

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra chemie**



**Mykotoxiny v potravinách a jejich vliv na zdraví člověka**

**Bakalářská práce**

**Autorka práce: Karolína Cháberová**

**Výživa a potraviny**

**Vedoucí práce: Ing. Luboš Paznocht, Ph.D.**

© 2020, ČZU v Praze

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Mykotoxiny v potravinách a jejich vliv na zdraví člověka" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne \_\_\_\_\_

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala panu doktoru Luboši Paznochtovi za pomoc a ohleduplnost při zpracování bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat mému příteli, rodičům a prarodičům za podporu a důvěru ve mě během mých studií na vysoké škole.

# Mykotoxiny v potravinách a jejich vliv na zdraví člověka

## Souhrn

Mykotoxiny jsou přírodní sekundární metabolity plísní, které se v rostlinných orgánech hromadí v důsledku stresu působícího na plíseň. Ačkoliv se jedná o látky přírodního původu, pro zdraví lidí a zvířat představují potenciální nebezpečí. Často se jedná o látky termostabilní, tudíž běžnou tepelnou úpravou nedegradují. Jejich výskyt je spjatý s nejčastěji konzumovanými komoditami, a to s obilovinami a výrobky z obilovin, na kterých je dnešní populace doslova závislá. Z hlediska toho, že populační křivka růstu rapidně roste a produkce obilovin se neustále zvyšuje, je třeba dbát na to, aby pěstované obiloviny nepodléhaly kontaminaci mykotoxiny způsobené zvýšenou vlhkostí v průběhu vegetace, špatnými sklizňovými postupy, které často způsobují mechanické poškození zrn, a nevhodnými skladovacími podmínkami, tedy aby tyto komodity byly zdravotně nezávadné a předcházelo se tak zdravotním problémům souvisejícími se zaplísněním zrnin.

Tato bakalářská práce kladla důraz na nebezpečí spojené s výskytem mykotoxinů v potravinách. Byť tyto látky s sebou přináší problémy, které v nízkých koncentracích nepředstavují tak závažná zdravotní rizika (např. alergie, dermatitidy apod.), při dlouhodobé expozici se zvýšenou koncentrací mykotoxinů může dojít až k destrukci orgánových soustav, v konečném případě může nastat smrt. Je proto důležité, aby se jejich výskyt v potravinách snížil na minimum. Bakalářské práce byla doplněna biosyntetickými drahami vybraných zástupců mykotoxinů, jež nejčastěji kontaminují obiloviny. Na základě zpracování tohoto tématu formou literární rešerše by mohla tato bakalářská práce sloužit jako podklad pro budoucí rozšíření o laboratorní pokusy zaměřené na náchylnost nových genotypů pšenice s barevným zrnem k napadání plísněmi. Tyto nové genotypy pšenice jsou ztělesněním možného uplatnění a významnějšího rozšíření v zemědělské prvovýrobě.

**Klíčová slova:** mykotoxiny, obiloviny, zdraví člověka, *Fusarium*, deoxynivalenol

# Mycotoxins in Foodstuffs And Their Impact on Human Health

## Summary

Mycotoxins are natural secondary metabolites of fungi that accumulate in plant organs due to stress on the fungus. Although they are substances of natural origin, they embody a potential risk to human and animal health. These substances are often thermostable, so they do not degrade by conventional heat treatment. Their occurrence is associated with the most consumed commodities, cereals and cereal products which today's population is literally dependent on. In consideration of the fact that the population growth curve is growing rapidly and cereal production is constantly increasing, care must be taken to ensure that cultivated cereals are not subject to mycotoxin contamination due to increased moisture during vegetation, inconvenient harvesting practices, which often cause mechanical damage to grains, and inappropriate storage conditions. So that these commodities would not be harmful to human health and it would prevent health problems related to grain mold.

This bachelor thesis has emphasized the danger associated with the occurrence of mycotoxins in food. Although these substances cause problems that do not embody such serious health risks in low concentrations (e.g. allergies, dermatitis, etc.), long-term exposure with increased concentrations of mycotoxins can lead to the destruction of organ systems, and eventually induces death. It is therefore important to keep their presence in food to a minimum. The bachelor's thesis has been supplemented by biosynthetic pathways of selected representatives of mycotoxins, which most often contaminate cereals. Based on the elaboration of this topic, this bachelor's thesis could be used as a basis for future expansion of laboratory experiments focused on the susceptibility of new genotypes of wheat with colored grain to fungal attack. These new genotypes of wheat embody possible application and greater expansion in primary agricultural production.

**Keywords:** mycotoxins, cereals, human health, *Fusarium*, deoxynivalenol

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Cíl práce.....</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Literární rešerše.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Obecná charakteristika mikroorganismů produkujících mykotoxiny.....</b>	<b>9</b>
<b>3.2</b>	<b>Obecná charakteristika mykotoxinů .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3</b>	<b>Rod <i>Fusarium</i> .....</b>	<b>12</b>
3.3.1	Trichotheceny.....	12
3.3.1.1	Toxické působení trichothecenů.....	13
3.3.1.2	Chemická struktura trichothecenů .....	13
3.3.1.3	Biosyntetické dráhy fusariových trichothecenů .....	16
3.3.1.4	Biosyntetické dráhy trichothecenů u jiných rodů.....	18
3.3.1.5	T-2 toxin.....	19
3.3.1.6	Deoxynivalenol (DON) .....	20
3.3.2	Zearalenon.....	21
3.3.3	Fumonisy .....	21
<b>3.4</b>	<b>Rod <i>Aspergillus</i> .....</b>	<b>24</b>
3.4.1	Aflatoxiny.....	25
3.4.1.1	Toxické působení aflatoxinů .....	25
3.4.1.2	Chemická struktura aflatoxinů.....	26
3.4.1.3	Biosyntetické dráhy aflatoxinů .....	27
3.4.2	Ochratoxin A.....	29
3.4.3	Sterigmatocystin.....	30
<b>3.5</b>	<b>Rod <i>Penicillium</i> .....</b>	<b>31</b>
3.5.1	Patulin.....	32
3.5.2	Citrinin .....	35
3.5.3	Penicilová kyselina.....	35
<b>4</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Seznam literatury.....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Seznam obrázků.....</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Seznam použitých zkratk a symbolů.....</b>	<b>45</b>

# 1 Úvod

Mykotoxiny jsou sekundární metabolity produkované mikromycetami (vláknitými mikroskopickými houbami, plísněmi). Jde o nejednotnou skupinu látek, které patří do různých kategorií chemických sloučenin (aldehydy, ketony, alkoholy, estery a terpeny). Vlákňité mikromycety, jakožto producenti mykotoxinů, se vyskytují prakticky všude. Jejich morfologická a fyziologická rozmanitost a adaptabilita jim umožňuje osídlit nejrůznější prostředí a substráty. Vyskytují se ve vzduchu, ve vodě, v půdě, na živých a odumřelých organismech, v krmivech a potravinách.

K produkci mykotoxinů dochází za příznivých podmínek vnějšího prostředí pro růst plísní (substrát, teplota, vlhkost, kyselost). Plísně vytvářejí mykotoxiny, které kontaminují zrniny a krmné plodiny v průběhu celého výrobního procesu, tzn. během pěstování, sklizně, přepravování a zejména při skladování. Mikromycety produkují mykotoxiny pro svou obranu, tedy při vystavování plísní stresovým situacím, jako je například velké střídání teplot během dne a noci. Tyto metabolity mají nepříznivý účinek nejen na zdraví člověka, ale i zvířat.

Toxikologický výzkum rizika mykotoxinů na zdraví člověka prokázal, že lidská populace je vystavována ataku mykotoxinů z potravin. Konzumací kontaminovaných potravin a krmiv dochází k akutní či chronické mykotoxikóze. Příjmem vysokých dávek mykotoxinů dochází k degeneraci jater, ledvin, poškození trávicího traktu, oběhového systému a centrální nervové soustavy. Při dlouhodobém příjmu nízkých dávek se působení mykotoxinů na organismus projevuje teratogenními účinky (vznik vrozených vývojových vad plodu), mutagenními (vznik mutací), karcinogenními účinky (výskyt rakovinných nádorů) a oslabením imunitního systému.

Na počátku dvacátého století byly mykotoxiny prakticky neznámé. Po druhé světové válce mikromycety a jejich sekundární metabolity vzbudily zájem odborníků, vědců i veřejnosti, kdy významným mezníkem té doby se staly objevy antibiotik, rozmach biotechnologií využívající mikromycety k výrobě léků, enzymů či potravin, později objev aflatoxinů a dalších mykotoxinů. V dnešní době je výskyt mykotoxinů v potravinách limitován díky publikaci právního předpisu Evropské unie, ve kterém jsou zavedeny maximální limity kontaminujících látek v potravinách, resp. mykotoxinů (např. aflatoxinů, ochratoxinu A, fusariových toxinů, patulinu a citrininu).

Výskyt, toxické a patogenní účinky mykotoxinů by neměly být podceňovány. I přesto, že se v současnosti stává prioritou zajištění zdravotní nezávadnosti potravin, 25 % světových zásob zrnin je každoročně kontaminováno identifikovatelnými mykotoxiny, avšak se dá předpokládat, že ještě větší procento je kontaminováno mykotoxiny dosud neidentifikovanými. Toto téma by nemělo být opomíjeno, protože mykotoxiny představují závažné riziko pro kvalitu krmiv, užitkovost zvířat a jejich zdraví, ale hlavně pro bezpečnost potravin a zdraví lidí.

V této bakalářské práci jsou proto popsány nejdůležitější skupiny plísní, mezi které patří *Fusarium*, *Aspergillus* a *Penicillium*, produkující nejrizikovější mykotoxiny pro zdraví člověka. Dále jsou zmapovány biosyntetické dráhy hlavních druhů mykotoxinů a je pojednáno o výskytu mykotoxinů v potravinách. V poslední řadě je popsán vliv mykotoxinů na zdraví člověka.

## **2 Cíl práce**

Cílem bakalářské práce bylo s použitím dostupné vědecké literatury vypracovat literární rešerši pojednávající o mykotoxinech v potravinách a jejich vlivu na zdraví člověka. V první řadě byly charakterizovány hlavní skupiny plísní produkující mykotoxiny a zmapovány biosyntetické dráhy hlavních druhů mykotoxinů. Nakonec bylo pojednáno o výskytu mykotoxinů v potravinách a byl popsán vliv mykotoxinů na zdraví člověka jako konzumenta.

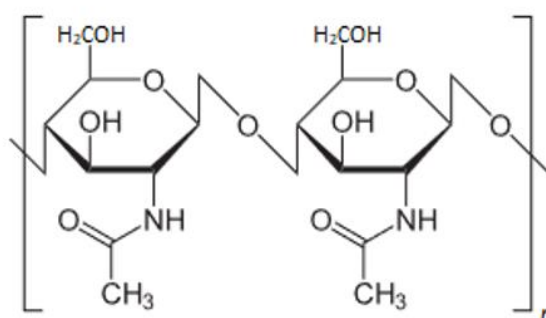


### 3 Literární rešerše

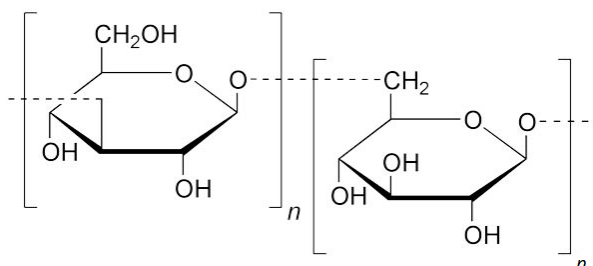
#### 3.1 Obecná charakteristika mikroorganismů produkujících mykotoxiny

Mikromycety, neboli mikroskopické vláknité houby, jsou vícebuněčné, eukaryotní organismy (mající pravé jádro s jadernou membránou). Jedná se o heterotrofní (zdrojem uhlíku pro tvorbu uhlíkatých skeletů využívají organickou hmotu) a saprofytické (rozkládají organickou hmotu) nebo parazitické organismy. Spolu s další skupinou mikroskopických jednobuněčných hub, kvasinkami, spadají do říše *Fungi* (Cole 1996; Chiron & Michelot 2005). Na druhé straně stojí makromycety tvořící větší plodnice, např. hřib, bedla a smrž. Tato terminologie je dána denní praxí, nemá nic společného se systematickou příslušností, ale je řadou odborníků považována za nejvhodnější (Bednář et al. 1996).

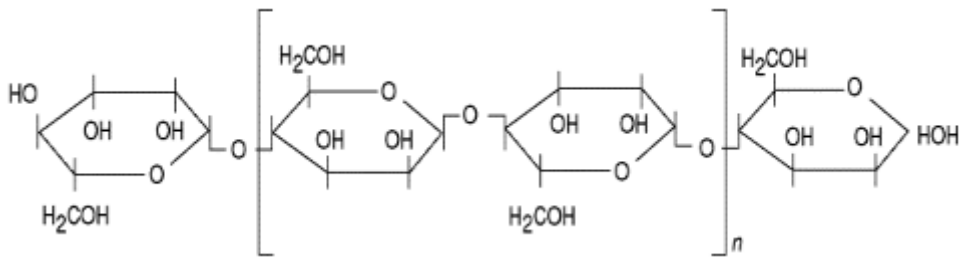
Narozdíl od bakterií buněčná stěna mikromycet neobsahuje peptidoglykan, ale chitin (Obrázek 1), glukany (Obrázek 2) nebo manany (Obrázek 3) (Bednář et al. 1996; Cole 1996).



Obrázek 1: Chemická struktura chitinu  
(Aryal 2018)



Obrázek 2: Chemická struktura glukanu  
(Waszkiewicz-Robak 2013)



Obrázek 3: Chemická struktura mananu  
(Yasar Yildiz & Toksoy Oner 2014)

Spory mikromycet jsou jednobuněčné či vícebuněčné výtrusy umožňující rozmnožování a přežívání nepříznivých podmínek (Bednář et al. 1996). Odhaduje se, že z celkového počtu 100 000 druhů hub tvoří mikroskopické houby cca 64 000 druhů patřících do celkem 6000 rodů, z toho bylo v potravinách popsáno 114 druhů mikromycet (Cole 1996; Omotayo et al. 2019).

Tyto organismy svojí přítomností v prostředí nebo výskytem v lidském organismu vyvolávají chorobné stavy, které rozdělujeme do čtyř skupin: mykózy, mykotoxikózy, mykoalergózy a mycetismy (Bednář et al. 1996; Omotayo et al. 2019).

Mykózy jsou pravá infekční onemocnění vyvolaná mikromycetami, kde v absolutní převaze dominují vřeckaté (*Ascomycetes*) nebo imperfektní houby (*Fungi imperfecti*), jen výjimečně houby stopkovýtrusné (*Basidiomycetes*) (Bednář et al. 1996; Omotayo et al. 2019).

Mykotoxikózy představují chorobné stavy vyvolané metabolickými produkty hub, které jsou rozdělovány do dvou podskupin. Jedná jde o houbové intoxikace typické jednorázovým poškozením organismu toxickými látkami obsaženými v tělesné hmotě hub. Avšak nejčastěji bývají tyto otravy způsobené pozřením plodnic makromycet obsahujících toxiny. Druhá jde o vlastní mykotoxikózy, při kterých mikromycety uvolňují toxické metabolity do okolního prostředí. Mikromycety vyvolávají jak chronické stavy charakteristické opakovanými otravami nižšími dávkami mykotoxinů, tak stavy akutní, až smrtelné otravy, nebo dokonce chorobné stavy s déle trávajícími, chronickými následky, které už nejsou bezprostředním projevem intoxikace (Bednář et al. 1996; Stoev 2015; Omotayo et al. 2019).

Termínem mykoalergózy označujeme stavy přecitlivělosti na některé produkty metabolismu, ale především na hmotné částice houbovitého původu. Nejčastěji se jedná o různé typy spor (konidie, artrospory) nejrůznějších druhů hub, které se vcelku neliší od přecitlivělostí vyvolaných jinými alergeny (Bednář et al. 1996; Stoev 2015).

Poslední typ otrav představují tzv. mycetismy, tedy chorobné stavy vyvolané mycetiickými elementy způsobující ve tkáních podráždění pouze svou mechanickou přítomností. Průběh a závažnost onemocnění jsou tedy určovány především množstvím mycetiických elementů, které se do organismu dostaly (Bednář et al. 1996; Omotayo et al. 2019).

### 3.2 Obecná charakteristika mykotoxinů

Mykotoxiny jsou přírodní, sekundární metabolity produkované rozmanitými druhy mikroskopických hub, které jsou nežádoucí součástí zemědělských produktů ohrožující bezpečnost potravin. Jejich výskyt v potravinách je téměř nevyhnutelný a silně závisí na klimatických podmínkách. Proto jsou tyto přírodní látky pro zdraví zvířat a lidí nebezpečnější než některé látky vzniklé antropogenní činností v důsledku používání pesticidů při ochraně rostlin, veterinárních léčiv pro ochranu zdraví zvířat, konzervačních látek nebo potravinářských přidaných látek (McCormick et al. 2011; Bryła et al. 2018).

K nejdůležitějším a nejzávažnějším plísním, jejichž metabolity jsou rozhodující pro udržení bezpečnosti potravin, řadíme plísně rodu *Fusarium*, *Penicillium* a *Aspergillus*. K nejznámějším mykotoxinům, které se nejčastěji vyskytují v obilovinách, patří zearalenon a deoxynivalenol, jež jsou produkty plísní rodu *Fusarium*, a fumonisiny, jež jsou společnými produkty plísní rodu *Fusarium* a *Aspergillus*. Dalším sekundárním metabolitem plísní rodu *Aspergillus* a *Penicillium* je ochratoxin A (McCormick et al. 2011). Přehled hlavních mykotoxinů produkovaných jednotlivými rody plísní a společných mykotoxinů produkovaných uvedenými rody je vyobrazen na Obrázku 4.

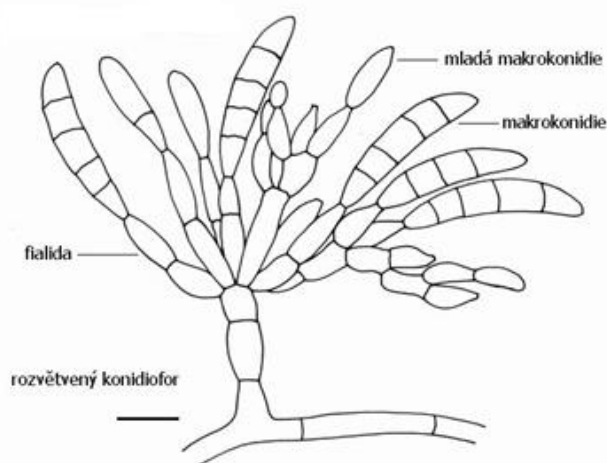
rod <i>Fusarium</i>	rod <i>Aspergillus</i>	rod <i>Penicillium</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trichotheceny (deoxynivalenol, T-2 toxin, nivalenol,..)</li> <li>• Zearalenon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aflatoxiny</li> <li>• Sterigmatocystin</li> <li>• Aspergillová kyselina</li> <li>• Gliotoxin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Roquefortin C</li> <li>• Cyklopeniny</li> </ul>
Mykotoxiny společné pro rod <i>Fusarium</i> a <i>Aspergillus</i> : <b>Fumonisin</b>		
	Mykotoxiny společné pro rod <i>Aspergillus</i> a <i>Penicillium</i> : <b>Ochratoxin</b> <b>Cyklopiazonová kyselina</b> <b>Penicilová kyselina</b> <b>Citrinin</b> <b>Patulin</b>	

Obrázek 4: Přehled vlastních a společných mykotoxinů produkovaných rody *Fusarium*, *Aspergillus* a *Penicillium*

### 3.3 Rod *Fusarium*

Rod *Fusarium* patří do říše *Fungi* (houby), do oddělení *Ascomycota*, řádu *Hypocreales* a čeledi *Hypocreaceae*. Jedná se o rod plísní, jehož výskyt je kosmopolitní. Během evoluce se řada druhů přizpůsobila k parazitismu rostlin a k růstu na substrátech s širokou vlhkostní škálou a obsahem živin. Tyto plísně patří do skupiny polních plísní, jelikož rostliny jsou napadány a patologicky poškozovány během jejich růstu přímo na polích. Tento rod plísní představuje obrovský negativní ekonomický dopad pro trh s obilovinami (McCormick et al. 2011; Buszewska-Forajta 2020). Na Obrázku 5 je zobrazena plíseň rodu *Fusarium* (srpovnička) s typickým srpovitým tvarem makrokonidií.

K závažným patogenům rostlin řadíme především druhy *F. graminearum* a *F. culmorum*. Tyto plísně produkují jedny z nejobávanějších druhů mykotoxinů, deoxynivalenol a zearalenon. Nejen že po napadení obilovin těmito plísněmi dochází ke snížení výnosů, ale i ke snížení kvality zrn (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).



Obrázek 5: Vzhled plísně rodu *Fusarium*  
(Kubátová 2014)

#### 3.3.1 Trichotheceny

Mezi nejznámější druhy trichothecenů produkované rodem *Fusarium* řadíme deoxynivalenol, dále T-2 toxin (*F. tricinctum*), nivalenol (*F. nivale*), fuzarenon X (*F. nivale*), diacetoxyscirpenol (*F. equiseti*), sporotrichiol (*F. trichioides*) a další (Hesseltine & Betina 1990). K dalším druhům produkujícím trichotheceny a vykazujícím fytopatogenní účinky řadíme zástupce rodu *Myrothecium*, kteří obvykle infikují rajčata a meloun vodní, a zástupce rodu *Trichoderma* způsobující choroby hub a hroznů vinné révy (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011; Buszewska-Forajta 2020).

### 3.3.1.1 Toxické působení trichothecenů

První studie toxicity ukázaly, že trichotheceny konkrétně inhibují syntézu eukaryotických proteinů zabráněním tvorby peptidové vazby ve středu peptidyltransferázy, 60S ribosomální podjednotky. Tato inhibice obvykle ovlivňuje zahájení nebo prodloužení polypeptidového řetězce. Aktivita trichothecenů způsobuje rozvoj oxidačního stresu a v konečném důsledku oxidativní poškození buněk (McCormick et al. 2011).

Trichotheceny jsou malé molekuly pohybující se pasivně přes cytoplasmatickou membránu buňky. Snadno se vstřebávají v gastrointestinálního traktu, což umožňuje rychlý účinek požitých trichothecenů na rychle se množící tkáně, tedy na buňky střevní sliznice a buňky pokožky. Akutní vysoké dávky těchto toxinů mohou způsobit nechutenství, imunologické problémy, zvracení, kožní dermatitidu, hemoragické léze, leukocytózu a gastrointestinální krvácení (5-20 mg/kg). Extrémně vysoké dávky způsobují šokový syndrom, v konečném důsledku mající za následek i smrt (>20 mg/kg) (Beran 1994; Kimura et al. 2007; Bryła et al. 2018).

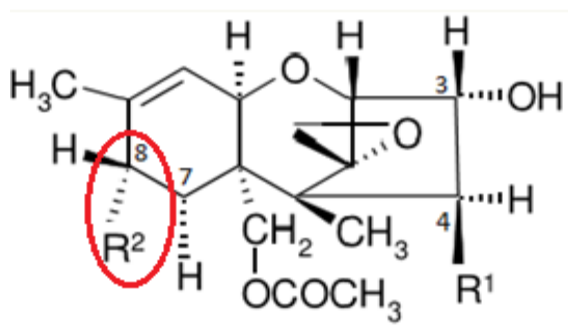
Trichotheceny mají také fytotoxický účinek. Negativně působí na jednotlivé části rostliny, způsobují chlorózu, inhibují růst kořenů a jejich prodloužení, a působí jako virulenní faktor u strupovitosti pšeničného klasu (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011; Bryła et al. 2018).

### 3.3.1.2 Chemická struktura trichothecenů

Trichotheceny jsou netěkavé seskviterpeny s charakteristickou dvojnou vazbou mezi 9.-10. uhlíkem a epoxidovou skupinou mezi 12.-13. uhlíkem. Tyto znaky jsou společné pro všechny čtyři typy trichothecenů, viz Obrázek 6-9. Přítomnost epoxidového kruhu a dvojná vazba jsou nezbytným předpokladem pro toxický účinek a biologickou účinnost. Živočichové totiž transformují některé trichotheceny na neaktivní deepoxyderiváty (McCormick et al. 2011).

Trichotheceny zahrnují více než 200 chemických látek. Na základě substitučního vzoru EPT (12,13-epoxytrichothec-9-en) byly tyto toxiny klasifikovány do čtyř skupin: typ A, B, C a D. Typy A, B a C mohou být diferencované na základě substituce v poloze 8. uhlíku (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).

Trichotheceny typu A zahrnují sloučeniny, ve kterých se na 8. uhlíku vyskytuje buď hydroxylová skupina (např. neosolaniol), esterová skupina (např. T-2 toxin), nebo se žádný substituent kyslíku na 8. uhlíku nevyskytuje (např. trichodermin, 4,15-diacetoxyscirpenol a harzianum A), viz Obrázek 6 (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011; Bryła et al. 2018).



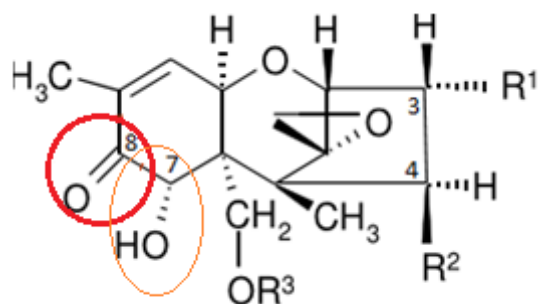
Obrázek 6: Chemická struktura trichothecenů typu A (Kimura et al. 2007)

Trichotheceny typu A s hydroxylovou skupinou na C-8: neosolaniol

Trichotheceny typu A s esterovou skupinou na C-8: T-2 toxin

Trichotheceny typu A s žádným substituentem na C-8: trichodermin, 4,15-diacetoxyscirpenol a harzianum A

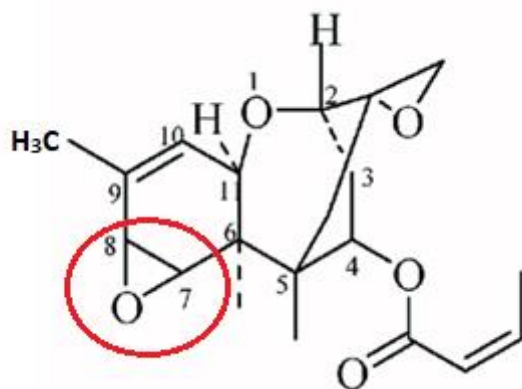
Trichotheceny typu B obsahují na 8. uhlíku keto (karbonylovou) funkční skupinu (Obrázek 7). Fusariové trichotheceny typu B se vyznačují přítomností hydroxylové skupiny na 7. uhlíku. Tento strukturální rys se vyskytuje pouze u fusariových trichothecenů, u ostatních rodů nikoliv (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).



Obrázek 7: Chemická struktura trichothecenů typu B (Kimura et al. 2007)

Trichotheceny typu B: nivalenol  
deoxynivalenol  
trichothecin

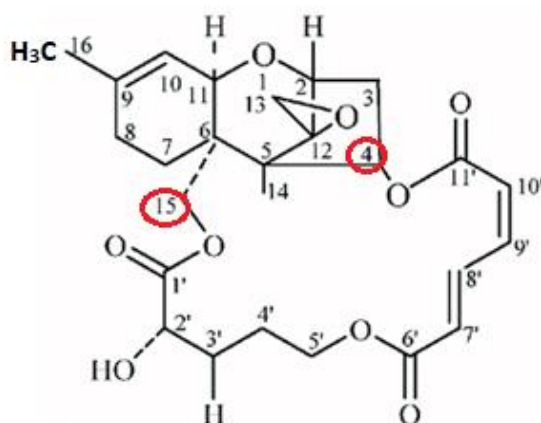
Trichotheceny typu C mají epoxidovou skupinu mezi 7. a 8. uhlíkem (Obrázek 8). Jedná se o malou skupinu trichothecenů, jež nezahrnuje fusariové trichotheceny (McCormick et al. 2011).



Trichotheceny typu C:  
crotoxin

Obrázek 8: Chemická struktura trichothecenů  
typu C  
(Kimura et al. 2007)

Poslední skupinou jsou trichotheceny typu D, které ve své molekule obsahují další makrocyclický kruh spojující 4. a 15. uhlík (Obrázek 9) (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).



Trichotheceny typu D:  
roridin A  
verrucarin A  
satratoxin H

Obrázek 9: Chemická struktura trichothecenů  
typu D  
(Kimura et al. 2007)

Všechny fusariové trichotheceny mají hydroxylovou skupinu na 3. uhlíku. Naproti tomu trichotheceny produkované rodem *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Myrothecium* nebo *Stachybotrys* (včetně typů A, B, C a D) hydroxylovou skupinu na 3. uhlíku postrádají (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).

### 3.3.1.3 Biosyntetické dráhy fusariových trichothecenů

Biosyntéza fusariových trichothecenů začíná cyklizací farnesylpyrofosfátu, primárního metabolického meziprojektu, za vzniku trichodienu. Terpenická cykláza trichodiensyntáza, která katalyzuje tuto reakci, byla nejprve charakterizována v T-2 toxinu patřící mezi trichotheceny typu A (Kimura et al. 2007; Zhu et al. 2020).

Trichodien prochází řadou oxygenací katalyzované cytochromovou P450 monooxygenázou. U druhů *Fusarií* gen TRI4 kontroluje a katalyzuje přidání čtyř kyslíků na 2., 3., 11. uhlík a 12,13-epoxid za vzniku meziprojektu isotrichotriolu (Kimura et al. 2007; Zhu et al. 2020).

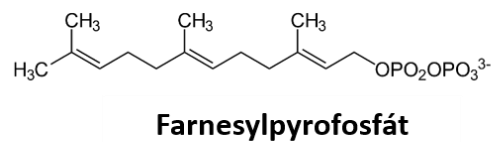
Isotrichotriol podléhá neenzymatické izomeraci a cyklizaci za vzniku isotrichodermolu. Během tohoto procesu se kyslík v poloze 2. uhlíku stává pyranovým kruhem, přičemž kyslík a hydroxylová skupina na 11. uhlíku se vytratí. Komplexnější trichotheceny typu A jsou tvořeny modifikací isotrichodermolu prostřednictvím řady párové hydroxylace a acetylace nebo acylace (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011; Zhu et al. 2020).

Isotrichodermol (C-3-OH) je přeměněn na isotrichodermin (C-3-OR) pomocí acetyltransferázy. Tento krok účinně snižuje toxicitu fusariových trichothecenů. Druhá hydroxylová skupina je přidána na 15. uhlík a třetí hydroxylová skupina je přidána na 4. uhlík. Obě tyto hydroxylové skupiny jsou následně acetylovány (Zhu et al. 2020). Ve *F. sporotrichoides*, což je producent trichothecenů typu A, se čtvrtá hydroxylová skupina přidá na 8. uhlík. Po této adici následuje přidání isovalerylové skupiny. Konečným odstraněním acetylové skupiny esterázou ze 3. uhlíku vzniká T-2 toxin (Kimura et al. 2007). Schéma sledu reakcí biosyntetické dráhy fusariových trichothecenů je znázorněno na Obrázku 10.

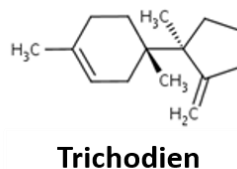
Biosyntéza fusariových trichothecenů typu B je podobná biosyntetické dráze trichothecenů typu A, a to ve spárovaných hydroxylacích a acetylacích na 3. a 15. uhlíku, nebo na 3., 15. a 4. uhlíku. Avšak u trichothecenů typu B jsou přidány hydroxylové skupiny do obou poloh, tedy na 7. a 8. uhlík. Poté je hydroxylová skupina na 8. uhlíku převedena na keto skupinu (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011; Zhu et al. 2020).

Posledním krokem biosyntézy fusariových trichothecenů typu B je odstranění acetylové skupiny ze 3. uhlíku, nebo acetylové skupiny z 15. uhlíku esterázou. Diferenciální aktivita této esterázy určuje produkci buď chemotypu 3-ADONu (3-acetyldeoxynivalenolu), nebo chemotypu 15-ADONu (15-acetyldeoxynivalenolu) v *F. graminearum* (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011; Zhu et al. 2020).

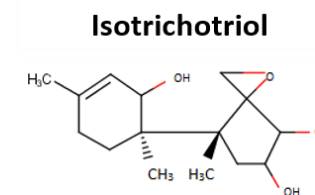




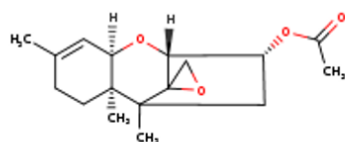
Trichodien-syntáza  
 + TRI5



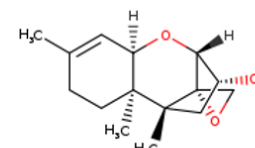
cytochrom. P450  
 monooxygenáza + TRI4



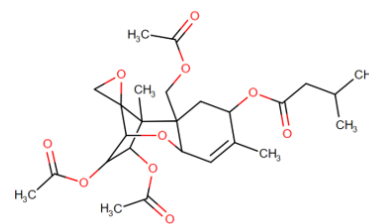
Vznik pyranového  
 kruhu



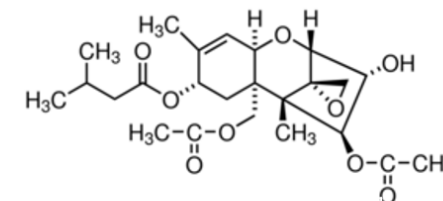
Acetyltransferáza  
 + TRI101



**Isotrichodermol**



Esteráza + TRI8



Obrázek 10: Sled reakcí biosyntetické dráhy fusariových trichothecenů  
 (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011)

### 3.3.1.4 Biosyntetické dráhy trichothecenů u jiných rodů

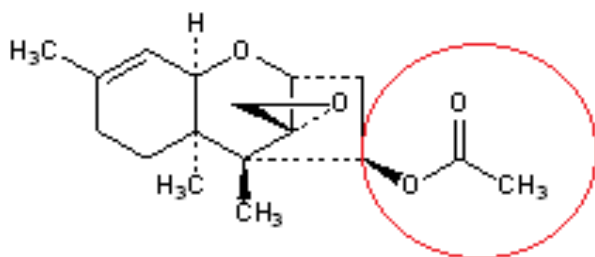
První krok biosyntézy trichothecenů u jiných rodů probíhá, stejně jako u fusariových trichothecenů, cyklizací farnesylpyrofosfátu za vzniku trichodienu. Homology fusariového genu TRI4 byly identifikovány např. v *Myrothecium roridum* a *Trichothecium roseum* a *Trichoderma brevicompactum*, ve kterých řídí adici pouze tři hydroxylových skupin namísto čtyř: hydroxylové skupiny na 2., 11. uhlík a 12,13-epoxid, přeměňující trichodien na isotrichodiol. Většina trichothecenů produkovaných rody *Myrothecium*, *Trichothecium* a *Trichoderma* tedy postrádá hydroxylovou skupinu na 3. uhlíku (Kimura et al. 2007; Zhu et al. 2020).

Biosyntetické dráhy vybraných zástupců jednotlivých rodů se liší v navázaných skupinách (substitutech) na uhlíkatý skelet. Po adicích dochází ke sledům reakcí vytvářejících typickou strukturu jednotlivých typů trichothecenů. Avšak u některých rodů není známo, kdy k jednotlivým adicím substituentů dochází, jaké geny a jaké enzymy jednotlivé reakce katalyzují (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).

Například *T. roseum* produkuje dva typy trichothecenů-ty, které na 3. uhlíku postrádají hydroxylovou skupinu (např. trichothecin), a ty, které na 3. uhlíku hydroxylovou skupinu mají (např. trichothecinol A) (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).

Neenzymatická izomerace a cyklizace isotrichodiolu se ztrátou hydroxylové skupiny vytváří 12,13-epoxytrichothec-9-en (EPT). Komplexnější trichotheceny jsou formovány z EPT řadou hydroxylačných a esterifikačních reakcí (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011).

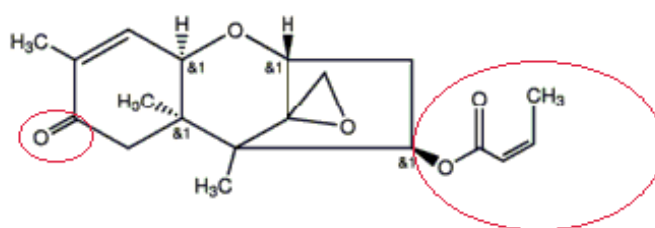
Například trichothecen typu A, trichodermin, který je produkován plísní *Trichoderma brevicompactum*, potřebuje navázat jedinou hydroxylovou skupinu na 4. uhlík za přítomnosti P450 oxygenázy. Po adici hydroxylové skupiny následuje i acetylace na stejnou pozici, tedy na tentýž 4. uhlík (Kimura et al. 2007; Zhu et al. 2020). Chemická struktura trichoderminu s navázanou hydroxylovou a funkční acetylovou skupinou na 4. uhlíku je vyobrazena na Obrázku 11.



Obrázek 11: Trichodermin  
(McCormick et al. 2011)

Dalším příkladem biosyntézy trichothecenu typu A, harzianu A, jež je produkován *T. arundinacium*, vyžaduje hydroxylaci a esterifikaci s polyketidovým postranním řetězcem na 4. uhlíku (Kimura et al. 2007; Zhu et al. 2020).

Biosyntéza trichothecenů typu B, trichothecinu, produkován *Trichothecium roseum*, je pravděpodobně také vytvořen z EPT. V tomto případě ale EPT podstupuje hydroxylaci na 4. uhlíku, která je následovaná esterifikací s butyrylovou skupinou. Po této reakci ale ještě dochází k druhé hydroxylaci na 8. uhlíku. Přeměnou této hydroxylové skupiny na keto skupinu vzniká trichothecin, což je trichothecen typu B (Kimura et al. 2007; McCormick et al. 2011; Zhu et al. 2020). Chemická struktura trichothecinu s navázaným esterem na 4. uhlíku a keto skupinou na 8. uhlíku je znázorněna na Obrázku 12.

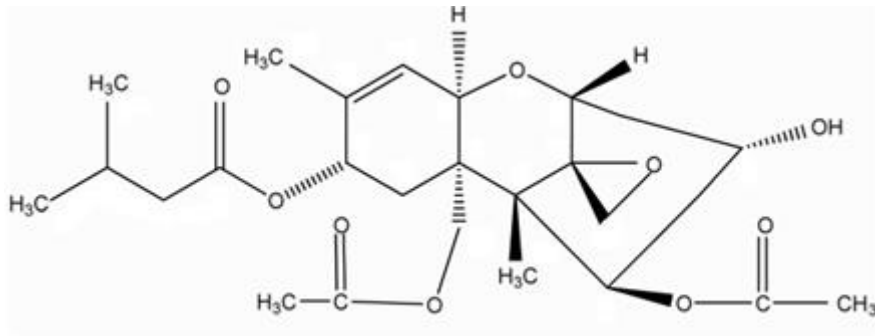


Obrázek 12: Trichothecin  
(McCormick et al. 2011)

Makrocyclické trichotheceny postrádají navázanou kyslíkovou skupinu na 3. uhlíku, z čehož plyne, že jejich biosyntéza pokračuje sledem reakcí od isotrichodiolu a EPT. Pro vytvoření těchto sloučenin dochází k hydroxylaci a esterifikaci polyketidovou skupinou na 4. uhlíku. Po této reakci následuje adice hydroxylové skupiny a adice esteru polyketidu na 15. uhlík. Následná kondenzace polyketidových řetězců 4. a 15. uhlíku má za následek vytvoření makrocyclického trichothecenu typu D (Obrázek 9) (McCormick et al. 2011).

### 3.3.1.5 T-2 toxin

T-2 toxin je trichothecen typu A, který je, jako ostatní druhy trichothecenů, produkován různými druhy rodu *Fusarium*, nejčastěji *F. culmorum*, *F. poae*, *F. solani*, *F. sporotrichiella*, *F. sporotrichioides*, *F. tricinctum*, aj. (Obrázek 13) (Hesseltine & Betina 1990). Nejčastěji se T-2 toxin vyskytuje v obilovinách a ve výrobcích z mouky (chléb, pekařské výrobky, celozrnné cereálie), zejména pak v ovsu a v ovesných výrobcích (Gruber-Dorninger et al. 2019). Jedná se o silný inhibitor syntézy proteinů a inhibitor mitochondriální funkce vykazující imunopresivní a cytotoxické účinky. Mimo jiné vykazuje toxické účinky na kůži a slizniční membrány. T-2 toxin se rychle metabolizuje na HT-2 toxin (Vidal et al. 2018; Gruber-Dorninger et al. 2019). Jako ostatní trichotheceny se T-2 toxin rychle absorbuje a je vylučován močí nebo stolicí. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny (IARC) na základě experimentálně ověřených údajů zařadila T-2 toxinu do 3. skupiny karcinogenů (Příloha 1) (Nielsen et al. 2016; Vidal et al. 2018).

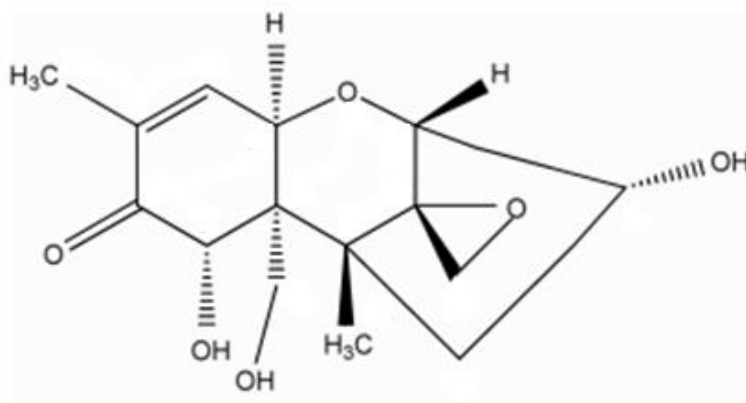


Obrázek 13: T-2 toxin  
(Vidal et al. 2018)

### 3.3.1.6 Deoxynivalenol (DON)

Deoxynivalenol je toxický trichothecen typu B, jež produkují druhy *Fusarium graminearum* a *F. culmorum* (Obrázek 14). Nejčastěji se vyskytuje v zrnech pšenice a v produktech vyrobených ze pšenice. Jedná se o nejčastěji se vyskytující kontaminant potravin a krmiv po celém světě (Schaarschmidt & Fauhl-Hassek 2018; Vidal et al. 2018).

DON působí jako silný inhibitor syntézy proteinů, stimuluje protizánětlivou odpověď, je cytotoxický a způsobuje apoptózu, což má za následek zhoršení mnoha fyziologických funkcí, jako je imunitní regulace, bariérová funkce střevního epitelu, růstu a reprodukce. Mezi typické akutní účinky patří nevolnost, zvracení, bolest břicha, průjem, bolest hlavy, závratě nebo horečka. DON je spojován s lidskou a zvířecí gastroenteritidou, proto se také nazývá vomitoxin. Absorpce DONu je závislá na živočišném druhu, ale pohybuje se v rozmezí 51-68 %, přičemž nejvíce DONu je absorbováno v jejunu (Vidal et al. 2018; Batista et al. 2020).

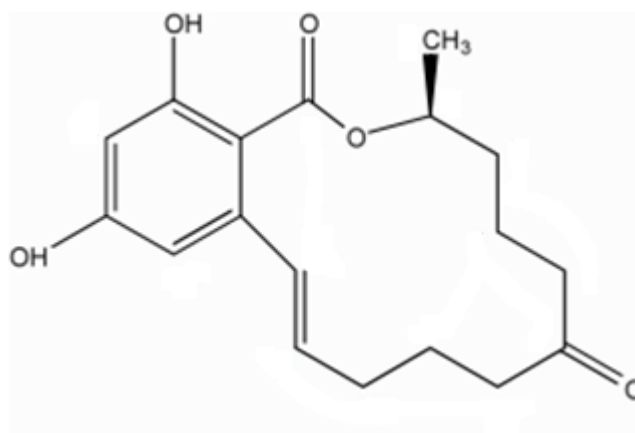


Obrázek 14: Deoxynivalenol  
(Vidal et al. 2018)

### 3.3.2 Zearalenon

Zearalenon je nejčastěji produkován zástupci *F. graminearum*, *F. culmorum*, *F. equiseti* a *F. verticillioides*. Jedná se o laktón  $\beta$ -resorcylové kyseliny (Obrázek 15), který v porovnání s jinými mykotoxiny sice vykazuje nižší toxicitu, avšak silný estrogenní účinek (Hesseltine & Betina 1990). Estrogenní účinek zearalenonu převyšuje účinky ostatních přirozeně se vyskytujících nesteroidních estrogenů (Vidal et al. 2018). Nejčastěji se vyskytuje v kukuřici, ale i v ostatních obilovinách: ovsu, ječmeni, pšenici, rýži, čiroku a sójových bobech (Alshannaq & Yu 2017).

Zearalenon může intoxikovat plod nebo kojence, což má u děvčat za následek předčasné pohlavní dospívání bez přítomnosti sekundárních pohlavních znaků. Mimo jiné je zearalenon zařazován mezi potenciálně karcinogenní látky stimulující růst rakovinných buněk prsu. Bylo prokázáno, že zearalenon se rychle a intenzivně vstřebává v gastrointestinálním traktu prasat z více než 80 % (Vidal et al. 2018; Zhang et al. 2018).



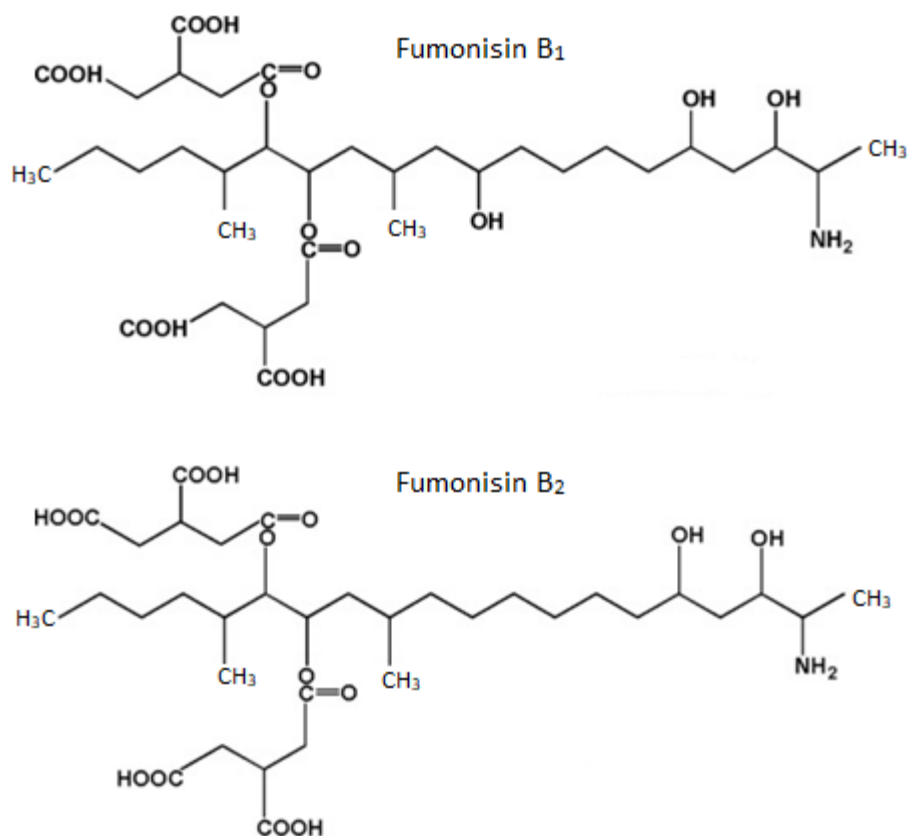
Obrázek 15: Zearalenon  
(Vidal et al. 2018)

### 3.3.3 Fumonisin

K další skupině sekundárních metabolitů rodu *Fusarium* a *Aspergillus* (Obrázek 4), nejčastěji produkováných druhy *F. verticillioides*, *F. proliferatum*, *F. nygama* a *Aspergillus niger*, řadíme fumonisin. Z chemického hlediska je možno fumonisin charakterizovat jako složité alifatické sloučeniny. Jedná se o diestery propan-1,2,3,-trikarboxylové kyseliny a 2-acetylamino-12,16-dimetyl-3,5,10,14,15-pentahydroxyeikosanu nebo 2-amino-12,16-dimetyl-3,5,10,14,15-pentahydroxyeikosanu nebo jejich C-10-deoxy analogy, viz Obrázek 16. Fumonisinů existuje nejméně 28 různých forem, označovaných jako série A, B, C a P. K nejvýznamnějším druhům patří fumonisin B<sub>1</sub> (FB<sub>1</sub>) (Alshannaq & Yu 2017; Vidal et al. 2018).

Nejčastěji se fumonisin (FB<sub>1</sub> a fumonisin B<sub>2</sub> (FB<sub>2</sub>)) vyskytují v kukuřici, krmivech a potravinách na bázi kukuřice. Častěji se vyskytují v čiroku, sóji, jáhlách, hrachu, chřestu, česneku, cibuli, rozinkách a fících,

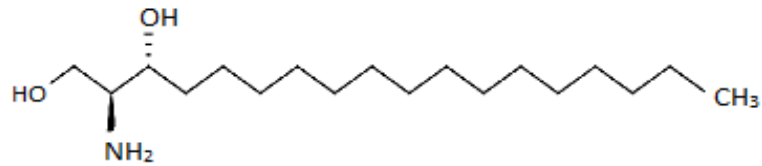
méně často v pšenici, ječmeni a rýži (Alshannaq & Yu 2017; Ruprich & Ostrý 2018; Vidal et al. 2018).



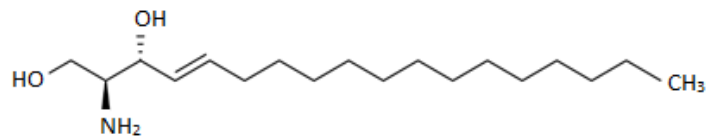
Obrázek 16: Fumonisin (FB<sub>1</sub> a FB<sub>2</sub>)  
(Vidal et al. 2018)

Fumonisin vykazuje řadu negativních účinků na lidské zdraví, a to zejména hepatotoxické, nefrotoxické a hepatokarcinogenní účinky. Fumonisin jsou dále spojovány s nádory jícnu způsobené dlouhodobou konzumací kukuřice obsahující vysoké koncentrace fumonisinů. V důsledku narušení transportu listové kyseliny do buňky dochází k defektům neurální trubice u novorozenců (Alshannaq & Yu 2017; Ruprich & Ostrý 2018; Vidal et al. 2018). Vzhledem k podobné struktuře fumonisinů se sfinganinem (Obrázek 17) a sfingosinem (Obrázek 18) dochází prostřednictvím fumonisinů k inhibici biosyntézy sfingolipidů (sfingomyelinu a glykosfingolipidů), které se ve větším množství vyskytují v mozku a v nervové tkáni. Sfingolipidy mají taktéž důležitou úlohu ve struktuře membrán, komunikaci buněk, regulaci buněčné odpovědi a apoptózy (Stockmann-Juvala & Savolainen 2008). U zvířat byly také pozorovány negativní účinky na zdravotní stav, např. u koní fumonisin způsobovaly leukoencefalomacii a u prasat plicní edémy (Alshannaq & Yu 2017; Vidal et al. 2018).

Podle IARC jsou fumonisiny klasifikovány do 2B. skupiny (Příloha 1), jako možné karcinogeny pro člověka, a charakterizovány jako promotory karcinogenního procesu (Vidal et al. 2018).



*Obrázek 17: Sfinganin*  
(Brogden et al. 2019)



*Obrázek 18: Sfingosin*  
(Brogden et al. 2019)

### 3.4 Rod *Aspergillus*

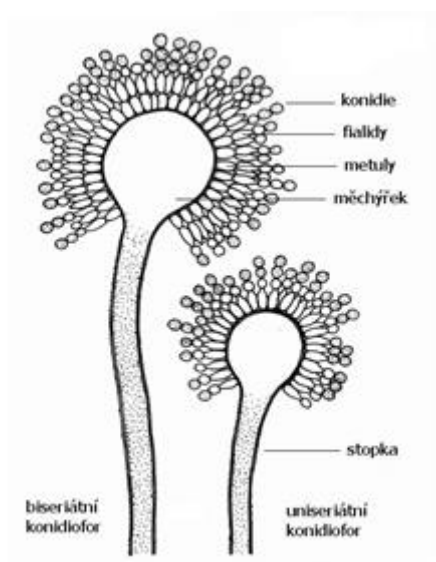
Rod *Aspergillus* patří do říše *Fungi*, oddělení *Ascomycota*, řádu *Eurotiales* a čeledi *Trichocomaceae*. Z fylogenetického hlediska je rod *Aspergillus* pokládán za velmi starý rod. Jeho kulturní druhy, jako *Aspergillus oryzae* a *A. sojae*, jsou již několik tisíc let používány pro výrobu fermentovaných výrobků v Japonsku (Frisvad et al. 2019).

Výskyt těchto plísní v přírodě je velice běžný. Jejich přirozenými stanovišti jsou půda, seno a rozkládající se rostliny. Tyto plísně kolonizují a kontaminují obiloviny před sklizní, po sklizni a zejména při skladování, proto nesou označení jako plísně skladištní (Frisvad et al. 2019). Nejčastěji se vyskytují ve výrobcích z kukuřice, pšenice, rýže a čiroku. Další často napadenou surovinou je koření, tj. chilli papričky, koriandr, kurkuma, zázvor a pepř černý, a olejniny, tj. podzemnice olejná, bavlna, sója, slunečnice a ořechy, resp. mandle, pistácie, vlašské ořechy a kokosy (Rushing & Selim 2019).

Ačkoliv je tento rod plísní producentem mykotoxinů vykazujícím negativní účinek na zdraví všech obratlovců, je řada druhů uplatňována v biotechnologii pro syntézu různých antibiotik, organických kyselin, léků nebo enzymů (Samuel et al. 2013; Samson et al. 2014).

Tento rod plísní produkuje řadu mykotoxinů: aflatoxiny, ochratoxiny, sterigmatocystin, cyklopiazonovou kyselinu, patulin, citrinin, gliotoxin, penicilovou kyselinu a další (Hesseltine & Betina 1990). Některé vyjmenované mykotoxiny rodu *Aspergillus* jsou zároveň společnými produkty plísní rodu *Penicillium* (Obrázek 4).

Vzhled konidioforu s konidii plísně rodu *Aspergillus* je znázorněn na Obrázku 19.



Obrázek 19: Vzhled plísně rodu *Aspergillus* (Kubátová 2015)



### 3.4.1 Aflatoxiny

Aflatoxiny patří k nejčastěji studovaným mykotoxinům vzhledem k jejich častému výskytu a vysoké toxicitě pro člověka i zvířata. Jde o mykotoxiny nejčastěji produkované druhy *A. flavus*, *A. parasiticus* a *A. nomius* (Hesseltine & Betina 1990). Strukturálně je charakterizováno nejméně šestnáct aflatoxinů, z nichž čtyři jsou považovány za hlavní zástupce aflatoxinů: aflatoxin B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>), aflatoxin B<sub>2</sub> (AFB<sub>2</sub>), aflatoxin G<sub>1</sub> (AFG<sub>1</sub>) a aflatoxin G<sub>2</sub> (AFG<sub>2</sub>). K významným sloučeninám patří i produkty jejich metabolické přeměny, aflatoxin M<sub>1</sub> (AFM<sub>1</sub>) a aflatoxin M<sub>2</sub> (AFM<sub>2</sub>), které vznikají hydroxylací AFB<sub>1</sub> a AFB<sub>2</sub>. Dané metabolity mají minoritní zastoupení v mléce krav krměných kontaminovanými plodinami (Hesseltine & Betina 1990; Frisvad et al. 2019). Pod UV zářením aflatoxin AFB<sub>1</sub> a AFB<sub>2</sub> emituje modrou fluorescenci, z čehož je odvozeno označení B (blue) a aflatoxin AFG<sub>1</sub> a AFG<sub>2</sub> emituje žlutozelenou fluorescenci, z čehož pochází označení G (green) (Lan et al. 2016).

*A. flavus* produkuje pouze dva druhy aflatoxinů, a to AFB<sub>1</sub> a AFB<sub>2</sub>. K jiným toxickým sloučeninám produkovaným druhem *A. flavus* náleží sterigmatocystin, cyklopiazonová kyselina, β-nitropropionová kyselina, gliotoxin, aspergillová kyselina a další. Krom toho *A. flavus* může produkovat další metabolity, například dihydroxyaflavinin, indol a paspalinin. Na druhé straně *A. parasiticus* produkuje všechny čtyři druhy aflatoxinů, a to AFB<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub>, AFG<sub>1</sub> a AFG<sub>2</sub>, avšak neprodukuje cyklopiazonovou kyselinu (Vidal et al. 2018). Další zástupci produkující aflatoxiny jsou např. *A. toxicarius*, *A. pseudotamarii*, vyměšující kyselinu s výrazným bělícím účinkem používanou v kosmetice, kójovou kyselinu (Lan et al. 2016; Frisvad et al. 2019).

#### 3.4.1.1 Toxické působení aflatoxinů

Za nejtoxičtější aflatoxin z výše uvedených čtyř hlavních aflatoxinů je považován AFB<sub>1</sub>. Jedná se o nejsilnější přírodní karcinogen u savců. Kromě teratogenity prokazuje i mutagenní účinky. Patří k nejrizikovějším faktorům pro hepatocelulární karcinom, proto tento aflatoxin byl podle IARC klasifikován do 1. skupiny (Příloha 1), tedy do skupiny humánních karcinogenů s dostatečně prokázaným účinkem (Vidal et al. 2018; Frisvad et al. 2019).

V játrech obratlovců působením cytochromu P450 dochází k reakci, a to k metabolické přeměně difuranokumarinového skeletu aflatoxinů za vzniku 8,9-epoxidu. Tento epoxidový derivát vykazuje mnohem silnější projevy účinku než původní aflatoxin. Dokáže pozměňovat široké spektrum makromolekul včetně DNA. Toxický efekt epoxidového derivátu může být potlačen reakcí probíhající za přítomnosti jaterní glutathion-S-transferázy katalyzující vazbu glutathionu, tj. antioxidantu chránící organismus před oxidačním stresem, na epoxidový derivát. Vzniklý produkt vykazuje minimální toxickou aktivitu (Wild 2002).

U zvířat aflatoxiny způsobují nespočet nežádoucích účinků, mezi které řadíme imunopresi, sníženou rychlost růstu, sníženou produkci mléka a vajec, zhoršenou reprodukci, zhoršenou utilizaci krmiva a anémii. Absorpce všech čtyř druhů aflatoxinů u prasat v gastrointestinálním traktu je okolo 46 % (Vidal et al. 2018). U lidí mykotoxiny tohoto rodu plísni způsobují široké spektrum nemocí, přecitlivělost na invazivní infekce spojené

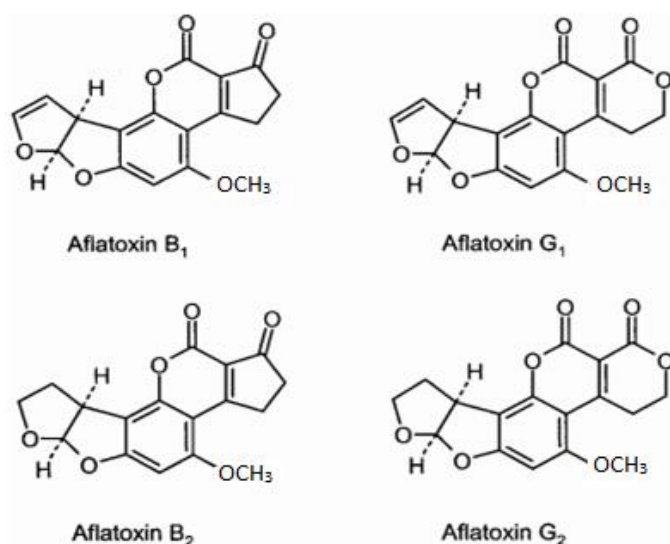
s angioinvazí. Příčinou invazivní a neinvazivní aspergilózy u člověka bývá na prvním místě považován *A. fumigatus*, druhé místo zastává *A. flavus* (Hedayati et al. 2007).

První cestou infekce je inhalace plísňové spory. Jelikož spory *A. flavus* jsou větší (cca 25  $\mu\text{m}$ ) než spory *A. fumigatus* (cca 23  $\mu\text{m}$ ), jsou větší spory *A. flavus* zachytávány v horních cestách dýchacích, v nichž způsobují záněty vedlejších dutin dýchacích cest. Oproti tomu menší spory *A. fumigatus* proniknou až do plic, v nichž způsobují pneumonii (Hedayati et al. 2007).

Hojný příjem aflatoxinů organismem má za následek rozvinutí otravy nazývané aflatoxikóza. Akutní forma aflatoxikózy vzniká nadměrnou intoxikací v rámci jednorázového příjmu nebo příjmu během velmi krátkého časového horizontu. Nejzávažnější následek akutní formy aflatoxikózy může být částečné poškození jater, v extrémním případě naprosté selhání jejich funkce. Chronická forma aflatoxikózy vzniká nadměrným, dlouhodobým příjmem aflatoxinů ze zplísňených potravin. Tato forma má často složitou diagnózu a malý fyziologický projev. Nejzávažnějším následkem chronické aflatoxikózy je cirhóza, resp. karcinom jater (Williams et al. 2004; Frisvad et al. 2019).

#### 3.4.1.2 Chemická struktura aflatoxinů

Aflatoxiny jsou difuranokumariny, přičemž aflatoxiny AFB<sub>2</sub> a AFG<sub>2</sub> jsou individuálními deriváty aflatoxinů AFB<sub>1</sub> a AFG<sub>1</sub>, které vznikají neenzymovými reakcemi, především působením nízkého pH. Toxicita aflatoxinů klesá v pořadí AFB<sub>1</sub>, AFG<sub>1</sub>, AFB<sub>2</sub> až po AFG<sub>2</sub>. Jejich chemická struktura je znázorněna na Obrázku 20. Aflatoxiny jsou sloučeniny vysoce tepelně stabilní. Běžnou tepelnou úpravou potravin a krmiv nedegradují (Bennett & Klich 2003; Frisvad et al. 2019).

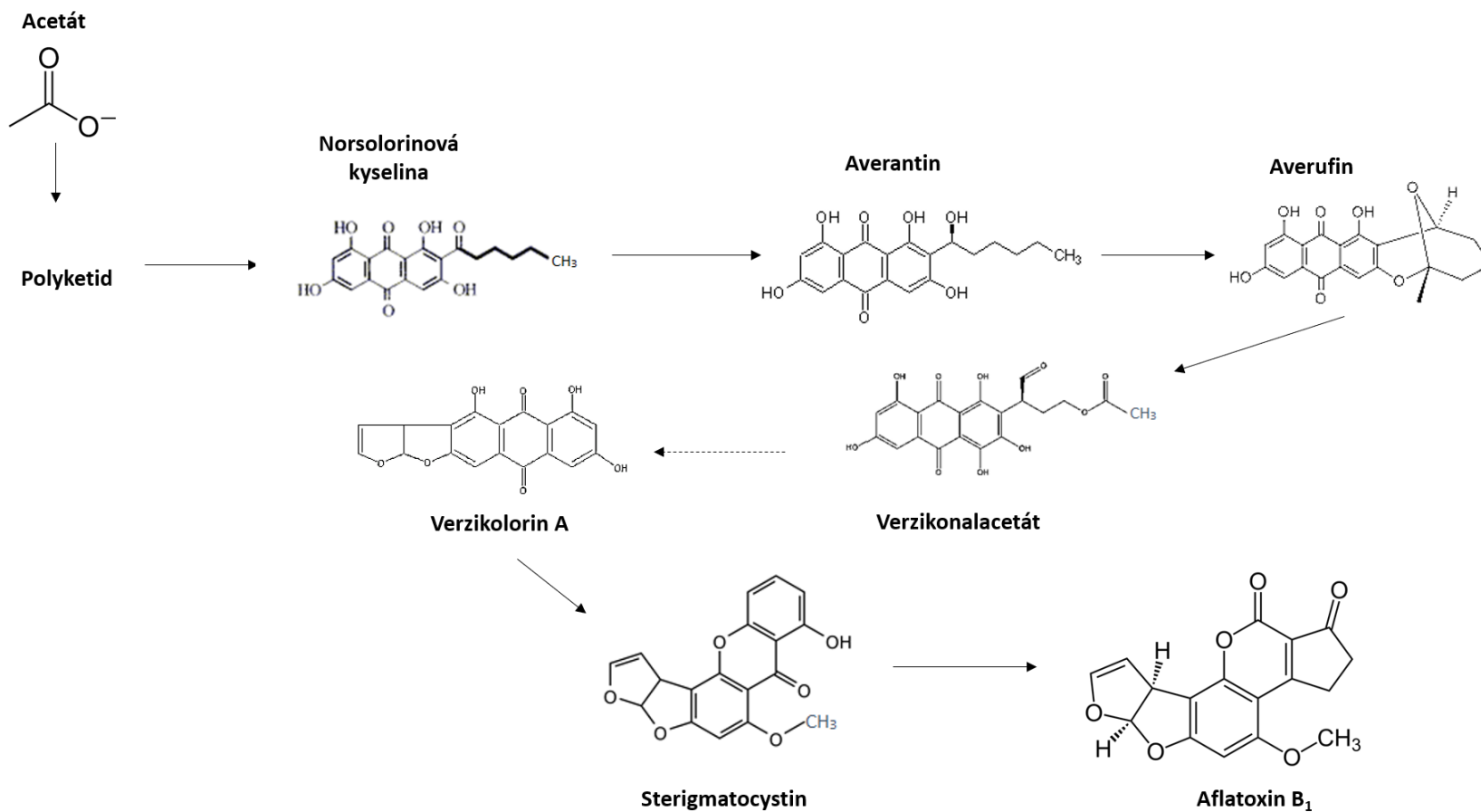


Obrázek 20: Aflatoxiny  
(Williams et al. 2004)

### 3.4.1.3 Biosyntetické dráhy aflatoxinů

Z biogenetického hlediska aflatoxiny patří k deketidům, které jsou formovány z acetátu přes polyhydroxyantrachinonové meziprodukty (Hesseltine & Betina 1990).

Polyketidy jsou syntetizovány pomocí skupiny enzymů polyketidsyntáz. Na základě údajů s označenými polyketidovými meziprodukty byla popsána biosyntetická dráha AFB<sub>1</sub>, kdy přes několik biosyntetických stupňů vzniká z acetátu deketid. Dalšími reakcemi vzniká z deketidu norsolorinová kyselina. Následující reakcí je norsolorinová kyselina přeměněna na averantin, z averantinu následně na averufin. Další přeměnou averufinu vzniká verzikonacetát. Z verzikonacetátu následně verzikolorin A na sterigmatocystin představující prekursor syntézy AFB<sub>1</sub> (Hesseltine & Betina 1990; Sinz & Shier 1991; Samuel et al. 2013; Dzhavakhiya et al. 2016). Schéma reakcí vzniku AFB<sub>1</sub> je znázorněno na Obrázku 21.



Obrázek 21: Sled reakcí biosyntetické dráhy AFB<sub>1</sub>  
(Hesseltine & Betina 1990; Samuel et al. 2013)

### 3.4.2 Ochratoxin A

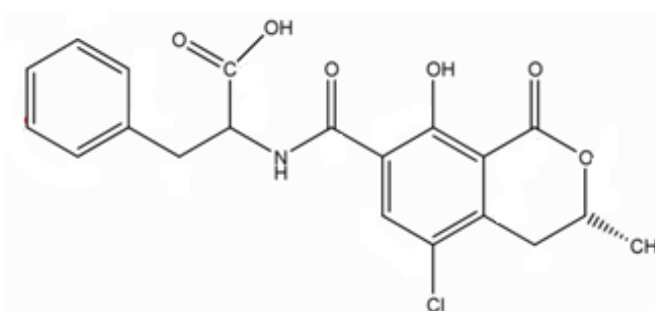
Ochratoxiny jsou skupinou mykotoxinů skládajících se z isokumarinového zbytku spojeného s fenylalaninovou skupinou, viz Obrázek 22. K producentům ochratoxinu A patří *Aspergillus ochraceus* a *Penicillium verrucosum* a další zástupci produkující vysoké koncentrace ochratoxinu A, *A. alliaceus* a *A. albertensis*. Je známo více než devět druhů ochratoxinů, z nichž ochratoxin A představuje typický kontaminant potravin a krmiv. Toxické účinky ochratoxinu A jsou nižší než účinky aflatoxinů, avšak vyšší než účinky sterigmatocystinu.

Vysoké koncentrace ochratoxinu A se mohou vyskytovat především v ječmeni, ale i v jiných kulturních plodinách, např. v ovsu, žitu, pšenici a kávových zrnech. Přítomnost ochratoxinu A je i v některých vínech zkontaminovaných zástupcem *Aspergillus carbonarius*. Ochratoxin A byl nalezen v nejrůznějších tekutinách a produktech, mezi které patří krev, kravské a mateřské mléko a vepřové maso (Bennett & Klich 2003; Achakzai et al. 2017; Vidal et al. 2018).

Primárním místem působení ochratoxinu A jsou ledviny. Ochratoxin A tedy představuje nefrotoxin pro všechny živočišné druhy, zejména pro lidi. Různé studie ukázaly, že kromě nefrotoxického účinku je ochratoxin A i jaterním toxinem, silným teratogenem a karcinogenem, sloučeninou se silnými neurotoxickými a imunotoxickými účinky. Na základě klasifikace IARC byl zařazen do 2B. skupiny (Příloha 1) jako možný lidský karcinogen (Bennett & Klich 2003; Vidal et al. 2018; Frisvad et al. 2019).

Ochratoxin A narušuje fyziologii buňky několika způsoby, a to zejména narušením syntézy enzymu fenylalaninhydroxylázy (účastní se metabolismu fenylalaninu), inhibicí mitochondriální produkce ATP a stimulací peroxidace lipidů (Bennett & Klich 2003).

Ochratoxin A je původcem nefropatie u prasat, která se nakazí konzumací zaplísňených krmiv. Ochratoxin A také způsobuje onemocnění a smrt drůbeže (Bennett & Klich 2003).



Obrázek 22: Ochratoxin A  
(Vidal et al. 2018)

### 3.4.3 Sterigmatocystin

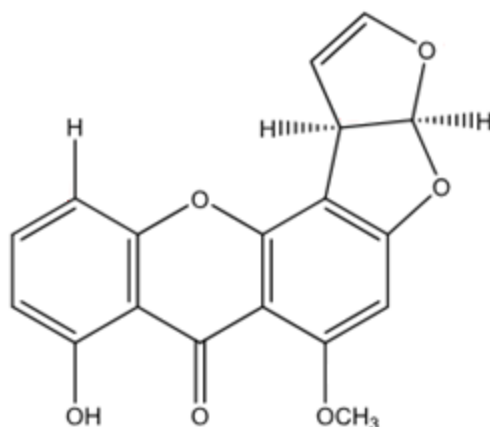
Sterigmatocystin, jako další sekundární metabolit rodu *Aspergillus*, řadíme do furofuranové skupiny sekundárních metabolitů, které obsahují buď nenasycený 7,8-dihydrofuranofuranový, nebo 2,3,7,8-tetrahydrofurofuranový systém (Nieto et al. 2018). Chemická struktura sterigmatocystinu je znázorněna na Obrázku 23.

Jako nejhlavnější producent sterigmatocystinu je považován *Aspergillus versicolor*. K dalším zástupcům produkujícím sterigmatocystin řadíme *A. rugulosus*, *A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. nidulans*, *Penicillium* sp. a další druhy plísní (Hesseltine & Betina 1990).

Nejčastěji je sterigmatocystin detekován v obilninách a výrobcích z nich, dále v sýrech a masných výrobcích. Tento kontaminant se také často nachází v kávových bobech, sladu a rýži (Herzig et al. 2008).

Jedná se o metabolit stojící v pozadí za chemicky příbuznými aflatoxiny. Podobnost aflatoxinům vykazuje svojí strukturou a účinky. Avšak oproti aflatoxinům sterigmatocystin představuje látku méně toxickou. Vykazuje hepatotoxický a karcinogenní účinek, a proto byl podle IARC zařazen do 2B. skupiny, tedy do skupiny látek s možným karcinogenním účinkem (Příloha 1). Pravděpodobnost denní expozice je velmi malá, jelikož se nachází na kůře sýrů s plísní (Herzig et al. 2008; Vidal et al. 2018).

U lidí způsobuje maligní transformaci plicních tkáňových buněk, při které buňky ztrácí vlastnosti diferencovaných buněk; mění se jejich metabolismus, povrch, buňky se začínají nekontrolovaně dělit, z čehož vznikají zhoubné nádory plic. Z toho vyplývá, že sterigmatocystin představuje silný karcinogen plic (Herzig et al. 2008; Nieto et al. 2018).



Obrázek 23: Sterigmatocystin  
(Vidal et al. 2018)

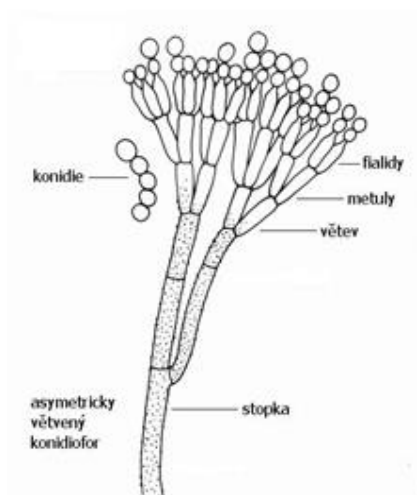
### 3.5 Rod *Penicillium*

Rod *Penicillium* řadíme do říše *Fungi*, oddělení *Ascomycota*, řádu *Eurotiales* a čeledi *Trichocomaceae*. Jedná se o velký rod s více než 400 popsány druhy, který je obecně známý jako zelené a modré plísň. Tento rod je zařazen do skupiny polních i skladištních plísni, jelikož se vyskytují v zrnech před sklizní obilovin a produkují mykotoxiny v zrnech i při skladování (Hyde et al. 2019). Vzhledem k tomu, že rozmnožovací orgány *Penicillia* botanikům evokovaly štětičky, nese tento rod označení štětičkovec (Obrázek 24).

Jde o saprofytickou skupinu plísni produkující mykotoxiny, které jsou spojovány s lidskou toxikózou, z čehož vyplývá, že se opět jedná o rod plísni vykazující neblahé účinky na lidské zdraví. Avšak přínos těchto plísni spočívá v biotechnologické produkci důležitých látek, mezi něž řadíme organické kyseliny, různé enzymy, jež rozkládají širokou škálu komplexních biomolekul, statiny snižující hladinu cholesterolu v krvi a především penicilin; důležité antibiotikum používané k léčbě četných bakteriálních infekcí. Penicilin je produkován specifickou plísni *Penicillium chrysogenum* (*Penicillium notatum*). Za objev penicilinu z plísni *P. notatum* dostal roku 1945 Sir Alexander Fleming Nobelovu cenu (Miller 2002; Hyde et al. 2019; Coton et al. 2020).

Plísň rodu *Penicillium* se vyskytují po celém světě. Obvykle rostou na rozkládajícím se ovoci a zelenině. Při rozklad pomerančů, citronů a dalších plodin čeledi *Rutaceae* (Routovité) je jejich namodralý nárůst obvykle spojován s modrou barvou spor *Penicillia*. Mezi známé rostlinné patogeny napadající citrusové plody řadíme *P. italicum*, *P. digitatum* a *P. expansum*. Způsobují onemocnění zvané měkká hniloba, která je často doprovázena kašovitým, vodou nasáklým vzhledem a rozpadem pletiva (Yin et al. 2017).

K nejrozšířenějším mykotoxinům řadíme patulin, citrinin, penicilovou kyselinu, roquefortin C, který je produkován až 25 druhy plísni, a cyklopeniny (Frisvad et al. 2004). Tvorba určitého mykotoxinu nebývá výlučně jedinečná pro jeden rod plísni, nýbrž jeden mykotoxin může být syntetizován vícero rody plísni, tedy rodem *Penicillium* a *Aspergillus* (Obrázek 4).



Obrázek 24: Vzhled plísně *Penicillium*  
(Kubátová 2015)

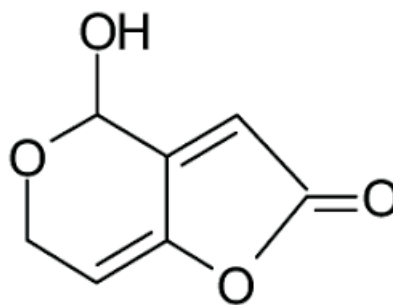
### 3.5.1 Patulin

Patulin (4-hydroxy-4H-furo[3,2]pyran-2(6H)-on) je polyketidový sekundární metabolit zástupců několika rodů plísní, a to rodu *Aspergillus*, *Penicillium* a *Byssochlamys*. Jeho chemická struktura je znázorněna na Obrázku 25. Významným producentem patulinu z rodu *Penicillium* je zástupce *P. expansum*. Patulin patří k nejčastěji se vyskytujícím mykotoxinům v jablkách a jablečných produktech, jako je jablečný mošt, šťáva, kompoty a další výrobky určené pro malé děti (Bennett & Klich 2003; Puel et al. 2010). Vyskytuje se i v ostatních druzích ovoce včetně hrušek, broskví a vinných hroznů (Sweeney & Dobson 1998).

V minulosti byl patulin zamýšlen jako možné antibiotikum, ale hlubšími studii účinků patulinu bylo zjištěno, že vykazuje toxický účinek na člověka už při nízkých dávkách. Působení tohoto mykotoxinu na lidský organismus je spojeno s imunologickými, neurologickými a gastrointestinálními poruchami spojené s nevolností, zvracením, vytvářením vředů a krvácením. Patulin byl IARC zařazen do 3. skupiny látek neklasifikovaných jako lidské karcinogeny (Příloha 1) (Sweeney & Dobson 1998; Puel et al. 2010).

I když účinky patulinu mohou představovat jistou hrozbu pro zdraví člověka, jsou jeho koncentrace v potravinách hlídány v mnohých zemích světa, přičemž evropské země patří mezi první, které tyto limity v potravinách navrhuje. Od roku 2003 jsou Evropským nařízením stanoveny maximální koncentrace patulinu pro ovocné šťávy (50 µg/l), pro výrobky z pevných jablek (25 µg/l) a pro výrobky určené pro kojence a nemluvnata (10 µg/l) (Puel et al. 2010).



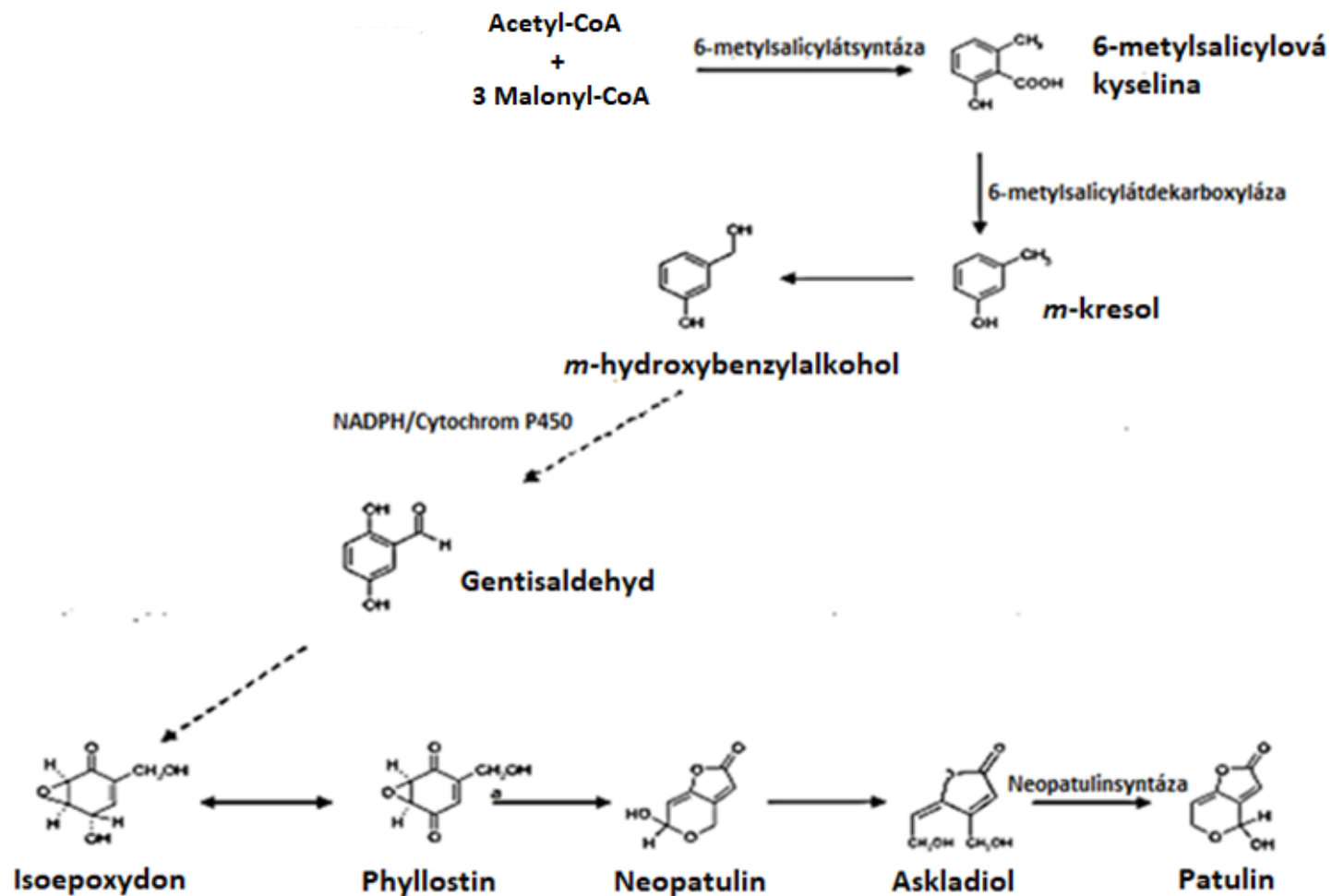


Obrázek 25: Patulin  
(Adam et al. 2017)

### Biosyntetická dráha patulinu

Prvním krokem při biosyntéze patulinu je tvorba 6-MSA (6-metylsalicylové kyseliny), která vzniká kondenzací jedné molekuly acetyl-CoA a tří molekul malonyl-CoA. Tato tvorba je prováděna jedním enzymem 6-metylsalicylátsyntázou (Puel et al. 2010; Li et al. 2019).

Následně je 6-metylsalicylová kyselina za pomoci 6-metylsalicylátdekarboxylázy modifikována na *m*-kresol. Poté dochází k oxidaci metylové skupiny *m*-kresolu za vzniku *m*-hydroxybenzylalkoholu. Po tomto kroku následuje hydroxylační reakce, která vede k přeměně *m*-hydroxybenzylalkoholu na gentisaldehyd. Tato reakce je zprostředkována koenzymem NADPH, který ke své aktivitě potřebuje přítomnost molekulárního kyslíku. Aby došlo ke vzniku bicyklické molekuly patulinu, je zapotřebí, aby konverze gentisaldehydu byla zprostředkována enzymem monooxygenázou, nebo dioxygenázou. Po syntéze gentisaldehydu dochází tedy k epoxidační reakci. Izolací několika patulinových mutantů *P. griseofulvum* došlo k identifikaci čtyř postaromatických prekurzorů patulinu: isoepoxydonu, phyllostinu, neopatulinu a askladiolu. Přeměna těchto prekurzorů na patulin je zprostředkována enzymem neopatulinsyntázou (Puel et al. 2010; Li et al. 2019). Na Obrázku 26 jsou znázorněny reakce vzniku mykotoxinu patulinu.



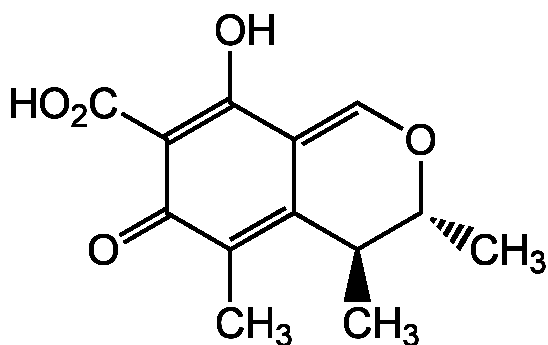
Obrázek 26: Sled reakcí biosyntetické dráhy patulinu  
(Puel et al. 2010)

### 3.5.2 Citrinin

Citrinin je mykotoxin, který byl poprvé izolován z *P. citrinum* před 2. světovou válkou. Jedná se o benzopyranový derivát, který byl izolován z více než dvanácti druhů plísní rodu *Penicillium*, například z *P. camemberti*, používaného k produkci plísňových sýrů, několika druhů plísní rodu *Aspergillus* (*A. terreus* a *A. niveus*) a dalších druhů plísní, např. z *Monascus ruber* a *Monascus purpureus*, průmyslových druhů plísní používaných k výrobě červených pigmentů (Bennett & Klich 2003). Jeho chemická struktura je znázorněna na Obrázku 27.

Citrinin se vyskytuje v obilovinách (pšenice, žito, kukuřice, oves, ječmen a rýže) a produktech na bázi obilovin. Právě tyto komodity představují nejhlavnější zdroj příjmu citrininu do organismu (Bennett & Klich 2003; Bhat et al. 2010; Vidal et al. 2018).

Citrinin ovlivňuje funkci ledvin u různých živočišných druhů, avšak vykazuje výrazně nižší toxicitu než nejtoxičtější mykotoxin, ochratoxin A. U lidí citrinin způsobuje nekrózu epitelu distálních tubulů v ledvinách, mění jejich funkci a degeneruje procesy ledvinových kanálků. Citrinin je rychle absorbován a distribuován do jater a ledvin a z více než 40 % je vylučován močí. I přes silné nefrotoxické účinky byl citrinin podle IARC klasifikován do 3. skupiny (Příloha 1) kvůli omezeným důkazům jeho účinků na zvířata (Bennett & Klich 2003; Bhat et al. 2010; Vidal et al. 2018).



Obrázek 27: Citrinin  
(Adam et al. 2017)

### 3.5.3 Penicilová kyselina

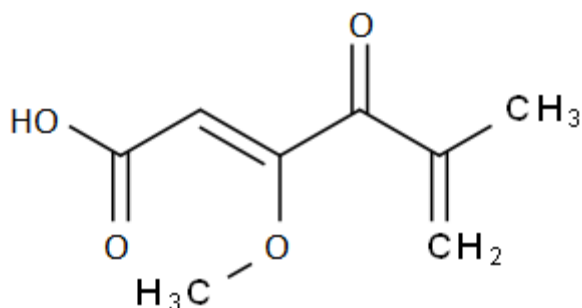
Penicilová kyselina, 3-methoxy-5-methyl-4-oxo-2,5-hexadienová kyselina, je mykotoxin, který byl poprvé izolován z *P. puberatum*. Jedná se o vysoce reaktivní lakton syntetizovaný plísněmi rodů *Aspergillus* (*A. ochraceus*) a *Penicillium* (*P. aurantiogriseum*), kteří parazitují na kukuřici (Frisvad 2018; Souza Diniz 2019).

Penicilová kyselina se tedy vyskytuje v obilovinách (pšenice, kukuřice, ječmen), ve výrobcích z obilovin (pšeničná a kukuřičná mouka) a dalších produktech, jako např. v salámu, klobásách, sýru, šunce, uzeném plesnivém mase, chlazených a zmražených sladkostech

(Bianchini & Bullerman 2014; Frisvad 2018; Souza Diniz 2019). Výskyt penicilové kyseliny v sýrech je spojen s použitím některých plísní rodu *Penicillium* jako tzv. „startovacích kultur“ pro výrobu plísňových sýrů. V masných výrobcích se penicilová kyselina tvoří během zrání masa a masných výrobků. Avšak tato kyselina rychle reaguje se sloučeninami obsahující thiolové skupiny za vzniku netoxických sloučenin (Frisvad 2018; Souza Diniz 2019).

Jedná se o mykotoxin s nízkou orální toxicitou. Svoji strukturou se podobá mykotoxinu patulinu (v obou případech laktony) a vykazuje silný karcinogenní účinek. Karcinogenní účinky byly prokázány v pokusech na potkanech, kteří byli injikováni subkutánně. Při podávání letálních dávek způsobila penicilová kyselina degeneraci jater křepelek a nekrózu jaterních buněk u myši (Adam et al. 2017; Frisvad 2018; Souza Diniz 2019).

Chemická struktura penicilové kyseliny je znázorněna na Obrázku 28.



Obrázek 28: Penicillová kyselina  
(Sigma-Aldrich s.r.o. 2016)

## 4 Závěr

Pro tuto bakalářskou práci byly vytyčeny čtyři dílčí cíle: charakterizovat hlavních skupiny plísní (producentů mykotoxinů), zmapovat biosyntetické dráhy hlavních druhů mykotoxinů, pojednat o výskytu mykotoxinů v potravinách a popsat vliv mykotoxinů na zdraví člověka (konzumenta).

V této bakalářské práci byly charakterizovány hlavní tři skupiny (rody) plísní, které svou produkcí mykotoxinů znehodnocují zrniny, a to rod *Fusarium*, *Aspergillus* a *Penicillium*. U jednotlivých rodů plísní byla popsána všeobecná charakteristika rodu (taxonomie, výskyt a patogenita). Dále byly popsány nejdůležitější skupiny mykotoxinů daného rodu (výskyt, toxicita) a jejich biosyntetické dráhy se zaměřením na biosyntetické dráhy trichothecenů, aflatoxinů a patulinu. Z těchto skupin mykotoxinů byli vybráni nejvýznamnější zástupci, u kterých byl popsán jejich výskyt v potravinách se zaměřením na obiloviny a jejich vliv na zdraví člověka jako konzumenta. Dále byly popsány také mykotoxiny mimo nejvýznamnější skupiny, které svým výskytem v potravinách a svými účinky na zdraví člověka nesmí být opomíjeny.

Mykotoxiny jsou nejednotnou skupinou chemických látek, produkovaných mikromycetami. Jelikož výskyt mykotoxinů je spojen s obilovinami a s výrobky z obilovin, které z výživového hlediska představují hlavní komodity téměř všech národů, jejich konzumace představuje velké riziko pro konzumenty, resp. pro člověka. I přesto, že se od poloviny minulého století produkce obilovin neustále zvyšuje a zefektivňují se zemědělské metody pěstování rostlin, stále nebyla přijata taková opatření, jež by zcela zabránila znehodnocování úrody mykotoxiny a přibližně 25 % sklizených zrnin je kontaminováno mykotoxiny. Ačkoliv jsou účinky mykotoxinů závislé na přijatém množství, délce jejich příjmu, věku, pohlaví i na druhu mykotoxinu, přináší s sebou řadu zdravotních problémů počínaje alergickými reakcemi a konče degradací orgánových systémů, v konečném případě vedoucí i ke smrti. Vzhledem k tomu, že se v dnešní době dbá na zajištění zdravotní nezávadnosti potravin, na téma výskytu mykotoxinů v potravinách by měl být brán větší zřetel, neboť bezpečnost potravin a zdraví lidí je v dnešní společnosti nejvyšší prioritou.

Téma mykotoxinů v potravinách a jejich vlivu na zdraví člověka bylo zpracováno jako literární rešerše. Vzhledem k problematice výskytu těchto sekundárních metabolitů v obilovinách by bylo vhodné tomuto tématu podrobit hlubší a rozsáhlejší výzkum obsahující laboratorní experimenty, zaměřené na výskyt fusariových mykotoxinů v zrnech pšenice. Pro budoucí tvorbu diplomové práce může tato bakalářská práce sloužit jako přehledný podklad.

## 5 Seznam literatury

- Achakzai AKK, Yaqoob M, Rahman M-U, Barozai MYK. 2017. Chemical Structure, Occurrence and Health Hazard Status of Ochratoxin A (OTA) in Cereal Food and Feeds of Pakistan: A Review. *Journal of the Chemical Society of Pakistan* **39**:867–867.
- Adam MAA, Tabana YM, Musa KB, Sandai DA. 2017. Effects of different mycotoxins on humans, cell genome and their involvement in cancer: A Review. *Oncology Reports* **37**:1321–1336.
- Alshannaq A, Yu JH. 2017. Occurrence, toxicity, and analysis of major mycotoxins in food. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **14**:632.
- Aryal S. 2018. Characteristics of Fungi. Sagar Aryal. Available from [www.microbenotes.com](http://www.microbenotes.com) (accessed June 2020).
- Batista BG, Chaves MA de, Reginatto P, Saraiva OJ, Fuentefria AM. 2020. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **53**:1–7.
- Bednář M, Fraňková V, Schindler J, Souček A, Vávra J. 1996. *Lékařská mikrobiologie: bakteriologie, virologie, parazitologie*. Triton, Praha.
- Bennett JW, Klich M. 2003. Mycotoxins: A Review. *Bme* **5**:8–19.
- Beran GW. 1994. *Handbook of Zoonoses, Second Edition. Section A: Bacterial, Rickettsial, Chlamydial, and Mycotic Zoonoses*. CRC Press, Boca Raton.
- Bhat R, Ravishankar R, Karim A. 2010. Mycotoxins in Food and Feed: Present Status and Future Concerns. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **9**:57–81.
- Bianchini A, Bullerman LB. 2014. Mycotoxins: Classification. Pages 854-861 in Batt CA, Tortorello M-L, editors. *Encyclopedia of Food Microbiology*. Academic Press, London.
- Brogden G, Husein DM, Steinberg P, Naim HY. 2019. Isolation and Quantification of Sphingosine and Sphinganine from Rat Serum Revealed Gender Differences. *Biomolecules* **9**:459.
- Bryła M, Wańskiewicz A, Ksieniewicz-Woźniak E, Szymczyk K, Edrzejczak RJ. 2018. Modified fusarium mycotoxins in cereals and their products—Metabolism, occurrence, and toxicity: An updated review. *Molecules* **23**:1–34.
- Buszewska-Forajta M. 2020. Mycotoxins, invisible danger of feedstuff with toxic effect on animals. *Toxicon* **182**:34–53.

- Chiron N, Michelot D. 2005. Mushrooms odors, chemistry and role in the biotic interactions. *Cryptogamie Mycologie* **26**:299–364.
- Cole G. 1996. Basic Biology of Fungi. Pages from Chapter 73 in Baron S, editor. *Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch, Galveston.
- Coton et al. E. 2020. *Penicillium roqueforti*: its genetics, physiology, metabolism and biotechnological applications: An overview. *Fungal Biology Reviews* **34**:59–73.
- Dzhavakhiya VG, Voinova TM, Popletaeva SB, Statsyuk NV, Limantseva LA, Shcherbakova LA. 2016. Effect of Various Compounds Blocking the Colony Pigmentation on the Aflatoxin B1 Production by *Aspergillus flavus*. *Toxins* **8**:1–11.
- Frisvad JC. 2018. A critical review of producers of small lactone mycotoxins: patulin, penicillic acid and moniliformin. *World Mycotoxin Journal* **11**:73–100.
- Frisvad JC, et al. 2019. Taxonomy of *Aspergillus* section Flavi and their production of aflatoxins, ochratoxins and other mycotoxins. *Studies in Mycology*. **93**: 1–63.
- Frisvad JC, Smedsgaard J, Larsen TO, Samson RA. 2004. Mycotoxins, drugs and other extrolites produced by species in *Penicillium* subgenus *Penicillium*. In *Mycology* **49**:201–241.
- Gruber-Dorninger C, Jenkins T, Schatzmayr G. 2019. Global mycotoxin occurrence in feed: A ten-year survey. *Toxins* **11**:375.
- Hedayati MT, Pasqualotto AC, Warn PA, Bowyer P, Denning DW. 2007. *Aspergillus flavus*: Human pathogen, allergen and mycotoxin producer. *Microbiology* **153**:1677–1692.
- Herzig I, Suchý P, Straková E. 2008. Vliv mykotoxinů sterigmatocystinu, phosmopsinu A a toxinů mikromycet rodu *Alternaria* na zdraví zvířat a bezpečnost potravin **2**:1–38.
- Hesseltine CW, Betina V. 1990. *Mycotoxins: Chemical, Biological and Environmental Aspects*. Elsevier, Amsterdam.
- Hyde KD, et al. 2019. Fungal diversity notes: taxonomic and phylogenetic contributions on genera and species of fungal taxa. *Fungal Diversity* **96**:1–242.
- IARC. 2020. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. WHO. Available from [www.monographs.iarc.fr](http://www.monographs.iarc.fr) (accessed June 2020).
- Kimura M, Tokai T, Takahashi-Ando N, Ohsato S, Fujimura M. 2007. Molecular and genetic studies of *Fusarium* trichothecene biosynthesis: Pathways, genes, and evolution. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **71**:2105–2123.
- Kubátová A. 2014. Miniatlas mikroorganismů: *Fusarium culmorum*. VŠCHT, Praha. Available from [www.old.vscht.cz](http://www.old.vscht.cz) (accessed December 2019)

- Kubátová A. 2015. Miniatlask mikroorganismů: *Penicillium roqueforti*. VŠCHT, Praha. Available from [www.old.vscht.cz](http://www.old.vscht.cz) (accessed December 2019).
- Lan H, Sun R, Fan K, Yang K, Zhang F, Nie XY, Wang X, Zhuang Z, Wang S. 2016. The *Aspergillus flavus* histone acetyltransferase aflGcne regulates morphogenesis, aflatoxin biosynthesis, and pathogenicity. *Frontiers in Microbiology* **7**:1–14.
- Li B, Chen Y, Zong Y, Shang Y, Zhang Z, Xu X, Wang X, Long M, Tian S. 2019. Dissection of patulin biosynthesis, spatial control and regulation mechanism in *Penicillium expansum*. *Environmental Microbiology* **21**:1124–1139.
- McCormick SP, Stanley AM, Stover NA, Alexander NJ. 2011. Trichothecenes: From simple to complex mycotoxins. *Toxins* **3**:802–814.
- Miller EL. 2002. The penicillins: A review and update. *Journal of Midwifery and Women's Health* **47**:426–434.
- Nielsen TS, Sørensen IF, Sørensen JL, Søndergaard TE, Purup S. 2016. Cytotoxic and apoptotic effect of mycotoxins in human small intestinal cells. *Journal of Animal Science* **94**:234–237.
- Nieto Díaz C, Granero A, Zon M, Fernández H. 2018. Sterigmatocystin: A mycotoxin to be seriously considered. *Food and Chemical Toxicology*. **118**:460–470.
- Omotayo OP, Omotayo AO, Mwanza M, Babalola OO. 2019. Prevalence of mycotoxins and their consequences on human health. *Toxicological Research* **35**:1–7.
- Puel O, Galtier P, Oswald IP. 2010. Biosynthesis and toxicological effects of patulin. *Toxins* **2**:613–631.
- Ruprich J, Ostrý V. 2018. Fumonisin – 30 let výzkumu mykotoxinů významných pro veřejné zdraví. Pages 40–44 in Tremlová B, Javůrková Z, Ošťádalová M, editors. *Hygiena a technologie potravin. XLVIII. Lenfeldovy a Höklovy dny - sborník abstraktů. Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno.*
- Rushing BR, Selim MI. 2019. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical Toxicology* **124**:81–100.
- Samson RA, et al. 2014. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Studies in Mycology* **78**:141–173.
- Samuel SM, Aiko V, Panda P, Mehta A. 2013. Aflatoxin B1 occurrence, biosynthesis and its degradation. *Journal of Pure and Applied Microbiology* **7**:965–971.



- Schaarschmidt S, Fauhl-Hassek C. 2018. The Fate of Mycotoxins During the Processing of Wheat for Human Consumption. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **17**:556–593.
- Sigma-Aldrich s.r.o. 2016. Compound list-Penicillic acid. Sigma-Aldrich. Available from [www.chembase.cn](http://www.chembase.cn) (accessed December 2019).
- Sinz MW, Shier WT. 1991. Aflatoxin biosynthesis. *Toxin Reviews* **10**:87–121.
- Souza Diniz S. 2019. Mycotoxins: Biochemical Approach. Albatroz. Available from [www.en.engormix.com](http://www.en.engormix.com) (accessed March 2020).
- Stockmann-Juvala H, Savolainen K. 2008. A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B 1. *Human and Experimental Toxicology* **27**:799–809.
- Stoev SD. 2015. Foodborne mycotoxicoses, risk assessment and underestimated hazard of masked mycotoxins and joint mycotoxin effects or interaction. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **39**:794–809.
- Sweeney M, Dobson A. 1998. Mycotoxin production by *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium* species. *International Journal of Food Microbiology* **43**:141–158.
- Vidal A, Mengelers M, Yang S, De Saeger S, De Boevre M. 2018. Mycotoxin Biomarkers of Exposure: A Comprehensive Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **17**:1127–1155.
- Waszkiewicz-Robak B. 2013. Spent Brewer's Yeast and Beta-Glucans Isolated from Them as Diet Components Modifying Blood Lipid Metabolism Disturbed by an Atherogenic Diet. *Lipid Metabolism* **12**:261-290.
- Wild CP. 2002. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis* **17**:471–481.
- Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, Stiles JK, Jolly CM, Aggarwal D. 2004. Human aflatoxicosis in developing countries: A review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *American Journal of Clinical Nutrition* **80**:1106–1122.
- Yasar Yildiz S, Toksoy Oner E. 2014. Mannan as a Promising Bioactive Material for Drug Nanocarrier Systems. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery* **9**:311-342.
- Yin G, Zhang Y, Pennerman KK, Wu G, Hua SST, Yu J, Jurick WM, Guo A, Bennett JW. 2017. Characterization of blue mold *Penicillium* species isolated from stored fruits using multiple highly conserved loci. *Journal of Fungi* **3**:12.
- Zhang G-L, Feng Y-L, Song J-L, Zhou X-S. 2018. Zearalenone: A Mycotoxin With Different Toxic Effect in Domestic and Laboratory Animals' Granulosa Cells. *Frontiers in Genetics* **9**:667.

Zhu M, Cen Y, Ye W, Li S, Zhang W. 2020. Recent Advances on Macrocyclic Trichothecenes, Their Bioactivities and Biosynthetic Pathway. *Toxins* **12**:417.

## 6 Seznam obrázků

Obrázek 1: Chemická struktura chitinu .....	9
Obrázek 2: Chemická struktura glukanu.....	9
Obrázek 3: Chemická struktura mananu .....	10
Obrázek 4: Přehled vlastních a společných mykotoxinů produkovaných rody <i>Fusarium</i> , <i>Aspergillus</i> a <i>Penicillium</i> .....	11
Obrázek 5: Vzhled plísně rodu <i>Fusarium</i> .....	12
Obrázek 6: Chemická struktura trichothecenů typu A .....	14
Obrázek 7: Chemická struktura trichothecenů typu B .....	14
Obrázek 8: Chemická struktura trichothecenů typu C .....	15
Obrázek 9: Chemická struktura trichothecenů typu D .....	15
Obrázek 10: Sled reakcí biosyntetické dráhy fusariových trichothecenů .....	17
Obrázek 11: Trichodermin .....	18
Obrázek 12: Trichothecin.....	19
Obrázek 13: T-2 toxin.....	20
Obrázek 14: Deoxynivalenol .....	20
Obrázek 15: Zearalenon.....	21
Obrázek 16: Fumonisin (FB <sub>1</sub> a FB <sub>2</sub> ).....	22
Obrázek 17: Sfinganin .....	23
Obrázek 18: Sfingosin .....	23
Obrázek 19: Vzhled plísně rodu <i>Aspergillus</i> .....	24
Obrázek 20: Aflatoxiny.....	26
Obrázek 21: Sled reakcí biosyntetické dráhy AFB <sub>1</sub> .....	28
Obrázek 22: Ochratoxin A.....	29

Obrázek 23: Sterigmatocystin.....	30
Obrázek 24: Vzhled plísně <i>Penicillium</i> .....	32
Obrázek 25: Patulin .....	33
Obrázek 26: Sled reakcí biosyntetické dráhy patulinu .....	34
Obrázek 27: Citrinin .....	35
Obrázek 28: Penicilová kyselina .....	36

## 7 Seznam použitých zkratk a symbolů

15-ADON: 15-acetyldeoxynivalenol.....	16
3-ADON: 3-acetyldeoxynivalenol.....	16
6-MSA: 6-metylsalicylová kyselina.....	33
AFB <sub>1</sub> : Aflatoxin B <sub>1</sub> .....	25
AFB <sub>2</sub> : Aflatoxin B <sub>2</sub> .....	25
AFG <sub>1</sub> : Aflatoxin G <sub>1</sub> .....	25
AFG <sub>2</sub> : Aflatoxin G <sub>2</sub> .....	25
AFM <sub>1</sub> : Aflatoxin M <sub>1</sub> .....	25
AFM <sub>2</sub> : Aflatoxin M <sub>2</sub> .....	25
ATP: Adenosintrifosfát.....	29
DON: Deoxynivalenol.....	20
EPT: 12,13-epoxytrichothec-9-en.....	13
FB <sub>1</sub> : Fumonisin B <sub>1</sub> .....	21
FB <sub>2</sub> : Fumonisin B <sub>2</sub> .....	21
IARC: Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny.....	19
NADPH: Nikotinamidadenindinukleotidfosfát.....	33
pH: Záporný dekadický logaritmus aktivity vodíkových kationtů.....	26



## 8 Samostatné přílohy

Mezinárodní klasifikace karcinogenů (IARC)		
Skupina:	Specifikace:	Počet látek (k 26.6.2020)
1.	<b>Prokázané humánní karcinogeny</b> např. aflatoxiny, benzen, trichloretylen, vinylchlorid, kadmium a jeho sloučeniny, šestimocný chrom a jeho sloučeniny, kouření tabáku, azbest, krystalická forma oxidu křemičitého, virus infekční žloutenky B a C, ionizující záření	120
2A.	<b>Pravděpodobné humánní karcinogeny</b> např. akrylamid, dichlormetan, tetrachloretylen, lidský papilomavirus typ 68, vinylbromid, vinylfluorid	88
2B.	<b>Možné humánní karcinogeny</b> např. styren, acetylamid, furan, chloroform, sloučeniny kobaltu	313
3.	<b>Látky neklasifikovány jako lidské karcinogeny</b>	499
4.	<b>Látky, které pravděpodobně nejsou humánními karcinogeny</b>	1

Příloha 1: Mezinárodní klasifikace karcinogenů dle IARC (IARC 2020)