

# **KBB/TOX – Toxikologie**

(pro navazující studium)

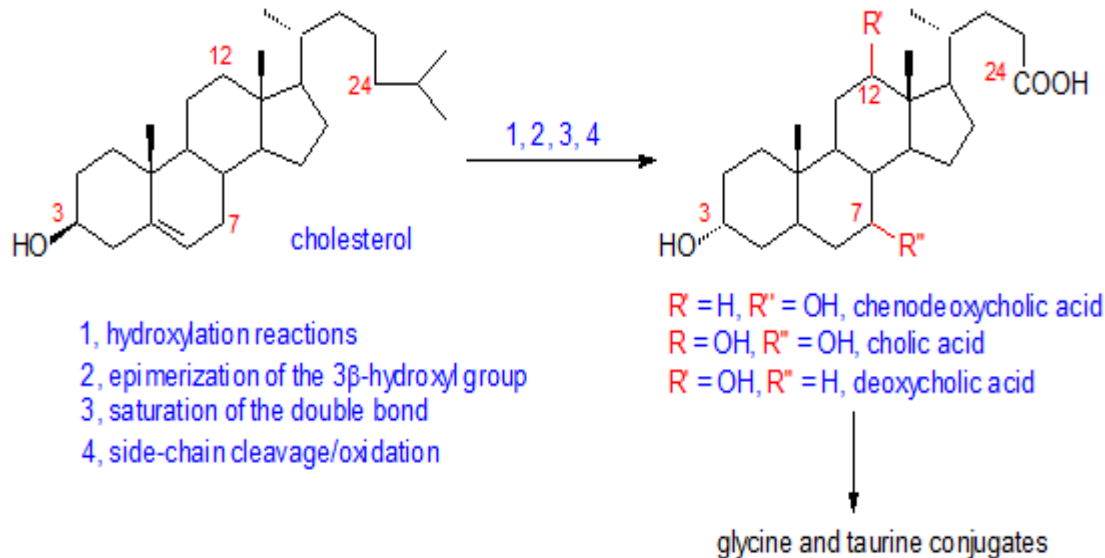
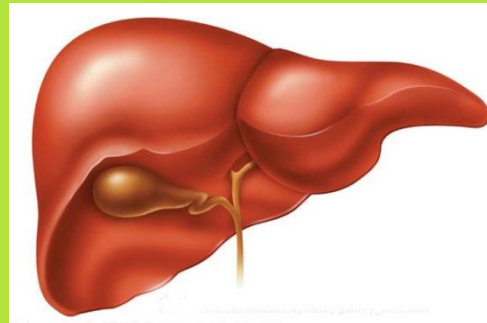
**Přednáška č.2 – toxikologie potravin 1**

**Radim Vrzal**

**Katedra buněčné biologie a genetiky**

# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

Játra - žlučové kyseliny



Sušená medvědí játra -  
neurosupressant  
(analgetikum, sedativum)

# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

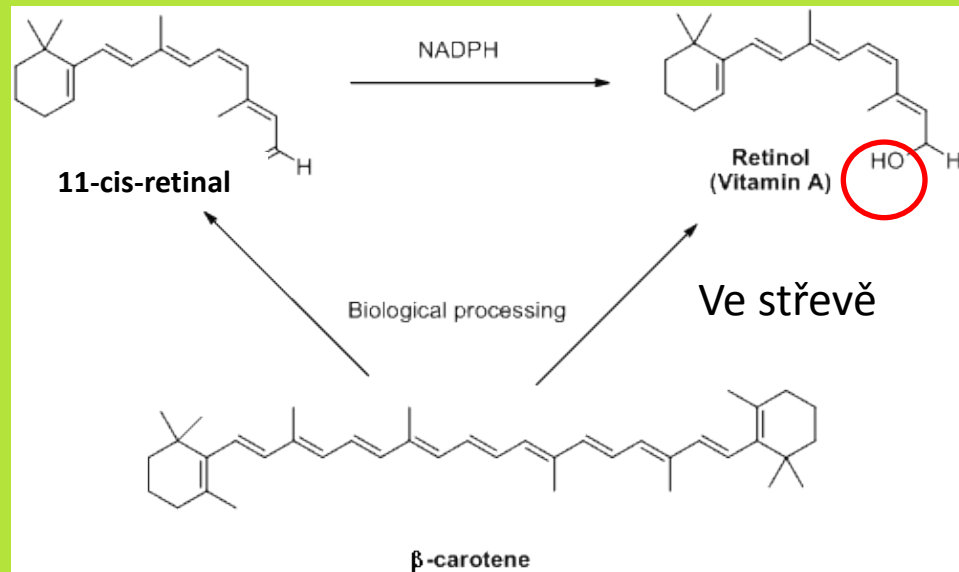
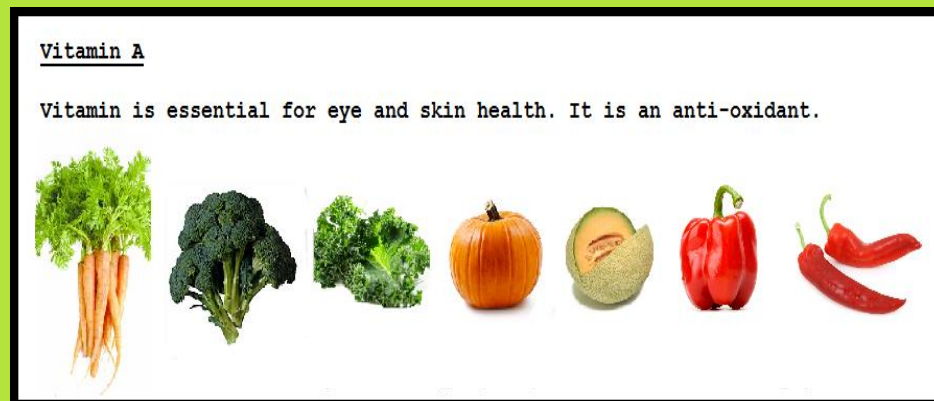
## Vitamin A (retinol)

- Rozpustný v tucích, tvoří žluté krystalky ve tvaru jehel s teplotou tání 63°C.

- Normální hladina - vidění, růst
- Nedostatek – noční slepota, selhání růstu kostí, nemoci membrán nosu, hrdla, očí

Vitamin A Content of Selected Foods

Food item	Portion size	Vitamin A (RE)
Liver, beef, braised	3.5 oz	10602
Pumpkin, canned	1/2 cup	2691
Sweet potato, baked	1 each	2467
Carrot, raw	1 med	2025
Spinach, boiled	1/2 cup	737
Turnip greens, frozen, boiled	1/2 cup	654
Cream cheese	2 Tbsp	124
Broccoli, boiled	1/2 cup	108
Egg, boiled	1 large	84
Milk, whole, 3.7% fat	8 fl oz	83



# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Akutní otrava

**Vitamin A** – toxický při dávce **2-5 milionů IU**

- 1 IU = 0.3 µg čistého krystalického vitaminu A (retinolu)

nebo 0.6 µg β-karotenu → **Hypervitaminóza A**

(1 µg RE (retinolové ekvivalenty) = 6 µg β-karotenu)

Otrava u polárníků a jejich psů pozřením zejména jater, případně u rybářů !

**Příznaky otravy:**

- bolestivé zduření pod kůží
- bolest kloubů a hlavy
- suché rty, krvácení ze rtů, závratě, ospalost
- nauzea, zvracení

= 111-278g jater polárních medvědů vede k Hypervitaminóze A

## Chronická otrava

Indukována asi 1000 µg (cca 3000 IU)/kg tělesné váhy za den !!!!

**Příznaky otravy**

- suchá svědicí kůže, odlupování kůže
- ztráta chuti k jídlu
- bolesti hlavy, edém mozku
- bolest kloubů a kostí



Halibut  
(Platýs)

# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech

RYBY – zdroj zvířecích proteinů – závislé přímořské státy

- toxicita vyvolaná nárůstem množství řas/bakterií – kontaminace ryb

### Tetrodotoxin – Puffer fish poison

- čeleď Tetraodontidae (Čtverzubcovití)
- Jiná označení: říční prase
- Schopnost nafouknout se a vyvolat strach v útočnickovi
- Čeleď pojmenována dle 4 zubů sfúzovaných do horního a dolního patra
- Druhé nejedovatější zvíře na světě
- Kůže, vaječníky, vajíčka, játra – vysoce toxické pro člověka
- Svalovina je považována za delikatesu v Japonsku, Koreji

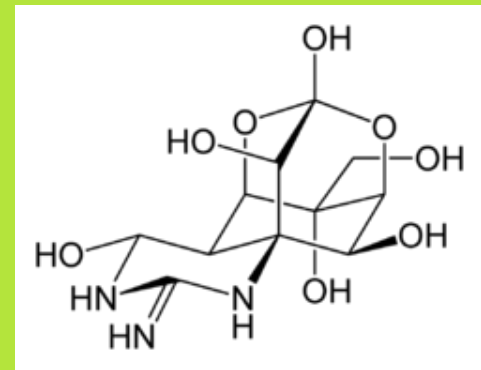


# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech

### Tetrodotoxin

- rozšířen v přírodě – žáby, čolci, hvězdice, chobotnice, mořští šneci
- Vysoká toxicita známa od starověku
  - 1888-1909 = 2090 úmrtí na světě (převaha Japonsko)
  - nedávné statistiky z Japonska udávají 60% úmrtnost s 20 úmrtími každý rok



### Příznaky otravy:

- 5-20 min po pozření
  - znečitlivění, brnění rtů, jazyka a uvnitř úst
  - GIT poruchy
  - potíže s chůzí a svalová slabost
  - paralýza svalů končetin a hrudníku
- smrt do 30-ti minut
- Pokud osoba přežije 18-24h – dobrá prognóza
- **Léčba:**
  - Neexistuje protijed !!
  - Mírnění symptomů (uhlí, vypumpování žaludku, intravenosně tekutiny, umístění na dýchací přístroj)

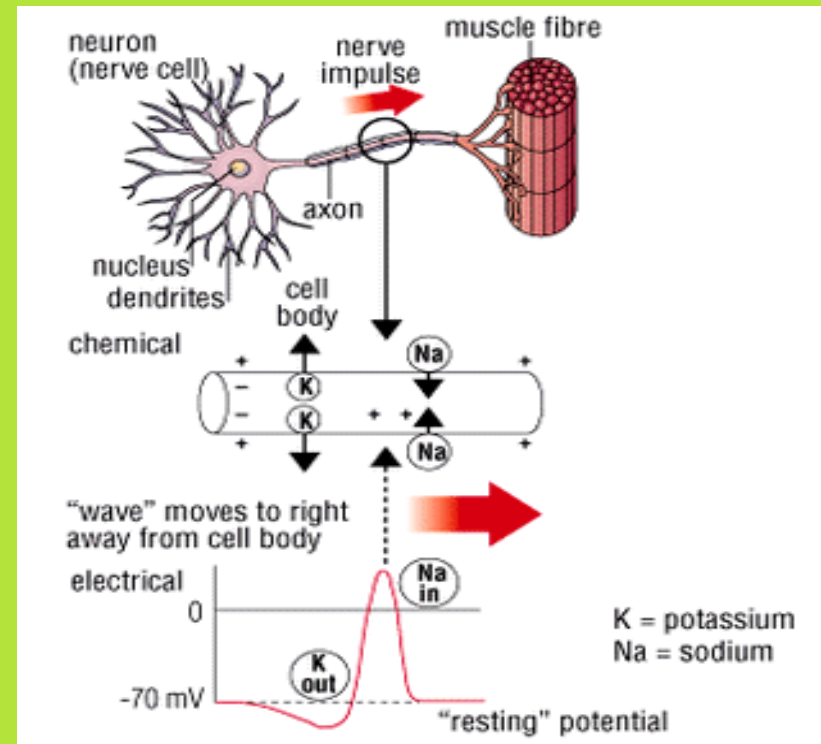
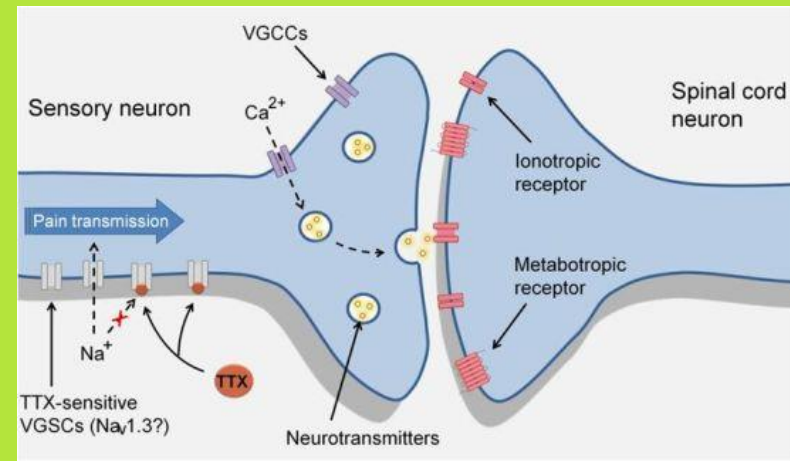


# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech

### Tetrodotoxin

- Krystalová struktura odhalena 1964
- LD50 = 8 µg/kg myši
- Vazba na napětově řízené sodíkové kanály → **neurotoxin**
- Inhibice vzniku akčního potenciálu → zabránění uvolnění neurotransmiterů
- Funkce u ryb – feromon, co přitahuje samce k těhotným samicím
- TVOŘEN – bakterií *Pseudoalteromonas haloplanktis tetraodonis*

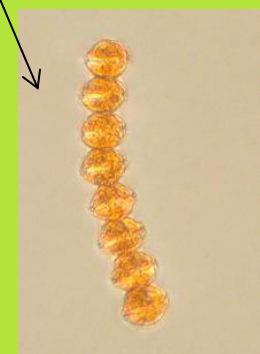


# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech

### Paralytic shellfish poisoning (PSP) – Paralytická otrava korýši

- Toxické epidemie spojovány s **rozkvětem řas**
- Teplé vody vedou k proliferaci Obrněnek (*Dinoflagellata*) - též „Červený proud/příliv“ – Red Tide → lov korýšů na chladnější měsíce (září-duben)
- PSP spojováno převážně s *Alexandrium catenella*





# Přírodní toxiny v mořských plodech

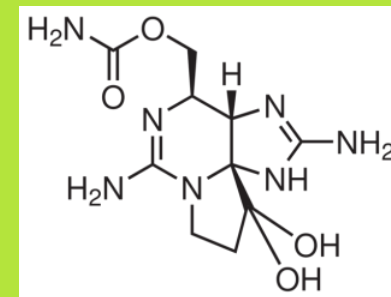
## Paralytic shellfish poisoning (PSP) –

### Paralytická otrava koryšů

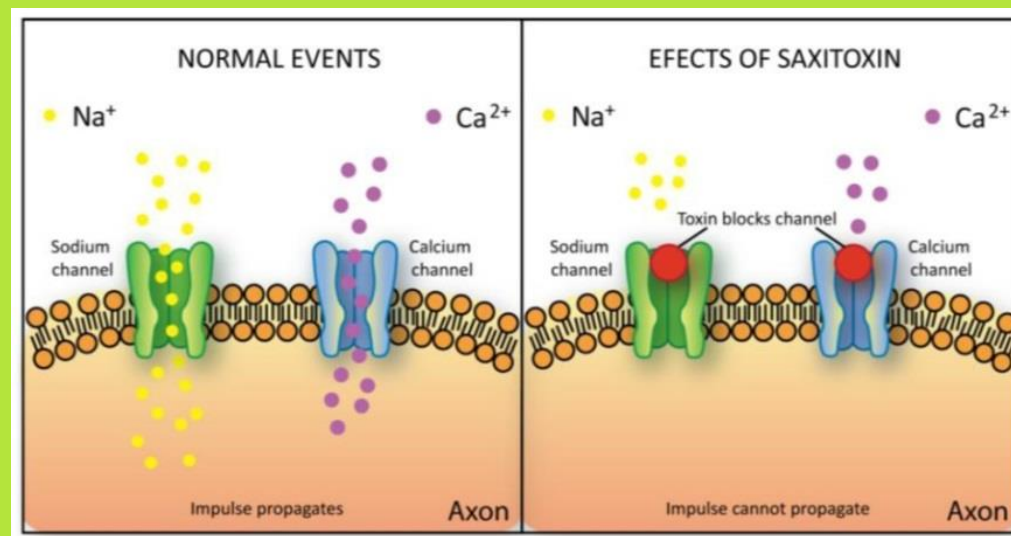
#### - **Saxitoxin**

- izolace 1957, Aljašská máslová škeble
- paralýza, smrt v důsledku respiračního selhání
- LD50 (PerOs) = 260 µg/kg myši – akutní toxicita
- LD50 (IV) = 3.4 µg/kg myši - akutní toxicita
- teplotně stabilní, smrt 1-12h po pozření
- blokáce napětově-řízených sodných kanálů
- toxický pro čtverzubce → vazba na jiné místo než tetrodotoxin !!!

- neexistuje protijed – ale pro nízké hladiny lze využít umělé dýchání, vypumpování žaludku



(Alaskan butter clam) - ***Saxidomus gigantea***

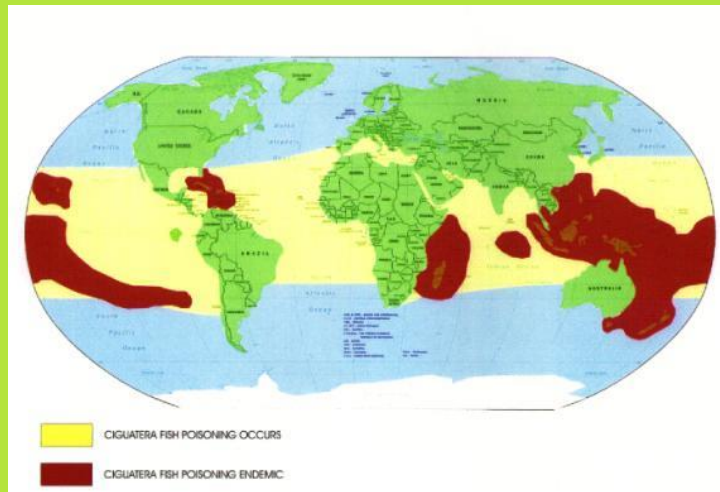
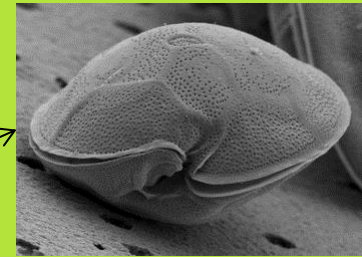
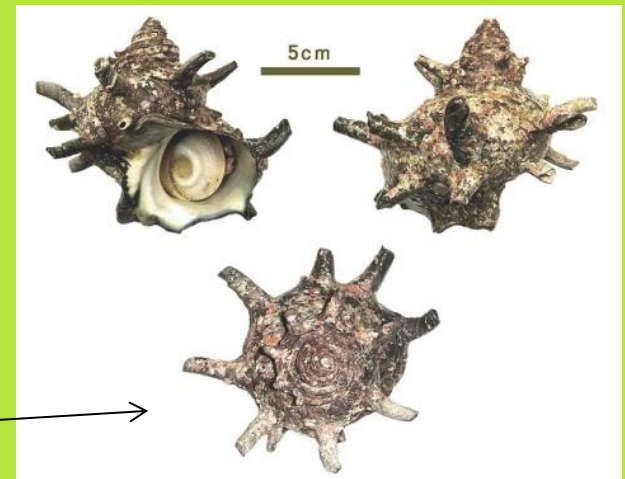


# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech

### Ciguatera

- Jméno odvozeno od španělského pojmenování pro **mořského turbanovitého šneka**, cigua
- Sporadický a nepředvídatelný výskyt
- Na území USA – Havai, Florida, Puerto Rico, Panenské ostrovy, aj.
- Nejčastější nebakteriální z ryb pocházející otrava v USA
- Určité druhy ryb akumulují vysoké hladiny toxických obrněnek (*Dinoflagellata*), většinou *Gambierdiscus toxicus* – produkce lipofilních toxinů, mezi nimi **ciguatoxin**



### Some Fish associated with Ciguatera



Black Grouper



Blackfin Snapper



Cubera Snapper



Barracuda



Greater Amberjack



Horse eye Jack



King Mackerel



Yellowfin Grouper



Dogfish Snapper

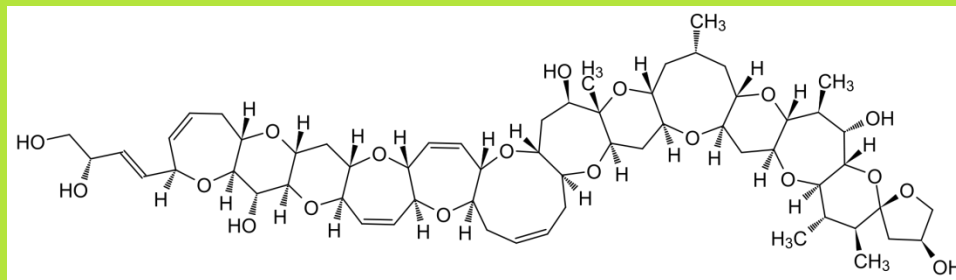
# Přirozené toxiny v mořských plodech

## Ciguatoxin

- **Bioakumulace** – neovlivňuje zápach, barvu, chuť – stabilní při vaření
- **Příznaky otravy:**
  - nauzea, zvracení, průjem,
  - bolesti hlavy a svalů
- Otrava se může šířit skrz mateřské mléko a sexuálně
- Nástup mezi 15 min-24 hodinami po pozření
- LD50 = 0.25-4 µg/kg myší (IP)
- 0.1 µg u člověka může vyvolat nemoc
- Jeden z možných mechanismů působení toxinu – **aktivace sodných kanálů** → hyperexcitabilita a nestabilita
- Léčba symptomatická

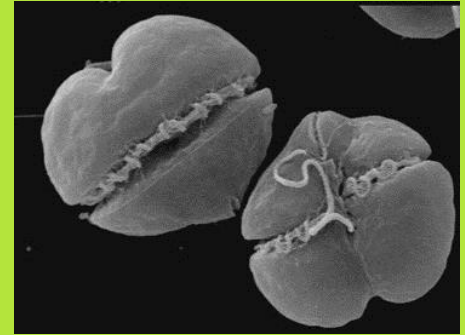


	Ciguatera Symptoms	Typical Duration
<i>Gastrointestinal</i>	Vomiting	24-48 hrs
	Diarrhea	
<i>Neurologic</i>	Tingling	Up to 6 months (longer in rare cases)
	Headache	
	Dental Pain	
	Vertigo	
	Lack of Coordination	
	Itching	
	Hypersalivation	
<i>Cardiac</i>	Bradycardia	48-72 hrs
<i>Other</i>	Fever	48-72 hrs
	Respiratory Distress	
	Chills	



# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech



### Neurotoxic Shellfish poisoning (NSP) – neurotoxická otrava korýši

- Korýši intoxikováni fytoplanktonem *Gymnodium breve* (*Karenia brevis*)
- Teplé tropické vody, otravy lidí vzácné
- Trvání červených proudů jen pár týdnů, takřka každý rok kolem Floridy a Mexického zálivu od poloviny 20.st.
- Po smrti se **G.breve** rozpadnou a uvolní neurotoxiny známé jako **brevetoxiny**
- 1988-východ USA – přes 700 delfínů
- 1996 – Florida – přes 150 kapustňáků

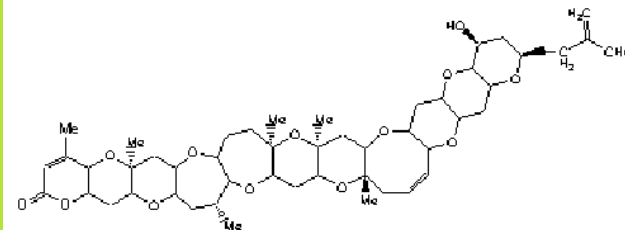


# Přírodní toxiny v mořských plodech

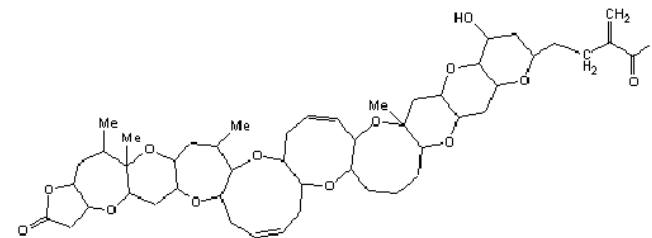
## Neurotoxic Shellfish poisoning (NSP) – neurotoxická otrava korýši

### Brevetoxin

- Nástup symptomů: 15min-18h
- **Symptomy:**
  - znecitlivění, brnění v ústech, pažích, nohách
  - GIT nevolnosti
- Aerosolizovaný toxin může způsobit alergickou reakci charakterizovanou tím, že „teče z nosu“, zánětem spojivek
- Zotavení během 2-3 dnů
- Akutní toxicita brevetoxinu
  - LD50 = 0.5µg/kg myši (IV)
- depolarizace nervové membrány vede k aktivaci sodných kanálů a nekontrolovatelnému influxu Na<sup>+</sup> iontů do neuronu → negativní membránový potenciál



BREVETOXIN-A, a type I brevetoxin



BREVETOXIN-B, a type II brevetoxin



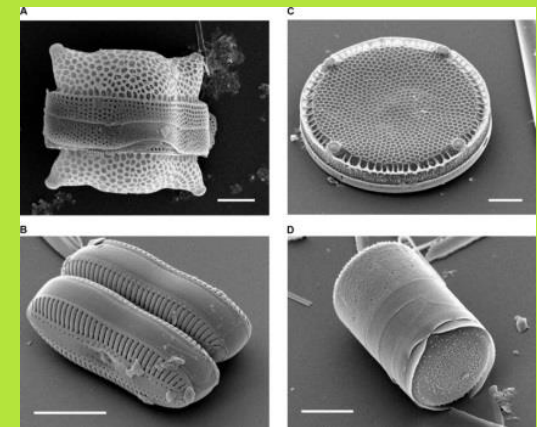
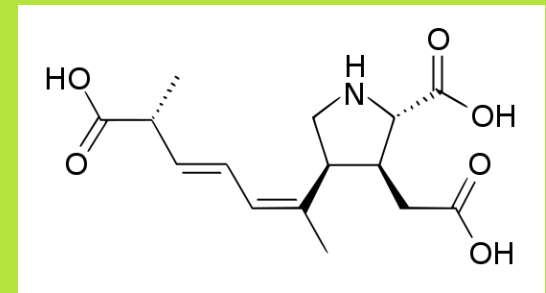


# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech

### Amnesic shellfish poisoning (ASP) – amnestická otrava korýši

- příčina: Domoová kyselina (DA), identifikace 1960 v typu mořské řasy v Japonsku
- Zdrojem jsou **rozsivky** (Diatoms, en)
- Některé ryby a Krill mohou obsahovat DA nad FDA limit (20 $\mu$ g DA/g tkáně)
- **Příznaky otravy:**
  - GIT tíseň do 24h po pozření kontaminovaných korýšů
  - závratě, bolesti hlavy, dezorientace
  - permanentní krátkodobá **ztráta paměti**
- DA – teplotně stabilní, podobná glutamátu
- Zotavení často 2-3 dny
- DA se váže na receptory v mozku se 100x vyšší afinitou než Glutamát → **depolarizace** a propouštění **neuronu**, hyperaktivace neuronu = toxické léze v hippocampu



Krill

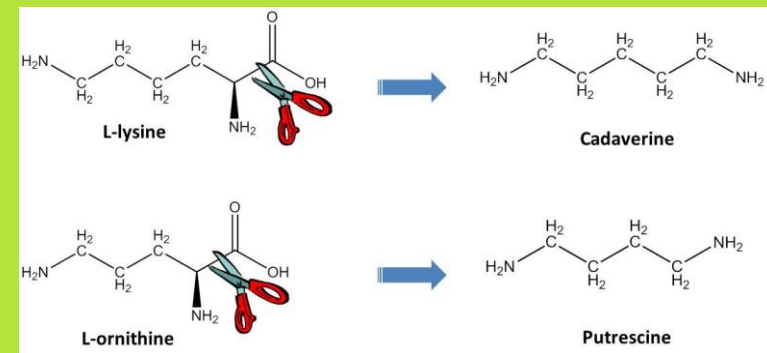
# Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

## Přirozené toxiny v mořských plodech

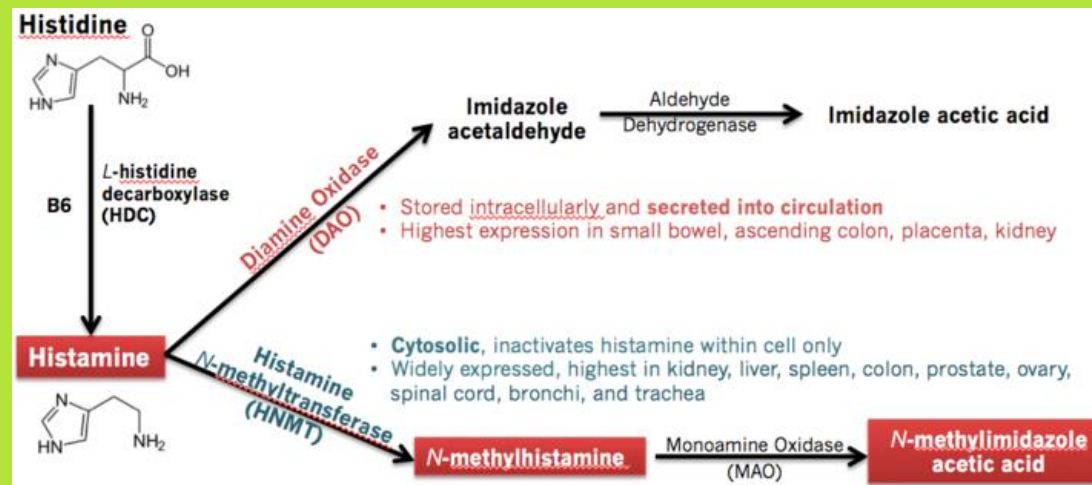


### Scombroid fish poisoning /Histamine poisoning

- nejčastější ichtyotoxikóza
- Konzumace potravin s nezvykle vysokým obsahem **histaminu**
- Zkažené ryby z čeledi *Scombridae* (tuňák, makrela), výjimečně i sýry
- Symptomy se podobají **alergické reakci**
- **Příznaky:**
  - Nauzea, zvracení, průjem
  - Svědění, vyrážka
  - do několika minut po pozření až 24 h
- **Léčba:** - aplikace antihistaminik



- Histamin tvořen v jídle bakteriemi dekarboxylací HIS
- Vhodné skladování a zmražené uchování zabraňují tvorbě
- Produkty dekarboxylace aminokyselin bakteriemi (cadaverine a putrescine) jsou silné kompetitivní inhibitory DAO



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Goitrogeny

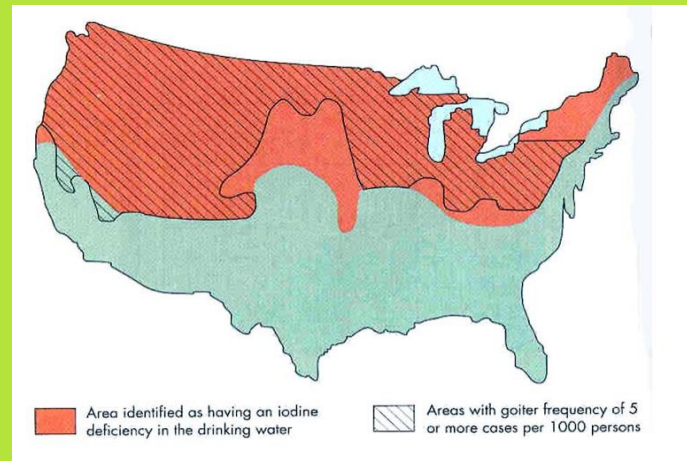
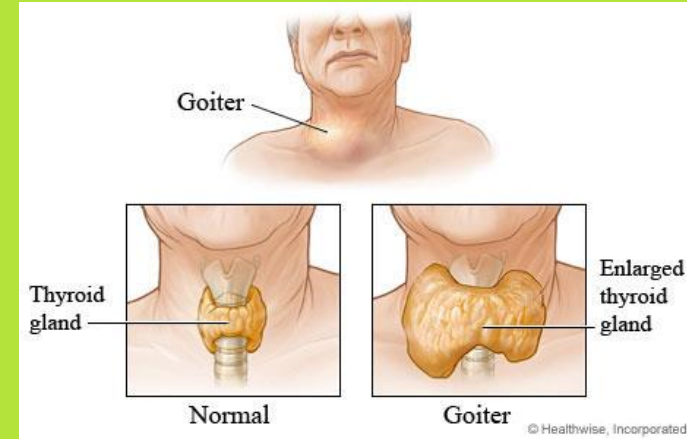
- goiter = vole/struma – nekancerózní a nezánetlivé zvětšení štítné žlázy

### - Historie:

- známo již ze staré Číny, cca 2700 př.n.l.
- móda vysokých límečků ve středověku → snaha zakrýt vole
- do zavedení suplementace jodem v 1924 – endemické u Velkých jezer, severozápadě USA s převahou dětí – 26-70%
- v Nigérii zavedena suplementace až v 1993 – výskyt strumy do té doby až 67%

### Současnost:

- výskyt strumy problém i v oblastech se jodidovou suplementací
- nárůst mezi 1970 a 1990 – z 2.5 na 11.1% v USA – přičítáno omezení příjmu sodíku
- dle WHO mezi 1993-2004 – celosvětový nárůst výskytu strumy o 32%



Proč ???

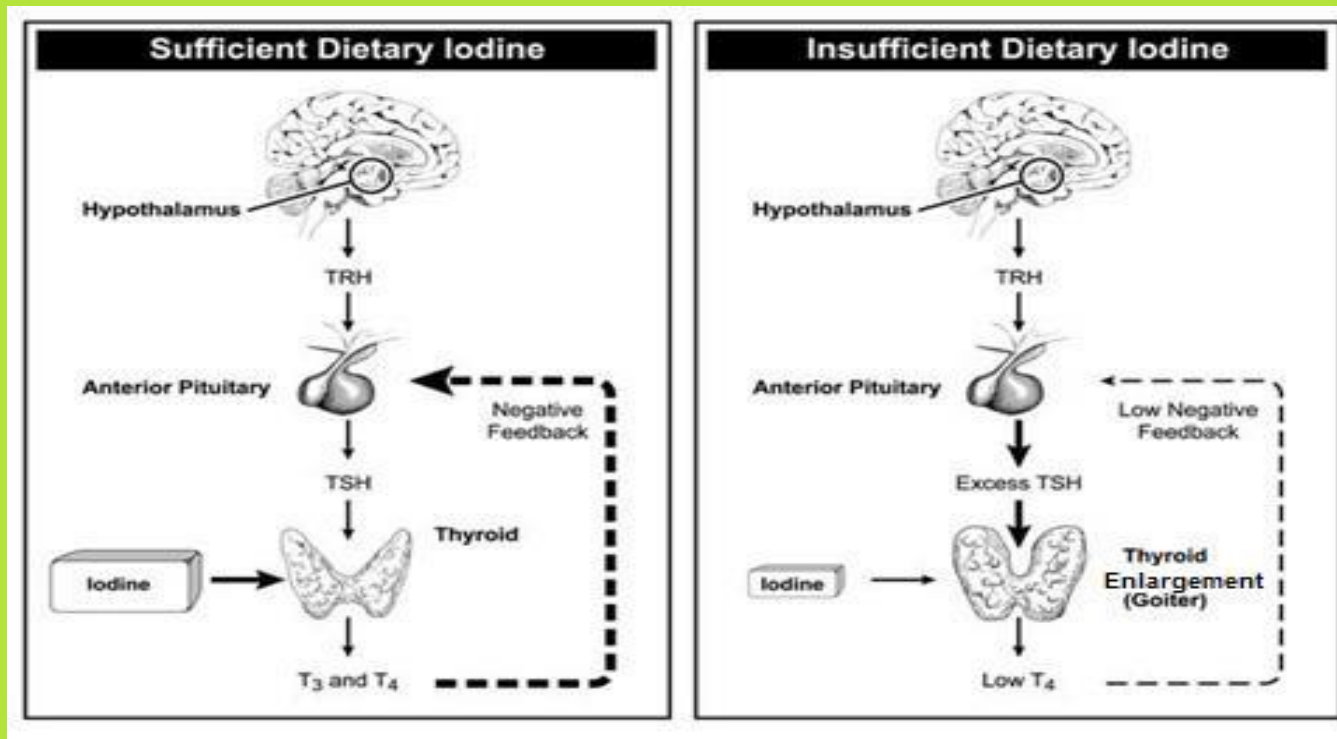
# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Goitrogeny

- **Struma** = adaptivní odpověď na **nedostatečnou hladinu jodu** → hypothyreoidismus = ztráta energie, zvýšené riziko kardiovaskulární choroby, kretenismus, dětská úmrtnost
- I mírná deficience jodu má vliv na vývoj plodu = intelektuální, motorické, sluchové poruchy

## Regulace hladiny jódu – Hypotalamo-hypofyzární osa

- Hypofýza produkuje TSH (thyreotropin)





# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

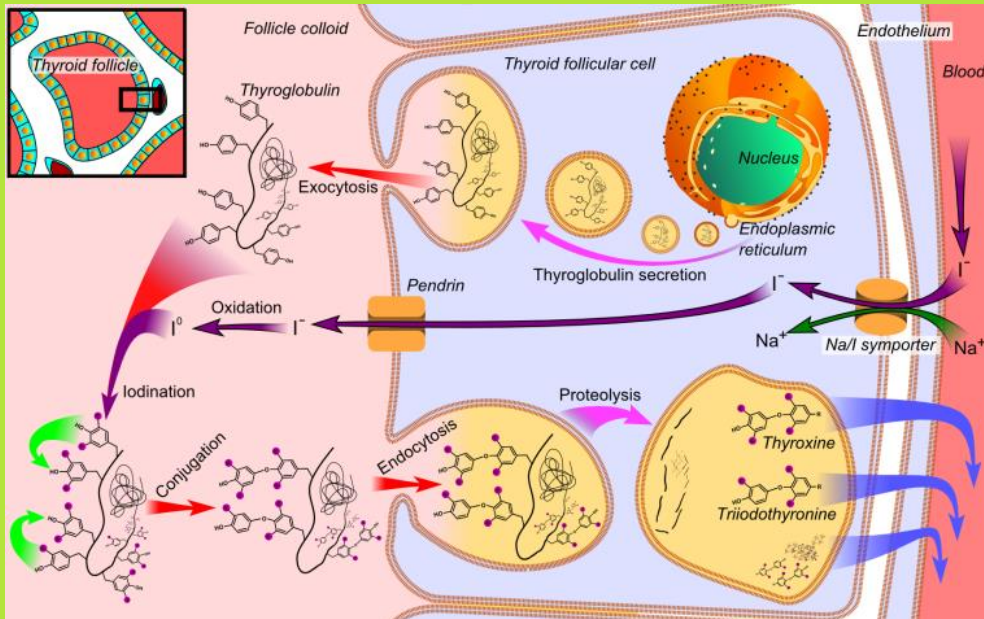
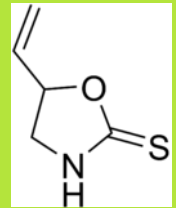
## Goitrogeny

### Záchyt jodu:

- Příjem jodu pomocí sodno-jodidového symportu (NIS) - koncentrace jodu na 20-40ti násobku oproti extracelulárnímu prostoru (výskyt i v prsu)
- **NIS** je inhibován **thiokyanátem** a **dusičnanovými ionty**

### Organifikace :

- thyroperoxidáza (TPO)+H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vede k oxidaci **jodidu na jod** s následnou inkorporací na mono- a diiodotyrosylová residua (MIT, DIT) thyreoglobulinu.
- TPO spojuje MIT a DIT na T4 (thyroxin) a T3 (trijodthyronin)
- inhibována redukčními látkami jako **goitrin** – hlávkové zelí (cabbage), růžičková kapusta (brussels sprout), brukev řepka (řepkový olej -rapeseed oil)



### Proteolýza:

- v lysosomech se proteolyticky thyreoglobulin štěpí na T4 a T3 – enzymy **cathepsinem B, L, D** – inhibice jodidem a lithiem.



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

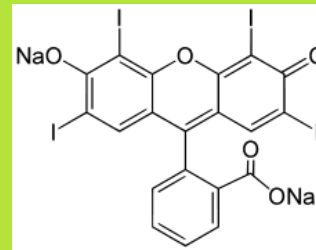
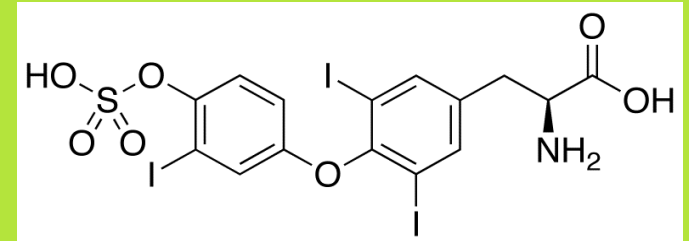
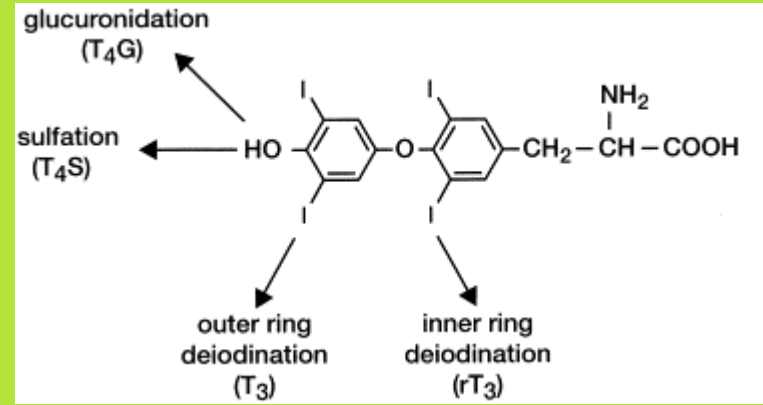
## Goitrogeny

### Deaktivace:

- Glukuronidací a sulfatací
- Glukuronidace je rychlost limitující krok v exkreci T4 žlučí
- T3 sulfát je rychle degradován následnou dejodinací tyrosylového a fenolového kruhu
- Fenobarbital (PB) a TCDD indukují jaterní thyroxin glukuronosyl transferázy
- PCB mohou vytěsnit T4 z vazby na

### Periferní aktivace:

- T3 syntetizován a sekretován štítnou žlázou či dejodinací T4
- Dejodinace regulována dejodinasami – Se obsahující enzymy – inhibovány **propylthiouracilem**, Cd, MeHg či **Erythrosinem** (E 127, Red No.3)

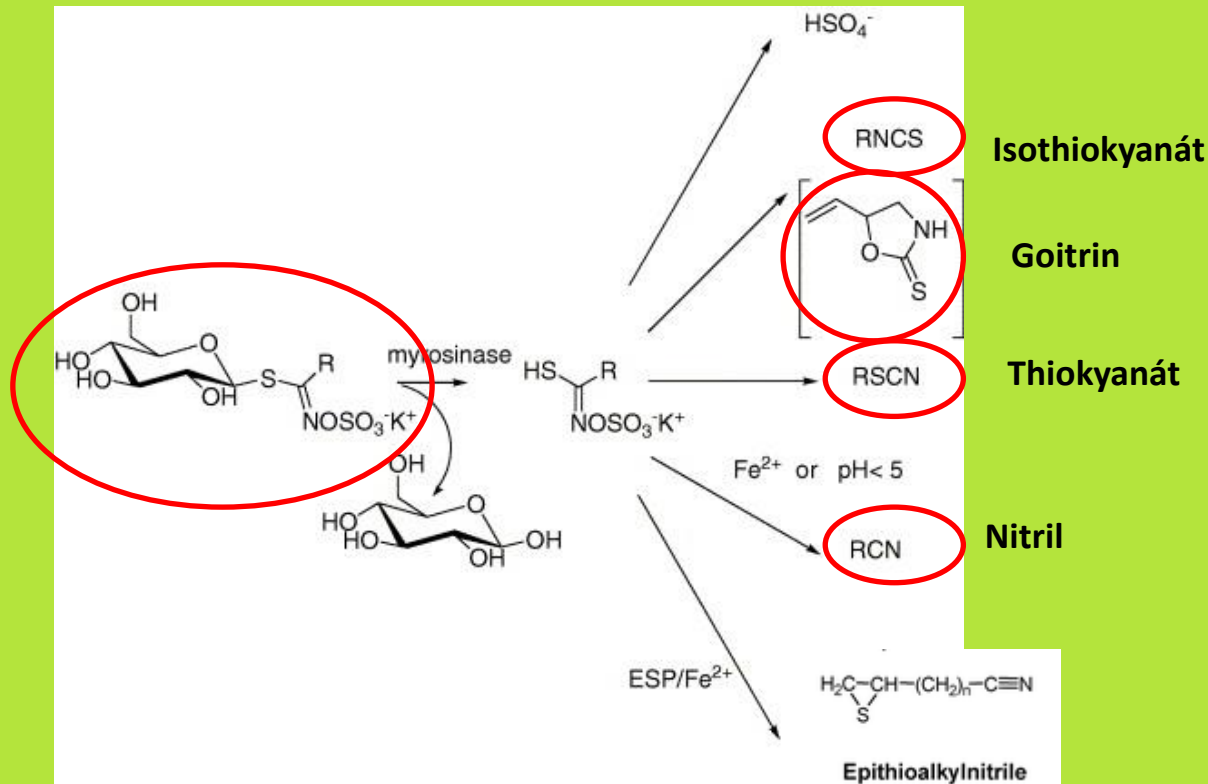
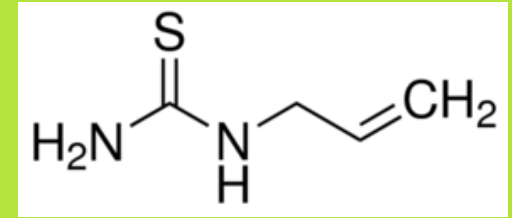


**FD&C RED NO. 3**  
ERYTHROSINE  
CI 45430 E 127

# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Environmentální antithyroidní látky

- Mnoho z čeledi brukvovitých (křížatých) obsahuje thyrotoxické látky – goitrin, **allylthiomočovina**, thiokyanát
- Nejsou přítomny v nepoškozených rostlinách !!!
- Vznik z glukosinolátů enzymem **Myrosinase** (EC 3.2.3.1) z **Progoitrinu** – následně opět **Myrosinase** rozklad



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Environmentální antithyroidní látky

- **Progoitrin** přítomen v tuřínu (brukvi), brokolice, kapusta, květák, kedluben
- Studie z 1928 – vysoká konzumace hlávkového zelí vede ke strumě u králíků
- U člověka nejaktivnější tuřín – **ztráta vařením** → enzym není v GIT
- Struma snadno indukovatelná u zvířat, kde je vyšší množství semen čeledi brukvovitých (zejména řepky olejky) zahrnuto ve stravě. Méně významné pro listy !!!
- Mezní konzumace jodu může vést k symptomům hypothyroidismu u lidí s vysokou konzumací brukvovité zeleniny.
- Goitrin se uvolňuje do mléka krav
- **Maniok jedlý** (casava, Yuca) = zdroj thiokyanátu + deficiencie jodu a selenu → endemická **struma+kretenismus** v oblastech Afriky



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny



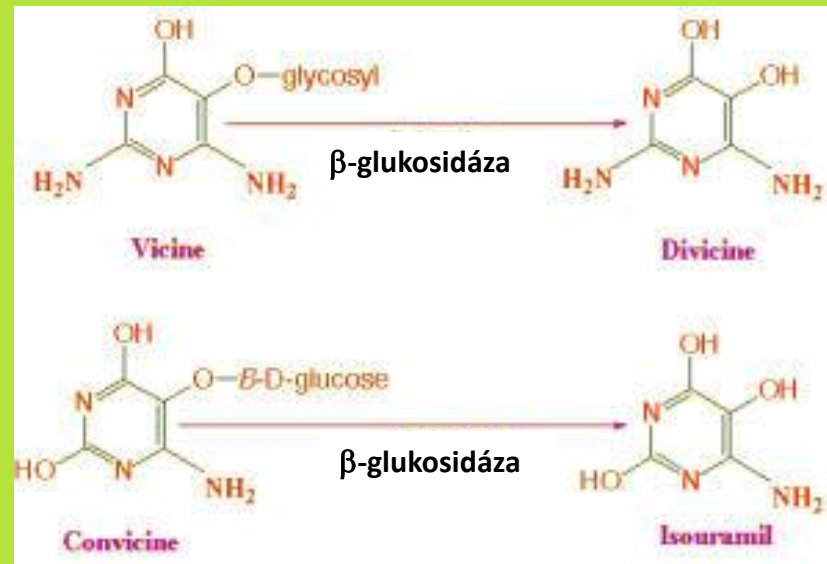
## Favismus

- Hemolytická porucha u geneticky citlivých jedinců exponovaných pro-oxidačním sloučeninám včetně těch z fazolí Fava (**Bob obecný**).

### Příznaky otravy:

- hemolytická anémie, hyperbilirubinemie, žloutenka

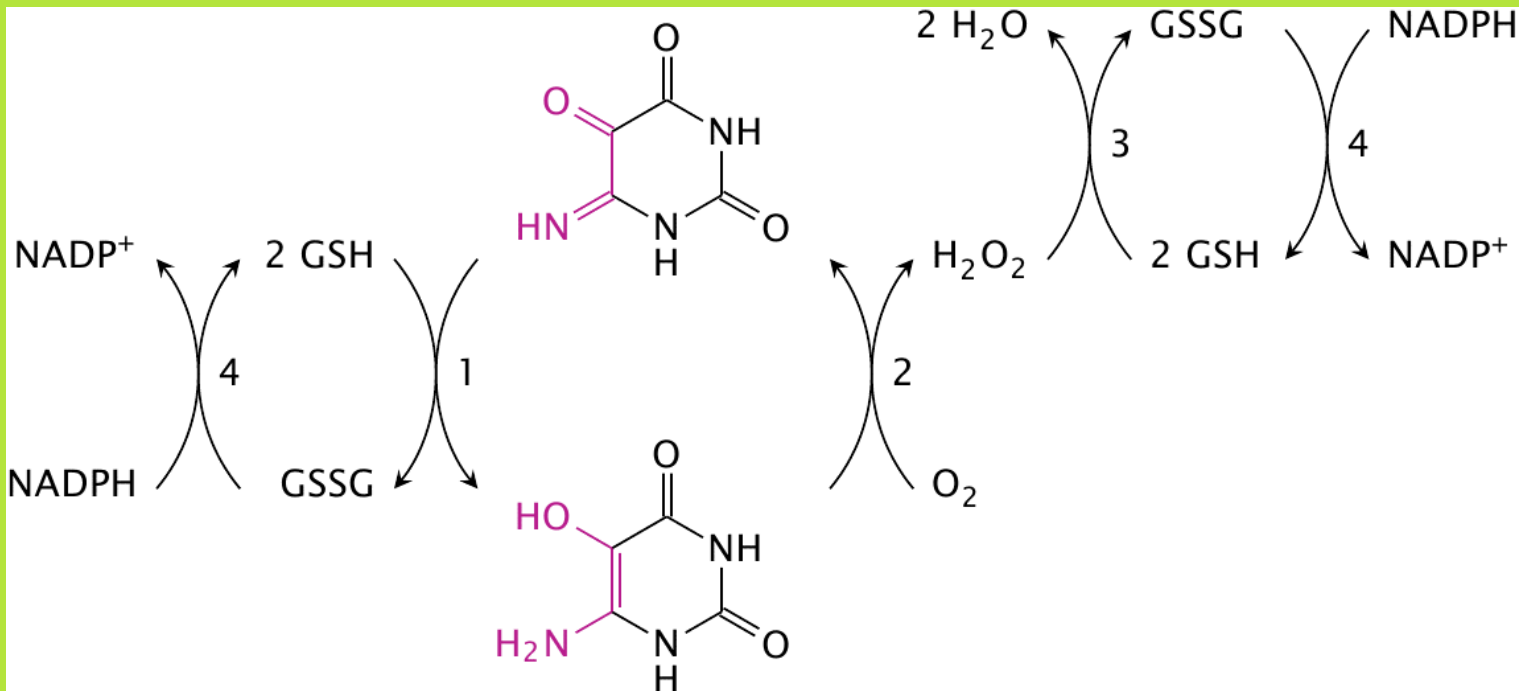
- Většinou děti pod 15roky života, **zejména chlapce** (Vazba na chromosom X)
- Deficience erytrocytární **glukosa-6-fosfát dehydrogenasy (G6PD)**
- Výskyt převážně v oblasti Afriky, Indie, Středoziemního moře
- V důsledku výskytu Zimničky tropické (*Plasmodium falciparum*) – protektivní úloha
- Kultivace Bobu se datuje až někdy do 7000 př.n.l.
- Glykosidy **vicin** a **convicin** – snižují hladinu glutathionu
- Vaření nesnižuje významně jejich hladinu !!!



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Favismus

- Aktívni jsou aglykony – **divicine** a **isouramil** → produkce oxidačního stresu a snížení hladiny glutathionu (GSH)
- Produkce **chinonů** a **chinon iminů** z hydrochinonů skrz redoxní cyklování
- Vyčerpání zásob NADPH = kofaktor pro Katalázu, glutathion peroxidázu, glutathion reduktázu, thioredoxin reduktázu.

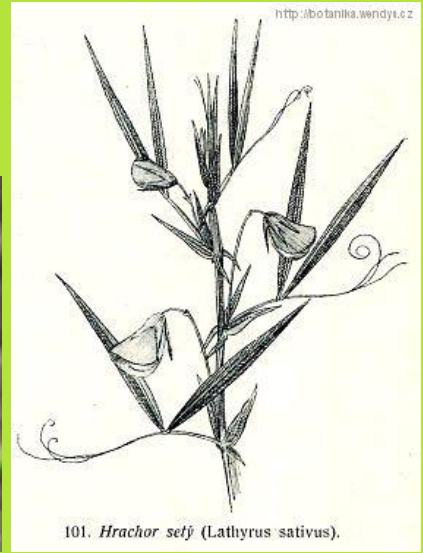




# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Neurolathyrismus

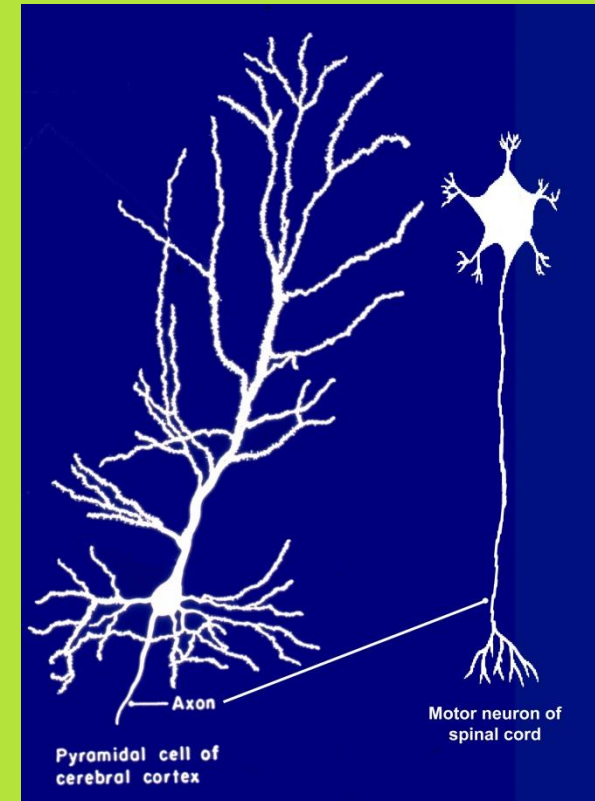
- Dán konzumací semen rodu *Lathyrus sativus* – vetch peas, grass peas - **hrachor setý**
- Hrachor – bohatý na proteiny, prospívá za podmínek špatné půdy, sucha, a záplav → výskyt neurolathyrismu nejvyšší po těchto pohromách
- **Otrava** po požití 300g/den hrášků hrachoru po dobu 3 měsíců



- Jedná se o progresivní neurodegenerativní stav motorických neuronů
- Výskyt primárně u mužů

### Příznaky:

- ztuhnutí svalů nohou (primárně se projevuje tuhostí lýtek a ztrátou kontroly nad nohama)
- Nemoc atakuje převážně Betzovy buňky v míše



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Neurolathyrismus

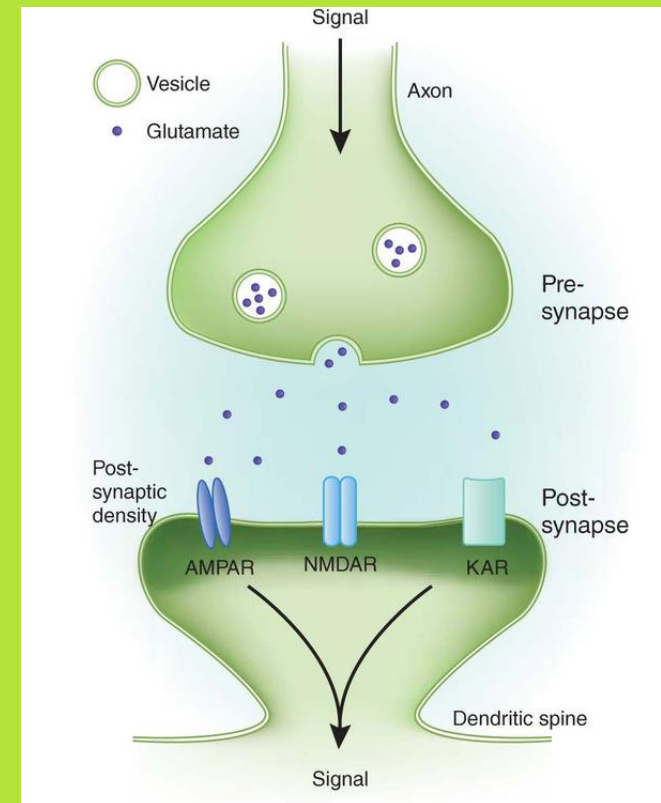
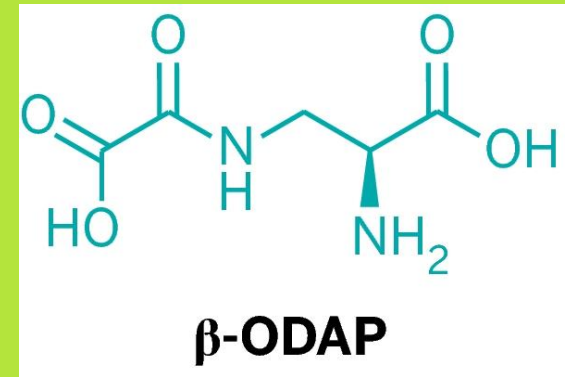
- **Aktivní látka:**  $\beta$ -N-oxalyl- $\alpha$ ,  $\beta$ -diaminopropionová kyseliny (ODAP) = 0.1-2.5% v usušených hráščích

### Mechanismus:

- uvolňuje glutamát z presynapsí a inhibuje zpětné vychytávání (Glu) → **vysoká koncentrace Glu způsobuje inhibici komplexu I v mitochondriích a následné tvorbě ROS**

### Ochrana: antioxidanty – vitamin C

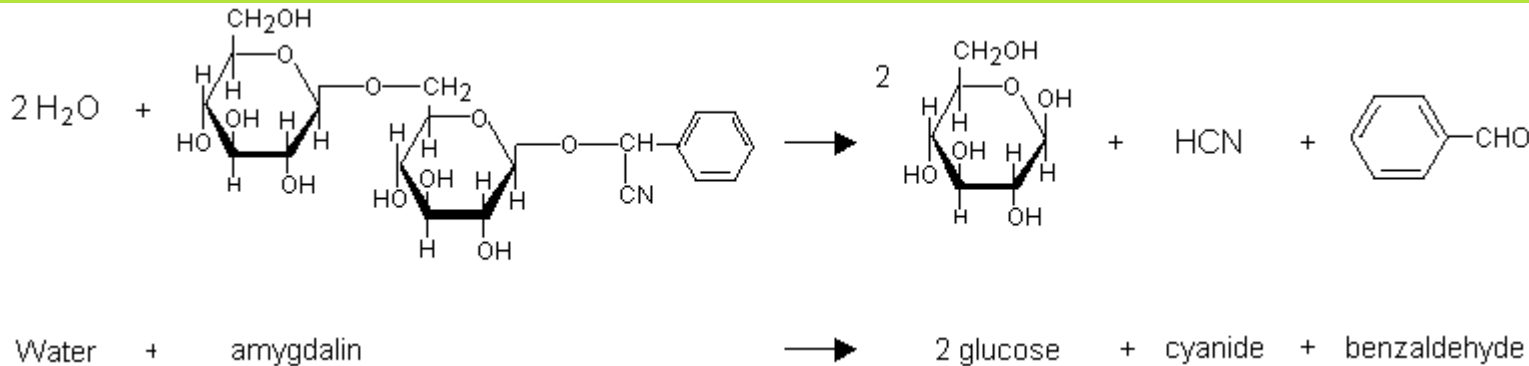
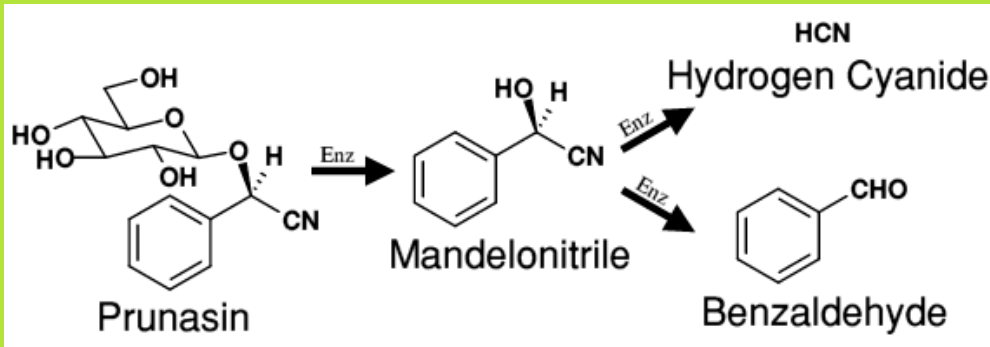
- Glu aktivuje glutamátové receptory – dlouhodobý nárůst koncentrace  $\text{Ca}^{2+}$  a následná tvorba ROS a aktivace apoptózy
- Vysoké koncentrace Glu v extracelulárním prostoru inhibuje glutamát-cysteinový antiport → **inhibice syntézy glutathionu**



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Kyanogenní glykosidy

- Skupina ve vodě rozpustných látek s výskytem ve více jak 2000 rostlinách – fazol měsíční, hořké mandle, jabloková semena
- Hydrolýza glykosidů vede k tvorbě ketonu či aldehydu, cukru a kyanidu



**Meruňka, broskev, švestka**

# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Kyanogenní glykosidy



Kořen **manioku jedlého** (cassava root)

- hlavní zdroj sacharidů pro lidi v Africe a jižní Americe

### Mechanismus:

- HCN – inhibice buněčného dýchání = vazba na  $\text{Fe}^{3+}$  cytochrom oxidázy

### Příznaky otravy:

- mentální zmatení, svalová paralýza, dýchací potíže

Minimální smrtelná dávka (PerOs) - 0.5-3.5mg/kg tělesné hmotnosti člověka

### Protijedy:

- komplexy kobaltu (hydroxokobalamin),
- dusičnany (převod  $\text{HbO}_2$  na  $\text{MetHbO}_2$ )
- případně amylnitrit – těkavý !!

**Chronická expozice** = tropická ataxická neuropatie (TAN)

- ataxie, hluchota, optická atrofie
- možný výskyt strumy
- nekompletní inhibice cytochrom-c-oxidázy vede k tvorbě ROS a snížené produkci ATP
- snížená tvorba SCN (nízká hladina aminokyselin se sírou) vede k tvorbě OCN což inhibuje glutathion reduktázu (GSR)

# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Lektiny



= Skupina proteinů a glykoproteinů vážících určité sacharidy

- Toxické pro vyšší zvířata, včetně člověka
- Váží se na sacharidy buněčné membrány a vyvolávají aglutinaci
- Vazba na membránu střevních buněk → **snížená absorpce živin v GIT**

### Výskyt:

- černé fazole (black beans)
  - sója
  - fazol měsíční (lima beans)
  - čočka
- 
- Důkladné vaření detoxifikuje lektiny, avšak **nevařené lektiny přežívají digesci**

### Lokální působení:

- ztráta epiteliálních buněk střeva, interference s absorpcí a digescí živin, modulace imunitního systému GIT

### Systematické působení:

- narušují metabolismu lipidů, sacharidů a proteinů
- podporují zvětšení či atrofii vnitřních orgánů, mění imunologický a hormonální status



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Lektiny



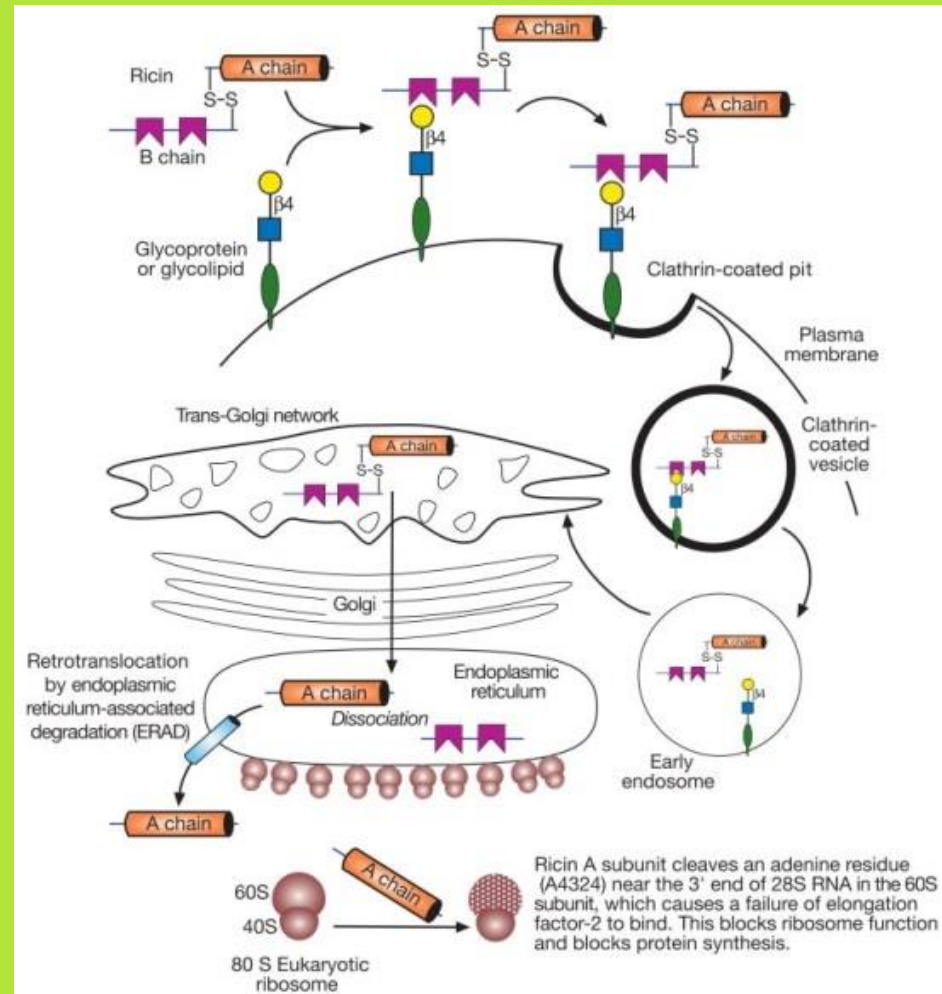
- Vysoce toxický je **ricin** (Skočec obecný) – asi 5 fazolí zabije dospělého člověka
- Teplotně stabilní glykoprotein s cca 60kDa – destilace parou deaktivuje ricin

### Příznaky otravy:

- během 2-3h – průjem, nauzea, zvracení
- vnitřní krvácení, selhání jater a ledvin
- Ricin se skládá ze 2 proteinů A a B spojených SS vazbou – **B váže galaktosu** obsahující glykoproteiny a **A inhibuje proteosyntézu** → smrt

### Zajímavost:

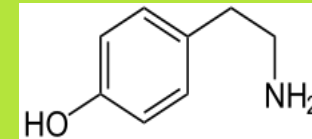
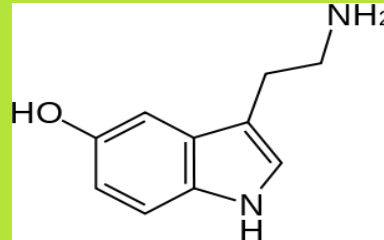
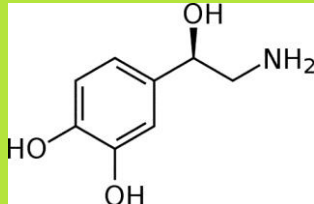
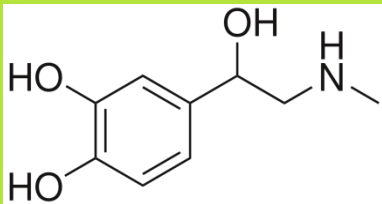
- protilátky konjugované s ricinem byly zkoumány jako chemoterapeutika proti rakovině (vyšší množství míst se sacharidy vážící lektiny)



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Vasoaktivní aminy

- Malé bazické molekuly vyvolávající sympatetickou (fight or flight) reakci u vyšších organismů
- Neurony uvolňují noradrenalin a adrenalin, které se váží na adrenergní receptory v periferních tkáních
- Jsou to strukturně příbuzné katecholaminy, patří sem i **serotonin** a **tyramin**



### Příznaky:

- Dilatace zorniček, zvýšené pocení, zvýšená srdeční činnost, zvýšení krevní tlak
- Nekontrolovaná odpověď může vést až k smrti

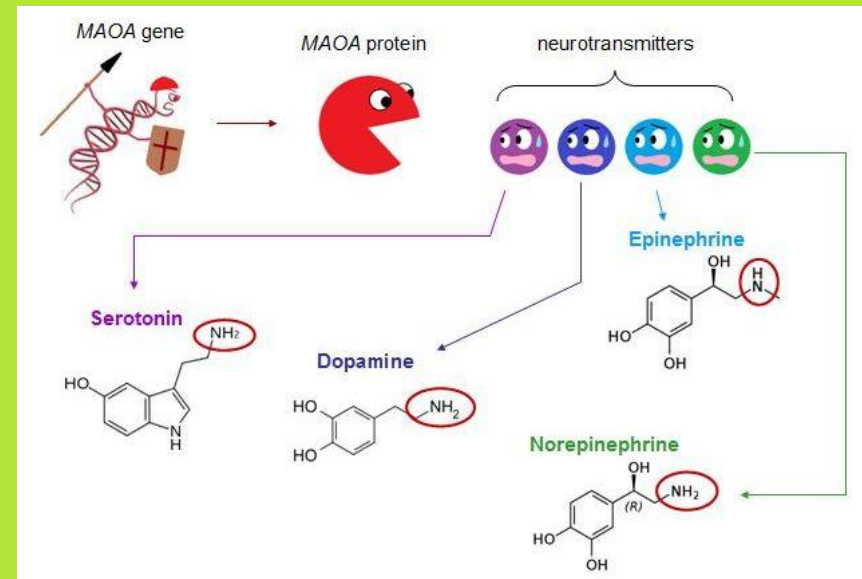
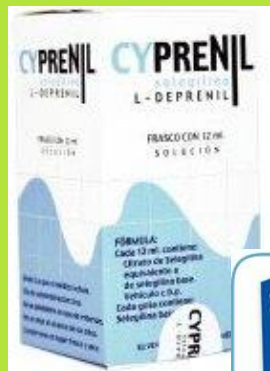
# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Vasoaktivní aminy

- Účinek látek kontrolován **monoamin oxidázami (MAO)**
- **MAO-A** – deaminace serotoninu v CNS a monoaminů v GIT
- **MAO-B** – v játrech a svalech a deaminuje dopamin a fenylethylamin

Orální administrace vasoaktivních aminů má malý vliv na krevní tlak !!!

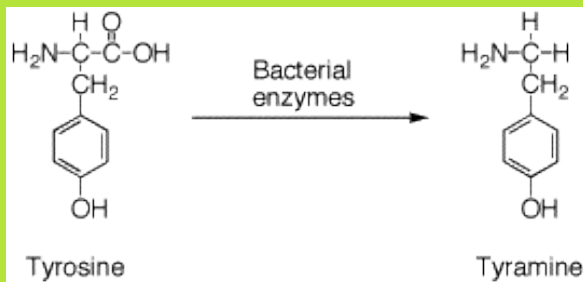
- Významné účinky jsou patrné v přítomnosti inhibitorů MAO - k léčbě deprese, erektilní dysfunkce, úzkosti
- 1.generace – Isocarboxazid, Marplan, Nardil, Parnate – ireversibilní a nespecifické
- 2.generace – **L-deprenyl, Rasagilin, selegilin** – selektivní k MAO-B, nízké riziko hypertenze



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Vasoaktivní aminy

- **Nízké hladiny** (0-28  $\mu\text{g/g}$ ) MAO inhibitorů se nachází i **ve stravě**
- Banán, rajče, avokád, brambor, špenát, pomeranč
- **Vyšší hodnoty** (20-2170  $\mu\text{g/g}$ ) detekovány v důsledku **zkažení potravin**
  - např. starý / **uzrálý sýr**, staré a konzervované maso, kysané zelí, sójová omáčka, čepované pivo
- Nižší hodnoty v bílém a červeném vínu a lahvovaném pivu

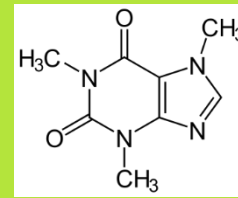


Danish blue cheese



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Kofein (Caffeine)



= Methylovaný xanthinový derivát

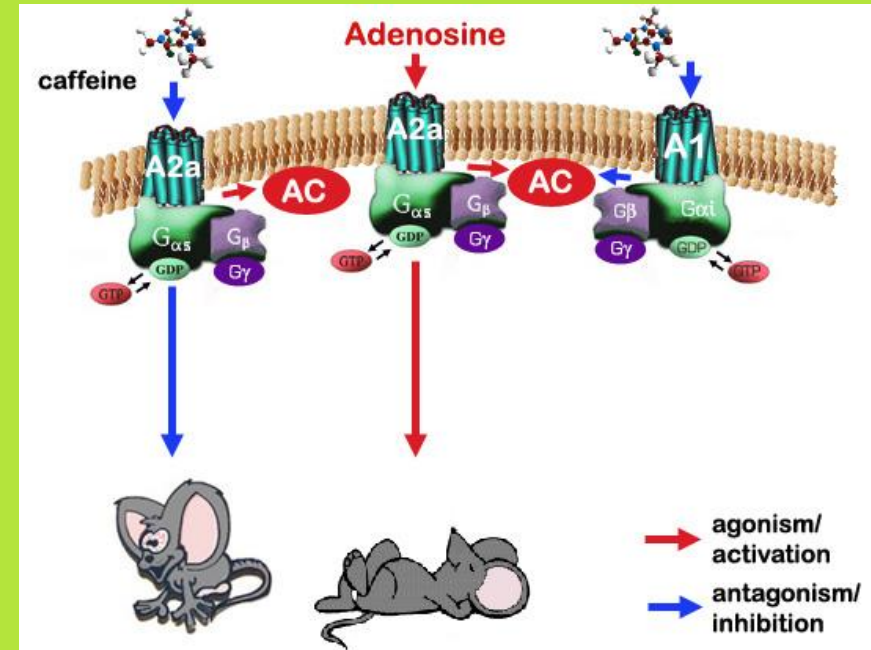
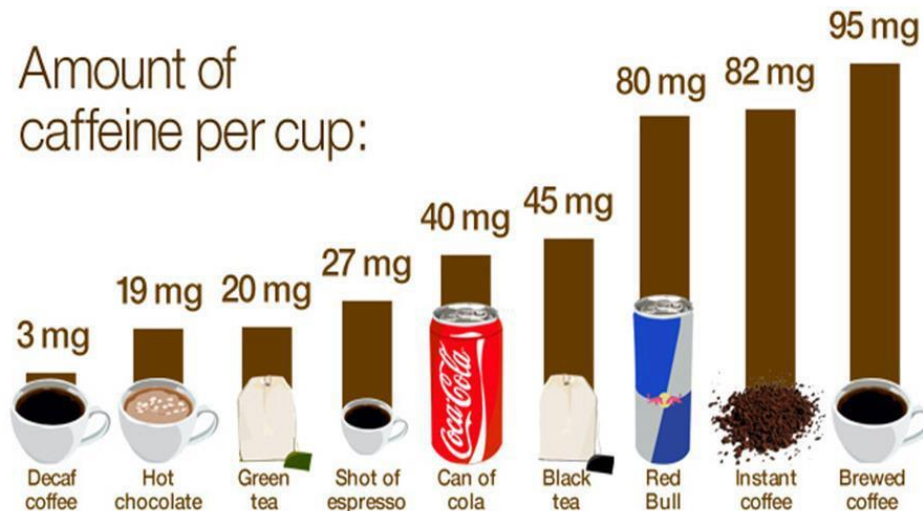
### Výskyt:

- čaj, kafe, čokoládové produkty

- Používání Kofeinu obsahujících rostlin se datuje do 3500 př.n.l
- Žvýkání semen, kůry, listů určitých rostlin zmírňuje únavu, stimuluje vnímavost, zvyšuje náladu
- Kofein je neurologický stimulant
- **Antagonista adenosinových receptorů**



Amount of caffeine per cup:





# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Kofein (Caffeine)

Teratogenní účinky konzumace kofeinu:

- Nízký příjem < 150 mg/den → nemá významný vliv na plod
- Příjem > 300 mg/den (cca 3 šálky denně) – asociace s výskytem **defektů novorozenců** (birth defects)
- Ženy konzumující denně 200mg kofeinu a více = **nárůst potratů na dvojnásobek**
- Ženy konzumující do 200mg kofeinu /den = nárůst o 40% oproti těm, co nepily kávu
- Podobné výsledky pro **čaj** či **horkou čokoládu**



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

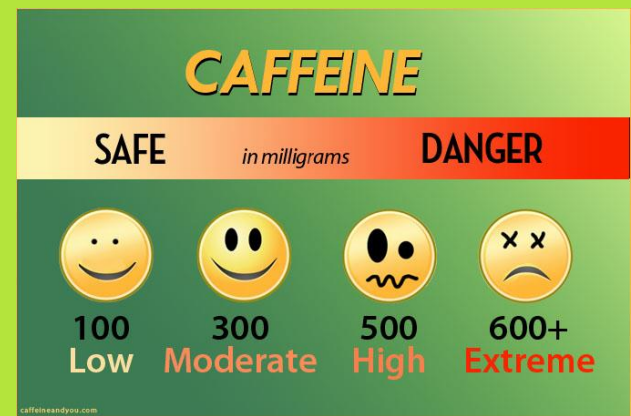
## Kofein (Caffeine)

### Farmakologické účinky:

- dávky kolem 200 mg pro dospělého → diuréza, stimulace CNS, relaxace hladké svaloviny, stimulace srdeční svaloviny, zvýšená gastrická sekrece
- pití kávy vykazuje negativní korelaci pro výskyt Alzheimerovy choroby (studie na myších naznačují protektivní úlohu)

### Akutní intoxikace:

- nadměrná konzumace = nervozita, podrážděnost, břišní bolesti, rozruch, záchvaty
- Orální LD50 = 200mg/kg = rychlé pozření asi 50-ti šáleků kávy
- Smrt nastává u koncentrace asi 100µg/ml v důsledku ventrikulární fibrilace (fibrilace srdeční komory)



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Curare

### Historie:

- Lidé kolem Amazonky používali popínavé rostliny či révu *Strychnos toxifera* jako zdroj šípů a otrávených šipek známou jako **kurare** (letící smrt, EN; šíповý jed, CZ)

### Příprava jedu:

- rozdrčením a vařením kořenů, kůry, kmenu vybraných rostlin vznikl lehký **sirup**, který byl aplikován na hroty šípů
- následné zahřívání blízko ohně vedlo ke vzniku tvrdého povlaku rezistentního k podmínkám skladování či poškození



**Kulčiba jedodárná  
(*Strychnos toxifera*)**

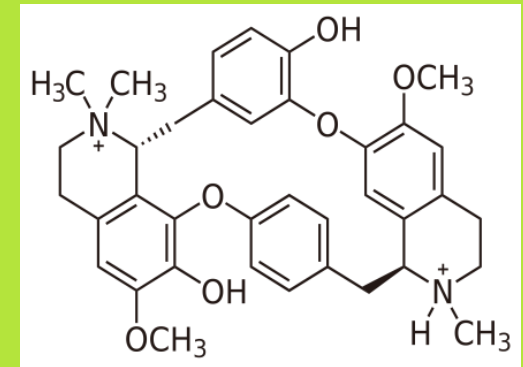
# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Curare

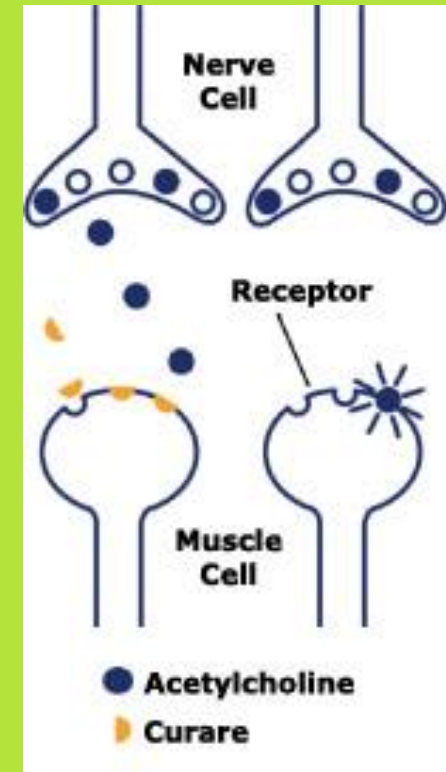
- Krystalický **d-tubokurarin** (izolován 1935) inhibuje nikotin acetylcholinové receptory na nervosvalových synapsích → **paralýza**

### Příznaky:

- prvně jsou ovlivněny svaly prstů uší a očí
- následně svaly krku, paží a nohou
- nakonec dochází k paralýze dýchacích svalů a smrti z asfyxie (udušení)
- **Oběť je při vědomí** a je si vědoma neschopnosti pohybu a ztráty schopnosti dýchat
- LD50 pro tubokurarin = 0,5mg/kg králíka (IV), záchrana možná v případě zachovalého dýchání
- Alkaloidy **nejsou toxické** perorálně (kvarterní dusík)
- síla jedu byla testována ochutnáním na hořkost



D-Tubocurarin

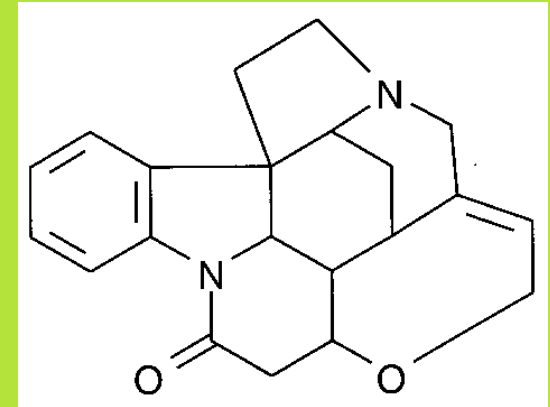




# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Strychnin

- Součást šipek lovců
- Zdroje *Strychnos nux-vomica* (Kulčiba dávivá)



### Výskyt:

- jihovýchodní Asie, Indie a Barma
- Kůra, semena či fazole používány jako jedy
- Extrakty mají **emetické vlastnosti** (vomitting nut – Linné in 18.st.)
- Struktura strychninu objasněna až v 1947

### Příznaky:

- uvolněné svaly až bolestivá nepohyblivost, křeče, svalová paralýza
- **Letální dávky** pro dospělého jsou **0.2-0.4mg/kg**
- selektivní neurotoxin, snadno absorbovatelný po pozření
- Hromadí se v tukové tkáni

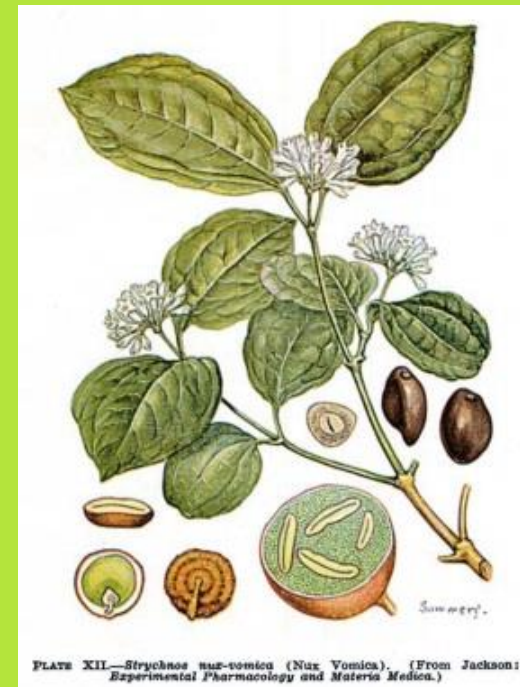


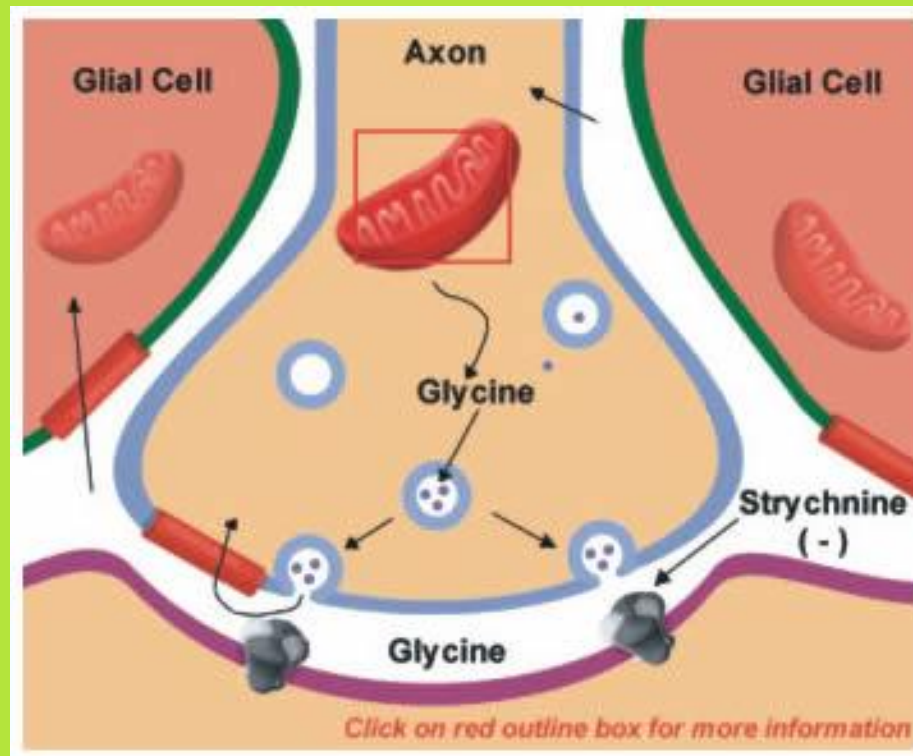
PLATE XII.—*Strychnos nux-vomica* (Nux Vomica). (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica.*)



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

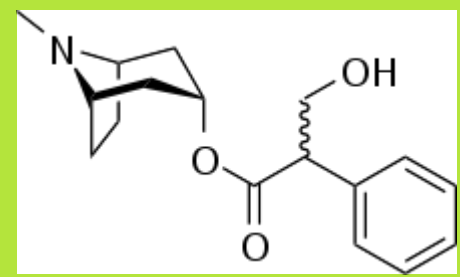
## Strychnin

- = Blokuje **postsynaptické receptory** inhibičního **neurotransmiteru glycinu** v neuronech míchy
- Receptory jsou ligandem-aktivované iontové kanály
- Aktivace receptoru vede k influxu chloridových iontů do buňky
- Hyperpolarizace vede k **inhibici nervového vzruchu**



# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Atropin



### Výskyt:

- s tropanovými alkaloidy v rostlinách čeledi Lilkovitých (*Solanaceae*)
- Mandragora lékařská (*Mandragora officinarum*)
- Rulík zlomocný (*Atropa Belladonna*)



- obě rostliny se používaly v dávné historii Egypta i Řecka
- v knize Genesis se popisuje použití mandragory k podpoře početí (genesis 30:14)
- vysoké dávky požívány čarodějnicemi k vyvolání halucinogenních účinků, k získání doznání ve středověku, či použití jako analgetikum kolem 1860

# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

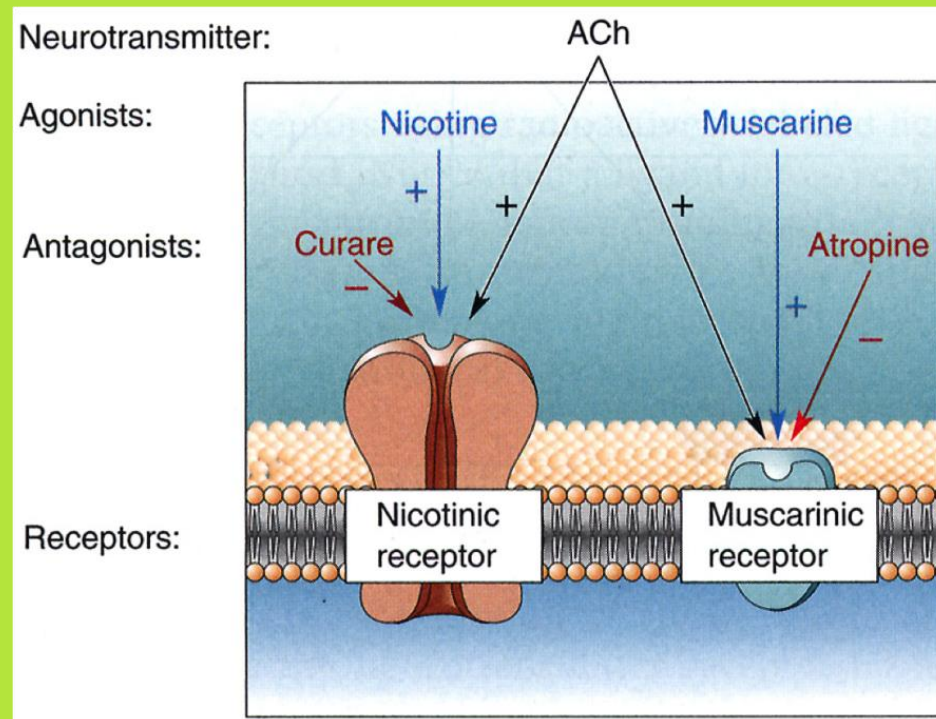
## Atropin

Izolován v krystalické formě roku 1831

- Přirozený produkt je racemická směs **D-** a **L-hyosciaminu**

### Příznaky otravy:

- závratě, zácpa, nauzea
- dilatace zorniček, rozostřené vidění
- ospalost, suchá ústa, horečka
- Smrt nastává v důsledku **konstrikce dýchacích cest a zadušení**
- **Terapeutické dávky 30 µg/kg** či méně, **letální** kolem **1.5mg/kg**
- Jedovatý pro kočky a psi
- Je potentní **kompetitivní antagonist** **muscarinového acetylcholinového receptoru**
- Protijed na otravu nervovými látkami (organofosfáty)



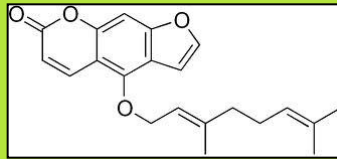




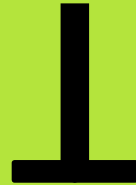
# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Bylinno-lékové interakce

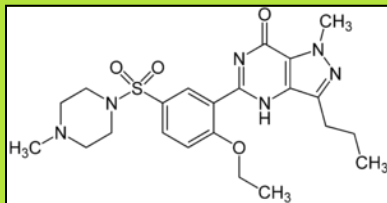
2) **Grepeový džus** – obsahuje naringin a **bergamottin** – inhibice aktivit CYP3A4 a CYP1A2 – zvyšuje hladiny léčiv → toxické účinky (např. felodipin)



Bergamottin



**CYP3A4**





# Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

## Bylinno-lékové interakce

3) **Řeřicha** – inhibice CYP2E1 – metabolismus acetaminofenonu a chlorzoxazonu



4) Vápník obsahující mléčné výrobky – **mléko, jogurt, sýr** – blokáce vstřebávání tetracyklinových antibiotik ve střevě



5) **Rajčata, lilek, brambory** – obsahují glykoalkaloidy, které mohou oddálit probuzení z anestezie v důsledku inhibice AChE



# Slovo závěrem ....

... jídlo je úžasná věc

.....pokud to s ním nepřeháníte či

nevhodně nezkombinujete



## Použitá literatura:

T.Shibamoto, L.F. Bjeldanes - Introduction to Food Toxicology, 2nd edition, 2009