



Mikotoxin-fehérje kölcsönhatások toxikokinetikai vonatkozásai

Poór Miklós   *1,2

¹ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

² Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Pécs

Összefoglalás

A mikotoxinok számos fehérjével lépnek kölcsönhatásba a szervezetben, ennek toxikodinámiás aspektusai mellett a toxikokinetikai interakciók is nagy jelentőséggel bírnak. Több mikotoxin és mikotoxin-metabolit esetében írták le magas stabilitású komplexek kialakulását szérumalbuminnal. Ez nem csak toxikokinetikai szempontból lehet érdekes, mivel az albumin felhasználható egy viszonylag olcsó és könnyen hozzáférhető affinitásproteinként. Emellett elsősorban az ochratoxin A, valamint a zearalenon egyes metabolitjainak albuminkötődésében számottevő faji eltéréseket figyeltek meg, ahol a kötési állandók akár nagyságrendi eltéréseket is mutathatnak. A biotranszformációs reakciók során alacsonyabb vagy magasabb toxicitású metabolitok is képződhetnek, egyes transzportproteinek pedig részt vesznek a mikotoxinok és/vagy metabolitjaik celluláris felvételében vagy exportjában. Továbbá a mikotoxinok gátolhatnak olyan enzimeket és transzportereket is, amelyeknek nem szubsztrátjaik. Jelen fejezetben röviden összefoglalom a mikotoxinok főbb ismert kölcsönhatásait szérumalbuminnal, biotranszformációs enzimekkel és transzporterekkel, beleértve ezek ismert vagy feltételezett jelentőségét.

Kulcsszavak: mikotoxin, szérumalbumin, biotranszformációs enzimek, transzporterek, toxikokinetika

1. Mikotoxinok kölcsönhatásai plazmafehérjékkel

1.1. Humán szérumalbumin

A humán szérumalbumin (HSA) a keringésben legnagyobb mennyiségben megjelenő plazmafehérje (35–50 g/L $\approx$ 525–750 μ M), 585 aminosavból épül föl, molekulatömege körülbelül 66,5 kDa, három doménből (I, II és III) és azok mindegyike két-két aldoménből (A és B) áll. Az albuminnak fontos szerep jut a vér kolloidozmotikus (onkotikus) nyomásának fenntartásában, így a szerkezeti folyadékmegosztásban, emellett többek között puffer, antioxidáns és enzimatis funkciói is vannak (FANALI ÉS MTSAL, 2012). A HSA képes számos endogén és exogén vegyületet kisebb-nagyobb affinitással megkötni és azokat a vérkeringésben szállítani. A magas stabilitású komplexek képződése befolyásolhatja a kötött vegyület szöveti felvételének sebességét/mértékét és eliminációjának sebességét, így egyes ligandum-albumin kölcsönhatások nagy farmakokinetikai/toxikokinetikai jelentőséggel bírnak (FANALI ÉS MTSAL, 2012; YAMASAKI ÉS MTSAL, 2013). A zsírsavak számos kötőhelyen képesek kapcsolódni a HSA-hoz (FA1-FA9), azonban a legtöbb gyógyszer-vegyület az úgynevezett Sudlow's Site I (IIA aldomén, FA7), Sudlow's Site II (IIIA aldomén, FA3-FA4), vagy Heme pocket (IB aldomén, FA1) régiókhoz kötődik (FANALI ÉS MTSAL, 2012; ZSILA, 2013).

1.2. Mikotoxinok kölcsönhatásai humán szérumalbuminnal

Az aflatoxin B1 egyik metabolitja (aflatoxin-8,9-epoxid) kovalensen kapcsolódik szérumalbuminhoz (lizinadduktok), ezt biomarkereként is lehet mérni az aflatoxin B1 expozíció mértékének becslése céljából (KENSLEY és MTSAL, 2011). Mivel az aflatoxin-8,9-epoxid egy reaktív elektrofil vegyület, kovalens módon tud kötődni fehérjék (és nukleinsavak) egyes nukleofil csoportjaihoz. Más mikotoxinok esetében nem írtak le hasonló interakciót szérumalbuminnal, azonban kisebb-nagyobb stabilitású, nem-kovalens kölcsönhatások számos esetben létrejönnek. A mikotoxin-HSA komplexek kötési állandói (asszociációs konstansai) között több nagyságrendi eltérések is vannak, így az egyszerűség kedvéért a L/mol mértékegységben meghatározott kötési állandók (K) tízes alapú logaritmusát ($\log K$) fogom feltüntetni, tehát ha $K = 10^5$ L/mol akkor $\log K = 5,0$.

Több olyan mikotoxint is ismerünk, melyeknél nem, vagy csak nagyon alacsony affinitású kötődést mutattak ki szérumalbuminnal: ilyenek a beauvericin, a dezoxinivalenol, a fumonizin B1 és a T-2 toxin (1. táblázat). A gyengébb kölcsönhatásokat okozhatja egyes mikotoxinok alacsony lipofilitása (például dezoxinivalenol és fumonizin B1), így nem alakulnak ki azok az apoláris-apoláris interakciók, melyek felelősek egy lipofil kötőzsebbe (például Site I) való beilleszkedésért. Emellett számos egyéb funkciós csoport jelenléte és orientációja is nagymértékben felelős lehet egyes másodlagos kölcsönhatások kialakulásáért vagy éppen azok hiányáért. E toxinok esetében, ha van is kölcsönhatás az albuminnal, ennek valószínűleg elhanyagolható mértékű a toxikokinetikai jelentősége.

Szintén több olyan példát lehet említeni, amikor a mikotoxin-albumin komplexek $\log K$ -értékei nagyjából 4–5 közöttiek, ami mérsékelt erősségű kötődésnek tekinthető. Ezeknek a kölcsönhatásoknak azonban már lehet kisebb mértékű toxikológiai relevanciája, mivel kötött frakciójuk a keringésben megközelítheti vagy meg is haladhatja a 90%-ot. Ide tartoznak többek között az aflatoxinok (B1, B2, G1, G2 és M1), a ciklopiazonsav, a patulin és a sterigmatocisztin (1. táblázat).

Azok a komplexek, melyek $\log K$ -értéke 5 vagy azt meghaladó (például ochratoxin A, alternariol, citrinin vagy zearalenon esetében), feltételezhető az albuminkötődés fontosabb szerepe, mivel ilyenkor már nagyon alacsony a mikotoxin szabad frakciója a keringésben (jellemzően 1–2% körüli vagy ezalatti). Habár ez önmagában még nem perdöntő, hiszen számos egyéb folyamat is jelentősen befolyásolhatja a mikotoxinok toxikokinetikai viselkedését: például a toxin gyors szöveti felvétele aktív transzportmechanizmusok által (az alacsony szabad frakció ellenére), aktív exkréció/reabszorpció, vagy magas affinitású kötődés intracelluláris target proteinekhez (ami elősegítheti és felgyorsíthatja a toxin akkumulációját egyes szövetekben). Mindenesetre, ha nagyon alacsony a szabad frakció a keringésben, az erősen limitálhatja a mikotoxin passzív diffúzió általi szöveti felvételt és a glomeruláris filtrációval történő exkrécióját, de akár csökkentheti egyes aktív transzportmechanizmusok hatékonyságát is (amennyiben a folyamat elsőrendű, azaz koncentrációfüggő kinetikát követ). A további bekezdésekben ezekkel a magasabb stabilitású komplexekkel fogunk részletesebben foglalkozni.

Ha a kölcsönhatások erősségét vesszük alapul, akkor elsőként mindenképpen az ochratoxin A-t és származékait kell kiemelni. Már régóta ismert, hogy az ochratoxin A eliminációs felezési ideje hosszú, emberben több mint egy hónap (STUDER-ROHR és MTSAL, 2000). Ezért nagyrészt éppen a mikotoxin rendkívül erős kölcsönhatása felelős HSA-nal ($\log K \geq 7$) (IL'ICHEV és mtsal, 2002a; POÓR és MTSAL, 2014; POÓR és MTSAL, 2024). Egész pontosan, a toxin dianionformája (a karboxil- és a fenolos hidroxilcsoport is deprotonált) kötődik nagyon magas affinitással a HSA-hoz, ahol az egyéb másodrendű interakciók mellett, a két argininnel (R257 és R218) kialakított ionos kölcsönhatás kiemelt fontosságú: az R257 arginin képes deprotonálni a fenolos hidroxilcsoportot, ami egy stabil ionpár kialakulásához vezet (PERRY és MTSAL, 2004). HSA-fragmensekkel végzett

(IL'ICHEV ÉS MTSAL, 2002b) és helyspecifikus mutagenesis-alapú (PERRY ÉS MTSAL, 2004) vizsgálatok is igazolták, hogy az ochratoxin A nagyaffinitású kötőhelye a Site I régióban (IIA aldómén) található, ami összhangban van a fluoreszcencia spektroszkópiai vizsgálatok eredményeivel (SUECK ÉS MTSAL, 2018).

Régóta kérdés, hogy ha megzavarjuk az ochratoxin A-albumin kölcsönhatást, annak *in vivo* milyen következménye lesz (KŐSZEGI ÉS POÓR, 2016), hiszen így jelentősen felgyorsul a mikotoxin exkréciója vizelettel és epével (KUMAGAI, 1985), azonban féltő, hogy a toxin szöveti felvétele is emelkedni fog. Ezt igazolták egy nemrég közölt, egereken végzett vizsgálat eredményei alapján: megfigyelték, hogy a mikotoxin fokozott kiürülése mellett szintén számottevő emelkedés tapasztalható az ochratoxin A szöveti koncentrációiban is a hypoalbuminémiás egyedekben, ami fokozott toxicitást eredményezett (HASSAN ÉS MTSAL, 2022). Fontos azonban azt is kiemelni, hogy ebben a tanulmányban magas ochratoxin A dózist (5 mg/kg) alkalmaztak, így a mikotoxin koncentrációja a keringésben jócskán meghaladta a realisztikus szinteket. Egy hasonló vizsgálatban az anyavegyület mellett egyes metabolitok képződését is monitorozták (KUHN ÉS MTSAL, 2024), valamint emelkedő nefrotoxicitást figyeltek meg mind az albuminra vonatkozóan heterozigóta, mind a homozigóta knock-out egerekben. Ezzel szemben, a toxin open-lactone (nyílt lakton) metabolitjának jelentősebb képződése, és a fokozott hepatotoxicitás csak a heterozigóta egyedekben volt tapasztalható. Utóbbi feltehetőleg azzal magyarázható, hogy a heterozigóták esetében alacsonyabb albuminkoncentrációk jelennek meg a keringésben és a fehérjét szintetizáló májsejtekben is, tehát még jelentős az ochratoxin A (albumin általi) intracelluláris retenciója a májsejtekben, és nem olyan gyors a biliáris exkréciója, mint a homozigóta egereknél. Ez tartósabb/magasabb ochratoxin A expozíciót jelent, továbbá a már említett nyílt laktonforma fokozott képződését eredményezi, ami egyes szakirodalmi adatok alapján még az anyavegyületnél is toxikusabb (XIAO ÉS MTSAL, 1996). Egy másik tanulmányban a krizin-szulfát nevű flavonoid metabolitot azonosították, ami *in vitro* nagyon hatékonyan képes leszorítani az ochratoxin A-t humán és patkányalbuminról (POÓR ÉS MTSAL, 2024). A krizin-szulfát hatását patkánykísérletben is tesztelték, ahol intravénásan adtak be ochratoxin A-t (50 µg/kg) és a flavonoidot (0, 1 vagy 3 mg/kg). Az együttes adagolás hatására a mikotoxin plazmakoncentrációi csökkentek, ami fokozott exkrécióra és/vagy szöveti felvételre utal, azonban a 24 órás vizsgálat után az ochratoxin A mennyisége nem emelkedett meg a krizin-szulfáttal együttesen kezelt állatok véséjében (POÓR ÉS MTSAL, 2024). Utóbbi vizsgálatnál azonban azt is ki kell emelni, hogy a kezdeti nagyobb változások a toxin plazmakoncentrációiban (két- és hatórás kezelés után) mérséklődtek a kísérlet végére (24 óra), amit a szervezet kompenzációs mechanizmusai magyarázhatnak.

Az ochratoxin A mellett a 2'R-ochratoxin A, ochratoxin B és ochratoxin C is nagyon erős albuminkötődést mutattak ($\log K \approx 6-7$) (FAISAL ÉS MTSAL, 2020a; SUECK ÉS MTSAL, 2018). Külön érdekesség, hogy a 2'R-ochratoxin A esetében – amely elsősorban a kávépörkölés során képződő származék és kimutatható mennyiségben megtalálható a legtöbb kávéfogyasztó vérében (CRAMER ÉS MTSAL, 2015) – még az ochratoxin A-nál is sokkal hosszabb eliminációs felezési időt írtak le emberben (SUECK ÉS MTSAL, 2019). Ennek oka jelenleg nem ismert, azonban nem az albuminkötődéssel magyarázható, hiszen a 2'R-ochratoxin A körülbelül tízszer alacsonyabb affinitással kapcsolódik a HSA-hoz, mint az anyatoxin (SUECK ÉS MTSAL, 2018).

A citrinin jelentős mértékű plazmafehérje-kötődését már közel 50 évvel ezelőtt leírták (DAMODARAN, 1977), azonban a citrinin-HSA kölcsönhatás pontos karakterizálása csak jóval később történt meg. Az ochratoxin A-hoz viszonyítva lényegesen alacsonyabb affinitással kötődik, de a citrinin is igen magas stabilitású komplexeket alakít ki HSA-nal ($\log K = 5,3$) (POÓR ÉS MTSAL, 2015). A fluoreszcencia spektroszkópiai és ultrafiltrációs technikákkal végzett vizsgálatok, valamint a molekulamodellezés alapján, a mikotoxin nagyaffinitású kötőhelye valószínűleg a Site I régióban

található (POÓR ÉS MTSAL, 2015). A citrinin a szervezetbe jutva nagymértékben biotranszformálódik, amelynek eredményeképpen a vérben és vizeletben megjelenő fő metabolitja a dihidrocitrinon (ALI ÉS MTSAL, 2015; ALI ÉS MTSAL, 2018). Érdekes módon a dihidrocitrinon hasonlóan stabil ($\log K = 5,5$) komplexeket alakít ki HSA-nal mint az anyatoxin, azonban úgy tűnik, hogy a metabolit nem a Site I-hez, hanem a hemkötőhelyhez (FA1) kapcsolódik (FAISAL ÉS MTSAL, 2019).

Annak ellenére, hogy a fumonizin B1 csak gyenge kölcsönhatást mutatott albuminnal, ez már közel sem igaz acilált származékaira: egyes acil-fumonizin B1 metabolitok megjelenhetnek szennyezőként gabonában (például kukorica) (FALAVIGNA ÉS MTSAL, 2013) vagy feldolgozott termékekben (például tortilla chips) (PARK ÉS MTSAL, 2004), sőt patkánykísérletek alapján az *N*-acil-metabolitok *in vivo* is képződnek az anyatoxinvaló expozíciót követően (HARRER ÉS MTSAL, 2015). Mivel a viszonylag hidrofil karakterű fumonizin B1 toxinhoz egy erősen lipofil oldallánc kapcsolódik, nagyon valószínű, hogy az acil-származékok toxikokinetikai tulajdonságai jelentősen eltérnek az anyatoxinétól. Több kísérleti modell is demonstrálta az *N*-palmitoil- és az 5-*O*-palmitoil-fumonozin B1 származékok erős kölcsönhatásait HSA-nal (CSENKI ÉS MTSAL, 2023). Az eredmények alapján elképzelhető, hogy ezek a metabolitok több nagyaffinitású kötőhelyen kapcsolódnak a fehérjéhez, hasonlóan a zsírsavakhoz (FANALI ÉS MTSAL, 2012). A kötőhelymarkerekkel végzett vizsgálatok azonban arra is rámutattak, hogy az acil-fumonizin B1 vegyületek nemcsak a mikotoxinnal, de a zsírsavkomponenssel összehasonlítva is eltérő módon viselkedhetnek (CSENKI ÉS MTSAL, 2023). Mindemellett, az *O*-acil-, de főként az *N*-acil-származékok toxicitása jócskán meghaladja az anyatoxinét (CSENKI ÉS MTSAL, 2023; HARRER ÉS MTSAL, 2013).

A zearalenon mikotoxin stabil komplexeket alakít ki HSA-nal ($\log K = 5,1$) (ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025; POÓR ÉS MTSAL, 2017b; FAISAL ÉS MTSAL, 2018a). Feltehetőleg egy nem-konvencionális kötőhelyet foglal el az albuminon, ami molekulamodellezés alapján a Site I és Site II között helyezkedhet el (POÓR ÉS MTSAL, 2017b). Ez azért is érdekes, mert a toxin a warfarin (orális antikoaguláns gyógyszer, Site I kötőhelymarker) albumin iránti kötési affinitását allosztérikus módon erősíti (POÓR ÉS MTSAL, 2017b). Redukált metabolitjai (α -/ β -zearalenol, zearalanon, α -/ β -zearalanol) alacsonyabb affinitással kapcsolódnak a fehérjéhez, a β -származékok kötődése a leggyengébb (1. táblázat). A zearalenon-14-szulfát fluoreszcencia kioltásos mérések alapján alacsonyabb affinitással kötődik a fehérjéhez, mint az anyatoxin, míg a nagyhatékonyságú affinitáskromatográfia a szulfátszármazék erősebb kötődését mutatta (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b). Ezzel szemben a zearalenon-14-glükozid és zearalenon-14-glükuronid metabolitok kötődése jóval gyengébb (1. táblázat).

Az alternariol esetében magas stabilitású komplexek képződnek HSA-nál ($\log K \approx 5,6$), a mikotoxin kötőhelye valószínűleg a Site I régióban található (FLISZÁR-NYÚL és mtsai, 2019). Az alternariol-9-metiléter valamivel alacsonyabb, a szulfátszármazékok hasonlóan magas, míg a glükozid-metabolitok jóval kisebb affinitással kapcsolódnak a fehérjéhez, mint az alternariol (1. táblázat).

1. táblázat. Mikotoxinok kölcsönhatásai humán szérumalbuminnal: feltételezett kötőhelyük a fehérjén, a mikotoxin-albumin komplexek kötési állandói (K ; L/mol), valamint az utóbbi meghatározásához alkalmazott mérés technikák

Mikotoxin	Kötőhely	logK	Mérés technika	Referencia
Aflatoxin B1	Site I	4,7	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2017a
		4,8		TAN ÉS MTSAL, 2019
		4,6		QURESHI ÉS JAVED, 2021
Aflatoxin B2	Site I	4,6	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2017a
Aflatoxin G1		4,6		
Aflatoxin G2		4,3		
Aflatoxin M1		4,5		
Alternariol	Site I	5,6	FL-kioltás, FL-erősítés	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019
Alternariol-3-glükózid	nem ismert	4,5	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2023
		4,2	UC	
Alternariol-3-szulfát	Site I és/vagy FA1	5,6	FL-kioltás	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
		5,5	UC	
Alternariol-9-metiléter	Site I és/vagy FA1	4,9	FL-kioltás	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
		5,3	UC	
Alternariol-9-metiléter- 3-glükózid	nem ismert	4,4	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2023
		4,1	UC	
Alternariol-9-metiléter- 3-szulfát	FA1	5,6	FL-kioltás	LEMLI ÉS MTSAL, 2022
		5,5	UC	
Beauvericin	nem ismert	3,2	UC	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022
Ciklopiazonsav	Site I	4,4	FL-kioltás	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022
		4,7	UC	
Citrinin	Site I	5,3	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2015
Dihidrocitrinon	FA1	5,5	FL-erősítés	FAISAL ÉS MTSAL, 2019
Dezoxinivalenol	nem ismert	alacsony	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
Fumonizin B1	nem ismert	3,2	UC	CSENKI ÉS MTSAL, 2023

Mikotoxin	Kötőhely	logK	Méréstechnika	Referencia
Fumonizin B4	nem ismert	3,8	UC	CSENKI ÉS MTSAL, 2023
Ochratoxin A	Site I	6,7–7,6	FL-kioltás, FL-erősítés, FL-polarizáció	IL'ICHEV ÉS MTSAL, 2002a; IL'ICHEV ÉS MTSAL, 2002b; PERRY ÉS MTSAL, 2004; POÓR ÉS MTSAL, 2012; POÓR ÉS MTSAL, 2014; SUECK ÉS MTSAL, 2018
		7,4	UC	POÓR ÉS MTSAL, 2024
2'R-ochratoxin A	Site I	6,3	FL-kioltás, FL-erősítés, FL-anizotrópia	SUECK ÉS MTSAL, 2018
Ochratoxin B	Site I	6,0	FL-erősítés, FL-anizotrópia	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
		6,3	FL-polarizáció	PERRY ÉS MTSAL, 2003
Ochratoxin C	Site I	7,0	FL-erősítés, FL-anizotrópia	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
Patulin	nem ismert	4,1	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a
Sterigmatocisztin	FA1	4,0	FL-kioltás	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2022
		4,3	UC	
Zearalenon	Site I és Site II közötti régió	5,1	FL-kioltás	POÓR ÉS MTSAL, 2017b; FAISAL ÉS MTSAL, 2018a; ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
α -Zearalenol	Site I és Site II közötti régió	4,7	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
		4,9		ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalenol	Site I és Site II közötti régió	4,3	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
		4,5		ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalanon	nem ismert	4,6	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
α -Zearalanol	nem ismert	4,6	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalanol	nem ismert	4,4	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalenon-14-glükozid	nem ismert	alacsony	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
Zearalenon-14-glükuro- nid	nem ismert	4,2	UC	POÓR ÉS MTSAL, 2023
Zearalenon-14-szulfát	nem ismert	4,7	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
T-2 toxin	nem ismert	alacsony	FL-kioltás	FAISAL ÉS MTSAL, 2020a

FA1: hemkötőhely; FL: fluoreszcencia; UC: ultracentrifugálás.

1.3. Mikotoxin-albumin kölcsönhatások esetében megfigyelt faji eltérések

Legtöbbször a mikotoxinok nagyjából hasonló affinitással kötődnek a különböző állatfajok albuminjaihoz, ahol maximum 2-3-szoros eltérések tapasztalhatók a komplexek kötési állandói között. Ilyen minor különbségeket írtak le, amikor az aflatoxin B1 vagy a citrinin kölcsönhatásait vizsgálták humán, marha-, sertés- és patkányalbuminokkal (POÓR ÉS MTSAL, 2015; POÓR ÉS MTSAL, 2017a). Ezzel szemben az ochratoxin A, az alternariol, valamint egyes zearalenon-metabolitok kapcsán akár nagyságrendi eltérések is megfigyelhetők, ami már befolyásolhatja e vegyületek toxikokinetikai tulajdonságait is (például celluláris felvétel és elimináció sebessége).

Az ochratoxin A-ról már régóta tudjuk, hogy a különböző állatfajokban és emberben igen nagy fluktuációt mutat eliminációjának sebessége, ami a körülbelül 10 órás értéktől (egyes halak és madarak) akár a több mint egy hónapos (ember és majom) eliminációs felezési időig terjedhet (HAGELBERG ÉS MTSAL, 1989; STUDER-ROHR ÉS MTSAL, 2000). Minden jel arra utal, hogy ezekért a jelentős eltérésekért elsősorban a különböző fajokra jellemző ochratoxin A-albumin komplexek nagymértékben eltérő kötési állandói felelősek. Egy vizsgálatban összehasonlították az ochratoxin A kölcsönhatásait izolált humán, marha és patkány albuminokkal fluoreszcencia spektroszkópiai módszertant alkalmazva: ez alapján a toxin több mint tízszer nagyobb affinitással kötődik humán, mint marhaalbuminhoz, míg a patkányalbumin esetében a kötési állandó még utóbbinál is valamivel alacsonyabb volt (POÓR ÉS MTSAL, 2014). Hasonló eredményről számolt be egy a közelmúltban megjelent közlemény is, ahol az ochratoxin A kölcsönhatásait humán és patkányalbuminokkal tesztelték: az ultracentrifugálás alapú kísérletekben szintén nagyságrendi eltérést írtak le, a humán albumin javára (POÓR ÉS MTSAL, 2024). Az adatok összhangban vannak az *in vivo* megfigyelésekkel, hiszen patkányoknál nagyjából 5-7 napos eliminációs felezési időt írtak le (HAGELBERG ÉS MTSAL, 1989), míg emberben ez több mint egy hónap (STUDER-ROHR ÉS MTSAL, 2000). Mindemellett fontos azt is kiemelni, hogy az ochratoxin A kölcsönhatásai marha- és patkányalbuminokkal még így is meglehetősen erősnek tekinthetők ($\log K > 6$). További érdekesség, hogy az eddigiekben leírt mikotoxin-albumin kölcsönhatások esetében, a toxinok jellemzően a patkányalbuminhoz kötődtek magasabb affinitással (2. táblázat). Jelenlegi ismereteink alapján az ochratoxin A az egyetlen olyan mikotoxin, amelyik nagyon jelentős preferenciát mutat a humán albumin iránt. Ezzel szemben, az ochratoxin A izomere, a 2'R-ochratoxin A marha- és patkányalbuminokhoz kötődött a legerősebben (FAISAL ÉS MTSAL, 2018b). Az albuminkötődés jelentőségét jól demonstrálja a megfigyelés, hogy albumindeficiens patkányokban az ochratoxin A exkréciója az epén és a vizeleten keresztül körülbelül 20-70-szer gyorsabb volt, mint a normál egyedekben (KUMAGAI, 1985).

A zearalenon kapcsán nem figyeltek meg a fentiekhez hasonló extrém különbségeket: hatszoros eltérést írtak le a sertés- és patkányalbuminok között (utóbbi javára), azonban a humán albuminhoz viszonyítva a marha-, sertés- és patkányalbuminok körülbelül két-háromszor erősebb/gyengébb kötődést mutattak (FAISAL ÉS MTSAL, 2018a). Más a helyzet a redukált metabolitok, az α -zearalenol, β -zearalenol, zearalanon, α -zearalanol és β -zearalanol esetében, ahol körülbelül tízszeres vagy akár azt is meghaladó eltérések tapasztalhatók egyes albuminkomplexeik kötési állandói között (2. táblázat). Fontos kiemelni továbbá, hogy mind az anyatoxin, mind redukált metabolitjai a patkányalbuminhoz kötődtek a legmagasabb affinitással (ADALSTEINSSON és mtsai, 2025; FAISAL ÉS MTSAL, 2018a; FAISAL ÉS MTSAL, 2020b), sőt ez a preferencia még a zearalenon konjugált származékainál (például zearalenon-14-szulfát és zearalenon-14-glükuronid) is megfigyelhető (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; POÓR ÉS MTSAL, 2023). Érdekes módon, az e kölcsönhatásokat tanulmányozó két kutatócsoport közleményeiben többnyire nagyon hasonló kötési állandók szerepelnek, ami alól kivételt jelentenek a β -zearalenol (hatszoros eltérés) és az α -zearalanol (négyszeres

eltérés) interakciói marhaalbuminnal (2. táblázat). Mivel mindkét említett vizsgálat fluoreszcenciakioltás-alapú, érdemes lenne ezeket az interakciókat más független, lehetőség szerint direkt mérés technikával (például ultracentrifugálás vagy equilibriumdialízis) is elemezni a jövőben. Egyes vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a zearalenon és származékainak toxikokinetikájában az albuminkötődés lényeges tényező, mivel a mikotoxin-sertésalbumin komplexekre meghatározott kötési állandók (FAISAL ÉS MTSAL, 2018a; FAISAL ÉS MTSAL, 2020b) jó korrelációt mutattak egy sertéseken végzett toxikokinetikai vizsgálat eredményeivel (CATTEUW ÉS MTSAL, 2019): a magasabb kötési állandók esetében jellemzően lassabb kiürülést lehetett megfigyelni a vizsgált zearalenon, α -zearalenol, β -zearalenol és zearalenon-14-glükozid vegyületekre vonatkozóan.

Az alternariolnál hasonló stabilitású komplexeket írtak le humán, marha- és sertésalbuminokkal (2. táblázat), míg a mikotoxin körülbelül nyolcszor nagyobb affinitással kötődött a patkány, mint a humán albuminhoz (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019). Ezzel szemben az alternariol-3-glükozid, alternariol-3-szulfát, alternariol-9-metiléter, alternariol-9-metiléter-3-glükozid és alternariol-9-metiléter-3-szulfát esetében csak kisebb mértékű faji eltérések voltak megfigyelhetők (LEMLI ÉS MTSAL, 2022; POÓR ÉS MTSAL, 2023).

2. táblázat. Néhány példa a mikotoxin-albumin komplexek kötési állandóiban (K ; L/mol) megfigyelt faji eltérésekre

Mikotoxin	Mikotoxin-albumin komplexek log K -értékei				Referencia
	Humán	Marha	Sertés	Patkány	
Aflatoxin B1	4,7	4,6	4,6	4,9	POÓR ÉS MTSAL, 2017a
Citrinin	5,3	5,1	5,0	5,5	POÓR ÉS MTSAL, 2015
Alternariol	5,6	5,9	5,6	6,5	FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2019
Ochratoxin A	7,6	6,5	n.a.*	6,1	POÓR ÉS MTSAL, 2014
	7,4	n.a.*	n.a.*	6,2	POÓR ÉS MTSAL, 2024
Zearalenon	5,1	4,8	4,6	5,4	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
	5,1	4,9	n.a.*	5,3	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
α -Zearalenol	4,7	4,5	4,5	5,4	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
	4,9	4,7	n.a.*	5,4	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalenol	4,3	4,4	4,1	5,4	FAISAL ÉS MTSAL, 2018a
	4,5	5,2	n.a.*	5,6	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalanon	4,6	4,5	4,0	5,1	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
α -Zearalanol	4,6	4,3	4,4	5,3	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
	4,6	4,9	n.a.*	5,3	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
β -Zearalanol	4,4	4,1	4,2	5,6	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b
	4,4	4,3	n.a.*	5,3	ADALSTEINSSON ÉS MTSAL, 2025
Zearalenon-14-szulfát	4,7	5,4	5,1	5,9	FAISAL ÉS MTSAL, 2020b

*n.a.: nincs adat, mert ezeket a kölcsönhatásokat nem vizsgálták a hivatkozott tanulmányban.

1.4. Mikotoxin-albumin kölcsönhatások potenciális felhasználási lehetőségei

Amennyiben egy mikotoxin kellően magas affinitással ($\log K \geq 5$) kötődik szérumalbuminhoz, akkor felmerülhet a protein felhasználása affinitásfehérjeként. Az albumin esetében ez azért is igen hasznos, mert ellentétben az antitestekkel, a módszer olcsó és könnyen hozzáférhető alternatívát jelenthet. Arról nem is beszélve, hogy a különböző emerging mikotoxinok és mikotoxin-metabolitok esetében többnyire nem áll rendelkezésre antitest a kereskedelmi forgalomban. Az emerging mikotoxinok olyan újabban felfedezett és/vagy kevésbé tanulmányozott mikotoxinok, melyek esetében nincs rutin monitorozás és reguláció, valamint nincs kellő mennyiségű információ toxikus hatásaik megfelelő értékeléséhez. Ahogy az 1. táblázatban szerepel, például az ochratoxin A, az alternariol, a citrinin, a zearalenon és egyes metabolitjaik magas affinitással kapcsolódnak albuminhoz, így ezeknél a toxinoknál felmerülhet az albumin ilyen gyakorlati célú felhasználása is.

Ezt a felvetést több vizsgálat is igazolta: Az ochratoxin A igen magas kötési affinitását kihasználva, a humán és marhaalbuminokat (mágneses mikrogöngyökhöz vagy agarózgöngyökhöz kapcsolva) sikeresen alkalmazták a mikotoxin extrakciójára vizes oldatokból, sőt még sör- és borminták esetében is (HONG ÉS CHEN, 2007; LEAL ÉS MTSAL, 2019; YE ÉS MTSAL, 2023). Emellett az alternariol kapcsán is sikeresen alkalmaztak marhaalbumint affinitásproteinként a mikotoxin paradicsomléből történő megkötéséhez (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2020). Továbbá szintén leírtak egy humánalbumin-alapú fluoreszcenciás indikátorkiszorítási módszert, ami lehetővé teszi az ochratoxinok (A, B és C) nagyérzékenységű kimutatását például búza- és kukoricaliszt-mintákból (CHARLES ÉS MTSAL, 2025).

Fontos kiemelni, hogy a vizsgált szulfátmetabolitok, mint például a zearalenon-14-szulfát, az alternariol-3-szulfát és az alternariol-9-metiléter-3-szulfát magas affinitással kapcsolódnak szérumalbuminhoz: a felsorolt vegyületeknél ez 5,4 és 6,0 közötti $\log K$ -értékeket jelent marhaalbuminra és 5,9 és 6,1 közötti $\log K$ -értékeket patkányalbuminra vonatkozóan (FAISAL ÉS MTSAL, 2020b; LEMLI ÉS MTSAL, 2022). Így az albumin kiválóan hasznosítható lehet affinitásfehérjeként a felsorolt módosított mikotoxinok megkötésére.

A gyakorlati alkalmazás szempontjából is fontos még megemlíteni a pH szerepét egyes mikotoxin-albumin kölcsönhatások esetében: például az alternariol-9-metiléter (LEMLI ÉS MTSAL, 2022) és az alternariol-9-metiléter-3-glükozid (POÓR ÉS MTSAL, 2023) jóval stabilabb komplexeket alakítottak ki albuminnal lúgos körülmények között (pH 8,5). Itt az albumin úgynevezett bázikus konformációja van jelen, amivel kapcsolatban több esetben is leírták, hogy egyes kismolekulákat jóval magasabb affinitással képes megkötni, mint a fiziológiás közegben megjelenő normál konformációjú fehérje (FANALI ÉS MTSAL, 2012).

A fent leírt megfigyelések alátámasztják, hogy a szérumalbumin kiválóan hasznosítható új, viszonylag alacsony költségű extrakciós módszerek kifejlesztésére, melyek felhasználhatók többek között analitikai toxinextrakcióra és mintadúsításra. Ez különösen fontos lehet az olyan emerging mikotoxinok és mikotoxin-metabolitok esetében, mint például az alternariol, az alternariol-3-szulfát, az alternariol-9-metiléter-3-szulfát, vagy az acil-fumonizin B1 származékok.

1.5. Mikotoxinok kölcsönhatásai humán α_1 -savas glikoproteinnel

Az α_1 -savas glikoprotein (AGP) egy akutfázis-fehérje, tipikus koncentrációja a humán keringésben 0,6–1,2 g/L (≈ 14 –28 μM), azonban stressz hatására (például gyulladás, szöveti sérülés/trauma) mennyisége jelentősen megnő (FILIP ÉS MTSAL, 2013). Mindamelllett, hogy az albuminhoz viszonyítva sokkal alacsonyabb koncentrációban van jelen a vérben, képes egyes vegyületeket nagyon magas affinitással megkötni (SMITH ÉS WATERS, 2018).

Egy nemrég közölt tanulmányban megvizsgálták egyes mikotoxinok (aflatoxin B1, sterigmatocisztin, ciklopiazonsav, citrinin, ochratoxin A, patulin, dezoxinivalenol, fumonizin B1, T-2 toxin, zearalenon, α -zearalenol és β -zearalenol) lehetséges kölcsönhatásait AGP-nel (POÓR ÉS MTSAL, 2025). A fluoreszcenciakivétel-alapú előzetes mérések rámutattak, hogy a sterigmatocisztin és a zearalenon nagy affinitással kötődhetnek a fehérjéhez. Ezt követően az ultracentrifugálással meghatározott kötési állandók igazolták, hogy a sterigmatocisztin ($\log K = 5,6$), a zearalenon ($\log K = 6,4$), az α -zearalenol ($\log K = 5,5$) és a β -zearalenol ($\log K = 5,7$) valóban magas stabilitású komplexeket alakítanak ki AGP-nel. Megfontolva a HSA és az AGP jelentősen eltérő moláris koncentrációit is a kerin-gésben, az AGP-nek fontos szerepe lehet az említett mikotoxinok plazmafehérje-kötődésében (POÓR ÉS MTSAL, 2025).

2. Mikotoxinok kölcsönhatásai biotranszformációs enzimekkel

2.1. Főbb biotranszformációs enzimek

Az emberi/állati szervezetben, a gyógyszerek és egyéb xenobiotikumok biotranszformációja fázis I és fázis II reakciók során történik. A fázis I reakciók az oxidáció, a redukció és a hidrolízis. Az oxidációs reakciókban főként citokróm P450 (CYP), flavin-monooxygenáz, monoamin-oxidáz, xantin-oxidáz, alkohol/aldehid-dehidrogenáz enzimek vesznek részt. Redukciót katalizálnak például az azoreduktáz, nitroreduktáz, vagy karbonil-reduktáz enzimek. Míg a hidrolízisben többek között a karboxilészterázok, alkalikus-foszfátáz, epoxid-hidroláz, paraoxonáz és a mikrobiom hidroláz enzimeit érintettek. A fázis II reakciók a konjugációs folyamatokat foglalják magukban (lásd zárójelben a felsorolt reakciókat katalizáló enzimeket), mint például a glükuronidáció (UDP-glükuronil-transzferázok), szulfatáció (szulfotranszferázok), glicinkonjugáció (acil-CoA-szintetáz és glicin-*N*-aciltraszferáz), glutationkonjugáció (glutathion-*S*-transzferázok), acetiláció (*N*-acetiltraszferázok) és metiláció (metiltraszferázok). A biotranszformáció során képződhetnek hidrofílebb, gyorsabban exkretálódó, alacsonyabb toxicitású metabolitok, azonban előfordulhat az anyavegyület toxikus aktivációja is (ha magasabb toxicitású származékká alakul).

2.2. Aflatoxin B1

Az aflatoxin B1 jelenleg az egyetlen olyan mikotoxin, melyet az IARC (International Agency for Research on Cancer) az 1-es csoportba, tehát az igazoltan humán karcinogének közé sorol (OSTRY ÉS MTSAL, 2017). Az aflatoxin B1 metabolitjai közül kiemelt jelentőségű az aflatoxin B1-8,9-epoxid: ez a reaktív metabolit N7-guanin DNS-adduktokat képez, ezért jelentős szerepe van az aflatoxin B1 hepatokarcinogén hatásában (KENSLEER ÉS MTSAL, 2011). Az aflatoxin B1-8,9-epoxidnak két izomerét is leírták, ezek az úgynevezett *endo*-8,9-epoxid és az *exo*-8,9-epoxid, melyek közül első-sorban az *exo*izomert teszik felelőssé a karcinogén hatásokért (RUSHING ÉS SELIM, 2019). Az aflatoxin B1-8,9-epoxid képződéséért főként a CYP1A2 és a CYP3A4 enzimek felelősek. Egyes források alapján a CYP3A4 a magas aflatoxin B1 koncentrációk esetében kap kiemelt szerepet, míg az alacsonyabb (realisztikus) koncentrációkban nagyrészt a CYP1A2 állítja elő az aflatoxin B1-*exo*-8,9-epoxidot (DENG ÉS MTSAL, 2018; RUSHING ÉS SELIM, 2019). Azonban más szerzők kutatási eredményei szerint a CYP1A2 domináns szerepe nem jelenthető ki teljes bizonyossággal (EFSA CONTAM, 2020a). A reaktív epoxid-metabolit detoxifikálásában glutathion-*S*-transzferáz, mikroszomális epoxid-hidroláz és aflatoxin-aldehid-reduktáz enzimek vesznek részt (DENG ÉS MTSAL, 2018).

Az aflatoxin B1 CYP-katalizált oxidációja során számos egyéb származék is képződik, ezek közül az aflatoxin M1-et fontos kiemelni, amelynek keletkezéséért a CYP1A2 enzim felelős. Ez a származék jelentős mennyiségben exkretálódik humán anyatejbe és tehéntejbe, így amellet, hogy az

élelmiszer- és takarmánykontamináció közvetett indikátora, a hidroxilált aflatoxin B1 metabolitok közül ez mutatja a legerősebb karcinogén hatást (RUSHING ÉS SELIM, 2019).

2.3. Ochratoxin A

Annak ellenére, hogy az ochratoxin A viszonylag alacsony mértékben biotranszformálódik a szervezetben, számos fázis I és fázis II metabolitját írták le. Ezek közül a fő származék az ochratoxin α , ami a fenilalanin és a dihidro-izokumarin szerkezeti részeket összekapcsoló amidkötés hidrolízisével jön létre, ezt például karboxipeptidáz A és az intesztinális mikrobiom hidrolázai katalizálják (EFSA CONTAM, 2020b). Emellett jóval kisebb mennyiségben képződnek többek között 4-hidroxi- és 10-hidroxi-ochratoxin A (CYP-katalizált reakciókban), valamint glutation, szulfát, glükuronsav és hexóz/pentóz konjugátumok is (EFSA CONTAM, 2020b; KŐSZEGI ÉS POÓR, 2016). Említést érdemel még az ochratoxin A korábban említett magas toxicitású nyílt laktonmetabolitja (XIAO ÉS MTSAL, 1996), amit egy újabb vizsgálatban kapcsolatba hoztak a mikotoxin által okozott hepatotoxicitással (KUHN ÉS MTSAL, 2024). Jelenleg nem tisztázott, hogy melyik enzim érintett a nyílt laktonmetabolit képződésében.

2.4. Zearalenon

A zearalenon biotranszformációjában fázis I és fázis II reakciók egyaránt érintettek. A fázis I reakciók között elsősorban a 3α - és 3β -hidroxiszteroid-dehidrogenázok által katalizált folyamatok a dominánsok, ami során α - és β -zearalenol, zearalenon, valamint α - és β -zearalanol redukált metabolitok képződhetnek (ROGOWSKA ÉS MTSAL, 2019). Itt kiemelt jelentőségű, hogy az α -származékok jóval potensebb mikoösztrógenek, mint a zearalenon (EFSA CONTAM, 2017; RAI ÉS MTSAL, 2020). Ezért azok az állatfajok érzékenyebbek a zearalenon endokrin diszruptor hatásaira, melyeknél nagyobb mértékű az α -zearalenol/ α -zearalanol képződése a β -származékokkal szemben. Ez jellemző például sertés, pulyka és kutya esetében, míg a β -metabolitok dominanciáját írták le szarvasmarha, kecske, ló és csirke kapcsán (EFSA CONTAM, 2017).

Kisebb mértékben ugyan, de megtörténik a zearalenon CYP-katalizált oxidációja is, például alifás vagy aromás hidroxiláció formájában (EFSA CONTAM, 2017). Ezek a metabolitok gyengébb mikoösztrógenek, mint az anyavegyület (BRAVIN ÉS MTSAL, 2009), azonban az aromás hidroxiláció eredményeként képződő katekolszármazékok DNS-reaktív kinonmetabolittá alakulhatnak, aminek szerepe lehet a zearalenon genotoxikus hatásában (FLECK ÉS MTSAL, 2012). A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy elsősorban a CYP1A2 és/vagy a CYP3A4 enzimek a leginkább érintettek a zearalenon és az α -/ β -zearalenol CYP-katalizált biotranszformációjában (BRAVIN ÉS MTSAL, 2009; KACI ÉS MTSAL, 2024; PFEIFFER ÉS MTSAL, 2009). Érdekeség ezzel kapcsolatban, hogy egy nemrég közölt *in vitro* kísérletben a CYP1A2 és CYP3A4 is csökkentette a zearalenon és a β -zearalenol mennyiségét, míg az α -zearalenol esetében csak a CYP1A2 eredményezett depléciót (KACI ÉS MTSAL, 2024). Tehát lehet eltérés abban, hogy mely származék oxidációjáért melyik CYP-enzim felelős elsősorban. Ugyanebben a vizsgálatban, a zearalenon, az α -zearalenol és a β -zearalenol viszonylag erős (CYP3A4), mérsékelt (CYP1A2 és CYP2C9) és gyenge (CYP2C19) enzim gátló hatásokat okozott, ami rámutat arra, hogy egyes fehérjéknek csak gátlószerei, de nem szubsztrátjai. A zearalenon-14-szulfát és a zearalenon-14-glükuronid konjugált metabolitok kölcsönhatásait is tesztelték CYP1A2, CYP2C9 és CYP3A4 enzimekkel: a szulfátszármazék viszonylag gyenge gátló hatást mutatott CYP2C9 és CYP3A4 esetében, míg a glükuronid nem befolyásolta a felsorolt enzimek aktivitását (TELBISZ ÉS MTSAL, 2025).

Egy másik *in vitro* vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy az α -zearalenol nem szubsztrátja, de (allosztérikus) gátlószere a xantin-oxidáznak, míg a zearalenon és a megvizsgált egyéb redukált és konjugált származékai nem befolyásolták az enzim működését (BALÁZS ÉS MTSAL, 2023).

A szervezetben fázis II reakciók során képződnek a zearalenon és redukált metabolitjainak glükuronid és szulfát származékai: a glükuronsav-konjugátumok jelennek meg legmagasabb mennyiségben a vérben és a vizeletben (CATTEUW ÉS MTSAL, 2019; EFSA CONTAM, 2017). Továbbá a glükuronsav-metabolitnak fontos szerep jut a zearalenon enterohepatikus körforgása kapcsán is (EFSA CONTAM, 2017). A konjugált metabolitok ösztrogénhatása jóval alacsonyabb a zearalenonéhoz viszonyítva, azonban a bélrendszerben és egyes szövetekben történő hidrolízisük során visszaalakulhatnak az anyatoxinná (DALL'ERTA ÉS MTSAL, 2013; EFSA CONTAM, 2017).

2.5. Alternariol

Az alternariol biotranszformációjában főként fázis II és kisebb mértékben fázis I reakciók érintettek. Patkánykísérletekben kimutatták az alternariol hidroxilált származékainak és szulfátkonjugátumának képződését (PUNTSCHER ÉS MTSAL, 2019; SCHUCHARDT ÉS MTSAL, 2014). Egy újabb, sertéseken végzett, részletes toxikokinetikai vizsgálatban ezek mellett a glükuronidkonjugátumot is azonosították: *i.v.* beadást követően a keringésben a szulfát- majd a glükuronsav-származék jelent meg legmagasabb koncentrációkban a vérben; míg a *per os* adagolás esetében a glükuronidszármazék volt egyértelműen a domináns keringő metabolit, majd ezt jóval alacsonyabb alternariol-szulfát és alternariolkoncentrációk, végül a hidroxilált alternariol-metabolitok követték (DEN HOLLANDER ÉS MTSAL, 2025). Mindkét beadási módnál a glükuronidot és/vagy az alternariolt mutatták ki legnagyobb mennyiségekben a sertések vizeletében.

In vitro és *in vivo* kísérletek alapján, több hidroxilált alternariolszármazékot is azonosítottak (PFEIFFER ÉS MTSAL, 2007; DEN HOLLANDER ÉS MTSAL, 2025). Egy korábbi *in vitro* vizsgálat ennek kapcsán a CYP1A1 és CYP1A2 enzimeket azonosította (SCHRECK ÉS MTSAL, 2012), majd egy következő *in vitro* tanulmány megerősítette a CYP1A2 érintettségét az alternariol biotranszformációjában (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2023). Utóbbi azt is demonstrálta, hogy a mikotoxin a CYP1A2 potens, a CYP2C9 mérsékelten erős, míg a CYP2C19 és CYP3A4 enzimek gyenge gátlószere.

Szintén leírták, hogy az alternariol és az alternariol-3-szulfát gátolják a xantin-oxidázt (azonban nem szubsztátjai az enzimnek), míg a glükozid, metil, metil-szulfát és metil-glükozid származékok nem befolyásolták a xantin-oxidáz működését (BALÁZS ÉS MTSAL, 2023).

3. Mikotoxinok kölcsönhatásai transzporterekkel

3.1. Transzporterek

A szervezetben különböző transzportfolyamatok felelősek azért, hogy egy molekula átjusson a sejtmembránon, ezáltal bekerüljön a sejtekbe vagy éppen elhagyja az intracelluláris teret. Továbbá ez határozza meg, hogy a vegyület a testünk mely víztereiben/kompartimentjeiben jelenik meg kisebb, illetve nagyobb mennyiségekben. Egyes anyagok diffúzibilisek, tehát hordozó-/transzporterfehérje segítségével is át tudnak jutni a sejtmembránon passzív diffúzióval. Máskor valamilyen grádiens (facilitált diffúzió) vagy ATP (aktív transzport) által hajtott transzporterfehérjén keresztül valósul meg ez a folyamat. Jellemzően különböző vegyületek celluláris felvételében érintettek például az OAT (organic anion transporter) és az OATP (organic-anion-transporting polypeptide) transzporterek, melyek számos szervben/szövetben megtalálhatók. Az OAT1 és OAT3 például a vérből (bazolaterális oldal) a vesesejtekbe juttat egyes szerves anionokat (melyek ezután a lumenális oldalon exporttranszporterekkel keresztül a vizeletbe exkretálódhatnak), míg az OAT4 a lumenális oldalról importál molekulákat a vesesejtekbe, ezért utóbbinak a reabszorpcióban van szerepe (MIYAZAKI ÉS MTSAL, 2004). Az OATP1B1 és OATP1B3 nagyon sokféle vegyület transzportjában érintett, a vérből a májsejtekbe történő felvétel (bazolaterális/szinuszoidális oldal) kapcsán van kiemelt szerepük (majd ezt hepatikus biotranszformáció

és/vagy biliáris exkréció követheti) (SHITARA ÉS MTSAL, 2013). Az OATP1A2 és az OATP2B1 többek között egyes molekulák intesztinális felszívódását és vér-agy gáton való átjutását segítik (SHITARA ÉS MTSAL, 2013; GAO ÉS MTSAL, 2015). Ezzel szemben, az olyan aktív export-/effluxtranszporterek, mint a P-gp (P-glikoprotein), az MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), vagy a BCRP (breast cancer resistance protein) képesek a sejtekből kipumpálni különböző vegyületeket, ezáltal fontos szerepük van a xenobiotikumok felszívódásának mérséklésében, exkréciójuk fokozásában és a vér-agy gáton vagy a placentán történő átjutásuk korlátozásában (LESLIE ÉS MTSAL, 2005; SARKADI ÉS MTSAL, 2006; SZAKÁCS ÉS MTSAL, 2008).

3.2. Ochratoxin A

Az ochratoxin A-t elsősorban nefrotoxikus mikotoxinként tartjuk számon, a renális akkumulációjában fontos szerepe lehet több importmechanizmusnak is. Ennek kapcsán a bazolaterális oldalon például az OAT1 és OAT3 transzporterek érintettségét írták le (JUNG ÉS MTSAL, 2001; TSUDA ÉS MTSAL, 1999), míg a luminális oldalon valószínűleg az OAT4 felelős a mikotoxin aktív reabszorpciójáért (ANZAI ÉS MTSAL, 2010; BABU ÉS MTSAL, 2002). Egy újabb vizsgálat alapján, az ochratoxin A esetében, az OAT4 reabszorpció és szekréciós funkciót egyaránt betölthet (MARTINEZ-GUERRERO ÉS MTSAL, 2024). Ezenkívül az OAT4 transzporternek lényeges szerepe lehet a mikotoxin placentális transzportjában (CHA ÉS MTSAL, 2000).

Az ochratoxin A májba történő felvételét OATP-transzporterek (például OATP1B1 és/vagy OATP1B3) segíthetik (KONTAXI ÉS MTSAL, 1996; QI ÉS MTSAL, 2017; WANG ÉS MTSAL, 2020). Továbbá *in vitro* vizsgálatok során leírták a mikotoxin OATP1A2 és OATP2B1 általi transzportját is (QI ÉS MTSAL, 2017).

In vitro kísérletek alapján, az ochratoxin A az MRP2 és a BCRP szubsztrátja (BERGER ÉS MTSAL, 2003; QI ÉS MTSAL, 2017; SCHRICKX ÉS MTSAL, 2006), így ezek a transzporterek lassíthatják a mikotoxin intesztinális abszorpcióját, de részt vehetnek biliáris és/vagy tubuláris szekréciójában is (KŐSZEGI ÉS POÓR, 2016).

3.3. Zearalenon

Egy *in vitro* vizsgálatban, a zearalenon, az α -zearalenol és a β -zearalenol gátolta az OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 és OATP2B1 transzportereket (KACI ÉS MTSAL, 2024). A legerősebb hatásokat mindhárom mikotoxinra vonatkozóan az OATP1A2 és OATP2B1 esetében tapasztalták, ahol a transzportaktivitást jelentősen csökkentették már pár μ M-os koncentrációkban. Emellett a zearalenon-14-szulfát nanomoláris (OATP1B1 és OATP2B1) vagy alacsony mikromoláris (OATP1A2 és OATP1B3) mennyiségekben jelentős gátló hatásokat mutatott (TELBISZ ÉS MTSAL, 2025). Ugyanebben a vizsgálatban a zearalenon-14-glükuronid csak az OATP2B1 kapcsán bizonyult viszonylag erős gátlószernek. Azzal kapcsolatban jelenleg nincs szakirodalmi adattal alátámasztható bizonyíték, hogy a zearalenon és/vagy származékai szubsztrátjai is az OATP-transzportereknek.

A rendelkezésre álló adatok alapján a P-gp nem, vagy csak kisebb mértékben vesz részt a zearalenon celluláris exportjában (SZILAGYI ÉS MTSAL, 2019; VIDEMANN ÉS MTSAL, 2009; XIAO ÉS MTSAL, 2015; TELBISZ ÉS MTSAL, 2025). Több vizsgálatban is leírták, hogy a mikotoxin képes gátolni a BCRP-t (XIAO ÉS MTSAL, 2015; TELBISZ ÉS MTSAL, 2025), továbbá egyes tanulmányok szerint a BCRP érintett lehet a mikotoxin transzportjában is, és limitálhatja átjutását a placentán, így csökkentve a magzat zearalenonexpozícióját (XIAO ÉS MTSAL, 2015; SZILAGYI ÉS MTSAL, 2019). Egy újabb *in vitro* vizsgálat rámutatott, hogy a zearalenon-14-szulfát szintén gátolja a BCRP-t és egyben a szubsztrátja is a transzporternek, míg az MRP2 valószínűleg a zearalenon-14-glükuronid celluláris exportjában vehet részt (TELBISZ ÉS MTSAL, 2025).

3.4. Alternariol

Az alternariol már pár μM -os koncentrációban erősen gátolta az OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 és OATP2B1 transzportereket sejtkísérletekben, a legerősebb gátló hatásokat az OATP1B1 és OATP2B1 esetében tapasztalták (FLISZÁR-NYÚL ÉS MTSAL, 2023). A kísérletek azt is igazolták, hogy az alternariol az OATP1B1 szubsztrátja. Azonban a transzporter jelenléte csak mérsékelten emelte a mikotoxin celluláris koncentrációit, ami arra utal, hogy az alternariol felvételében a paszszív diffúzióknak is fontos szerepe lehet.

Köszönetnyilvánítás

Jelen munkánk a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával készült (FK125166 és FK138184).

Irodalom

- ADALSTEINSSON, H. M., PINTO, L. Q., AGUIAR, T. Q., TEIXEIRA, J. A., & ABRUNHOSA, L. (2025). Microplate fluorescence quenching for high throughput screening of affinity constants – Serum albumins and zearalenones case study. *Methods*, 234, 253–263. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2024.12.011>
- ALI, N., BLASZKEWICZ, M., & DEGEN, G. H. (2015). Occurrence of the mycotoxin citrinin and its metabolite dihydrocitrinone in urines of German adults. *Archives of Toxicology*, 89, 573–578. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1363-y>
- ALI, N., HOSSAIN, K., & DEGEN, G. H. (2018). Blood plasma biomarkers of citrinin and ochratoxin A exposure in young adults in Bangladesh. *Mycotoxin Research*, 34, 59–67. <https://doi.org/10.1007/s12550-017-0299-5>
- ANZAI, N., JUTABHA, P., & ENDOU, H. (2010). Molecular mechanism of ochratoxin A transport in the kidney. *Toxins*, 2(6), 1381–1398. <https://doi.org/10.3390/toxins2061381>
- BABU, E., TAKEDA, M., NARIKAWA, S., KOBAYASHI, Y., ENOMOTO, A., TOJO, A., CHA, S. H., SEKINE, T., SAKTHISEKARAN, D., & ENDOU, H. (2002). Role of human organic anion transporter 4 in the transport of ochratoxin A. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1590(1–3), 64–75. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(02\)00187-8](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(02)00187-8)
- BALÁZS, O., DOMBI, Á., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., VIDA, R. G., & POÓR, M. (2023). Probing the interactions of 31 mycotoxins with xanthine oxidase: Alternariol, alternariol-3-sulfate, and α -zearalenol are allosteric inhibitors of the enzyme. *Toxins*, 15(4), 250. <https://doi.org/10.3390/toxins15040250>
- BERGER, V., GABRIEL, A. F., SERGENT, T., TROUET, A., LARONDELLE, Y., & SCHNEIDER, Y. J. (2003). Interaction of ochratoxin A with human intestinal Caco-2 cells: possible implication of a multidrug resistance-associated protein (MRP2). *Toxicology Letters*, 140–141, 465–476. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(03\)00043-2](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(03)00043-2)
- BRAVIN, F., DUCA, R. C., BALAGUER, P., & DELAFORGE, M. (2009). In vitro cytochrome p450 formation of a mono-hydroxylated metabolite of zearalenone exhibiting estrogenic activities: possible occurrence of this metabolite in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(4), 1824–1837. <https://doi.org/10.3390/ijms10041824>
- CATTEUW, A., BROEKAERT, N., DE BAERE, S., LAUWERS, M., GASTHUYS, E., HUYBRECHTS, B., CALLEBAUT, A., IVANOVA, L., UHLIG, S., DE BOEVRE, M., DE SAEGER, S., GEHRING, R., DEVREESE, M., & CROUBELS, S. (2019). Insights into in vivo absolute oral bioavailability, biotransformation, and toxicokinetics of zearalenone, α -zearalenol, β -zearalenol, zearalenone-14-glucoside, and zearalenone-14-sulfate in pigs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(12), 3448–3458. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05838>
- CHA, S. H., SEKINE, T., KUSUHARA, H., YU, E., KIM, J. Y., KIM, D. K., SUGIYAMA, Y., KANAI, Y., & ENDOU, H. (2000). Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *Journal of Biological Chemistry*, 275(6), 4507–4512. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.6.4507>
- CHARLES, I. D., ZHANG, M., WANG, H., ZHAO, Y., XU, Z., & LIU, B. (2025). An albumin-based indicator displacement assay enables ratiometric detection of total ochratoxins in food. *Microchemical Journal*, 212, 113215. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.113215>
- CRAMER, B., OSTERESCH, B., MUÑOZ, K. A., HILLMANN, H., SIBROWSKI, W., & HUMPF, H. U. (2015). Biomonitoring using dried blood spots: detection of ochratoxin A and its degradation product 2'R-ochratoxin A in blood from coffee drinkers. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(9), 1837–1843. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500220>

- CSENKI, Z., BARTÓK, T., BOCK, I., HORVÁTH, L., LEMLI, B., ZSIDÓ, B. Z., ANGELI, C., HETÉNYI, C., SZABÓ, I., URBÁNYI, B., KOVÁCS, M., & POÓR, M. (2023). Interaction of fumonisin B1, *N*-palmitoyl-fumonisin B1, 5-*O*-palmitoyl-fumonisin B1, and fumonisin B4 mycotoxins with human serum albumin and their toxic impacts on zebrafish embryos. *Biomolecules*, 13(5), 755. <https://doi.org/10.3390/biom13050755>
- DALL'ERTA, A., CIRLINI, M., DALL'ASTA, M., DEL RIO, D., GALAVERNA, G., & DALL'ASTA, C. (2013). Masked mycotoxins are efficiently hydrolyzed by human colonic microbiota releasing their aglycones. *Chemical Research in Toxicology*, 26(3), 305–312. <https://doi.org/10.1021/tx300438c>
- DAMODARAN, C. (1977). In vitro binding of citrinin to serum protein. *Experientia*, 33, 598–599. <https://doi.org/10.1007/BF01946519>
- DEN HOLLANDER, D., DE BAERE, S., HOLVOET, C., DEVREESE, M., ANTONISSEN, G., MARTENS, A., DEMEYERE, K., AUDENAERT, K., MEYER, E., & CROUBELS, S. (2025). Absolute oral bioavailability, quantitative toxicokinetics and metabolite profiling of alternariol and alternariol monomethyl ether in pigs. *Archives of Toxicology*, 99, 2801–2817. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04050-y>
- DENG, J., ZHAO, L., ZHANG, N. Y., KARROW, N. A., KRUMM, C. S., QI, D. S., & SUN, L. H. (2018). Aflatoxin B1 metabolism: Regulation by phase I and II metabolizing enzymes and chemoprotective agents. *Mutation research. Reviews in mutation research*, 778, 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2018.10.002>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), KNUTSEN, H. K., ALEXANDER, J., BARREGÅRD, L., BIGNAMI, M., BRÜSCHWEILER, B., CECCATELLI, S., COTTRILL, B., DINOVI, M., EDLER, L., GRASL-KRAUPP, B., HOGSTRAND, C., HOOGENBOOM, L. R., NEBBIA, C. S., PETERSEN, A., ROSE, M., ROUDOT, A. C., SCHWERDTLE, T., VLEMINCKX, C., VOLLMER, G., WALLACE, H., DALL'ASTA, C., DÄNICKE, S., ERIKSEN, G. S., ALTIERI, A., ROLDÁN-TORRES, R., & OSWALD, I. P. (2017). Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed. *EFSA Journal*, 15(7), e04851. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4851>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), SCHRENK, D., BIGNAMI, M., BODIN, L., CHIPMAN, J. K., DEL MAZO, J., GRASL-KRAUPP, B., HOGSTRAND, C., HOOGENBOOM, L. R., LEBLANC, J. C., NEBBIA, C. S., NIELSEN, E., NTZANI, E., PETERSEN, A., SAND, S., SCHWERDTLE, T., VLEMINCKX, C., MARKO, D., OSWALD, I. P., PIERISMA, A., ROUTLEDGE, M., SCHLATTER, J., BAERT, K., GERGELOVA, P., & WALLACE, H. (2020a). Risk assessment of aflatoxins in food. *EFSA Journal*, 18(3), e06040. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6040>
- EFSA PANEL ON CONTAMINANTS IN THE FOOD CHAIN (CONTAM), SCHRENK, D., BODIN, L., CHIPMAN, J. K., DEL MAZO, J., GRASL-KRAUPP, B., HOGSTRAND, C., HOOGENBOOM, L. R., LEBLANC, J. C., NEBBIA, C. S., NIELSEN, E., NTZANI, E., PETERSEN, A., SAND, S., SCHWERDTLE, T., VLEMINCKX, C., WALLACE, H., ALEXANDER, J., DALL'ASTA, C., MALLY, A., METZLER, M., BINAGLIA, M., HORVÁTH, Z., STEINKELLNER, H., & BIGNAMI, M. (2020b). Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA Journal*, 18(5), e06113. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6113>
- FAISAL, Z., LEMLI, B., SZERENCSES, D., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., KUZMA, M., MAYER, M., & POÓR, M. (2018a). Interactions of zearalenone and its reduced metabolites α -zearalenol and β -zearalenol with serum albumins: species differences, binding sites, and thermodynamics. *Mycotoxin Research*, 34, 269–278. <https://doi.org/10.1007/s12550-018-0321-6>
- FAISAL, Z., DERDÁK, D., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., CSEPREGI, R., KŐSZEGI, T., SUECK, F., CRAMER, B., HUMPF, H. U., & POÓR, M. (2018b). Interaction of 2'R-ochratoxin A with serum albumins: Binding site, effects of site markers, thermodynamics, species differences of albumin-binding, and influence of albumin on its toxicity in MDCK cells. *Toxins*, 10(9), 353. <https://doi.org/10.3390/toxins10090353>
- FAISAL, Z., VÖRÖS, V., LEMLI, B., DERDÁK, D., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., CSEPREGI, R., KŐSZEGI, T., BERGMANN, D., SUECK, F., HUMPF, H. U., HÜBNER, F., & POÓR, M. (2019). Interaction of the mycotoxin metabolite dihydrocitrinone with serum albumin. *Mycotoxin Research*, 35, 129–139. <https://doi.org/10.1007/s12550-018-0336-z>
- FAISAL, Z., VÖRÖS, V., FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., & POÓR, M. (2020a). Interactions of zearalenone, α -zearalenol, β -zearalenol, zearalenone-14-sulfate, and zearalenone-14-glucoside with serum albumin. *Mycotoxin Research*, 36, 389–397. <https://doi.org/10.1007/s12550-020-00404-w>
- FALAVIGNA, C., LAZZARO, I., GALAVERNA, G., BATTILANI, P., & DALL'ASTA, C. (2013). Fatty acid esters of fumonisins: first evidence of their presence in maize. *Food Additives & Contaminants Part A*, 30(9), 1606–1613. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.802839>
- FANALI, G., DI MASI, A., TREZZA, V., MARINO, M., FASANO, M., & ASCENZI, P. (2012). Human serum albumin: from bench to bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(3), 209–290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
- FAISAL, Z., VÖRÖS, V., FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., CSEPREGI, R., KŐSZEGI, T., ZSILA, F., & POÓR, M. (2020b). Probing the interactions of ochratoxin B, ochratoxin C, patulin, deoxynivalenol, and T-2 toxin with human serum albumin. *Toxins*, 12(6), 392. <https://doi.org/10.3390/toxins12060392>

- FILIP, Z., JAN, K., VENDULA, S., JANA, K. Z., KAMIL, M., & KAMIL, K. (2013). Albumin and α_1 -acid glycoprotein: old acquaintances. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(8), 943–954. <https://doi.org/10.1517/17425255.2013.790364>
- FLECK, S. C., HILDEBRAND, A. A., MÜLLER, E., PFEIFFER, E., & METZLER, M. (2012). Genotoxicity and inactivation of catechol metabolites of the mycotoxin zearalenone. *Mycotoxin Research*, 28, 267–273. <https://doi.org/10.1007/s12550-012-0143-x>
- FLISZÁR-NYÚL, E., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., DELLAFIORA, L., DALL'ASTA, C., CRUCIANI, G., PETHÓ, G., & PÓR, M. (2019). Interaction of mycotoxin alternariol with serum albumin. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2352. <https://doi.org/10.3390/ijms20092352>
- FLISZÁR-NYÚL, E., SZABÓ, Á., SZENTE, L., & PÓR, M. (2020). Extraction of mycotoxin alternariol from red wine and from tomato juice with beta-cyclodextrin bead polymer. *Journal of Molecular Liquids*, 319, 114180. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114180>
- FLISZÁR-NYÚL, E., FAISAL, Z., SKAPER, R., LEMLI, B., BAYARTSETSEG, B., HETÉNYI, C., GÖMBÖS, P., SZABÓ, A., & PÓR, M. (2022). Interaction of the emerging mycotoxins beauvericin, cyclopiazonic acid, and sterigmatocystin with human serum albumin. *Biomolecules*, 12(8), 1106. <https://doi.org/10.3390/biom12081106>
- FLISZÁR-NYÚL, E., UNGVÁRI, O., DOMBI, Á., ÖZVEGY-LACZKA, C., & PÓR, M. (2023). Interactions of mycotoxin alternariol with cytochrome P450 enzymes and OATP transporters. *Metabolites*, 13(1), 45. <https://doi.org/10.3390/metabo13010045>
- GAO, B., VAVRICKA, S. R., MEIER, P. J., & STIEGER, B. (2015). Differential cellular expression of organic anion transporting peptides OATP1A2 and OATP2B1 in the human retina and brain: implications for carrier-mediated transport of neuropeptides and neurosteroids in the CNS. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, 467, 1481–1493. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1596-x>
- HAGELBERG, S., HULT, K., & FUCHS, R. (1989). Toxicokinetics of ochratoxin A in several species and its plasma-binding properties. *Journal of Applied Toxicology*, 9(2), 91–96. <https://doi.org/10.1002/jat.2550090204>
- HARRER, H., LAVIAD, E. L., HUMPF, H. U., & FUTERMAN, A. H. (2013). Identification of *N*-acyl-fumonisin B1 as new cytotoxic metabolites of fumonisin mycotoxins. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(3), 516–522. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200465>
- HARRER, H., HUMPF, H. U., & VOSS, K. A. (2015). In vivo formation of *N*-acyl-fumonisin B1. *Mycotoxin Research*, 31, 33–40. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0211-5>
- HASSAN, R., FRIEBEL, A., BRACKHAGEN, L., HOBLOSS, Z., MYLLYS, M., GONZÁLEZ, D., ALBRECHT, W., MOHAMMED, E. S. I., SEDDEK, A. L., MARCHAN, R., CADENAS, C., CRAMER, B., HUMPF, H. U., HARTL, L., SIMBRUNNER, B., REIBERGER, T., TRAUNER, M., HOEHME, S., DEGEN, G. H., HENGSTLER, J. G., & GHALLAB, A. (2022). Hypoalbuminemia affects the spatio-temporal tissue distribution of ochratoxin A in liver and kidneys: consequences for organ toxicity. *Archives of Toxicology*, 96, 2967–2981. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03361-8>
- HONG, C. Y., & CHEN, Y. C. (2007). Selective enrichment of ochratoxin A using human serum albumin bound magnetic beads as the concentrating probes for capillary electrophoresis/electrospray ionization-mass spectrometric analysis. *Journal of Chromatography A*, 1159(1–2), 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.05.026>
- IL'ICHEV, Y. V., PERRY, J. L., & SIMON, J. D. (2002a). Interaction of ochratoxin A with human serum albumin. Preferential binding of the dianion and pH effects. *Journal of Physical Chemistry B*, 106(2), 452–459. <https://doi.org/10.1021/jp012314u>
- IL'ICHEV, Y. V., PERRY, J. L., RÜKER, F., DOCKAL, M., & SIMON, J. D. (2002b). Interaction of ochratoxin A with human serum albumin. Binding sites localized by competitive interactions with the native protein and its recombinant fragments. *Chemico-Biological Interactions*, 141(3), 275–293. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(02\)00078-9](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(02)00078-9)
- JUNG, K. Y., TAKEDA, M., KIM, D. K., TOJO, A., NARIKAWA, S., YOO, B. S., HOSUYAMADA, M., CHA, S. H., SEKINE, T., & ENDOU, H. (2001). Characterization of ochratoxin A transport by human organic anion transporters. *Life Sciences*, 69(18), 2123–2135. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01296-6](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01296-6)
- KACI, H., DOMBI, Á., GÖMBÖS, P., SZABÓ, A., BAKOS, É., ÖZVEGY-LACZKA, C., & PÓR, M. (2024). Interaction of mycotoxins zearalenone, α -zearalenol, and β -zearalenol with cytochrome P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4) enzymes and organic anion transporting polypeptides (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1). *Toxicology In Vitro*, 96, 105789. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2024.105789>
- KENSLER, T. W., ROEBUCK, B. D., WOGAN, G. N., & GROOPMAN, J. D. (2011). Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicological Sciences*, 120, S28–48. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq283>
- KONTAXI, M., ECHKARDT, U., HAGENBUCH, B., STIEGER, B., MEIER, P. J., & PETZINGER, E. (1996). Uptake of the mycotoxin ochratoxin A in liver cells occurs via the cloned organic anion transporting polypeptide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 279(3), 1507–1513. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(25\)21312-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(25)21312-X)

- KŐSZEGI, T., & POÓR, M. (2016). Ochratoxin A: Molecular interactions, mechanisms of toxicity and prevention at the molecular level. *Toxins*, 8(4), 111. <https://doi.org/10.3390/toxins8040111>
- KUHN, M., HASSAN, R., GONZÁLEZ, D., MYLLYS, M., HOBLOSS, Z., DEGEN, G. H., HUMPF, H. U., HENGSTLER, J. G., CRAMER, B., & GHALLAB, A. (2024). Role of albumin in the metabolism and excretion of ochratoxin A. *Mycotoxin Research*, 40, 433–445. <https://doi.org/10.1007/s12550-024-00538-1>
- KUMAGAI, S. (1985). Ochratoxin A: plasma concentration and excretion in bile and urine in albumin-deficient rats. *Food and Chemical Toxicology*, 23(10), 941–943. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(85\)90112-7](https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90112-7)
- LEAL, T., ABRUNHOSA, L., DOMINGUES, L., VENÂNCIO, A., & OLIVEIRA, C. (2019). BSA-based sample clean-up columns for ochratoxin A determination in wine: Method development and validation. *Food Chemistry*, 300, 125204. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125204>
- LEMLI, B., VILMÁNYI, P., FLISZÁR-NYÚL, E., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., SZENTE, L., & POÓR, M. (2022). Testing serum albumins and cyclodextrins as potential binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-sulfate, alternariol-9-monomethylether and alternariol-9-monomethylether-3-sulfate. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14353. <https://doi.org/10.3390/ijms232214353>
- LESLIE, E. M., DEELEY, R. G., & COLE, S. P. (2005). Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(3), 216–237. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.10.012>
- MARTINEZ-GUERRERO, L. J., ZHANG, X., WRIGHT, S. H., & CHERRINGTON, N. J. (2024). Characterization of human organic anion transporter 4 (hOAT4) and mouse Oat5 (mOat5) as functional orthologs for renal anion uptake and efflux transport. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 391(3), 378–386. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.001979>
- MIYAZAKI, H., SEKINE, T., & ENDOU, H. (2004). The multispecific organic anion transporter family: properties and pharmacological significance. *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(12), 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.10.006>
- OSTRY, V., MALIR, F., TOMAN, J., & GROSSE, Y. (2017). Mycotoxins as human carcinogens – the IARC Monographs classification. *Mycotoxin Research*, 33, 65–73. <https://doi.org/10.1007/s12550-016-0265-7>
- PARK, J. W., SCOTT, P. M., LAU, B. P., & LEWIS, D. A. (2004). Analysis of heat-processed corn foods for fumonisins and bound fumonisins. *Food Additives & Contaminants*, 21(12), 1168–1178. <https://doi.org/10.1080/02652030400021873>
- PERRY, J. L., IL'ICHEV, Y. V., KEMPF, V. R., MCCLENDON, J., PARK, G., MANDERVILLE, R. A., RÜKER, F., DOCKAL, M., & SIMON, J. D. (2003). Binding of ochratoxin A derivatives to human serum albumin. *Journal of Physical Chemistry B*, 107(27), 6644–6647. <https://doi.org/10.1021/jp034284w>
- PERRY, J. L., GOLDSMITH, M. R., PETERSON, M. A., BERATAN, D. N., WOZNIAK, G., RÜKER, F., & SIMON, J. D. (2004). Structure of the ochratoxin A binding site within human serum albumin. *Journal of Physical Chemistry B*, 108(43), 16960–16964. <https://doi.org/10.1021/jp0480652>
- PFEIFFER, E., SCHEBB, N. H., PODLECH, J., & METZLER, M. (2007). Novel oxidative in vitro metabolites of the mycotoxins alternariol and alternariol methyl ether. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(3), 307–316. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600237>
- PFEIFFER, E., HILDEBRAND, A., DAMM, G., RAPP, A., CRAMER, B., HUMPF, H. U., & METZLER, M. (2009). Aromatic hydroxylation is a major metabolic pathway of the mycotoxin zearalenone in vitro. *Molecular Nutrition & Food Research*, 53(9), 1123–1133. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800584>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BENCsik, T., PETRIK, J., VLADIMIR-KNEŽEVIĆ, S., & KŐSZEGI, T. (2012). Flavonoid aglycones can compete with ochratoxin A for human serum albumin: a new possible mode of action. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(3), 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.ijbio-mac.2012.05.019>
- POÓR, M., LI, Y., MATISZ, G., KISS, L., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., & KŐSZEGI, T. (2014). Quantitation of species differences in albumin–ligand interactions for bovine, human and rat serum albumins using fluorescence spectroscopy: A test case with some Sudlow's site I ligands. *Journal of Luminescence*, 145, 767–773. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2013.08.059>
- POÓR, M., LEMLI, B., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., SALI, N., KŐSZEGI, T., & KUNSÁGI-MÁTÉ, S. (2015). Interaction of citrinin with human serum albumin. *Toxins*, 7(12), 5155–5166. <https://doi.org/10.3390/toxins7124871>
- POÓR, M., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., GÖDÉR, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., KŐSZEGI, T., LEMLI, B. (2017a). Investigation of non-covalent interactions of aflatoxins (B1, B2, G1, G2, and M1) with serum albumin. *Toxins*, 9(11), 339. <https://doi.org/10.3390/toxins9110339>
- POÓR, M., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., BÁLINT, M., HETÉNYI, C., GERNER, Z., & LEMLI, B. (2017b). Interaction of mycotoxin zearalenone with human serum albumin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 170, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.03.016>

- POÓR, M., LEMLI, B., VILMÁNYI, P., DOMBI, Á., NAGYMIHÁLY, Z., BOTH, E. B., LAMBERT, N., CZÖMPÖLY, T., & SZENTE, L. (2023). Probing serum albumins and cyclodextrins as binders of the mycotoxin metabolites alternariol-3-glucoside, alternariol-9-monomethylether-3-glucoside, and zearalenone-14-glucuronide. *Metabolites*, 13(3), 446. <https://doi.org/10.3390/metabo13030446>
- POÓR, M., DOMBI, Á., FLISZÁR-NYÚL, E., PEDRONI, L., & DELLAFIORA, L. (2024). Effects of chrysin and chrysin-7-sulfate on ochratoxin A-albumin interactions and on the plasma and kidney levels of the mycotoxin in rats. *ACS Omega*, 9(15), 17655–17666. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c01738>
- POÓR, M., GÖMBÖS, P., SZABÓ, A., ZSIDÓ, B. Z., HETÉNYI, C., HUBER, T., LUKÁCS, A., & KUNSÁGI-MÁTÉ, S. (2025). Interaction of mycotoxins with α_1 -acid glycoprotein (AGP) and bovine milk proteins: Zearalenone, zearalenols, and sterigmatocystin form highly stable complexes with AGP. *Toxins*, 17(4), 151. <https://doi.org/10.3390/toxins17040151>
- PUNTSCHER, H., AICHINGER, G., GRABHER, S., ATTAKPAH, E., KRÜGER, F., TILLMANN, K., MOTSCHNIG, T., HOHENBICHLER, J., BRAUN, D., PLASENZOTTI, R., PAHLKE, G., HÖGER, H., MARKO, D., & WARTH, B. (2019). Bioavailability, metabolism, and excretion of a complex *Alternaria* culture extract versus altertoxin II: A comparative study in rats. *Archives of Toxicology*, 93, 3153–3167. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02575-7>
- QI, X., WAGENAAR, E., XU, W., HUANG, K., & SCHINKEL, A. H. (2017). Ochratoxin A transport by the human breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance protein 2 (MRP2), and organic anion-transporting polypeptides 1A2, 1B1 and 2B1. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.022>
- QURESHI, M. A., & JAVED, S. (2021). Aflatoxin B1 induced structural and conformational changes in bovine serum albumin: A multispectroscopic and circular dichroism-based study. *ACS Omega*, 6(28), 18054–18064. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01799>
- RAI, A., DAS, M., & TRIPATHI, A. (2020). Occurrence and toxicity of a fusarium mycotoxin, zearalenone. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(16), 2710–2729. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1655388>
- ROGOWSKA, A., POMASTOWSKI, P., SAGANDYKOVA, G., & BUSZEWSKI, B. (2019). Zearalenone and its metabolites: effect on human health, metabolism and neutralisation methods. *Toxicon*, 162, 46–56. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.03.004>
- RUSHING, B. R., & SELIM, M. I. (2019). Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical Toxicology*, 124, 81–100. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.047>
- SARKADI, B., HOMOLYA, L., SZAKÁCS, G., & VÁRADI, A. (2006). Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoinmunity defense system. *Physiological Reviews*, 86(4), 1179–1236. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2005>
- SCHRECK, I., DEIGENDESCH, U., BURKHARDT, B., MARKO, D., & WEISS, C. (2012). The *Alternaria* mycotoxins alternariol and alternariol methyl ether induce cytochrome P450 1A1 and apoptosis in murine hepatoma cells dependent on the aryl hydrocarbon receptor. *Archives of Toxicology*, 86, 625–632. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0781-3>
- SCHRIKX, J., LEKTARAU, Y., & FINK-GREMMEIS, J. (2006). Ochratoxin A secretion by ATP-dependent membrane transporters in Caco-2 cells. *Archives of Toxicology*, 80, 243–249. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0041-5>
- SCHUCHARDT, S., ZIEMANN, C., & HANSEN, T. (2014). Combined toxicokinetic and in vivo genotoxicity study on *Alternaria* toxins. *EFSA Supporting Publications*, 11(11), 679E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2014.EN-679>
- SHITARA, Y., MAEDA, K., IKEJIRI, K., YOSHIDA, K., HORIE, T., & SUGIYAMA, Y. (2013). Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: Their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 34(1), 45–78. <https://doi.org/10.1002/bdd.1823>
- SMITH, S. A., & WATERS, N. J. (2018). Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drugs binding to alpha-1-acid glycoprotein. *Pharmaceutical Research*, 36, 30. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2551-x>
- STUDER-ROHR, I., SCHLATTER, J., & DIETRICH, D. R. (2000). Kinetic parameters and intraindividual fluctuations of ochratoxin A plasma levels in humans. *Archives of Toxicology*, 74, 499–510. <https://doi.org/10.1007/s002040000157>
- SUECK, F., POÓR, M., FAISAL, Z., GERTZEN, C. G. W., CRAMER, B., LEMLI, B., KUNSÁGI-MÁTÉ, S., GOHLKE, H., & HUMPF, H. U. (2018). Interaction of ochratoxin A and its thermal degradation product 2'R-ochratoxin A with human serum albumin. *Toxins*, 10(7), 256. <https://doi.org/10.3390/toxins10070256>

- SUECK, F., CRAMER, B., CZESCHINSKI, P., & HUMPF, H. U. (2019). Human study on the kinetics of 2'R-ochratoxin A in the blood of coffee drinkers. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(4), e1801026. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801026>
- SZAKÁCS, G., VÁRADI, A., OZVEGY-LACZKA, C., & SARKADI, B. (2008). The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discovery Today*, 13(9–10), 379–393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>
- SZILAGYI, J. T., GORCZYCA, L., BRINKER, A., BUCKLEY, B., LASKIN, J. D., & ALEKSUNES, L. M. (2019). Placental BCRP/ABCG2 transporter prevents fetal exposure to the estrogenic mycotoxin zearalenone. *Toxicological Sciences*, 168(2), 394–404. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy303>
- TAN, H., CHEN, L., MA, L., LIU, S., ZHOU, H., ZHANG, Y., GUO, T., LIU, W., DAI, H., & YU, Y. (2019). Fluorescence spectroscopic investigation of competitive interactions between quercetin and aflatoxin B₁ for binding to human serum albumin. *Toxins*, 11(4), 214. <https://doi.org/10.3390/toxins11040214>
- TELBISZ, Á., KACI, H., BAKOS, É., NAGYMIHÁLY, Z., BOTH, E. B., LAMBERT, N., ÖZVEGY-LACZKA, C., & POÓR, M. (2025). In vitro evaluation of the potential interactions of zearalenone-14-sulfate and zearalenone-14-glucuronide with human cytochrome P450 enzymes, organic anion transporting polypeptides, and ATP-binding cassette multidrug transporters. *ACS Omega*, 10(29), 32466–32475. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c05217>
- TSUDA, M., SEKINE, T., TAKEDA, M., CHA, S. H., KANAI, Y., KIMURA, M., & ENDOU, H. (1999). Transport of ochratoxin A by renal multispecific organic anion transporter 1. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289(3), 1301–1305. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)38273-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)38273-4)
- VIDEMANN, B., MAZALLON, M., PROUILLAC, C., DELAFORGE, M., & LECOEUR, S. (2009). ABCC1, ABCC2 and ABCC3 are implicated in the transepithelial transport of the myco-estrogen zearalenone and its major metabolites. *Toxicology Letters*, 190(2), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.07.021>
- WANG, J., GAN, C., QI, X., LEBRE, M. C., & SCHINKEL, A. H. (2020). Human organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B3 and mouse OATP1A/1B affect liver accumulation of Ochratoxin A in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 401, 115072. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115072>
- XIAO, H., MADHYASTHA, S., MARQUARDT, R. R., LI, S., VODELA, J. K., FROHLICH, A. A., & KEMPPAINEN, B. W. (1996). Toxicity of ochratoxin A, its opened lactone form and several of its analogs: structure-activity relationships. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 137(2), 182–192. <https://doi.org/10.1006/taap.1996.0071>
- XIAO, J., WANG, Q., BIRCSAK, K. M., WEN, X., & ALEKSUNES, L. M. (2015). In vitro screening of environmental chemicals identifies zearalenone as a novel substrate of the placental BCRP/ABCG2 transporter. *Toxicology Research*, 4(3), 695–706. <https://doi.org/10.1039/C4TX00147H>
- YAMASAKI, K., CHUANG, V. T., MARUYAMA, T., & OTAGIRI, M. (2013). Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830(12), 5435–5443. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.005>
- YE, J., BAO, H., ZHENG, M., LIU, H., CHEN, J., WANG, S., MA, H., & ZHANG, Y. (2023). Development of a novel magnetic-bead-based automated strategy for efficient and low-cost sample preparation for ochratoxin A detection using mycotoxin-albumin interaction. *Toxins*, 15(4), 270. <https://doi.org/10.3390/toxins15040270>
- ZSILA, F. (2013). Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: toward the three-sites model. *Molecular Pharmaceutics*, 10(5), 1668–1682. <https://doi.org/10.1021/mp400027q>

Toxicokinetic aspects of mycotoxin-protein interactions

Miklós Poór   *1,2

¹ University of Pécs, Medical School, Department of Laboratory Medicine, Pécs, Hungary

² University of Pécs, János Szentágothai Research Centre, Molecular Medicine Research Group, Pécs, Hungary

Summary

Mycotoxins interact with several proteins in the body of both humans and animals. In addition to toxicodynamic aspects, some toxicokinetic interactions have also significant importance. Certain mycotoxins and mycotoxin metabolites form highly stable complexes with serum albumin. Besides the toxicokinetic perspective, albumin can be considered as a relatively cheap and widely available affinity protein. Furthermore, significant species-dependent variations have been observed in the albumin binding of ochratoxin A and some zearalenone metabolites, where more than tenfold differences can be observed in the binding constants of mycotoxin–albumin complexes. The biotransformation of mycotoxins can produce metabolites with lower or even higher toxicity compared to the parent compound, and some transporters play important roles in the cellular uptake or export of mycotoxins and/or their metabolites. Nevertheless, mycotoxins are sometimes only inhibitors and not substrates of certain enzymes/transporters. In this chapter, I briefly summarize the most important interactions of mycotoxins with serum albumins, biotransformation enzymes, and drug transporters, including the known or assumed relevance of these interactions.

Keywords: mycotoxin, serum albumin, biotransformation enzymes, drug transporters, toxicokinetics