

Toxiny jako potenciálně zneužitelné chemické a biologické prostředky

Živé organismy produkují chemické látky, které mohou na jiné organismy působit negativně a vést k jejich závažnému poškození či usmrcení. Obecně jsou tyto látky označovány jako jedy nebo toxiny. Toxiny jsou produkty sekundárního metabolismu živých organismů a jejich význam spočívá v tom, že jim slouží buď jako ochrana před predátory, nebo naopak jako nástroj pro ulovení a usmrcení kořisti. Využívání toxinů je v přírodě velmi rozšířený způsob pasivního či aktivního boje druhů o přežití. Tato „chemická válka“ mezi různými organismy je integrální součástí jejich života a je velmi rozšířena zejména mezi bezobratlými živočichy. Toxiny však představují i vážné nebezpečí pro člověka. Každoročně umírá ve světě na následky intoxikace rostlinnými, bakteriálními, houbovými či živočišnými jedy velké množství lidí.

* * *

Toxiny mohou být použity podobně jako chemické či biologické zbraně k vojenským účelům. Mohou být rovněž použity k teroristickým útokům, které představují stále vážnější celospolečenský problém. V současné době se na celém světě uskutečnilo každoročně kolem 120 tisíc teroristických útoků, při nichž zahyne více než deset tisíc lidí. Většina teroristických útoků je vedena klasickými zbraněmi či výbušninami, ale existují oprávněné obavy, že vývoj směřuje i k jiným druhům zbraní (Slater and Trunkey, 1997), tj. chemickým otravným látkám, jako byl např. teroristický útok sarinem v tokijském metru v roce 1996 (Solberg et al, 1998) a toxinům (Crocker, 1984). Spektrum toxinů je velmi široké nejen co do počtu látek, ale i co do variability jejich biologických účinků a relevantní informace o mnoha z nich jsou buď nedostatečné, nebo zcela chybí.

Zdroje toxinů

Toxiny jsou produkovány téměř všemi formami života. Tvoří je rostliny, od mikroskopických řas až po velké stromy, bakterie, nižší i vyšší houby, i živočichové. Takovéto druhy organismů označujeme jako jedovaté a můžeme tím myslet rostlinu (ocún, bohlav), houbu (muchomůrka, pavučinec) nebo živočicha (pavouk, štír, had). Produkce toxinu, tato společná vlastnost jedovatých organismů, se vyvinula v průběhu fylogenetického vývoje u mnoha druhů patřících k mnoha taxonům a podtrhuje obrovskou rozmanitost života. U živočichů rozlišujeme druhy, které tvoří toxickou látku jako produkt metabolismu (kryptotoxické), a na ty, které mají zvláštní jedové žlázy resp. jedový aparát (fanerotoxické).

Vzniká-li toxin v orgánech živočicha jako produkt jeho vlastního metabolismu, mluvíme o primární jedovatosti živočicha. Některé druhy živočichů se mohou stát jedovatými tak, že konzumují jiné druhy jedovatých organismů, přičemž jsou proti jejich

jedu imunní. Jejich jed se hromadí v některých orgánech živočicha a ti se stávají jedovatými pro další živočichy. Takové živočichy označujeme za sekundárně jedovaté. U fanerotoxických živočichů nacházíme druhy aktivně jedovaté, které specializovaným jedovým aparátem vpravují jed do organismu jiného živočicha (kusadla pavouků, žihadlo u hmyzu, jedový trn štírů, jedové zuby hadů) a druhy pasivně jedovaté, u nichž je jed předáván na jiného živočicha dotykem s kůží nebo požitím (žáby, mloci).

Význam toxinů pro člověka

Jedovaté organismy mohou svými toxiny vyvolat otravu u člověka a ohrozit tak jeho zdraví i život. Jed může být do organismu člověka vpraven jedovým aparátem živočicha, jakým je např. žihadlo blanokřídlého hmyzu, jedové zuby hadů, či ostnů ježovky, nebo perorálně, jestliže je jed obsažen v tkáních či orgánech živočicha, který slouží jako potrava člověku. Tak je tomu např. při konzumaci některých mořských živočichů, např. ústřic, slávek jedlých či některých ryb jako např. fugu, po jejichž konzumaci dochází k alimentárním intoxikacím. O tom, jak významným způsobem se mohou toxiny podílet na ohrožení života lidí, svědčí některé odhady SZO. Ty hovoří až o 250 tisíc úmrtí lidí ročně, zejména v tropických oblastech. Toxiny však ohrožují i hospodářská a divoce žijící zvířata a způsobují tak vážné ekonomické i ekologické ztráty.

Toxiny mají pro člověka i jiný význam. Od nepaměti jich bylo využíváno též jako léčiv a toto jejich využití má plně opodstatnění i v moderní humánní i veterinární medicíně. Nehledě na to, že toxiny jsou vhodným modelem pro syntetickou přípravu obdobných látek, využitelných jako nová a účinná léčiva. Obor toxikologie, studující účinek toxinů, se nazývá toxinologie a je to velice dynamicky se rozvíjející obor. Nemůžeme si nepovšimnout, jak rychle narůstal počet publikovaných prací o toxinech v databázi MEDLINE za posledních třicet let. Celkový počet prací o toxinech v databázi MEDLINE ke konci roku 2000 byl více než 170 tisíc, což při celkovém počtu více než 11 milionů záznamů představuje asi 1,5 procenta všech záznamů této databáze. Dá se předpokládat, že zatím známe jen malé množství toxinů, produkovaných přírodou, a je evidentní, že řada organismů vyhyne dříve, než je budou moci toxinologové prozkoumat. Chemii, farmakologii a toxikologii přírodních toxických látek věnuje řada farmaceutických firem velkou pozornost, protože příroda zde nabízí neobyčejně pestrou paletu chemických struktur s vysokou biologickou aktivitou, selektivním účinkem, a často i zcela unikátním farmakologickým efektem. Toxiny se tak stávají inspirací pro farmaceutické chemiky, a nejen pro ně (Patočka et al, 2000). Jako příklad je možno uvést toxin jihoamerické žáby *Epipedobates tricolor*, produkující epibatidin, látku poměrně jednoduché struktury, která je dvěstěkrát účinnějším analgetikem, než morfin (Badio a Daly 1994). Tato látka se stala modelem pro syntézu podobných látek s menší toxicitou, ale zachovaným farmakologickým účinkem. Takovouto látkou je např. sloučenina ABT-594, 30 až 70krát účinnější než morfin. Na rozdíl od morfinu však na ni nevzniká návyk, nevyvolává respirační útlum, ani gastrointestinální potíže (Decker et al, 1998).

Definice toxinu

Z výše uvedených informací je zřejmé, že definovat toxin tak, aby definice postihla tuto neobyčejně pestrou skupinu látek v celé jejich šíři, není jednoduché. V současné

době je toxin definován jako: *nereplikovatelná chemická látka biologického původu, schopná poškodit živý organismus svým zásahem do biochemismu jeho fyziologických funkcí*. Takováto obecná definice ovšem zahrnuje i řadu látek, u nichž je toxický efekt chápán jako užitečný, např. antibiotika, imunosupresiva a podobně, nebo látek, jež jsou součástí již dříve vyčleněných skupin, jako jsou např. alkaloidy, terpeny apod.

Rozdělení toxinů

Toxiny můžeme dělit podle řady hledisek, z nichž za nejvýznamnější je možno považovat dělení:

- podle biologického zdroje,
- podle mechanismu jejich toxického účinku,
- podle selektivního působení na jednotlivé orgány,
- podle chemické struktury.

Každé dělení má svoje klady i nedostatky, protože je více či méně násilným pokusem o zařazení nějaké přírodou vytvořené látky do člověkem vykonstruovaného schématu. Přináší však praktický užitek a umožňuje lepší orientaci v rozsáhlém materiálu.

■ Podle biologického zdroje

můžeme rozdělit toxiny na rostlinné či živočišné, na bakteriální a na toxiny hub a plísní (mykotoxiny). Živočišné toxiny, které tvoří nejrozsáhlejší skupinu látek, obvykle dělíme podle živočišného druhu, který je jejich zdrojem. Např. toxiny blanokřídleho hmyzu, pavouků, štírů, hadů, mořských sasenek, homolic apod.

■ Podle mechanismu toxického účinku

můžeme toxiny rozdělit na inhibitory enzymů, na inhibitory či aktivátory iontových kanálů, inhibitory mikrotubulů apod. Mechanismus toxického účinku toxinů zahrnuje velmi pestrou paletu interakcí těchto látek s různými biomakromolekulami a buňčnými strukturami, které narušují. V mnoha případech není mechanismus toxického účinku znám nebo je dosud prozkoumán jen velmi nedostatečně.

■ Podle selektivního působení na jednotlivé orgány

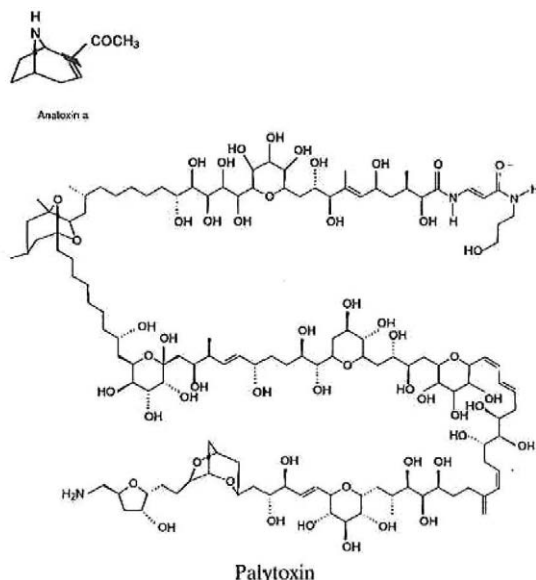
můžeme toxiny rozdělit např. na hepatotoxické, nefrotoxické, hemotoxické, pneumotoxické, nekrotoxické, neurotoxické apod., přičemž účinek toxinu nemusí být nutně zaměřen jen na jeden cílový orgán. Toxiny, které jsou neurotoxické, velmi často např. vykazují i kardiotoxicitu.

■ Podle chemické struktury

můžeme toxiny rozdělit na dvě velké skupiny, a to na toxiny peptidické a nepeptidické. Skupina peptidických toxinů zahrnuje široké spektrum látek, od malých peptidů (apamin) až po velké proteiny (lathyrotxin). Také nepeptidické toxiny reprezentují pestrou skupinu chemických struktur, z nichž významné jsou např. polyaminy či acylpolyaminy, alkaloidy, polycyklické ethery a další. Rozdíly ve složitosti molekul toxinů jsou obrovské. Jako příklad relativně jednoduché molekuly lze uvést strukturu anatoxinu-a, toxinu sladkovodní řasy *Anabaena flos-aquae* a jako příklad komplikované chemické struktury palytoxin, toxin produkovaný měkkými korály spp. *Palythoa* (Wiles et al, 1974), viz obr.

■ Toxiny jako vojenská zbraň

Vysoká toxicita mnoha toxinů a řada jejich vlastností, jako např. jejich obtížná prokazatelnost a identifikovatelnost, nedokonalá analytika či neexistence specifických



Chemická struktura anatoxinu-a, toxinu sladkovodní řasy *Anabaena flos-aquae*, a palytoxinu, který je hlavním toxickým principem některých měkkých korálů *sp. Palythoa*.

Obr.

antidot, činí tuto skupinu látek zajímavou z hlediska možného vojenského využití nebo jako nástroje terorismu (Gaissler, 1986). Toto využití toxinů bylo až dosud značně omezeno obtížnou dostupností toxinů ve větším množství. Izolovat toxiny z přirozených zdrojů je mnohdy značně obtížné a finančně velmi náročné. Jejich příprava v laboratoři byla po dlouhou dobu problematická, protože řada z nich má ve své molekule i několik chirálních center a jen některé nebo dokonce jen jediný enantiomer je biologicky dostatečně účinný, zatímco synteticky připravený racemát může být zcela bez účinku. Rozvoj syntetických metod moderní organické chemie však již umožňuje připravovat cíleně jen vybraný, biologicky nejúčinnější enantiomer a tímto postupem již byla připravena i řada velmi komplikovaných toxinů.

Pokroky v syntéze peptidů, zejména rozvoj peptidových syntetátorů, umožňuje dnes připravit v podstatě jakýkoliv peptid, složený ze sta i více aminokyselin (Miranda a Alewood, 1999). Peptidy je také možno dnes snadno a levně připravovat metodami genového inženýrství, kdy úsek DNA se zakódovanou sekvencí aminokyselin určitého peptidu je zabudován do genomu vhodného mikroorganismu, který je pak možno kultivovat ve velkých objemech a získat tak poměrně značné množství látky, podobně jako je tomu dnes např. při výrobě antibiotik.

Postavení toxinů ve vztahu k chemickým a biologickým zbraním

Toxiny jsou chemické látky, takže vhodnost některých toxinů pro vedení chemické války by je řadilo mezi chemické zbraně (CWA - Chemical Warfare Agent). Skutečnost, že jsou produkovány biologickými objekty, může je však stejně tak dobře přiřadit mezi zbraně biologické (BWA - Biological Warfare Agent). Vždyť botulotoxin jako

chemická entita je stejnou látkou, která je zodpovědná i za intoxikaci způsobenou anaerobním mikroorganismem *Clostridium botulini* (Lacy et al, 1998). Rozdíl je pouze ten, že mikroorganismus, který pronikne do organismu člověka, opakovaně replikuje sám sebe a vytváří tak další a další molekuly toxinu, zatímco toxin zavedený do organismu člověka se již nereplikuje (Robertson, 1995).

Obtížnost jednoznačného zařazení toxinů mezi CW nebo mezi BW, vedla k vytvoření samostatné skupiny toxinových zbraní (TWA - Toxin Warfare Agent). Od roku 1975 platná konvence se týká jak zákazu biologických, tak i toxinových zbraní (Biological and Toxin Weapons Convention) <http://www.boku.ac.at/fam/efb/btwcabst.htm> V době, kdy tato smlouva vstoupila v platnost, byly schopny vyrobit biologickou či toxinovou braň pouze supervelmoci a snad jedna nebo dvě další země. Dnes je počet těchto zemí odhadován nejméně na dvanáct (<http://www.pressroom.com/~cbaci>) a bude se zřejmě rychle rozšiřovat.

O toxinech jako možné zbraně se hovoří většinou v souvislosti s biologickými zbraněmi, ale toxiny tvoří samostatnou skupinu látek, která představuje přechod mezi CWA a BWA, čemuž odpovídá i jejich toxicita (viz tab.). Hodnoty LD₅₀ toxinů se mohou pohybovat v rozmezí od několika desítek mg/kg až do 0,1 g/kg, tedy od relativně málo toxických až po ty nejtoxičtější, které převyšují svou toxicitou nervově-paralytické látky až stotisíckrát. Toxicita je důležitým parametrem pro posuzování zda toxin je či není vhodný pro vojenské využití, není však parametrem jediným, a dokonce ani rozhodujícím.

Tab.

Stručná klasifikace některých toxinů

Toxin	Zdroj	Mechanismus účinku	Místo účinku	Toxicita (LD ₅₀) µg/kg (myš, s.c.)
<i>Apamin</i>	Včelí med (<i>Apis mellifera</i>)	Narušení biol. membrán	Nervový systém	?
<i>Batrachotoxin</i>	Žábry čeledi <i>Dendrobatidae</i>	Aktivace Na ⁺ - kanálů	Neurony	0,1
<i>Botulotoxin</i>	<i>Clostridium botulinum</i>	Inhibice uvolňo- vání acetylcholinu	Periferní choli- nerginnerv. syst.	0,002
<i>Conotoxin</i>	Jed homolice <i>Conus geographus</i>	Blokátor Ca ²⁺ a Na ⁺ kanálů	Neurony	5-45
<i>Domoová kys.</i>	Mořská řasa <i>Pseudonitzschia</i>	Blokátor NMDA receptorů	Neurony	> 10000
<i>Palytoxin</i>	Měkký korál <i>Palythoa</i> sp.	Blokátor K ⁺ kanálů	Srdeční a kosterní svaly	0,15
<i>Ricin</i>	Skočce obecný <i>Ricinus communis</i>	Imunotoxin	Buněčné mikrosomy	24
<i>Robustoxin</i>	Austral. pavouk <i>Atrax robusta</i>	Blokátor Na ⁺ kanálů	Neurony Srdeční sval	20
<i>Saxitoxin</i>	Moř. plankton <i>Dinoflagellata</i>	Blokátor Na ⁺ kanálů	Nervový axon	0,2
<i>Tetrodotoxin</i>	Ryba fugu	Blokátor Na ⁺ kanálů	Nervový axon	8

Tabulka podává stručný přehled o některých nejlépe prozkoumaných toxinech, jejich zdrojů, místě a mechanismu účinku, eventuálně hodnotách LD₅₀ akutní toxicity pro myš.

Nebezpečnost toxinů totiž nemusí spočívat pouze v jejich smrtícím účinku. Některé z nich mohou mít zcela unikátní biologické účinky a být pro člověka nebezpečné nikoliv tím, že jej usmrtí, ale např. tím, že naruší jeho kognitivní funkce a intelektuální schopnosti. Takovým toxinem je např. látka známá jako kyselina domoová. Jejím biologickým zdrojem je mikroskopická řasa *Pseudonitzschia pungens*, forma *multiseries*, která je pravidelnou součástí volně plovoucího mořského fytoplanktonu. Tato jednoduchá trikarboxylová kyselina odvozená od prolinu vyvolává u člověka řadu neurologických potíží a je schopna trvale poškodit jeho krátkodobou paměť (Todd, 1993; Patočka, 1999).

Řada toxinů může být pro své biologické účinky již dnes zneužita pro účely bioterorismu a lze předpokládat, že se stoupající dostupností těchto látek bude stoupat i počet teroristických útoků vedených toxiny (Kauffmann et al, 1997). Práce z vídeňské konference, věnované biotechnologickým aspektům biologických a toxinových zbraní (anonym, 1998) hovoří o tom, že současné pokroky v biotechnologiích nabízí pro přípravu toxinů řadu možností, takže tyto se stávají stále dostupnější, přičemž kontrola jejich výroby je obtížná. Předpokládá se, že ztráty na životech při použití toxinových zbraní by byly výrazně vyšší, než při použití klasických chemických zbraní (Blahoš, 2000).

Závěr

Rostoucí počty teroristických útoků a sílící hrozba bioterorismu oživila zájem o toxiny jako o skupinu chemických látek, schopných vážným způsobem ohrozit zdraví a životy mnoha lidí, pokud by byly při takovéto akci použity. Informace o chemické struktuře těchto látek, jejich fyzikálně-chemických vlastnostech, o možnostech detekce a identifikace, o mechanismu jejich biologického účinku, o klinických projevech intoxikace a způsobu terapie jsou však dosud nedostatečné a jsou omezeny jen na několik málo nejznámějších toxinů (Středa et al, 1999). To není příznivá situace pro aktivní ochranu před bioterorismem vedeným toxinovými zbraněmi. Je proto nezbytně nutné systematicky shromažďovat všechny dostupné informace o toxinech a eventuálně je rozšiřovat cílenými laboratorními experimenty.

Značné množství informací o toxinech bylo shromážděno v rámci našeho výzkumného projektu TOXIN, jehož výsledky byly až dosud shrnuty v citovaných publikacích a přednáškách.

Paleta toxinů, publikovaných jako realizační výstupy tohoto projektu, není pochopitelně vyčerpávající, ale je dobrým průřezem současných znalostí. Z rostlinných toxinů zahrnuje abrin a ricin, toxické proteiny ze skupiny lektinů, jejichž zdrojem jsou semena *Abrus precatorius* a *Ricinus communis* (skoček obecný), ale i kyselinu fluoroctovou a vyšší ω -fluoromastné kyseliny, kteréžto látky jsou kupodivu toxickým principem některých jedovatých rostlin, jako jsou např. africké keře *Dichapetalum cymosum* či *Dichapetalum toxicarium* nebo australských rostlin rodu *Gastrolobium* a kyselinu 3-nitropropionovou a její glukopyranosid - miserotoxin - toxický princip některých rostlin sp. *Astragalus*. Z toxinů vyšších hub to jsou vysoce jedovaté cyklické peptidy muchomůrek rodu *Amanita*. Každoročně je na celém světě zaznamenáno několik set intoxikací, často i smrtelných (Nicholson a Korman 1997) a v České

republiky je situace obdobná (Pelclová a Rakovcová 1993). Komplexně zpracovanou skupinou toxinů jsou toxiny mořských sasenek, peptidy s neurotoxickým i kardiotoxickým účinkem.

Informace o těchto látkách jsou shrnuty ve dvou článcích (PATOČKA J., STRUNECKÁ A.: **Mořské sasanky - specialisté na přípravu toxických peptidů**. Bull. Čs. Spol. pro biochemii a mol. biol. 1999, vol. 27, s. 103-113 a PATOČKA, J., STRUNECKÁ, A.: **Sea Anemone Toxins**. ASA Newsletter 1999, vol. 99-1, s. 20-21).

Byly také publikovány všechny dostupné informace o toxinech obsažených v jedu včely medonosné (*Apis mellifera*). Téměř vyčerpávající jsou také informace o kyselině domoové, zajímavém neurotoxinu, který je příčinou alimentárních otrav v přímořských oblastech. Jeho zdrojem je řasa *Pseudonitzschia pungens*, častá součást mořského fytoplanktonu, který je potravou mořských měkkýšů. Tito měkkýši, především slávka jedlá (*Mytilus edulis*), se tak stávají zdrojem alimentární otravy, jejímž důsledkem může být, mimo jiné, i trvalá ztráta krátkodobé paměti. Právě za tuto poněkud kuriózní otravu odpovídá toxin, který dostal název kyselina domoová.

Zajímavou skupinu toxinů tvoří živočišné alkaloidy. Začali jsme zpracovávat informace o toxinech, které jsou součástí jedů jihoamerických a středoamerických žab čeledi *Dendrobatiidae*, jímž je v poslední době věnována zcela mimořádná pozornost. Jedovatý výměšek těchto žab je používán např. domorodými indiány v Kolumbii jako zdroj šípového jedu při lovu ptáků a menších druhů savců, zejména opic, pomocí tzv. foukaček. Obsahuje řadu látek s unikátní chemickou strukturou a zajímavým farmakologickým účinkem. Z poněkud jiného pohledu byla zpracována skupina toxinů, které mají společný mechanismus toxického účinku.

Jsou to jednak toxiny, které zasahují do přenosu nervového vzruchu v cholinergním nervovém systému (cholinotoxiny), jednak toxiny, jejichž mechanismus biologického účinku spočívá v interakci s různými typy sodíkových kanálů. Toxiny tohoto typu, vykazující především neurotoxicitu a kardiotoxicitu, lze najít v mnoha biologických zdrojích. Informace shromážděné o peptidických toxinech pavouků, z pohledu řešení projektu TOXIN dosud neúplné, byly využity jako podklady pro popularizující článek do odborného časopisu Sklípkan, který je určen chovatelům a milovníkům bezobratlých živočichů. Smyslem tohoto článku bylo rozšířit znalosti čtenářů tohoto časopisu a současně upozornit chovatele pavouků na možná rizika, která z jejich činnosti plynou, a která si možná ne vždy plně uvědomují.

Značná pozornost byla věnována toxinům, které jsou produkovány četnými zástupci cyanobakterií. Tyto mikroorganismy jsou pravidelnou součástí sladkovodního i mořského fytoplanktonu. Živočichové, kteří se tímto planktonem živí, stávají se jedovatými pro další živočichy jimž jsou potravou, a jsou tak zdrojem četných alimentárních otrav hospodářských i divoce žijících zvířat, a rovněž tak i lidí. Mají buď neurotoxický účinek, často kombinovaný s účinkem kardiotoxickým, nebo jsou hepatotoxické. Mezi nejnebezpečnější toxiny cyanobakterií patří anatoxiny [anatoxin-a a anatoxin-a(s)], tetrodotoxin a saxitoxin, cylindrospermopsin, cyklické peptidy microcystin a nodularin a kyselina okadaová. Mimořádně vysokou toxicitu vykazuje palytoxin, jedovatý princip některých mořských měkkých korálů (*Palythoa*).

Literární odkazy:

- Anonym: A Strengthened Biological and Toxin Weapons Convention. Potential Implications for Biotechnology. 28.-29. May 1998, Vienna.
- Badio, B., Daly, Jw.: Epibatidine, A Potent Analgetic and Nicotinic Agonist. Mol. Pharmacol., 1994, vol. 45, s. 563-569.
- Blahoš, J.: Bioterrorismus. Voj. zdrav. listy, 2000, vol. 69, s. 1-4.
- Brad, R. (Ed.) Biological Weapons: Weapons of the Future? Center for Strategic and International Studies. Washington, DC 1993.
- Crocker, Gb.: The Evidence of Chemical and Toxin Weapon Use in Southeast Asia and Afghanistan. Arch. Belg. 1984, Suppl. s. 384-412.
- Cullota, E.: Red Menace in the World's Oceans. Science 1992, vol. 257, s. 1476-1477.
- Decker, Mw., Bannon, Aw., Buchley, Mj., Kim, Dj., Holladay, Mw., Ryther, Kb., Lin, Nh., Wasicak, Jt., Williams, M., Arneric, Sp.: Antinociceptive Effects of the Novel Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist, ABT-594, in Mice. Eur. J. Pharmacol. 1998, vol. 346, s. 23-33.
- Gaissler, E.: Biological and Toxin Weapons Today. SIPRI, Oxford University Press, Oxford 1986.
- Kauffmann, Af., Meltzer, Mi., Schmid, Gk.: The Economic Impact of a Bioterrorist Attack: are Prevention and Postattack Intervention Programs Justifiable? Emerging. Infect. Dis. 1997, vol. 3, s. 83-94.
- Lacy, Db., Tepp, W., Cohen, Ac., Das Gupta, Br., Stevens, Rc.: Crystal Structure of Botulinum Neurotoxin Type A and Implications for Toxicity. Nat. Struct. Biol. 1998, vol. 5, s. 898-902.
- Miranda, Lp., Alewood, Pf.: Accelerated Chemical Synthesis of Peptides and Small Proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, vol. 96, s. 1181-1186.
- Nicholson, Fb., Korman, Mg.: Death from Amanita Poisoning. Aust. N.Z.J. Med. 1997, vol. 27, s. 448-449.
- Patočka, J.: Kyselina domoová, neurotoxin způsobující ztrátu krátkodobé paměti. Psychiatrie 1999, vol. 3, s. 182-184.
- Patočka, J., Ardila, Mc., Vázquez M.V.: Jedy žab čeledi Dendrobatidae - inspirace pro bioorganickou chemii. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii, Chem. listy 2000, vol. 94, s.230-233.
- Patočka, J., Strunecká, A.: Sea Anemone Toxins. ASA Newsletter 1999, vol. 99-1, s. 20-21.
- Pelclová, D., Rakovcová, H.: Amanita Phalloides Poisoning Queries Recorded at the Toxicology Information Center in Prague. Čas. lék. čes. 1993, vol. 132, s. 470-472.
- Robertson, Ag.: From Wasps to Allegations Biological Warfare in History. Mil. Med. 1995, vol. 160, s. 369-373.
- Slater, Ms., Trunkey, Dd.: Terrorism in America. Arch. Surg. 1997, vol. 132, s. 1059-1066.
- Solberg, Y., Nachomi-Shick, O., Shemer, Y., Alcalay, M.: Terror in Japan: Mass-Intoxication with the Nerve-Agent Sarin. Harefuah 1998, vol 135, s. 268-271, 335- 336.
- Stewart, Je., Marks, Lj., Gilgan, Mw., Pfeiffer, E., Zwickler, Bm.: Microbial Utilization of the Neurotoxin Domoic Acid: Blue Mussels (Mytilus edulis) and Soft Shell Clams (Mya arenaria) as Sources of the Microorganisms. Can. J. Microbiol. 1998, vol. 44, s. 456-464.
- Středa, L., Čisarová, V., Bajgar, J.: Saxitoxin. Voj. zdrav. listy 1999, vol. 68, s. 19-22.
- Todd Ecd.: Domoic Acid and Amnesic Shellfish Poisoning - a Review. J. Food. Prot., 1993, vol. 56, s. 69-83.
- Wiles, Js., Vick, Ja., Christensen, Mk.: Toxicological Evaluation of Palytoxin in Several Animal Species. Toxicon 1974, vol. 12, s. 427-433.