

1^{ère} journée de transfert du RMT Al-chimie

Projet Agritox : Base de données sur les mycotoxines et toxicologie prédictive

Mycotoxines

- ❖ Produits par des champignons filamenteux.
(par ex. *Aspergillus*).
- ❖ Peut contaminer toutes les étapes de la production alimentaire.
 - De la pousse du grain aux industries agroalimentaires.
- ❖ Provoquent des **maladies** chez les **animaux d'élevage** et les **humains** via l'alimentation (par ex. l'ergotisme).
 - 3,2 millions de cas de maladies et 50 000 hospitalisations par an sont dues aux mycotoxines dans l'Union Européenne.
- ❖ Certaines sont des toxines émergentes et leurs présences augmentent au cause du changement climatique.



Aspergillus

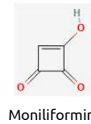
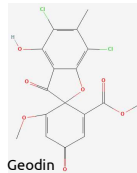
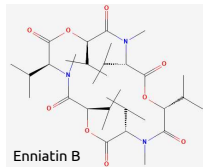
Mycotoxines



Aspergillus

Caractéristiques majeures

- ❖ Elles sont **thermostables**, ce qui rend difficile leur élimination.
- ❖ Des structures **diversifiées** (Peptides, halogènes, petites molécules).
- ❖ **Difficilement quantifiables** à cause du manque de standards commerciaux.
- ❖ Peuvent posséder des **effets toxiques aigus et chroniques**.



Base de données

Projet EPA 998/2018

Données de
mycotoxinesDonnées de
champignons


 Base de
données
Techniques de
référence pour le
prélèvement et le
dosageDonnées
alimentaires

...

Récupération des données

Noms des mycotoxines :

- ❖ Liste de mycotoxines générée par le groupe du Pr Luis Botana (USC).
- ❖ Recherche bibliographique.
- ❖ Curage manuel.
- ❖ Étude de **Sulyok**¹.
- ❖ Étude de **Nielsen**².

 **904 mycotoxines et métabolites (Bientôt 2500)**

Extraction des métadonnées (via scripts Python) :

- ❖ Base de données de **PubChem** (Package PubChemPy).
- ❖ Base de données de **ChemSpider** (Package ChemSpiPy).




¹ Sulyok et al. (2020, Analytical and bioanalytical chemistry, 412:2607-2620)
² Nielsen et al. (2003, Journal of Chromatography A, 1002:111-136)

Récupération et organisation des données

Données sur les champignons :

- ❖ Base de données KNApSACk.
- ❖ Curage manuel.

Pour relier les données de mycotoxines et de champignons :

- ❖ Création du lien entre les mycotoxines et les champignons producteurs.

Organisation des données et création de la base :

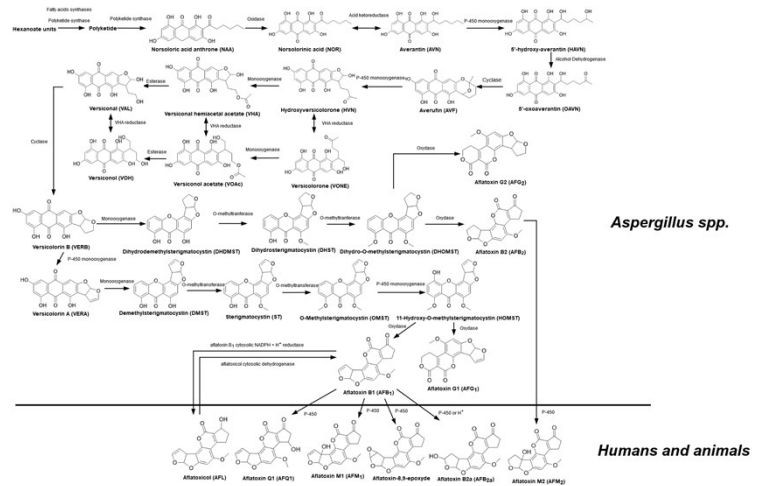
MySQL : Système de Gestion de Base de données Relationnelles (SGBDR)



Interrelation entre les mycotoxines

Recherche des voies de synthèses

7 voies de synthèse déjà décrites (Par ex. voies des aflatoxines).



Développement de l'interface de la base de données

Interface BDD

AGRITOX

Interreg Atlantic Area

MYCOTOXINS DATABASE HOME BROWSE MYCOTOXINS BROWSE PATHWAYS BROWSE FUNGUS REFERENCES CONTACT

Mycotoxins List

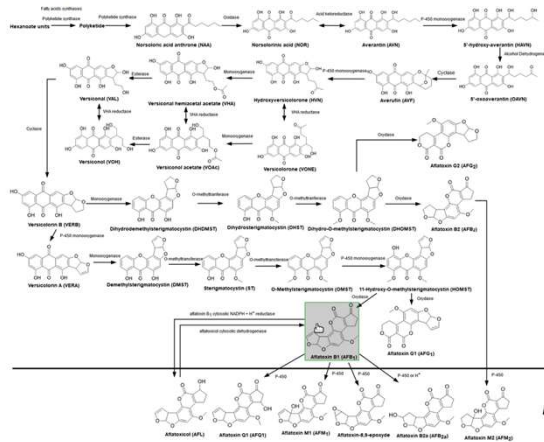
ID	Name	Formula	Molecular weight	Smiles
1	11-hydroxy-o-methylsterigmatocystin	C19H14O7	354.30 g/mol	<chem>COC1=C2C(C=C(C1)O)OC3=C4C5C=COC5OC4=CC(=C3C2=O)OC</chem>
2	14-hydroxypaspalinine	C27H31NO5	449.50 g/mol	<chem>CC1(C2C(=O)C=C3C(O2)O1)CCC4(C3)C(C5C4(C6=C7C(=CC=C7)N6)C(O)C)C</chem>
3	15-acetyldeoxyvalenol	C17H22O7	338.40 g/mol	<chem>CC1=CC2C(C1=O)O(C3(C(C34C04)O2)O)C(C)COC(=O)C</chem>
4	15-hydroxyculmorin	C15H26O3	254.36 g/mol	<chem>CC1CCCC2C3C1C(C2)CC3O(C)C(C)O</chem>
5	2-(4-hydroxyphenyl)-2-oxoacetaldehyde oxime	CBH7NO3	165.15 g/mol	<chem>C1=CC=CC=C1C(=O)C=NO</chem>
6	2-pyrrolylamino benzamide	C10H10N2O3	206.20 g/mol	<chem>CC(=O)C(=O)N1C=CC=CC=C1C(=O)N</chem>
7	3-acetyldeoxyvalenol	C17H22O7	338.40 g/mol	<chem>CC1=CC2C(C1=O)O(C3(C(C34C04)O2)O)C(=O)C(C)O</chem>
8	3-methoxyviridicatin	C16H13NO2	251.28 g/mol	<chem>COC1=C(C2=CC=CC=C2N1=O)C3=CC=CC=C3</chem>
9	3-nitropropionic acid	C3H5NO4	119.08 g/mol	<chem>C(C(=O)O)C(=O)O</chem>
10	3,5-dimethyl-6-hydroxyphthalide	C10H10O3	178.18 g/mol	<chem>CC1C2=C(C=C(C1)O)C(=O)O1</chem>

« 1 2 3 4 5 » **

Agritox.eu

Interface BDD

Aflatoxins pathway



Aspergillus spp.

Humans and animals

References

1. K. Tera, H. Nishimura
 Enzyme reactions and genes in aflatoxin biosynthesis.
 Adv. Microbiol. Biotechnol. 2002, 44: 743-753
 10.1007/s00033-002-1366-x

RMT

AL-CHIMIE

CONTAMINATIONS CHIMIQUES
DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE





Exemple de page



Aflatoxin b1

Mycotoxin id : 37
 Formula : C17H12O6
 Molecular weight : 312.27
 Smiles : COC1=C2C3=C(C(=O)C3)C(=O)C2=C4C5C=COC5OC4=C1
 Type : Aflatoxins and their precursors

Download

PDF PDF PDF PDF




Properties	Names	Toxicity	Fungus	UV spectrometer	Vendors
Physico-chemical properties					
<p>Formula : C17H12O6 Molecular weight : 312.27 Monoisotopic mass : 312.0633681 Xlogp : 1.6</p>					
Structure					

[Top Page](#)

RMT

AL-CHIMIE


CONTAMINATIONS CHIMIQUES
DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE

Exemple d'utilisation : prédiction *in silico* de la toxicité des mycotoxines.


Données de mycotoxines

→



QSAR

→



Prédiction de la toxicité

→

Identification données manquantes

Priorisation des tests expérimentaux

Toxicologie prédictive et base de données : les QSARs

- ❖ Relations quantitatives entre structure chimique et activité biologique.
- ❖ Prédisent entre autres la mutagénicité et la carcinogénicité des mycotoxines.
- ❖ Utilisent souvent les SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System).
ex : COC1=C2C3=C(C(=O)CC3)C(=O)OC2=C4C5C=COC5OC4=C1 (aflatoxin B1).
- ❖ 14 modèles prédictifs différents ont été répertoriés :
 - > 9 pour la mutagénicité (VEGA : CAESAR, SarPy, ISS, KNN ; ADMETlab ; ADMETlab 2.0 ; vNN ; Lazar ; T.E.S.T).
 - > 5 pour la carcinogénicité (VEGA : CAESAR, ISS, Antares, ISSCAN ; ADMETlab 2.0).
- ❖ Utilisent des techniques, algorithmes et bases de données différentes.

Prédiction et efficacité des modèles

- ❖ Données prédites quantitatives comprises entre 0 et 1 pour la mutagénicité et la carcinogénicité (0 = Non toxique et 1 = toxique).
- ❖ **seuil de positivité** de la toxicité fixé à 0,5.
- ❖ Validation des modèles à partir de **données expérimentales** (QSAR Toolbox Database, CPDB). **97** valeurs expérimentales pour la mutagénicité et **43** valeurs expérimentales pour la carcinogénicité.
- ❖ Indicateurs de **performance de prédiction** :

$$\text{Précision (\%)} = \frac{TP + TN}{\text{Total}}$$

$$\text{Spécificité (\%)} = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$\text{Sensibilité (\%)} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\text{MCC} = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$$

TP : Vrai positif ; TN : Vrai négatif ; FP : Faux positif ; FN : Faux négatif.
MCC : Coefficient de Corrélation de Matthews.

Recherche du meilleur modèle prédictif pour la mutagénicité

Modèles individuels +
modèle consensus

Modèles	Caesar	Sarpy	Iss	Knn	Test	vNN	ADMETlab	ADMETlab 2.0	Lazar	Consensus (C)
TP (> 0.5)	28	29	26	28	24	29	30	24	25	29
TN (≤ 0.5)	58	50	43	57	51	49	61	57	44	60
FP (> 0.5)	9	17	24	10	16	10	6	10	10	7
FN (≤ 0.5)	2	1	4	2	6	1	0	6	3	1
Précision	88.66	81.443	71.134	87.629	77.32	87.64	93.814	83.505	84.146	91.753
Spécificité	86.567	74.627	64.179	85.075	76.119	83.051	91.045	85.075	81.481	89.552
Sensibilité	93.333	96.667	86.667	93.333	80	96.667	100	80	89.286	96.667
MCC	0.76	0.66	0.47	0.74	0.53	0.76	0.87	0.63	0.68	0.82

Modèle consensus -
1 modèle

Modèles	C - Caesar	C - SarPy	C - Iss	C - Knn	C - Test	C - vNN	C - ADMETlab	C - ADMETlab 2.0	C - Lazar
TP (> 0.5)	28	28	29	28	29	29	29	20	29
TN (≤ 0.5)	61	61	61	61	61	59	61	60	61
FP (> 0.5)	6	6	6	6	6	8	6	7	6
FN (≤ 0.5)	2	2	2	2	2	1	2	1	2
Précision	91.753	91.753	92.784	91.753	92.784	90.722	92.784	91.753	92.784
Spécificité	91.045	91.045	91.045	91.045	91.045	88.06	91.045	89.552	91.045
Sensibilité	93.333	93.333	96.667	93.333	96.667	96.667	96.667	96.667	96.667
MCC	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82	0.81	0.82	0.78	0.82

Recherche du meilleur modèle prédictif pour la mutagénicité

Modèles individuels +
modèle consensus

Modèles	Caesar	Sarpy	Iss	Knn	Test	vNN	ADMETlab	ADMETlab 2.0	Lazar	Consensus (C)
TP (> 0.5)	28	29	26	28	24	29	30	24	25	29
TN (≤ 0.5)	58	50	43	57	51	49	61	57	44	60
FP (> 0.5)	9	17	24	10	16	10	6	10	10	7
FN (≤ 0.5)	2	1	4	2	6	1	0	6	3	1
Précision	88.66	81.443	71.134	87.629	77.32	87.64	93.814	83.505	84.146	91.753
Spécificité	86.567	74.627	64.179	85.075	76.119	83.051	91.045	85.075	81.481	89.552
Sensibilité	93.333	96.667	86.667	93.333	80	96.667	100	80	89.286	96.667
MCC	0.76	0.66	0.47	0.74	0.53	0.76	0.87	0.63	0.68	0.82

Modèle consensus - 1
modèle

Modèles	C - Caesar	C - SarPy	C - Iss	C - Knn	C - Test	C - vNN	C - ADMETlab	C - ADMETlab 2.0	C - Lazar
TP (> 0.5)	28	28	29	28	29	29	29	20	29
TN (≤ 0.5)	61	61	61	61	61	59	61	60	61
FP (> 0.5)	6	6	6	6	6	8	6	7	6
FN (≤ 0.5)	2	2	2	2	2	1	2	1	2
Précision	91.753	91.753	92.784	91.753	92.784	90.722	92.784	91.753	92.784
Spécificité	91.045	91.045	91.045	91.045	91.045	88.06	91.045	89.552	91.045
Sensibilité	93.333	93.333	96.667	93.333	96.667	96.667	96.667	96.667	96.667
MCC	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82	0.81	0.82	0.78	0.82

Recherche du meilleur modèle prédictif pour la mutagénicité

Modèles individuels +
modèle consensus

Modèles	Caesar	Sarpy	Iss	Knn	Test	vNN	ADMETlab	ADMETlab 2.0	Lazar	Consensus (C)
TP (> 0.5)	28	29	26	28	24	29	30	24	25	29
TN (≤ 0.5)	58	50	43	57	51	49	61	57	44	60
FP (> 0.5)	9	17	24	10	16	10	6	10	10	7
FN (≤ 0.5)	2	1	4	2	6	1	0	6	3	1
Précision	88.66	81.443	71.134	87.629	77.32	87.64	93.814	83.505	84.146	91.753
Spécificité	86.567	74.627	64.179	85.075	76.119	83.051	91.045	85.075	81.481	89.552
Sensibilité	93.333	96.667	86.667	93.333	80	96.667	100	80	89.286	96.667
MCC	0.76	0.66	0.47	0.74	0.53	0.76	0.87	0.63	0.68	0.82

Modèle consensus - 1
modèle

Modèles	C - Caesar	C - SarPy	C - Iss	C - Knn	C - Test	C - vNN	C - ADMETlab	C - ADMETlab 2.0	C - Lazar
TP (> 0.5)	28	28	29	28	29	29	29	20	29
TN (≤ 0.5)	61	61	61	61	61	59	61	60	61
FP (> 0.5)	6	6	6	6	6	8	6	7	6
FN (≤ 0.5)	2	2	2	2	2	1	2	1	2
Précision	91.753	91.753	92.784	91.753	92.784	90.722	92.784	91.753	92.784
Spécificité	91.045	91.045	91.045	91.045	91.045	88.06	91.045	89.552	91.045
Sensibilité	93.333	93.333	96.667	93.333	96.667	96.667	96.667	96.667	96.667
MCC	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82	0.81	0.82	0.78	0.82

Recherche du meilleur modèle prédictif pour la mutagénicité

Modèles individuels +
modèle consensus

Modèles	Caesar	Sarpy	Iss	Knn	Test	vNN	ADMETlab	ADMETlab 2.0	Lazar	Consensus (C)
TP (> 0.5)	28	29	26	28	24	29	30	24	25	29
TN (≤ 0.5)	58	50	43	57	51	49	61	57	44	60
FP (> 0.5)	9	17	24	10	16	10	6	10	10	7
FN (≤ 0.5)	2	1	4	2	6	1	0	6	3	1
Précision	88.66	81.443	71.134	87.629	77.32	87.64	93.814	83.505	84.146	91.753
Spécificité	86.567	74.627	64.179	85.075	76.119	83.051	91.045	85.075	81.481	89.552
Sensibilité	93.333	96.667	86.667	93.333	80	96.667	100	80	89.286	96.667
MCC	0.76	0.66	0.47	0.74	0.53	0.76	0.87	0.63	0.68	0.82

Modèle consensus - 1
modèle

Modèles	C - Caesar	C - SarPy	C - Iss	C - Knn	C - Test	C - vNN	C - ADMETlab	C - ADMETlab 2.0	C - Lazar
TP (> 0.5)	28	28	29	28	29	29	29	20	29
TN (≤ 0.5)	61	61	61	61	61	59	61	60	61
FP (> 0.5)	6	6	6	6	6	8	6	7	6
FN (≤ 0.5)	2	2	2	2	2	1	2	1	2
Précision	91.753	91.753	92.784	91.753	92.784	90.722	92.784	91.753	92.784
Spécificité	91.045	91.045	91.045	91.045	91.045	88.06	91.045	89.552	91.045
Sensibilité	93.333	93.333	96.667	93.333	96.667	96.667	96.667	96.667	96.667
MCC	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82	0.81	0.82	0.78	0.82

Recherche du meilleur modèle prédictif pour la Carcinogénicité

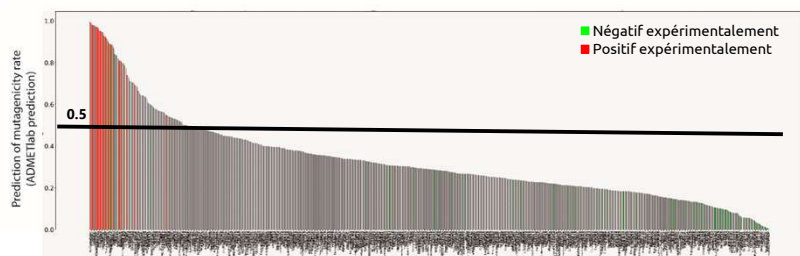
Modèles individuels +
modèle consensus

Modèles	Caesar	Iss	Antares	ISSCAN	ADMETlab 2.0	Consensus (C)
TP (> 0.5)	19	20	18	19	11	17
TN (≤ 0.5)	9	10	11	9	18	14
FP (> 0.5)	13	12	11	13	4	8
FN (≤ 0.5)	2	1	3	2	10	4
Précision	65.116	69.767	67.442	65.116	67.442	72.093
Spécificité	40.909	45.455	50	40.909	81.818	63.636
Sensibilité	90.476	95.238	85.714	90.476	52.381	80.952
MCC	0.36	0.47	0.38	0.36	0.36	0.45

Modèle consensus - 1
modèle

Modèles	C - Caesar	C - Iss	C - Antares	C - ISSCAN	C - ADMETlab 2.0
TP (> 0.5)	18	17	18	13	18
TN (≤ 0.5)	12	14	16	19	12
FP (> 0.5)	10	8	6	3	10
FN (≤ 0.5)	3	4	3	8	3
Précision	69.767	72.093	79.07	74.419	69.767
Spécificité	54.545	63.636	72.727	86.364	54.545
Sensibilité	85.714	80.952	85.714	61.905	85.714
MCC	0.42	0.45	0.59	0.50	0.42

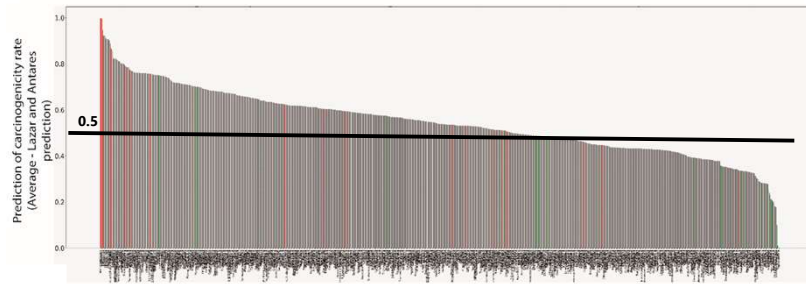
Recherche du meilleur modèle prédictif pour la mutagénicité



**Prédiction de la mutagénicité des 904
mycotoxines et métabolites avec le modèle
ADMET lab.**

**➔ 127 mycotoxines et
métabolites mutagènes.**

Recherche du meilleur modèle prédictif pour la **carcinogénéité**

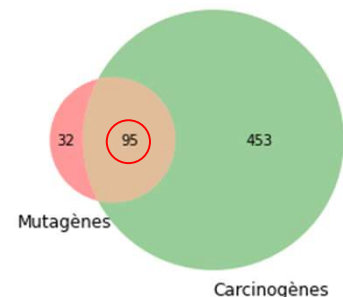


Prédiction de la carcinogénéité des **904**
mycotoxines et métabolites avec le modèle
consensus sans Antares.

➔ **548 mycotoxines et métabolites **can**cérigènes.**

Recoupement des effets

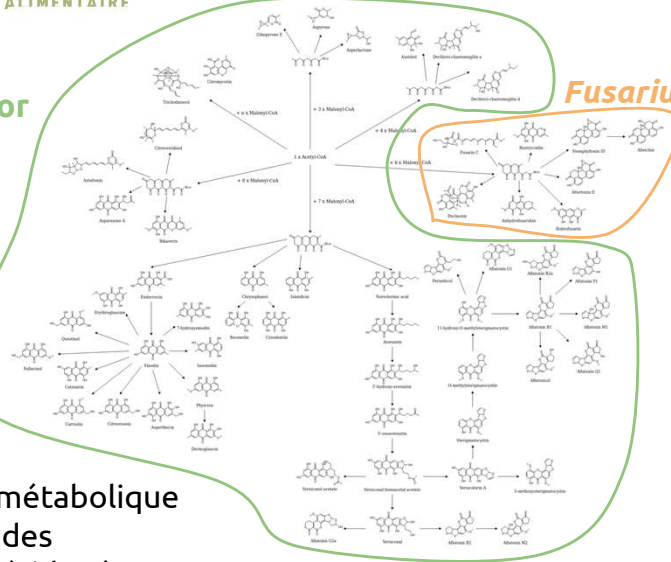
- ❖ 95 mycotoxines mutagènes et cancérogènes.
 - 30 mycotoxines connues expérimentalement.
 - 21 pour leur mutagénéité.
 - 1 pour sa carcinogénéité.
 - 8 pour leur mutagénéité et carcinogénéité.
 - 65 mycotoxines inconnues.



➔ **Recherche de lien entre
ces 95 mycotoxines.**

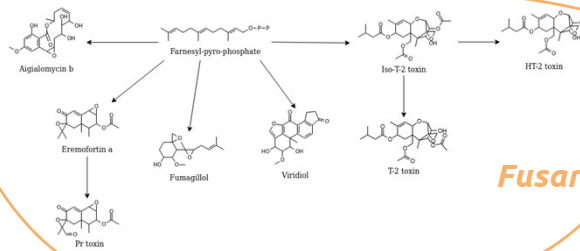
Aspergillus sp. or Penicillium sp.

Fusarium sp.



Voie métabolique issue des polykétides (60 composés)

Recherche du meilleur modèle prédictif pour la Carcinogénicité



Fusarium sp.

Voie métabolique issue du farnesyl-PP (8 composés)

→ 27 Mycotoxines qui ne sont pas issues d'un même métabolite.

Conclusion et perspectives

❖ QSAR :

➤ Prédications :

- Bonne fiabilité prédictive pour la mutagenicité des composés.
- Mauvaise fiabilité prédictive pour la carcinogénicité des mycotoxines.

➔ Dues à la différence des tests expérimentaux pour évaluer mutagenicité et carcinogénicité

- La fiabilité de la prédiction n'est jamais à 100%.
- Bonne façon d'estimer le risque.

❖ Pour aller plus loin :

- Recherche bibliographique par text mining.
- Prioriser expérimentalement les mycotoxines qui auront été prédites dangereuses.

Conclusion et perspectives

❖ Bases de données :

- Rassemble des données de 904 mycotoxines et métabolites. (Nouvelle version avec 2500).
- Pour aller plus loin :
 - Implémenter d'autres prédictions toxicologiques (hépatotoxicité) et des prédictions liées au métabolisme (BBB, Cytochrome, Clairance).
- Ajouter à la base de données :
 - Des données génomiques liées à la synthèse et la toxicité des mycotoxines.
 - Des techniques de référence pour le prélèvement et le dosage.
 - Présence des mycotoxines dans les matrices alimentaires.

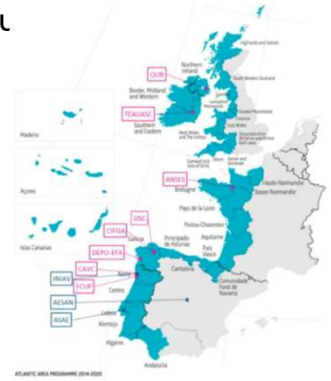
Le projet Agritox

AGRITOX vise à fournir aux industries de l'alimentation humaine et animale des informations et des solutions techniques pour éviter ou remédier à la contamination par les mycotoxines

Le projet développera

- des systèmes d'alerte de toxicité
- des plans de gestion des risques
- des procédures et des méthodes d'analyse et de détection de la toxicité

Ces résultats fourniront aux industries, en particulier aux PME, des lignes directrices pour améliorer les processus de culture, de récolte et de stockage ainsi que pour garantir que des produits plus sûrs soient fournis aux consommateurs.



Inscription sur la plateforme Agritox



RMT AL-CHIMIE
CONTAMINATIONS CHIMIQUES DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE

acta LES INSTITUTS TECHNIQUES AGRICOLES #

ACTIA

Avec la contribution financière du compte d'affectation spéciale développement agricole et rural CASDAR

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION

Inscription sur le site.

agrifox.eu/network/

Rechercher

AGRITOX | Interreg Atlantic Area | EUROPEAN UNION

OVERVIEW ATLANTIC AREA WORK PACKAGES PARTNERS STAKEHOLDERS AREA EXCHANGE NETWORK

Network

Home / Network

Forum Activity Login Register

Search ...

Exchange Network

Please Login or Register to create posts and topics.

RMT AL-CHIMIE
CONTAMINATIONS CHIMIQUES DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE

acta LES INSTITUTS TECHNIQUES AGRICOLES #

ACTIA

Avec la contribution financière du compte d'affectation spéciale développement agricole et rural CASDAR

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION

Merci

Merci de votre attention

Merci au RMT Al-Chimie pour cette invitation

aneses

Dr Valérie Fessard
Pierre Lemée

Interreg Atlantic Area | EUROPEAN UNION

AGRITOX

Projet EPA 998/2018