

ÉLELMISZERTOXIKOLÓGIA

Dr. Kis Zsolt

Dr. Toldi József

Szegedi Tudományegyetem
Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék

Szeged, 2013

Tartalom

ÉLELMISZERTOXIKOLÓGIA.....	1
Tartalom	2
Toxikológia tárgya, története	3
A Toxikológia tárgya	3
A Toxikológia története	3
Az élelmiszer-toxikológia tárgya	4
Toxinok a tengerből és édesvízből származó táplálékokban	6
Mikrobiális toxinok a táplálékban.....	6
Tengeri toxinok	6
Halak	11
Édesvízi toxinok.....	13
Gombákból származó toxinok.....	14
Étkezéssel, takarmányozással okozott toxikus leukopenia	22
Kalapos gombák toxinjai.....	27
Bakteriális toxinok	32
Peszticid maradványok élelmiszerekben.....	38
Peszticidekről	38
Peszticidek használatának története	39
Herbicidek	51
Természetes toxinok és kemopreventív anyagok növényekben	53
Bevezetés.....	53
Természetes növényi toxinok a táplálékban.....	54
Toxikus anyagok fűszerekben és ételízesítőkben.....	58
Pyrrolizidine alkaloidok	62
Páfrányokban előforduló alkaloidák	65
Tanninok.....	67
Különféle flavonoidok: Quercetin, Ellágsav, Kaempferol és Rutin.....	70
Természetes chemopreventív anyagok növényekben	71
Bevezetés.....	71
Indol 3-carbinol	72
Polyphenolok.....	73
Egyéb chemopreventív vegyületek	74
Konklúzió	75
Az élelmiszerek gyártása során keletkező toxikus anyagok	76
Policiklikus aromás szénhidrogének (PAHs).....	77
Maillard-reakció termékei	82
Policiklikus aromás aminok (PAA).....	84
Élelmiszer besugárzás	95
Élelmiszer adalékanyagok.....	96
Tartósítószeresek	99
Antioxidánsok	105
Édesítőszeresek.....	108
Színezőanyagok.....	111
Ízesítőszeresek	114
Ízfokozók.....	117
Az élelmiszer adalékanyagok felsorolása kategóriánként – E-számok.....	118

Toxikológia tárgya, története

A Toxikológia tárgya

A toxikológia a mérgek (vegyületek, kémiai anyagok) fizikai és kémiai tulajdonságaival, meghatározásával, szervezetre gyakorolt hatásával és az esetlegesen alkalmazható ellenszerekkel foglalkozik.

A Toxikológia története

A név görög eredetű (toxikon vagy toxon, jelentése nyíl), valószínűleg a használatra (mérgezett nyíl) utal.

Valószínűleg már az írott emlékek keletkezése előtti időszakban is sok ismeret felhalmozódott a különböző növények, növényi részek elfogyasztásának káros vagy éppen hasznos hatásairól. Hasonlóképpen, a különböző állatok csípését, marását követő tapasztalások is ismeretek voltak és nemzedékről nemzedékre szálltak.

Az első írásos emlékek (piktogramok, hieroglifák) időszámításunk előtt 3 -4 ezer évvel keletkeztek. Ezek között vannak olyanok, melyek bizonyos betegségek leírását, azok kezelését részletezik. Szempontunkból talán legjelentősebb az i.e. 1550-ben keletkezett Ebers papiruszok, melyekben számos betegség részletes leírását és kezelésének módját megtaláljuk. (A papiruszok tartalmát 1874-ben egy német egyiptológus fejtette meg). Sok esetben a leírtak megdöbbentő módon emlékeztetnek ma ismert anyagokra, vegyületekre, növényekre, azokban található méreganyagokra (pl. sisakvirágra, ill. a benne található akonitinre, nadragulyára, ópiumra).

Időszámításunk kezdetét megelőző pár évszázad a mérgező anyagokról, mérgezésekről szerzett ismeretek további bővülését hozta. Ebben az időszakban élt Hippokratesz (i.e. 460-375), az orvoslás történetének egyik első kiemelkedő alakja. Hippokratesz a betegségek okát, és a gyógyítás módját racionális alapon igyekezett megadni. A kor híres filozófusa Szókratesz méreg által lett öngyilkos, a száműzetést elutasítva, inkább kiitta a bürökpoharat.

Időszámításunk körüli időszaknak számos ma is ismert tudósa, orvosa volt (Plinius, Galenus), akik szintén foglalkoztak gyógyhatású vagy éppen mérgező anyagokkal. Tanaik jó része nem állta ki az idők próbáját.

Az elkövetkező hosszú évszázadok tekintetében a toxikológia történetének legjelentősebb alakja Paracelsus (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541).

Részletesen foglalkozott a bányászati tevékenységgel, a réz, vas és a cink feldolgozásával járó betegségekkel. Tőle származik a híres megállapítás, miszerint „Minden méreg és semmi nincs méreg nélkül, csupán a mennyiségtől függ, hogy valami mérgező-e, vagy sem”.

A modern toxikológia atyjának Orfila-t (Mathieu Joseph Bonaventure Orfila, 1787–1853) tartják. Ő vezette be az állatkísérleteken alapuló dózis – hatás összefüggések szisztematikus vizsgálatát. Az igazságügyi toxikológia első jelentős alakjának is ő tekinthető, ui. boncolások, ill. exhumálások során, tetemből nyert mintákból, analitikai módszereket alkalmazva mutatta ki a méreg jelenlétét.

Az ipari forradalom időszaka toxikológiai szempontból elsősorban a foglalkozási ártalmakkal, ipari, bányászati tevékenységekből eredő mérgezésekkel kapcsolatos megfigyeléseket hozott. A XIX. században új kémiai, analitikai módszerek jelentek meg, melyek nagyban hozzájárultak a toxikológia további fejlődéséhez (arzén, nikotin, mérgező fémek ciánhidrogének kimutatása).

A XX. század a kémia, az analitikai módszerek további fejlődése mellett a biológia robbanásszerű fejlődését, differenciálódását, új tudományágainak létrejöttét is meghozta. Egyre több ismeret halmozódott fel az élő szervezet működésének mechanizmusáról, így a különböző méreganyagok hatásmechanizmusáról is.

Ugyanakkor az ember tevékenysége (mezőgazdaság, ipar, kereskedelem) és annak hatása egyre inkább globalizálódik, új és egyre nagyobb problémákat generálva. Mindez nem maradt hatás nélkül tárgyunkra, a toxikológiára sem. Új ágai jelentek meg a toxikológiának, mint például az ipari toxikológia, ökotoxikológia, vagy éppen a most tárgyalásra kerülő élelmiszer toxikológia.

Az élelmiszer-toxikológia tárgya

Élelmiszerekben előforduló mérgező anyagok detektálásával, sajátosságainak, biológiai hatásainak tanulmányozásával foglalkozó tudomány.

Létrejöttének szükségszerűségéről:

A XIX. és a XX. század fordulóján a várható élettartam az ipari társadalmakban 40 év körül volt. A vezető halálokok között akkor a mikrobiális patogének okozta fertőzések álltak. A XXI. századba lépve, a vezető halálokok a szív- és érrendszeri betegségek, ill. a rákos megbetegedések. A környezet és a táplálkozás meghatározó szerepet játszik mindkét

betegségcsoport kialakulásában. Becslések szerint a rákos megbetegedések 70%-nak kialakulásában a környezetnek (beleértve a táplálkozást is) meghatározó szerepe van.

A XXI. században a bioaktív kemikáliák krónikus fogyasztása (élelmiszerekkel, gyógyszerek formájában) tovább növekszik.

Mindezek indokolják, hogy a toxikológiának egy új területe, az élelmiszer-toxikológia kizárólag ezekre a kérdésekre fókuszáljon.

Toxinok a tengerből és édesvízből származó táplálékokban

Mikrobiális toxinok a táplálékban

Ebben a fejezetben a vízből származó táplálékokban, a gomba- és bakteriális eredetű, táplálékokban előforduló toxinokkal foglalkozunk.

A mikroszkópikus algák (planktonok) táplálékkul szolgálnak olyan külső vázzal rendelkező, emberi táplálékkul szolgáló élőlényeknek (Shellfish¹) mint amilyenek pl. a rákok, kagylók, csigák. A planktonikus algák elszaporodásakor gyakran színeződik meg a tenger vize (algavirágzás). A körülbelül 5000-re becsült tengeri phytoplankton fajból 300 olyan van, mely ily módon elszínezi a tenger felszínét, és kb. 40 olyan, mely toxint termel. A megtermelt toxin bekerülve a táplálékláncba, mérgezést okozhat. Vörös ár-ként ismert az a jelenség, amikor az elszaporodó algák miatt vörösre, barnára, alkalmanként zöldre változik a tenger színe. A fenti megnevezés félrevezető, ui. az algák mellett részt vesz a jelenségben sok más élőlény is, így pl. cianobaktériumok vagy az állati szervezethez hasonló fajok (pl. *Pfiesteria piscicida*) is.

Talán helyesebb „káros tengervirágzás”-ról beszélni. A jelenség korábban sem volt ritka, de gyakorisága az elmúlt két évtizedben határozottan fokozódott.

Tengeri toxinok

Shellfish

Bénulással járó mérgezések

Paralytic Shellfish Poisoning – PSP²)

A jelenség a XVII. század óta ismert Európában és Amerikában is. Eseteket írtak le Argentínában, Japánban, a mediterrán térségben, Spanyolország atlanti partjainál, Kaliforniában, a Mexikói-öbölben, Portugáliában, az Amerikai Egyesült Államok keleti és nyugati partvidékén.

A Dinoflagellátákat (1. ábra) határozták meg, mint a legtöbb PSP-et okozó toxintermelőket. PSP toxinokat azonban izoláltak édesvízi kék-zöld algákból is.

¹ A Shellfish: angol nyelven összefoglaló neve azon külső vázzal rendelkező vízi gerinctelen állatoknak (kagylók, csigák, rákok), melyeket emberi táplálkozás céljára használnak. Többségében, de nem kizárólagosan tengeri gerinctelenekről van szó.

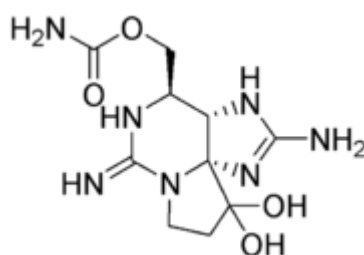
² Az alábbiakban a mérgezések, szindrómák, betegségek általánosan elfogadott és használt angol neveit és rövidítéseiket is megadjuk az idegen nyelvű szakirodalomban történő későbbi könnyebb tájékozódás érdekében.



1. ábra A planktonok egy részét képező Dinoflagelláták (páncélos ostorosok)

Ezekről a bénulást okozó mérgekről kiderült, hogy ez nem más, mint a saxitoxin (STX) ill. annak derivátumai. A mérgeket négy csoportba osztották:

- A legmérgezőbb carbamoil toxinok: STX, neo-STX, GTX-1, GTX-2, GTX-3, GTX-4.
- Közepesen mérgező decarbamoil toxinok: dc-STX, dc-neo-STX, dc-GTX-1,-2,-3,-4.
- A legkevésbé mérgező N-sulfocarbamoil toxinok GTX-5 (B1), GTX-6 (B2), C-1, C-2, C-3, C-4.
- és az újonnan izolált deoxydecarbamoil toxinok: do-STX, do-GTX-2, do-GTX-3.



2. ábra A saxitoxin szerkezeti képlete

Maga a STX egy tetrahydropurin (2. ábra), melynek LD50 értéke (egérben i.p.) 9-11.6 µg/kg. Minden PSP-et okozó toxinnak ez az alapszerkezete, különbözőségek a gyökökben vannak. Maguk a toxinok poláros, vízben oldódó, hő-rezisztens molekulák. A carbamoil toxinok inkább a shelfishben, míg az N-sulfo-carbamoil toxinok inkább a phytoplanktonokban fordulnak elő.

A STX-ok detektálása, ill. meghatározása meglehetősen nehéz a komplex szerkezetük és alacsony koncentrációjuk miatt. Meghatározásukra a HPLC a legelterjedtebb, melynek

kvantitatív vizsgálatokra továbbfejlesztettebb formájában az un. prekromatográfiás oxidáció során a toxin molekulákat fluorescens purinokká alakítják.

Az egyszerűbb, gyors vizsgálatokra RIA módszert fejlesztettek ki. A legelterjedtebb gyors szemikvantitatív vizsgálatokra pedig specifikus antigénekre alapuló immunokémiai módszert dolgoztak ki.

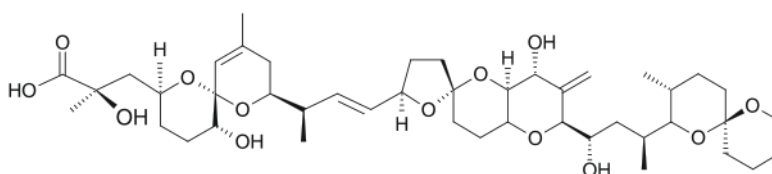
A PSP toxinok nagy specificitású kötődését a feszültségfüggő Na-csatornához patkány agy szinaptoszómákon vizsgálták. A PSP mechanizmusa jól ismert. A toxinok a feszültségfüggő Na-csatornákat blokkolják, blokkolva ezzel az ingerület terjedését, a neuromuscularis junkciók, a légző- és cardiovascularis rendszer működését. A paralitikus (bénulást okozó) toxinok kötőhelye megegyezik a tetrodotoxinéval (lásd később), de különbözik a brevetoxinétól és a ciguatoxinétól. Ember esetében a legkisebb mennyiség, mely már tüneteket produkál az 150 – 1600 µg között változik. A humán letális adag pedig 1 – 4 mg/kg között van. Az első tünetek rendszerint a nyelv és a végtagok viszketésével, zsibbadásával kezdődnek, mely légzésbénulással végződik.

Antidotuma a PSP-eknek jelenleg nem ismert.

Hasmenést okozó shellfish mérgezések

(Diarrheic Shellfish Poisoning – DSP)

A gyomor-bélrendszer megbetegedését okozzák ezek a dinoflagelláták által termelt, tengeri kagylókban, csigákban, rákokban felhalmozódó toxinok. Európából, az USA-ból, Kanadából, Japánból és Chiléből számoltak be számos alkalommal ilyen megbetegedésekről. Leggyakrabban az osztriga és a fésűkagyló halmozza fel ezeket a mérgeanyagokat, amikor normál táplálkozásuk során átszűrlik a tenger vizét. Számos dinoflagelláta termel ilyen toxint, de a legjelentősebbek a *Dinophysis* fajok és két *Prorocentrum* sp., melyek Okadaic savat (3. ábra) (OA) és dynophysistoxin-1 (DTX-1)-t termelnek.



3. ábra Okadaic sav

A DSP toxinok a poliéter karboxil savak egyik csoportját képezik. Meghatározásukra több módszert kidolgoztak (p. egér bioassay), de legígéretesebb a HPLC. Néhány kvantitatív immunokémiai módszer érzékenyebb, mint a HPLC. Az elért legalacsonyabb detektálási

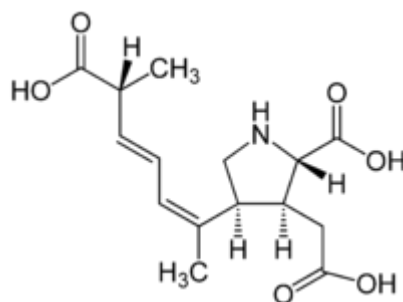
küszöb 0,02 μg OA/g hepatopankréász. A közelmúltban egy új és gyors citotoxicitási tesztet fejlesztettek ki Buffalo zöld majom vese sejt kultúra segítségével. Ennek lényege, hogy a sejtekben DSP toxinok hatására morfológiai változások indulnak meg: lekerekedést és a vakuolizációt követően teljes mértékben megszűnik a sejt monolayer. Mindezt közvetlen mikroszkópos vizsgálattal detektálni lehet. Megfigyelések szerint 0,005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ OA koncentráció elég volt a jelenség kialakulásához 5 -6 óra expozíciós idő alatt.

Emberben a hasmenés 30 perccel a mérgezett kagyló elfogyasztása után már jelentkezhet, de leggyakrabban néhány óra után alakul ki a kontrollálhatatlan hasmenés, émelygés, hányás, hasi görcs, hidegrázás. Javulás 3 napon belül megtörténik, akár orvosi beavatkozás nélkül is. Halálos kimenetelű mérgezésről még nem számoltak be. Az OA és a DTX-1 is tumor promotor lehet. Megfigyelések szerint a gyomorrák előfordulása a sok kagylót fogyasztók között magasabb. A 2 $\mu\text{g}/\text{g}$ OA -t és az 1,8 $\mu\text{g}/\text{g}$ DTX-1-t vagy ennél magasabb méregtartalmakat mutató kagyló emberi fogyasztásra nem alkalmas.

Emlékezetkihagyással járó mérgezés

(Amnestic Shellfish Poisoning - ASP)

Egy újfajta mérgezést írtak le 1987-ben, amely kagyló fogyasztása után lépett fel. Kiderült, hogy a mérgezés hátterében a domoic sav (domoic acid: DA) áll (4. ábra), mely a kagylókon kívül felhalmozódhat halak és rákok vizsцерális szerveiben is. A mérgezést főleg az USA nyugati partvidékén figyelték meg. Kiderült, hogy a DA termelődése elsősorban a diatomákban (pl. *Nitzschia pungens*, *Pseudonitzschia australis*) történik, a kagylókban, rákokban pedig felhalmozódik. A DA az excitotoxikus hatású glutamát és a kain sav analógja. A DA kimutatására többféle módszert kidolgoztak, pl. egy bioassay-t egérben (hosszú megfigyelési idővel (40 h, a szokásos 15 perc helyett), közvetlen HPLC-t UV detektálással, receptor-kötési assay-t 3H-kainsav felhasználásával. Ezen utóbbi módszer rendkívül érzékenynek bizonyult.



4. ábra Domoik sav

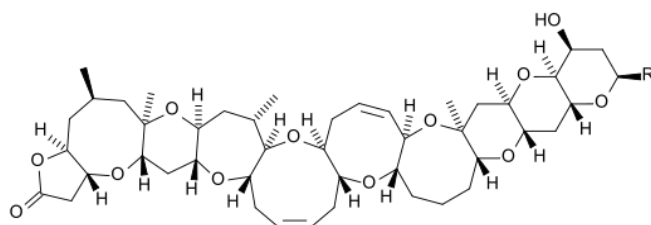
A DA neurotoxikus hatása glutamát agonista voltából adódik: bizonyos fajta glutamát receptorokhoz kötődve, hiperexcitabilitást idéz elő, mely intracelluláris Ca-szint emelkedéssel, a neuronok „túlműködésével” majd pusztulásával jár.

Az ASP jellegzetes tünetei: hányás, hasi görcsök, hasmenés, dezorientált konfúz viselkedés és emlékezetkiesés. Az emlékezetkiesés a leghosszabb ideig tartó tünet, mely több évig is fennállhat. Az a kagyló, hal, mely 20 µg/g -nál több DA -at tartalmaz, emberi fogyasztásra alkalmatlan.

Neurotoxikus Shellfish mérgezések

(Neurotoxic Shellfish Poisoning – NSP)

Az NSP olyan kagylók, rákok fogyasztása után alakulhat ki, melyek *Ptychodiscus brevis* nevű dinoflegelláta –val táplálkoztak. A mérgezést ezekben az organizmusokban termelődő ún. brevetoxinok (PbTx) okozzák (5. ábra). Maguk a mikroszkópikus organizmusok a hullámmal a levegőbe jutva, permetszerű, toxikus aerosolként a légzőrendszerbe kerülve asztmatikus tüneteket is okozhatnak. Az NSP -t a PbTx okozzák, melyek policiklusos polióterek (Brevetoxin A és Brevetoxin B). A PbTx közvetlenül a tengervízből is kimutathatóak. Meghatározására a standard egér bioassay-t is használják, de HPLC-s ill. ELISA meghatározásokat is kidolgoztak.



5. ábra Brevetoxin A

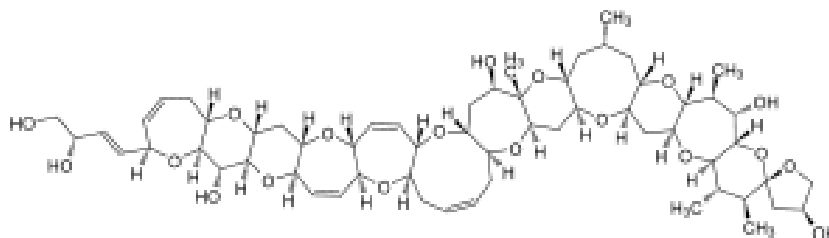
A PbTx a Na-csatornák hosszú ideig tartó aktivációját okozzák. A hatóhely ugyan az, mint a ciguatoxinok esetében. Fő tünetek: az ajkak, a száj körüli területek, nyelv és a torok zsibbadása, dermedtsége, izomfájdalom, gastrointestinális panaszok, szédülés. Halálos kimenetelű mérgezésről nem számoltak be.

Halak

A ciguatera halmérgezés

(Ciguatera Fish Poisoning – CFP)

Olyan trópusi és szubtrópusi vizekben élő halak fogyasztásakor alakulhat ki, melyek a ciguatoxin (CTX) családba tartozó egy vagy több poliéter toxinokkal szennyezettek (6. ábra)..



6. ábra Ciguatoxin-1B

A mérgezést elsősorban a Karib-szigetvilágban, a szubtrópusi Atlanti- és Csendes-óceáni régiókban írták le. Több mint 400 halfajt hoznak kapcsolatban a CFP-vel. A legismertebb fajok közül angolnáknak, sügereknek, makrélának, barracuda-nak, papagájhalnak, orvoshalnak találtak ciguatoxint. A mérge fő forrása a legutóbbi évtizedben felfedezett fenéki dinoflagellátákban keresendő. Legalább 20-féle toxint leírtak, melyből a CTX-1-t tekintik a legfontosabbnak. Ez egy nagymértékben oxidált, fehér színű, szilárd lipid, LD₅₀ értéke egérben 0,45 µg/kg i.p. Két kevésbé poláros molekula a P-CTX-2 (LD₅₀ egérben 2,3 µg/kg i.p.) és a P-CGT-3 (LD₅₀ egérben 0,9 µg/kg i.p.). További öt különböző CTX-et izoláltak angolnákból és további más, CTX családba tartozó toxinokat más halakból. A változatos tünetek oka valószínűleg a különböző helyekről származó halakban, különböző arányban előforduló CTX-féleségeknek köszönhető. A scaritoxin pl. egy lipid-oldékony molekula, melyet a papagájhalból izoláltak. Az általa okozott tünetek nagyon hasonlóak (egérben) a CTX által kiváltott tünetekhez, de biokémiai vizsgálatokban más molekulának bizonyult.

A ciguatera toxinok szagtalan, íztelen, egyszerű kémiai tesztekkel nem kimutatható mérgek. Rendkívül nehéz különválasztani a halakból nyert nyers lipid extraktumból. Ha megfelelő mennyiségben rendelkezésre áll az ismeretlen toxin, általában NMR –t használnak analízisra.

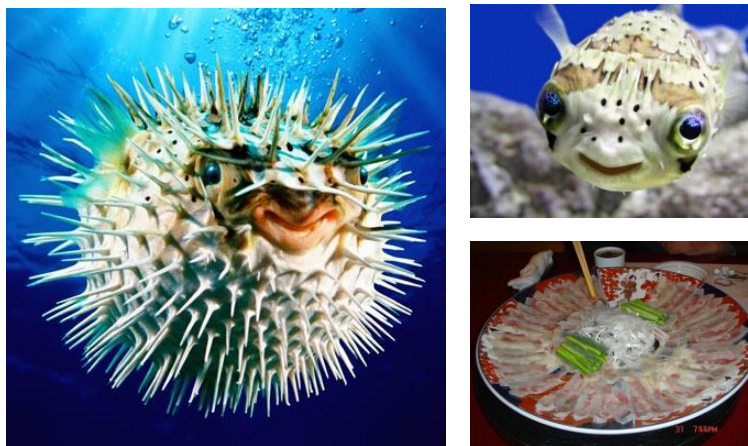
Maga a toxin sokáig képes raktározódni a halakban és az emberben is. Bár a tünetek nagyon változatosak, alapvetően négy kategóriába sorolhatók: gasztrointestinális, neurológiai, cardiovascularis és általános tünetek. Bár a mortalitás alacsony, a morbiditás magas, a tünetek hosszan elhúzódnak és legyengítik a szervezetet. A diagnózis a klinikai szimptomákon alapul,

kiegészítve a feltételezetten okozó halak vizsgálatával. A kezelés tüneti: mannitol i.v. injekciója jótékonynak bizonyult.

Gömbhal (Fugu) mérgezés

Pufferfish Poisoning

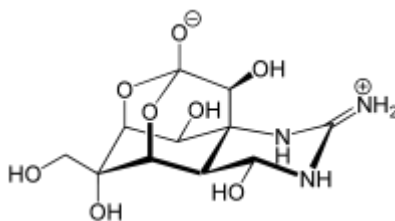
Ez a mérgezés a Tetraodontidae családba tartozó halak fogyasztása után alakulhat ki. A fugu japán szó, mely jelenti magát a gömbhalat, de a hal húsból készített ételt is (7. ábra). Étél készítésére a gömbhalfélék közül az un. Takfugu-t, a Lagocephalus-t és a Sphoeroides-t használják, de a méreganyag a tetrodotoxin (TTX) előfordul még szalamandrákban, octopuszokban, és két Japán tengeri puhatestűben is.



7. ábra Gömbhalak (és fugu)

A mérget termelő tengeri baktériumokat meghatározták. Ezek a *Vibrio*-félékhez, *Alteromonas*, *Pleisiomonas*, *Bacillus*, *Micrococcus*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Flavobacterium*, *Actinimycetes* és *Pseudomonas* spp.-hez tartoznak.

A TTX egy aminoperhydroquinazoline vegyület, molérmérete 319 Da (8. ábra).



8. ábra Tetrodotoxin (TTX)

A molekula nem stabil pH 8,5 fölött és pH 3 alatt. HPLC fluorometriával, tömegspektrográfiával könnyen és biztonságosan identifikálható és kvantifikálható kis

volumenű minta esetében is. Specifikus Na-csatornabénítóként igen mérgező: a tünetek a nem megfelelően feldolgozott (tisztított) hal elfogyasztását követő 60 percen belül jelentkeznek. Émelygés, hányás az általános korai tünet. Az ajkak, a nyelv, az ujjak bizsergése, zsibbadása a következő jellegzetes tünet, mely a végtagok bénulásához, ataxiához, beszédképtelenséghez és végül halálhoz vezet, melynek oka légzésbénulás.

Édesvízi toxinok

Cyanobacterium toxinok

Az első beszámolók a cyanobacteriumok (kék-zöld algák) által okozott mérgezésekről még a XIX. század végén jelentek meg. Minden kontinensen (az Antarktiszt kivéve) előfordul cyanobacterium- vizágzás.

Nincs ismert vektor, mint amilyen számos toxin esetében pl. a shellfish, amely koncentrálná a toxint és rajta keresztül kerülne be a humán táplálékláncba. Sokkal inkább az a probléma, hogy az édesvízkészleteink fokozott eutrofizációja következtében rohamosan romlik annak minősége, melybe az egyre gyakoribb „vízvirágzás” következtében egyre több toxin kerül.

A cyanobacterium toxinok relatíve új csoportját képezik a biotoxinoknak. Négy csoportba oszthatók: hepatotoxinok, neurotoxinok, nem specifikus toxinok és lipopoliszacharidok. A legfontosabb toxintermelők az Anabaena, Aphanizomenon, Oscillatoria, Gloeotrichia, Nodularia és Microcystis fajok.

Világszerte a legismertebb a M. aeruginosa hepatotoxinja által okozott akut mérgezés. A vizsgálatok szerint ezek a toxinok 500 – 2800 Da molekulatömegű peptidek.

Az Anabaena flos-aquae és az Aphanizomenon flosaquae által termelt neurotoxinok viszont alkaloidok, ezek közé tartozik pl. az anatoxin-a, a saxitoxin, neosaxitoxin, és a homoanatoxin. Ezeknek az édesvízi toxinoknak számos közös vonása van a fentebb megismert tengeri toxinokkal:

- Mindkét csoport vízhez kötődik.
- Mindkét-féle toxint mikroorganizmusok termelik.
- Mindkét csoportba orálisan bekerülő, gyorsan ható, idegrendszeren vagy más szervén ható mérgek tartoznak.

Bizonyos cyanobaktérium toxinok szerkezetileg is és hatásukban is hasonlítanak bizonyos bénulást okozó shellfish toxinokhoz (saxitoxin és neosaxitoxin).

Az egér bioassay a leggyakrabban használt módszer kimutatásukra, bár így nem detektálható a mennyiség, és nem tehető különbség a különböző típusú neurotoxinok és hepatotoxinok között.

A kémiai módszerek közül meghatározásukra HPLC-s és gázkromatográfiás eljárásokat is kifejlesztettek.

A közvetlen emberi kontaktus a toxikus „vízvirágzással” ritka. Sokkal nagyobb veszélyt jelent az elszennyeződő ivóvíz, a sport – és rekreációs céllal használt víz. A cianobaktérium allergiás reakciókat válthat ki erre érzékeny személyekben. A Microcystinek tumor-promoting hatását is kimutatták a protein-foszfataz 1 és 2A bénítása révén.

Gombákból származó toxinok

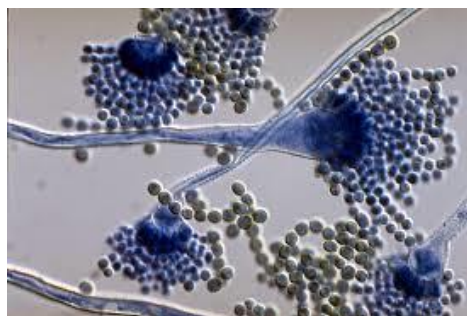
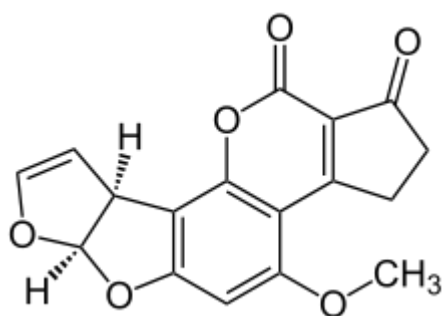
Micotoxinok

A micotoxin elnevezést rendszerint azokra a toxinokra használjuk, melyeket fonalas gombák termelnek és elsősorban állati takarmányokban, humán élelmiszerekben fordulnak elő. Haszonállatok esetében mikotoxinokkal szennyezett takarmányok fogyasztása sokszor visszamaradt fejlődést, csökkent súlygyarapodást, szaporodási problémákat, alkalmanként az állatok pusztulását okozzák. Hasonló problémák humán vonatkozásban is régóta ismertek, előtérbe azonban akkor kerültek, amikor kiderült, hogy karcinogének is. Ezen tulajdonságuk kutatása az 1960-as évektől vált egyre intenzívebbé.

A FAO becslése szerint évente a termés, a belőlük készült takarmány ill. élelmiszer kb. 25%-a érintett mikotoxin szennyeződéssel. A szennyeződések gyakran vegyesek, aflatoxin, fumonisinnel és/vagy ochratoxin szennyeződéssel együtt detektálható. Mindezek alapján fontos, hogy az egyes toxinok egyedi hatásának ismerete mellett együttes hatásukat is vizsgálni kell, hiszen befolyásolhatják egymás hatását.

Aflatoxinok

Talán a legjobban tanulmányozott toxinok közé tartoznak, hiszen régóta ismert, hogy számos faj egyedein mind hepatotoxikus, mind pedig carcinogén hatással rendelkeznek. Aflatoxin szennyezettség akkor alakul ki, ha *Aspergillus* sp.-al fertőződik az illető takarmány vagy élelmiszer alapanyagul szolgáló növény, és a környezeti feltételek is megfelelőek a toxin termelődéséhez (9. ábra). Az *Aspergillus*-nak három faja termel aflatoxint, ezek: *A. flavus*, *A. parasiticus* és az *A. nomius*.



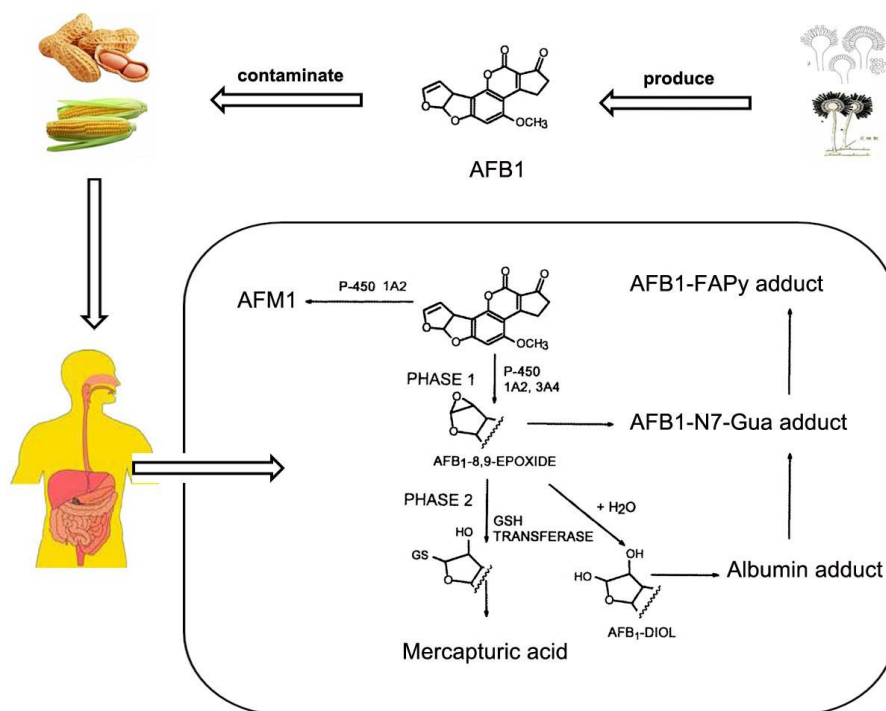
9. ábra Aflatoxin B1 és a toxint termelő *Aspergillus flavus*

A. flavus a világon mindenütt közönséges alkotóeleme a levegő és a talaj mikroflórájának. Gyakran előfordul és felszaporodik különféle szemes termések, magvak, gabona, gyapotmag, rizs, liszt, mogyoró, szójabab, szemes-kávé, mogyoró stb. tárolása során. Felszaporodása akkor is lehetséges, ha a tárolás alapvetően alacsony páratartalom mellett történik ui. így eliminálódnak az esetlegesen kompetitív fajok, mint pl. *Penicillium* és a *Fusarium*. Mindazonáltal a meleg, magas páratartalmú helyen történő tárolás súlyosbítja a helyzetet, ui. kedvez a toxin termelődésének.

Kémiaiailag az aflatoxinok policiklusos vegyületek, melyek UV fényben erősen fluoreszkálnak (ca. 365 nm). Az aflatoxin AFB1 és AFB2 kéken, míg a AFG1 és AFG2 zölden fluoreszkál. Négy további aflatoxin (AFM1, AFM2, AFB2A és AFG2A) általában csak kis mennyiségben termelődik. Néhány állatfajban, így pl. szarvasmarhában az aflatoxin B1 és B2 átalakul M1, M2 -vé, ami az AFB1 és AFB2 hidroxilált derivátuma. Tízen fölül a természetben talált különböző aflatoxinok száma, melyek közül az AFB1 (9. ábra) számít a legmérgezőbbnek.

Az aflatoxinok állatokra gyakorolt hatása nagyon különböző lehet, ami függ az illető állat fajától, korától, nemétől, tápláltságától, a bevitt dózistól stb. Az egyes fajok toxinérzékenysége nagyon különböző (pl. kacsá esetében az LD50 0,5 mg/kg, míg egér esetében ez az érték 60 mg/kg). A patkány, a baromfi (főként a kiskacsa) és a pisztráng pl. rendkívül érzékeny az aflatoxinra, míg a birka, hörcsög, egér, galambok szinte teljesen rezisztensek. Az érzékeny állatokban a legérzékenyebb szerv a máj, de a szervek szinte mindegyikében változások detektálhatók. Akut toxicitásként máj léziók, ödéma, parenchimális szövetek nekrozisa alakul ki. Az aflatoxin carcinogén, mutagén, teratogén és akut toxikus tulajdonságai nagyon részletesen vizsgáltak és jól dokumentáltak. Patkányok, rhesus majmok különösen érzékenyek az AFB1 carcinogén voltára. Sőt, kimondható, hogy az AFB1 az egyik legpotensebb máj carcinogén, mely tulajdonsága a keletkező metabolitjainak tulajdonítható

(bioaktiváció). Metabolizációja során ui. olyan közti termékek (pl. AFB1-exo-epoxid) keletkeznek, mely képesek reakcióba lépni a sejt makromolekuláival, így pl a DNS (guanin)-el is (10. ábra). Érzékeny állatoknál rák kialakulását már olyan alacsony dózissal elő lehet idézni, mely szint fertőzött humán táplálékokban nemritkán előfordul. Az aflatoxin jelenlétét takarmányban és élelmiszer-alapanyagokban egy folyton fennálló kockázatnak lehet tekinteni.



10. ábra Az aflatoxin B1 (AFB1) keletkezése és útja a szervezetig, ill. a sejtekben történő metabolizációja carcinogén közti termékekig.

Bár állatokon végzett kísérletek során egyértelműen igazolást nyert, hogy az AFB1 hatékony carcinogén anyag, meglepő volt tapasztalni, hogy önmagának a vegyületnek kis hatása van a humán máj rákbetegségek alakulására. Kiderült, viszont hogy ennek a mikotoxinnak a humán májrak kialakulásában szoros kapcsolata van az egyidejű hepatitis B vírus (HBV) fertőzöttséggel. Így például Ázsia és Afrika bizonyos részein, ahol magas az AFB1 kitettség, ugyanakkor a HBV fertőzöttség is, a májrak kialakulásának kockázata a 15-szöröse annak, akiknél magas az AFB1 kitettség, ugyanakkor nem fertőzöttek HBV-vel. Azoknál pedig, akiknél az AFB1 kitettség is és a HBV fertőzöttség is fennáll, a kockázati szint a nem érintett populációban számítotttnak 77-szerese. A HBV mint tumor promóter szinergista kapcsolatban van az AFB1 carcinogén potenciáljával.

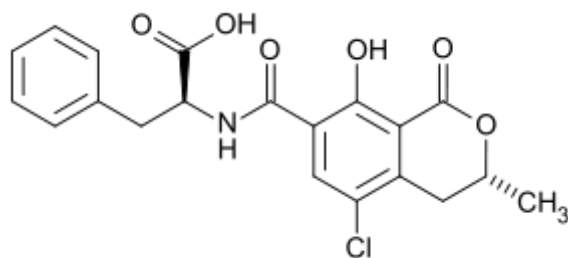
Az AFB1 kitettség kapcsolatot mutat a humán tüdőrák kialakulásával is. Azoknál, akik aflatoxinnal fertőzött szemek, termények porának tartósan kitettek, magasabbnak találták a tüdőrák kialakulásának kockázatát is.

Számtalan próbálkozás történt a takarmányok és élelmiszer-alapanyagok dekontaminálására. Pl. együttes ammónia és hőkezelés eredményesnek bizonyult az aflatoxin szint csökkentése szempontjából. Más kemikáliák, úgymint monomethylamin, nátrium-hidroklorid, nátrium-hypoklorid valamint a hidrogenperoxid szintén jelentősen csökkentik a különböző alapanyagok aflatoxin szintjét. Fermentáció alatt a keletkező etanol kis mértékben, de szintén csökkenti a toxinszintet. Más dekontaminációs lehetőségek is vannak, így pl. hőkezeléses inaktiváció, besugárzás, mechanikai szeparáció, de a mikrobiális inaktiváció szintén felmerült, mint lehetőség.

Az aflatoxinak mint mérgező és rendkívül veszélyes anyagnak a takarmányokban és élelmiszer-alapanyagokban megengedett szintje rendkívül szigorúan szabályozott. USA-ban a Food and Drug Administration (FDA) 20 ppb-ben szabta meg a B1 megengedhető szintjét élelmiszer-alapanyagokban és takarmányokban. Maximum 300 ppb a megengedett bizonyos állati takarmányokban és 0,5 ppb a tejben. Az EU szabványok szigorúbbak; csak 4 ppb megengedett a legtöbb cereália és mogyoró esetében. Kisgyermekeknél a megengedett AFB1 szint: 0,050 ppb a tejben és 0,025 ppb a tej alapú bébiételekben. Jelenleg a világ 77 országában szabályozzák a mikotoxinok (és ezek közül elsősorban az aflatoxinok) szintjét.

Ochratoxin A

Az ochratoxinok elnevezés olyan rokon vegyületek csoportját jelenti, melyet főként az *Aspergillus ochraceus* és néhány rokon speciesze termel, de kimutattak ochratoxin termelést a *Penicillium verrucosum* esetében is. A toxinokat kimutatták, kukoricában, búzában, árpában, lisztben, rizsben, zabban, babban, borsóban, zöld kávébabban, de még pl. palacsintatésztában is.



11. ábra Ochratoxin A

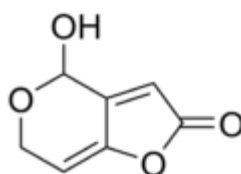
Az ochratoxin A a csoport legfontosabb toxinja (11. ábra). Színtelen kristályos vegyület, poláros szerves oldószerben oldódik, hígítható nátrium-bikarbonát oldattal. Kismértékben vízben is oldódik.

Sertésekben nephropathy-t okoz, egér, patkány és csirke embriókon pedig teratogén hatását mutatták ki. Bár egyértelmű bizonyíték nincs rá, nagyban valószínűsítik, hogy szerepe lehet az ún. Balkáni Endemikus Nephropathy (BEN) nevű betegség kialakulásában. Erre a betegségre jellemző, hogy egy nem gyulladásos, krónikus vesebetegség, amely a vesék elégtelen működését eredményezi. Előfordulása: Bulgária, Románia, Szerbia, Horvátország és Bosznia bizonyos területei.

Az ochratoxin meglehetősen stabilis molekula. Nem lehet a gabona őrlése során szeparálni, ui. egyaránt megjelenik a lisztben is és a korpában is. Kísérletek azt mutatták, hogy ha a fehérlistet 40 percre 250 °C-ra hevítették, akkor annak ochratoxin tartalma 67%-al csökkent.

Patulin

A patulin egy nagyon reakcióképes telítetlen molekula (egy lakton) (12. ábra), mely a *Penicillium*, az *Aspergillus* és a *Byssochlamys* bizonyos specieszeiben termelődik. Színtelen, vízben és poláros szerves oldószerekben oldódó kristályos anyag. Népegészségügyi szempontból jelentős, ui. rákkeltő. Számos, ember és állatok által fogyasztott mezőgazdasági terméket szennyezhet. Patulin termelődést ill. patulint kimutattak már gabonaféléken, csirke tápban, takarmány malátában, lisztben, pék-árúban, kolbászban, sajtban, gyümölcsben, de a leggyakoribb előfordulása az alma és almakészítmények.



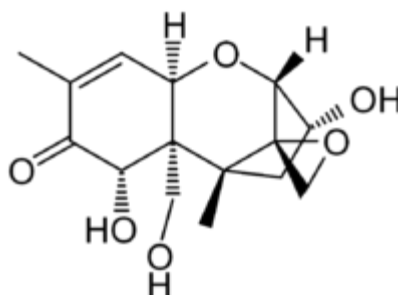
12. ábra Patulin

Legutóbbi vizsgálatok a patulin immunosuppresszív tulajdonságának tanulmányozását célozták, melynek eredményeképpen gyomorfekély, bevérzések, hemorrhagiás léziók alakultak ki, főként a gasztrointestinális traktusban.

A mérgezés megelőzésére a leghatékonyabb módszerének az alma penészes foltjainak eltávolítása látszik. Az alma-dzsúszhoz adott aszkorbát és aszkorbinsav szintén csökkenti a dzsúsz patulin-tartalmát. A toxin maga nagyon reaktív, és szulfhidril csoportokhoz kötődik, így pl. a ciszteinéhez, thioglykolsavéhoz, glutationéhoz. Szulfhidril csoportokhoz kötődve, biológiailag elérhetetlen, így a potenciális egészségkockázat is csökken. EU-ban a megengedett szintje a különböző gyümölcs-dzsúszokban 50 ppb.

Deoxinivalenol (DON) (Vomitoxin néven is ismert)

A nagyjából 50 identifikált trichothecén toxin közül a DON a leggyakoribb (13. ábra).



13. ábra Deoxinivalenol

A Trichothecén mycotoxinok a *Fusarium* sp. termékei. Nagy figyelem irányul rájuk, mert nagy gyakorisággal vannak jelen különböző mezőgazdasági terményekben, gabonafélékben (búza, árpa, zab), kukoricában.

A fertőzött termény fogyasztásának nemkívánatos hatása sokrétű: étvágytalanság, súlycsökkenés, hasmenés, immunszuppresszió, gasztrointestinális irritáció, szájkiécsesedés és az egyed pusztulása. Humán mycotoxikózisosról is vannak adatok Japánból, Kínából és Indiából.

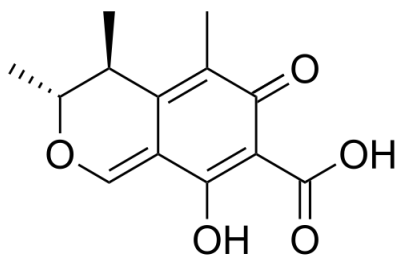
Érdekes ritka kórkép a Kashin-Beck betegség, mely főként a kéz és az ujjak csontjainak és ízületeinek deformálódásából adódik. Gyerekkorban kezd kialakulni, később a lábak megrövidüléséhez is vezethet. A betegség endemikus néhány kelet-szibériai területen, Koreában, Kínában és Tibetben. Bizonyos tanulmányok a DON toxikus hatásának tulajdonítanak szerepet a kórkép kialakulásában.

Tapasztalatok szerint a termény szemek tisztítása, koptatása a DON 25%-t képes eltávolítani, ugyanakkor a toxin 60 -80%-a a lisztben marad. Egy érdekes megfigyelés szerint, a szennyezett termény nátrium-biszulfit-al történő kezelése hatékonynak bizonyult a DON koncentráció csökkentésében.

A legújabb guideline szerint, nem alapvető élelmiszerek esetében a DON megengedett szintje 2,0 µg/g, kivéve a gyermekeknek szánt élelmiszereket, ahol a megengedett szint 1,0 µg/g.

Citrinin

A citrinin a *Penicillium citrinum* és a *P. viridicatum* másodlagos metabolitja, mely rendszerint az ochratoxin A –val együtt jelenik meg (14. ábra).



14. ábra Citrinin

Optikailag aktív, sárga kristályos vegyület, 95%-os etanolban vagy hexán-ban oldva hőre stabil, nem úgy, mint savas vagy lúgos oldatában.

Tehát pl. gabonafélékben jelen van, míg almában vagy alma dzsúszban gyorsan lebomlik. Leggyakoribb előfordulása árpa, zab, kukorica, földimogyoró. Kimutatták, hogy *in vitro* kötődik a humán szérum proteinekhez, azonban arra nincs bizonyíték, hogy interakcióba lépne a DNS-el. Állatkísérletes vizsgálatok szerint vesekárosodást okoz.

Fumonizinek

A fumonizinek a *Fusarium moniliforme* által termelt, csak a legutóbb időben karakterizált toxinok. Bár más *Fusarium* fajok is termelnek fumonizineket, a *F. moniliforme* a legnagyobb toxintermelő. A takarmányok, humán élelmiszeripari alapanyagok fumonizin fertőzöttsége világszerte megfigyelhető. Úgy becsülik, hogy az USA-ban a betakarított kukorica 80 -100%-ban valamilyen mértékben fertőzött *F. moniliforme*-vel. A fumonizinek közül a fumonizin B1 a legtoxikusabb, mely molekula víz-oldékony és hőstabil. A számos fumonizin közül a B1, B2 és a B3 fordul elő számottevő mennyiségben, a természetben.

A fumonizin B1 –et olyan szindrómákkal hozzák kapcsolatba, mint amilyen pl. a ló leucoencephalomalacia (ELEM), a disznó tüdő ödéma vagy patkányok esetében a máj carcinoma. Humán vonatkozásban a fumonizineket az oesophagus rákkal hozzák kapcsolatba. Legutóbb a Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (International Agency for

Research on Cancer) a *F. moniliforme* toxinját, mint potenciális rákkeltő anyagot a 2B osztályú carcinogének közé sorolta.

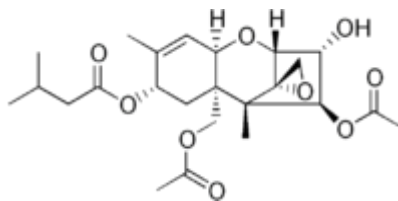
A fumonizin B1 toxicitása főként a szfingolipid metabolizmusra gyakorolt hatásán alapul. Egyrészt gátolja a *de novo* szfingolipid bioszintézisét a szfinganin N-acetiltranszferáz kompetitív gátlása révén, másrészt így felhalmozódik a szfinganin, gátlódik a komplex szfingolipidek deplációja, növelve a szabad szfingoid bázis degradációs produktumait. Mindezek a hatások stressz protein kinázok aktivációjához, tumor sejtek növekedéséhez vezetnek, ill. különböző olyan biokémiai folyamatok kaszkádját eredményezik, melyek egy meglehetősen széles hatásspektrumú toxikózist eredményeznek.

Bizonyos beavatkozásokban a fumonizinek trikarboxil savláncainak hidrolízisével próbálkoztak, azonban kiderült, hogy a hidrolizált fumonizinnek (HFB1) nagyobb a toxicitása, mint magának az alapmolekulának. Sokkal eredményesebbnek bizonyult a takarmányok feldolgozása (örlés, darálás) során az egyes frakciók fizikai szeparációja.

T-2 Toxin

A T-2 toxint a *Fusarium* sp.-ok termelik. Elsősorban a köles fertőződik, de ismert a búza, a rozs, a zab és a hajdina fertőzöttsége is (15. ábra). Lipofil tulajdonságának köszönhetően átmegy a tejbe is, ha a szarvasmarhát fertőzött takarmánnyal etették. A toxinról kimutatták, hogy emlős sejtekben kötődik a riboszómákhoz és így gátolja a fehérjeszintézist. Bőr irritációt okoz, és az immunrendszert is károsítja. Citotoxikus és a gyorsan osztódó sejteken radiomimetikus hatással bír. Kimutatták, hogy ha egy szervezetet a T-2 toxin hatásának ismételt kitesznek, akkor az illető szervezet fokozott érzékenységet mutat Gramm-negatív baktériumokra és a herpes simplex vírusra. Azt is megfigyelték, hogy ha a T-2 toxint lipopoliszacharidokkal (LPS) együtt alkalmazzák, megnövekszik az illető szervezet érzékenysége a LPS-ra. Mindez azt sugallja, hogy T-2 toxin okozta mérgezés esetén az LPS-el szemben mutatott ellenállás csökkenése lehet az egyik magyarázata a Gramm-negatív baktériumokra mutatott fokozott érzékenységnek.

A különböző termények feldolgozása során alkalmazott fizikai tisztítással, mosással jó eredményt lehet elérni a toxintartalom csökkentésében.



15. ábra T-2 toxin

Zearalenon

A zearalenont (ZEN) a *Fusarium graminearum* és a *F. sporotrichoides* termeli, kint a szántóföldeken és a különböző termények, takarmányok (kukorica, árpa, sertés takarmányok, sorgum, szilázs és széna) tárolása során. A zearalenon legismertebb biológiai hatása a hiperösztrogenizmus. A háziállatok közül a sertés bizonyult az egyik legérzékenyebbnek zearalenonra. Azonban a szarvasmarha és más kérődzők is hiperösztrogenizmust mutatnak zearalenonnal fertőzött takarmány fogyasztása alatt, ami a szaporodási képesség csökkenését eredményezi. Bizonyos tanulmányok kapcsolatba hozzák a ZEN-t a lányok korai pubertásának kialakulásával is. Carcinogén hatását is vizsgálják, de ez még nem nyert egyértelmű bizonyítást. Bár laborkörülmények között kimutatták, hogy átmegy a tejbe, ennek gyakorlati kockázata (kimutatható szintje, gyakorisága) minimális. A takarmányok, termények ZEN szintjének csökkentése fizikai tisztítással szintén meglehetősen eredményesnek bizonyult.

Étkezéssel, takarmányozással okozott toxikus leukopenia

(Alimentary Toxic Aleukia – ATA)

A *Fusarium* fajok által termelt, fentebb részletezett néhány toxin tehető felelőssé az ATA rövidítéssel emlegetett mérgezésekért. Tömeges mérgezés szerencsére csak sporadikus előfordulása, főként Oroszországból jelezték a XIX. század óta. Jelentősebb mérgezés volt Oroszországban 1913-ban és 1932-ben valamint a II. világháború végén. Főbb tünetek: láz, orr- és torokvérzés, a légutak károsodása, rendkívül alacsony fehérvérsejt-szám (leukopenia), szepszis és csontvelő károsodás. A betegség rendszerint hirtelen jelentkezik, és a mortalitás az érintett populációban meghaladja az 50%-ot. A betegségnek négy stádiumát írták le.

Az első stádiumban égető érzésről számolnak be a szájbán, torokban, nyelőcsőben és a gyomorban. Mindezt hányás, hasmenés, hasi fájdalom kíséri. Gyakori ebben a stádiumban a

fejfájás, szédülés, tachicardia, erős nyálképződés és a láz. A fehérvérsejt-szám a normál szint alá esik. Pár napos (egy hetes) ilyen állapot után a beteg jobban érzi magát.

A beteg azonban ezzel belép a második stádiumba, melynek fő jellemzője a csontvelő állapotának további nagymértékű romlása, és ezzel a fehérvérsejt-szám rohamos csökkenése. Általános gyöngeség érzés lesz úrrá a betegen, és a vérnyomás is csökken. A beteg szervezetének ellenálló-képessége rendkívül lecsökken. Ez az állapot hónapokig tarthat, és ebben a stádiumban az orvosi segítség, és főként a mérgezett táplálék fogyasztásának elhagyása jó esélyt kínál a felépülésre.

A harmadik stádiumban vérzések jelennek meg a bőrön, a száj-, és a toroknyálkahártyákon, de a tápcsatorna alsóbb szakaszain is. Ezt követően szövetelhalás, nekrotikus léziók jelennek meg és szaporodnak, megnövelve a fertőzésveszélyt. Közben a vérképzőrendszer teljesen tönkre megy, küszöbön áll a halál.

Még ebben a stádiumban sem teljesen reménytelen az akut orvosi beavatkozás (vértranszfúzió, erős antibiotikum kezelés), ami hosszú ideig tartó lábadozással (negyedik stádium), gyógyulással, a vérképző rendszer helyreállításával végződhet.

A betegség kialakulásának okai nem teljesen tisztázottak, de van néhány érdekes megfigyelés. Egyik ilyen fontosnak tűnő megfigyelés az, hogy mérgezés olyan esetekben és helyen alakult ki, ahol a terményt (magvakat) egész télen kint hagyták a földeken, és csak tavasszal takarították be. A vizsgálatok azt mutatták, hogy ezekben az esetekben főként a *Fusarium poae* és a *F. sporotrichoides* fajok voltak jelen. Kiderült, hogy ezekben a gombákban a toxintermelés akkor a legmagasabb, ha növekedésükben volt olyan szakasz, amikor a hőmérséklet 0°C fok körüli.

Mint kiderült, az ATA kialakulásában az un. trichothecén szerkezetű vegyületek játszanak kulcsszerepet, mint amilyen pl. a fentebb tárgyalt T-2 toxin is. Mint fentebb érintettük a trichothecének a riboszómákhoz kötődve gátolják a fehérjeszintézist, ami a stresszkinázok (JNK/p38) aktivációjához, a DNS és RNS szintézis megszakadásához vezet. A legerősebb hatás természetesen a legintenzívebben osztódó sejteket tartalmazó szövetekben, így pl. a gastrointestinalis rendszerben, a bőrben és a csontvelőben lesz.

Ergotizmus

Gyökerei az időszámítások előtti időkre nyúlik vissza. Bizonyos kalászosok (pl. rozs, rizs) fogyasztása gyakran jellegzetes tünetekkel járó betegséget okozott. Kínából, Asszíriából az

időszámításunk előtti 1100-ból ill. 600-ból maradtak fenn ilyen jellegű leírások. Krisztus születése előtti I. században Julius Caesar seregei szintén szenvedtek az ergotizmustól. Legutóbb 2001-ben Etiópiából jeleztek ergotizmust. Az 1700-as évek közepére az ergotizmus okáról egyre több ismeret halmozódott fel. A betegség kiváltó oka a *Claviceps purpurea*-val (anyarozs) fertőzött termés (legtöbbször rizs) fogyasztása. Hűvösebb és nedves időjárási viszonyok között intenzíven szaporodik, és jellegzetes formájú ún. sclerociumot képez (16. ábra). A sclerocium sötétlila, fekete, jellegzetesen görbült formájú idegen test a kalászokban.



16. ábra. *Claviceps purpurea* sclerociumai kalászban.

Száraz körülmények között a sclerocium a gombának életképes, nyugvó formája. Nedves környezetben sarjadni kezd. A *Claviceps*-nek mintegy 50 specieszéről tudott, hogy szerepe lehet az ergotizmus kialakulásában.

Az ergotizmus tünetjei kétféleképpen lehetnek:

a gangrénás típusú ergotizmusra jellemző az erős fájdalom, gyulladás, a megégettre hasonlító végtagok, melyek el is feketedhetnek (17. ábra). Súlyosabb esetekben mindez az ujjak, a kéz vagy a láb elvesztésével is járhat.



17. ábra Gangrénás elváltozások, égettnek tűnő bőrfelszín ergotizmus következtében

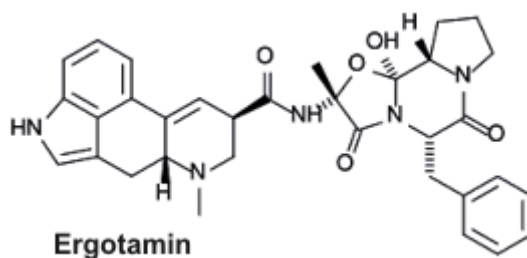
Az égettnek tűnő bőrfelszín miatt a jelenséget „Szent Tűznek” vagy „Szent Antal tűzének” nevezték, arra utalva, hogy mindez az égiek büntetése. Kétség kívül, hogy sokan zarándokoltak a büntetés feloldásáért Padua-ba, Szent Antal sírjához (18. ábra). A zarándoklat alatt a helyi és nem az otthoni, fertőzött gabonából készült ételt fogyasztották, így megszakadt a toxin kitettségük, állapotuk jobbra fordult. Mindez a zarándokokat hitükben megerősítette, az egyház hatalmát pedig fokozta.



18. ábra Szent Antal az ergotizmus egy áldozatával (XVI. sz. fametszet)

Az ergot mérgezés másik típusa az ún. konvulzív ergotizmus. Teljesen más tünetekkel jár, és gyakran semmi jelét nem mutatja a gangrénás típusú mérgezésnek. Elsősorban neurológiai tüneteket látunk; reszketést, dermedtséget, vakságot, görcsöket és hallucinációt, hosszabb – rövidebb ideig tartó pszichózist. Valószínűleg a fizikális sérülések hiánya, ugyanakkor a görcsös, pszichotikus viselkedés miatt, gyakran gondolták, hogy az illetőben démon lakozik vagy átok hatása alatt van. Ma már tudjuk, hogy 1692-ben a Massachusetts állambeli Salem-ben a helyi bíróság által halálraítélt nők konvulzív ergot mérgezésben szenvedtek (Salemi boszorkányok). Senki nem gondolta akkor, amit ma, 300 évvel később már tudunk, hogy azok a szerencsétlen emberek, akaratukon kívül, a valaha megismert egyik legrejtélyesebb és leghatékonyabb hallucinogén szer hatása alatt voltak.

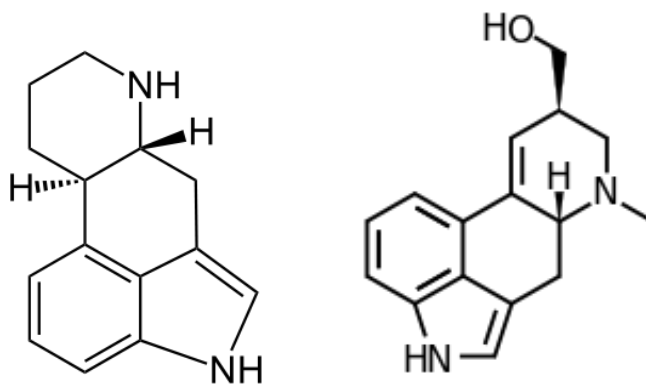
A gangrénás típusú mérgezés hatóanyaga az ergotamin (19. ábra) és ergocristin nagyon erős vasoconstrictor (ér összehúzó) hatással rendelkezik. A nagy dózisban szervezetbe jutott alkaloidok elsősorban a vérerekkel gyengén ellátott disztális testrészekben, így pl. végtagok (láb és kéz) ujjain fejtik ki hatásukat, amennyiben akut ischémiát, mummifikációt, az ujjak elvesztését okozzák. Az ergotamin volt az első ergot alkaloida, amit 1918-ban egy svájci vegyész (Arthur Stoll) izolált és tisztított. Maga a vegyület szerkezetében hasonlít olyan neurotranszmitterekhez, mint amilyen pl. szerotonin, dopamin, adrenalin.



19. ábra Ergotamin

Számos sejt receptorához kötődik, és képes agonista ill. antagonistá hatást is kifejteni. Az ergotamin perifériás vasokonstrictor hatását az egyik szerotonin receptor (5-HT₂) és az α -adrenerg receptorok együttes aktiválásán keresztül fejti ki. Az alkaloid hatása hosszan elnyújtott, valószínűleg azért, mert sokkal lassabban disszociál a receptorról, mint az említett ligandok. Ez az aktiváció érinti az erek falában lévő simaizmot, és vasoconstríktiót vált ki mind az artériákban mind pedig a vénákban. A szer alacsony dózisban migrénellenes hatású, az orvosi gyakorlatban ma is használt, aminek alapja az intracraniális ereken kifejtett vasoconstríktió (5-HT_{1B} receptoron keresztül).

Sokkal kevésbé ismert a konvulzív forma mechanizmusa. Az un. clavine struktúrát gondolják felelősnek a pszichotikus tünetek kialakulásáért. Ilyen például az ergolin vagy a lizergol (20. ábra).

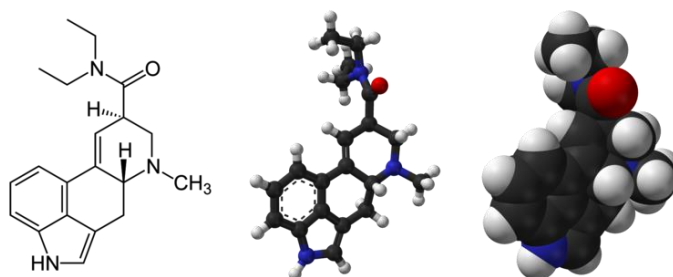


20. ábra Az ergolin és a lizergol

Kísérletek szerint ezek a vegyületek a szerotonin receptorokon (5-HT) fejtik ki hatásukat, melyből legalább hat féle receptor involvált a pszichotikus tünetek kialakulásában.

Különleges tagja a csoportnak a lizergsav-dietilamid, rövidítve LSD (21. ábra). Ez egy félszintetikus vegyület, ui. Albert Hofmann a természetes lizergsavból kiindulva 1938-ban szintetizálta (két etil-csoportot kapcsolt még hozzá). Ennek következtében a molekula sokkal

könnyebben jut át a biológiai membránokon, barriereken, így sokkal gyorsabban és potensebben ható szert kapott. LSD hatása alatt megváltozik az érzékelés, a gondolkodás, a létszemlélet. Megváltozik a drogfogyasztó tér- és időérzete. Gyakran szinesztézia (együtt érzékelés) alakul ki, azaz, az egyik érzékszerv által keltett érzet rögtön aktivál egy másikat (pl. betűkhöz, számokhoz színek kapcsolódnak). Az LSD az egyik legpotensebb pszichedelikus anyag. A küszöbdózisa rendkívül alacsony: 60-80 mikrogramm. 1966-os betiltásáig történtek terápiás célú kísérletek, és noha jelentős eredményeket hoztak például az alkoholizmus vagy a heroinfüggőség kezelésében, jelenleg az egész világon illegális szer.



21. ábra Az LSD szerkezete

Kalapos gombák toxinjai

A gombák fontos, mindennapi táplálékul szolgálnak sok embernek, néhány fajuk aranyárban forgalmazott igazi csemege ínyencek számára. Vannak azonban közöttük olyan fajok is, melyek toxinokat tartalmaznak. Ezek között vannak méreganyagok, melyek csak könnyű gyomorrontást okoznak, jobb esetben a főzés-sütés során el is vesztik toxikus hatásukat.

Van azonban néhány gomba, melyek toxinjai halálos kimenetelű mérgezést okoznak, főzés-sütés során sem veszti el fatálisan mérgező hatásukat. Ezek közül is a legveszélyesebb a gyilkos galóca (*Amanita phalloides*).

Amanita phalloides

Az elegáns kinézetű gomba kalapja 4 -10 cm átmérőjű, gyakran sárgászöld, olaj- vagy barnászöld színű, esetenként lehet halványabb, szürkés is (22. ábra). A tönk bázisa gumós és fehér színű, bőrszerűen elálló. Lágy bocskora gyakran a talajba mélyed; a gomba felszedésekor esetleg a talajban vagy az avarban maradhat! - A tönk felső részén található gallér fehéres színű, néhány cm széles is lehet.

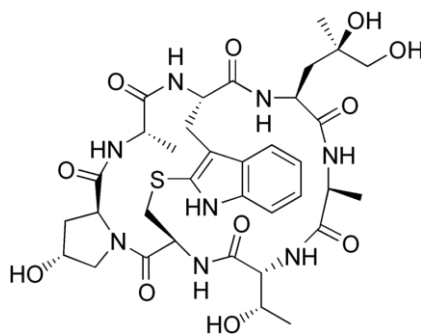


22. ábra *Amanita phalloides* (gyilkos galóca)

A gombát és mérgezőhatását már ismerték a görögök és a rómaiak is. Nagy valószínűséggel gyilkos galóca-mérgezésben halt meg Claudius római császár és III. Károly király is. Európában tehát évszázadok óta ismert és számon tartott mérgező gomba, az USA-ba azonban úgy hurcolták be, és az 1970-es évekig nem is nagyon volt a köztudatban. A gomba a mérsékelt égöv alatt leginkább késő nyáron jelenik meg, de 2006-ban beszámoltak egy olyan halálos kimenetű galócámérgezésről, amikor a gombát télen szedték. Mindezt a globális felmelegedéssel is kapcsolatba hozták.

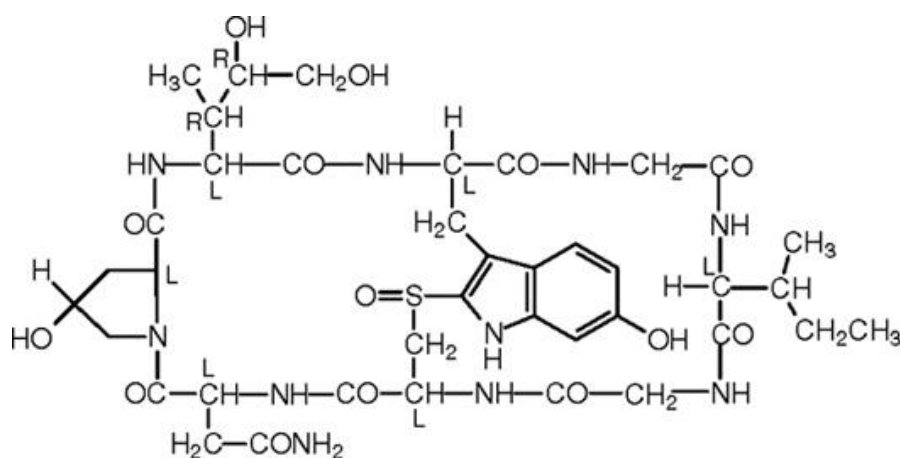
A gyilkos galóca számos komplex ciklusos peptidet tartalmaz, melyek mindegyike mérgező hatású. Alapvetően két típusba tartoznak ezek a molekulák: a phalloidinek és az amanitinek csoportjába.

A phalloidinek tipikus hepatotoxinok (23. ábra). Kísérletesen sejtenyészethez adva vagy intravénásan befecskendezve, potens toxinok, azonban rosszul szívódnak fel a gasztrointestinális rendszerből. Tehát, ha szájon át jutnak a szervezetbe gyenge toxicitást mutatnak. A phalloidin az actin filamentumokhoz kötődik, stabilizálja, és így a citoskeletális rendszer normál működését megszakítja. A kezdeti gasztrointestinális tüneteket a phalloidinnek tulajdonítják.



23. ábra Phalloidin

Az amanitinek sokkal toxikusabbak, mint a phalloidinek (24. ábra). Az α -amanitin LD50 értéke patkány esetében 0,1 mg/kg. Támadáspontja a sejtek RNS polimeráz II enzimje, mely a mRNS szintézisében játszik szerepet. Az α -amanitin sejtszintű hatása katasztrófális, ui. a nucleolust dezintegrálja, a riboszómák szintézisét, így a fehérjeszintézist is megakadályozza. Az intenzív fehérjeszintézist folytató, metabolikusan különösen aktív szöveti sejtekben, így a gasztrointesztinális rendszer sejteiben, a hepatocitákban, a vese proximális kanyarulat csatorna sejteiben helyrehozhatatlan károsodást okoz. A máj- és a veseműködés összeomlik.



24. ábra α -amanitin

Gyilkos galóca mérgezéskor az első tünetek órákkal (8 – 20 óra) a gomba fogyasztása után jelentkeznek. Elsősorban hasi fájdalom, csillapíthatatlan hányás, hasmenés (vízszerű széklet) lesz a jellemző. Ez önmagában is életveszélyes lehet a kiszáradás miatt. A folyadékpótlás és az elektrolit-háztartás helyreállítása halaszthatatlan. Ha ez megtörténik, átmeneti (3 -5 napos) javulás következhet be, és a beteg már a felépülésben reménykedik. A második szakaszban azonban rendkívül rapid módon romlik a beteg állapota: besárgul (májsejt-károsodás), májkóma-ba esik, ugyanakkor a veseműködés is összeomlik.

Intenzív kutatás, számos próbálkozás történt már a gyilkos galóca-mérgezések tüneteinek enyhítésére, kimenetelének megváltoztatására, igazán átütő eredmény nélkül. Gyakran alkalmazott szerek az N-acetylcystein a nagy dózisú penicillin, máriatövis-kivonat (silymarin), albumindialízis-kezelés, amikor az érintett vérplazmáját egy olyan szűrőn áramoltatják át, ami képes belőle kiszűrni, megkötni a gombatoxinokat.

A kezelés eredménye egyértelműen attól függ, hogy a máj és a vese milyen mértékben károsodott

Amanita muscaria

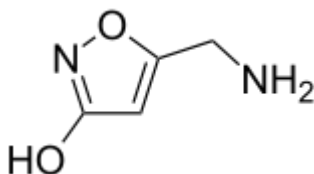
Több olyan gombafaj is van, melyet nem étkezési céllal gyűjtenek és fogyasztanak, hanem psychotrop hatású anyagaik miatt. Ilyen gombák az *Inocybe* spp., *Conocybe* spp. vagy éppen az *Amanita* fajok.

Az *Amanita muscaria* klasszikus példája ennek (25. ábra).



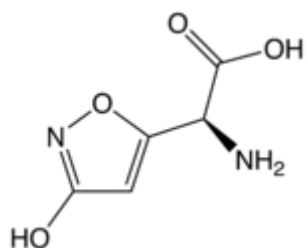
25. ábra *Amanita muscaria*

Európa szerte az egyik legismertebb gomba. Alapvetően 3 fontos hatóanyag található benne: a muscarin, a muscimol és az iboténsav. A narkotikus hatásért elsősorban az olyan izoxazol vegyületek felelősek, mint amilyen a muscimol is, ami a gomba szárazanyagtartalmának körülbelül 0,2%-t teszi ki (26. ábra). Tünetek a gomba elfogyasztása után 1/2 - 2 órával jelentkeznek: álmoság, részegségre emlékeztető érzés, hallucinációk lépnek fel. Gyakori a szédülés, gyomor- és bélpanaszok, fokozott nyáltermelés, izzadás, könnyezés. Súlyosabb esetekben delírium alakul ki. A muscimol szelektív GABAA receptor agonista, sedatív-hypnotikus hatással.



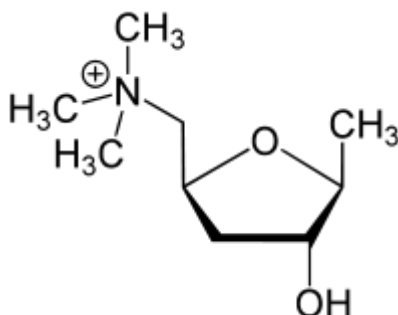
26. ábra Muscimol

Az iboténsav a másik izoxazol vegyület (27. ábra). Bágyadságot okoz, álomba is merülhet az érintett, amit ébredés után gyakran migrén ill. hetekig tartó fejfájás követhet. Kísérletes körülmények között közvetlenül az agyszövetbe juttatva rendkívül erős neurotoxikus hatással rendelkezik. A szervezetben muscimollá alakul.



27. ábra Iboténsav

A légyölő galóca harmadik fontos vegyülete a muszkarin (28. ábra). Ez a furán-származék felelős a gomba nevében is szereplő inszekticid tulajdonságért. Minthogy acetilkolin receptor agonistáról van szó, fogyasztása rendkívül erős paraszimpatikus tüneteket vált ki: fokozott nyáleválasztást, izzadást, könnyezést. Mindez a gomba fogyasztása után már 15-30 perccel jelentkezik. Nagy adagok bevitelét hasfájás, hányinger, hasmenés, homályos látás és nehéz-légzés kíséri. A pulzus meglassul, irreguláris, asztmatikus jellegű lesz a légzés. A mérgezés tünetei 2 óra után enyhülnek. Ritkán halálhoz vezethet, amit szívelégtelenség, légzési elégtelenség okoz. Az ellenmérreg az atropin, ami a muscarin típusú acetilkolin receptorok (mAChR) antagonistája.



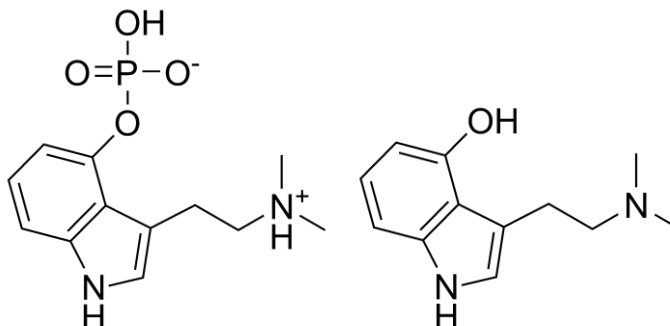
28. ábra Muszkarin

Szájon át jutva a szervezetbe, a muszkarinnak nincs központi idegrendszeri hatása ui. a nagy polaritású, pozitív töltésű nitrogén atom miatt nem jut át a vér-agy gáton. Muszkarin csak nyomokban található meg a légyölő galócában, sokkal inkább muszcimol van benne jelentősebb mennyiségben.

A gyilkos galócával ellentétben, a légyölő galóca nem tartalmaz májkárosító amatoxinokat vagy phallotoxinokat, így rendkívül ritka a halálos kimenetelű mérgezés.

Psilocybe

A *Psilocybe* genusba alapvetően kis testű gombák tartoznak (29. ábra), melyeket szintén nem tápláléknak gyűjtöttek, hanem pszichotrop hatásuk miatt. A természeti népek körében vallási ceremóniákhoz gyakran használták ezeknek a gombáknak a kivonatait.



29. ábra *Psilocybe* spp. és hatóanyagai a psilocybin és psilocin

Mindkét molekula pszichoaktív alkaloid és a triptamin családba tartoznak. Több gombafajban is jelen van, leginkább a *Psilocybe* gombák nemzetségében. A szervezetben a psilocybin gyorsan defoszforilálódik psilocinná, amely azután az 5-HT_{2A} szerotonin receptorokon szerotonin agonistaként hat az agyban. A psilocybin hallucinogén hatását összehasonlíthatónak mondják egy alacsonyabb dózisu LSD hatásával.

Bakteriális toxinok

Az USA-ban az élelmiszer eredetű megbetegedésekből eredő évi költségeket 8,4 milliárd dollárra becsülik és ennek 84%-a bakteriális és vírusos megbetegedés. Ebben a fejezetben csak azokat a patogén baktériumokat tárgyaljuk, melyek élelmiszerekhez köthető humán megbetegedéseket okoznak.

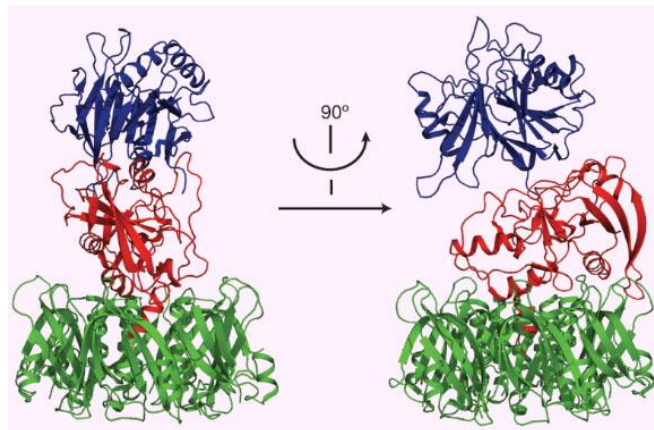
Mérgező fertőzések

(Toxicoinfections)

Salmonella az Enterobacteriaceae családba tartozó, Gram-negatív baktériumnemzetség. Alakjuk egyenes pálca. Legtöbbjük mozgásra képes. A szalmonella-fertőzés rendszerint fertőzött étel fogyasztása után alakul ki, jellemzően heves gyomor-bélrendszeri tünetekkel. A kórokozónak - *Salmonella enterica* - több alfaja létezik, de az általuk okozott kórképek

alapvetően három csoportba sorolhatóak: (1) hastífusz: ennek kórokozója a *S. typhi* altípus; (2) heveny gyomor- bélhurut képében zajló salmonellosis; (3) sepsissel járó forma: ezt leginkább a *choleraesuis* típus okozza. Minden esetben jellemző, hogy a baktérium a szájon át kerül be a szervezetbe, rendszerint szennyezett élelmiszerrel vagy itallal.

A hastífusz (tífuszos láz) egyik legrégebb idők óta dokumentált betegség az emberiség történetében. Valószínűleg ebben halt meg Periklész is és a görög városok lakosságának harmada a Peloponnésosi háború alatt időszámításunk előtt 430-ban. Jellemzően széklettel szennyezett élelmiszerrel kerül a szervezetbe. A baktérium a bélrendszer nyirokmirigyeiben megtapadva fekélyt okoz és bekerülhet a véráramba is. A beteg belázasodik, pulzusszáma lecsökken, fejfájásra panaszkodik. Hasmenés is jelentkezhet, de nem jellemző. A betegség progrediálásával megjelennek a bélrendszeri szövödmények, szív és az idegrendszeri károsodás léphet fel. Kezelés elmaradása esetén a fertőzöttek 20-30%-a meghal, de a túlélők is egy életen át hordozók maradnak. A Yale Egyetem kutatói 2013-ban izolálták a betegséget kiváltó toxint (30. ábra).



30. ábra A *Salmonella typhi* toxinja két nézetből (második 90°-al elfordítva).

A heveny gyomor- bélhurut képében zajló salmonellosis (*Salmonellosis gastroenterica*) esetében a fertőzés megáll a gyomor-béltraktusban, de a baktériumok nem jutnak be a keringésbe. Fő tünet a hasmenés, hányinger, hányás, fejfájás, izomfájdalom. A hasmenést az esetek jó részében magas láz kíséri.

Bacillus cereus, egy Gram-pozitív, fakultatív aerob, pálcika alakú baktérium, mely kétféle toxint termel. Az egyik egy hőlabilis, nagy molekulatömegű protein, mely a *Clostridium perfringens* –hez hasonló tüneteket produkál, és fertőzés esetén az elsődleges tünete a hasmenés. A másik toxin egy hőstabilis, kis molekulatömegű peptid, mely súlyos hányingert, hányást okoz. A *B. cereus*-t, mint élelmiszereredetű megbetegedést 1950-es évek óta ismerik

Európában, de az USA-ban pl. az 1970-es évekig nem tekintették élelmiszereredetű mérgezésnek.

A *B. cereus* (a hasmenéssel járó típus) úgy okoz mérgezőes fertőzést, hogy a béltraktusban termeli a toxint. Ez egy enyhe lefolyású, egy napig tartó betegség, mely émelygéssel, hasi görcsökkel, hányingerrel, ritkábban hányással jár. Preparálás, tisztítás után két enterotoxint találtak, a hemolysin BL-t (HBL) és egy egyszerű proteint. Mindkettő cytotoxikus.

Campylobacter jejuni –t úgy ismerik világszerte, mint a hasmenés legfőbb okozóját. Fejlődő országokban, gyerekeknél legtöbb esetben ez váltja ki a hasmenést. A háttérben gyakran nem eléggé megfőzött baromfi, nyers gyökerek vagy rossz minőségű ivóvíz fogyasztása áll. A tünetek az alig észrevehető enteritistől a hasi fájdalommal, súlyos hasmenéssel járó enterocilitisig, nagyon változatosak lehetnek. Súlyosabb esetekben a láz, hányás és extrém esetben véres székletürítés is megfigyelhető. A *C. jejuni*-ről azt tartják, hogy valószínűleg számos klónjának keveréke fertőz világszerte.

Campylobacter perfringens egy Gram-pozitív, nem motilis, anaerob pálcá, mely az ember és az állatok normál bélflórájának részét képezi. Spórája megtalálható a talajban, porban, élelmiszerben (nyers húsban, baromfiban, halban és zöldségfélékben). A mérgezőes fertőzés tünetei: hányinger, hasi fájdalom és akut hasmenés. Mindez a béltraktus lumenében történő folyadék-felhalmozódás eredménye, amikor az enterotoxin felszabadul a bélben a sporuláció idején. A sporuláció a toxintermelődéssel egy időben történik az emésztő traktusban. Az általuk termelt toxinok alapján a *C. perfringens*-nek: 5 típusát (A, B, C, D, E) különböztetjük meg. Az A-típusú toxin (foszfolipáz C) a legfontosabb és ez okozza a gastroenteritis-t. Az A-toxin egy citolizin, mely a membrán foszfolipidek hidrolízisét okozza. Citolizint egyébként a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok széles köre termel. Károsítják a sejtmembránokat, a sejtek lízisét és pusztulását okozva. Továbbá, az A-toxin dermonecrotikus, hemolyticus és kultúrában a sejtek pusztulását okozza. Tisztított A-toxinról egyébként kimutatták azt is, hogy vérlemezke aggregációt okoz, növeli az erek permeabilitását. A tisztított A-toxin molekulatömegét (szerzőnként különbözően) 30.000 és 54.000 Da közé teszik. A *C. perfringens* fertőzés diagnózisát a tünetek mellett megerősíti, ha a toxin kimutatható a fecesben is.

Escherichia coli a normál bélflóra részét képezi emberben és melegvérű állatokban. Az élelmiszereredetű, hasmenést okozó *E. coli* a virulenciája, a klinikai tünetek, az epidemiológiai különbségek alapján négy csoportba sorolható: enteropathogén *E. coli* (EPEC), enterotoxikus *E. coli* (ETEC), enterohemorragikus *E. coli* (EHEC) és enteroinvasív *E. coli* (EIEC).

Ismert, hogy néhány EPEC törzs termel toxint, főként verotoxin-t. A verotoxin –ról ismert, hogy véres hasmenéssel, komoly hasi fájdalmakkal járó, életveszélyes helyzeteket tud előidézni. Mindezt hányás kísérheti, de láz csak nagyon ritkán.

Az ETEC toxinja az enyhétől a súlyosabb lefolyású hasmenéssel járó állapotokat idézheti elő. A ETEC baktériumok a bélfal epithel sejtjeihez tapadnak, és egy vagy több enterotoxint termelnek, melyek között vannak hő-labilisek (LT-1, LT-2) és hő-stabilak is (STa, STb).

Az EHEC vonal beleértve az *E. coli* O157:H7 –t és a *E. coli* O26:H11-, olyan toxinokat termel, mely komoly károsodást okoz a bélrendszer „szigetelésében”. Ezek a toxinok a verotoxin és a Shiga-szerű toxin. Ezek nagyon hasonlóak vagy azonosak a *Shigella dysenteriae* által termelt toxinnal. A mérgező fertőzés a következő tünetekkel jár: vérzéses colitis, hemolyticus uremias szindróma, thromboticus thrombocytopenias purpura. A mikroorganizmus által okozott betegség mechanizmusa még nem teljesen tisztázott, de a verotoxin termelés és az organizmus adhéziója az intestinális sejtekhez, összefüggésben van az *E. coli* virulenciájával. A betegség terjedése elsősorban táplálékon keresztül történik, de emberről-emberre történt fertőzést is találtak már. A baktérium hőérzékeny, de pl. fagyasztott húsban hónapokig is túlél. A hemorrhagiás colitis diagnoszához ki kell tudni mutatni a verotoxin-termelő *E. coli*-t vagy magát a verotoxinokat a hasmenéses székletből.

A *Vibrio* genus 28 fajt foglal magába, melyből 10 okozhat humán megbetegedést. A kolerafertőzés rendszerint humán excrementumokkal terjed, melyek szennyezik az ételeket és az ivóvizet. Az érintett személynek lehet, hogy csak enyhe, de lehet erős hasmenése is a kolonizáció alatt termelődő enterotoxin (cholera toxin – CT) következtében. A CT a mukózus membránhoz kötődik a béltraktusban, folyadék- ill. elektrolit elválasztásra serkentve azt. A *V. cholerae* neuraminidáz meghatározó szerepet játszik ezen organizmus pathogenezisében, megnövelve a CT biológiai hatását, amikor a CT termelődés alacsony.

Az enterotoxikus *V. cholerae* törzsnek (*V. cholerae*-01 és non-01) mielőtt a vékonybélbe jut és kolonizálna, CT toxint termelne, túl kell élnie a gyomor savasságát. A Non-01 típusú gastroenteritis általában tengeri ételek (tenger gyümölcsei) fogyasztása után alakul ki. Ez a típus gyakran előfordul az USA-ban, de kevésbé veszélyes, mint a 01-es által kiváltott tünetek. A shellfish sokkal inkább lehet a fertőzés forrása, mint maga a víz.

Számos módszert kifejlesztettek a CT detektálására, beleértve az ELISA-t, a szilárdfázisú-radioimmunoassay-t és a DNS technikákat.

V. vulnificus tengeri környezetben egy veszélyes vibrio, melynek forrása elsősorban a nyers vagy nem eléggé megfőtt tengeri ételek, pl. az osztriga. Ez a baktérium rendkívül invazív

emberben, és termel mind hemolysint, mind pedig cytotoxint, melynek eredményeképpen primer szepszis (vérmérgezés) is kialakulhat.

Intoxikációk

Bacillus cereus egy erősen hánytató hatású hőstabil toxint termel, melyet erős gyomorfájdalom kísér 1 -6 órával az étel elfogyasztása után.

Clostridium botulinum 1899 és 1973 közötti időszakban az élelmiszerfogyasztásból eredő halálozások 50%-ért felelős. Ezt követően a mortalitási ráta jelentősen csökkent az antitoxin használatának és a jobb diagnózisnak köszönhetően. Az élelmiszeripar mindenütt kiemelten ügyel arra, hogy azon termékek készítése során, melyek valamilyen mértékben kapcsolatba hozhatók a botulizmussal (kolbászok, húsok, egyéb húskészítmények, halak, zöldségek, gyümölcskészítmények) fokozottan figyeljenek annak veszélyére. Sem a baktérium sem a spórája önmagában nem veszélyes, csak a toxinja, mely egy hő-labilis nagy molekulatömegű fehérje, mely akkor termelődik, amikor a baktérium anaerob körülmények között van. A toxin rendkívül kis dózisban is halálos(!). Az emberi szervezetbe bejutott néhány nanogramm is halált okozhat. A toxin tönkre tehető, ha 10 percig 80 °C-on tartjuk. Immunotipizálással 7-féle toxint (A – G) határoztak meg. Legismertebb hatásuk az acetilkolin (ACh) felszabadulásának gátlása a kolinerg szinaptikus végződésekből. A leghatásosabb ismert mérge, melynek van neuro-, entero- és hemotoxikus tulajdonsága is, fajtól függő mértékben. Az A, B és E toxinok emberben okoznak botulizmust, míg a C és a D, állatokban. Az F ritkán okoz emberben botulizmust. A legszenzitívebb és legegyszerűbb módszer a toxin kimutatására az egér neutralizációs teszt.

A *Staphylococcus aureus* az a mikroorganizmus, mely felelős a második leggyakoribb élelmiszereredetű betegségért az USA-ban. A betegség (staphyloenterotoxiosis, vagy staphyloenterotoxemia) nagyon kellemetlen, de nem végzetes. Olyan ételek fogyasztása után alakul ki, melyek szennyezettek ezen enterotoxinokat termelő patogénnel. Az emberi szervezetbe bejutott kevesebb, mint 1,0 µg toxin már tüneteket okoz. A toxinok egy szerkezetileg kapcsolt 28.000 molekulatömegű fehérjékből álló család. A *S. aureus* öt különböző citolizint termel (SEA – SEE). A B-toxin (sphingomyelinase C) a foszfolipidmembránok hidrolízisét okozza, a D-toxin úgy hat, mint egy detergens-szerű vegyület. Az A-toxin hatásmechanizmusa nem teljesen ismert.

Először a B-toxin volt az első bakteriális toxin, melyet, mint enzimet írtak le. Ez egy Mg²⁺-függő foszfolipáz C sphingomyelin és lysophosphatidyl-kolin szubsztrátspecifitással. A

toxin pozitív töltésű protein kb. 30.000 molekulatömeggel. Az *S. aureus* B-toxinjának legjellegzetesebb tulajdonsága az ún. forro-ideg hemolysis. Ha Mg^{2+} -ionok jelenlétében vörösvérsejtekkel együtt egy kevés B-toxint inkubálnak 37 °C-on, akkor nem vagy csak minimális hemolízist tapasztalunk. Azonban, ha a kezelt vörösvérsejteket 10 °C alá hűtjük, a hemolízis gyorsan lejár szódik.

Az A-toxin egy hő-rezisztens protein, és a leghatékonyabb membránkárosító a baktérium által termelt toxinok közül. Az LD50 értéke egérben 1 µg/kg, míg nyúlban 4 µg/kg. Az A-toxin hemolytikus és dermonecrotikus tulajdonságát számos sejten és szöveten kimutatták. A becsült molekulatömege 26.000 – 30.000. A toxint lehetetlen észrevenni az ételben íz vagy szag alapján. Bár az A-toxin pontos hatásmechanizmusa nem ismert, néhány dolog megállapítható:

A toxin kötődik a sejtmembránhoz és a membrán lézióját okozza.

A toxin hatásának kitett sejtek marker molekulákat szabadítanak fel.

A toxinnak van egy intrinszik felszínaktív tulajdonsága. Filmet képez vizes felszínen, a lipid monolayereket penetrálja, a liposzómákban lysiszt okoz.

Magas koncentrációnál (10 – 100 µg/ml) a toxin a vörösvérsejtmembránokon hexamer gyűrű struktúrákat képez.

A D-toxin egy „felszíni ágens”, ui. mindenféle membránokon (beleértve a bakteriális protoplasztokat, vörösvérsejteket, szöveti sejteket, liposzómákat és liposzómákat) lízist okoz. Mérgezés esetén a tünetek az étkezést követő 1 -6 óra után jelentkeznek. Émelygés, hányinger, hányás, hasi görcsök, hasmenés, fejfájás, gyengeség és hidegrázás a jellegzetes tünetek. A rosszullét addig tart, amíg a toxin a szervezetből nem ürül, általában 24 óráig. A toxinnak *in vivo* immunosuppresszív hatását is kimutatták. Feltételezték, hogy a toxinnak szerepe lehet olyan immunológiai problémák esetében is, mint a lupus erythematosus, rheumatoid arthritis vagy allergiás reakciók.

Peszticid maradványok élelmiszerekben

Peszticidekről

Peszticideknek nevezzük az olyan anyagokat vagy anyagok keverékét, melyet kártevők okozta károk megelőzésére, kontrollálására vagy csökkentésére használnak. Peszticidek lehetnek kémiai természetű anyagok (szintetikus vagy természetben is előfordulók), biológiai természetű anyagok (vírusok, baktériumok), antimikrobiális anyagok, fertőtlenítő jellegű anyagok, vagy bármely más károsítók ellen használt anyagok, beleértve rovarokat, növényi kártevőket, gyomokat, puhatestűeket, madarakat, halakat, férgek és mikrobákat. Ennek megfelelően, a peszticideket a felhasználás céljának megfelelően számos csoportra oszthatjuk.

Peszticidek: Olyan szerves vagy szervetlen szerek, amelyek a kártékony rovarokat elpusztítják

Insekticidek: kártékony rovarok pl. humán és állati betegséget terjesztő szúnyogok, legyek, darazsak, hangyák ellen használt szerek. Ezek lehetnek ovocidek (a petéket teszik tönkre), larvicidek (lárvákat ölik meg), adulticidek (a felnőtt ízéltlábúakat ölik meg).

Herbicidek: Olyan növényvédő szerek, amelyeket a gyomok elpusztítására használnak. Ide szokták sorolni a növények lombzatát leszárító anyagokat is.

Fungicidek: azok a növényvédő szerek, amelyeket a kultúrnövényeket károsító gombák ellen használnak.

- Rodenticidek: rágcsálók elleni szerek.
- Baktericidek: baktériumok ellen használatos szerek.
- Miticidek: atkák ellen használatos szerek.
- Molluszkicidek: meztelen- és házas csigák ellen használatos szerek.
- Virucidek: vírusok ellen használatos szerek.
- Nematicidek: férgek ellen használt szerek.

Peszticidek használatának története

Feljegyzések utalnak arra, hogy időszámításunk előtt több ezer évvel már használt az ember peszticidet, hogy megvédje a termést. A sumérek 4500 évvel ezelőtt elemi kén porát használták növényi kártevők ellen. A VII. században dohánylevél-kivonatot (nikotin) használtak, mint inszekticidet. A XV. században pedig arzént, higanyt, ólmot is használtak ilyen célra. A XIX. században pedig már két természetben előforduló kemikáliát használtak mint peszticidet. Ez volt a krizantémumokból kivonható pyretrum és egy trópusi növényből kivonható rotenon.

A peszticidek már több mint 60 éve kulcsszerepet játszanak abban, hogy az emberiség élelmiszerrel, még ha csak a mai szűkös szinten is, de ellátott.

A peszticidek, akár a természetben előforduló, akár a szintetikus vegyületeket tekintjük, nagyon heterogén csoport.

Élelmiszer-toxikológiai szempontból a legfontosabb csoportok az inszekticidek, a fungicidek és a herbicidek.

A kereskedelmi forgalomba kerülő peszticidek első jelentős terméke a DDT volt. Noha a DDT-t már 1874-ben megsztetizálták, 1939-ig, mindaddig, míg kereskedelmi forgalomba nem kerül, említés sem történt róla. Paul Hermann Müller, svájci vegyész fedezte fel a DDT rovarölő tulajdonságát, amiért 1948-ban Nobel-díjat is kapott. A II. világháború idején egyértelmű volt, hogy a DDT hasznos fegyver a rovarok révén terjedő betegségek korlátozásában, ill. visszaszorításában. A nikotin kedvezőtlen tulajdonságainak kiküszöbölésére a II. világháború alatt Németországban kifejlesztették az első szerves foszfát inszekticidet, a tetraetil pirofoszfát-ot (TEPP). Az első jelentős kereskedelmi forgalmat elérő vegyület azonban a parathion volt, amit a német Gerhard Schrader fejlesztett ki 1944-ben. A parathion máig használatban levő szer.

Ezeknek és más szintetikus szereknek a bevezetése óriási mértékben hozzájárult nem csak a mezőgazdaság produktivitásához, de az emberi egészség megőrzéséhez is. Példaként említhető, hogy a DDT óriási mértékben korlátozta a malária széleskörű elterjedését Európában és Ázsiában a II. világháború alatt és azt követően, azzal, hogy a vektorként szolgáló szúnyogokat hatékonyan tudták irtani vele.

Az elmúlt évtizedek alatt a mezőgazdaságban bekövetkezett óriási méretű produktivitás-növekedés „Zöld forradalom” elképzelhetetlen lett volna szintetikus peszticidek nélkül. Másrésről, óriási figyelem fordult a peszticidek által okozott kockázat és potenciális egészségkárosító hatás tanulmányozására. Mindennek a kockázatnak egyik leglényegesebb

formáját az élelmiszerekben megtalálható peszticid származékok jelentik, ami napjainkra az élelmiszerbiztonság legfontosabb problémakörévé vált.

Mostanáig túlságosan is kevés figyelmet szenteltek az élelmiszerekben megtalálható toxikus vegyületeknek. Pedig vannak esetek, amikor a szennyeződés a talajvízben, talajban évtizedekig fennmarad. Gondoljunk csak a DDT-re, mellyel szemben ugyanakkor már rezisztencia is kialakult bizonyos fajok esetében.

Rahel Carson híres könyvének, a Csendes tavasz-nak 1962-es megjelenése óta a peszticidek modern társadalomban betöltött szerepének megítélése gyakran emocionális színezetet is kap. Az utóbbi időben az ellentmondások köre csak szélesedett, amikor is a peszticid maradékok előfordulása az élelmiszerekben egyre többször kimutatott. Egyre többször vetődik fel a kérdés, hogy szabad-e egyáltalán peszticideket használni? Néhányan határozottan azon a véleményen vannak, hogy élelmiszer-alapanyagokat csak organikus úton (peszticid-mentesen) szabad előállítani. Ugyanakkor látni kell, hogy peszticidek használata nélkül milyen óriási veszteségekkel kell számolni. Az 1. táblázat meggyőzően mutatja a különböző mezőgazdasági termékekben a kártevők által okozott veszteséget abban az esetben, ha nem használnak peszticideket.

Árú	veszteség (%)
Avokádó	43
Banán	33
Káposzta	37
Sárgarépa	44
Karfiol	49
Gabona	25
Saláta	62
Mangó	30
Narancs	26
Ananász	70
Édesburgonya	95
Burgonya	30

1. Táblázat Kalkulált veszteség, ha nem használnánk peszticideket

Ahogy ez a táblázatból világosan kiolvasható, peszticidek használata nélkül a világ élelmiszertermékei jelentősen visszaesné. Ugyanakkor közel 7 milliárd ember él a Földön, melyből 1 milliárd ma is éheznek. Következésképpen, ha csak valami drámai fordulat nem áll be az élelmiszer-előállítás hatékonyságában, a peszticidek mellőzése gyakorlatilag lehetetlen.

Peszticidek az élelmiszerláncban

A mezőgazdasági termények előállítása során peszticideket a legkülönbözőbb módon és időben, betakarítás előtt és után is használhatnak. Sajnálatos módon, néhány peszticid, így pl. a DDT hosszú ideig megmarad a környezetben, következésképpen megtalálható lesz azokban az élelmiszerekben, melyeket a fertőzött talajon termelnek, vagy azokban a halakban, melyek fertőzött vízben élnek.

Az utóbbi időben a felszíni és a talajvizek peszticidekkel való fertőzöttsége egyre nagyobb figyelmet kap. Ugyanakkor vannak peszticidek, melyek gyorsan lebomlanak a környezetben vagy erősen kötődnek a talajszemcsékhez, esetleg egyszerűen nem oldódnak, nem illékonyak és így nem mozognak a környezetben. Más peszticidek viszont megmaradnak és mobilak. Bizonyos peszticidek esetében viszont a környezetbejuttatás technológiája nem hatékony, különösképpen a permet formájában történő kijuttatásé, aminek eredményeképpen kevés vegyszer jut a célhelyre (pl. a növényekre), és nagy mennyiség jut a környezetbe, a felszíni és a talajvizekbe. Az ilyen vizet fogyasztó lábasjóságok húsaiban is és tejében is kimutatható a peszticid. Meg kell említeni a háztartásban történő peszticid használatot is. Bár ugyan azok az előírások vonatkoznak ezekre az esetekre is, a nem megfelelő vegyszerkezelésből eredő problémák itt is számottevőek. Nem csak a ház körül előállított mezőgazdasági termékek szennyezettsége jelenthet problémát, de a nem megfelelő tárolásból és felhasználásból eredő mérgezések sem ritkák. Más esetekben a horgászatot kellett tiltani a vizek peszticiddal való szennyezettsége miatt.

A különböző élelmiszerek előállítása során ha peszticidekkel szennyezett vizet használnak, a vegyszer ezen az úton is bekerülhet az élelmiszerekbe. 2003-ban az USA-ban az FDA (Food and Drug Administration) egy széleskörű vizsgálatot végzett. Az élelmiszerminták ezreit analizálták, peszticid maradékok után kutatva. Vegyszermaradékokat találtak a vizsgált minták mintegy felében. A minták 3%-kában találtak a megengedett értéket meghaladó mennyiségű peszticidet.

A 2. táblázatban láthatjuk néhány jellegzetes peszticid maradék előfordulási gyakoriságát. 1039 különböző tételben. Csak azokat az eseteket mutatja a táblázat, amikor a vegyszer a tételek 2%-t meghaladó mértékben volt kimutatható.

Peszticid	szennyezett tételek száma	gyakorisága (%)	skála (ppm)
DDT	123	12	0,0001-0,171
Malathion	71	7	0,0006-0,121
Endosulfan	70	7	0,0001-0,116
Dieldrin	64	6	0,0001-0,141
Chlorpyrifos	50	5	0,0002-0,110
Carbaryl	20	2	0,0003-0,190
Methamidophos	19	2	0,0002-0,123
Diazinon	19	2	0,0002-0,043
Indane	16	2	0,0001-0,007

2. Táblázat Néhány peszticid előfordulási gyakorisága élelmiszer mintákban (USA, 2003)

ENGEDÉLYEZÉS, JOGI SZABÁLYOZÁS

Forgalomba kerülésük előtt a növényvédőszer szigorú ellenőrzésen, vizsgálatokon mennek keresztül. Ezek során állapítják meg azokat a határértékeket is, melyek az egyes élelmiszerekben előforduló növényvédőszer maradványokra vonatkoznak. A 2013. szeptember 1-től hatályos új uniós jogszabályok egységes határértékeket szabnak meg adott élelmiszerekben megengedhető növényvédőszer maradékokra.

A felelős uniós biztos szerint „Az egyes tagállamok által termelt vagy importált élelmiszereknek minden tagállamban alkalmasnak kell lenniük a biztonságos fogyasztásra” Az új jogszabályok az EU-s polgárok védelmét és a kereskedelmi tevékenység megkönnyítését kívánják elérni.

Le kell szögezni, hogy növényvédőszer-maradék szinte minden esetben kimutatható az adott élelmiszerből, még akkor is, ha rendkívül körültekintő eljárásban, a legszigorúbb technológia mellett történt is az illető termék előállítása, az abból készült élelmiszer gyártása.

A 2013-as rendelet mintegy 1100 peszticidre tér ki, amelyet az Unióban vagy az Unión kívül használnak. A termékek széles körére állapít meg vegyszermaradék-határértéket, így például húsokra, tejre, zöldségfélékre, gyümölcsökre, fűszerekre, takarmányokra. A határértékek a friss és a feldolgozott termékekre egyaránt vonatkoznak.

Korábbiakban az egyes tagállamok hatáskörébe tartozott a növényvédőszer-maradékokra vonatkozó határértékek megállapítása. Csak néhány szerre voltak EU-s határértékek. Az a helyzet meglehetősen sok problémát okozott az árúk nemzetközi kereskedelme során; voltak határértékek, melyek egyik országban a megengedett tartományba estek, míg másik

tagországban elfogadhatatlannak minősültek. Volt olyan növényvédőszer is, melyre egyáltalán nem volt előírás.

A határértékek megállapításánál két fő szempont volt: egyik a legveszélyeztetettebb csoportok, így pl. a csecsemők, kisgyermekek fokozott védelme. A másik alapelv, az volt hogy az élelmiszer-biztonság fontosabb, mint a növényvédelem.

A jogszabály végrehajtása az egyes EU tagállamok kormányainak feladata. Az EU illetékes Bizottsága azonban ellenőrzi, hogy érvényesülnek-e az új szabályok. Az egyes növényvédő szerekre és növényekre, termésekre előírt határértékek megtekinthetők a Bizottság online adatbázisában.

Az USA-ban hasonló módon, az FDA által szigorúan szabályozott az élelmiszerekben előforduló növényvédőszer-maradványok megengedett határértéke. Ennek fényében érdekes lehet tanulmányozni a 3. táblázatot, mely a fentebb ismertetett 2003-as felmérés alapján készült, és bizonyos válogatott bébiételekben előforduló peszticid maradványokról ad tájékoztatást.

Peszticid	Estek	Előfordulás (%)	skála (ppm)
Thiabendazole	9	10	0,001-0,102
Endosulfan	8	9	0,0001-0,0054
DDT	6	6	0,0001-0,0007
Carbaryl	6	6	0,001-0,030
Malathion	3	3	0,001-0,033
Inszepticidek			

3. Táblázat Peszticid maradványok bébi ételekben. Összesen 93 tételt vizsgáltak (FDA, 2003)

DDT

Bár a DDT-t (1,1-2[2,2,2-trichloroethylidene)bis(4-chlorobenzén)] (31. ábra) az 1970-es években a világ számos országában betiltották, máig ez a vegyület tekinthető a legismertebb szintetikus peszticidnek.

Hatékonyságát mi sem jelzi jobban, mint az alábbi néhány példa a malária előfordulási gyakoriságára (incidencia) néhány országban a DDT bevezetése előtt és után (4. táblázat).

Ország	Év	Esetszám
Kuba	1962	3519
	1969	3
Jamaika	1954	4417
	1969	0
Taiwan	1945	>1 millió
	1969	0

4. Táblázat Malária előfordulási gyakorisága a DDT használata előtt és után

Lévén egy apoláros molekuláról szó, magas a lipid oldékonysága. Minthogy rendkívül stabilis is, felhalmozódik az állati szövetekben és a táplálékláncban. Az élelmiszerekben a DDT még mindig az egyik legnagyobb arányban előforduló peszticid. A DDT az USA-ban 1972-ig volt használatban (megjegyzendő, hogy Magyarországon néhány évvel korábban betiltották, legutolsóként a Matador nevű készítményt 1969-ben). Az USA-ban leginkább a gyapot, mogyoró és szójaültetvényeken használták. Széleskörű használatának „köszönhetően” ma a DDT maradványok a környezetünkben mindenütt megtalálhatók, és szinte minden környezeti és biológiai mintából kimutatható. Lipid-oldékonyságának köszönhetően koncentrálnak a tejben. Mint hogy használata számos országban tilos (de nem mindenütt!), az emberi szervezetben raktározott DDT mennyisége határozottan csökkenő tendenciát mutat.

Toxicitás

A DDT toxicitásáról egy széleskörű, majd egy évig tartó vizsgálatssorozat ad felvilágosítást, melyben a legkülönbözőbb kísérleti állatokon, orális és dermális expozíció esetében is meghatározták az LD50 értékeket (5. Táblázat).

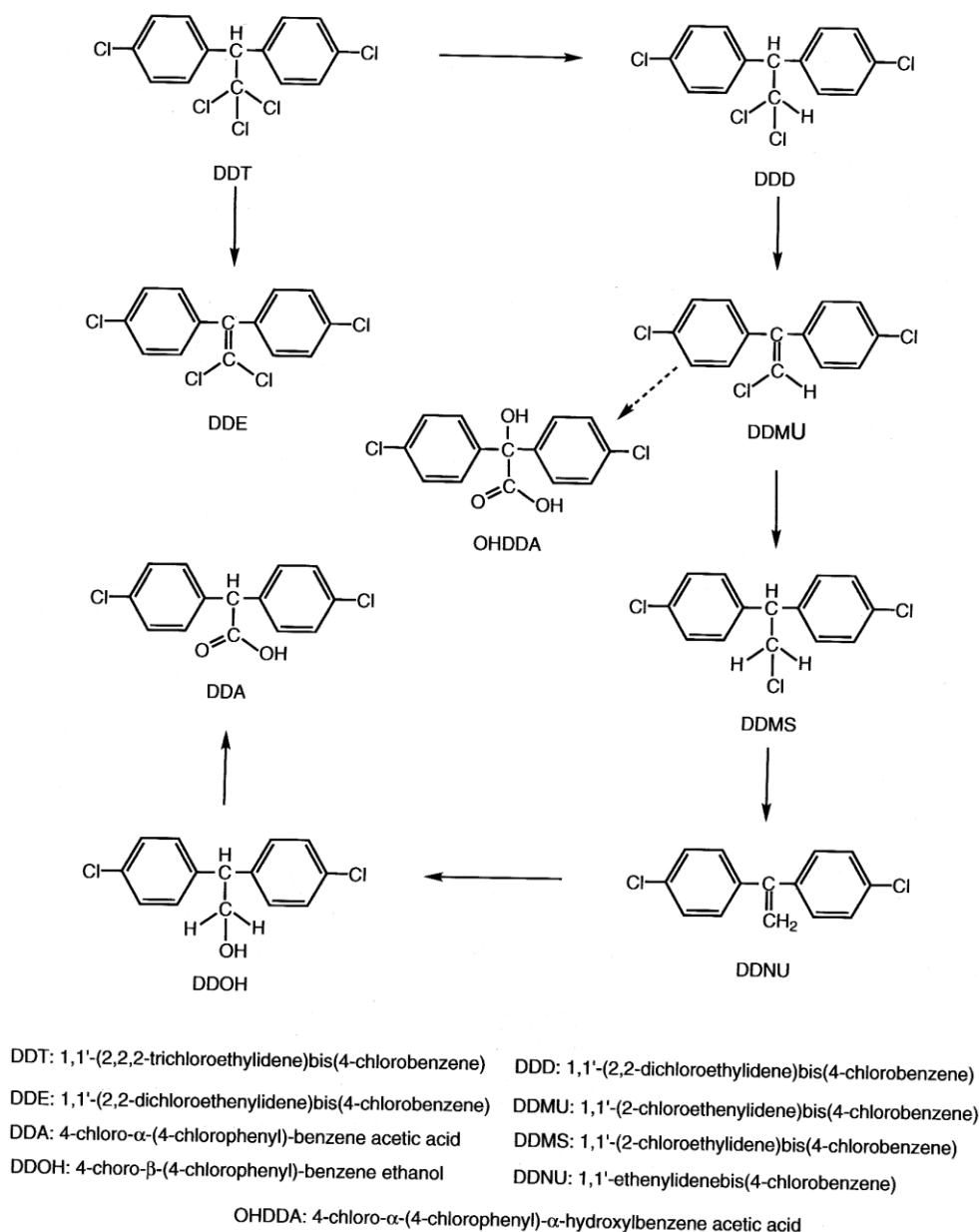
Fajok	Orális (mg/kg)	Dermális (mg/kg)
Patkány	500- 2500	1000
Egér	300- 1600	375
Tengerimalac	250- 560	1000
Nyúl	300- 1770	300-2800
Kutya	> 300	-
Macska	100- 410	-

5. Táblázat LD50 értékek DDT-re

Később önkénteseken is végeztek vizsgálatokat, amikor is vizsgálták a raktározott és a kiválasztott vegyületet, abból a célból, hogy meghatározzák a még biztonságosnak tekinthető dózist. Minden kísérleti alany 0, 3, 5 és 35 mg/nap DDT-t kapott.

***In vivo* metabolizmus**

Egy egereken és szíriai aranyhörcsögön végzett vizsgálat szerint, a DDT glükuronsavas konjugáció után un DDA-vá metabolizálódott és a vizelettel ürült. Ezzel együtt kimutatták a DDA glicin és alanin konjugátumait is ill. OHDDA-t (lásd a 31. ábrát).



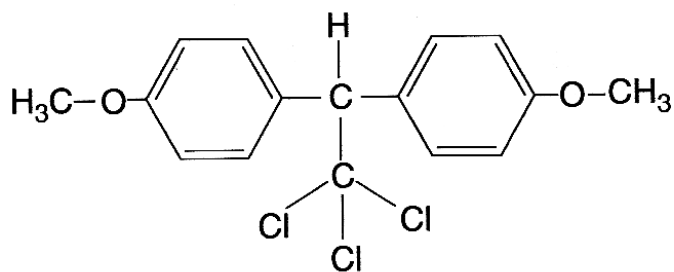
31. ábra A DDT metabolikus útvai

Ahogy ezt a 31. ábrán, állatkísérletes adatok alapján látható, a DDT detoxikációs folyamatainak állomásai:

DDT – DDD- DDMU – DDMS – DDNU – DDOH - DDA.

Humán önkénteseken orális adagolásban napi 5, 10, 20 mg DDT-t adva, az a vizelettel ürült, mint DDA. DDA bevitele után a vegyület azonnal kiválasztásra került a vizeletbe, arra utalva, hogy nem történik szöveti raktározás a DDA fogyasztásakor. Mindez arra utal, hogy a vizeletből történő DDA meghatározás egy használható módszernek tűnik a DDT kitettség monitorozására.

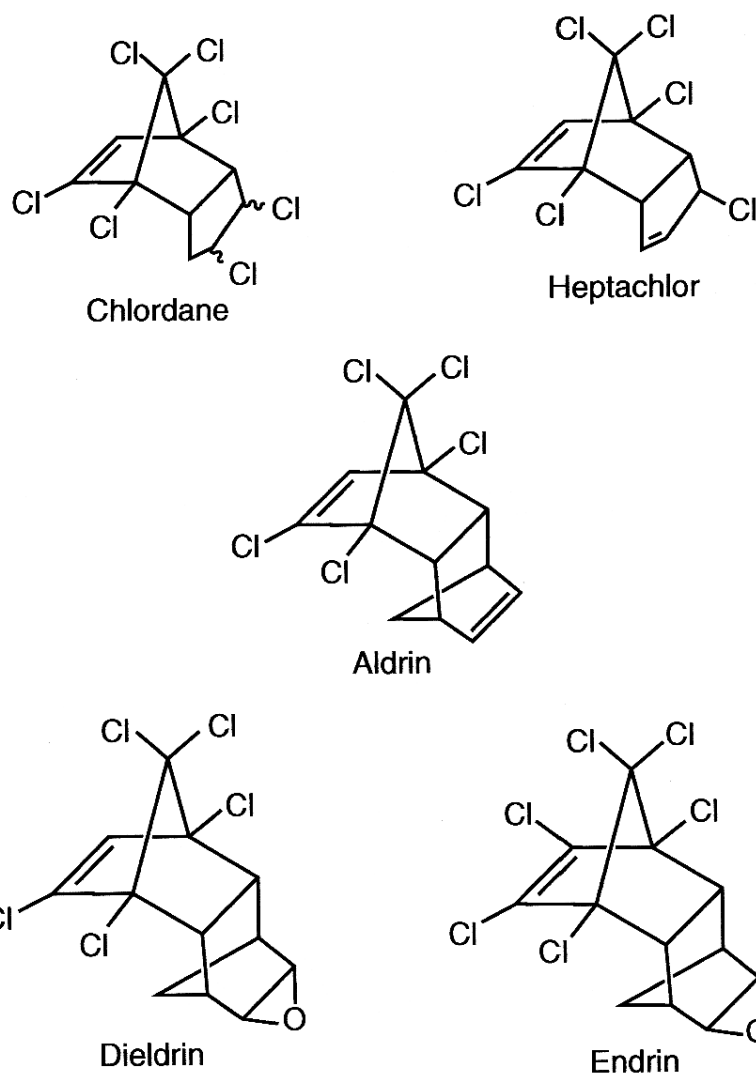
A methoxiklór (32. ábra) egy DDT analóg, amivel helyettesítették a DDT-t. Mind humán, mind pedig a talajmikróbák enzimek képesek katalizálni a demetilációt, melynek eredményeképpen egy sokkal polárosabb és degradálhatóbb termék keletkezik, mely konjugációs folyamatok során biodegradálható és a szervezetből eltávolítható. Ennek köszönhetően a methoxiklór nem halmozódik fel az állati szervezetben, és nem marad meg a környezetben. Emlősökbe az LD50 methoxiklórra 5000 -6000 mg/kg, 40 -60 –szor több, mint a DDT esetében. Sajnos, a toxicitása a célszervezetek esetében is alacsonyabb, mint a DDT-é.



32. ábra A Methoxiklór szerkezete

Klórozott ciklodién inszekticidek

A ciklodién inszekticidek egy igen jelentős csoportját képezik az ún. Diels-Alder reakció alapján szintetizált vegyületeknek. A reakciót Otto Paul Hermann Diels és Kurt Alder tiszteletére nevezték el, akik elsőként 1928-ban írták le ezt a szintézist, amiért 1950-ben megkapták a kémiai Nobel-díjat. Az alábbi ábrán jellegzetes ciklodién inszekticideket látunk (33. ábra), mellette pedig patkányon meghatározott LD50 értékeiket (6. táblázat).



33. ábra Jellegzetes ciklodién inszekticidek

Inszekticid	LD50 (mg/kg)
Klórdane	150 -700
Heptaklór	100 -163
Aldrin	25 -98
Dieldrin	24 -98
Endrin	5 -43

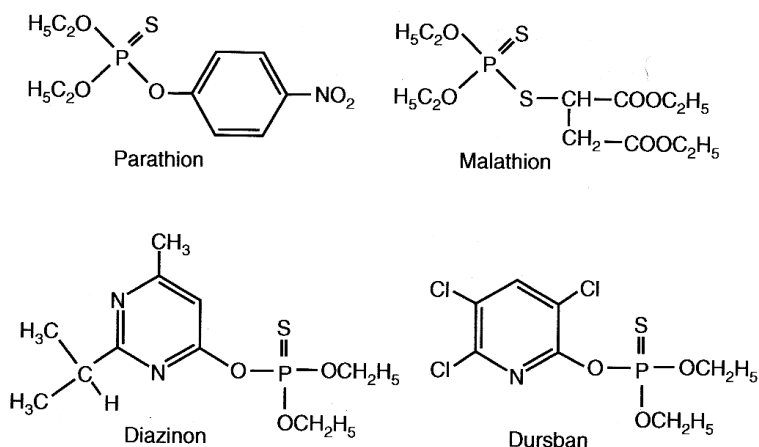
6. Táblázat Ciklodién inszekticidek LD50 értékei patkányban

A toxikus hatás

A DDT-hez hasonlóan, a ciklodiének is neurotoxikusak, azonban emlősökre sokkal toxikusabbak, mint a DDT és számos súlyos tünetet produkálnak, leginkább görcsös aktivitást. A görcsös aktivitás mechanizmusa nem teljesen tisztázott, de nagy valószínűséggel Ca^{2+} konduktancia-változás áll a háttérben. Az endrin és a dieldrin számos humán mérgezést, ill. balesetet okozott. Táplálékkal, krónikus körülmények között szervezetbe jutva máj megnagyobbodást okoz, ill. a máj szövettani képe a DDT mérgezéshez hasonló képet mutat. Számos vizsgálat történt a karcinogén tulajdonság kimutatására is. Bár nem minden vonatkozásban egyértelmű eredménnyel zárultak ezek a vizsgálatok, mégis, állati szervezet számára karcinogénnek tekinthetők ezek a vegyületek. A DDT-hez hasonlóan a ciklodiének is stabil, lipid-oldékony vegyületek, felhalmozódnak az állati szövetekben. Használatukat erősen korlátozták, többet betiltottak így pl. a chlordane-t és a dieldrint.

Organofoszfát inszekticidek

Ezek az egyik legrégebbi és máig a legelterjedtebb szintetikus peszticidek. Bár a francia kémikus Jean Louis Lassaigne már 1820-ban megszintetizálta az első ilyen jellegű vegyületet foszforsav és alkohol reakciójában, a vegyület inszekticid tulajdonságait azonban csak az 1930-as években ismerte fel Gerhard Schrader német vegyész. Használata csak ezután terjedt el. Ebben az időben a mezőgazdasági ipar gyors fejlődésnek indult, és előszeretettel használtak szintetikus inszekticideket olyan természetben előforduló vegyületek mellett, mint amilyen a nikotin, rotenone és a pyrethrum. Számos organofoszfát vegyület ismert, ezek közül néhányat a 34. ábrán mutatunk be, ill. ezek LD50 értékeit a 7. táblázatban.



34. ábra Jellegzetes inszekticid hatású organofoszfát vegyületek

Insekticid	LD50 (mg/kg)
Parathion	10-12
Methyl parathion	30
Methyl paraoxon	1,4
Paraoxon	0,6-0,8

7. Táblázat Egéren mért LD50 értéke néhány jellegzetes organofoszfátnak

***In vivo* metabolizmus**

Az organofoszfátok nem halmozódnak fel a szervezetben, mert gyorsan metabolizálódnak és kiürülnek. Emlősökben számos metabolikus útvonaluk ismert. A malathion pl. nagyon érzékeny az eszterázok hidrolízisére, így nagyon alacsony a toxicitása emlősökben. A parathionnak ugyanakkor van egy aromás foszfátészter csoportja, ami pedig sokkal jobban ellenáll az enzimatis hidrolízisnek. Ennek következtében a malathiont mint házkörűli felhasználásra szánt szert regisztrálták, míg a parathiont kizárólag erre engedéllyel rendelkező személyek használhatják.

A toxikus hatás mechanizmusa

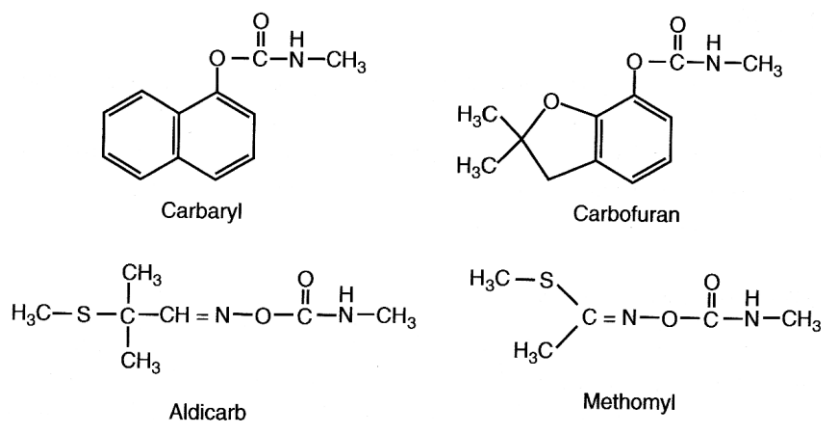
Az organofoszfátok az acetilkolinészteráz (AChE) aktivitását gátolják. Normál körülmények között a preszinaptikus terminálból felszabaduló acetilkolin (ACh) nagyon gyorsan elbomlik a jelen levő AChE hatására. Az organofoszfátok ill. metabolitjaik az ACh-al kompetícióban vannak az enzim receptor-helyéért. Az enzim gátlásának a mértéke nagymértékben a szférikus tényezőktől függ, azaz attól, hogy az illető molekula mennyire „illik” az enzimen lévő kötőhelybe. Az aromás csoportok elektron-elvonó szubsztituenseikkel, melyek ott vannak a parathionban és a hasonló szerkezetű vegyületekben, növelik az AChE-hoz való kapcsolódás valószínűségét és így az illető vegyületek toxicitását is.

Mindezek eredményeképpen, a felhalmozódó ACh a neuromuscularis jukciókban, így a simaizmokon lévőkben is, egy paraszimpatikus túlsúlyt eredményez, olyan szimptomákkal, mint a fokozott nyálelválasztás, könnyezés, izzadás, gyomor-, bél-perisztaltika, émelygés, hányás, hasi görcsök, hasmenés, bradikardia és a jellegzetesen szűk pupillák.

Bár az organofoszfátok használata széles körben elterjedt, maradványaik az élelmiszerekben ritkán idéznek elő mérgezéses tüneteket emberben.

Carbamát inszekticidek

Jellegzetes carbamát inszekticideket látunk a 35. ábrán. Ezek a vegyületek szintetikus analógjai a természetben megtalálható toxikus alkaloidnak az un. fizosztigminnek, mely calabar nevű babban található. Hasonló szerkezetű vegyületek használnak pl. a glaukóma kezelésére.



35. ábra Jellegzetes carbamát inszekticidek

Insekticid	LD50 (mg/kg)
Carbaryl	850
Carbofuran	8-14
Aldicarb	0,93
Methomyl	17-24
Aldoxycarb	27

8. Táblázat Patkányon meghatározott LD50 értékek néhány jellegzetes carbamát típusú inszekticidre

A carbamátokat az organofoszfátoknál sokkal szűkebb spektrumú célszervezetek ellen használják, de pl. rendkívül toxikus a házi-méhekre is. Általában elmondható, hogy szájon át az emlősökre nagyon toxikus (8. táblázat), míg bőrön keresztül toxicitása viszonylag alacsony.

Viszonylag gyakori a carbamátok által okozott mérgezések száma. Pl. 1985-ben Kaliforniában 281 ember betegedett meg görögdiónyében lévő aldicarb-tól. Az aldicarb jól oldódik vízben, így a nagy víztartalmú élelmiszerekben nagy mennyiségben tud felhalmozódni.

A toxikus hatás mechanizmusa

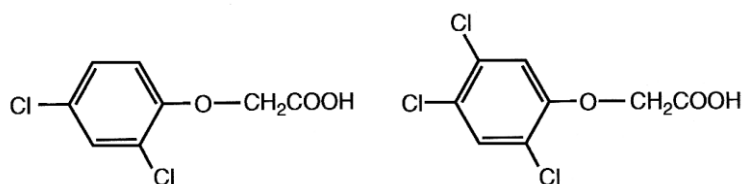
Az organofoszfátokhoz hasonlóan a carbamát inszekticidek is AChE inhibitorok emlősökben. Az AChE-on direkt gátló hatást fejtenek ki, de neurotoxikus hatásuk kisebb, nem okoznak késleltetett neuropátiát. A mérgezés tünetei tipikus kolinerg jellegűek; könnyezés, fokozott nyáltermelődés, miosis, görcsök és nem ritkán halál.

Herbicidek

A rovarkártevők, betegségek, gyomok okozta termésvesztést általában 35% körülinek becsülik. Ebből 9 -10%-ra becsülik a gyomok okozta veszteséget. Számos vegyületet fejlesztettek ki a gyomok elleni védekezésre.

Klorofenoxi sav észterek

A klorofenoxi sav észterek és sóik széles körben használatosak, mint herbicidek. Szerkezetük (36. ábra) hasonlít a növényi hormon indol-ecetsav szerkezetéhez, így képes a növényi levelek növekedését gátolni lágyszárú és fás növényekben. Ilyen típusú vegyületek volt a hatóanyag azokban a lombtalanító (defoliáns) szerekben is, melyeket a Vietnami háborúban vetettek be.



36. ábra Jellegzetes klorofenoxi herbicidek

Kismértékű toxicitással rendelkeznek, LD50 értékük patkányra 350 -500 mg/kg.

A toxikus hatás mechanizmusa

A klorofenoxi herbicidek mérgező hatásának mechanizmusa részleteiben nem ismert. Szubletális dózisban nonspecifikus izomgyengéset okoz. Magasabb dózisokban a végtaok merevségét, ataxiát, paralízist és kómát vált ki. Könnyen hidrolizálnak, a savas forma pedig gyakran vízben könnyen oldódó, így közvetlenül kiválasztódik és ürül a vizelettel.

A klorofenoxi herbicidek számos faj esetében teratogénnek bizonyultak.

A természetben előforduló herbicidek

A természetben megtalálható herbicideket már régóta használja az emberiség. A XIX. sz. elején pl. felismerték, hogy ha a krizantémum családba tartozó növények virágait összetörik (pyretrum porok), az képes a rovarkártevőket távol tartani. Az 1850-es évek elejére a pyretrum porok világszerte használatosak lettek. Tudjuk, hogy legalább hat aktív észter található ezekben a pyretrum porokban, és a különböző szintetikus pyretroidok ezeket a természetes észtereket modellezzik. Ezeknek az anyagoknak emlősökben alacsony a toxicitása. A dohányfélék által termelt nikotin a másik, korán felismert természetes inszekticid, melyet 1963 óta használnak, mint inszekticidet. Nagyon hatásos rovarirtó szer, hiszen az LD50 értéke, fajtól függően, 10 és 60 mg/kg között van. Emlősökre is nagyon toxikus, akár szájon át, akár bőrön keresztül jut be a szervezetbe.

Számos növény (pl. mogyoró), termel és kiválaszt olyan anyagokat, melyek a gyökérzónájukban gátolják más növények növekedését, mintegy saját herbicidjeiket produkálva.

Természetes toxinok és kemopreventív anyagok növényekben

Bevezetés

A növényi szervezet nemcsak a jól ismert fő tápanyagokat (fehérjék zsírok, szénhidrátok, rostok), kiegészítő anyagokat (vitaminok, ásványi anyagok, nem esszenciális tápanyagok) tartalmazza, hanem több ezerféle toxikus anyagot is. Ezek közül számos anyagról tudott vagy feltételezett, hogy rákot okoz a laboratóriumi állatokban, s így valószínűleg karcinogén hatású az emberben is. Ezek közül jó néhányat úgy ismerünk, mint "természetes peszticidek", hiszen hatékonyan védenek pl. rovarokkal, ragadozókkal vagy egyéb állatokkal szemben. Az ilyen anyagokat termelő növények kompetíciós előnyben vannak azokkal a társaikkal szemben, melyek nem termelnek hasonló toxinokat. Számos növényben előforduló természetes toxinnak nincs ismert hatása. Habár ezek az anyagok szinte minden táplálékunkban előfordulnak, sokszor jóval kisebb figyelem irányul rájuk, mint azokra az anyagokra, melyek igaz csak elenyésző mennyiségben vannak jelen, de szintetikus származékok bomlástermékei, pl. a PCB vagy egyéb mesterséges peszticidek. Az emberi táplálék szignifikánsabb nagyobb mennyiségű természetes toxint és rákkeltő anyagot tartalmaz, mint ami mesterséges anyagokból származik, és a szervezetünk nyilvánvalóan nem tud különbséget tenni a kétfajta mérgező anyag között. Habár a közhiedelem úgy tartja, hogy ami természetes az egyben egészséges és jó, valójában a természetes toxinok sokkal nagyobb veszélyt jelentenek a számunkra, mint az esetlegesen szintetikus úton a szervezetbe kerülő egyéb, kis koncentrációjú anyagok.

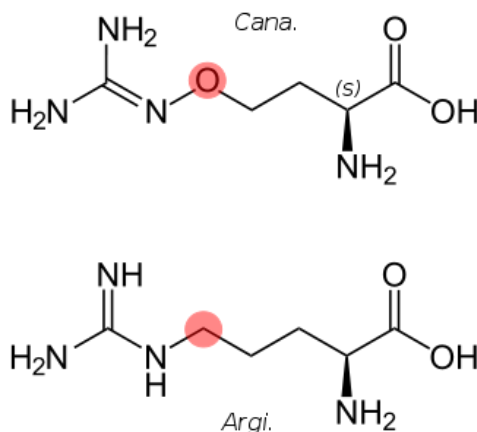
Szerencsére az emberi táplálék tartalmaz olyan kémiai anyagokat is, amelyek ellensúlyozzák a természetes és mesterséges toxinok hatásait. Ezeket sokszor antitoxinoknak vagy kemopreventív szerekeknek nevezik. Számos növényi eredetű táplálék csökkent a bizonyos rákos megbetegedések kockázatát. Epidemiológiai és állattanulmányok százai azonosítottak olyan komponenseket, melyek védelmet nyújtanak a természetes és mesterséges kemikáliák rákkeltő hatásai ellen. Sajnos egyelőre csak kevés olyan anyag ismert, ami bizonyítottan visszafordítja a rákos folyamatokat a szervezetben, éppen ezért az anti-karcinogén anyagok kutatása az egyik legizgalmasabb területe az élelmiszer toxikológiának és a rákkutatásnak.

Természetes növényi toxinok a táplálékban

Canavanine

Annak ellenére, hogy a lucernacsírárt az egyik legegészségesebb tápláléknak tartjuk, kb. 15000 ppm canavanine-t tartalmaz. A legtöbb hüvelyes tartalmazza a canavanine-t, pl. a kardbab.

A canavanine az arginin analógja, mely képes a fehérjébe beépülni, viszont megváltoztatja a fehérje működését. A canavanine gátolja a nitrogén-oxid-szintáz működését, és hősokk proteinek képződéséhez vezet humán sejtekben *in vitro*. Mivel antimetabolikus hatású, felmerült, hogy más hasonló anyaggal kombinálva (pl. 5-fluorouracil) tumorelleses szerként lehetne felhasználni, viszont esetleges karcinogén hatása nem volt még tesztelve.



37. ábra A Canavanine és az arginin

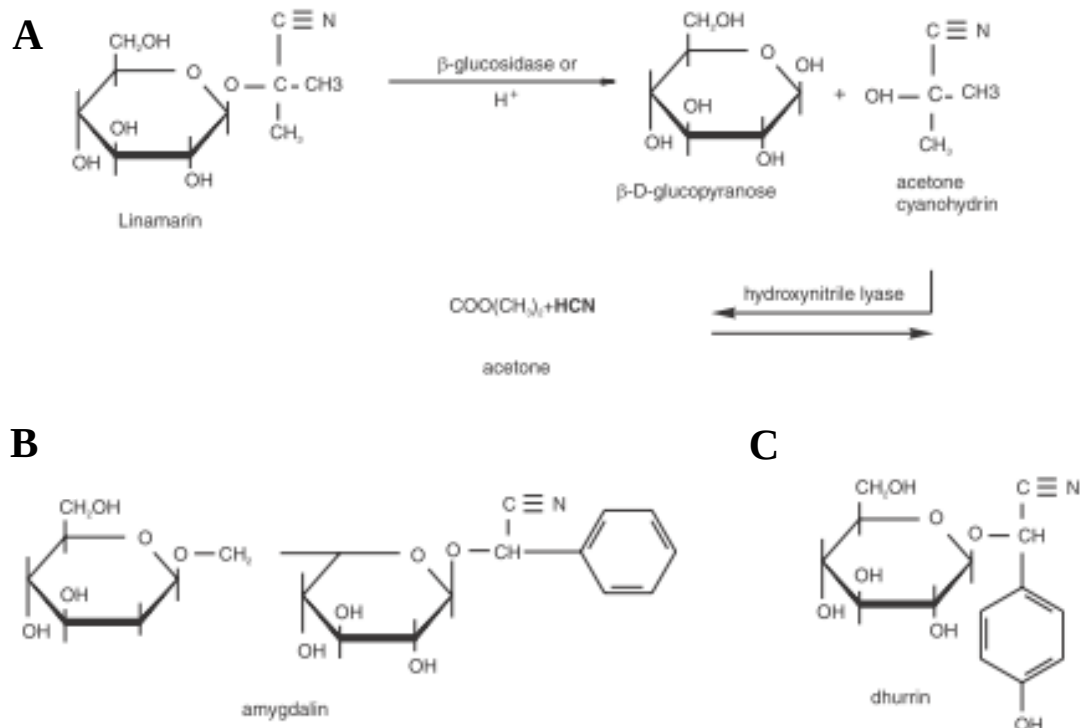
A canavanine-ről azt is feltételezik, hogy bizonyos autoimmun megbetegedések (pl. lupus erythematosus) kiváltásáért felelős embereknél. Ezt a tényt bizonyítja, hogy emberszabású majmok lucernacsírával történő táplálása az embernél előforduló súlyos, a lupusra emlékeztető toxikus szindrómát idéz elő.

Cianogén glikozidok

A cianogén glikozidok természetes úton vannak jelen bizonyos gyümölcsök magjában: alma, sárgabarack, cseresznye, őszibarack, körte, szilva, birsalma, mandula, de előfordul egyéb táplálékként szolgáló növényben, mint: cirok, limabab, manióka, yamgyökér, csicseriborsó, kesudió.

Azokban a növényekben, amelyek kimondottan kesernyős ízűek a cianid tartalom a 600 ppm-et is meghaladja, az "édesebb" fajtákban a cianid tartalom kisebb.

Számos fajtája ismert a cianogén glikozidoknak: linamarin, amygdalin, dhurrin (38. ábra).



38. ábra Cianid képződése linamarinból (A), az amygdalin (B) és a dhurrin (C) szerkezeti képlete

Az 1970-es években az amygdalin egy kémiaailag módosított változata - mint Leatrilé - csalfa hírnévre tett szert, mint rákellenes gyógyszer.

A cianogén glikozidok erősen toxikusak. A növényi táplálék rágása, aprózódása, emésztése elősegíti a glikozidok hidrolízisét, amit a béta-glukuronidáz és más, a növényi sejtekben és az emésztőtraktusban előforduló enzim katalizál. A folyamat során hidrogén-cianid szabadul fel. A folyamatot elősegíti a savas környezet. Érdekes módon ennek ellenére sem fordul elő nagymértékben az emésztőtraktusban, habár a gyomor erősen savas kémhatású. A béta-glukuronidáz hatására cukor és cianohydrin keletkezik. Ez utóbbi termék enzimatikusan, de akár spontán úton is szabad hidrogén-cianid keletkezéséhez vezet.

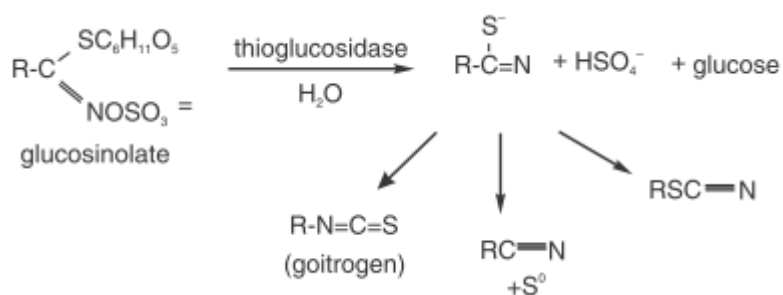
A cianid az egyik legerősebb, akut toxikus anyag, erősen kötődik és inaktiválja a hem enzimeket. A mérgezés során a mitokondriumba jutva gátolja a citokróm-oxidáz enzim működését, ami akut, életkárosító anoxiához vezet. A mérgezés megszüntetése két lépésben zajlik. Először nátrium-nitritet adagolnak, ami methemoglobinemiát okoz. Ennek hatására a cianid disszociál a hem proteinről. Második lépésben a rhodanase enzim szubsztrátját, nátrium tiosulfátot adnak. Ez az endogén májenzim katalizálja a szabad cianid átalakítását a sokkal kevésbé toxikus thiocyanáttá.

Afrikában és Dél-Amerikában meglehetősen gyakori egészségkárosító tényező a cianid mérgezés, mivel az egyik legfontosabb táplálékforrás a manióka. A manióka tradicionális elkészítésével (szárítás napon, áztatás, forralás, fermentálás) csökkenthető a kockázat, a folyamat során a hidrogén-cianid legnagyobb része távozik a táplálékból. Ennek ellenére a maniókában lévő cianogén glikozidok tehetők felelőssé számos születési rendellenességért, endémiás golyváért. Kelet-Afrikában igen gyakori endemikus betegség a "konzo", ami a motoros neuron sérülésével járó megbetegedés. Számos tanulmány szerint a cukorbetegség előidézésében is számottevő szerepet játszanak a cianogén glikozidok.

Allyl Isothiocianátok

Az allyl isothiocianátok a természetben előforduló, bizonyos élelmiszerek csípős ízéért felelős anyagok, melyek megtalálhatók pl. a mustárban vagy a tormában is, 50-100 ppm koncentrációban. Jóval kisebb mennyiségben számos káposztafélében is előfordul, úgy mint a brokkoliban, káposztában, de megtalálható a maniókában és egyéb tartós élelmiszerben is. Nagy dózisban karcinogén a patkányban, viszont nem mutagén baktériumokban.

Az izothiocianátok megtalálhatóak a keresztesvirágú zöldségfélékben, mint a glukozinolát-konjugátumok. Ezek hidrolízise következik be a növényi táplálék rágása közben (39. ábra).



39. ábra Az izothiocianát enzimatikus keletkezése

Az izothiocianátok erős golyvaképző ágensek, mivel megakadályozzák a jód felvételét a pajzsmirigyben. A jód felvétele elengedhetetlen a két fő pajzsmirigy hormon a tiroxin (T4) és a trijód-tironin (T3) szintéziséhez. Az izothiocianát indukálta hiperthireózis (golyva) a jódhányt utánozza. A hiperthireózis a szervezet válaszreakciója, amely a pajzsmirigy megnagyobbodásaként jelentkezik és megpróbálja kompenzálni a csökkent T4 és T3 termelődést.

Hasonlóan a cianogén glikozidokhoz, a táplálék hagyományos elkészítésével (szeletelés, öblítés, őrlés) szinte teljesen lecsökkenthető a táplálékok izothiocianát tartalma, így a normál

étkezések alkalmával a bejutó mennyiség néhány mg lehet. Az endemikus golyva jellegzetes földrajzi eloszlást mutat, mivel főleg azokon a területeken fordul elő, ahol a táplálék előkészítése kevésbé akkurátus és gyakran jódhány is mutatkozik (India, Afrika).

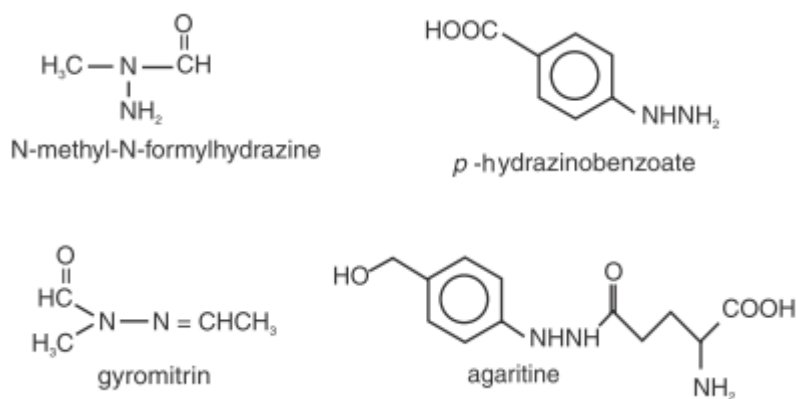
Az ehető gombákban előforduló toxinok és a hydrazine

Az ehető gombák nagy mennyiségben tartalmazhatnak toxikus anyagokat. Ezek általában a hydrazin vegyületek közé tartoznak (40. ábra). A hydrazine családba tartozó N-metil-N-formilhydrazinnak erős toxikus hatása van a májra és a tüdőre, rágszálókban 500 ppm mennyiségben karcinogén hatású. Ebben a mennyiségben alkalmazva egérben és hörcsögben tüdőrákot okoz. Emberi étkezés során 100 g gomba elfogyasztásával kb. 50 mg jut a szervezetbe. Ez a mennyiség nagyjából megfelel annak a mennyiségnek (testsúly kg-ra vonatkoztatva) ami egerekben rákot okoz, fenntartott napi adagolásban.

Kimondottan ehető gombának tartott fajokban - kétszórás csiperke (*Agaricus bisporus*), Shiitake gomba (*Cortinellus Shiitake*) is előfordulhatnak mérgező toxinok. Mindkét említett fajban kimutatták az agaritin nevű toxint 3000 ppm koncentrációban. Ennek egy metabolizált formája (egy diazónium származék) karcinogén és mutagén tulajdonságú. Kisebb mennyiségben (10 ppm) más hidrazin származékok is kimutathatók, pl. p-hydrazinbenzoát, 4-(hydroxymetil)-benzéndiazoát (HMBD). Ez utóbbi vegyület a DNS molekula kettős spiráljának töréséhez vezet, szabadgyök intermedier képződése közben.

Gyromitra esculenta - redős papsapka gomba (hamis kucsmagomba). Bár frissen főzve ízletes, mégis mérgező gombának számít a benne található giromitrin (acetaldehyd-N-metil-N-formilhydrazon) miatt. Annak ellenére, hogy mérgező, sokan fogyasztják anélkül, hogy bármiféle károsodásuk származna belőle. Másokon súlyos mérgezési tüneteket okoz. Magyarországon mérgező gombának számít.

Mindhárom fajban előfordul a metilhydrazin 14 ppm koncentrációban. Habár számos tanulmány bizonyította, hogy laboratóriumi állatokban rákot okoz, nem bizonyított, hogy emberben is lenne ilyen hatása.



40. ábra A közönséges gombákban előforduló karcinogén hatású hidrazinok

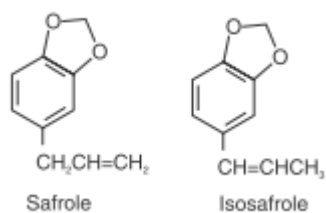
Toxikus anyagok fűszerekben és ételízesítőkben

Gyógynövényben, esszenciális olajokban és számos fűszerben fordulnak elő az alkenilbenzén származékok. Legfontosabb képviselőik: safrole, estragole, myristicin, béta-asarone, piperine, isosafrole (41. ábra). Jóval kisebb mennyiségben előfordulnak a paszternákban, a petrezselyemben és a szezámmagban. Az itt felsorolt vegyületek gyengén vagy közepesen de hepatokarcinogén hatásúak rágeszálókban.

A safrole-t először a szasszafrász babérfában (amerikai lázfa) mutatták ki, de megtalálható a fahéjban, a szerecsendióban, és a fekete borsban is. A növénynek számos felhasználása ismeretes. Fás részeit fűrészárúként használták erősítések, ládák készítésére és a vasútiparban. A szasszafrászolajat desztillációs úton nyerik ki a gyökérkéregből vagy a virágából. Ebből illatszereket, szappanokat gyártanak. Az olajat szúnyogriasztásra és rovarok távoltartására is használják, emellett fájdalomcsillapító és fertőtlenítő hatása is van. A növény virágából, szárából és gyökeréből teát készítenek. Kis mennyiségben ártalmatlan, nagyobb mennyiségben májkárosító és karcinogén hatású. Az olaj 75-85%-ban safrole-t tartalmaz.

Az estragole aromás ételízesítő, megtalálható a tárkonyban, a bazsalikomban, az édesköményben. Enyhén karcinogén hatású, a DNS károsodásához vezet, elsősorban a szulfát konjugáció, majd az ezt követő alkilezési folyamat során.

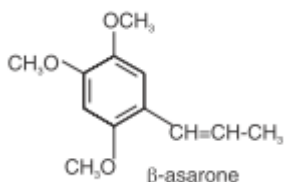
Az isosafrole az ilang-ilang olaj illóolaja, enyhén rákkeltő egerekben. Befolyásolja a citokróm P-450 (CYP) által szabályozott folyamatokat. Mind a safrole, mind az isosafrole a CYP 1A enzimsalád indukáló szere, de gátolja a CYP 2E1 enzimet is, valamint védő hatása a szén-tetraklorid indukálta májkárosodás ellen egérben.



41. ábra A safrol és az isosafrol szerkezeti képlete

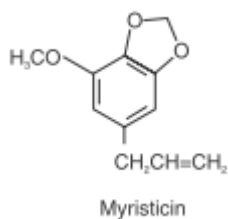
Egy szintetikusan előállított alkenilbenzén származék a piperonyl-butoxid, egy közös CYP inhibitor, amit rovarirtó szerekben hatásfokozóként alkalmaznak.

Béta-asarone (42. ábra) a fő komponense az orvosi kálmosnak (*Acorus calamus*). Borok, likőrök, pálinkák vermutok ízesítésére használják. A népi gyógyászatban emésztési betegségekre javallott. Patkányokban vékonybél rákot okoz.



42. ábra Béta-asarone szerkezeti képlete

A myristicin (43. ábra) a szerecsendió magjában (5-16%) és a maghéjban található (15%). Megtalálható ezen kívül a fekete borsban, petrezselyemben, zellerben, kaporban és a sárgarépában is. Két szerecsendiónak megfelelő mennyiség (kb. 15 g) bódító hatású és hallucinogén. Nagyobb mennyiségben bőrpírt, tachycardiát, szájszárazságot okoz. Érdekes módon a tiszta myristicin kevésbé hallucinogén, mint a szerecsendió mag. Ennek az lehet az oka, hogy a mag valószínűleg tartalmaz egyéb olyan anyagokat is, amelyek közrejátszanak az erősebb pszichoaktív tulajdonságok kialakulásában.

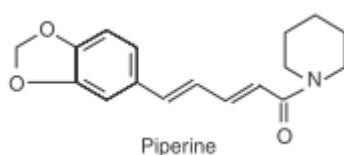


43. ábra A myristicin szerkezeti képlete

A Piperine (44. ábra) a fekete bors (*Piper nigrum*) alkaloidja. A mag kb. 10% mennyiségben tartalmazza. Ez okozza a fűszer csípősségét. A *Piper cubeba* bogyó kivonata is tartalmazza.

Ennek a növénynek a kivonatát adják a dohányhoz keverve, hogy csökkentsék a torok irritációját, s keverik szopogatószerekhez is.

A piperine rákot okozó hatása nem teljesen tisztázott. Bőrteszteken alkalmazva rákkeltő hatásának bizonyult egér kísérletekben, orális adagolás azonban hatástalan maradt. *In vitro* tesztekben a mutagén hatás nem bizonyítható, bizonyos körülmények között azonban átalakulhat potenciális karcinogén közttermékké. Nitrit jelenlétében például a piperine átalakul erősen mutagén hatású nitrozamin közttermékké *in vitro*, amely potenciális karcinogén anyag. A piperine szintén gátolja a CYP 2E1 enzimet, és specifikusan hat a CYP 1A és 2B-re is.

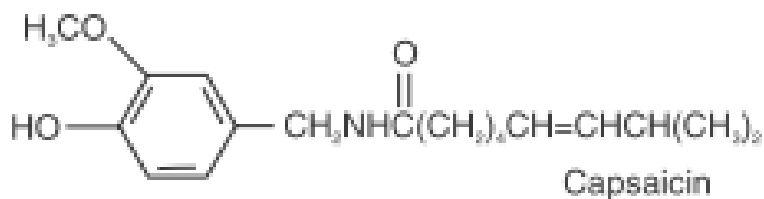


44. ábra A piperin szerkezeti képlete

A capsaicin (45. ábra) extrém erős összetevője a chilipaprikának. Mivel meglehetősen erős irritáló hatása van a szemben és a nyálkahártyán, a postások előszeretettel alkalmazzák a capsaicin oldatot spray-ben kutyák távoltartására. Capsaicin tartalmú krémek (0.025%) gyakran használatosak fájdalomcsillapító szerként. Habár fájdalomcsillapító hatása megkérdőjelezhető, kísérletekben kimutatták, hogy a substance P nevű endogén neuropeptidnek a lokális deplécióját okozza. Ez az anyag a fájdalom impulzusok átvitelében játszik szerepet.

Néhány bizonyíték azt mutatja, hogy a capsaicin enyhén rákkeltő. Baktériumok esetében mutagénnek bizonyult Ames tesztekben (kemikáliák mutagén hatásának vizsgálatára kidolgozott leggyakrabban használt eljárás, amely Salmonella és Escherichia baktériumtörzseket alkalmaz indikátorszervezetekként) rosszindulatú emésztőrendszeri adenomát okoz egerekben, abban az esetben, ha élethosszig adták.

A capsaicin intraperitoneális adagolása az örökítőanyag megváltozását eredményezi. A CYP 2E1 a capsaicint phenoxy-gyök közttermékké alakítja, ami a DNS és a fehérjék alkileződését okozza.

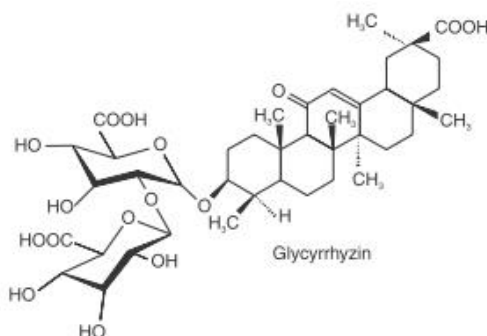


45. ábra A capsaicin szerkezeti képlete

A glycyrrhizin (46. ábra) egy saponin-szerű glikozid származék, mely az édesgyökér (*Glycyrrhiza glabra*) száraz gyökeréből vonható ki. A népi gyógyászatban az egyik legrégebben használt köptetőszer. Gyakran használták ízesítő szerként, de ma is használatos a gyógyszerek keserű ízének elfedésére. Gyulladáscsökkentő szerként is ismeretes.

Ékirásos táblák tanúsága szerint az édesgyökeret már a sumérok is használták gyógyászati célokra i.e. 4000.-ben, és Tutanhamon sírjában is találtak egy darabot az édesgyökérből.

Az édesgyökérnek sok jó tulajdonsága mellett van egy kellemetlen hatása is, magas vérnyomást okoz. A hatás a 11-béta- hydroxysteroid dehydrogenase enzim gátlása útján valósul meg. Ez az enzim protektív modulátor szerepet tölt be bizonyos mineralokortikoid receptorban gazdag szövetben - különösen a vesében, a vastagbélben, nyálmirigyben - ahol is a receptorok számára agonistaként szereplő glukokortikoidokat pl. a cortisolt átlalkítja 11-keto származékká (pl. cortizonná), ami a receptor számára már nem agonista. Abban az esetben, ha a dehydrogenase enzim gátlódik, a glukokortikoid szint megemelkedik, ami a nátriumion erős visszatartását okozza. A folyamat hypokalémiához, majd magas vérnyomáshoz vezet. Ezért szívproblémával küszködőknek tartózkodniuk kell az édesgyökér fogyasztásától. Napi 100-200 g elfogyasztása folyamatosan egyre emelkedő mineralokortikoid aktivitást eredményez.

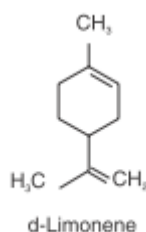


46. ábra A glycyrrhizin szerkezeti képlete

A d-limonine (47. ábra) a citrusolaj fő összetevője. Kisebb mennyiségben előfordul más gyümölcsökben és zöldségfélében is. A fő d-limonine forrás a citrom, a grapefruit és a

narancs. A citrusfélék héjában található olaj 95%-ban tartalmaz d-limonine-t. Felhasználása sokrétű. Ízesítőszer (jégkrém, fagylalt, üdítőitalok, pékáruk, rágógumik, pudingok), illatszerek, szappanok összetevői, zsírtalanító folyadékok alkotóeleme, rovarirtó szerek hatóanyaga. Állatkísérletek tanúsága szerint a d-limonine nephrotoxikus hím patkányok esetében. Ennek oka az, hogy a d-limonine specifikusan, de reverzibilisen kötődik az $\alpha_2\mu$ -globulinhoz. Ez az anyag a fő nagy molekulású protein, ami a proximális tubulusban termelődik, és a vizeletbe ürül hím állatok esetében. A nőstény patkányok jóval kisebb mennyiségben választják el az $\alpha_2\mu$ -globulint. Természetesen azok a hím állatok, amelyek nem választják ki ezt a globulint (NBR strain), nem mutatják a nephrotoxicitás jeleit d-limonine kezelés után.

Bizonyos állatkísérletek alapján a d-limonine orális adminisztrációja vesetumort okoz hím patkányokban, egerekben viszont nem. A kísérletek azt mutatják, hogy a d-limonine karcinogén hatása teljesen faj- és nemspecifikus, tekintettel az $\alpha_2\mu$ -globulin-hoz való kötődése miatt. Mivel az ember nem választja el az $\alpha_2\mu$ -globulint, nem bizonyított, hogy emberre veszélyes lenne. Vannak olyan tanulmányok is, amelyek szerint a d-limonine kemoprotektív tulajdonságú.



47. ábra A d-limonin szerkezeti képlete

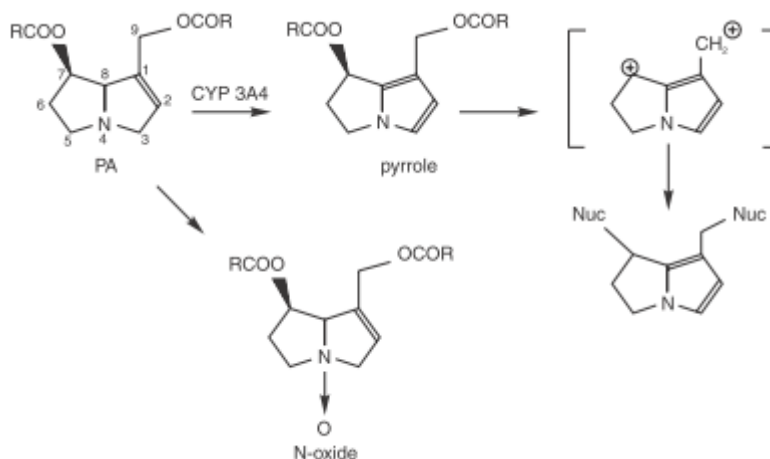
Pyrrolizidine alkaloidok

A pyrrolizidin alkaloidák (PA) a virágos növények több mint 200 fajában megtalálhatóak, pl. az aggófűvekben (Senecio), Crotalaria, ebnyelvűfűben (Cynaglossum). Sokszor igen nagy koncentrációban fordulnak elő a növényekben, a száraz súly 5%-át is elérheti ez a mennyiség. A pyrrolizidine alkaloidák nagy veszélyt jelentenek azokra, akik gyakran és rendszeresen fogyasztanak ún. "természetes gyógyteákat", vagy a népi gyógyászatban alkalmazott gyógyfőzeteket. Azokat is veszély fenyegeti, akik gyakran fogyasztanak gabona alapú ételleket, mivel ezek PA szennyezettek lehetnek. A pyrrolizidine alkaloidok bizonyos csoportjainál lehetőségként merült fel, hogy rákellenes hatásúak lehetnek.

Ugyanakkor más tesztekben ezek az alkaloidok gyakran karcinogének, mutagének, teratogének és hepatotoxikusak. A pyrrolizidin alkaloidok a necine alapú vegyületek észterifikált származékai. Ilyenek pl. a retronecine, otonecine, heliotriine. A pyrrolizidin alkaloidokat a CYP 3A4 enzimsorozat aktiválja (48. ábra). A keletkező elektrofil, bifunkcionális pyrrolok kovalens kötéseket hoznak létre a DNS és fehérje molekulákkal. A keletkező köztitermékek elektrofil karbónium ionokat képeznek a 7. és a 9. szénatomnál, amik aztán keresztkötéseket hoznak létre a nukleofil sejtalkotó molekulákkal.

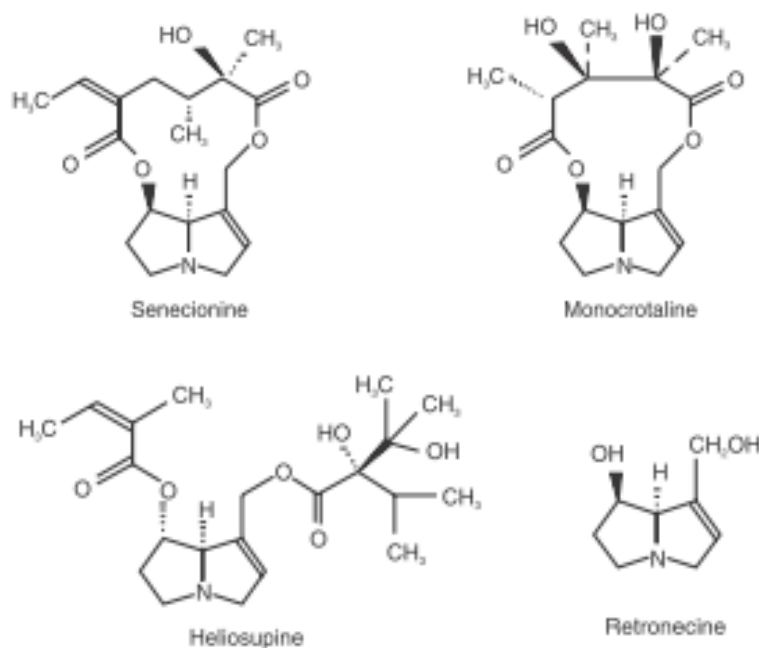
A cytochrom P450 szintén hatással van a pyrrolizidin alkaloidákra, de a keletkező N-oxid termékek sokkal kevésbé toxikusak, könnyebben kiválasztódnak és nem kerülnek kapcsolatba a sejtalkotó molekulákkal.

Ennek értelmében azok az állatok, amelyek képesek a pyrrolizidin alkaloidok N-oxid irányú metabolizálására (pl. birkák), kevésbé érzékenyek a PA vegyületek toxikus hatásaira. Azok az állatok viszont sokkal érzékenyebbek a PA vegyületekre, ahol a lebontás a pyrrol felé tolódik el (p. patkány, ló).



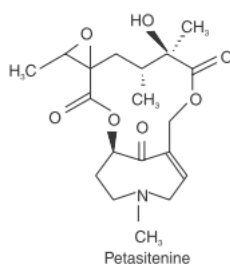
48. ábra N-oxidok és elektrofil pyrrolok keletkezésének útja pyrrolizidin alkaloidokból

A PA vegyületek citotoxikus és antimitotikus károsító hatásának kulcsmozzanata a DNS keresztkötések kialakítása. A pyrrolizidin alkaloidok mind a DNS szálak között, mind a DNS-fehérje között keresztkötéseket képez, nagyjából azonos mennyiségben *in vitro*. A különböző PA molekulák keresztkötést létesítő tulajdonsága nem egyforma. A senecionine sokkal potensebb keresztkötést létrehozó, mint a monocrotaline, ami viszont sokkal potensebb, mint a nyíltabb láncú heliosupine. A legkisebb keresztkötő tulajdonsággal rendelkező PA molekula a necine és a retronecine (49. ábra). Kísérletek kimutatták, hogy az aktin szerepet játszik a PAk által kiváltott keresztkötések kialakításában.



49. ábra Pyrrolizidin alkaloidok szerkezeti képlete

A petasitenine (50. ábra) a vörös keserűlapu (*Petasites japonicus*) alkaloidja. Gyógynövényként köptetőként és köhögés csillapítóként használják a népi gyógyászatban, elsősorban a növény szárát. Patkányokban a növény szárított szára hepatokarcinogén tulajdonságú. A tisztított petasitenine (50. ábra) szintén karcinogén patkányban és mutagén baktériumokban.



50. ábra A petasitenine szerkezeti képlete

A martilapu (*Tussilago farfara*) évszázadok óta alkalmazott gyógynövény Európában és Ázsiában is bronchitis kezelésére és köhögés csillapítására. A latin *Tussilago* nevet még a rómaiak adták a növénynek, jelentése köhögést csillapító. Alkaloidja a senkirkine kb. 150 ppm koncentrációban, és hasonló mennyiségben tartalmazza a szintén igen toxikus és karcinogén senecionine alkaloidot is. Mind a szárított növény, mind a tisztított alkaloid májtumort okoz patkányban és mutagénné bizonyult baktériumokban.

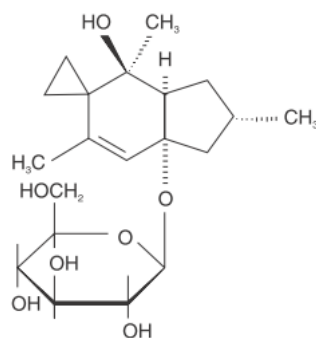
A Pak okozta humán intoxikáció nem ismeretlen az orvosi irodalomban. Igen gyakori a megbetegedés Jamaicában, Indiában és Afrika egyes részein. A leggyakoribb betegségek a májchirrozis, vénaszűkület és a májrák, mely közvetlen kapcsolatba hozható PA tartalmú növények fogyasztásával. Észak Amerikában különösen veszélyeztetett a spanyol ajkú lakosság valamint az őslakosok, hiszen tradicionálisan széleskörűen használnak gyógynövényeket. Sokszor azonban hiányzik a növények kellő ismerete, de leggyakrabban az orvosi ellátás hiányossága a legnagyobb probléma.

Az egyik leggyakrabban használt gyógynövény a fekete nadálytő (*Symphytum officinale*). Már az ókori görögök és a rómaiak is használták a leveleit és a gyökerét teák készítéséhez, külső és belső sérülések kezelésére, bőrbetegségek gyógyítására, légzési betegségek orvoslására. Számos vegetáriánus recept alkalmazza szuflék, saláták és kenyerek készítéséhez. A nadálytő levele és gyökere 0.3%-ban tartalmaz pyrrolizidine alkaloidákat, nevezetesen intermedine-t, lycopsemine-t, symphytine-t. A szárított levél és gyökér kivonat májrákot okoz patkányban. A tisztított alkaloidok szintén karcinogének és mutagének. Az orvosi szakirodalomban számos eset található fekete nadálytő okozta mérgezésről. Éppen ezért bizonyos országok korlátozzák a fekete nadálytőhöz való hozzájutást, vagy egyenesen megtiltották az árusítását (Ausztrália, Kanada, Nagy-Britannia, Németország).

Páfrányokban előforduló alkaloidák

A saspáfrány (*Pteridium aquilinum*) előszeretettel használt növény saláták készítésére, vagy zöldséggént Új-Zélandon, Ausztráliában, Kanadában az Egyesült Államokban és Japánban. Juhok és szarvasmarhák takarmányként is felhasználják. Az első mérgezéses tüneteket is állatorvosok fedezték fel, mikor súlyos betegségeket tapasztaltak a legelő állatoknál. Főleg hólyag- és csontrák, leukémia, thrombocytopenia, vérzéses megbetegedések fordultak elő. Patkányokban hólyag-, tüdő-, vékonybél rákot okoz. Ha teheneket tápláltak páfránnyal, a tejük szintén karcinogénnek bizonyult patkányok számára, ami azt mutatta, hogy akár emberekre is veszélyes lehet. Japánban a megszaporodó nyelőcsőrák előfordulást kapcsolatba hozzák a páfrányfogyasztással.

A növény fő alkaloidja egy norsesqiterpenoid glukozyd származék, a ptaquiloside, ami meglehetősen nagy koncentrációban, 1.3 %-ban található a szárított növényben (51. ábra). A DNS alkilálódását okozza. Ezen kívül a flavonoidok csoportjába tartozó, szintén mutagén és karcinogén kaempferol és quercetin is megtalálható a növényben. Toxikus tannin is kimutatható.



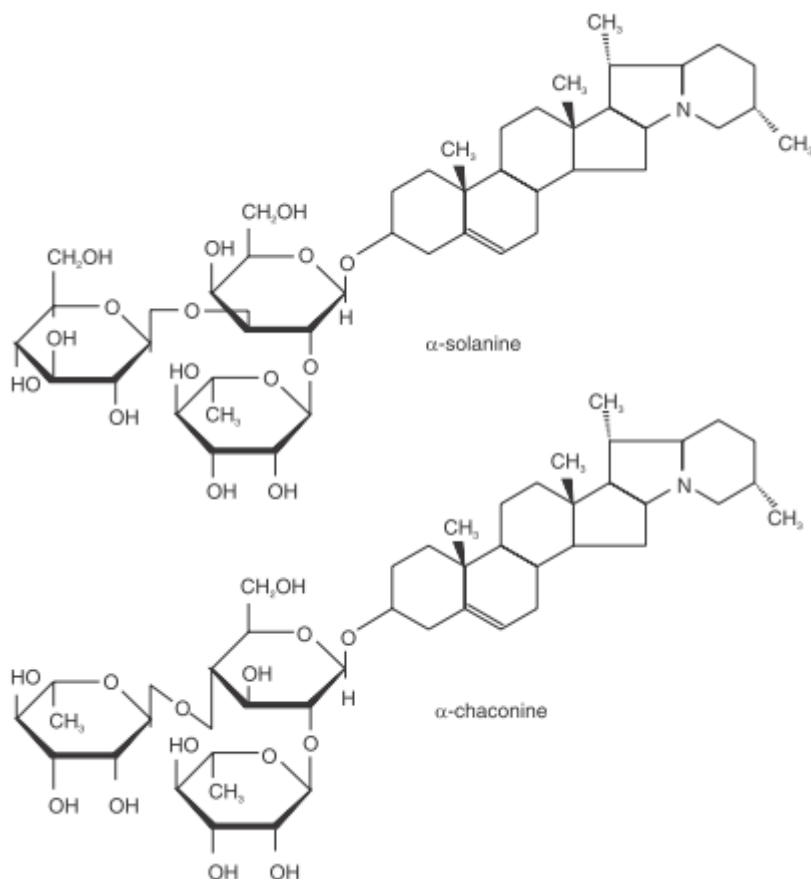
Ptaquiloside

51. ábra A ptaquiloside szerkezeti képlete

Acetilcholinészteráz inhibitorok a burgonyában

A burgonya (*Solanum tuberosum*) az egész világon elterjedt és alkalmazott táplálék. Két legfontosabb glikoalkaloidja az alfa-solanine és az alfa-chaconine. A sérült burgonyában, ha fény (zöld) éri, vagy ha csírázik az alkaloid koncentráció elérheti a 110 ppm-et. A physostigminhez hasonlóan mind a solanine, mind a chaconine erős gátlószere az acetilcholinészteráznak. A legnagyobb koncentrációban a növény zöld részeiben található. Az egészséges burgonyában ezek a toxinok elhanyagolható mennyiségben vannak jelen. A burgonya általi okozott mérgezés jól dokumentált és általában akkor fordul elő, ha a növény zöld részeit fogyasztják. A mérgezés tünetei: gyomor fájdalom, gyengeség, hányinger, hányás, nehézlégzés, ami tipikusan az acetilcholinészteráz gátlására utal. Kísérletek tanúsága szerint a szimptomák megjelenéséhez a chaconine jelenléte is szükséges, mivel a solanine önmagában nem váltja ki ezeket a tüneteket.

Kísérleti eredmények alapján kijelenthető, hogy a solanine és a chaconine gyengén teratogén hatású szíriai hörcsögben. A solanine egy származéka a solanidine sokkal erősebb teratogén hatással rendelkezik. A solanine és a chaconine teratogén és embriotoxikus hatása szintén szinergisztikus.



52. ábra A solanine és a chaconine szerkezeti képlete

Tanninok

A tanninok régóta ismert növényi anyagok, melyek a cserzett bőr színét is adják. A pontos kémiai besorolásuk meglehetősen nehéz, mivel polimerizálódni képes heterogén vízdoldható polifenol származékok. Általában azokat a növényi anyagokat nevezzük tanninoknak melyek vízdoldható, polifenolos komponenseket tartalmaznak, molekulasúlyuk nagyobb 500-nál, és képesek kötéseket kialakítani és/vagy proteinek precipitálni. Táplálkozási és toxikológiai szempontból a proteinekhez való kötődése fontos. A tanninok erősen kötődnek fémekhez is, pl. vashoz, rézhez, cinkhez, és így csökkenti ezek felszívódási képességét a tápcsatornában. A tanninok két nagy csoportra oszthatók: a proanthocyanidinekre (kondenzált tanninok), melyek polimerizált flavonoid molekulák, illetve a hidrolizálható tanninokra, melyek a galluszsav vagy az ellágsav glükózzal vagy polifenollal észterifikált polimerei, mint pl. a catechin.

A tanninok szinte az összes növényi táplálékban előfordulnak, de legnagyobb mennyiségben a banánban, a mazsolában, spenótban, a vörösborban, saspáfrányban, a kávéban és a teában fordul elő. A tea különösen gazdag tanninokban. A zöld tea tartalma 3-4%, míg a fekete teában elérheti a 33%-ot is. A teához tejet adva a tanninok kevésbé szívódnak fel. Normál

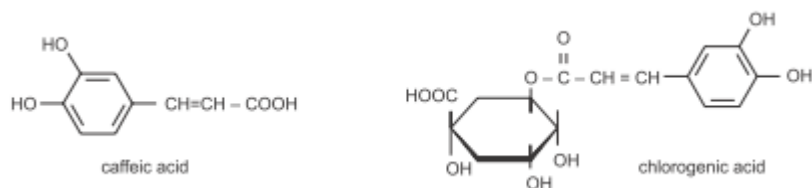
táplálkozás mellett hetente több gramm szívódik fel a szervezetben a gyümölcsökből és a zöldségfélékből. A tanninok nagy koncentrációban vannak jelen a tradicionális gyógynövény eredetű serkentő hatású italokban, mint a braziliai guarana (*Paullinia cupana*), bételdió (*Areca catechu*), kóladió (*Cola nitida*). Állatkísérletek szerint a tanninok csökkentik a súlygyarapodást és a tápanyagok felszívódását és metabolizmusát. A hatás fő biokémiai magyarázata nem csak az, hogy gátolja az étrendi fehérjelebontást, hanem inkább az emésztett és felszívódott tápanyagok metabolizmusának szisztémás gátlása következik be.

A tanninoknak májra ható karcinogén tulajdonságát mutatták ki egerekben és patkányokban egyaránt. A megrögzött bételrágóknaál (főleg Indiában, Pakisztánban, Délkelet-Ázsiában) rendkívül gyakori a szájüregi rák előfordulása, ami szoros kapcsolatot mutat a bételdió meglehetősen magas tannin koncentrációjával (10-25%), és egyéb károsító komponensek jelenlétével. A bételdió kivonata hörcsögökben rákkeltő. A Dél-Afrikában előforduló magas nyelőcsőrák megbetegedés összefüggésbe hozható a magas tannin tartalmú cirok fogyasztásával.

A kávéssav és a klorogénsav

A kávéssav és annak egy konjugált származéka a klorogénsav (53. ábra) különösen gyakori gyümölcsökben és zöldségfélékben. Az emésztés során a klorogénsav hidrolizálódik, ami kávéssavat és kinasavat eredményez. Emberben a koffeinsav metabolizálódik. Egyrészt orto-metilált származékok keletkeznek, mint pl. a ferulasav, dihidroferulasav, vanillinsav. Másrészt meta-hydroxifenil származékok jönnek létre, melyek a vizelettel kiválasztódnak. A kávéssav igen magas koncentrációban van jelen a fűszernövényekben is (1500 ppm vagy akár a felett is) pl. kakukkfű, bazsalikom, ánizs, kömény, rozmaring, tárkony, majoránna, zsálya és kapor. Zöldségfélékben: saláta, burgonya, retek, zeller. Gyümölcsökben: szőlő, padlizsán, paradicsom. A kávé igen magas koncentrációban tartalmazza a kávéssavat és a klorogénsavat, (190 mg egy csészében) de ezen kívül számos más polifenol tartalmú anyagot. A kávéssav gátolja az 5-lipoxigenázt, ami a kulcsenzim számos eicozanoid vegyület keletkezésében, mint a leukotriének és a tromboxánok. Az eicozanoidok fontos szerepet játszanak, mind az egészséges, mind a beteg szervezetben az immunrendszer szabályozásában, gyulladásos folyamatokban, trombocita aktiválódásban és aggregációban, asztmában. Táplálékhoz keverve nagy dózisban (2%) a kávéssav karcinogén hatású a gyomorra mindkét nemre patkányban és egerben egyaránt. Vese tubuláris sejt hiperpláziát tapasztaltak hím patkányokban és nőstény egerekben, és alveoláris II típusú sejt tumort okozott hím egerekben. Kávéssav orális adagolása

fokozhatja (vagy gátolhatja) más ismert karcinogén vegyület hatását. A klorogénsav mutagénnek bizonyult baktériumok esteében, karcinogén hatását még nem tesztelték.

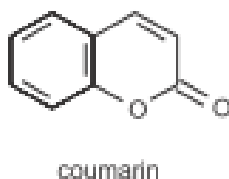


53. ábra A kávéssav és a klorogénsav szerkezeti képlete

A kumarin és a psoralen

A kumarin (54. ábra) széleskörűen elterjedt pl. a káposztákban, a retekben, spenótban és az olyan tradicionális ízesítő növényekben, mint a levendula vagy a szagos müge (*Asperula odorata*). Ez utóbbi növény esszenciális pl. a Németországban a tavasz eljövételének tiszteletére készített május borban is. A kumarin megtalálható számos tonkababból (*Dypteris odorata*) készített gyógyteában, az édes lóhere (*Melilotus albus*) kivonatában. A kumarin elnevezés a tonkabab Karib-szigeteki coumarou nevéből származik. A kumarin hosszú ideig élelmiszer adalékanyag volt, míg be nem bizonyosodott májkárosító hatása. Gyógyszerként azonban széleskörűen használatos, mint antikoaguláns, és véralvadást gátló ágens. Kísérletek igazolták, hogy epevezeték rákot okozó patkányokban.

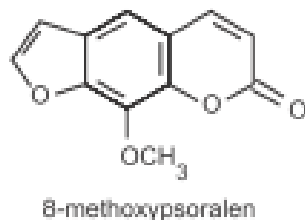
Érdekességgé megemlíthető, hogy 2014 tavaszán a lakosság széles köre értesülhetett arról, hogy új, meglehetősen veszélyes invazív növény jelent meg Magyarországon. A kaukázusi medvetalp (*Heracleum mantegazzianum*), mely a zellerflékben jellemző furanokumarinokat tartalmaz.



54. ábra A kumarin szerkezeti képlete

A psoralenok fototoxikus furanokumarin származékok. Megtalálható az ernaős virágzatúakban (paszternák, zeller), a rutafélékben (bergamot, zöldcitrom v. lime, szegfűszeg), eperfafélékben (füge) is. A zellerben 100 ppm mennyiségben, míg a paszternákban 40 ppm mennyiségben fordul elő. A psoralenok fény hatására aktiválódnak, ekkor mutagén hatásúak. Ennek oka, hogy keresztkötéseket hoznak létre a DNS szálai között

illetve a fehérjeláncokban. Ennek a csoportnak számos tagja karcinogén hatású, pl. a 5-metoxypsoralen, a 8-metoxypsoralen (más néven methoxalen, xanthotoxin) (55. ábra). A psoriasis kezelésekor a 8-metoxypsoralent alkalmazzák UV-A besugárzással kombinálva. A kezelés hatására azonban előfordulhat rosszindulatú melanoma kialakulása. A methoxalen a p53 tumor supressor gén mutációját okozza.



58. ábra A 8-metoxipsoralén szerkezeti képlete

Különféle flavonoidok: Quercetin, Ellágsav, Kaempferol és Rutin

Ez a kémiai vegyületcsoport számos növényi eredetű táplálékban előfordul, beleértve a gyümölcsöket, gyümölcsleveket, zöldségfélét, a hajdinát, teát, kólát vörösbort, kaprot, szójababot. A flavonoidokból a napi szükséglet kb. 1g. Egyikről sem bizonyítható, hogy karcinogén hatású, de a quercetin és a kaempferol mutagén hatású. A rutin önmagában nem mutagén, de a metabolizmusa során bélbaktériumok hatására quercetin keletkezik belőle. A quercetinnek antikarcinogén hatása is ismert.

Természetes chemopreventív anyagok növényekben

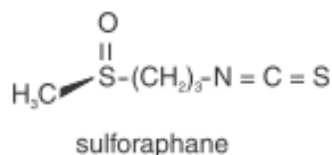
Bevezetés

A rákkutatók már régen felfedezték, hogy ha gyümölcsben és zöldségfélében gazdag diétát alkalmaznak, csökkenthető a rák súlyossága, megakadályozhatja bizonyos rák fajták kialakulást, vagy időben kitolják a rák megjelenésének idejét. Több mint kétszáz kísérlet történt, ami a gyümölcs és zöldségbevitel valamint a súlyos rák megjelenésének kapcsolatát vizsgálta. 156 esetből 128 esetben a gyümölcs és zöldségfogyasztás csökkentette a rák kockázatát. A gyümölcsfogyasztás statisztikailag protektívnek bizonyult (29 esetből 28-ban) nyelőcsőrák, szájüregi rák és gégerák esetében, és majdnem ilyen hatásosnak bizonyult (25 esetből 24-ben) tüdőrák esetében is. Éppen ezért az amerikai National Cancer Institute napi ötszöri gyümölcs- és zöldségfogyasztást javasol.

Az antikarcinogén hatással bíró növényi vegyületek azonosítása nehézkes, de ma már számos ilyen molekula ismert. Összefoglaló néven chemopreventív anyagoknak nevezzük őket. Önmagukban egyik sem minősül rákellenes gyógyszernek vagy antidotumnak, de valamilyen módon mégis segítenek a rák leküzdésében. A rák egy összetett, többlépcsős folyamat, sokrétű biokémiai és molekuláris folyamat összessége, amely ha ellenőrizetlen marad, rosszindulatú celluláris folyamatokat eredményez. Habár a chemopreventív szerek pontos hatásmechanizmusa nem ismert, az azonban bizonyított, a rák kialakulásának számos pontján képesek befolyásolni a betegség lefolyását. Bizonyos kísérleti körülmények között a rákot okozó anyagokkal (pl. aflatonin B1, vagy benzo(a)pyrének) egyidejűleg, előkezelésben, vagy utókezelésben adagolva a chemopreventív szereket azt tapasztalták, hogy a kísérleti állatoknál csökkent a rák előfordulásának gyakorisága, növekedett a tumor kialakulásáig eltelt idő, vagy csökkent a rákos terület mérete. Paradox módon bizonyos chemopreventív szerek, mint pl. a tanninok vagy az isothiocyánátok toxikusnak bizonyultak. A legtöbb chemoprotektív szer igen kis mennyiségben van jelen a szervezetben és nem minősül tápanyagnak, de vannak olyanok - mint pl az A-vitamin, az E- és C-vitamin, amelyek tápanyagként szerepelnek.

Isothiocyánátok

Mint korábban említettük, golyvaképző anyagként is számon tartják, de rákellenes szerként is említik. Az isothiocyánátok egyik jellemző chemoprotektív anyaga a nemrég felfedezett sulphoraphane (59. ábra), mely a brokkoliban és egyéb keresztesvirágúban fordul elő. A detoxifikáló glutathion S-transferase és a quinone reductase enzimek indukáló anyagaként szerepel.



59. ábra A sulforaphane szerkezeti képlete

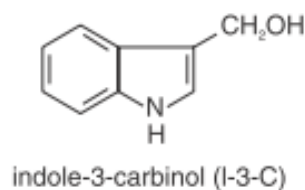
A sulforaphane egy monofunkcionális enzim, hiszen anélkül képes indukálni a Phase II enzimrendszert, hogy aktiválná a CYP 1A enzimeket.

A Phenethylisothiocyanát (PEITC) és a Benzyl isothiocyanát (BITC) ígéretes hatóanyagoknak bizonyultak, mivel állatkísérletekben gátolniuk sikerült számos tumorfajtát. Ez a két hatóanyag megtalálható a káposztában, a kelbimbóban, brokkoliban és a karfiolban. Patkány kísérletekben különösen hatékonynak bizonyult a tüdőkarcinóma esetén.

Indol 3-carbinol

Az indol 3-carbinol (1-3-C) egy nagyon ígéretes chemopreventív szer (60. ábra). Szintén megtalálható a keresztesvirágúakban. Karcinogenezist gátló hatását kimutatták patkányban és szivárványos pisztrángban is. Az 1-3-C -ből számos bioaktív komponens keletkezik savas környezetben, a gyomorban. A 3,3'-diindolylmethán *in vivo* keletkező komponens, mely nemkompetitív gátlószere a patkány és humán CYP 1A1, a humán CYP 1A2 és a patkány CYP 2B1 enzimeknek. Az indol 3-carbinol és egy savas származéka gátolni tudja az aflatoxin B1 (AFB1) indukálta mutagenézist *Salmonella triphymurium* tenyészetben *in vitro*, azáltal hogy "eltakarítja" az elektrofil AFB1-8-9 -epoxidot.

Egy másik *in vivo* származék azonban, a [3,2-b] carbazol (ICZ) egy arylhydrocarbon (Ah) receptor agonista és CYP 1A1 indukáló szer, melynek hatékonysága megegyezik a 2,3,7,8-tetrachloridbenzodioxin (TCDD) hatékonyságával. Tehát a I-C-3 és származékai egyrészt gátolják a májkarcinóma kialakulását pisztrángban és patkányban, ha előkezelésben vagy egyidejűleg adják az aflatoxin B1-gyel, és serkentik a karcinogenezist, ha az AFB1 indukciót követően folyamatosan adagolják. Ez a kísérlet is bizonyítja, milyen körültekintően kell eljárni mielőtt a humán gyógyászatban is kipróbálásra kerülne egy chemopreventívnek gondolt szer használata.



60. ábra Az indol-3-carbinole szerkezeti képlete

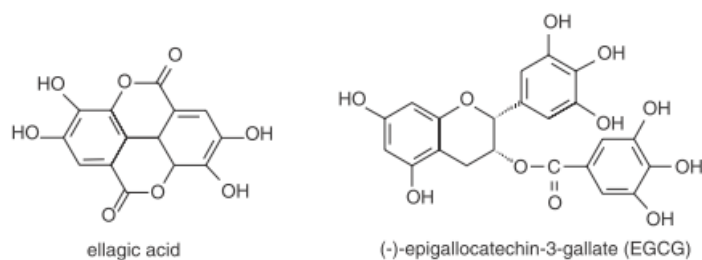
Polyphenolok

Számos táplálék gazdag forrása a chemopreventív polyphenoloknak, melyek a növényi tanninok közé tartoznak. Az eper, a földi szeder, az áfonya a dió, a hikori dió különösen gazdag az ellágsavban (61. ábra). Számos tanulmány bizonyította széleskörű gátló hatását különböző tumorok esetében, pl. B(a)P indukálta tüdő és bőr rák esetében egérben.

A tea különösen gazdag chemopreventív polyphenolokban. A tea jelentőségét az adja, hogy a víz után a tea a leggyakrabban fogyasztott folyadék a földön. Habár bizonyos tumorféleségek ha nem is teljesen bizonyított formában, de összefüggésbe hozhatóak a túlzott tea fogyasztással, a teát és a tea összetevőit chemopreventív szerként tartjuk nyilván. A nyelőcsőrák előfordulásának csökkenése esetében a zöld tea fogyasztása bizonyítottan tűnik. A chemopreventív tulajdonságban számos polyphenol szerepet játszik, melyek aránya a zöld teában jóval nagyobb, mint a fekete teában. A különbség a két teafajta készítése közötti különbséggel magyarázható.

A fő polyphenol összetevő a zöld teában az epicatechin csoport, mely az össz polyphenol tartalom 40%-át adja. Fő fajtái a következők: epicatechin (EC), az epicatechin-3-gallate (ECG), epigallocatechin (EGC) és a epigallocatechin-3 gallate (EGCG). Egy csésze (200 ml) zöld teában 142 mg EGCG, 65 mg EGC és 17 mg EC található, a körülbelül 76 mg koffein mellett. A fekete tea jóval kisebb mennyiségben tartalmazza ezeket az összetevőket, mivel a tea készítése során epicatechin polimerekké (thearubigin, theaflavin) alakul. A zöld tea vizes kivonata gátolja számos heterociklikus amin mutagén aktivitását, továbbá redukálja számos szubsztrát CYP által szabályozott metabolizmusát. Ez azt bizonyítja, hogy a zöld tea chemoprotektív tulajdonsága a karcinogenezist aktiváló enzimek gátlásán keresztül valósul meg.

A zöld és a fekete tea egyaránt csökkentette a 2-amino-3-metylimidazol [4,5-f]pyridine (IQ) indukált kóros vastagbél krypták megjelenését patkányban.

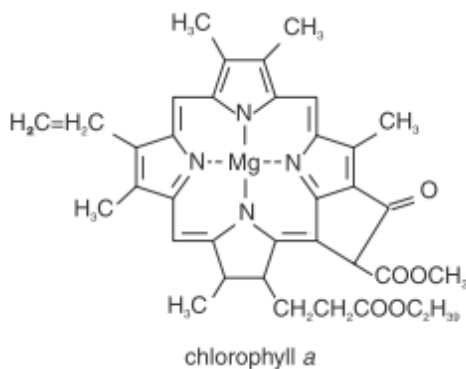


61. ábra Az ellágsav és az epigallocatechin-3 gallate (EGCG) szerkezeti képlete

Egyéb chemopreventív vegyületek

A klorofill (62. ábra) és a vízdoldható sói (klorofillinek) mindenütt megtalálható pigmentjei a zöld és leveles gyümölcsöknek és zöldségeknek. A klorofillin (CHL) réz/nátrium sóját gyakran alkalmazzák emberek esetében a testszag, széklet vagy vizeletszag csökkentésére. A kezelésnek nincs ismert mellékhatása.

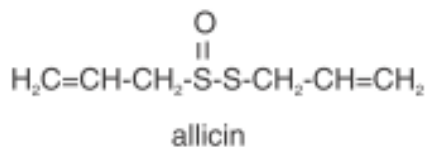
A klorofillinek *in vitro* gátolják az aflatoxin B1 kiváltotta mutagenézist *Salmonella* tenyészetben, ezen kívül gátolta egyéb prokarcinogén vegyület pl. dibenzol[a,l]pyrene (DBP), 7-,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) karcinogén hatását.



62. ábra A klorofill A szerkezeti képlete

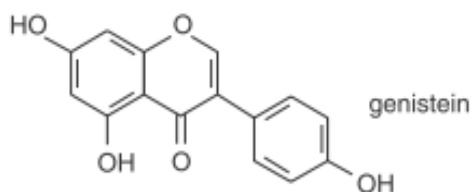
A hagymás növények, mint a fokhagyma, vöröshagyma, póréhagyma, mogyoróhagyma bizonyos allylsulfur származékokat tartalmaznak, pl. a diallyl-sulfid. Kísérletek tanúsága szerint detoxifikáló enzimeket serkent, mint amilyen a GST. Az S-allylcystein szintén serkenti a GST-t, ezen kívül erősen gátolja a DMH-val indukált kóros krypták kialakulását a vastagbélben, de csak akkor, ha az iniciációs fázisban adagolták, ami azt bizonyítja, hogy a vegyület detoxifikáló promóterként funkcionál.

Allicin (63. ábra) szintén a fokhagymában található és széleskörű antimikrobiális és antikarcinogén hatással rendelkezik.



63. ábra Az allicin szerkezeti képlete

A szójababban található isoflavon vegyület a genistein (64. ábra). Gátolja az angiogenezist. Mivel az új erek kialakulása rendkívül fontos a tumor növekedése szempontjából, a genistein megakadályozza a tumor növekedését.



64. ábra A genistein szerkezeti képlete

Konklúzió

Mint láthattuk, a növényi eredetű táplálék számtalan természetben előforduló összetevőt tartalmaz, mely lehet toxikus és/vagy karcinogén az állatok és az ember esetében. Mivel technikailag megoldhatatlan, hogy teljesen megóvjuk a szervezetünket a növényi eredetű toxinoktól, a legjobb módszer, hogy minimalizáljuk a rizikót, mely a szervezetünket fenyegeti. Ezt úgy érhetjük el, ha változatosan, sokféle gyümölcsöt és zöldségféléket fogyasztunk, és kerüljük azt, hogy egy-egy gyümölcs vagy zöldség túl gyakran szerepeljen étrendünkben.

Az élelmiszerek gyártása során keletkező toxikus anyagok

A különböző élelmiszer készítési technikák már igen régóta használatosak az emberiség történetében. A sütés és szárítás pl. a tojás esetében már a kőkorszakban (i.e. 15000-ben) is ismert volt. A füstölés technikáját alkalmazták a tejtermékek és a borok tartósítására az új kőkorszakban (i. e. 9000), a rizs és a hagyma fermentációs kezelését pedig már a bronzkorban is ismerték (i. e. 3500). Az ízesítőszer megjelenése a vaskorra tehető (i. e. 1500). A rómaiak i.e. 600-tól már különböző érlelési technikákat is alkalmaztak.

Az újkor technikái már lehetővé teszik az élelmiszerek eltartásának extrém hosszú ideig (akár több év) történő megvalósítását is. Csak néhány módszer a teljesség igénye nélkül: párolás, gőzölés, füstölés, sterilizálás, pasztörizálás, besugárzás, pácolás, fagyasztás, konzerválás. Az élelmiszerkészítés egyik fontos területe a háztartásban alkalmazott főzési technológiák fejlődése. Ilyen pl. a különböző sütési technológiák alkalmazása, a pirítás, roston sütés, pékáruk sütése, gőzölés, forralás. Mindezek a módszerek hozzájárulnak ahhoz, hogy az élelmiszerek tartósak legyenek, ízük sokáig megmaradjon, állaguk a huzamosabb tárolás alatt se romoljon meg. A főzési eljárások változatossága hozzájárul a táplálékok könnyebb emésztéséhez is. Sok esetben toxikus anyagok, baktériumok elpusztításában, enzim-inhibitorok deaktiválásában is szerepet játszanak.

A fejlett országokban az élelmiszergyártás, élelmiszer készítés nemzetközi szervezetek szigorú előírásai, szabványai mellett működhetnek, s különös figyelmet kell szentelni a tisztasági és biztonsági előírásokra. A feldolgozási folyamatok alatt kémiai változások következhetnek be az élelmiszer összetevőiben: a fehérjék, szénhidrátok, zsírok, vitaminok a magas hőkezelési eljárások során megváltozhatnak, ami az élelmiszer tápanyagtartalmának a megváltozásával járhatnak, bizonyos esetekben toxikus termékek megjelenéséhez vezethetnek. Pl. policiklikus aromás szénhidrogének (PAH), aminosav és protein pirolizátumok, vagy N-nitrózamin származékok keletkezhetnek. A számtalan reakció közül különös figyelmet kell szentelni a Maillard-reakció során keletkező toxikus anyagoknak.

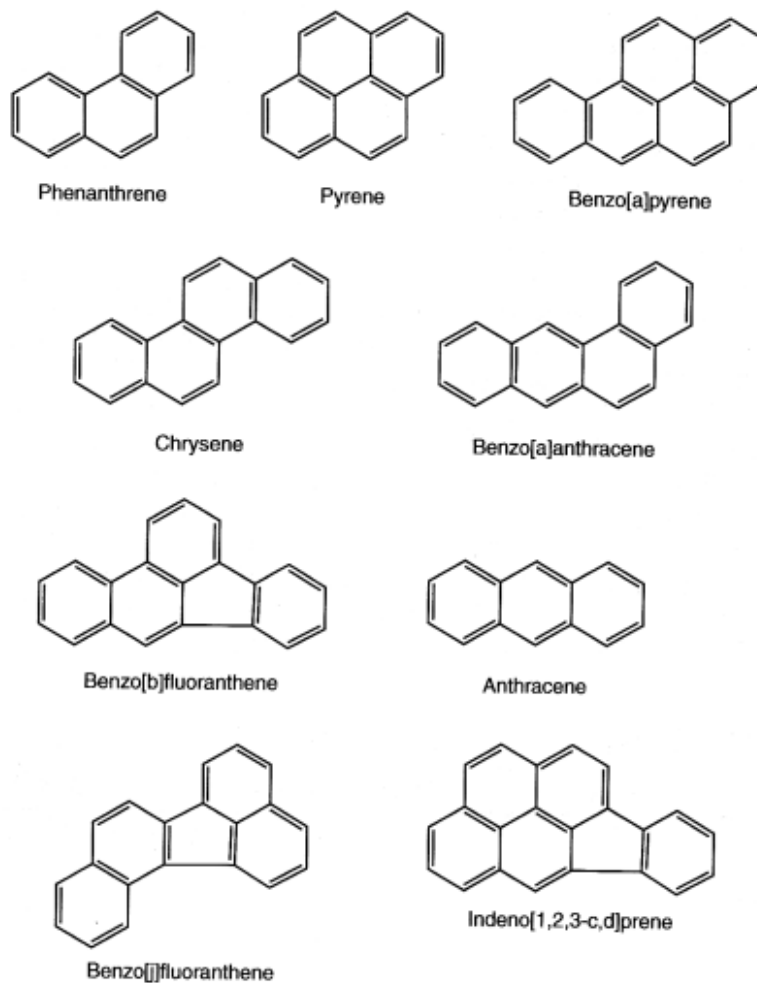
A feldolgozás során véletlenszerűen idegen szennyező anyagok kerülhetnek az élelmiszer összetevőkhöz. Habár a legtöbb modern gyár mindent megtesz a szennyezőanyag elkerülése érdekében, a teljes kiküszöbölésük természetesen megvalósíthatatlan. Számos véletlenszerű szennyeződésről beszámoltak hírforrások. Az egyik legismertebb eset 1955-ben történt Japánban. A tejgyártásban neutralizáló szerként használatos nátrium-foszfát nátrium-

arzenáttal kontaminálódott, ami a szárítási műveletben felhasználásra került. Így a végső felhasználásra kerülő tejben 10-50 ppm mennyiségben arzén-szennyeződés volt kimutatható.

Közkeletű félreértés, hogy az élelmiszerek gyártása során alkalmazott gamma-besugárzás radioaktív anyagok keletkezéséhez vezet. Valójában a besugárzás hatására keletkező elektromágneses energia kellően mélyre képes penetrálni az anyagban ahhoz, hogy a mikroorganizmusok széles spektrumát elpusztítsa, de ez az energia nem elegendő ahhoz, hogy radioaktív tulajdonságú anyagok képződhessenek. Van azonban néhány bizonytalanság is a besugárzások használatával kapcsolatban. Az alkalmazott energia kellően nagy ahhoz, hogy szabadgyökök keletkezzenek, amiből ezután toxikus melléktermékek jöhetnek létre.

Policiklikus aromás szénhidrogének (PAHs)

A policiklikus aromás szénhidrogének széleskörűen elterjedtek mindennapi környezetünkben, hiszen megtalálhatóak a vízben, talajban, porban, a cigarettafüstben, az autóabroncsokban, a gázolajban, a pörkölt kávéban, a sült kenyérfélékben, a túlsütött húsokban stb. A leggyakoribb policiklikus aromás szénhidrogének a következő ábrán láthatók:



65. ábra Policiklikus aromás szénhidrogének

Ezen vegyületek karcinogén hatását már több mint 200 éve leírták. Percival Pott, angol fizikus volt az, aki 1775-ben kapcsolatot fedezett fel a kéményseprőknél jelentkező magas hererák és a bőrükre folyamatosan érintkező korom között. A PAH vegyületek szisztematikus kivizsgálása azonban viszonylag lassan haladt. 1932 benzo[a]pirént izoláltak kőszénkátrányból és azt találták, hogy erősen karcinogén hatású kísérleti állatokban.

Előfordulás

Az egyik legbőségesebb előfordulási forrása a PAH vegyületeknek a növényi olajok. Valószínű, hogy a magas PAH tartalom endogén úton keletkezik, a környezeti tényezők kisebb szerepet játszanak. Bizonyos PAH vegyületek viszont kimondottan környezeti hatásokra keletkeznek, mivel az ipari területektől és a nagyforgalmú utaktól távol termesztett növényekben az arányuk jóval kisebb. A margarinokban és a majonézben található PAH vegyületek a gyártásukhoz nélkülözhetetlen olajokból származik. A talajban előforduló PAH szint még az ipari területektől távol is magas koncentrációt érhet el. Még az emberi

populációtól egészen távoli helyeken is 100-200 ppm mennyiségben előfordulhat a PAH a talajban. Ez a mennyiség valószínűleg a vegetáció lebomlása során keletkezik.

A roston sütés és az élelmiszerek füstölése szintén a PAH vegyületek képződéséhez vezet. A policiklikus aromás szénhidrogének koncentrációját a füstölt élelmiszerekben a következő táblázat tartalmazza:

Élelmiszer	Benzo[a]anthracén	Benzo[a]pyrén	Benzo[e]pyrén	Flouranthén	Pyrén
marhahús	0,4	-	-	0,6	0,5
sajt				2,8	2,6
hering				3,0	2,2
száritott hering	1,7	1,0	1,2	1,8	1,8
lazac	0,5	-	0,4	3,2	2,0
tokhal	-	0,8	-	2,4	4,4
virsl	-	-	-	6,4	3,8
sonka	2,8	3,2	1,2	14,0	11,2

9. táblázat Policiklikus aromás szénhidrogének mennyisége a füstölési eljárással készített élelmiszerekben

A PAH vegyületek főleg a szénhidrátokból keletkeznek magas hő hatására, oxigénmentes környezetben.

Benzo[a]pyrén (BP)

A legismertebb karcinogén hatású PAH vegyület. Szinte minden élelmiszerfélésegekben előfordul (10. táblázat):

Élelmiszer	Koncentráció (ppb)
friss zöldég	2,85-24,5
növényi olaj	0,41-1,4
kávé	0,31-1,3
tea	3,9
főtt kolbász	12,5-18,8
füstölt kolbász	0,8
füstölt pulyka zsír	1,2
faszénen sült steak	0,8
bordasült	10,5

10. táblázat Benzo[a]pyrén tartalom, különböző élelmiszerekben

Kísérleti körülmények között 0.7 – 17 ppb koncentrációban keletkezett keményítő melegítés hatására, 370-390 valamint 650°C-on. Ezen kívül aminosavakból, zsírsavakból keletkezik szmáttevő mennyiségű Benzo[a]pyrén (11. táblázat).

PAH	Keményítő		D-glükóz		L-leucin		Sztearinsav	
	500	700	500	700	500	700	500	700
pyrén	41	965	23	1680	-	1200	0,7	18700
Flourantén	13	790	19	1200	-	320	-	6590
benzo[a]pyrén	7	179	6	345	-	58	-	4400

11. táblázat Képződött PAH mennyisége a szénhidrátok, fehérjék és zsírsavak hevítése során, 500 és 700°C-on (µg/50g)

A kenyérsütés alkalmával a kemence hőmérséklete éppen 370-390°C-os tartományba esik. A merülősütés alkalmával az olaj hőmérséklete a 400-600°C-ot is elérheti, ami szintén PAH vegyületek képződéséhez vezethet.

Toxicitás

A Benzo[a]pyrén toxikus hatásait számos állatkísérletes eredmény bizonyította. 25ppm Benzo[a]pyrén tartalmú táp fogyasztása 140 napon keresztül az egerekben leukémiát, tüdő adenomát és gyomorrákot okozott. Patkányok esetében a 10 mg Benzo[a]pyrén 3 hétig történő adagolása a bőrrák előfordulásának gyakoriságát 60%-ra emelte, ha a dózist 3 mg-ra csökkentették, az előfordulás 20%-ra csökkent. Ha 10 mg fölé emelték a dózist, a bőrrák előfordulása 100%-ra nőtt. A PAH vegyületek relatív karcinogén hatását a következő táblázat szemlélteti:

PAH	Relatív aktivitás
Benzo[a]pyrén	+++
5-metilkrizén	+++
Dibenzol[a,h]antracén	++
dibenzo[a,l]pyrén	++
Benzol[b]fluorantén	++
Benzo[a]antracén	+
Benzo[c]fenantrén	+
Krizén	+
+++ , magas; ++ , közepes; + , gyenge	

12. táblázat Jellegzetes PAH vegyületek relatív karcinogenitása

Szájon át történő kezelés során a heti 10 mg-ot meghaladó mennyiség 10 hét után gyomorrákot okozott. Ha a bevitt érték heti mennyisége nem érte el a 10 mg-ot, nem fejlődött

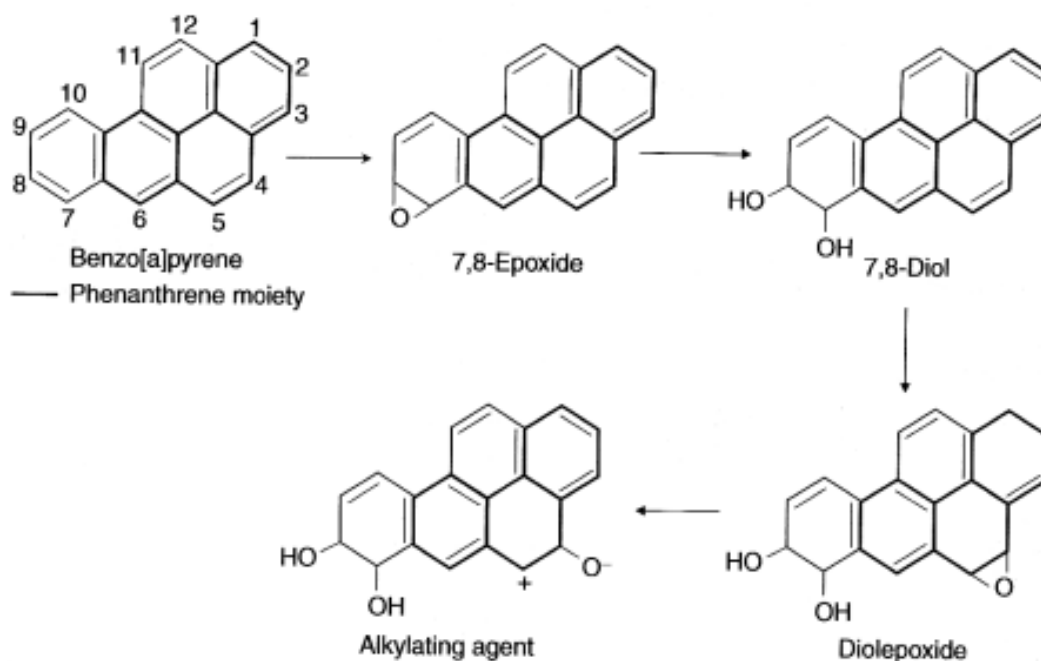
ki gyomorrák. A 100 mg-ot meghaladó heti mennyiség a rák előfordulásának esélyét 79%-ra növelte. A gyomorrák előfordulási aránya egerekben:

Orális dózis (ppm)	Kezelés időtartama (nap)	Előfordulás (%)
30	110	0
40-45	110	10
50-250	122-197	70
250	1	0
250	2-4	10
250	5-7	30-40
250	30	100

13. táblázat Gyomorrák kialakulása egerekben BP hatására

A toxicitás kifejlődése

A Benzo[a]pyrén átmegy a placentán, így a kezelés hatására az utódokban is rákos elváltozások fejlődnek ki. A toxikus hatás biokémiai elemzése kimutatta, hogy a Benzo[a]pyrén önmagában nem mutagén és nem karcinogén hatású, viszont a szervezetben karcinogén metabolitok keletkeznek a citokróm P450 által szabályozott oxidációs folyamatokban. Első lépésben a Benzo[a]pyrénből 7,8-Epoxid keletkezik, ami egy hidrációs folyamat során 7,8-Diol-lá alakul. Ez a vegyület a citokróm P450 hatására újra oxidálódik, ami az erősen mutagén és karcinogén hatású dilepoxid keletkezéséhez vezet. Ez a vegyület számos sejten belüli komponenssel reakcióba kerülhet, ami mutációt idézhet elő a sejtben. A feltételezett kémiai mechanizmus összefoglalója (66. ábra):



66. ábra Benzo[a]pyrénből keletkező alkiláló ágens feltételezett kémiai mechanizmusa

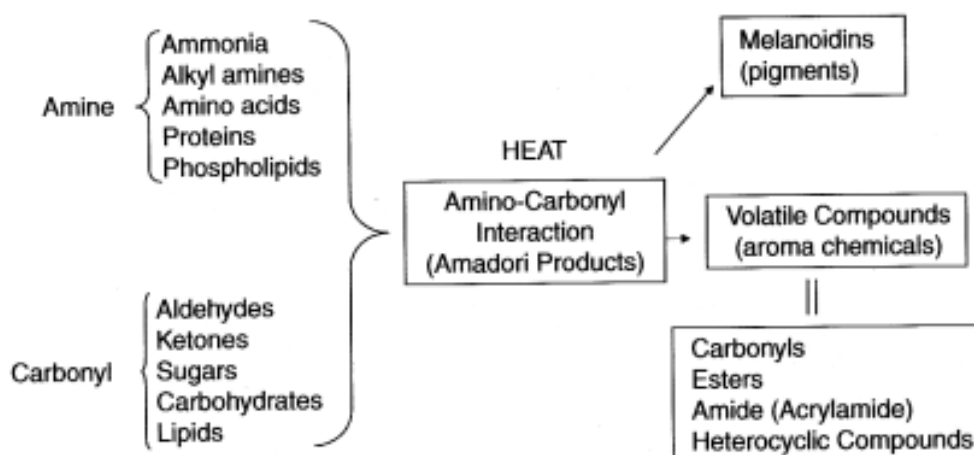
A kritikus faktor a PAH vegyületekben, amia a karcinogenitást okozza:

- a policiklikus aromás vegyületek planáris molekulák
- mindegyikben megtalálható a fenantrén-váz bizonyos szubsztituensekkel, gyakran egy újabb benzol-gyűrűvel
- a 4-es és 5-ös helyzetű szén a fenantrén-vázban szabad kötőhely más szubsztituensek számára

Maillard-reakció termékei

1912-ben egy francia vegyész, bizonyos L.C. Maillard bizonyította, hogy a sütés során keletkező barna pigmentek és polimerek keletkezése az aminosavak amino-csoportja és a cukormolekulák karbonil-csoportja közötti reakció terméke. Maillard azt is feltételezte, hogy az *in vivo* bekövetkező károsodásért az aminok és karbonilok felelősek. Később bizonyítást nyert, hogy a Maillard-reakció felelős bizonyos károsodások megjelenéséért biológiai rendszerekben.

A Maillard-reakciót enzimmentes barnulási folyamatnak is nevezik. A Maillard-reakció összefoglalója látható a 67. ábrán:



67. ábra Maillard reakció

A barna pigmenteken és polimereken kívül számos más vegyület is keletkezik. Ezek különböző biológiai tulajdonsággal rendelkezhetnek: barna szín, karakteres fűtős íz, pro- és antioxidáns tulajdonság, mutagén és karcinogén tulajdonság, vagy éppen anti-mutagén és anti-karcinogén hatás.

Az ún. Maillard-barnulási reakció modellezésére általában egyszerű cukrokat és aminosavakat használnak, melynek segítségével a mutagén hatásokat vizsgálni lehet. A következő táblázat ilyen Maillard-modelleket mutat be:

Modell Rendszer	<i>Salmonella typhimurium</i> törzsek
D-GLÜKÓZ/CISZTEAMIN	TA 100 S9 NÉLKÜL
	TA 98 S9
CYCLOTENE/NH ₃	TA 98 S9 NÉLKÜL
	TA 1538 S9 NÉLKÜL
L-RHAMNOSE/NH ₃ /H ₂ S	TA 98 S9
MALTOLE/NH ₃	TA 98 S9
	TA 100 S9
KEMÉNYÍTŐ/GLICIN	TA 98 S9
LACTOSE/CASEIN	TA 98 S9
BURGONYAKEMÉNYÍTŐ/(NH ₄) ₃ CO ₃	TA 98 S9
	TA 100 S9
DIACETIL/NH ₃	TA 98 S9
	TA 100 S9

14. táblázat Mutagén hatású anyagok keletkezése Maillard Modell Rendszerekből

Policiklikus aromás aminok (PAA)

Előfordulás

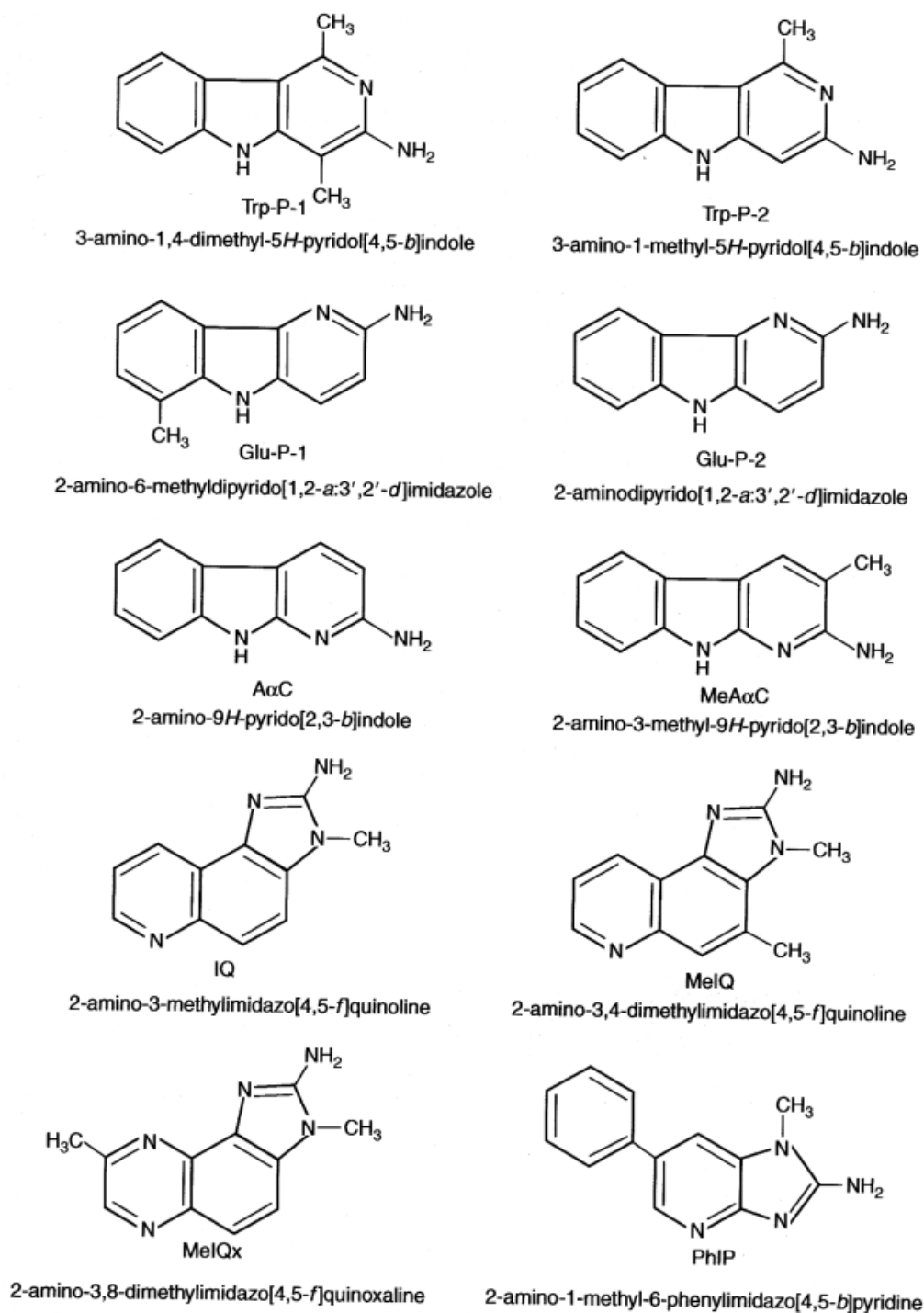
Az 1970-es években számoltak be először a különböző élelmiszerekből származó pirolizátumok mutagén hatásáról.

	Revertánsok TA98 + S9 Mix/0,1 g mintában		
Élelmiszer	250°	300°	400°
Marha		178	11400
Csirke		661	15120
Tojás (egész)		121	4750
Angolna		309	6540
Tintahal (szárított)	269	8000	4490
Tonhal	1220	24300	6200
hínár		260	3040

15. táblázat Különböző hőmérsékleten elkészített élelmiszerekből keletkező pirolizátumok mutagenitása

Bizonyos főtt, proteinben gazdag élelmiszer, mint amilyen a marhahús, csirkefélék és a tenger gyümölcsei mutagénebbnek mutatkoznak, mint egyéb élelmiszerek, különösen akkor, ha magasabb hőmérsékleten történik az elkészítésük. Ugyanakkor a forralt tej, a sajtok, bizonyos magvak és babfélék még hevítve sem mutagénak, vagy csak gyenge mutagén hatással rendelkeznek. A hamburgerről viszont kimutatták, hogy mutagén tulajdonságú, ha magas hőmérsékleten készítik. Ebben az esetben is a mutagén tulajdonság a termék felszíni rétegéhez kapcsolható, ahol pirolizátumok képződnek. A kevésbé átsütött helyen mutagén aktivitás nem volt kimutatható. Úgy tűnik, hogy a mutagén hatás megjelenése erősen hőmérsékletfüggő.

Az első ilyen azonosított mutagén tulajdonságú anyag a tryptofán pirolizátum volt, melyről később bebizonyosodott, hogy nitrogén tartalmú heterociklusos komponens. A policiklikus aromás aminok főleg a magas hőmérsékleten készített proteinben gazdag élelmiszerekben képződnek. Szerkezeti képletüket a 68. ábra szemlélteti:



68. ábra PAA vegyületek szerkezeti képletei

A PAA vegyületeket két nagy csoportra oszthatjuk. Kreatin/kreatinin, aminosavak és cukrok keverékének melegítése hozza létre az imidazoquinolin (IQ) típust. Az IQ-típusú vegyületek imidazol-gyűrűt tartalmaznak, mely a kreatininből képződik gyűrűzáródási reakció során hő hatására. Ebbe a csoportba tartozik az IQ, MeIQ, IQx, MeIQx, 4,8-DiMeIQx és a PhIP.

A másik nagy csoport a nem IQ csoport. A PAA vegyületek ezen csoportja a tryptofánból származtatható: Trp-P-1, Trp-P-2, Glu-P-1, Glu-P-2, A α C, és MeA α C.

Toxicitás

A Trp-P-1, Trp-P-2 akut toxikus hatása állatokban kimutatott. A Trp-P-1 LD50 értéke (intragasztrikus intubáció) egérben 200 mg/kg, szíriai aranyhörcsögben 380 mg/kg, patkányok esetében pedig 100 mg/kg. A Trp-P-2 talán még kicsit toxikusabb is. Ha ezeket az anyagokat az LD50 feletti dózisban adagolják, a kialakuló görcstevékenység miatt az állatok egy órán belüli elpusztulnak. Mindkét anyag szubkután alkalmazása lokális nyulladáshoz vezető folyamatokat indukál.

A PAA vegyületek mutagén hatása valószínűleg a májban történő metabolikus átalakulás miatt következik be. Habár ezek az anyagok erős mutagének, karcinogén hatásuk patkányokban csekély. A protein és aminosav pirolizátumok karcinogén hatását a tápcsatornában mutatták ki, kísérleti állatokban. Ma is kiterjedt kísérletek folynak az irányban, hogy emberben is bebizonyosodjon a PAA vegyületek karcinogén hatása. A PAA vegyületek közül az IQ és MeIQ rendkívül erős mutagén hatással rendelkezik. A Trp-P-1, Trp-P-2 valamint a Glu-P-1 erősen mutagén - erősebb mutagén hatású, mint az aflatoxin B1 - karcinogén hatása viszont sokkal kisebb annál. Ez valószínűleg azért van, mert bár a karcinogén hatás inicializálásában jelentős hatása van, promóciójában viszont alig van. Emberekben a karcinogén hatás valószínűleg a PAA vegyületek metabolikus aktivációja során bekövetkező N-oxidációnak és O-acetilálásnak köszönhető, melynek során DNS károsító vegyületek keletkeznek. Mivel emberben is kimutathatók azok az enzimek és szubsztrátok, amelyek patkányokban is megjelennek PAA vegyületekkel szennyezett táp fogyasztása után, kijelenthető, hogy a PAA vegyületek emberben potenciális karcinogén hatásúak.

N-nitrózaminok

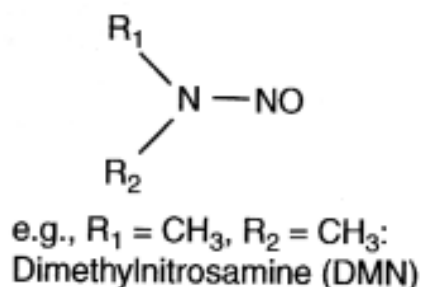
A szervesetlen sók keverékének - pl. nátrium-klorid és nátrium-nitrit - adagolása bizonyos húshoz, ill. halakhoz már évszázadok óta használatos. Néhány országban nitrátokat is használnak sajtok készítésekor.

A nitritek hatása sokrétű: (1) antimikrobiális hatás. Megakadályozza a *Clostridium botulinum* baktérium növekedését, mely az egyik legveszélyesebb mérgező toxint, a botulizmus toxinját termeli (botulin). A nitritek antimikrobiális hatásának mechanizmusa és az esetleges

kofaktorok nem ismertek. (2) Húsok esetében a vonzó vörös szín kialakítása. A húsok kezelése során a bekevert nitrit oxidálódik, s az így keletkezett nitrogén-monoxid reakcióba lépve a húsban található hemoglobinnal és mioglobinal vörös színű nitrozohemoglobin és nitrozomioglobin pigmentek képződéséhez vezet. Ha ez a reakció nem következik be, a húsok színe a legkevésbé sem étvágygerjesztő szürkés színt vesz fel. (3) Az íz kialakítása. A nitrit származékok adják a szalonnák, sonkák, virslik és egyéb húskételek jellegzetes érett ízét, mivel ezeket az élelmiszereket gyakran hosszú ideig érlelik. Legtöbbször hosszú ideig vannak anaerob körülmények között, amivel biztosítható az ételek szavatossága.

Prekurzorok

A nitrózaminok a szekunder és terciér aminok nitrozálása során keletkeznek. Nem stabil nitrozo-vegyületek képződnek az elsődleges aminokkal. A reakció sebessége pH függő, optimuma 3.4-nél van. A gyengén bázikus aminok nitrozálása sokkal gyorsabb folyamat, mint az erősen bázikus tulajdonságú aminoké. Számos anion, mint a halogének és tiocianátok elősegítik a nitrozálási folyamatokat, míg az antioxidánsok (pl. aszkorbát), E-vitamin gátolják a reakciót. A dietil-nitrózamin (DEN) és a dimetil-nitrózamin (DMN) (69. ábra) megtalálható a gyomornedvben is, ha a kísérleti állatok vagy az ember nitrit és amin tartalmú élelmiszert fogyaszt.



69. ábra Dimetil-nitrózamin (DMN) szerkezeti képlete

A nitrozálási reakció végbemegy a magas hőmérsékleten készített, pác-sóval kezelt élelmiszerek (pl. szalonnák, sonkák) készítése során is, így ezek az élelmiszerek gyakran nitrit és amin tartalmúak.

Előfordulás

A nitrátok előfordulása meglehetősen gyakori mind kezelt, mind a kezeletlen élelmiszerekben. Az érlelt élelmiszerekben mennyiségük 10-200 ppm között változik,

országoktól, szokásoktól függően. A nitrózamin szinte az összes érlelt termékben kimutatható. A magasabb értékek a magasabb hőmérsékletnek köszönhetőek.

Élelmiszer	Nitrózamin	Mennyiség (ppb)
füstölt kolbász	Dimetilnitrózamin	<6
	Dietilnitrózamin	<6
Virslí	Dimetilnitrózamin	11-84
Szalámi	Dimetilnitrózamin	1-4
Sült szalonna	Dimetilnitrózamin	1-40
	Nitrozoprolin	1-40

16. táblázat Nitrózamin mennyisége különböző élelmiszerekben

A húsok, kolbászok készítéséhez használatos fűszerkeverékek illó nitrózamin tartalma különösen magas. Ezek az illó nitrózaminok általában spontán keletkeznek a fűszerkeverékek hosszú ideig történő tárolása alatt. Ez megakadályozható, ha a fűszerkeverékeket csak közvetlenül a felhasználás előtt keverik össze.

A zöldségfélékben a nitrát szintje egészen magas értékektől is elérhet (1000-3000 ppm). Megtalálható a káposztában, karfiolban, répában, zellerben és a spenótban is, különböző koncentrációkban. A naponta bevitt nitrátok és nitrátok mennyisége kb 100 mg. Ennek 85%-a a leveles és gyökeres zöldségfélékből származik, a pácolt-füstölt húsokból 9%. Bizonyos területeken az ivóvíz is tartalmazhat nitrátokat és nitrátokat.

Sörökben is előfordulhat a nitrózamin kb. 70 ppm koncentrációban. Főleg azokban a fajtákban, ahol a maláta szárítása nem a levegőn történik, hanem direkt melegítéssel vagy hevítéssel. A hevítés hatására nitrátok ben feldúsul a maláta-keverék.

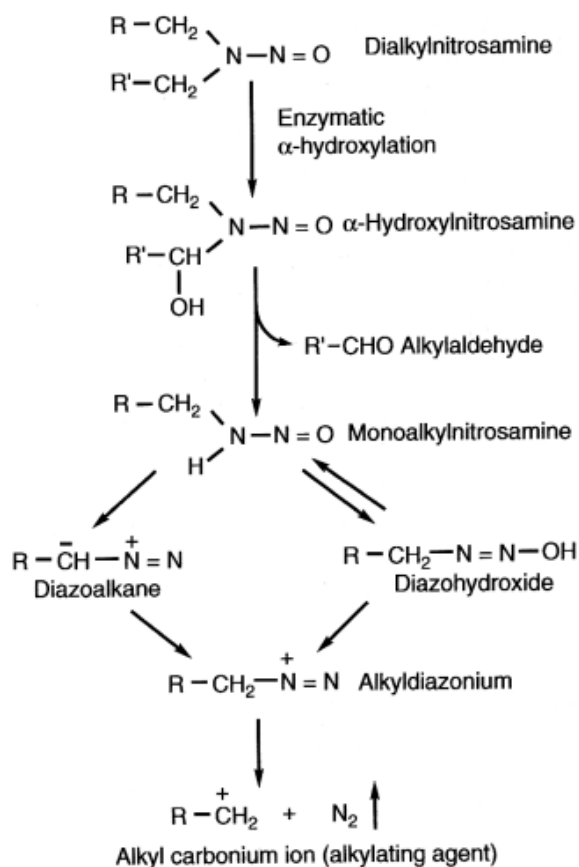
A melegítéssel, főzéssel készített állateledelekben is megtalálható a nitrózamin. Norvégiában 1962-ben történt tömeges elhullás juhok esetében. A számukra készített tápban nitráttal kezelt hering is volt. A halhoz konzerválószerként keverték a nitrátot. A juhok súlyos májbetegségben pusztultak el. A későbbi vizsgálat kiderítette, hogy a spontán keletkező nitrózamin megjelenése szoros korrelációt mutatott azzal, hogy milyen magas hőmérsékleten készíteték a tápot. Ott, ahol a lefagyasztott halat kezelték nitráttal, a nitrózamin csak nyomokban volt kimutatható, míg ha a nitrátot a feldolgozás későbbi fázisában adagolták, emelt hőmérséklet mellett, a nitrózamin szint megemelkedett. Valószínűleg a hőmérséklet emelkedése degradálta a fehérjéket és aminosavakat, ami fokozta a szekunder aminok képződését és koncentrációját.

Toxicitás

A nitrózaminok karcinogén hatását számos esetben vizsgálták. Eddig több mint 100 féle típusát vizsgálták, és ezek 80%-a mutatott karcinogén hatást legalább egy féle kísérleti állatban. A DEN 20 fajban bizonyult karcinogénnek. A csoport tagjai közül a DEM és a DMN bizonyult a legpotensebb karcinogén hatású anyagnak. A DMN 26-40 hétig történő adagolása 50 ppm koncentrációban rákos tumorokat okozott patkányok esetében. Magasabb dózisok vesetumorokat is okoztak. Ha a dózist 0.5 mg/kg alá csökkentették a DEM esetében, az adagolás befejezése után később jelent meg a tumoros elváltozás, viszont az előfordulási gyakoriság nem csökkent. A 0.3 mg/kg koncentráció hatására a tumor megjelenése 500 nap múlva következett csak be, 0.075 mg/kg hatására ez az érték már 830 napra növekedett. Még ma sincs pontosan meghatározva a nitrózaminok karcinogén hatásának küszöbértéke.

A toxicitás módja

A nitrózaminok esetében is metabolikus aktiválódásnak kell bekövetkeznie ahhoz, hogy valóban toxikussá váljanak. Ez enzimhatásra bekövetkező változás, ami az alfa-szénatom hidroxilálásához vezet. Ez a folyamat végül alkilezőszer megjelenéséhez vezet, ami már toxikus hatású. A feltételezett reakciósort a 70. ábra szemlélteti:



70. ábra A nitrózaminokból képződő alkiláló ágensek keletkezésének feltételezett mechanizmusa

A különböző nitrózamin vegyületek határozott szerv specifitással rendelkeznek (17. táblázat). A DMN például karcinogén a máj esetében, kisebb aktivitással rendelkezik a vesére.

Szerv	Összetevő
Bőr	Metil-nitrozourea
Orr	Dietil-nitrózamin
Nyelv	Nitrozo-hexametilén-imin
Nyelőcső	Nitrozo-hexametilén-imin
Gyomor	Etil-butil-nitrózamin
Duodénum	Metil-nitrozourea
Vastagbél	Cycasin
Tüdő	Dietil-nitrózamin
Máj	Dimetil-nitrózamin
Pankreász	Nitrozo-metil-uretán
Vese	Dietil-nitrózamin
Húgyhólyag	Dibutil-nitrózamin
Agy	Metil-nitrozourea
Gerincvelő	Nitrozo-trimetil-urea
Thymus	Nitrozo-butil-urea

17. táblázat Szervspecifikus tumorok megjelenése különböző N-nitrozo-vegyületek hatására

A szerv specifitás valószínűleg a hely-specifikus metabolikus folyamatoknak köszönhető. Terhes patkányok nitrózaminokkal történő kezelése rákot okoz az utódnemzedékben. A kezelés ideje kritikus. Patkányok esetében a vemhesség 10. napja után kell a szervezetben megjelennie a karcinogénnek ahhoz, hogy az utódokban rákos elváltozás létrejöjjön, mert a magzat éppen ebben az időben a legérzékenyebb. A magzat érzékenysége valószínűleg szoros kapcsolatban van a metabolikus aktivitás fejlődésével. A magzatok érzékenysége az anyállatokhoz viszonyítva szokatlanul nagy. Ha pl. 2 mg/kg dózisban adagolunk N-nitrozo-etilurea vegyületet anyállatoknak, az utódokban az idegrendszer rákos elváltozása figyelhető meg, pedig ez a dózis csak 2%-a a felnőtt egyedekben karcinogén hatást kiváltó koncentrációnak.

Savas pH-n a nitrit ion protonálódhat, ami salétromossav megjelenését eredményezi. A salétromossav instabil vegyület, vizes környezetben a salétromossav egyensúlyt tart fenn az anhidridjével, a dinitrogén-trioxiddal. Ez a vegyület képes a szekunder és terciér aminokat

nitrozálni (nitrozo- azaz NO csoport bevitele). A reakciót a táplálékban és az emésztőnedvekben előforduló halid- és tiocianát-ionok katalizálják.

A nitrózaminok csökkentésére tett erőfeszítések sikerrel jártak. Redukáló szerek alkalmazásával (nátrium-eritroszorbát, aszkorbátok) nagymértékben csökkenthető vagy megakadályozható a nitrózamin vegyületek képződése. Teljes kiküszöbölésük nem lehetséges, mivel a húsfélékben a nitrát-nitrit átalakulás és nitrozálási folyamatok *in vivo* is végbemennek. Ezen kívül számos, a táplálkozáson kívüli forrásból is bejuthatnak a szervezetbe nitrózamin vegyületek, pl. dohánytermékekből, gyógyszerekből, kozmetikai szerekből.

Akrilamid

Az akrilamid ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}_2$) igen fontos ipari vegyszer, ebből szintetizálják a poliakrilamidot is, aminek igen széleskörű a felhasználása: ipari szennyvizek tisztítása, talajkondicionálás, felületaktív anyag herbicid keverékek számára, laboratóriumi szeparálási folyamatok, kozmetikumok. Mivel az akrilamid a poliakrilamidból keletkezik annak degradálásakor, ezért megjelenhet az ivóvízben is, s a táplálékláncba is bejuthat.

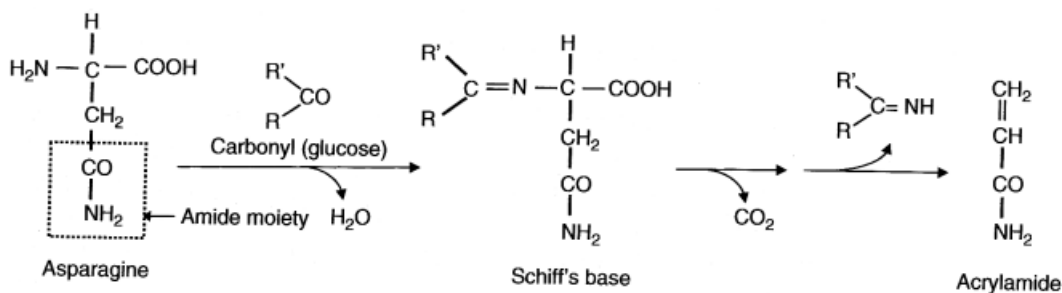
Az intenzív kutatások és vizsgálatok 2002-től gyorsultak fel, amikor viszonylag jelentős akrilamid koncentrációkat mutattak ki elsősorban keményítő alapanyagból készített hőkezelt élelmiszerekben, pl. chips-ben és sültburgonyában. Ebben az időben terjedt el az a nézet, hogy az akrilamidnak karcinogén, neurotoxikus és genotoxikus hatásai is lehetnek. A következő táblázat az akrilamid előfordulását mutatja különböző élelmiszerekben:

Élelmiszer	Mennyiség (ppb)	Darabszám
Baby étel	17-130	7
Sültburgonya	70-1036	17
Burgonyaszirom	117-2764	16
Fehérjetartalmú ételek	22-116	8
Kenyér és péksütemények	10-354	10
Gabonafélék	47-266	8
Snack ételek	111-1168	6
Mogyoró és mogyoróvaj	28-457	8
Kekszek	41-504	4
Csokoládé termékek	45-909	7
Aprósütemények	36-199	4
Kávé	275-351	5
Száritott élelmiszerek	11-1184	4

18. táblázat Akrilamid mennyisége különböző élelmiszerekben

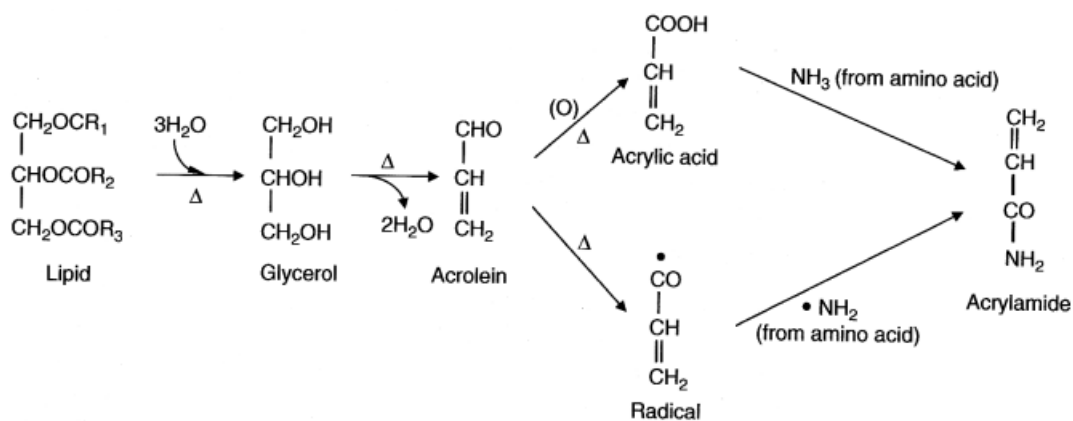
Az akrilamid képződés mechanizmusa az élelmiszerekben

Képződésének feltételezett formája a Maillard-reakció lehet, mivel kísérleti körülmények között eqvimoláris aszparagin és glükóz 185°C-ra történő hevítésekor számottevő mennyiségű (221mg/mol aminosav) akrilamid keletkezett. Abban az esetben, ha aszparagint és glutamint (mindkét esetben azonos amid-csoport található a molekula végén) hevítettek 30 percen keresztül 180°C-on glükóz nélkül, szintén akrilamid képződését lehetett kimutatni 0.99 µg/g és 0.17 µg/g koncentrációban. Ha az aszparaginhoz glükózt is adagoltak, a keletkezett akrilamid mennyisége drasztikusan megnövekedett, elérve az 1220 µg/g koncentrációt. Aszparagin, burgonykeményítő és víz alkotta kísérleti összetevők mellett 117 µg/g koncentrációról 9270 µg/g koncentrációra emelkedett az akrilamid mennyisége. A kísérleti eredményekből leszűrhető, hogy aszparagin és karbonil vegyület (glükóz, gliceraldehid, acrolein stb.) fontos szerepet játszik az akrilamid képződésében a főtt élelmiszerek esetében. Az fő útvonal az aszparaginból ered (71. ábra). Karbonil-vegyület hatására Schiff-bázison keresztül akrilamid keletkezik.



71. ábra Az akrilamid keletkezésének feltételezett útja az élelmiszerekben

A másik, kevésbé elterjedt útvonalon lipidekből és glicerinnél acrolein keletkezik, magas hőmérséklet mellett (72. ábra). Az acrolein ezután könnyen oxidálódik, s a keletkezett akrilsav reagál az aminosavakból származó ammóniával, ami akrilamid képződéséhez vezet magas hőmérsékleten. Az ammónia az ún. Stecker degradáció során keletkezik az aminosavakból karbonil-vegyület jelenlétében. A magas hőmérséklet hatására reaktív gyökök is keletkeznek acroleinból. Ezek a reaktív gyökök ezután újabb reakciók során akrilamidot eredményeznek.



72. ábra Akrilamid keletkezése lipidekből és glicerinnél

Toxicitás

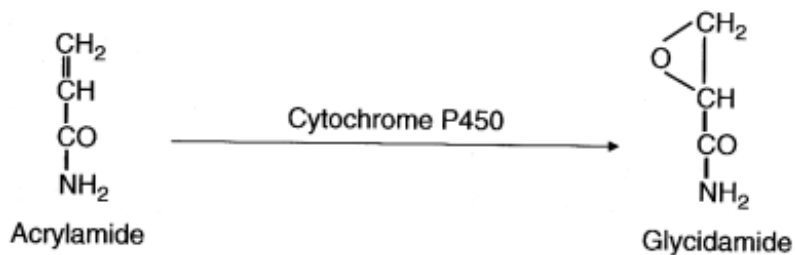
Amíg az akrilamidot 2002-ben ki nem mutatták élelmiszerekből, az a meggyőződés tartotta magát, hogy az akrilamid bőrkontaktussal vagy a por és pára inhalációjával jut be a szervezetbe, a munkahelyi környezet során. A mai nézet szerint a hőkezelt keményítő alapanyagú élelmiszerek lebontásakor jut a szervezetbe. Az akrilamid akut toxikus LD50 értéke patkányoknál 159-300 mg/kg, míg bőrkontaktus esetén az LD50 értéke 1680 µL/kg nyulakban. Szubakut toxikus kísérletben a naponta beadott 20 mg/kg dózisú akrilamid perifériás neuropátiát, a vázizmok atrofíáját és a vörösvértestek számának csökkenését eredményezte. Majmokban hasonló tüneteket tapasztaltak 12 hétig taró kezelésben, 10mg/kg/nap dózis hatására. A genotoxikus hatás vizsgálata azt mutatt, hogy a testvérkromatidák közötti kecserelődés és a törések megszáporodtak, ha egereket 3 héten keresztül 500 ppm koncentrációjú akrilamidot tartalmazó táppal etettek.

Számos laboratórium rákos elváltozásokat észlelt egerek és patkányok esetében. Az ivóvízbe kevert 3 mg/kg/nap dózisú akrilamid alkalmazása 2 éven keresztül hím és nőstény patkányoknál megnövelte a tumor megjelenésének az esélyét a herében, a mellékvesében, a pajszmirigyben, az emlőkben, az orrüregben és a méhben. Arra azonban nincs egyértelmű bizonyíték, hogy az akrilamid emberben rákos elváltozást váltana ki. Ennek ellenére a nemzetközi szervezetek lehetséges karcinodén szerként tartják nyilván.

Hatásmechanizmus

Az akrilamidnak két reaktív helye van. Az egyik a konjugált kettős kötést tartalmazó rész, a másik az amid-csoport. Az elektrofil tulajdonságú kettős kötés nukleofil reakciókban vehet részt aktiv hidrogént tartalmazó vegyületekkel mind *in vivo*, mind *in vitro* körülmények között. Ilyen lehet például a cisztein S-H csoportja, a homocisztein, a glutathion, a szabad

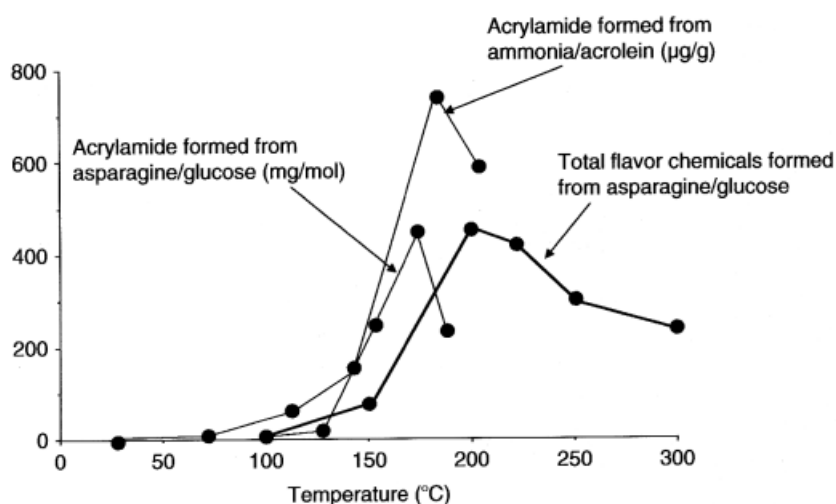
aminosavak α -NH₂ csoportja, a lizin ϵ -NH₂ csoportja valamint a hisztidin gyűrűben lévő NH csoportja. Az akrilamidból a citokróm P450 útvonalon glicidamid keletkezik (73. ábra).



73. ábra Glicidamid keletkezése akrilamidból

Mind az akrilamid, mind a glicidamid elektrofil tulajdonságú, ezért szulfhidril-csoportokkal kapcsolódva adduktokat alakít ki a hemoglobinnal illetve más fehérjékkel. Azonban kevés adat áll rendelkezésre, amely az akrilamid ezen tulajdonságát részletesen bemutatná. Ha izolált nukleozidokat akrilamiddal inkubálunk *in vitro*, az adduktok létrejönnek, de a képződés nagyon kis hatásfokú.

Az akrilamid élelmiszerekben történt kimutatása óta számtalan közlemény foglalkozik azzal, hogyan lehet csökkenteni az akrilamid szintjét. Sokan a táplálék aszparagin szintjének csökkentésében látják a megoldást, mások inkább az alacsonyabb hőmérsékleten történő főzési, sütési eljárásokat javasolják (74. ábra). A FAO (United Nations Food and Agriculture Organization) illetve a WHO javaslata szerint törekedni kell arra, hogy az ételeket ne főzzük túl, csak a kellő ideig legyen hőhatásnak kitéve, a hőmérséklet pedig ne haladja meg a 150°C-ot.



74. ábra Az akrilamid és az ízesítő anyagok keletkezése különböző hőmérsékleteken

Élelmiszer besugárzás

Leggyakrabban a gamma-besugárzást alkalmazzák. A gamma sugár elektromágneses sugárzás, melyet bizonyos elemek sugározhatnak, pl. a Cobalt-60 és a Cézium-137. A kibocsátott energia elérheti a 10 millió elektronvolt (10 MeV) értéket is. Ez az energia mennyiség elegendően nagy ahhoz, hogy az élelmiszer mélyére penetráljon, viszont messze nem elegendő ahhoz, hogy az anyagban radioaktivitást hozzon létre. Mivel a forrás és a cél között nincs direkt kapcsolat, ezért a besugárzott élelmiszerben nincs olyan mechanizmus, ami radioaktivitást idézne elő.

A második világháború után nem sokkal kezdték kiterjedtebben felhasználni az ionizáló sugárzást azért, hogy tartósítsák az élelmiszereket. Az ionizáló sugárzás sterilizálja az élelmiszereket, nem engedi elszaporodni a mikroorganizmusokat, gátolja a rovarok által terjesztett fertőzéseket, csökkenti a peszticidek hatását valamint megakadályozzák a gombák okozta élelmiszerromlást is. Gyakran alkalmazzák Salmonella fertőzések kiküszöbölésére, amikor a hőkezelés nem megoldható, pl. fagyasztott csirkénél.

Annak ellenére, hogy az ionizáló besugárzás egy hasznos és jól bejáratott élelmiszertartósítási eljárás, számos esetben támadások érik. Ennek oka az, hogy a besugárzás és a radioaktivitás közé egyenlőségjelet tesznek, habár a két fogalom teljesen különböző. Az élelmiszerek gamma sugárzása tulajdonképpen analóg eljárás az orvosi eszközök sterilizálása során használatos UV besugárzással. Mindkét esetben a mikroorganizmusok jelentős részét el lehet így pusztítani.

Mások felvetik, hogy a besugárzás hatására szabadgyökök képződésére van lehetőség, amelyek azután toxikus hatásokat mutatnak. A besugárzás során alkalmazott energia elegendő ugyan szabadgyökök képződéséhez, ami azután újabb szabadgyökök és egyéb káros komponensek kialakulásához vezethet. Viszont az élelmiszeriparban leggyakrabban alkalmazott hőkezelés során a vizsgálatok szerint sokkal nagyobb mennyiségben keletkeznek ezek a vegyületek, mint a besugárzás alkalmával.

Élelmiszer adalékanyagok

Az élelmiszer adalékanyagok olyan vegyületek vagy vegyületek keverékei, melyek nem alapvető összetevői az élelmiszernek, s ezeket a vegyületeket tudományosan meghatározott, kontrolált mennyiségben adagolják az élelmiszerekhez. Az adalékanyagok fő feladata az élelmiszer aromájának megőrzése, az ízek fokozása és a kinézet javítása. Bizonyos adalékanyagok évszázadok óta használatosak pl. a só és ecet a húsok pácolásához, vagy a kén-dioxid használata a borkészítésnél.

A huszadik század második felétől intenzív fejlődés következett be az élelmiszergyártásban. Számatalan új természetes és mesterséges adalékanyag került bevezetésre és felhasználásra. Az adalékok jelentős része a gyártás, a feldolgozás, a tárolás és a raktározás során keletkezik. Az emberek természetes igénye, hogy egyre jobb és jobb minőségű élelmiszerekhez jussanak, ami nem csak azt jelenti, hogy egészségesebb táplálékot fogyasszanak, hanem sokszor a kinézet, az íz és a szín fontosabb. A huszadik század elejétől fogva ezért borzasztóan nagy mennyiségű adalékanyag került felhasználásra azért, hogy növeljék az élelmiszerek elfogadottságát és eladhatóságát.

Az élelmiszer adalékoknak két nagy csoportját lehet elkülöníteni. Az első csoportba azok az adalékok tartoznak, melyek szándékosan kerülnek bele az élelmiszerekbe, hogy bizonyos specifikus funkcióit javítsák az élelmiszereknek. Ilyenek a tartósítószer, az antibakteriális adalékok, antioxidánsok, édesítőszer, színezékek, különböző aromák, tápanyag kiegészítők stb. A második csoportba olyan anyagok tartoznak, melyek véletlenszerűen kerülnek az élelmiszerekbe – általában nagyon kis mennyiségben – legtöbbször a gyártás vagy feldolgozás különböző lépéseiben vagy a tárolás és a csomagolás során. A napjainkban alkalmazott leggyakoribb élelmiszer adalékok számát és csoportjait a 19. táblázat tartalmazza:

Az adalékanyag típusa	A leggyakrabban használt anyagok száma
tartósítószer	30
antioxidánsok	28
kötőanyagok	44
Stabilizáló szerek	31
érést serkentők	24
pufferek, savak, lúgok	60
színezékek	35
édesítőszer	9
tápanyag kiegészítők	>100
aromák	>700
természetes aromák	>350

19. táblázat Élelmiszer adalékok csoportosítása

Megnevezés	Az adalékanyag neve
tartósítószer	benzoesav, szorbinsav, p-oxybenzoesav, hidrogén-peroxid, AF-2
antioxidáns	aszorbinsav, DL- α - tokoferol, BHA, propil-gallát
édesítőszer	szacharin, dulcin, nátrium-ciklamát
színezék	Food Red No.2, Food Yellow No. 4, Scarlet Red, Indigó Carmin
Aroma	Safrol, metyl-antranilát, maltol
fehérítő szerek	CaOCl ₂ , NaOCl, NaClO ₂ . SO ₂
táplálék-kiegészítők	vitaminok

20. táblázat Leggyakoribb élelmiszer adalékanyagok

Egy átlagos amerikai ember tápcsatornájában naponta 60-70 adalékanyag emésztése történik.

Az adalékanyagok felhasználásának öt legfontosabb oka:

A termék konzisztenciájának megőrzése

Ezt segítik elő az emulgeáló szerek, a stabilizátorok és a tapadás-gátló adalékok

A tápanyagtartalom megtartása vagy fokozása

Számtalan vitamin és ásványi anyag kerül adagolásra például a tejben és tejtermékekben, margarinokban, gabonafélékben, lisztben.

Az ízletesség és az egészségesség megőrzése

A tartósítószer megóvják vagy késleltetik az élelmiszerek megromlását, penészesedését, gombásodását stb. Bizonyos baktériummal történő szennyeződés akár életveszélyes is lehet (botulizmus). Az antioxidánsok megakadályozzák a péksüteményekben előforduló zsírok, olajok avasodását és az ízetlenség kialakulását.

A kelesztés elősegítése, a savasság/lúgosság kontrolálása

A kelesztő szerek a melegítés hatására savat bocsátanak ki, ami a szódabikarbónával reakcióba lépve segít a sütemények, péksütemények kelesztését, megduzzadását. Más adalékok segítenek megőrizni a savasság/lúgosság szintjét, ezzel biztosítva az ízelet, aromákat és színeket.

Az ízek, aromák, színek biztosítása

A legtöbb fűszer, a természetes és mesterséges aromák mind javítják és fokozzák az élelmiszerek ízét. A megfelelő szín biztosítása sokszor kívánatosabbá teszi a fogyasztók számára a terméket, ezzel segítve a jobb eladhatóságot.

Annak ellenére, hogy az adalékanyagok kiterjedt és széleskörű laboratóriumi tesztek sokaságán mentek keresztül mielőtt az élelmiszerekben felhasználásra kerültek volna, mai is igen sok vitát váltanak ki a felhasználásukat és engedélyeztetésüket illetően. Két fő álláspont van kialakulóban. Az egyik szerint egyáltalán nem kellene használni adalékanyagokat, mivel ezek potenciális veszélyforrások az egészségre. Az élelmiszerek alapanyagai már ugyanis szennyezettek különböző toxinokkal, pl. peszticidekkel és mikroorganizmusokkal. mindazonáltal bizonyos adalékok már elfogadottak az élelmiszerekben. Ezért előfordulhat, hogy adott adalékanyagból több kerül a szervezetbe. Habár minden adalék napi beviteli szintje törvényileg meghatározott és ennek a legtöbb élelmiszer meg is felel, hiszen kevesebb adalékot tartalmaznak, mint ami a napi beviteli maximumot tartalmazza, előfordulhat, hogy mégis nagyobb mennyiség kerül a szervezetbe a különböző élelmiszerek azonos adalékanyag tartalmának elfogyasztása révén. Ezen álláspont értelmében a krónikus toxicitás, mint pl. a karcinogén- vagy a teratogén-hatás az adalékok esetében nem kellően tisztázott.

A másik nézet szerint addig, amíg az adalékokról nem bizonyosodik be, hogy az egészségre veszélyt jelentenek, a használatuk indokolt, hiszen megóvják az élelmiszereket a romlástól, növelhetik az élelmiszer tápértékét, ízletességét, fokozhatják konzisztenciáját és kinézetét.

Ezen vélemény szerint az adalékok számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek: nélkülük a péksütemények egy nap alatt megszáradnának, vagy megpenészednének, a saláta olajok és öntetek megavasodnának, a konzerv gyümölcsök és zöldségek elvesztenék eredeti színüket, vitamin tartalmukat, az italok és fagyasztott desszertek elvesztenék ízüket, zamatukat.

A fentebb említett ellentétek ellenére, a mai modern élelmiszeriparban az adalékok teljes elhagyása nem kivitelezhető. Azonban azért, hogy a fogyasztók biztonságát szavatoljuk, mindent meg kell tenni és a potenciális toxikus hatásokat fel kell deríteni és ki kell küszöbölni.

Tartósítószer

Az adalék anyagok egyik legfontosabb feladata az, hogy megakadályozzák az élelmiszerek idő előtti megromlását. A tartósítószer gátolja vagy késlelteti a mikroorganizmusok vagy az oxidációs folyamatok káros hatásait. Az élelmiszerek tárolásának megoldása kritikusan fontos volt már a történelem előtti időben is, amikor a vadászó-gyűjtögető életmódról a letelepedett, mezőgazdasági életforma kezdett kialakulni. Már abban az időben meg kellett oldani azt, hogy elegendő táplálék álljon rendelkezésre két betakarítási idő között is. Valószínűleg a füst volt az első „adalékanyag”, mellyel hosszabb időre tartósítani lehetett az élelmiszereket. Ez mellett a só volt a leggyakrabban használt tartósítószer. Az ókori Egyiptomban már használták az ecetet, az olajat és a mézet is, akár csak napjainkban. Mai tudásunk szerint a 13. században Wilhelm Beukels volt az első ember, aki pácolással (anaerob fermentáció) tartósított élelmiszereket. Az ókori Asszíriában, Görögországban és Kínában már a kén-dioxidot is alkalmazták tartósítás céljaira. Ez a módszer a középkorban vált széles körben elterjedté Európában, főleg a borok minőségének megőrzésére. A 15. századra tehető az első korlátozó rendelet kiadása is a borok túlzott kénezése miatt. Csak a 18. században jelent meg új tartósítószer a palettán; Hofer javasolta a borax (nátrium-borát hidratált formája) használatát. Mindez akkor történt, amikor becslések szerint a betakarítás után a mezőgazdasági termékek közel egyharmada ment tönkre az Egyesült Államokban.

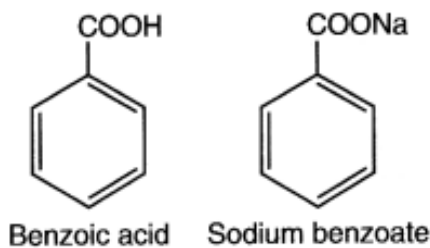
A szintetikus tartósítószer megjelenése a 19. század elejére tehető. Innentől kezdve vált elérhetővé egyre többféle élelmiszer a nagy tömegek számára is. A tartósítószer kifejezés ettől az időponttól kapott tágabb értelmezést is. A bevezetett szintetikus anyagok már nem csak a penésztől és egyéb mikrobáktól óvták meg az élelmiszereket, hanem a kémiai, biokémiai romlástól is. A tartósítószer nem megöli a baktériumokat (baktericid hatás), hanem késlelteti a hatásukat az aktivitásuk csökkentésével (bakteriosztatikus hatás).

Az adalékanyagoknak bizonyos tulajdonságokkal kell rendelkezniük, hogy használhatóak legyenek:

- a tartósítószer ne legyen toxikus, és legyen alkalmas a feladatát ellátni
- abban a koncentrációban, amelyben az adott tartósítószer megakadályozza a mikrobák növekedését, ne befolyásolja az élelmiszerek ízét
- a tartósítószer legyen jól oldható
- rendelkezzen antimikrobiális hatással egészen széles pH tartományban
- az adott tartósítószer felhasználása legyen gazdaságos

Benzoesav

A benzoesav az egyik legismertebb antibakteriális hatású tartósítószer. Főleg a nátrium sója használatos, a nátrium-benzoát (75. ábra).



75. ábra Benzoesav és a Na-benzoát szerkezeti képlete

A leggyakoribb élelmiszerek, amelyekben a nátrium-benzoát megtalálható:

szénsavas és szénsavmentes üdítőitalok, szirupok, gyümölcs-saláták, jeges italok, dzsemek, zselék, sózott margarinok, vagdalthúsok, savanyúságok, ízesítőszerke, pástétomok, tészta töltelékek, előre elkészített saláták, gyümölcskoktélok, szójaszósz, kaviár.

Az átlagos mennyisége az élelmiszerekben 0.05 – 0.1% között változik.

A benzoesav forma toxikus, a nátrium sója sokkal kevésbé, mivel a vízdékonysága a szabad savnak alacsony. *In vivo* a só savvá konvertálódik, ami toxikus.

A nátrium-benzoát akut toxicitása

Állatfaj	Adagolás	LD50 (mg/kg)
Patkány	orális	2700
Patkány	intravénás injekció	1714 ± 124
Nyúl	orális	2000
Nyúl	Szubkután injekció	2000
Kutya	orális	2000

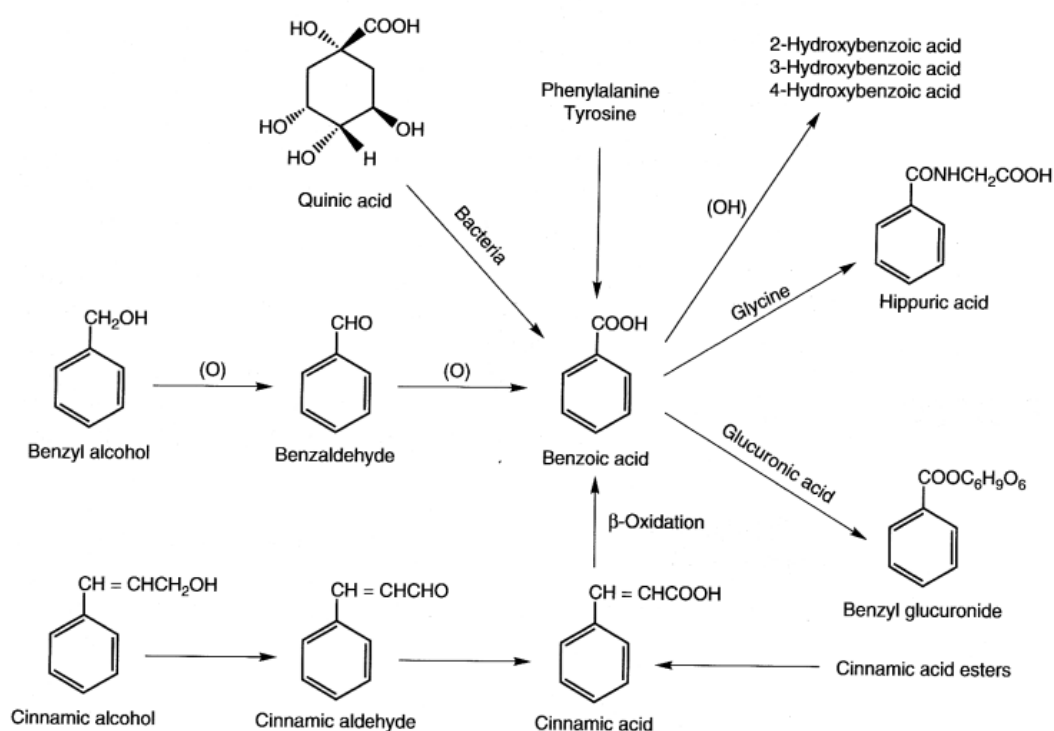
21. táblázat Na-benzoát akut toxikus hatása

Egerekén végzett kísérletben, a benzoésav és a nátrium-benzoát szubakut dózisát adagolva súlycsökkenést, hasmenést, a belső nyálkahártyák irritációját, belső vérzéseket, a máj és a vese megnagygyobodását, hiperérzékenységet, bénulást majd halált tapasztaltak. Abban az esetben, ha benzoésav (80 mg/testsúly kg), nátrium-biszulfát (160 mg/ testsúly kg) vagy a kettő együttes keverékét adták 10 napon át egereknek, a halálozási arány elérte a 66%-ot a keverék alkalmazása során és 32%-ot a benzoésav adagolásakor.

Hosszútávú nyomonkövetéses kísérletekben (négy generáció vizsgálata 8 héten át) nőstény és hím patkányokban a 0.5%-os és az 1%-os koncentrációjú benzoésav sem a növekedésben, sem a szaporodásban és a szoptatásban nem hozott változást a kontroll egyedekhez képest. Morfológiai elváltozások pedig nem voltak megfigyelhetők.

A benzoésav lebomlását (76. ábra) alaposan tanulmányozták, amely megerősítette, hogy kis koncentrációban az anyag ártalmatlan.

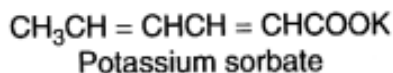
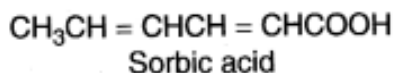
A beadott benzoésav 75-80%-a már 6 órával később kiürül a szervezetből, a teljes mennyiség kiürüléséhez pedig 10-14 óra szükséges. Glicinel történő konjugáció után a benzoésav 90%-a hippursav formájában megjelenik a vizeletben. A maradék 10% 1-benzol-glükuronsav formájában kerül kiválasztásra. Az alifás benzoésav észterek a bélrendszeren és a májon keresztül ürülnek ki.



76. ábra A benzoésav metabolikus lebomlása

Szorbinsav és a kálium-szorbát

A szorbinsav és káliumsója a kálium szorbát (77. ábra) széles spektrumú hatással rendelkezik penész és élesztőgombák ellen, de a baktériumokkal szemben kevésbé hatásos. Antimikrobiális hatását egymástól függetlenül fedezték fel 1939-ben az Egyesült Államokban és Németországban. Széleskörű használatának elterjedése az 1950-es évekre tehető.



77. ábra A szorbinsav és a kálium szorbát szerkezeti képlete

A szorbátok jobb tartósítószernek bizonyultak, mint a benzoesav a következő élelmiszerek esetén: margarinok, halak, sajtok, kenyerek, péksütemények. A szorbinsavat és káliumsóját főleg alacsony dózisban alkalmazzák, a sajtok érlelésénél a penészesedés megakadályozására, friss zöldségek, gyümölcsök, gyümölcs tartalmú italok, péksütemények és borok tartósítására. A szorbinsav gyakorlatilag nem toxikus. Állatkísérletek sem igazolták, hogy hosszútávú, nagy dózisban történő adagolása bármilyen problémát okozna.

Állatfaj	Összetevő	Adagolás	LD50 (g/kg)
Patkány	Szorbinsav	orális	10,5
Patkány	Kálium-szorbát	orális	4,2
Egér	Szorbinsav	orális	>8
Egér	Kálium-szorbát	orális	4,2
Egér	Szorbinsav	intraperitoneális	2,8
Egér	Kálium-szorbát	intraperitoneális	1,3

22. táblázat A szorbinsav és a kálium-szorbát akut toxikus hatása

Még viszonylag nagy dózisban (40 mg/ kg/ nap) történő használata sem okozott problémát hím és nőstény egerek esetében. Sem a szaporodásban, sem a növekedésben, sem pedig az állatok táplálkozási szokásaiban nem történt változás, még a 20 hónapig tartó krónikus kezelés esetében sem, amikor közvetlenül a gyomorba injektálták az anyagot. Ha dózist a duplájára emelték, további 3 hónapos megfigyelés után az állatok növekedésében figyeltek meg kisfokú változást a kontroll csoporthoz képest. Kutyák esetében semmilyen patológiás elváltozást nem tapasztaltak, amikor 1 és 2% szorbát tartalmú élelmiszerrel táplálták őket 3 hónapon keresztül.

Két generációra kiterjedő fejlődési és reprodukciós toxikológiai vizsgálatok sem igazolták, hogy a szorbinsav vagy káliumsója bármilyen rákos elváltozást okozna. Patkányok esetében az 5%-adalékot tartalmazó tápláléknak sem volt hatása a növekedésre, a szaporodásra és a viselkedésre 1000 napos kezelés után sem. A szorbátok, mint viszonylag új élelmiszeradalékok meglehetősen szigorú toxikológiai vizsgálatokon mentek keresztül. Valószínűleg a legtöbbet vizsgált élelmiszer-tartósítók.

Egy 90 napos teszt alkalmával, melyet patkányokon és kutyákon hajtottak végre, valamint egy élethosszig taró vizsgálat során, melyet patkányokon végeztek, az 5% szorbátot tartalmazó táp semmilyen észrevehető elváltozást nem eredményezett. Ha a dózist 10%-ra emelték egy 120 napig tartó kísérletben, a patkányok testsúly növekedése felgyorsult, májuk nagyobb lett. Ez a hatás valószínűleg annak tudható be, hogy ekkora dózis mellett a szorbát kalorikus hatása is érvényesül, mivel a katabolikus folyamatok szubsztrátjaként szerepel amlósokban. A szorbátoknak sem mutagén, sem daganatkeltő hatása nincs, a reprodukív rendszerre nincs ismert hatása.

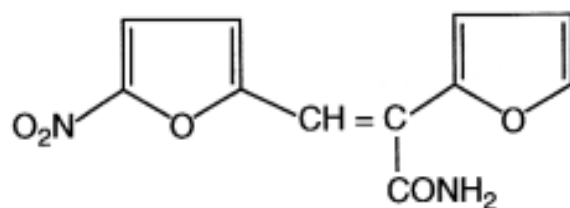
Hidrogénperoxid

A hidrogénperoxidot leggyakrabban tejtermékek és egyéb élelmiszerek baktérium számának csökkentésére alkalmazzák. A tejiparban főleg a pasztörözés helyettesítésére, valamint a tej minőségének megőrzésére használják. Japánban a halakból készített pástétomok tartósítószerke. Gyakran alkalmazzák a sajtiparban fehéritőszerként is.

A hidrogénperoxid LD50 értéke 700 mg/testsúly kilogramm szubcutan alkalmazás esetén, intravénásan az LD50 értéke 21 mg/testsúly kilogramm. Ha nagy dózisban közvetlenül a gyomorba injektálták a hidrogénperoxidot patkányokban, a súlyukban és a vér fehérjéinek koncentrációjában következett be némi változás. Ha a hidrogénperoxidot összekeverték a táplálékkal, semmilyen változás nem következett be a kontrollhoz képest.

AF-2 [2-(-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamid]

A nitrofurán származék antibakteriális hatását 1944-ben fedezték fel. Ez megnyitotta az utat egy egészen új antibakteriális csoport létrehozása és felfedezése felé. A nitro csoport jelenléte a furán gyűrű 5. pozíciójában felelős a hatásért. Ezután számos 5-nitrofurán vegyületet szintetizáltak, amelyek közül jónéhány felhasználásra került a klinikai medicinák között, valamint az állatgyógyászatban, és mint antiszeptikus szer az állatok takarmányában.



78. ábra AF-2 [2-(-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamid] szerkezeti képlete

Első legális használata Japánban következett be 1965-ben. Főleg tofu, sonka, kolbász, hal sonka, hal kolbász, és hal pástétom (kamaboko) tarósítására használták. A biztonsági tesztelésére akut és krónikus toxicitási kísérleteket hajtottak végre egereken és patkányokon. Ebben az időben mutagenitási vizsgálatokat még nem végeztek. 1973-ban történtek az első ilyen vizsgálatok, amelyek igazolták a mutagén és karcinogén hatást egyaránt, s rámutattak az anyag tartósítószerként való használatának rizikójára is. A karcinogén hatás módja nem teljesen tisztázott. Az AF-2 volt az első adalékanyag, melyről bebizonyosodott a karcinogén hatás.

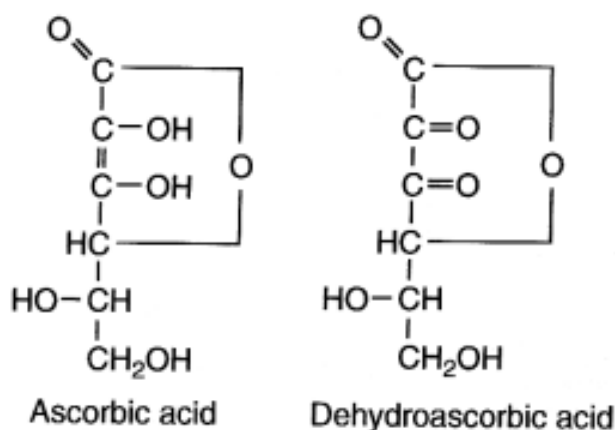
Antioxidánsok

Az egyik leggyakoribb élelmiszer minőség romlás a színek, ízek és zamatok megváltozása, amit a levegő oxigén tartalma okoz (oxidatív romlás). Az oxidáció nemcsak a színre és az ízre van hatással, de megváltoztatja az élelmiszer tápértékét is, sőt gyakran toxikus anyagok keletkezését is elősegíti. Mivel az élelmiszerek javarészt szénhidrátokból, fehérjékből, zsírokból és vízből állnak, elsődleges szempont a táplálék mikrobiológiai lebmlésának megakadályozása, a szénhidrátok és fehérjék arányának a megőrzése. Az oxidáció, különösen a levegő oxigéntartalma felelős a zsírok és zsírszerű anyagok degradálódásáért. Ez maga után vonhatja a zsírban oldódó vitaminok (A, D, E, K) elbomlását is. Bizonyos esetekben ez a mechanizmus felelős az íztelenségért is, extrém körülmények között pedig toxikus melléktermékek is keletkezhetnek az oxidációs reakciók eredményeként.

Az antioxidánsokat két csoportra oszthatjuk: természetes és szintetikus antioxidánsokra. A természetben előforduló vegyületek általában gyenge antioxidáns tulajdonsággal rendelkeznek. A szintetikusan előállított termékek hatékonyabbak. Ahhoz, hogy ezeket az anyagokat az élelmiszerekben felhasználhassuk, nagyon kicsi toxikus tulajdonággal kell rendelkezniük, már egészen kis koncentrációban is hatásosnak kell lenniük, nem lehet észrevehető ízük, és nem változtathatják meg az élelmiszerek színét.

L-Aszkorbinsav (C-vitamin)

A C-vitamin a legtöbb növényben előforduló vitamin. Az aszkorbinsav és a dehydroaszkorbinsav képlete a következő:

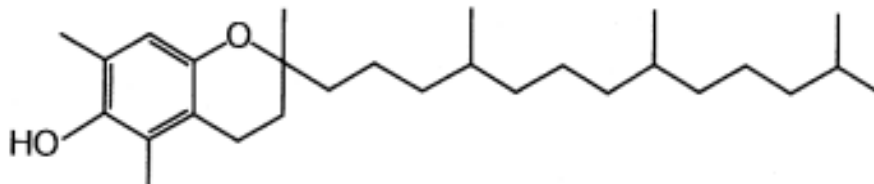


79. ábra Aszkorbinsav és a dehidroaszkorbinsav szerkezeti képlete

A C-vitamin nemcsak mint táplálék kiegészítő fontos, hanem mint antioxidáns vegyület is. Nem oldódik zsírokban és nem is túl stabil molekula normál körülmények között. A C-vitamin csökkenti a Cadmium toxikus hatását, nagy dózisban azonban elnyújtja a szerves higany vegyületek kiürülését a biológiai rendszerekből. Túladagolás alkalmával (106 g) izzadás fokozó hatása van, fokozott idegi feszültség jelentkezik, és a pulzusszámot csökkenti. A WHO által ajánlott napi mennyisége legfeljebb 0.15 mg/kg naponta. Toxikus hatásról még nem számoltak be. Állatkísérletekben 80 mg dehydroaskorbinsav intravénás injekciója diabetogén hatású patkányban. Napi 1.5 g aszkorbinsav orális adagolása 6 héten keresztül nem volt hatással a glükóz toleranciára és a glükóz ürítésre 12 egészséges nőstény patkányban és nem változtatta meg a vér glükóz koncentrációját 80 diabéteszes patkányban 5 nap kezelés után sem. Száz mg dehydroaskorbinsav intravénás adagolása még hosszú idő elteltével sem okozott diabéteszt. Az aszkorbinsav könnyen dehydroaskorbinsavvá oxidálódik a szervezetben, amit aztán a glutathion redukál a vérben.

dl- α -Tocopherol (E-vitamin)

Számos növényben megtalálható, főleg a salátában és a lucernában. A színe napfény hatására megváltozik, sárgáról barnára. Szerkezeti képletét a következő ábra szemlélteti:



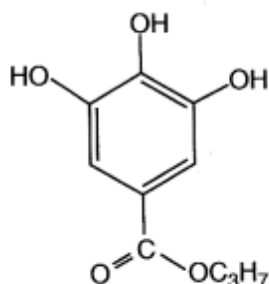
80. ábra dl- α -Tocopherol (E-vitamin) szerkezeti képlete

A természetes növényi olajok a tocopherol tartalom miatt nem könnyen oxidálódnak. Sajnos az olajok finomítási eljárása során a tocopherol kivonódhat az olajból, így a finomított olajok nem tudnak ellenállni az oxidációs folyamatoknak.

Az E-vitamin hónapokig tartó adagolása nagy dózisban (300 mg/nap) sem okozott elváltozást a szervezetben, bár egy másik kísérlet szerint ugyan ilyen dózisban adott E-vitamin 13-ból 6 esetben fejfájást, hányingert, fáradtságot, szédülést és homályos látást eredményezett. Az E-vitamin esetleges krónikus toxikus hatása nem kellően tisztázott ezért a WHO ajánlása 2mg/kg/nap.

Propyl-gallát

A propyl-gallát (n-propyl-3,4,5-trihydroxybenzoát) növényi olajokban és margarinokban használatos.

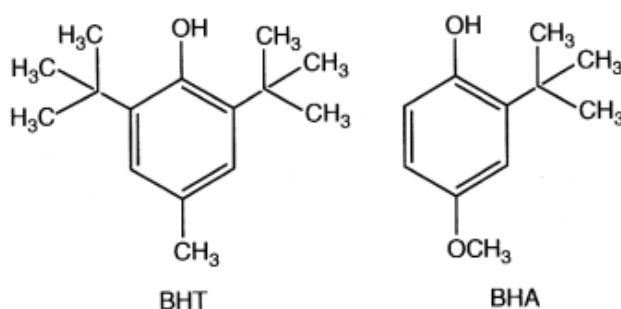


81. ábra Propyl-gallát szerkezeti képlete

Patkányokban az 1.2% vagy 2.3% propyl-gallátot tartalmazó tápszer súlyvesztést eredményezett. Ez a jelenség valószínűleg annak tudható be, hogy az állatok vonakodtak megenni a propyl-gallát miatt keserűvé vált tápszert. Ha 2-3% propyl-gallátot tartalmazó takarmánnyal etették az állatokat 10-16 hónapon keresztül, az állatok 40%-a már az első hónapban elpusztult, a maradék pedig igen súlyosan alultáplált lett. A boncolás eredménye szerint a vesék károsodtak nagymértékben. Azonban semmilyen más kísérlet nem mutatott ki súlyos károsodást, és a további kísérletek is azt muatták, hogy a propyl-gallát nem okoz krónikus toxicitást.

Butil-hydroxy-anizol (BHA) és butil-hydroxy-toluol (BHT)

A két leggyakrabban használt élelmiszer tartósítószer, a BHT pedig a legvitatottab adalékok egyike az élelmiszeriparban. Antioxidáns és zsírdékony tulajdonsága miatt elsősorban élelmiszerekben és kozmetikumokban tartósítószerként alkalmazzák, ugyanakkor felhasználják még gyógyszerekben, üzemanyagokban, gumigyártás során, petróleum-származékokban, és különböző tartósító/balzsamozó szerekben.



82. ábra Butil-hydroxy-anizol (BHA) és butil-hydroxy-toluol (BHT) szerkezeti képlete

A butil-hidroxi-toluolt 1954 óta használják tartósítószerként. Gátolja az élelmiszerek színének, szagának és állagának megváltozását. Antioxidánsként szabadgyök megkötő képességgel rendelkezik. A BHT kettős természete miatt (egyes rákfajták kialakulását gátolja, míg más rákfajták kialakulását elősegíti), ezért számos országban betiltották (Japán (1958), Románia, Svédország, Ausztrália stb.). Az 1970-es évektől kezdve élelmiszerekben egyre inkább a kevésbé jól ismert butil-hidroxi-anizolt alkalmazzák, mert annak jelenlegi ismereteink szerint nincs rákkeltő hatása. Néhány hétig tartó, 1.4 – 4.7 g/kg dózisban adagolva kutyák esetében hasmenést és krónikus allergiás tüneteket okozott. Patkányok esetében a BHT különböző dózisait alkalmazva (0.2, 0.5, 0.8%) a 24 hónapos kezelés után sem lehetett patológias elváltozást kimutatni. Hasonló eredmény született az 1%-ra emelt dózis esetében is.

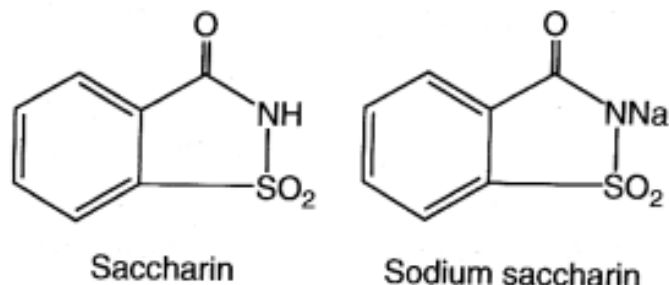
Az antioxidánsoknak – beleértve a C-vitamint, az E-vitamint a BHA-t és a BHT-t is – van bizonyos karcinogén-ellenes hatása is. Ha a BHT-t együtt adagolják a jól ismert karcinogén hatású N-2-fluorenyl-acetamiddal (FAA), vagy az azoxy-metánnal (AOM), patkányokban a tumor indukciót csökkenti vagy teljesen meggátolja. Az antioxidánsok szerepe a kémiai karcinogenezisben egyelőre nem ismert.

Édesítőszer

A természetben előforduló édesítőszer, mint a méz és a szacharóz az antik világ óta ismeretesek, természetes forrásaik azonban limitáltak. Az édesítők iránti nagy kereslet miatt már a 19. században szükség volt szintetikus édesítők –pl. a szacharin- előállítására. Napjainkban már igen elterjedt ezeknek a tápértékkel nem rendelkező édesítőszernek a felhasználása, különösen az alacsony vagy csökkent energiatartalmú üdítőitalokban. Természetesen a felhasználásuk nem csak erre korlátozódik. Felhasználásukkal előállíthatók olyan édesített termékek is, melyeket a cukorbetegségben szenvedő betegek is fogyaszthatnak, akiknél korlátozott a napi cukorbevitel. Azok is előszeretettel használják, akik csak csökkenteni akarják a cukrok által bevitt többlet kalóriát, vagy a táplálékok cukortartalma miatt előforduló fogszuvasodást szeretnék megelőzni.

Szacharin és a Na-szacharin

A szacharin, melynek kb. 300-500-szor nagyobb az édesítő ereje, mint a szacharóznak, a leggyakrabban használt energiamentes édesítőszer. Legtöbbször a nátriumsóját használják, mivel a szacharinnal ellentétben tökéletesen oldódik vízben (83. ábra).



83. ábra Szacharin és a Na-szacharin szerkezeti képlete

Akut toxikológiai hatását a következő táblázat tartalmazza:

Állatfaj	Adagolás	LD50 (g/kg)
Egér	orális	17,5
Egér	intraperitoneális	6,3
Patkány	orális	17,0
Patkány	intraperitoneális	7,1
Patkány	orális	14,2 ± 1,3
Nyúl	orális	5-8 (LD)

23. táblázat Na-szaccharin akut toxikus hatása

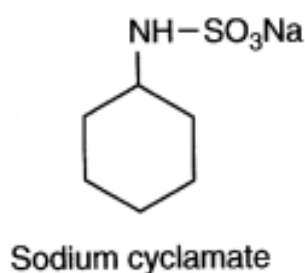
Nem világos, hogy mi adja az édes ízérzetet. A tapasztalatok szerint a méhek és a lepkék – amelyeket minden édes ízű folyadék vonz – nem érdeklődnek az oldott szacharin iránt, azaz nem érzik édesnek. A szacharin alkalmazása során többször is felmerült, hogy esetleg rákkeltő hatású. 1972-ben hím patkányokon végzett kísérletek azt mutatták, hogy a második generációban hólyagrák jelent meg, 7.5% szacharint tartalmazó táp fogyasztása után. Nagyon valószínűtlen azonban, hogy ez a hatás emberre is érvényes, mivel a hím patkányokban olyan fehérje következménye volt az okozott rák, amely emberben nem található meg. A bélből nagyon gyorsan felszívódik. A szervezet nem képes lebontani: 48 órán belül változatlan formában ürül főleg a vizelettel, kisebb része (5–6%) a széklettel. Ez a tény is valószínűtlenné teszi a rákkeltő hatást emberben.

Egerekben a szacharin és koleszterol 1:4 arányú keverékének a húgyhólyagba juttatása 40-52 héten belül rákot okozott. Patkányokban a szacharin és a Na-ciklamát 10:1 arányú keveréke

2.6g/kg dózisban 80 napon át adagolva, az állatok bizonyos részében tumort váltott ki 105 héttel a kezelés után. Ha csak Na-ciklamátot adtak, 2 éven belül szintén kialakult a hólyagrák. Mindezek fényében a WHO által ajánlott napi mennyisége nem haladhatja meg a 5 mg/testsúly kilogrammot. A szacharin nem ajánlott csecsemőknek és terhes anyáknak, mert ezirányú vizsgálatokat nem végeztek.

Nátrium-ciklamát

A nátrium-ciklamát szagtalan por. Az édesítő ereje kb. 30-szorosa a szacharóznak oldatban.



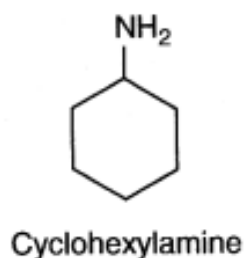
84. ábra Nátrium ciklamát szerkezeti képlete

A nátrium-ciklamát akut toxikológiai hatását a következő táblázat mutatja:

Állatfaj	Adagolás	LD50 (g/kg)
Egér	orális	10-15
Egér	intraperitoneális	7
Egér	intramuszkuláris	4-5
Patkány	orális	2-17
Patkány	intraperitoneális	6
Patkány	intramuszkuláris	3-4

24. táblázat A nátrium-ciklamát akut toxikológiai hatása

A nátrium-ciklamát energiamentes, nincs utóíze, hőálló, ezért sütésre is alkalmas. Kombinálható más édesítőszerrel is, leggyakrabban szacharinnal, mellyel 10:1 arányú keveréke használatos. Ez felerősíti mindkét szer édes ízét, és csökkenti az - elsősorban a szacharinnál érezhető- utóízt. A ciklamát legnagyobb része felszívódik a bélből, és a vizeletben változatlan formában ürül. Az emberek 25%-ának bélflórájában olyan baktérium található, mely a ciklaminsav egy kis részét ciklohexil-aminná bontja le (85. ábra). Ez a vegyület kísérleti patkányoknak nagy mennyiségben adva here- és spermiumkárosodást okozott. A ciklohexil-amin nagyon toxikus: LD50 értéke orális adagolásnál 157 mg/dkg, szemben a nátrium-ciklamát LD50 = 12 g/kg értékével.



85. ábra Ciklohexil-amin szerkezeti képlete

Az átalakulás azonban csak a ciklamát rendszeres napi bevitele esetén valósul meg: már néhány nap kihagyás hatására is a minimumra csökken a mikroflóra aktivitása. A fogyasztók többségére jellemző, alkalmoszerű ciklamátbevétel esetén a ciklohexil-amin képződés igen korlátozott.

Színezőanyagok

A színezőanyagokat már az ókortól kezdve használják az emberek élelmiszerek színezésére. Az élelmiszer elfogadottsága igen nagymértékben függ a színektől. Élelmezési szakértők régóta tudják, hogy bizonyos elvárt színek nélkül az élelmiszerek ízének meghatározása és azonosítása meglehetősen nehézkes. Bizonyos reklámokban a narancsok héját színezik, mert a természetes színük -ami lehet zöldes, vagy piros pettyes –a fogyasztók elutasításával találkozna, hiszen éretlennek, nem tökéletesnek minősítenék azokat. A narancs dzsúzókat elutasítják a vásárlók, ha nem elég intenzív a színük, még akkor is, ha a tápértékük és az ízük teljesen megegyezik a 100%-ban csak narancsot tartalmazó, frissen facsart gyümölcsével. Az Amerikai Egyesült Államok Kongresszusa két ízben is felülírta az élelmezési hivatal azon javaslatát, hogy az élelmiszerszínezékeket tiltsák be.

Az élelmiszerek természetes pigmentjei nem stabilak hőhatásra és oxidációra. Ezért a tárolás vagy a feldolgozás során az élelmiszerek színe legtöbbször megváltozik, még akkor is, ha a tápértékben semminemű változás nem következik be. A színezőanyagok használata megoldja ezt a problémát. Az érett olajbogyót, az édesburgonyát, szószokat és szirupokat ezért rendszeresen színezik, hogy ezzel is bizonyítsák az élelmiszerek egyöntetűségét, ezzel is növelve a fogyasztók fogadóképességét.

A cukorkák, sütemények, sőt egyes gyógyszeripari termékek gyakran erősen színezettek. A házi kedvenceknek szánt élelmiszerek is színezékeket tartalmaznak, ami általában nem a színvak állatoknak szól, hanem a gazdiknak.

A vörös színezékek egyik természetes forrása a cékla, de bizonyos rovarokból is kivonhatók pl. az amerikai kosenil tetvekből (bíbortetű). A természetes eredetű festékek azonban nem mindig kellően tiszták, és a színvariációk limitáltak. A 19. század második felétől terjedtek el a szintetikus színezőanyagok. Az 1909-es Második Nemzetközi Vörös Kereszt kongresszuson már 21 féle szintetikus hatóanyagot vettek nyilvántartásba.

Az 1900-as évek elején az Egyesült Államokban már 80 féle szintetikus festéket használtak. Jórészüket először, mint ruhafesték alkalmazták és csak akut toxikológiai vizsgálatokat végeztek annak megállapítására, hogy élelmiszer színezékként is használhatók-e.

Az újonnan szintetizált színező anyagok kronológiája

Év	Színezőanyag
1916	Tartrazine
1918	Yellow AB & OB
1922	Guinea Green
1927	Fast Green
1929	Ponceau SX
1929	Sunset Yellow
1929	Brilliant Blue
1950	Violet No. 1
1966	Orange B
1971	FD&C Red No. 40

25. táblázat Fontosabb színezőanyagok előállításának időpontja

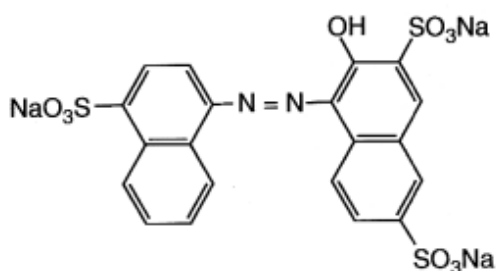
A ma használatos élelmiszer színezőanyagok száma sokkal kevesebb, mint amiket korábban engedélyeztek, és ezek száma is folyamatosan csökken.

A szintetikus festékek egyik nagy csoportját az azofestékek képezik. A leggyakoribb hétköznapi festékek ehhez a csoporthoz tartoznak, jellemzőjük az élénk színek, különösen a vörös, a sárga és a narancs esetében. Az azo-komponens egy $R-N=N-R'$ funkcionális csoportot tartalmaz, ahol az R és az R' aryl vagy alkyl csoport lehet. Az azofestékek egyik csoportja vízdoldható, a másik nem oldódik vízben. Általánosságban elmondható, hogy a vízdoldékony csoport kevésbé toxikus, mivel könnyebben kiválasztódik a szervezetből. Mindkét típusnál előfordulhat, hogy mikroorganizmusok (pl. Streptococcus, Bacillus pyocyaneus, Proteus speciesek) hatására toxikus amino-csoport keletkezik. A dimetil-amino-

azobenzén (vajsárga) egy 1937-es vizsgálat alapján rosszindulatú tumort okozott patkányokban. Azóta karcinogén hatása igazolást nyert.

Amaranth (FD&C Red No. 2)

Korábban a disznóparéjból előállított, ma már inkább a köszénkátrányból szintetizált sötétvörös vagy lila színű festék. Vízoldható 12g/100 ml koncentrációban 30°C -on.

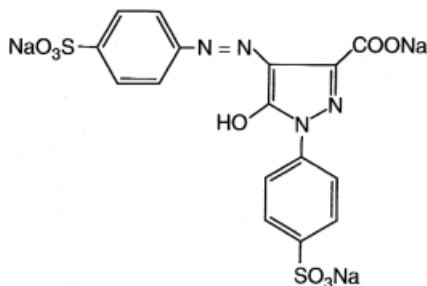


86. ábra Amaranth (FD&C Red No. 2) szerkezeti képlete

1976-os betiltásáig, amikor is kiderült, hogy patkányokban rosszindulatú daganatokat képzett, a leggyakrabban használt vörös vagy barnás ételszínezék volt. Főleg üdítőitalokban, fagyaltokban, salátaöntetekben, gabonafélékben, borokban, dzsemekben, rágógumiban, csokoládékban, kávéban, ezen kívül kozmetikai szerekben használták előszeretettel. Alkalmazott koncentrációja 0.01-0.0005% között volt. A kimutatások szerint még 1973-ban is 2.9 millió dollár értékű amaranth-ot használtak több, mint 10 milliárd dollár értékű termékben az USA-ban. A szervezetben lebomlása során hidrazo és amino vegyületek keletkeznek, melyek toxikus hatásúak.

Tartrazine (FD&C Yellow No. 4)

A szintetikus színezőanyag trinátrium sóját használják leggyakrabban. Sárga színű kristályos vegyület, melyet 1916 óta használnak színezőanyagként.



87. ábra Tartrazine (FD&C Yellow No. 4) szerkezeti képlete

Gyümölcsételek, pudingok, sütemények, élelmiszerporok, levesek, szószok, fagylaltok, jégkrémek, édességek, rágógumik, marcipánok, ételzselék színezésére használják. Szinte bármilyen ételben előfordulhat. Gyógyszerkapszulákban is megtalálható. A brillantkék fcf-fel (E133), és a greens s-sel (E142) keverve a zöldnek szinte minden árnyalata előállítható például a zöldborsóból készült termékeknel.

Úgy tartják, hogy a szintetikus színezőanyagok közül a legkevésbé toxikus hatású. Egerekben az orálisan adagolt szer halálos dózisa 12.17 g/kg. Beagle kutyákon végzet 2 éves kezelés során a 2% tartrazine tartalmú takarmány nem okozott patológiás elváltozásokat.

Embereken végzett vizsgálatok alapján allergiát okozhat minden 10000-dik esetben. Allergiás reakciókat válthat ki az aszpirin-érzékenyeknél és asztmásoknál. Egyéb mellékhatásként felléphet migrén, torz látás, viszketés stb.

Habár számos szintetikus színezőanyag toxikus, ha nagy mennyiségben alkalmazzák és feltételezett karcinogén hatással is rendelkezhetnek, a természetes színezékek sem mindig biztonságosak. A karamell, mely a cukor barnás színét adja benzo[a]pirént tartalmaz kis mennyiségben, a kurkumin pedig, ami a curry sárga színét adja 15-ször toxikusabb, mint a tartrazine.

Ízesítőszer

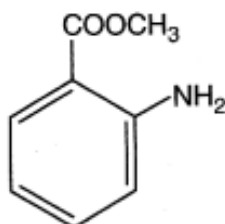
Természetes és szintetikus ízesítőszereket már nagyon régóta használ az élelmiszeripar, elsősorban azért, hogy fokozzák az ízhatást és növeljék az élelmiszerek elfogadottságát, eladhatóságát. Gyakran használják fagylaltok, jégkrémek, üdítőitalok, apró édessütemények ízesítésére illetve bizonyos ízek imitálására. A szintetikus termékek előállítása a 19. század második felére tehető. A kumarin szintetizálása 1968-ban történt, a vanília ízéért felelős vanillin szintézise 1874-ben következett be, míg a fahéj mesterséges aromájának előállítása 1884-re tehető. A 20. századra már kb. 1000 féle szintetikus ízesítő és aroma került kifejlesztésre, napjainkban a számuk 3000-t is meghaladja.

A színezékekhez hasonlóan a 20. század hatvanas éveiben került a kutatások középpontjába az ízesítőszer

természetes ízesítők és aromák sem 100%-ig biztonságosak, némely esetben kronikus toxikus hatással rendelkeznek.

Metil-antranilát

A metil-antranilát színtelen, édes, szőlőíz, folyékony adalék. Megtalálható a narancsban, citromban és a jázmin olajában is. Gyakran alkalmazzák az ún. Concord szőlő ízének az utánzására.



88. ábra Metil-antranilát szerkezeti képlete

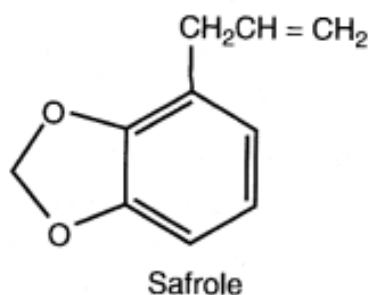
A metil-antranilát akut toxikus dózisait a következő táblázat tartalmazza:

Állatfaj	LD50 (orális, mg/kg)
Egér	3900
Patkány	2910
Tengerimalac	2780

26. táblázat A metil-antranilát akut toxikus hatása

Mivel néhány esetben az emberi bőrön allergiás reakciókat váltott ki, kozmetikai termékekben tilos a használata.

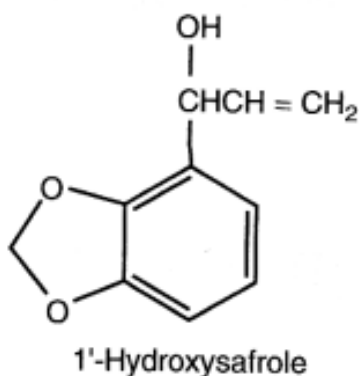
Szafrol (allilkatechol metilén éter vagy 4-allil-1,2-metiléndioxibenzol)



89. ábra Szafrol szerkezeti képlete

Színtelen vagy enyhén sárgás folyadék, édes, enyhén csípős, fűszeres ízesítőszer. Már több mint 60 éve használja az élelmiszeripar. Kimutatható sok növényben így az észak-amerikai szasszafrász babérfa (*Sassafras officinale albidum*) aromás gyökérkérgé tartalmazza, a Magyarországon is termesztett libatopfűben (*Chenopodium ambrosioides*), az édesköményben (*Foeniculum vulgare*), a szerecsendióban (*Myristica fragrans*) a japán csillagánizsban (*Illicium anisatum*) és a sárgaánizsban (*Illicium parviflorum*).

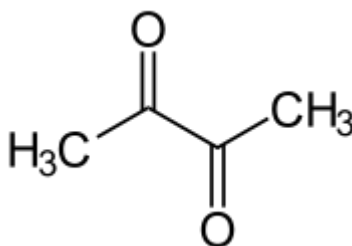
Az USA-ban már 1958-ban betiltásra került a használata, mivel patkány kísérletek alapján májrákot okozhat. Kutyákon végzett kísérletek szerint 40-80 mg/kg dózisban adagolva kiterjedt májkárosodást okozott. Kisebb dózisaik rákot nem okoznak, de májkárosító hatása megmarad. Metabolizmusa során 1'-hydroxysafrol-lá alakul.



91. ábra 1'-hydroxysafrol szerkezeti képlete

Diacetil (2,3-bután-dion)

Sárgás, sárgás-zöldes színű folyadék. Meglehetősen erős, csípős, szúros szagú adalék, melyet legfőképpen a vaj és margaringyártásban használnak. Ezzel az aromával ízesítik a pattogatott kukoricát is.



92. ábra Diacetil (2,3-bután-dion) szerkezeti képlete

Ames-tesztben (kemikáliák mutagén hatásának vizsgálatára kidolgozott leggyakrabban használt eljárás, amely *Salmonella* és *Escherichia* baktériumtörzseket alkalmaz indikátorszervezetekként) mutagénnek bizonyult. Patkányokban gyomorszondán át történő 90

napos kezelés után (1, 30, 90, 540 mg/kg/nap) anémia, csökkent súlygyarapodás, emelkedett fehérvérsejtszám, máj, vese, mellékvese megnagyobbodás volt tapasztalható. Kis mennyiségének huzamosabb ideig történő belélegzése gyógyíthatatlan tüdőbajt okoz, melyet csak tüdőátültetéssel lehet orvosolni. Amerikában „pattogatott kukoricát gyártó munkások tüdőbajának” ("Popcorn Worker's Lung") nevezik, mivel a pattogatott kukorica gyártásában részt vevő munkások betegednek meg ebben a gyógyíthatatlan betegségben.

Ízfokozók

Bizonyos anyagok képesek egészen kis mennyiségben is befolyásolni a természetes és mesterséges ízesítőszereket, anélkül, hogy önmagukban hozzájárulnának az ízek kialakításához. Ilyen anyag a jól ismert konyhasó is, ami már akkor is befolyásolja az ízeket, amikor a sós íz még nem is érződik. Éppen ezért a só elengedhetetlen adalék a konzervek és az előre elkészített élelmiszerekben (zacskós levesek).

Igen gyakran használt ízfokozó a nátrium glutamát (mononátrium-glutamát, MSG) a glutaminsav nátriummal alkotott sója. Az egyik legáltalánosabban alkalmazott élelmiszer-adalékanyag. Vízen vagy nyálban igen gyorsan oldódik, nátrium kationra és glutamát anionra disszociál. Jellegzetes umami íze van. Nevéhez kötődik az ún. "kínai étterem szindróma" is, mivel a szójaszós nagy mennyiségben tartalmazza. Arra érzékeny emberekben ezek a távolkeleti ételek rosszullétet, fejfájást, hasmenést, szapora szívdobogást okozhatnak.

Rendkívül széles körben alkalmazott ízfokozó. Legnagyobb mennyiségben hústartalmú vagy húsisű élelmiszerekben fordulhat elő, de más ízek kiemelésére, erősítésére is alkalmazzák. Előfordulhat leveskockákban, salátákban, felvágottakban, pácolt húsokban, chipsekben, fűszerkeverékekben.

Bár már számtalanszor felmerült esetleges toxikus hatása, tudományos vizsgálatok nem mutattak semmiféle káros mellékhatást. Napi maximum beviteli mennyisége nincs meghatározva.

Az élelmiszer adalékanyagok felsorolása kategóriánként – E-számok

100-181 Színezékek

- 100-109 – sárga
- 110-119 – narancsszínű
- 120-129 – piros
- 130-139 – kék és lila
- 140-149 – zöld
- 150-159 – barna és fekete
- 160-181 – egyéb

200-297 Tartósítószer

- 200-209 – szorbátok
- 210-219 – benzoátok
- 220-229 – szulfitok
- 230-239 – fenilek, fenolok és formiátok (metanoátok)
- 240-259 – nitrátok
- 260-269 – acetátok (etanoátok)
- 270-279 – laktátok
- 280-289 – propionátok (propanoátok)
- 290-297 – egyebek

300-386 Antioxidánsok és savanyúságot szabályzó anyagok

- 300-309 – aszkorbinsav (C-vitamin); vitaminok
- 310-319 – gallátok és eritroaszkorbátok
- 320-329 – laktátok
- 330-339 – citrátok és tartarátok
- 340-349 – foszfátok
- 350-359 – malátok és adipátok
- 360-369 – szukcinátok és fumarátok
- 370-386 – egyebek

400-495 Sűrítőanyagok, stabilizátorok és emulgeálószer

- 400-409 – alginátok

410-419 – természetes mézgák
420-429 – egyéb természetes szerek
430-439 – poli-oxietilén vegyületek
440-449 – természetes emulgálószer
450-459 – foszfátok
460-469 – cellulóz vegyületek
470-489 – zsírsavak és vegyületeik
490-495 – egyebek

500-585 Savanyúságot szabályzó anyagok és csomósodást gátló anyagok

500-509 – ásványi savak és lúgok
510-519 – kloridok és szulfátok
520-529 – szulfátok és hidroxidok
530-549 – alkálifém-vegyületek
550-559 – szilikátok
570-579 – sztearátok és glukonátok
580-585 – egyebek

600-671 Ízfokozók

620-629 – glutamátok
630-639 – inozinátok
640-671 – egyebek

700-772 Antibiotikumok

700-772 – egyéb antibiotikumok

900-999 Egyéb

900-909 – viaszok
910-919 – szintetikus mázak
920-929 – vegyes adalékok
930-949 – gázok
950-969 – édesítők
990-999 – habosító anyagok

1000-1520 Kiegészítő anyagok

újfajta adalékanyagok, melyek nem sorolhatók egyik szabványos osztályba sem