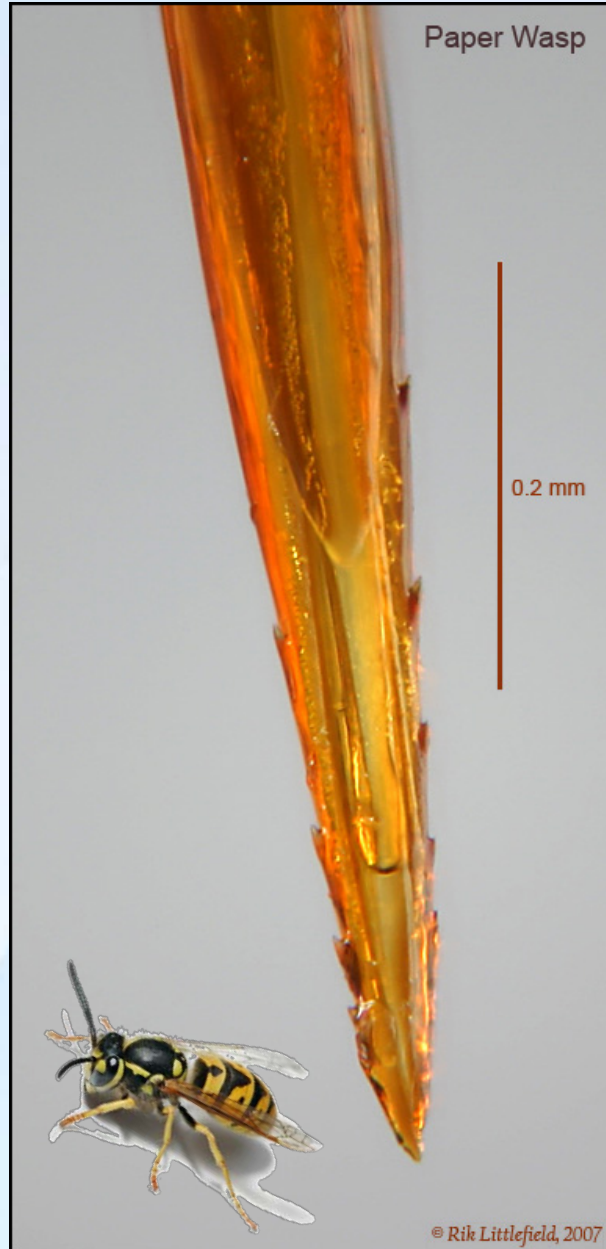
Hybrid včely *Apis mellifera* a *A. m. scutellata*



Africanized Bee (left)
European Honey Bee (right)



Porovnání žihadel vosy a včely



Včelí jed



- množství nativního toxinu získaného od včely je 0.3-0.4mg, což odpovídá **30% váhy**. Čerstvý toxin má nahořklou chuť, aromatickou vůni a pH kolem 5.6

- toxiny polypeptidového typu

mellitin – složen z 62 aminokyselin. Až 50% sušiny jedu.

- **silný aktivátor fosfolypázy A2 v buňkách**

- **porušuje strukturu membrán**, rozrušením žírných buněk uvolňuje histamin, z destiček serotonin, **způsobuje hemolýzu** (dříve se označoval jako hemolysin). Tento polypeptid **navozuje typickou zánětlivou reakci**.

- **apamin**: zvyšuje permeabilitu membrán při lokální aplikaci, **působí na motorickou oblast CNS**.

- **fosfolipáza A**: odštěpuje nenasycenou mastnou kyselinu z lecithinu; vzniklý lysolecithin silně hemolytický – **rozpad červených krvinek**

- **silné alergeny**, zanechávají někdy trvalou přecitlivělost, nebezpečí anafylaktického šoku (Průběh intoxikace záleží na stupni citlivosti postiženého jedince)

Jed pavouků

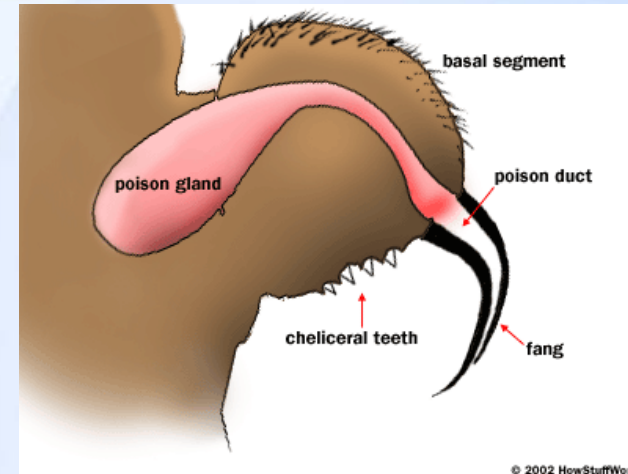
Řád: Pavouci (*Araneidae*)

Nejdůležitější rody z hlediska možnosti vzniku otravy jsou:

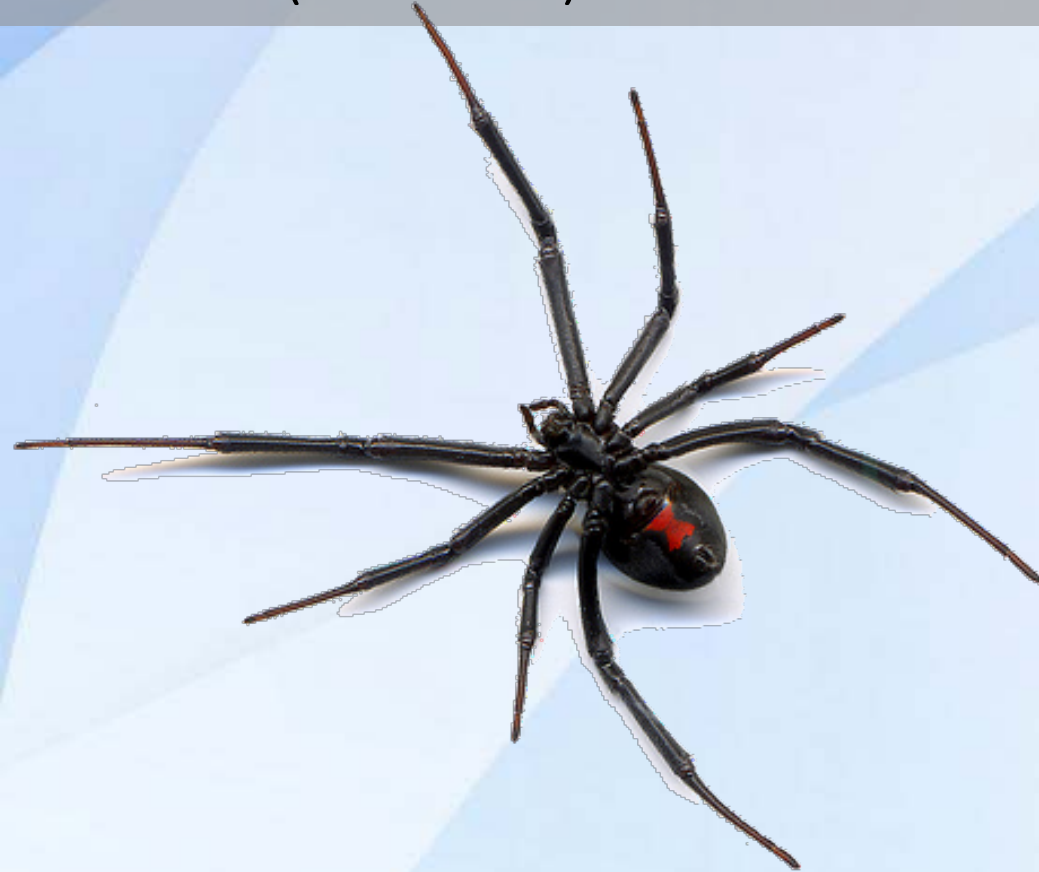
- *Latrodectus*
- *Loxosceles*
- *Phoneutria*
- *Atrax*
- *Lycosa*

Jedový aparát tvoří jedová žláza (v masivním bazálním segmentu **chelicera** nebo u početnější skupiny pavouků je jedová žláza situována v cephalothoraxu)

Jed se dostává do oběti vyústěním přes chelicery.



Snovačka jedovatá (*Latrodectus mactans*)
černá vdova (black widow)



- nejúčinnější jed v řádu pavouků (**bývá dokonce označován za silnější než jed chřestýšů, kober nebo korálovců**) – **neurotoxické latrotoxiny**

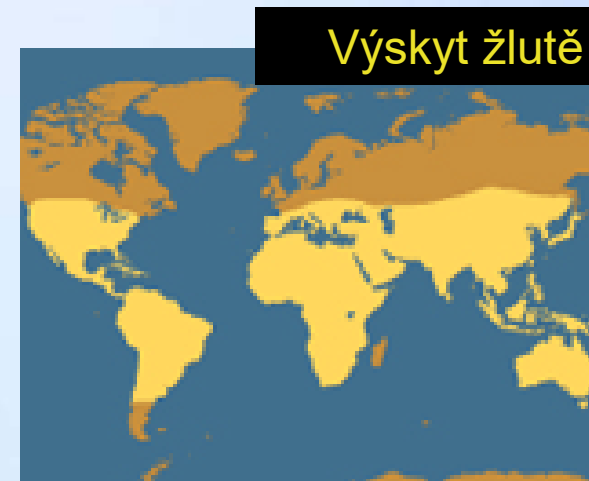
- po kousnutí otok až 15cm -> **smrt člověka jen v 5%** (1950-1989 USA, 63 umrtí). Výskyt USA, Kanada, Mexiko.

- jed způsobuje lymfadenitidu (záněk uzlin), křeče svalů. **Křeče respiračních svalů vedou ke kolapsu.**

- další příznaky : pocení, horečky, průjmu, poruchy srdeční činnosti a oběhového = **latrodektizmus**

LD50 jedu *L. geometricus* je 0,43 mg.kg⁻¹ž. hm.

LD50 jedu *L. mactans* je 1,39 mg. kg. ⁻¹ž. hm.



**Snovačka jedovatá (*Latrodectus mactans*)
černá vdova (black widow)**



Jedovatí pavouci v ČR



Křížák pruhovaný

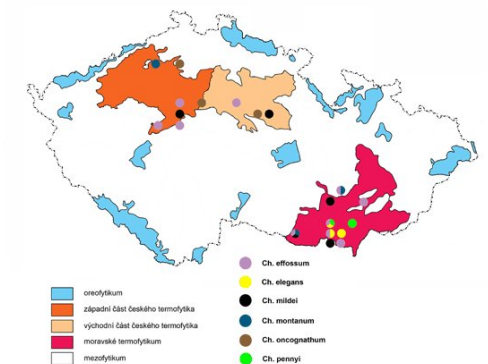
- příchod s glob. oteplováním
- kusadla neproniknou lidskou kůží
- jedovatý



Zápřednice jedovatá

- příchod s glob. oteplováním z Francie
- velikost 1,5-4 cm, Jižní Morava
- **bolestivé kousnutí, nekróza tkáně, lokální ochrnutí končetin, výrazná nevolnost, malátnost a nepříjemné pocity úzkosti** -> trvání až 24 hod

Výskyt vzácných druhů zápřednic (rodu *Cheiracanthium*) v ČR v kontextu fytogeografického členění



Zápřednice jedovatá (*Cheiracanthium punctorium*) – Jižní Morava



Toxiny plazů



Toxické látky produkované hady

- směsi nízkomolekulárních látek a makromolekul (peptidy, polypeptidy, proteinové toxiny a enzymy)

Dělí se na:

Neurotoxiny - působí na neuromuskulární synapse, a tak způsobují svalovou paralýzu. **Velmi rychle vstřebávají** (příznaky intoxikace minut po uštknutí). Projevy - malátnost, obrna faciálního svalstva, obrna hladkého svalstva duhovky, poruchy řeči, zahlenění dýchacích cest, postupně se rozvíjející obrna motorického svalstva, **fatální je paralýza svalstva dýchacího** při plně zachovaném vědomí. Neurotoxiny jsou převažujícími komponentami jedu korálovcovitých hadů (**kobry, mamby, korálovci**) a **chřestýšů**.

Kardiotoxiny tvoří složku jedu některých **kober**. Byly charakterizovány dle přímého **účinku na srdeční sval**.

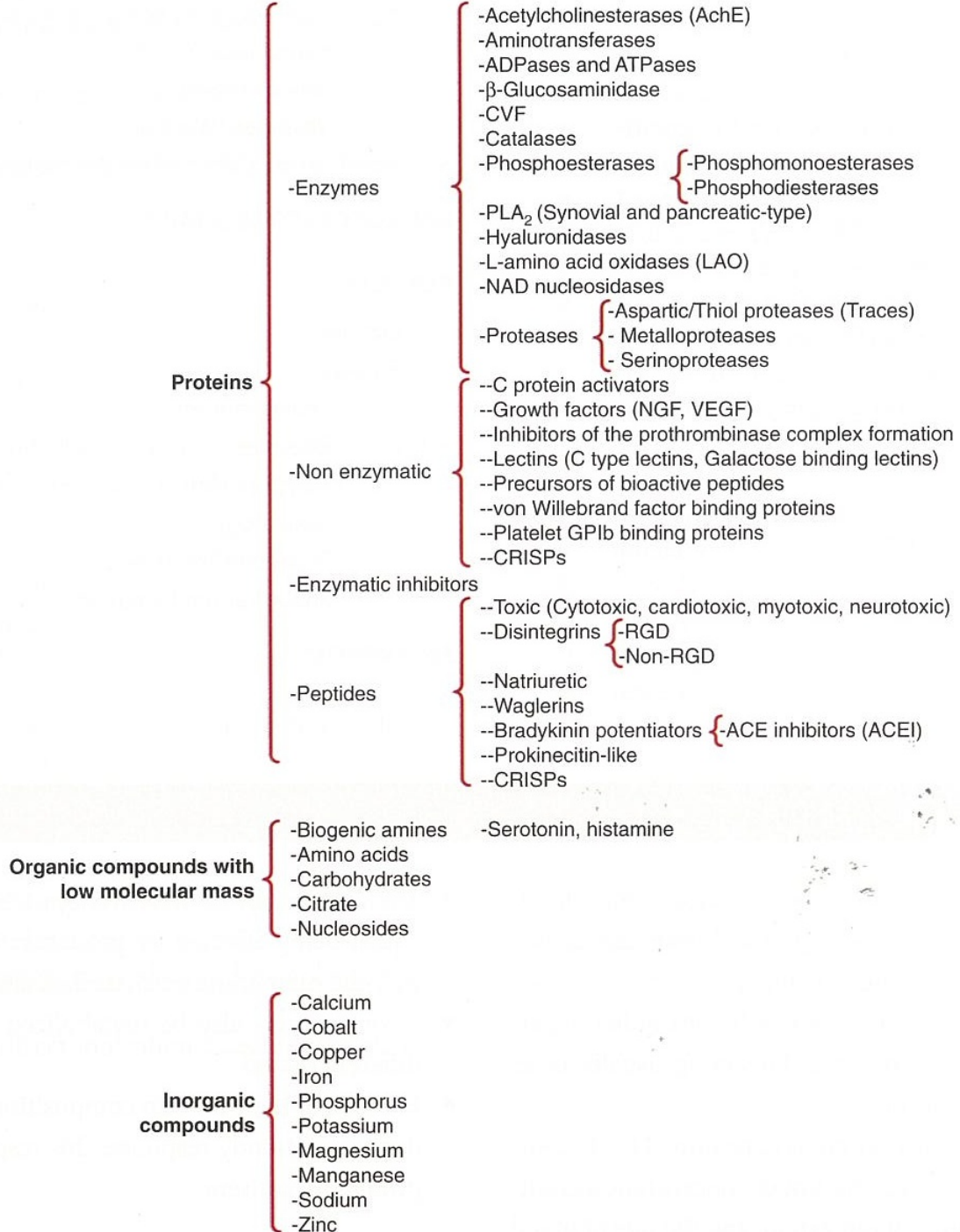
Myotoxiny - nejvyšší zastoupení mají v jedu vodnářů, některých **korálovcovitých a chřestýšů**. Hlavním klinickým příznakem účinků myotoxinů je **myonekróza** a myoglobinurie s následným možným renálním selháním.

Hemokoagulační toxiny - jsou zastoupeny v **jedech zmijovitých, chřestýšovitých**, mohou se však vyskytovat i u některých hadů ze skupiny opisthogypha a proterogypha. Způsobují **hemokoagulační rozvrat**.

Vazodilatační komponenty a látky **zvyšující permeabilitu kapilár** – způsobují ztrátu tekutin, proteinů i krevních elementů. Tyto příznaky jsou časté po uštknutí chřestýšovitými a některými zmijovitými hady.

Toxiny s cytotoxickou aktivitou a hydrolytické enzymy - způsobují **nespecifickou destrukci tkání lokálně i systémově**. Mohutné lokální nekrózy a orgánová poškození jsou příznačné pro většinu chřestýšů a řadu zmijí.

Látky obsažené v hadích jedech a jejich cílové působení v organismu



Zmije obecná



- dlouhé jedové zuby opatřené dokonale uzavřeným kanálkem
- v klidu je sklápějí k hornímu patru a pouze při útoku je had napřímí (**chrup solenoglyfní**)

- Zmije obývají pouze Evropu, Afriku a Asii
- Známé druhy jsou především:

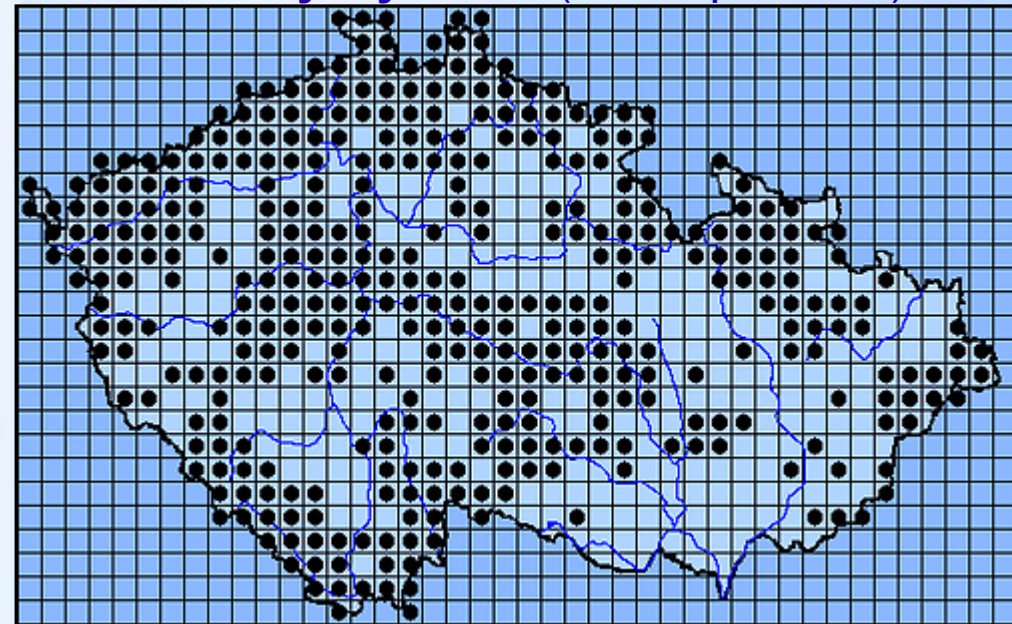
Zmije obecná (*Vipera berus*)

Zmije růžkatá (*Vipera ammodytes*)

Zmije levandská (*Vipera lebetina*)

Zmije menší (*Vipera ursinii*)

Výskyt v ČR (viz mapka dole)



Zmije obecná - toxikologie



JED ZMIJE :

v jedu jsou obsaženy hlavně **hemoraginy, cirkulační toxiny a koagulačně aktivní látky, dále neurotoxiny** s převážně centrálním účinkem.

Hemoraginy - přímý **účinek toxinu na cévní endotel**

Hemolysiny jsou zastoupeny PHF faktorem (protein hemolytic factor), který spolupůsobí s fosfolipázou A na **narušení erytrocytů**

Cirkulační toxiny mají přímý dilatační účinek na periferní cévy, vzniká **prudký pokles krevního tlaku a cirkulační šok**. Toxické složky jedu uvolňují z tkání histamin a bradykinin, které působí rovněž **dilatačně na hladkou svalovinu** malých cév a ve vyšších dávkách ji paralyzují.

Koagulačně aktivní látky (obsahují fosfolipázu A, glykoproteiny, peptidy) za určitých podmínek inhibují nebo vyvolávají srážení. Jedy mají několik složek, které zasahují do různých fází koagulačního mechanismu :

- toxiny s tromboplastickou aktivitou
- toxiny s trombinovou aktivitou

Při aktivaci protrombinu vzniká vlivem zvýšené tvorby trombinu k diseminované intravaskulární koagulaci (DIC). Tento jev je typický pro africké a asijské zmije.

- antikoagulační toxiny (fibrinogenolytické, fibrinolytické a další)

Zmije obecná - toxikologie



Centrální účinek neurotoxinu

- blokáda autonomních vasoregulačních center, která může způsobit primární cirkulační šok.
 - Dochází k **útlumu** až přerušení některých metabolických pochodů v **CNS vlivem destrukce lipidů**, inhibice ATP v mitochondriích, což se charakterizuje jako **cytotoxický účinek neurotoxinu**.
 - Za destrukci fosfolipidů odpovídá fosfolipáza A obsažena v jedech. Z narušených mitochondrií se uvolňuje ATP, koenzym A a další látky, které jsou atakovány inhibičními faktory toxinů. Snížená tvorba ATP má za následek útlum tvorby acetylcholinu. **Následkem těchto toxických účinků dochází k paralýze dýchacího centra.**
- > tlaková bolest, otok, nevolnost, zvracení, pocení, kolika a průjem. Tyto příznaky obvykle přetrvávají 48 hod. po uštknutí. **V některých případech jed zmije způsobí anafylaktický šok, který je doprovázen poruchou krevního oběhu až cirkulačním šokem.**
- > **PRVNÍ POMOC – nedoporučuje se zaškrcení rány, vysávání, rozřezávání, vymačkávání! Vyhledat lékaře – podání antiséra**

TIS (Toxikologické Informační Středisko), tel: **224919293**



Toxiny obojživelníků



Toxiny obojživelníků

Jedy obojživelníků (*amphibia*)

Obojživelníci (žáby, mloci) se řadí mezi pasivně jedovaté živočichy - jed je produkován **kožními jedovými žlázami**, které jsou rozmístěny nepravidelně v epidermis celého těla a na některých místech mohou tvořit i shluky. Kožní sekrety chrání tyto živočichy před mikrobiální a fungální infekcí. I když pro člověka **nepředstavují v přirozené formě bezprostřední nebezpečí**, jsou některé **toxiny z farmakologického a toxikologického hlediska zajímavé**.



Bufo bufo



Salamandra salamandra

Čeď Ropuchovitých (*Bufo*idae)



Ropucha obecná (*Bufo bufo*)

Ropucha zelená (*Bufo viridis*)

Ropucha krátkonohá (*Bufo calamita*)

Hlavní zástupci – **bufotenin a bufotoxin**. Bufotenin dráždí dýchací centrum, vyvolává poruchy koordinace (pohyb v kruhu, ataxie, závratě).

Bufotoxiny obsahují ve sterolovém základu kyselinu korkovou a arginin. Mají shodný účinek se srdečními glykosidy, které ovlivňují transport iontů v srdečním svaly, zvláště vápníku. Se stoupající koncentrací vápníku dochází k zesílené systole a prodloužené diastole. **Vznikají srdeční arytmie**, jako jsou extrasystoly, ventrikulární fibrilace, zástava srdce v systole.

Za zmínku stojí rovněž jihoamerická žába *Phyllobates aurotenia*, jejíž kožní žlázy obsahují steroidní alkaloid **batrachotoxin**. Sekret je používán **jihoamerickými Indiány** jako základ šípového jedu. Mechanismus účinku batrachotoxinu spočívá v ovlivnění Na⁺ kanálu, kdy je prodloužena jeho aktivace. Jeho účinek antagonizuje tetrodotoxin a saxitoxin. Batrachotoxin je jedna z nejtoxičtějších látek: letální dávka po s.c. aplikaci u myší se pohybuje kolem 100 nanogramů a letální dávka pro člověka se odhaduje na méně než 200 mikrogramů.

Zajímavý je rovněž alkaloid **histrionicotoxin**, který byl identifikován v sekretu kolumbijské žaby *Dendrobates histrionicus*. Tento alkaloid blokuje především iontový kanál spojený s cholinergním nikotinovým receptorem.

Řád Mloci (*Caudata*)



Řád Mloci (*Caudata*)

Čeleď Mlokovitých (*Salamandridae*):

Mlok skvrnitý (*Salamandra salamandra*)

- V kůži mloků - granulární žlázy (na zádi hlavy, na ocase a po stranách hřbetu) produkují sekrety obsahující jedové složky- v těchto místech je kůže žlutá s černými tečkami.

-Sekret (slizová i jedová složka) mloků může na kůži a na sliznicích vyvolat zánět. Sekret jedových žláz mloků tvoří viskózní tekutina s aromatickou vůní.

-toxiny mloka skvrnitého (*Salamandra salamandra*) patří **samandarin, samandaron, samandaridin.**

- další látky : alkaloidy a vysokomolekulární proteiny, které vyvolávají lokální reakci. Předpokládá se u nich hemolytický účinek. Samandarin je nejúčinnější sloučeninou. Při perorálním podání může **působit na CNS (paralytický účinek především na dýchací centrum).**

- Drážděním vasomotorů v malých dávkách vyvolá zrychlení tepu a dechu, při vyšších dávkách dochází k zastavení srdeční činnosti. Čistý samandarin má silné lokální anestetické vlastnosti (terapeuticky se nevyužívá pro vyvolání lokální zánětlivé reakce).

Děkuji za pozornost