

KBB/TOX – Toxikologie

(pro navazující studium)

Přednáška č.3 – toxikologie potravin 1



Radim Vrzal

Katedra buněčné biologie a genetiky

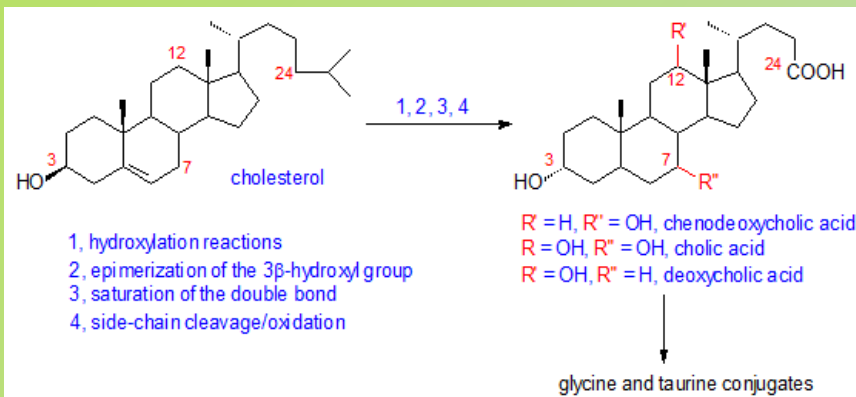
Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

Játra

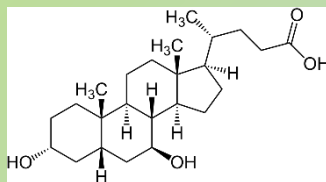


- Bohatý zdroj železa, proteinů, vitaminu B, vitaminu K

- žlučové kyseliny



- **Sušená medvědí játra** - dle čínské medicíny – na léčbu epilepsie, hemeroidů, srdečních bolestí = neurosupressant (sedativum, analgetikum)
- Medvědí žluč – vysoký obsah - Ursodeoxycholové kyselina – rozpouští žlučové kameny



SUKL: 0226453

Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

Vitamin A (retinol)

- Rozpustný v tucích, tvořící žluté krystalky ve tvaru jehel s teplotou tání 63°C.
- **Normální hladina** - vidění, růst (600-700µg/ženy vs muži / den – dle NHS)
- **Nedostatek** – noční slepota, selhání růstu kostí, nemoci membrán nosu, hrdla, očí

Vitamin A Content of Selected Foods

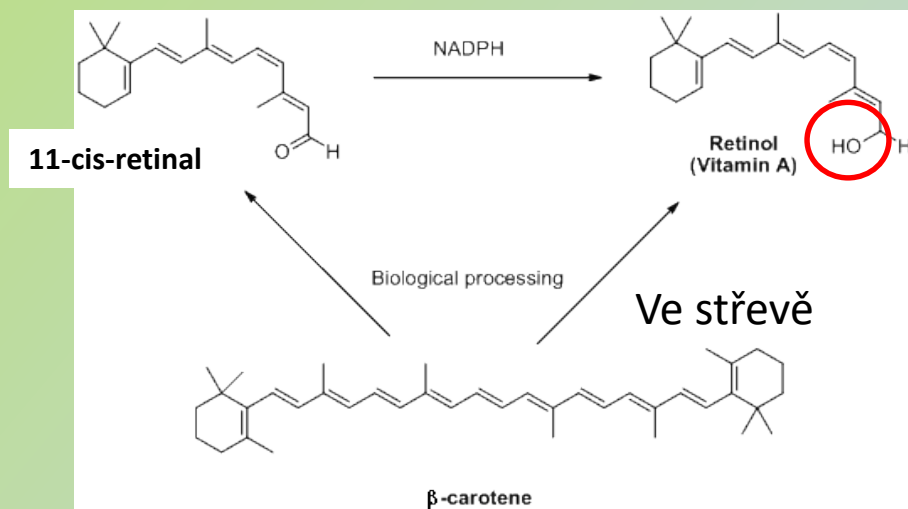
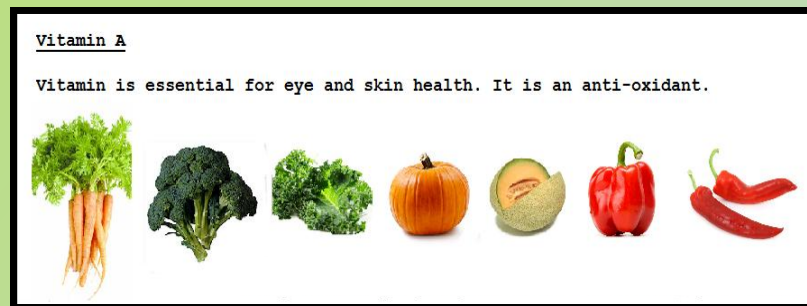
Food item	Portion size	Vitamin A (RE)
Liver, beef, braised	3.5 oz	10602
Pumpkin, canned	1/2 cup	2691
Sweet potato, baked	1 each	2467
Carrot, raw	1 med	2025
Spinach, boiled	1/2 cup	737
Turnip greens, frozen, boiled	1/2 cup	654
Cream cheese	2 Tbsp	124
Broccoli, boiled	1/2 cup	108
Egg, boiled	1 large	84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

<http://www.sparknotes.com/health/vitamins/fatsoluble/section1/page/2/> (11.8.2015)

- **Skladován jako ester kyseliny palmitové**
- **2 formy:**
 - aktivní (z živočichů) – retinol, retinaldehyd
 - prekursor, provitamíny – karotenoidy (β-karoten)

Ekvivalenty retinolové aktivity (RAE) => 1 µg RAE = 1 µg retinol, 2 µg β-karotenu (z doplňku)/ 12µg potravinového;

Např. 900 µg RAE = 3000 IU retinol/ β-karoten = 18 000 IU β-karoten z jídla



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**

Otrava u polárníků a jejich psů pozřením zejména jater, případně u rybářů ! (111-278g jater **polárních medvědů** vede k Hypervitaminóze A)



Halibut (Platys)

Příznaky otravy:

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

Chronická otrava

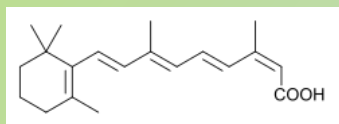
- Indukována asi 1000 µg (cca 3000 IU)/kg tělesné váhy za den !!!!

Příznaky otravy

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

Nadměrná konzumace jater nebezpečná pro těhotné –

teratogenní !!! (>10 000 IU/denně jako doplňky stravy) –
přeměna na trans-retinovou a **13-cis-retinovou kyselinu**



(Isotretinoin)



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

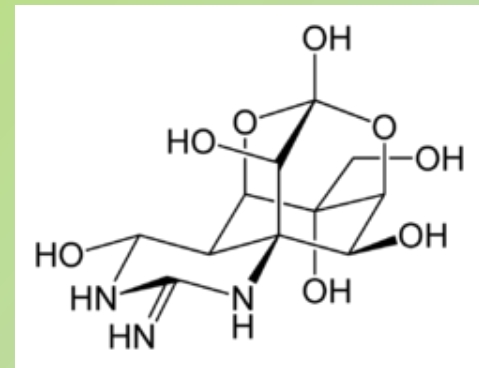
Tetrodotoxin – Puffer fish poison

- 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, vejíčka, 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**
 - znecitlivění, 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)

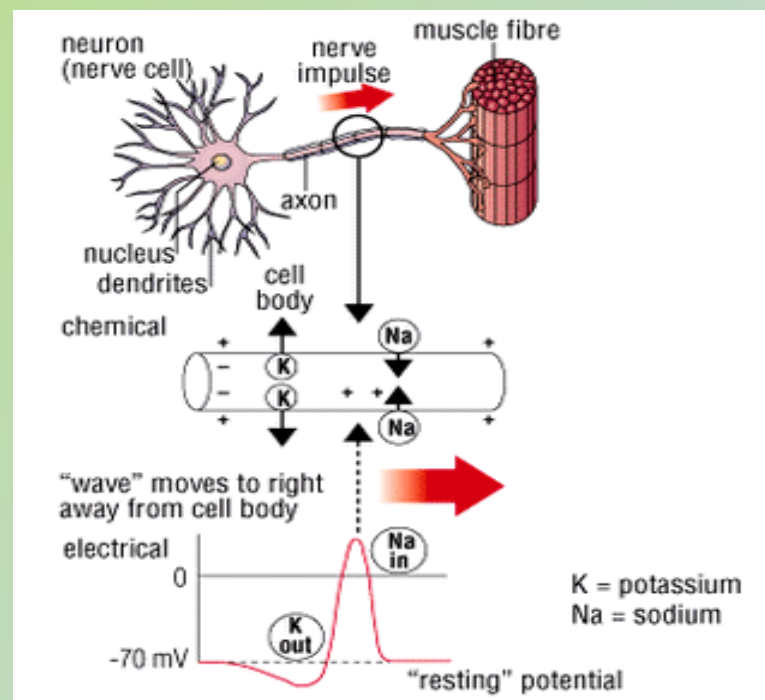
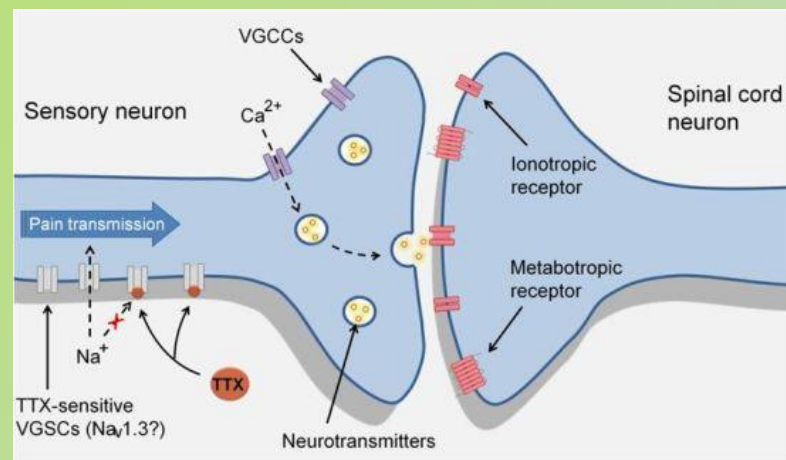


Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

Přirozené toxiny v mořských plodech

Tetrodotoxin

- Krystalová struktura odhalena 1964
- **LD50 = 8 µg/kg myši (IP/IV) /člověk**
- **LD (člověk, P.O.) = 1-2 mg (pro 75kg) = 13-26 µg /kg** (Centre for Food Safety)
- 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 tetrodonis*



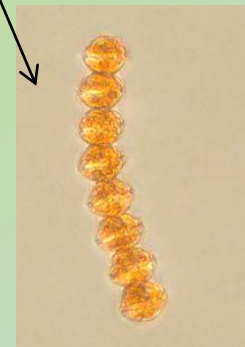
Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

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*



Přirozené toxiny v mořských plodech

Paralytic shellfish poisoning (PSP) – Paralytická otrava korýši

- Saxitoxin

- izolace 1957, Aljašská máslová škeble

Příznaky otravy

- paralýza, smrt v důsledku respiračního selhání

- LD50 (PerOs) = 260 µg/kg myši (5.7 µg/kg člověk) – akutní toxicita

- LD50 (IV) = 3.4 µg/kg myši - akutní toxicita

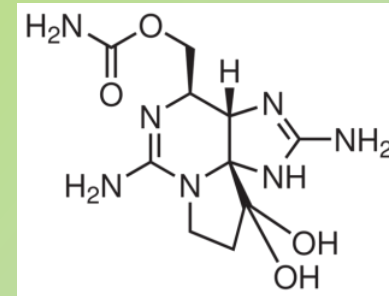
- teplotně stabilní, smrt 1-12h po pozření

- **blokace napětově-řízených sodných kanálů**

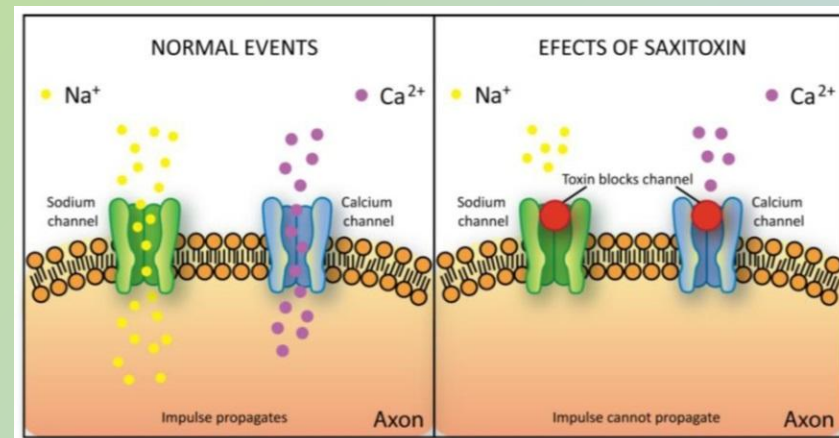
- toxický pro čtverzubce → vazba na jiné místo než tetrodotoxin !!!

Léčba:

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



(Alaskan butter clam) - *Saxidomus gigantea*

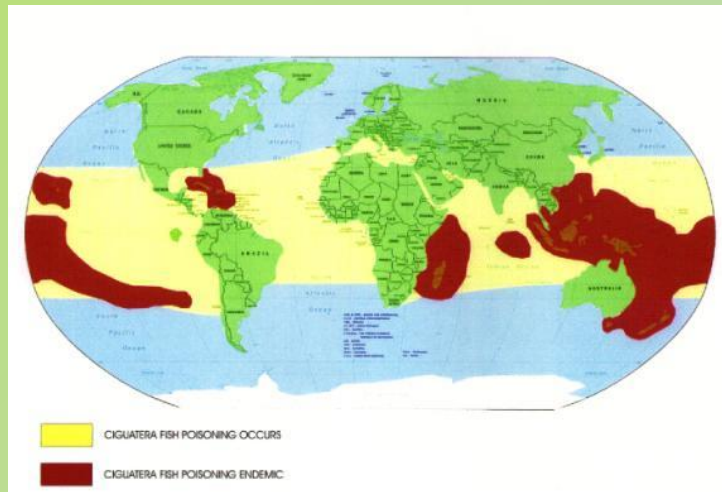
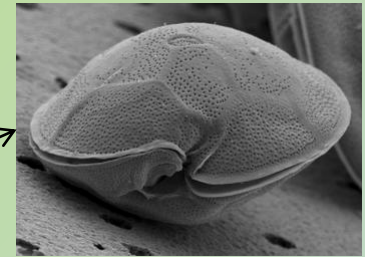
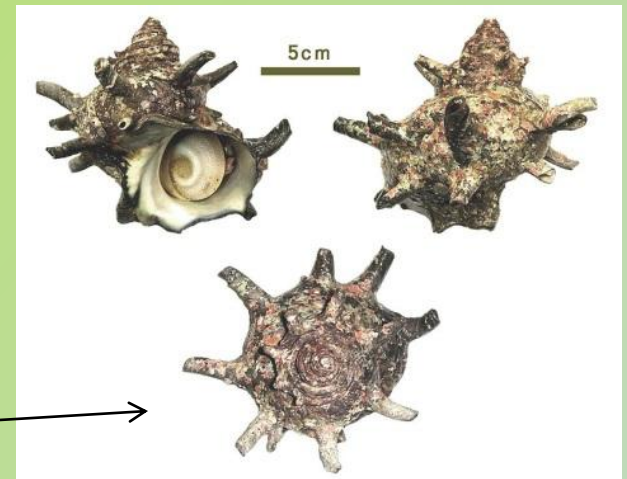


Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

Přirozené toxiny v mořských plodech

Ciguatera

- Jméno odvozeno od španělského pojmenování pro **mořského turbanovitého šneka**, cigua
- Sporadický a nepředvídatelný výskyt
- Na území USA – Havaj, 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

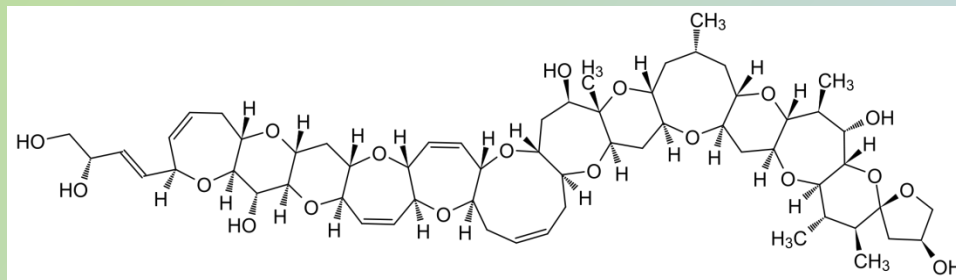
- nauzea, zvracení, průjem,
- bolesti hlavy a svalů
- Otrava se může šířit skrz mateřské mléko a sexuálně
- Nástup mezi **15 min-24 h** po pozření
- **LD50 = 0.25-4 µg/kg myši (IP)**
- 0.1 µg u člověka může vyvolat nemoc
- Jeden z možných mechanismů působení toxinu – **aktivace sodných kanálů** → hyperexcitabilita a nestabilita

Léčba:

- symptomatická

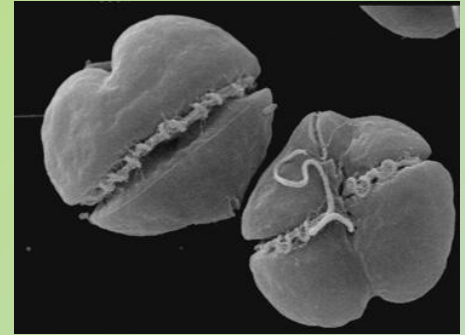


Ciguatera Symptoms		Typical Duration
Gastrointestinal	Vomiting	24-48 hrs
	Diarrhea	
	Tingling	Up to 6 months (longer in rare cases)
	Headache	
Neurologic	Dental Pain	
	Vertigo	
	Lack of Coordination	
	Itching	
Cardiac	Hypersalivation	48-72 hrs
	Bradycardia	
Other	Fever	48-72 hrs
	Respiratory Distress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

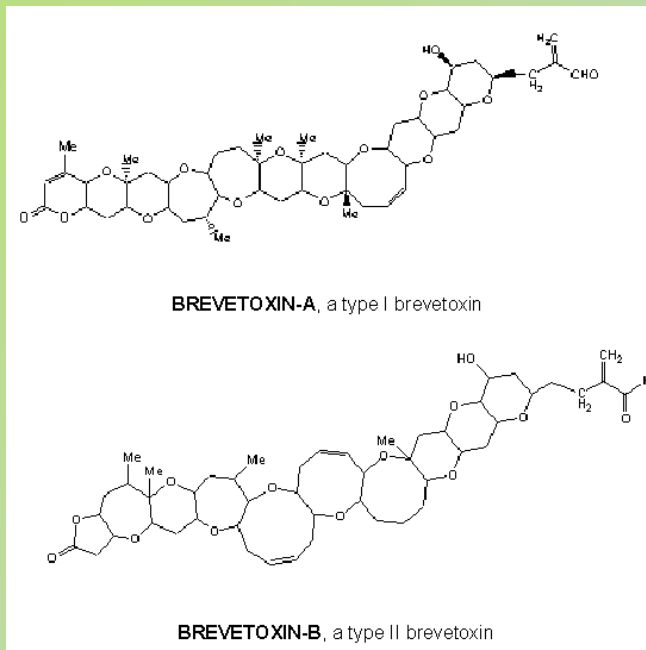
Neurotoxic Shellfish poisoning (NSP) – neurotoxická otrava korýši

Brevetoxin

- **Nástup symptomů: 15min-18h**

Příznaky otravy

- 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⁺ iontů do neuronu → **negativní membránový potenciál**



Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

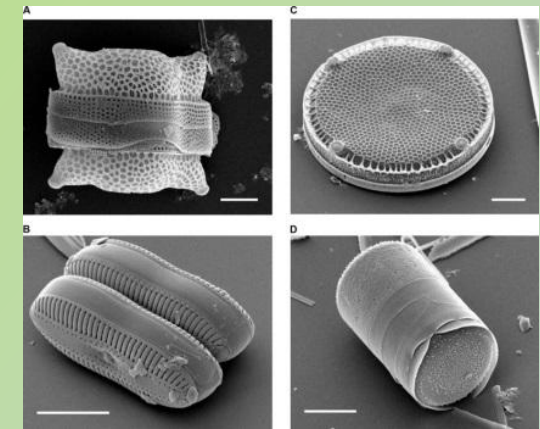
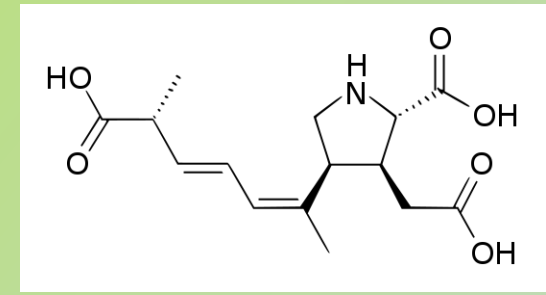
Přirozené toxiny v mořských plodech

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 (20μg 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**



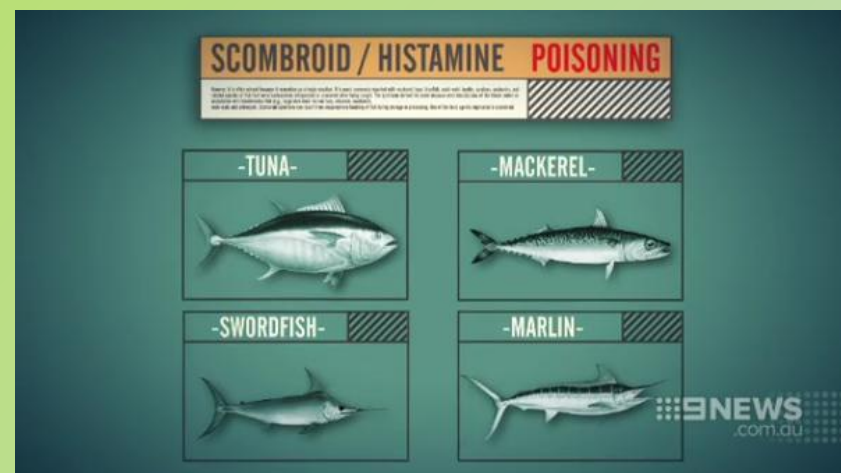
Krill

Přirozené toxiny ve zvířecí stravě

Přirozené toxiny v mořských plodech

Scombroid fish poisoning /Histamine poisoning

- Nejčastější ichtytoxikóza
- 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

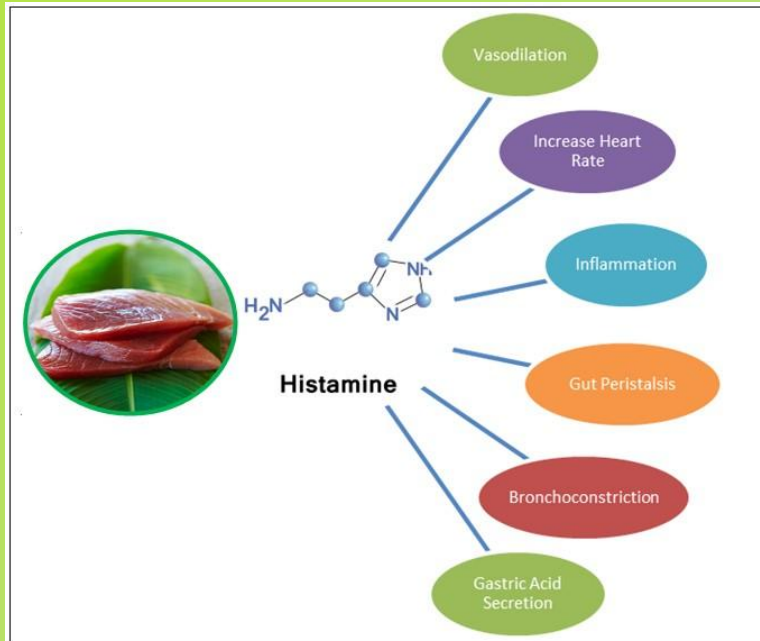
Léčba

- aplikace antihistaminik

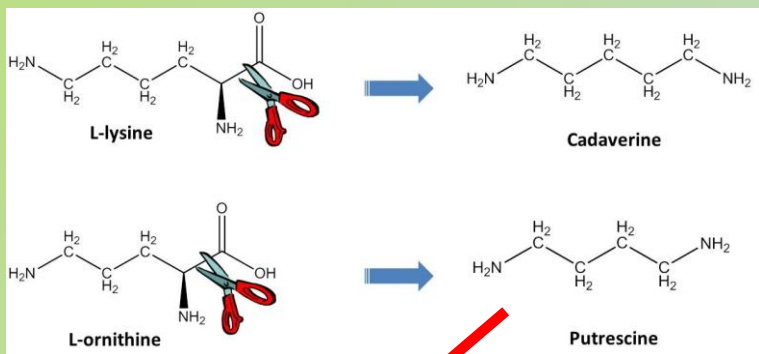
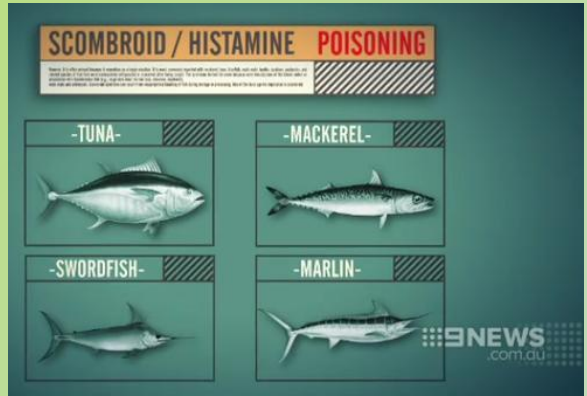


Scombroid fish poisoning /Histamine poisoning

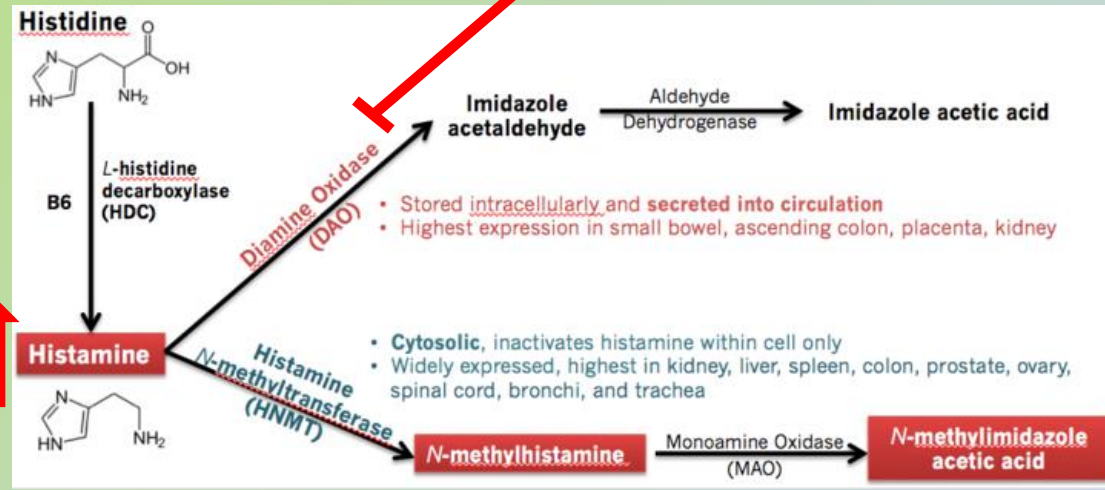
- Histamin tvořen v jídle bakteriemi dekarboxylací HIS
- Vhodné skladování a zmražené uchovávání zabraňují tvorbě



<https://imj.ie/scombrototoxic-fish-poisoning-secondary-to-tuna-ingestion/>



- Produkty dekarboxylace aminokyselin bakteriemi (cadaverin a putrescin) jsou silné kompetitivní inhibitory DAO



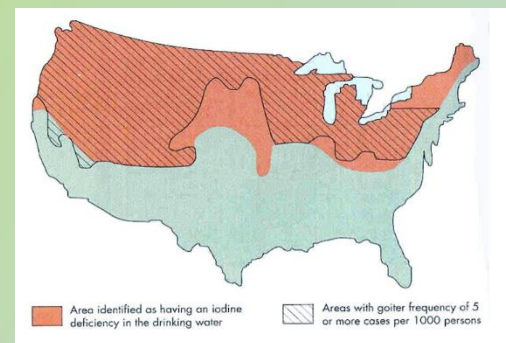
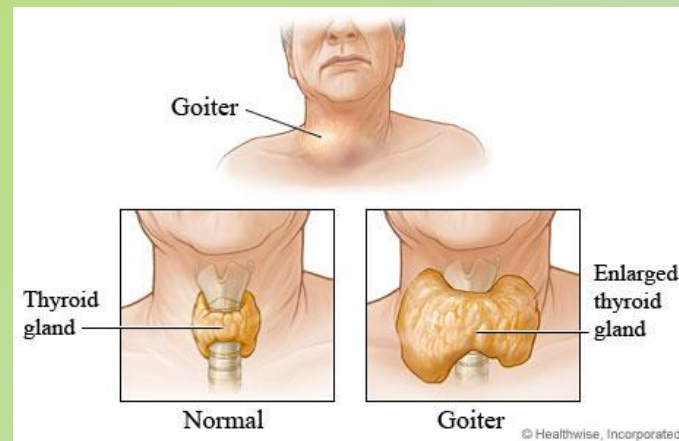
Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Goitrogeny

- **goiter = vole/struma** – nekancerozní a nezánnětlivě 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 ???

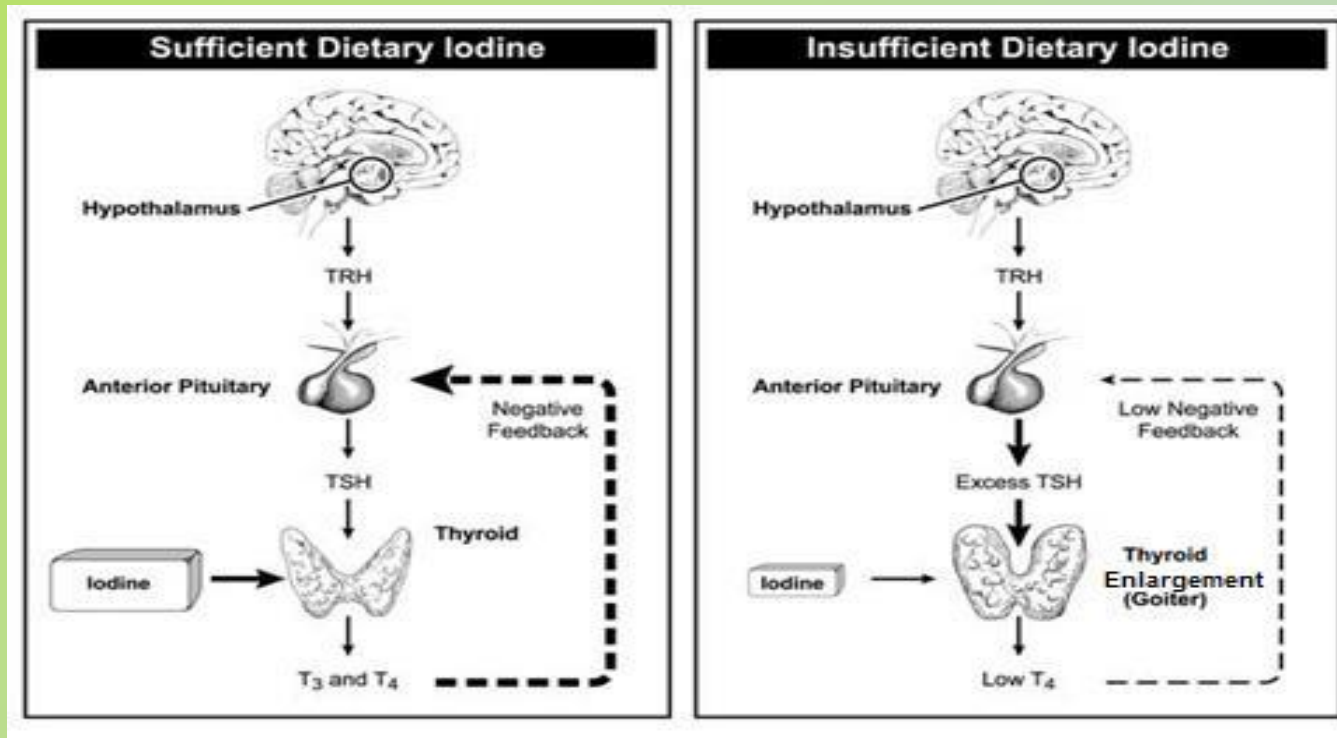
Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Goitrogeny

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

Regulace hladiny jódu – Hypotalamo-hypofyzární osa

- Hypofýza produkuje TSH (thyreotropní hormon, tyrotropin)



Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

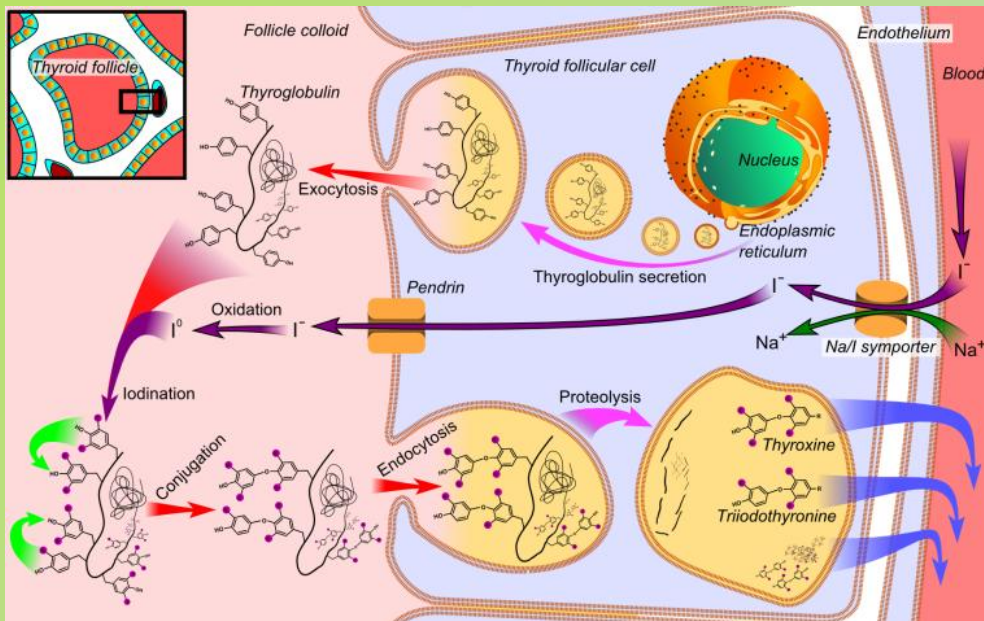
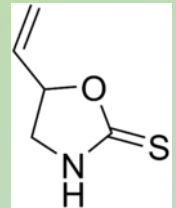
Goitrogeny

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)+H₂O₂ 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:

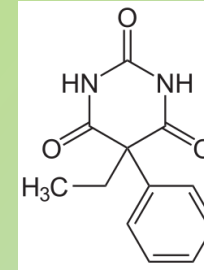
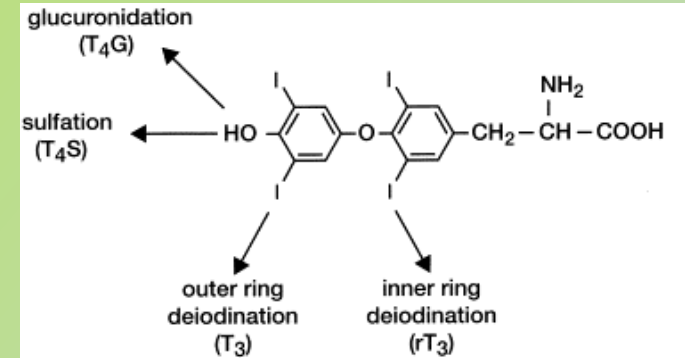
- v lyzosomech se proteolyticky thyreoglobulin štěpí na T4 a T3 – enzymy **cathepsinem B, L, D** – inhibice jodidem a **lithiem**.

Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Goitrogeny

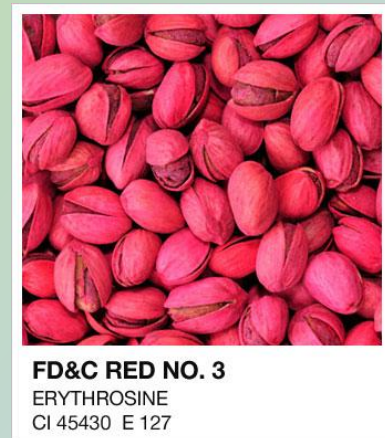
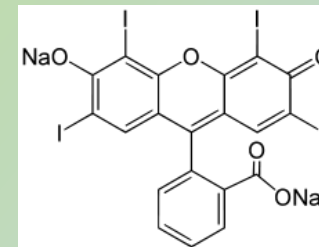
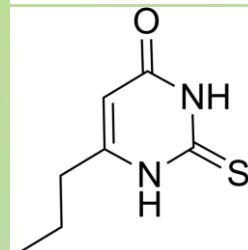
Deaktivace:

- 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 (UGT1A3, 1A1)
- PCB mohou vytěsnit T4 z vazby na TBG



Periferní aktivace:

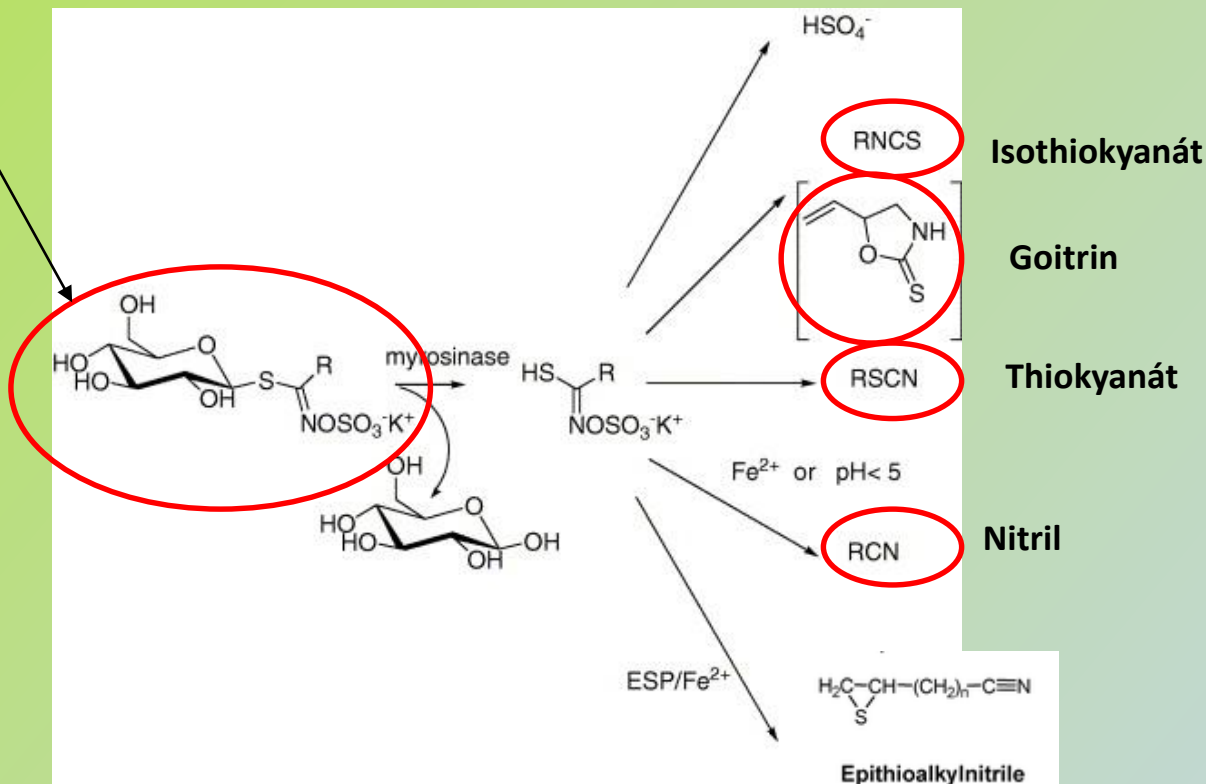
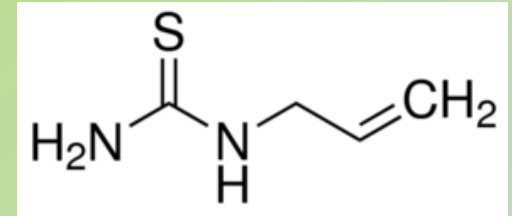
- T3 syntetizován a sekretován štítnou žlázou či dejodinací T4
- Dejodinace regulována dejodinasami – **Se** obsahující enzymy – inhibovány **propylthiouracilem**, **Cd**, **MeHg** či **Erythrosinem** (E 127, Red No.3)



Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Environmentální antithyroidní látky

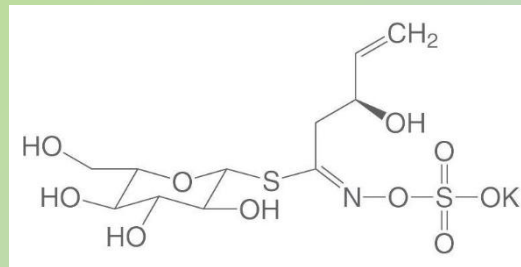
- Mnoho z čeledi brukvovitých (křížatých) obsahuje thyrotoxické látky – goitrin, **allylthiomočovina**, thiokyanát
- Nejsou přítomny v nepoškozených rostlinách !!!
- Vznik z glukosinolátů enzymem **Myrosinasou** (EC 3.2.3.1) z **Progoitrinu** – následně opět **Myrosinasou** rozklad



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 + deficience jodu a selenu → endemická **struma** + **kretenismus** v oblastech Afriky



Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Favismus

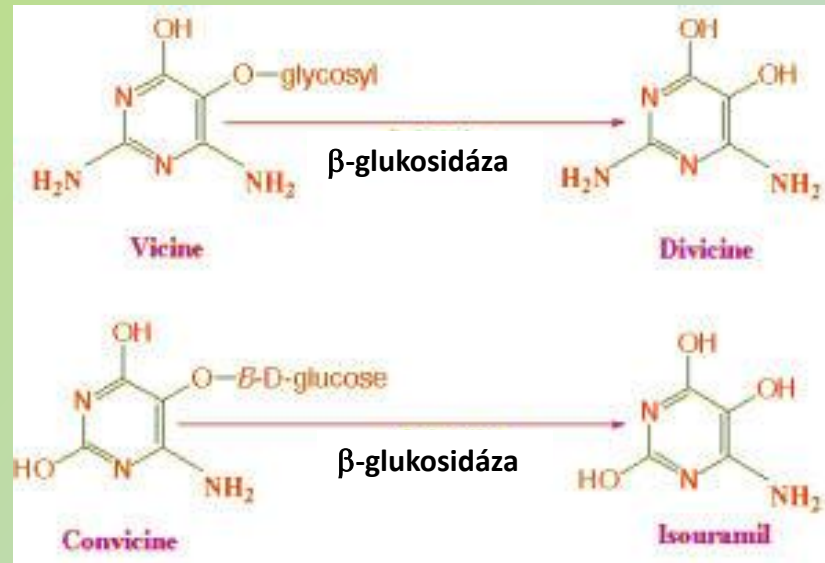
- Hemolytická porucha u geneticky citlivých jedinců exponovaných pro-oxidačním sloučeninám včetně těch z fazolí Fava (**Bob obecný**).



Příznaky otravy

- hemolytická anémie, hyperbilirubinemie, žloutenka

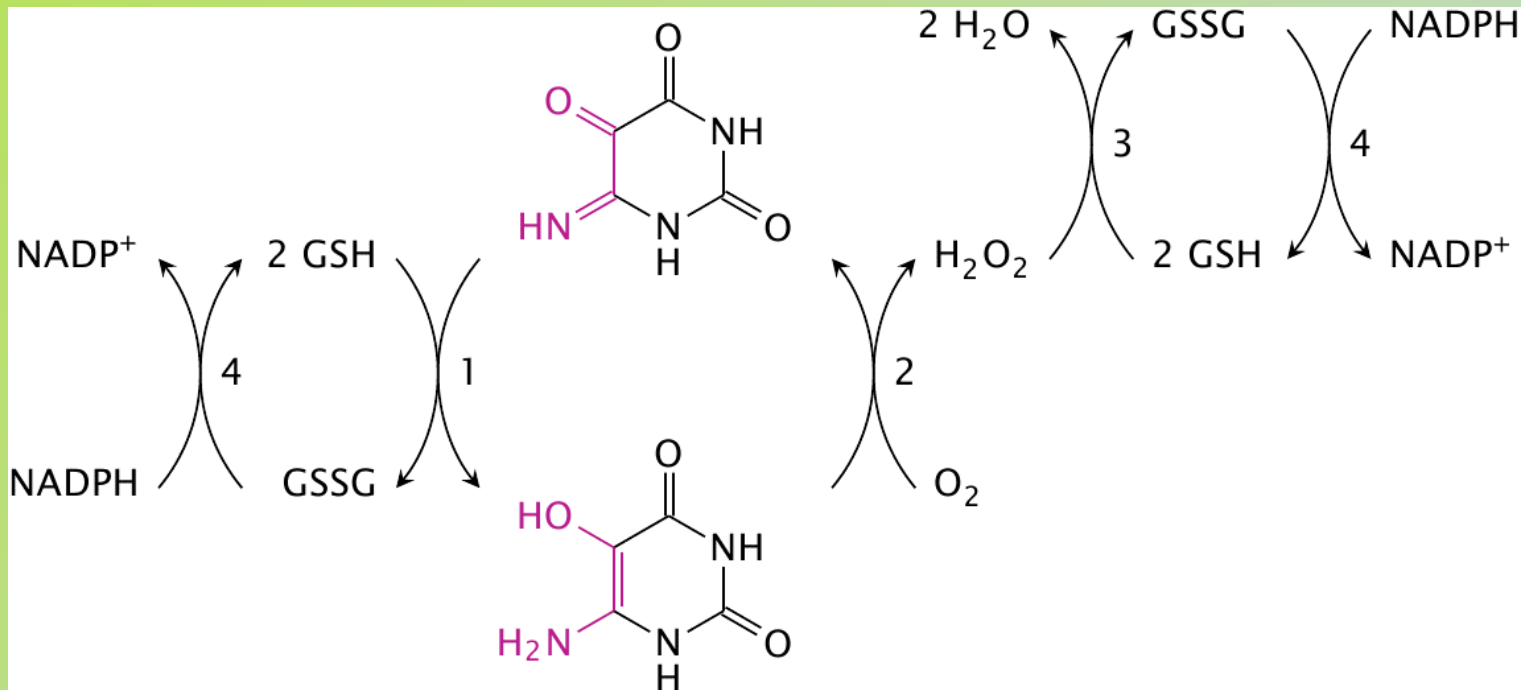
- Většinou děti pod 15roky života, **zejména chlapce** (Vazba na chromosom X)
- Deficience erytrocytární **glukosa-6-fosfát dehydrogenasy (G6PD)**
- Výskyt převážně v oblasti Afriky, Indie, Středoziemního moře
- V důsledku výskytu Zimničky tropické (*Plasmodium falciparum*) – protektivní úloha
- Kultivace 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

- Aktivní 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

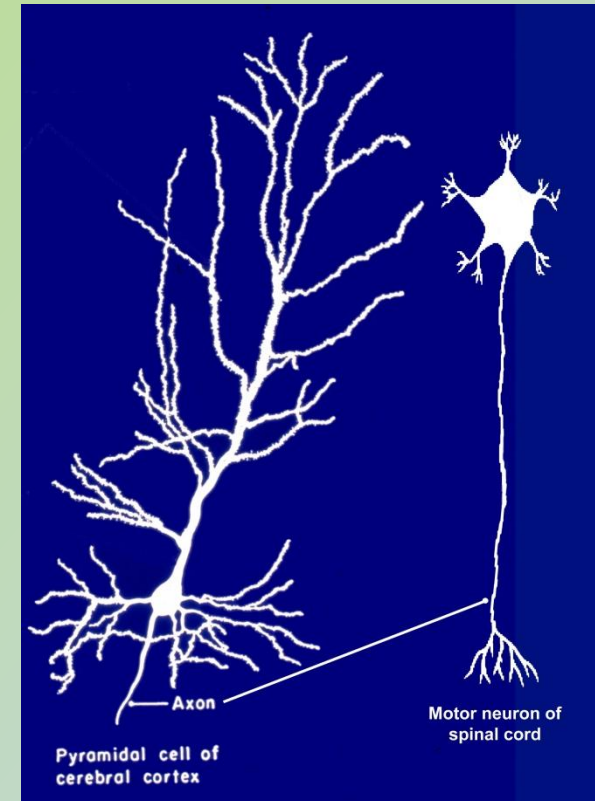
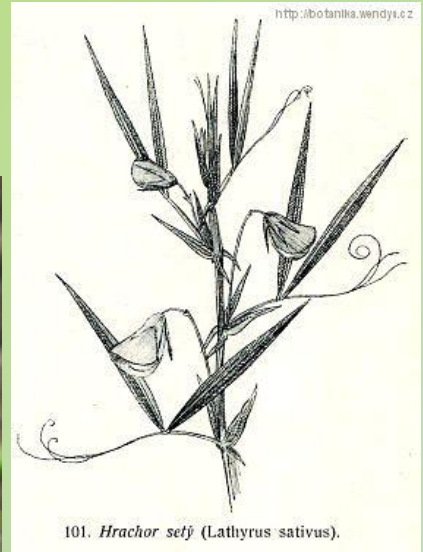
Neurolathyrismus

- 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

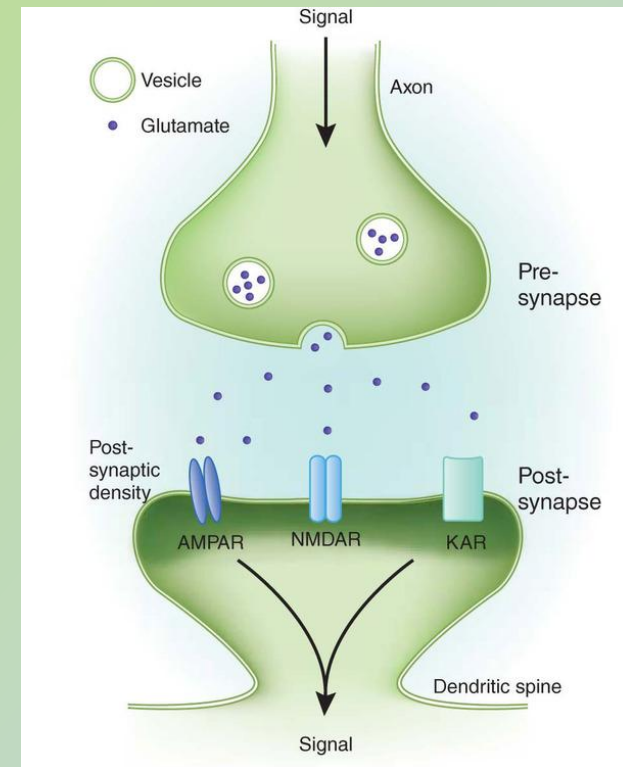
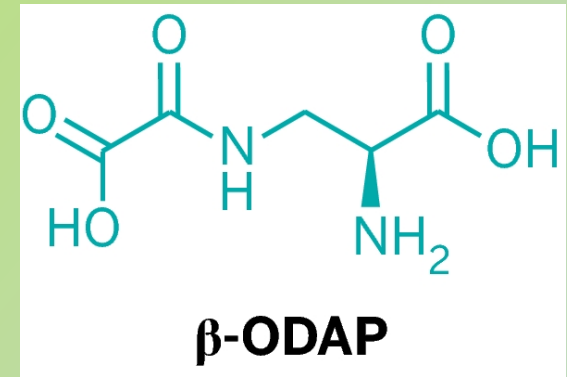
- Aktivní látka: β -N-oxalyl- α , β -diaminopropionová kyseliny (ODAP) = 0.1-2.5% v usušených hrášcích

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

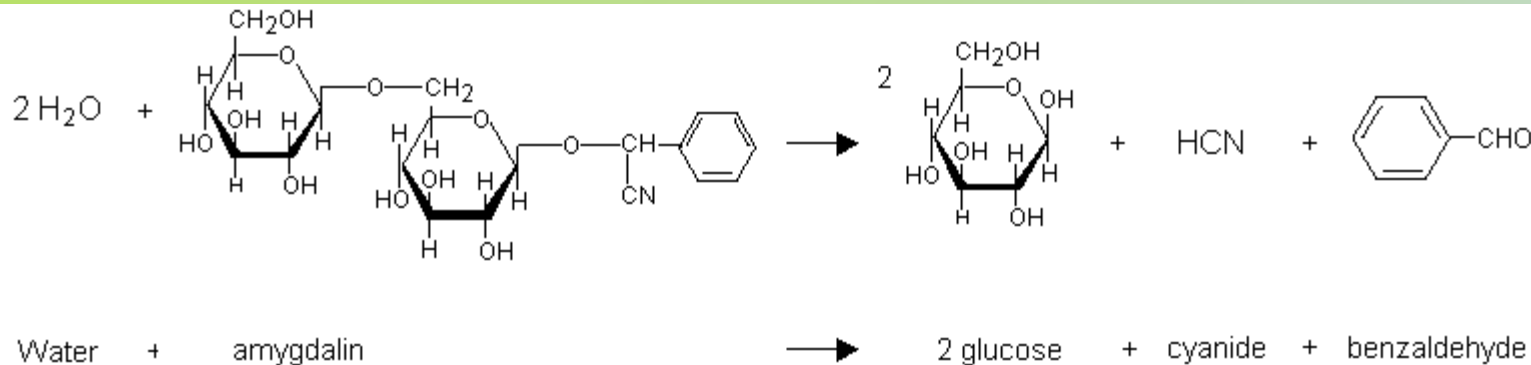
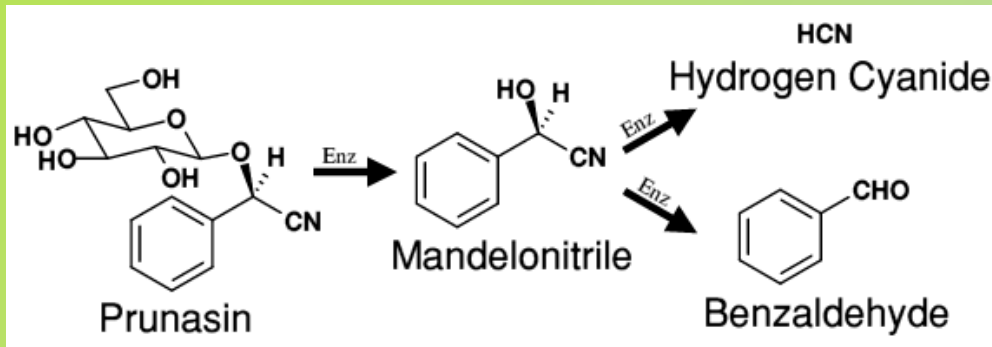
- Glu aktivuje glutamátové receptory – dlouhodobý nárůst koncentrace Ca^{2+} a následná tvorba ROS a aktivace apoptózy
- Vysoké koncentrace Glu v extracelulárním prostoru inhibuje glutamát-cysteinový antiport → **inhibice syntézy glutathionu**



Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Kyanogenní glykosidy

- Skupina ve vodě rozpustných látek s výskytem ve více jak 2000 rostlinách – fazol měsíční, hořké mandle, jableková 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 Fe^{3+} cytochrom oxidázy

Příznaky otravy

- mentální zmatení, svalová paralýza, dýchací potíže

Minimální smrtelná dávka (P.O.) - 0.5-3.5 mg/kg tělesné hmotnosti člověka

Protijedy:

- komplexy kobaltu (hydroxokobalamin),
- dusičnany (převod HbO_2 na 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

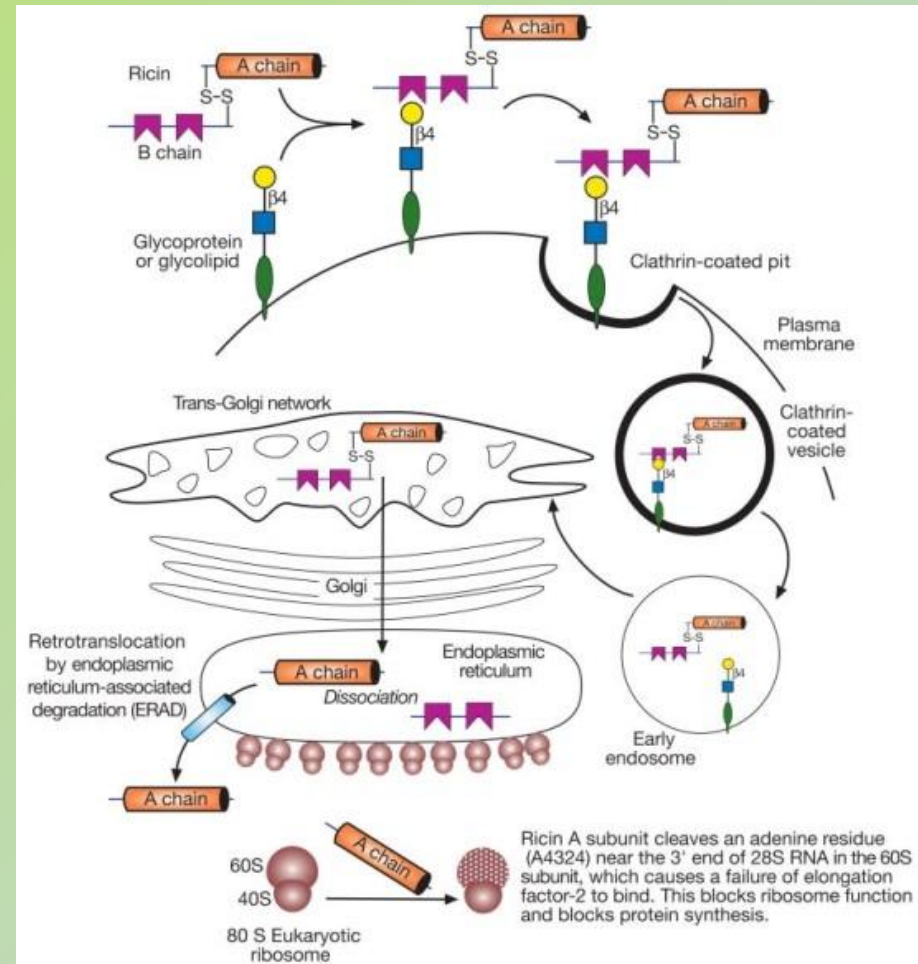
Příznaky otravy

- 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)

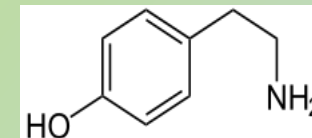
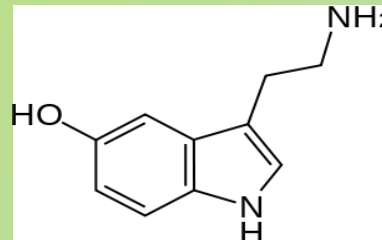
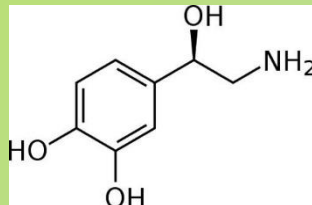
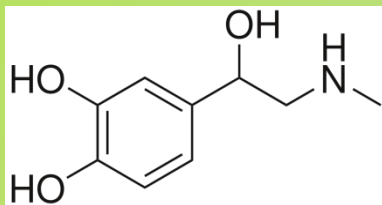
- **Deštníková vražda** (1978, G. Markov, Londýn)



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

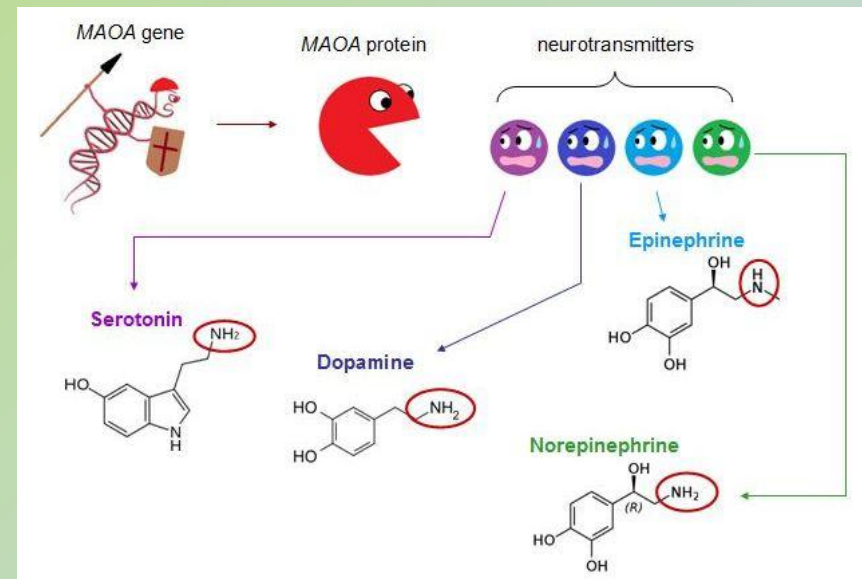
Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

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 !!!

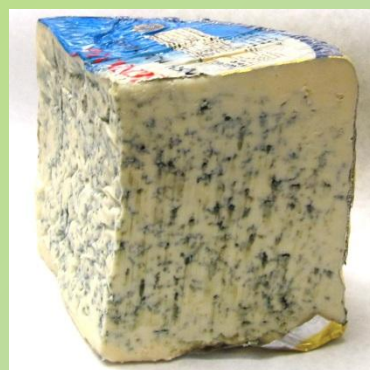
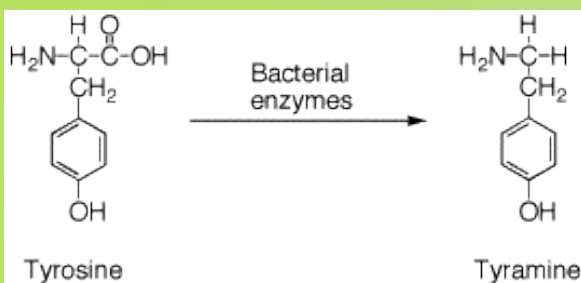
- **Významné účinky jsou patrné v přítomnosti inhibitorů MAO** - k léčbě deprese, erektilní dysfunkce, úzkosti
- 1.generace – Isocarboxazid, Marplan, Nardil, Parnate – ireversibilní a nespecifické
- 2.generace – **L-deprenyl, Rasagilin, selegilin** – selektivní k MAO-B, nízké riziko hypertenze



Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Vasoaktivní aminy

- **Nízké hladiny** (0-28 µg/g) MAO inhibitorů se nachází i **ve stravě**
- Banán, rajče, avokádo, brambor, špenát, pomeranč
- **Vyšší hodnoty** (20-2170 µg/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

Pacienti užívající MAO by měli omezit konzumaci těchto potravin, zejména pokud je náznak, že jsou zkažené !!

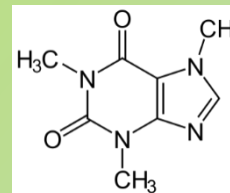
Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Kofein (Caffeine)

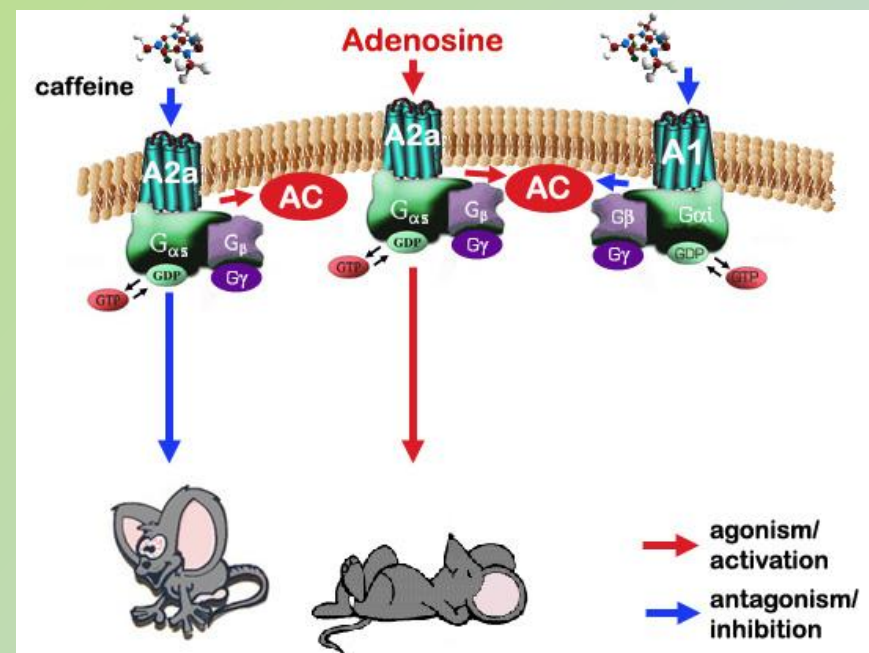
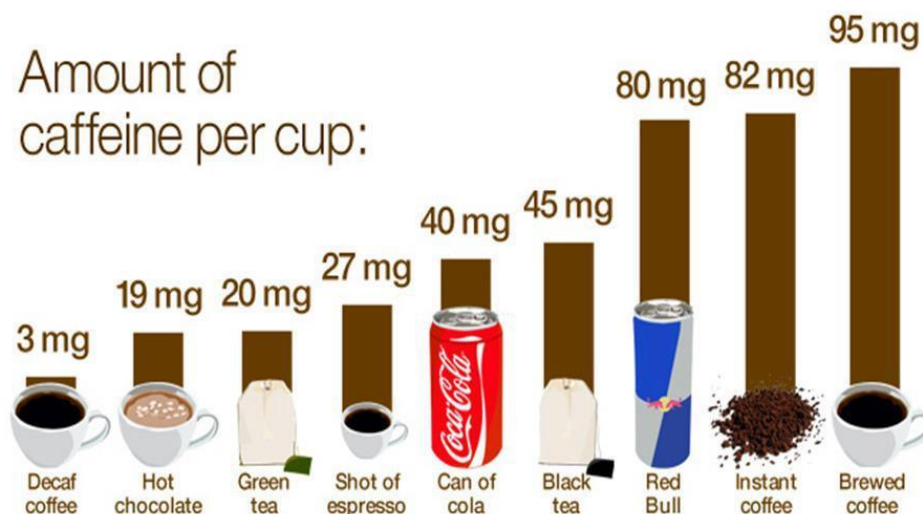
= Methylovaný xanthinový derivát

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 200 mg kofeinu a více = **nárůst potratů na dvojnásobek**
- Ženy konzumující do 200 mg kofeinu /den = nárůst o 40% oproti těm, co nepily kávu
- Podobné výsledky pro **čaj** či **horkou čokoládu**



Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

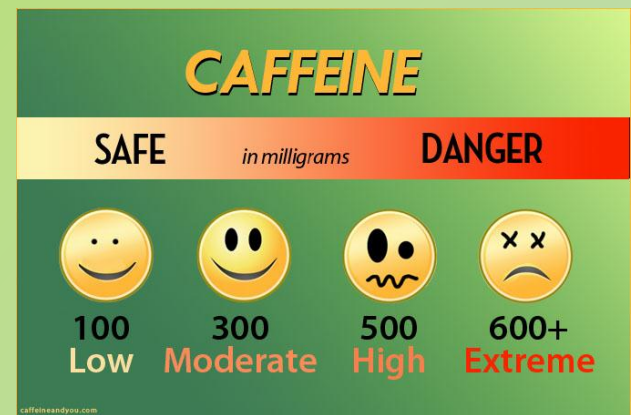
Kofein (Caffeine)

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 = 200 mg/kg = rychlé pozření asi 50-ti šáleků kávy
- Smrt nastává u koncentrace asi 100 µg/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; šípový jed, CZ)

Příprava jedu:

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



Kulčiba jedodárná
(*Strychnos toxifera*)

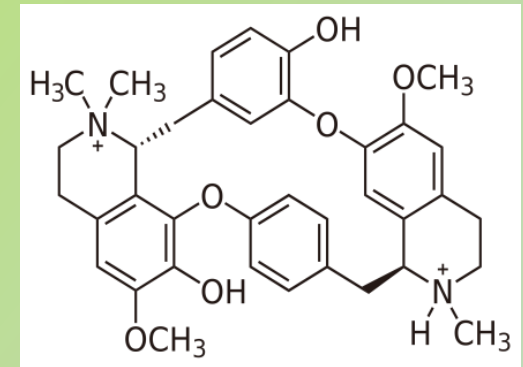
Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Curare

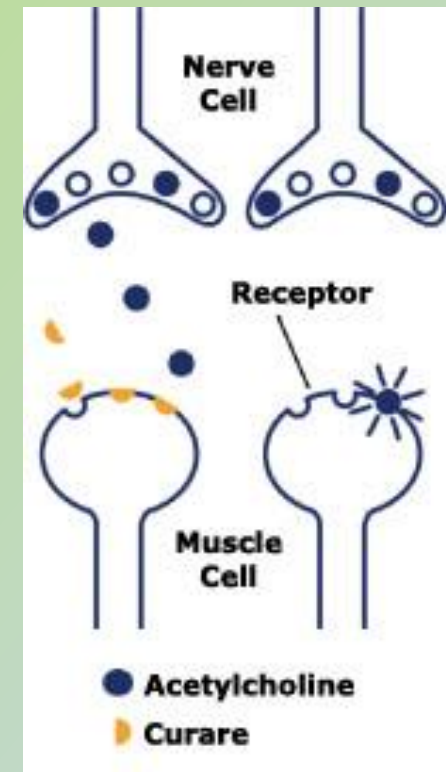
- Krystalický **d-tubokurarin** (izolován 1935) **inhibuje nikotin acetylcholinové receptory** na nervosvalových synapsích → **paralýza**

Příznaky otravy

- 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
- alkaloid **není toxický 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 otravy:

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

Protijed

- barbituráty

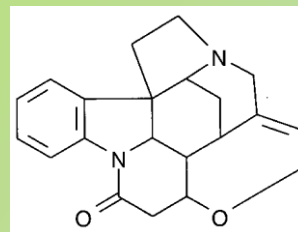
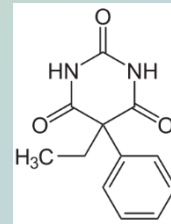
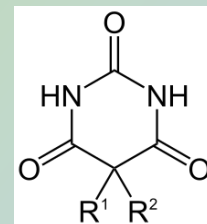


PLATE XII.—*Strychnos nux-vomica* (Nux. Vomica). (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica*.)



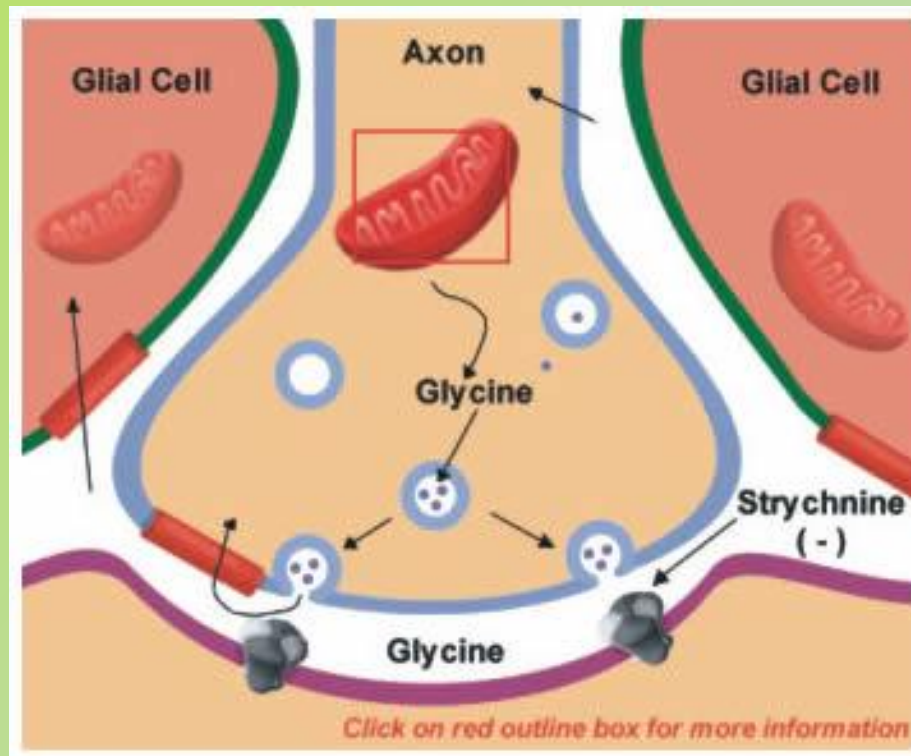
Fenobarbital

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**

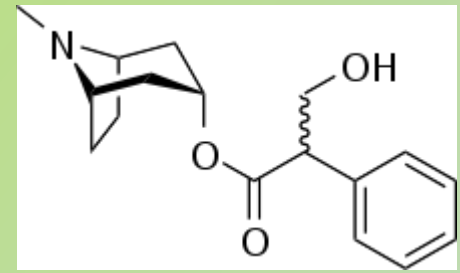
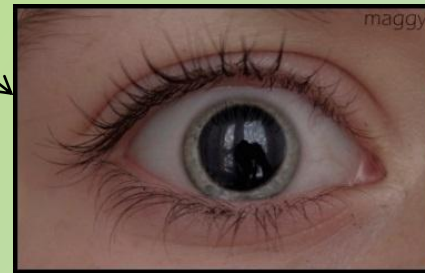
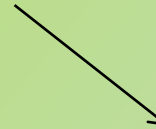


Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

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

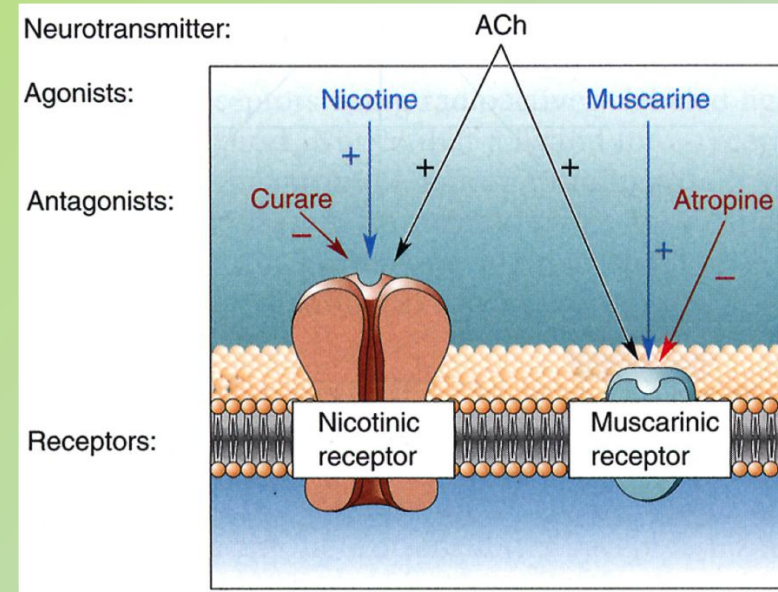
Atropin

Izolován v krystalické formě roku 1831 = 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 **1.5 mg/kg**
- Jedovatý pro kočky a psi
- Je **kompetitivní antagonist muscarinového acetylcholinového receptoru**
- Je protijedem na otravu nervovými látkami (organofosfáty)



Protijed

- fyzostigmin
- pilokarpin



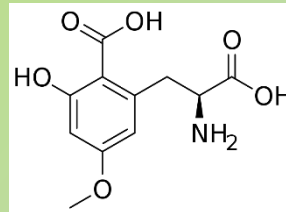
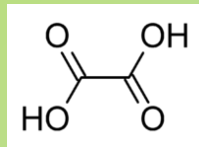
Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Karambola (čínská hvězdice)



- ovoce stromu **Karambola obecná** (*Averrhoa carambola*)
- ozdoba exotických salátů, lze konzumovat

- vysoké množství **kyseliny šťavelové, karamboxinu**



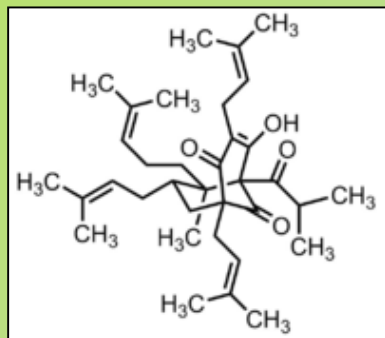
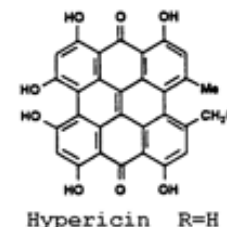
Nebezpečí u jedinců s poškozenými ledvinami !!!! ➔ škytavka, zvracení, nausea

- **Nadměrná konzumace:** encefalopatie (karamboxin, agonista glutamátových receptorů), poškození ledvin (kys. šťavelová)
- **Protijed:** podávání vápníku

Bylinno-lékové interakce

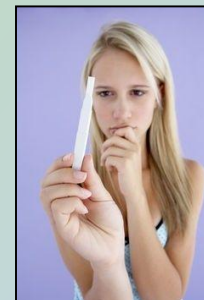
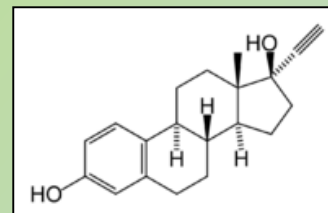
- k léčbě deprese (**hypericin**)

- hyperforin je induktorem biotransformačních enzymů v játrech/střevě skrze **PXR** → snížení účinku warfarinu, cyklosporinu, orálních kontraceptiv



Hyperforin

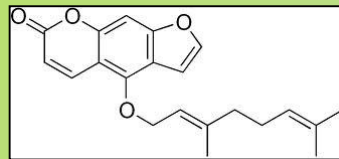
CYP3A4



Toxické fytochemikálie - Fytotoxiny

Bylinno-lékové interakce

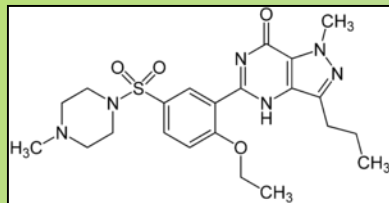
2) **Grepový džus** – obsahuje naringin a **bergamottin** – inhibice aktivit CYP3A4 a CYP1A2 – zvyšuje hladiny léčiv ➔ toxické účinky (např. felodipin)



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