

ΕΙΔΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΑΛΕΞΗ 6

ΦΥΣΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΤΟΞΙΝΕΣ

ΠΟΙΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΚΑΙ ΓΙΑΤΙ;
ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΗ
ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ

ΔΙΔΑΣΚΟΥΣΑ: ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ

Τοξίνες

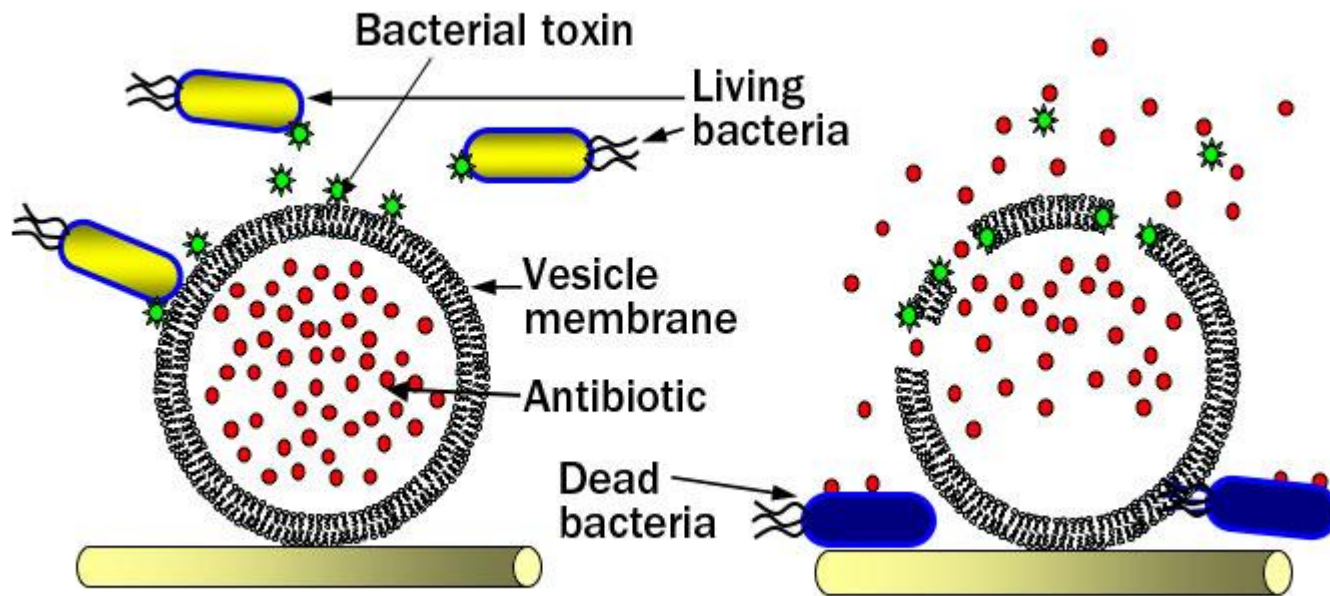
- ❑ Οι **τοξίνες** είναι **τοξικές** ουσίες, πρωτεΐνες και δευτερογενείς μεταβολίτες, που παράγονται από προκαρυωτικούς ή ευκαρυωτικούς οργανισμούς και μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες ή ακόμα και να έχουν θανατηφόρες συνέπειες για άλλους οργανισμούς συχνά μετά από επαφή ή πρόσληψη
- Στους οργανισμούς που έχουν την ικανότητα να παράγουν τοξίνες περιλαμβάνονται: βακτήρια, μύκητες, φύκη και φυτά
- Κύριο τύπο τοξινών αποτελούν οι μικροβιακές τοξίνες



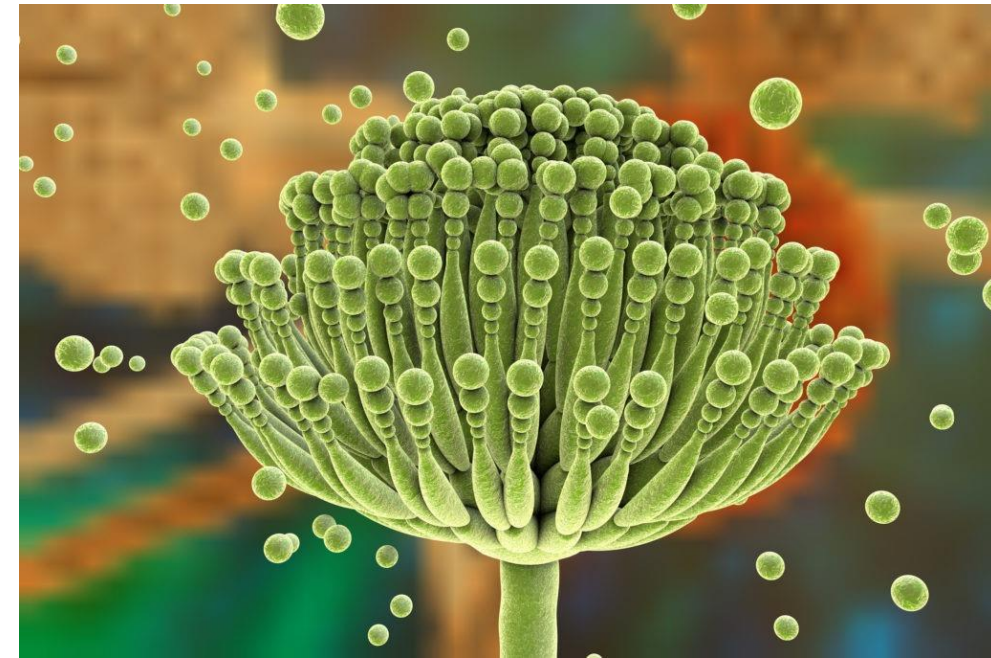
Φυσικές μικροβιακές τοξίνες

- ❑ Οι μικροβιακές τοξίνες περιλαμβάνουν τοξίνες που παράγονται κυρίως από μικροοργανισμούς όπως βακτήρια (βακτηριακές τοξίνες) και μύκητες (μυκοτοξίνες)

- Βακτηριακές Τοξίνες



- Μυκοτοξίνες



Τοξίνες

❑ ΓΙΑΤΙ ΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΤΟΞΙΝΕΣ;

- ❑ Οι μικροοργανισμοί παράγουν τοξίνες για να προκαλέσουν ασθένειες και θάνατο?
- ❑ Οι ξενιστές των μικροβίων (άνθρωπος, ζώα και φυτά) αποτελούν πηγές θρεπτικών συστατικών και η παραγωγή των τοξινών είναι ένας από τους μηχανισμούς που έχουν αναπτύξει εξελικτικά οι μικροοργανισμοί προκειμένου να παρακάμπτουν τις άμυνες των ξενιστών στην προσπάθεια τους να αποκτήσουν πρόσβαση σε αυτά τα θρεπτικά
- Έτσι, για έναν παθογόνο μικροοργανισμό ο ξενιστής του αποτελεί απλά ένα οικολογικό ενδιαίτημα και η προσαρμοστικότητα και ευρηματικότητα του μικροβιακού τρόπου ζωής αποτελούν την κορυφή της εξελικτικής του επιτυχίας

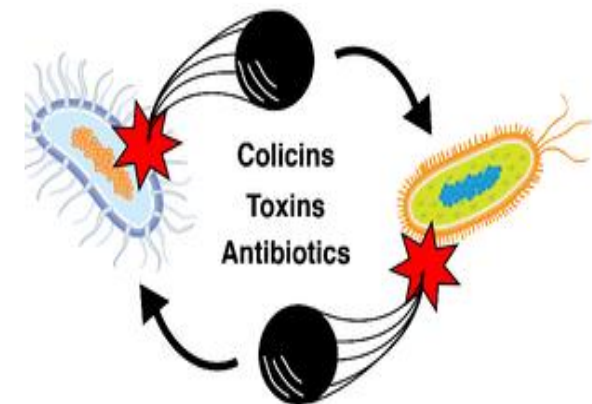
Φυσικές μικροβιακές τοξίνες

- ❑ Οι τοξίνες μικροβιακής προέλευσης εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες στα διάφορα περιβάλλοντα

Παραδείγματα:

- Εδαφικοί και θαλάσσιοι άρπαγες μπορεί να χρησιμοποιούν τις τοξίνες για να σκοτώσουν τη λεία τους
- Τα βακτήρια και οι μύκητες μπορεί να παράγουν αντιμικροβιακές ενώσεις στην προσπάθειά τους να εξασφαλίσουν θρεπτικά στοιχεία ή να καταλάβουν συγκεκριμένες οικοθέσεις => **ανταγωνισμός** μεταξύ μικροβίων κα παραγωγή τοξινών κα αντιβιοτικών

- ✓ Μυκητες όπως αυτοί του γένους *Penicillium* παράγουν βακτηριοκτόνες ενώσεις όπως η πενικιλίνη, ενώ τα βακτήρια με τη σειρά τους παράγουν τοξίνες όπως οι κολισίνες και σουμπτιλισίνες έναντι άλλων βακτηριακών ειδών

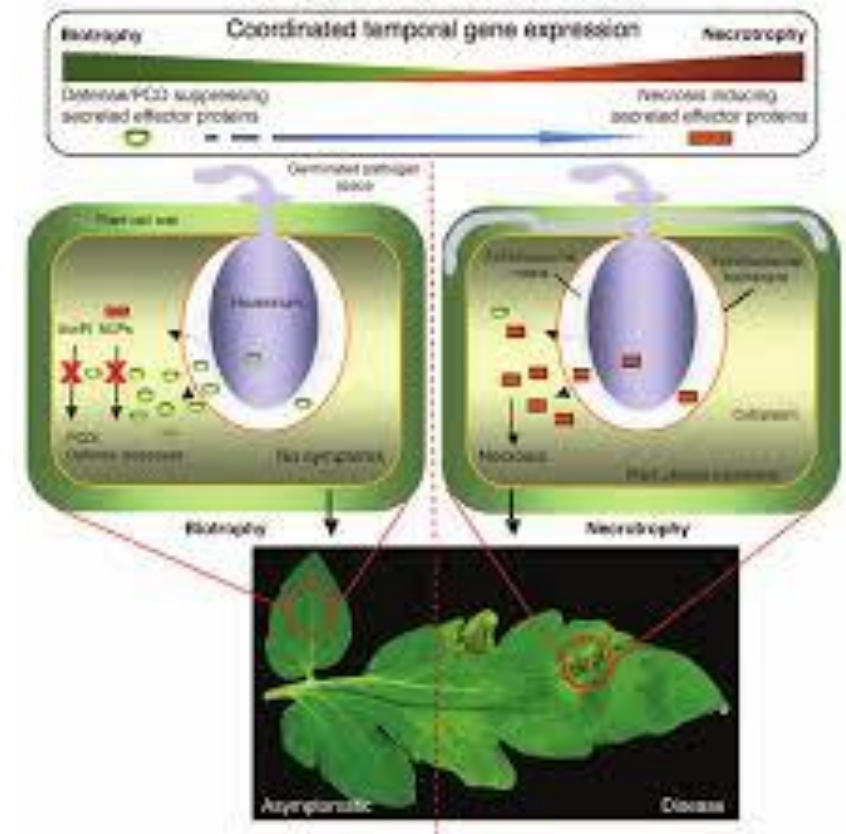


Φυσικές μικροβιακές τοξίνες

- ❑ Οι τοξίνες μικροβιακής προέλευσης εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες στα διάφορα περιβάλλοντα

Παραδείγματα:

- Τα νεκροτροφικά φυτοπαθογόνα συχνά παράγουν τοξίνες για να νεκρώσουν τους φυτικούς ιστούς πριν τον αποικισμό τους
- Αντίθετα, τα παθογόνα που διατρέφονται υποχρεωτικά με ζωντανούς ιστούς εξαρτώνται από τα ζωντανά κύτταρα του ξενιστή τους και συχνά εμφανίζονται να έχουν απωλέσει την ικανότητα να παράγουν τοξίνες



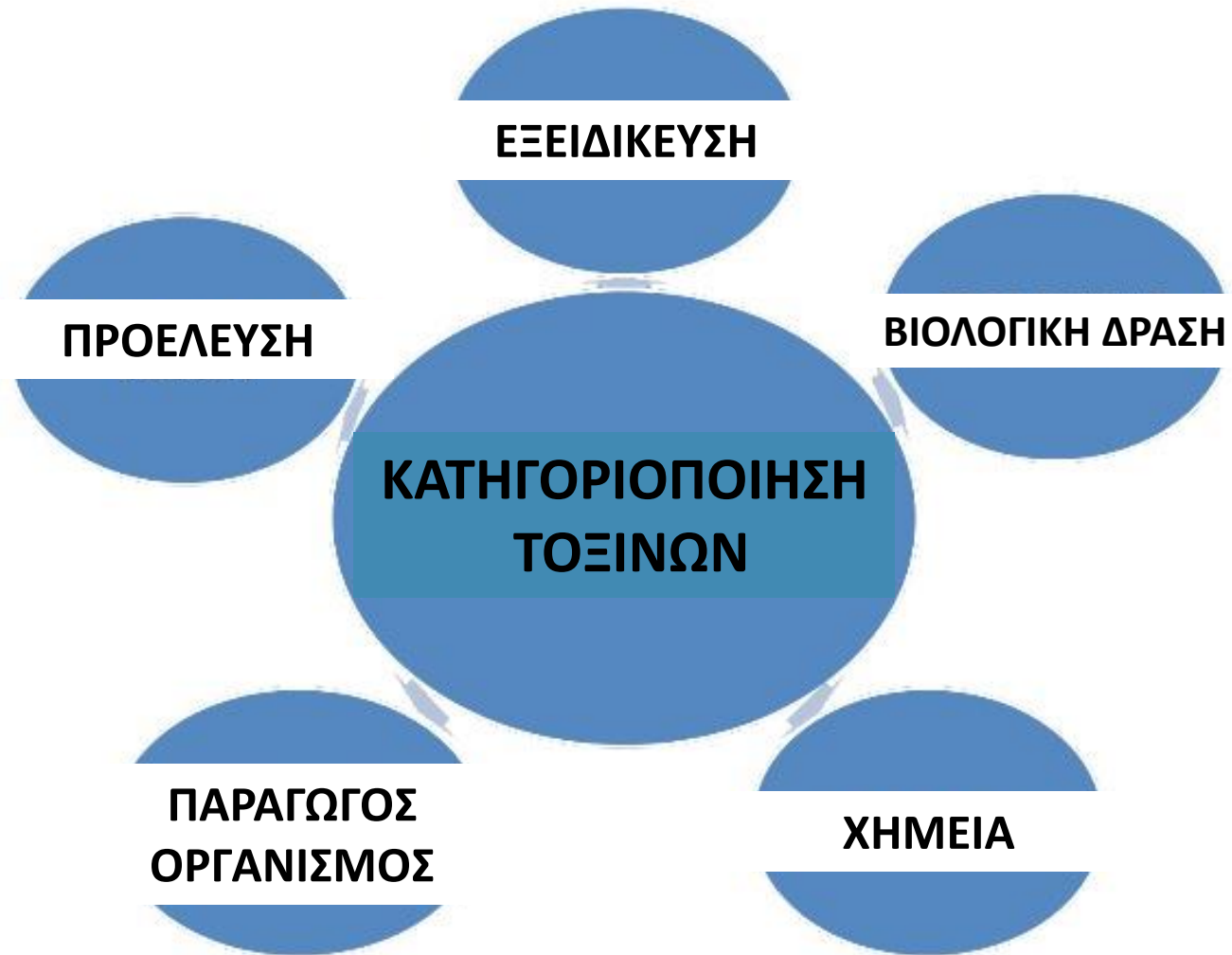
Τοξίνες

- ❑ Ωστόσο, για ένα μεγάλο αριθμό τοξινών που δρουν θανάσιμα για τον άνθρωπο και τα ζώα δεν γνωρίζουμε τη φυσική τους λειτουργία
- ❑ Οι μυκοτοξίνες μπορούν να μολύνουν τρόφιμα και ζωοτροφές και μπορούν να αποβούν εξαιρετικά τοξικές για τα θηλαστικά, ενώ η ουσιαστική τους λειτουργία στα φυσιικά τους ενδιαιτήματα δεν είναι πλήρως γνωστή
- ❑ Επιπλέον, η προέλευση των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα για την σύνθεση των τοξινών συχνά παραμένει άγνωστη
- ❑ Τα γονίδια αυτά τείνουν να ομαδοποιούνται και να συνρρυθμίζονται

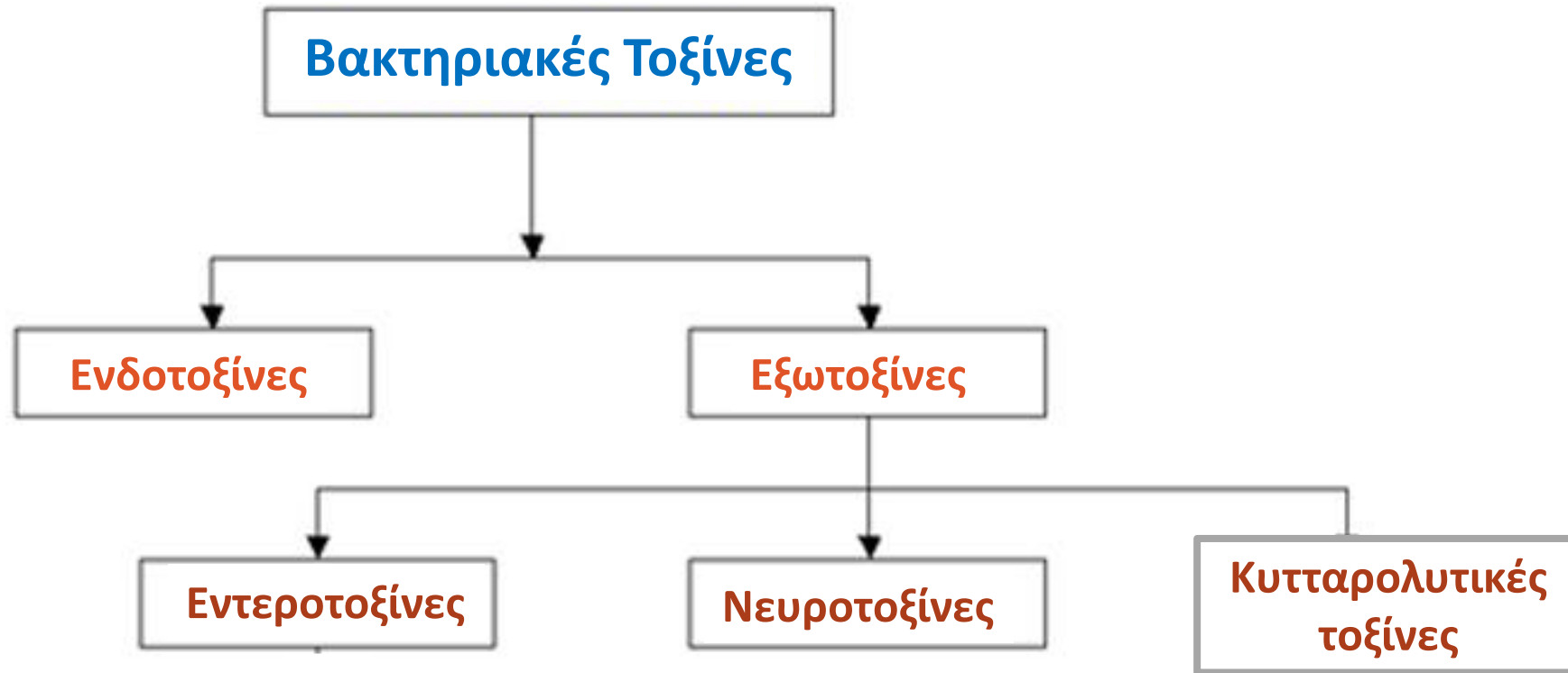
Τοξίνες

- Η οριζόντια γονιδιακή μεταφορά ή ακόμα η οριζόντια χρωμοσωμική μεταφορά (horizontal chromosome transfer) έχει προταθεί στη βιβλιογραφία ως ένας πιθανός μηχανισμός ώστε οι οργανισμοί να μπορούν να παράγουν τοξίνες
- Σε φυτοπαθογόνους μύκητες του είδους *Alternaria alternata* βρέθηκε ότι όλα τα στελέχη των παθοτύπων φέρουν μικρά πρόσθετα χρωμοσώματα (< 1.7 Mb) τα οποία απουσιάζουν από τα μη παθογόνα στελέχη
- Τα επιπρόσθετα χρωμοσώματα των μυκήτων που δεν είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική τους αύξηση, αλλά συνεισφέρουν στον αποικισμό οικοθέσεων - όπως στη μόλυνση των φυτών ξενιστών- χαρακτηρίζονται ως υπεράριθμα ή υπό συνθήκες περιττά/επουσιώδη χρωμοσώματα (conditionally dispensable chromosomes (CDCs))
- Πρόσφατα το γονιδίωμα πολλών διαφορετικών οργανισμών που παράγουν τοξίνες έχει αλληλουχηθεί, η συγκριτική γονιδιωματική (comparative genomics) επέτρεψε την ανάλυση των μονοπατιών βιοσύνθεσης και ρύθμισης των τοξινών

Κατηγορίες τοξινών



Βακτηριακές τοξίνες



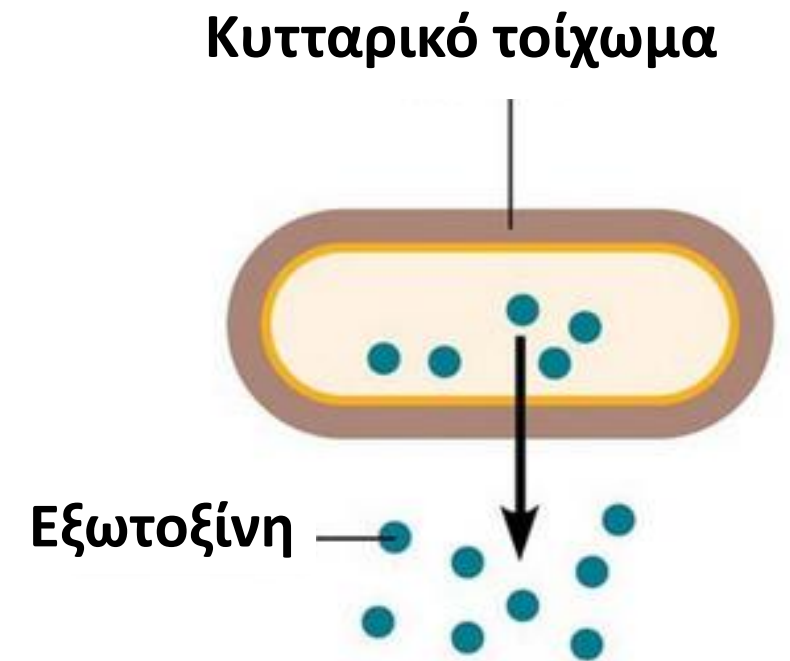
Τοξίνες

❑ Οι τοξίνες διακρίνονται συνήθως σε δύο κύριες κατηγορίες : **τις έξωτοξίνες και τις ενδοτοξίνες**

❑ **Οι εξωτοξίνες** είναι πρωτεΐνες που παράγονται στο εσωτερικό των κυττάρων παθογόνων βακτηρίων (κυρίως θετικών κατά Gram βακτηρίων, αλλά και αρνητικών κατά Gram βακτηρίων) ως τμήμα της αύξησης και του μεταβολισμού τους

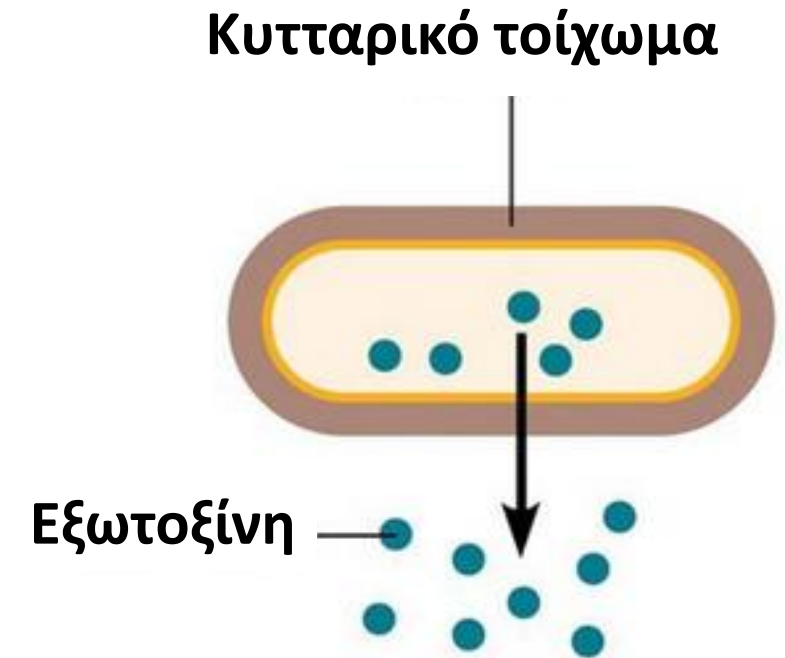
❑ Μετά την παραγωγή τους οι εξωτοξίνες εκκρίνονται ή ελευθερώνονται στο εξωτερικό περιβάλλον των κυττάρων

❑ Είναι δυνατόν να διασπαρούν σε μεγάλες αποστάσεις μέσα στον ξενιστή και να προκαλέσουν βλάβες σε περιοχές πολύ μακριά από την αρχική τους εστία



Τοξίνες

- ❑ Οι **εξωτοξίνες** αποτελούν εξαιρετικά τοξικούς παράγοντες
- ❑ Γονίδια για την παραγωγή των εξωτοξινών συνήθως σε πλασμίδια → εύκολη οριζόντια μετάδοση
- ❑ Σε κατεργασία με φορμαλδεΰδη τα πολυπεπίδια των εξωτοξινών μετατρέπονται σε τοξοειδή (toxoids) δηλαδή σε ενώσεις που διατηρούν την αντιγονικότητα, αλλά έχουν απωλέσει την τοξική δράση => **χρήση στην παραγωγή εμβολίων**



Κατηγορίες Εξωτοξινών

❑ Οι περισσότερες εξωτοξίνες ανήκουν σε μία από τις τρεις ακόλουθες κατηγορίες:

I. Κυτταρολυτικές τοξίνες

- Οι κυτταρολυτικές τοξίνες είναι ένζυμα που επιτίθενται σε κάποιο δομικό συστατικό των κυττάρων και προκαλούν λύση

II. Τοξίνες A-B

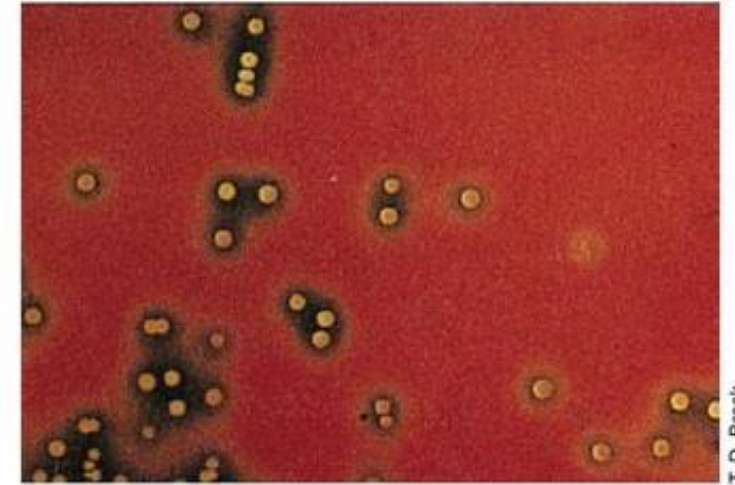
- Οι τοξίνες A-B αποτελούνται από δύο ομοιοπολικά συνδεδεμένες υπομονάδες A και B. Η μία από αυτές, η B, συνδέεται σε κάποιο επιφανειακό υποδοχέα των κυττάρων του ξενιστή και επιτρέπει τη μεταφορά της A στο εσωτερικό του κυττάρου, όπου αυτή επιφέρει διάφορες βλάβες (π.χ. διφθερίτιδα, χολέρα)

III. Υπεραντιγονικές τοξίνες

- Τα υπεραντιγόνα είναι τοξίνες που διεγείρουν μεγάλο αριθμό κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, προκαλώντας εκτεταμένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις

Κυτταρολυτικές Εξωτοξίνες

- Οι **κυτταρολυτικές τοξίνες** δρούν στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των κυττάρων, προκαλώντας τη λύση τους και κατά συνέπεια θάνατο των ζωικών κυττάρων
- Η δράση τους παρατηρείται πολύ εύκολα στα ερυθρά αιμοσφαίρια για αυτό συχνά ονομάζονται **αιμολυσίνες**
- Ένα παθογόνο που παράγει αιμολυσίνες εάν αναπτυχθεί σε θρεπτικό μέσο που περιέχει αίμα θα δώσει αποικίες που περιβάλλονται από ζώνη αιμόλυσης (καταστροφή των ερυθροκυττάρων που περιέχονται στο θρεπτικό μέσο)
- Οι κυτταρολυτικές τοξίνες επιδρούν στα φωσfolιπίδια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του ξενιστή
- Επειδή το φωσfolιπίδιο λεκιθίνη αποτελεί συχνά υπόστρωμα τους ονομάζονται και λεκιθινάσες ή φωσfolιπάσες
- Αυτό δεν σημαίνει ότι όλες οι αιμολυσίνες είναι φωσfolιπάσες καθώς μπορεί να δρουν σε άλλα συστατικά της μεμβράνης (π.χ. στερόλες)



(α)

T. D. Brock



(β)

Leon J. LeBeau

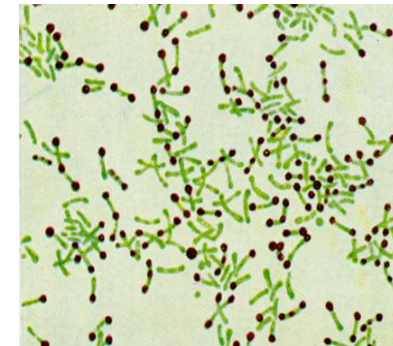
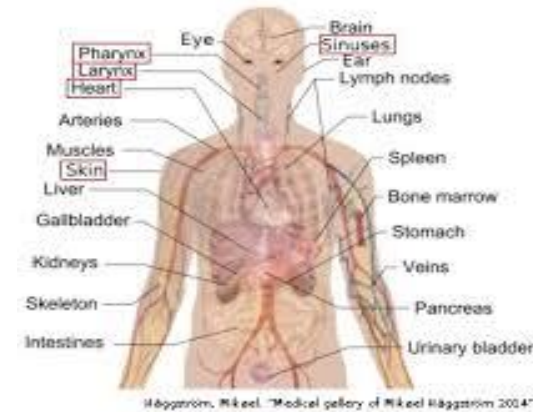
Τοξίνες A-B

□ Τοξίνη της διφθερίτιδας

- Η τοξίνη της διφθερίτιδας παράγεται από το βακτήριο *Corynebacterium diphtheriae* και αποτελεί σημαντικό παράγοντα παθογένεσης για τη νόσο της διφθερίτιδας (οξεία λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με διασυστηματική εξάπλωση σε καρδιά και περιφερειακούς ιστούς)
- Η τοξίνη της διφθερίτιδας ανήκει στις A-B τοξίνες και το πολυπεπτίδιο της έχει μοριακό βάρος 62000
- Το τμήμα του πολυπεπτιδίου που αντιστοιχεί στην υπομονάδα B δεσμεύεται σε έναν υποδοχέα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του ξενιστή
- Μετά την δέσμευση, οι υπομονάδες A και B αλληλεπιδρούν πρωτεολυτικά μεταξύ τους, με τελικό αποτέλεσμα την είσοδο της υπομονάδας A στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή
- Η υπομονάδα A οδηγεί σε καταστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης (αδρανοποιεί τον παράγοντα επιμήκυνσης-2)
- Η παραγωγή της τοξίνης γίνεται μόνο από στελέχη τα οποία έχουν υποστεί μετατροπή φάγου (που διαθέτει το γονίδιο tox) και μόνο σε συνθήκες έλλειψης σιδήρου



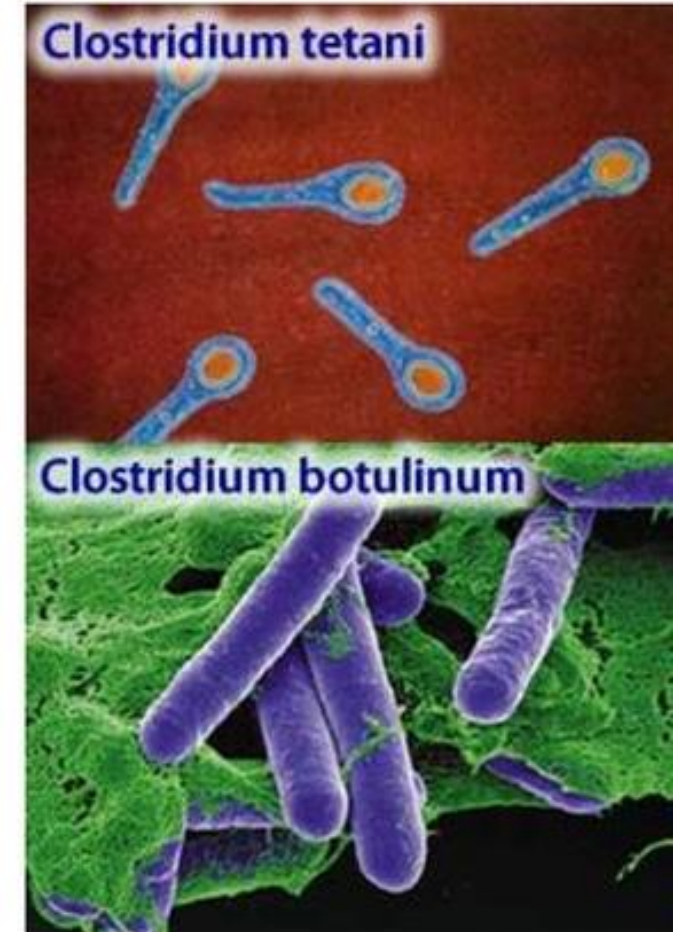
Corynebacterium diphtheriae
INFECTIONS



Τοξίνες A-B

❑ Τοξίνες του τétανου και αλλαντίασης

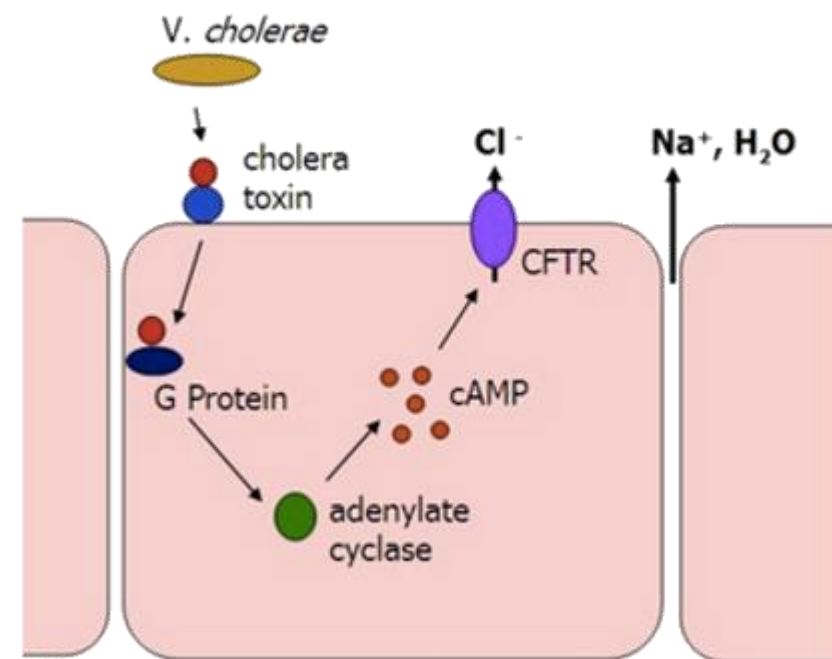
- ❑ Οι τοξίνες αυτές παράγονται από τα υποχρεωτικά αναερόβια βακτήρια *Chlostridium tetani* και *Clostridium botulinum*
- ❑ Το *Chlostridium tetani* αναπτύσσεται σε βαθιές πληγές που του παρέχουν αναερόβιες συνθήκες
- ❑ Το *Clostridium botulinum* σπάνια αναπτύσσεται στο σώμα αλλά αντιθέτως αναπτύσσεται και παράγει την τοξίνη της αλλαντίασης σε μη καλώς συντηρημένα τρόφιμα
- ❑ Η τοξίνη του τétανου μπλοκάρει τον νευροδιαβιβαστή γλυκίνη που παράγεται από ανασταλτικούς νευρώνες που φυσιολογικά εμποδίζουν την ακατάσχετη μυϊκή συστολή με αποτέλεσμα την συνεχή σύσπαση των μυών και τον θάνατο λόγω ασφυξίας
- ❑ Η τοξίνη της αλλαντίασης είναι από τις πιο επικίνδυνες γνωστές τοξίνες και προκαλεί τον θάνατο λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας καθώς μπλοκάρει τον νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη εμποδίζοντας την σύσπαση των αναπνευστικών μυών



Τοξίνες A-B

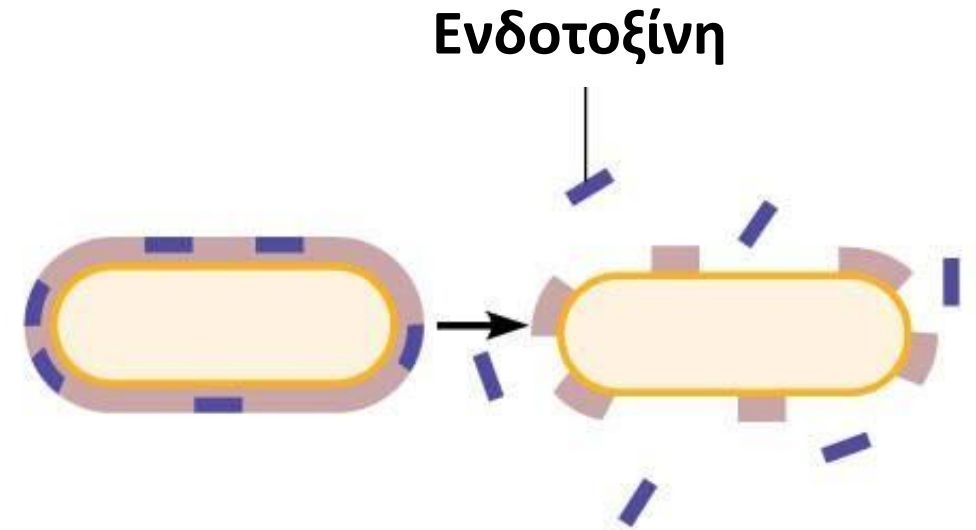
❑ Εντεροτοξίνες- Τοξίνη της χολέρας

- ❑ Οι εντεροτοξίνες είναι εξωτοξίνες που δρούν στο λεπτό έντερο προκαλώντας μαζική έκκριση νερού που οδηγεί σε εμετό και διάρροια
- ❑ Παράγονται από διάφορα βακτήρια όπως αυτά που προκαλούν τροφικές δηλητηριάσεις (*Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*) και άλλα εντεροπαθογόνα (*Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholera*)
- ❑ Η τοξίνη της χολέρας που παράγεται από το *Vibrio cholera* είναι η καλύτερα μελετημένη εντεροτοξίνη
- ❑ Η υπομονάδα A ενεργοποιεί το ένζυμο αδενυλική κυκλάση, που με τη σειρά της μετατρέπει την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) σε κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP)
- ❑ Στα θηλαστικά η cAMP εμπλέκεται στην δράση ορμονών, σε ανοσοαποκρίσεις (αλλεργικές αντιδράσεις) και φλεγμονές. Στην περίπτωση της χολέρας αυξημένα επίπεδα cAMP οδηγούν σε μεγάλη έκκριση ιόντων χλωρίου και διττανθρακικών από τα κύτταρα του λεπτού εντέρου. Η αλλαγή της συγκέντρωσης των ιόντων οδηγεί σε ακατάσχετη διάρροια και σε κάποιες περιπτώσεις στο θάνατο λόγω αφυδάτωσης



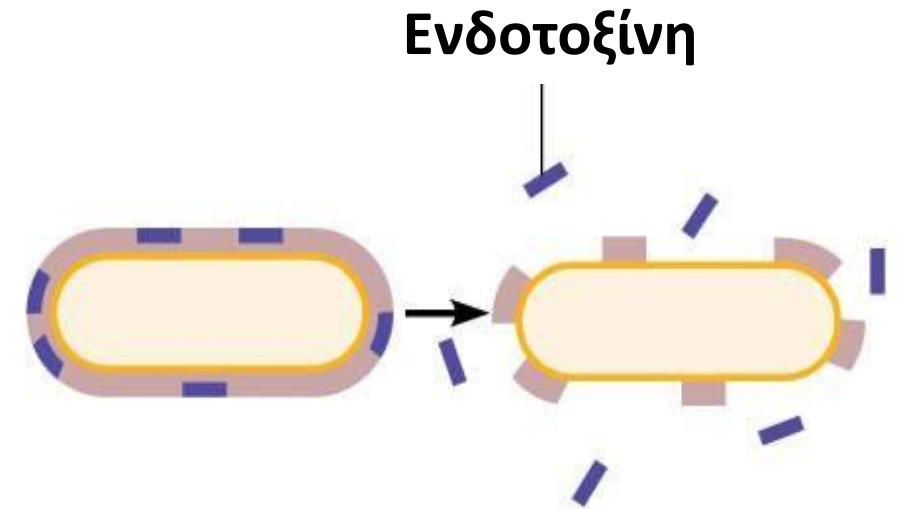
Τοξίνες

- Οι ενδοτοξίνες αποτελούν τμήμα των λιποπολυσακχαριτών της εξωτερικής στιβάδας του κυτταρικού τοιχώματος των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων
- Οι πολυσακχαρίτες αυτοί είναι σταθερά συνδεδεμένοι με το βακτηριακό κύτταρο και απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες μόνο αν συμβεί λύση του κυττάρου
- Έχουν μελετηθεί κυρίως στην περίπτωση των *Escherichia*, *Shigella* και *Salmonella*



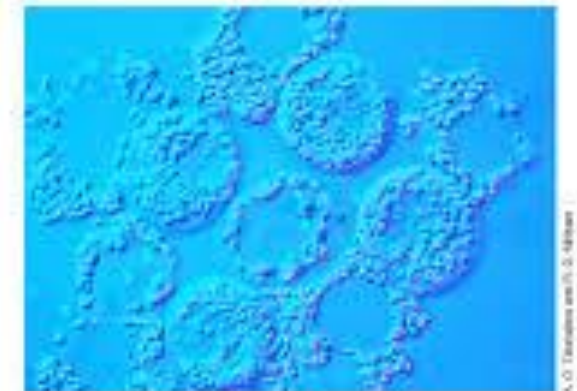
Τοξίνες

- Η **άμεση τοξικότητα** των ενδοτοξινών είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των εξωτοξινών
- Όλες οι εξωτοξίνες προκαλούν τις ίδιες γενικές εκδηλώσεις: πυρετό (διέγερση ενδογενών πυρετογόνων), διάρροια, ταχεία μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων και των αιμοπεταλίων και γενικευμένη φλεγμονή
- Παρουσιάζουν μικρή αντιγονικότητα
- Δεν παράγουν τοξοειδή και δεν χρησιμοποιούνται στην παραγωγή εμβολίων



Εργαστηριακή δοκιμή *Limulus* για ενδοτοξίνη

- ❑ Επειδή οι ενδοτοξίνες είναι πυρετογόνα, φαρμακευτικές ουσίες όπως αντιβιοτικά και ενδοφλέβια διαλύματα δεν πρέπει να τις περιέχουν
- ❑ Για αυτό το λόγο αναπτύχθηκε μια εργαστηριακή δοκιμή ανίχνευσης ενδοτοξίνων που χρησιμοποιεί αμοιβαδοκύτταρα του θαλάσσιου αρθρόποδου *Limulus polyphemus* (Horseshoe crab)
- ❑ Οι ενδοτοξίνες προκαλούν λύση των κυττάρων αυτών σε απειροελάχιστες ποσότητες οπότε η δοκιμή αυτή χαρακτηρίζεται από εξαιρετική ευαισθησία
- ❑ Η λύση των κυττάρων μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά με την χρήση ενός φασματοφωτομέτρου
- ❑ Προσοχή πρέπει να δοθεί ώστε να μην υπάρξει μόλυνση των διαλυμάτων και των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται από Gram-αρνητικά βακτήρια αφού ακόμα και 10 pg/ml ενδοτοξίνης μπορούν να ανιχνευθούν με την μέθοδο αυτή



(a)



(b)

Ιδιότητες εξωτοξινών και ενδοτοξινών

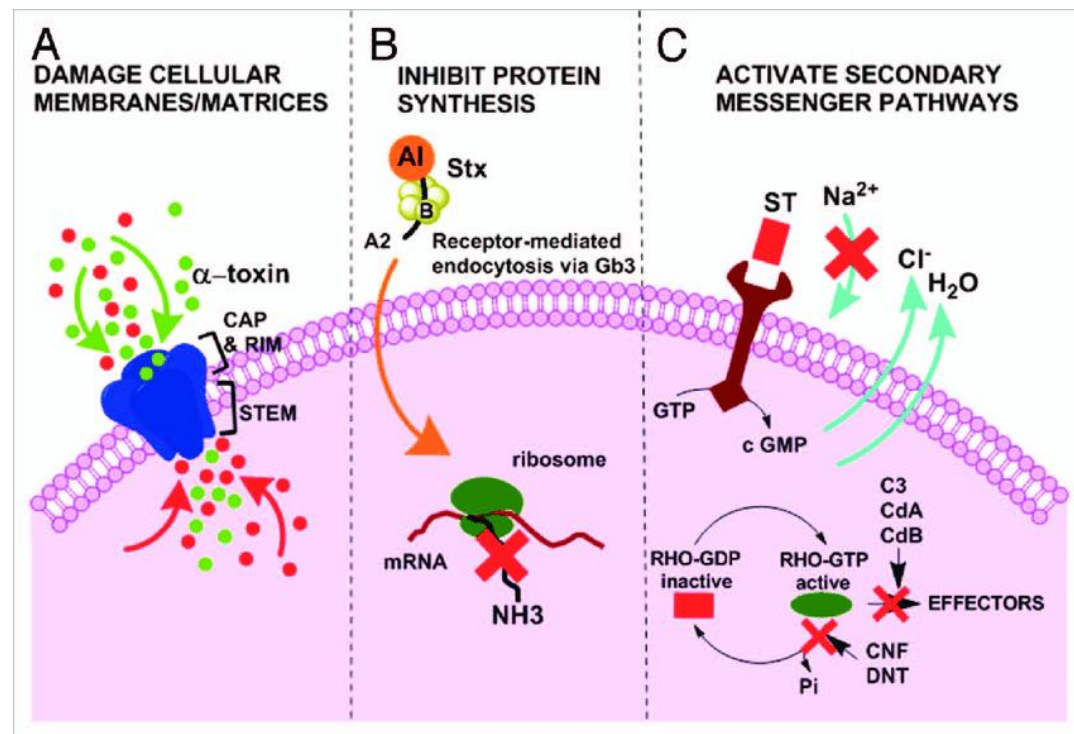
Ιδιότητα	Εξωτοξίνες	Ενδοτοξίνες
Χημικές ιδιότητες	Πρωτεΐνες που εκκρίνονται από θετικά κατά Gram βακτήρια και ορισμένα αρνητικά κατά Gram βακτήρια - εν γένει θερμοασταθείς	Σύμπλοκα λιποπολυσακχαριτών –λιποπρωτεϊνών ως τμήματα της εξωτερικής μεμβράνης των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, απελευθερώνονται με τη λύση του κυττάρου – πολύ μεγάλη θερμοσταθερότητα
Τρόπος δράσης	Εξειδικευμένος- Συνήθως δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς ή δομές	Μη ειδικός
Συμπτώματα	Είναι κυτταροτοξίνες, εντεροτοξίνες ή νευροτοξίνες, με εξειδικευμένο τρόπο δράσης σε κύτταρα ή ιστούς	Πυρετός, διάρροια, εμετός
Τοξικότητα	Συνά πολύ μεγάλη ενίοτε θανατηφόρος	Μικρή, σπάνια θανατηφόρος
Ανοσογονικότητα	Ιδιαίτερος ανοσοδιεγερτικές, διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων (αντιτοξινών)	Ήπια ανοσογόνα- η ανοσοαπόκριση είναι ανεπαρκής για την εξουδετέρωση της τοξίνης
Δράση τοξοειδών	Η αντιμετώπιση της τοξίνης με φορμαλδεΰδη καταστρέφει την τοξικότητα, αλλά τα τοξοειδή που προκύπτουν εξακολουθούν να έχουν ανοσοδιεγερτική δράση	Καμία
Πυρετογονία	Δεν προκαλούν πυρετό στον ξενιστή	Πυρετογόνες, συχνά προκαλούν πυρετό στον ξενιστή

Τοξίνες

- Η απελευθέρωση των τοξινών στο εξωτερικό περιβάλλον ανεξάρτητα από το πότε γίνεται προκαλεί διακοπή/διαταραχή στα μεταβολικά μονοπάτια του ευκαρυωτικού ξενιστή

■ Τα μεταβολικά αυτά μονοπάτια περιλαμβάνουν:

- A. Την καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών
- B. Τη διακοπή/παρεμπόδιση της σύνθεσης των πρωτεϊνών
- C. Την παρεμπόδιση της ελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών ή την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή



- Ο μηχανισμός δράσης με τον οποίο οι τοξίνες επεμβαίνουν στις κυτταρικές διεργασίες των ευκαρυωτικών κυττάρων εξαρτώνται από τον στόχο

Βακτηριακές τοξίνες

❑ Βακτηριοσίνες

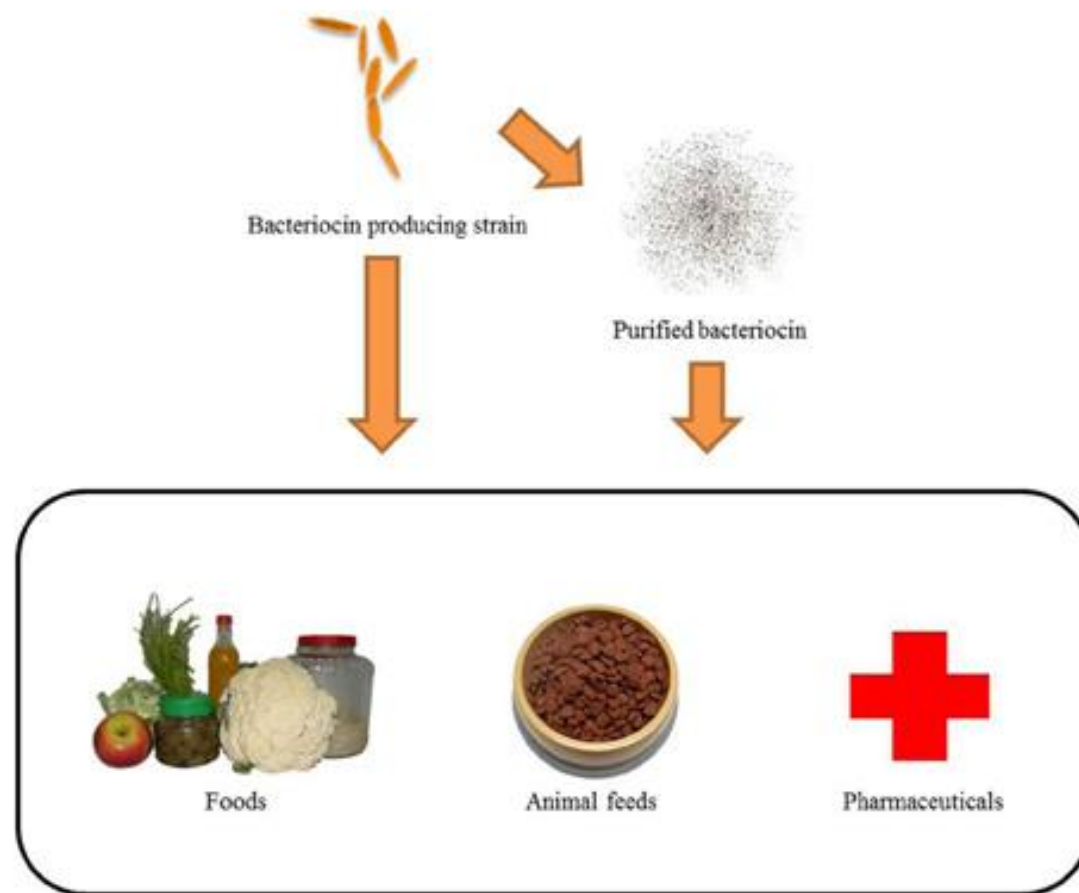
- ❑ Οι βακτηριοσίνες είναι μόρια πρωτεϊνικής φύσης που αποτελούνται από πεπτίδια και αμινοξέα και συντίθενται ριβοσωμικά
- ❑ **Παράγονται από βακτήρια και αρχαία**
- ❑ Έχουν μικρό MB το οποίο ποικίλλει σημαντικά μεταξύ τους, όπως συμβαίνει και στο αντιμικροβιακό φάσμα και τον τρόπο δράσης τους
- ❑ Είναι γενικά δραστικές εναντίον συγγενών με το παραγωγό-στέλεχος βακτηρίων προκειμένου το παραγωγό-στέλεχος να μπορέσει να αναπτυχθεί ευκολότερα σε σχέση με τα ευαίσθητα στη βακτηριοσίνη στελέχη
- ❑ Τα τελευταία χρόνια μεγάλο μέρος της έρευνας έχει επικεντρωθεί στην απομόνωση και μεταφορά των γονιδίων που σχετίζονται με τις βακτηριοσίνες ευρέως φάσματος από το παραγωγό στέλεχος σε κάποιο άλλο με τη μέθοδο της σύζευξης



Βακτηριακές τοξίνες

❑ Βιοτεχνολογικές εφαρμογές βακτηριοσινών

- ❑ Η σημασία των βακτηριοσινών έγκειται στην ενδεχόμενη εφαρμογή τους:
 - Ως **φυσικά συντηρητικά τροφίμων και ζωοτροφών**, με σκοπό την αντικατάσταση ή μείωση των συντηρητικών, των οποίων ορισμένες κατηγορίες θεωρούνται επικίνδυνες για την υγεία των καταναλωτών (ανθρώπων και ζώων)
 - Ως **φαρμακευτικά προϊόντα**
 - Ως **αντιβιοτικά**



Βακτηριακές τοξίνες

□ Οι βακτηριοσίνες ως συντηρητικά τροφίμων και ζωοτροφών

- Οι βακτηριοσίνες των οξυγαλακτικών βακτηρίων δεν θεωρούνται επικίνδυνες ουσίες λόγω της προέλευσης τους και συγκαταλέγονται στις λεγόμενες GRAS (Generally Regarded As Safe) ουσίες και έτσι μπορούν να προστεθούν ή να παραχθούν μέσα στη μάζα του τροφίμου χωρίς ιδιαίτερους περιορισμούς με στόχο να δράσουν ως φυσικά συντηρητικά
- Αυτή η πιθανότητα της χρήσης τους έχει ανάγει τις βακτηριοσίνες των οξυγαλακτικών βακτηρίων σε ερευνητικό θέμα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον
- Μπορούν να παρεμποδίσουν την αύξηση των μικροοργανισμών που προκαλούν αλλοιώσεις και των παθογόνων μικροοργανισμών στα τρόφιμα
- Σήμερα μόνο η **νισίνη** παράγεται σε βιομηχανική κλίμακα και η χρήση της ως αντιμικροβιακής ουσίας στα τρόφιμα σε μερικώς καθαρή μορφή έχει επιτραπεί

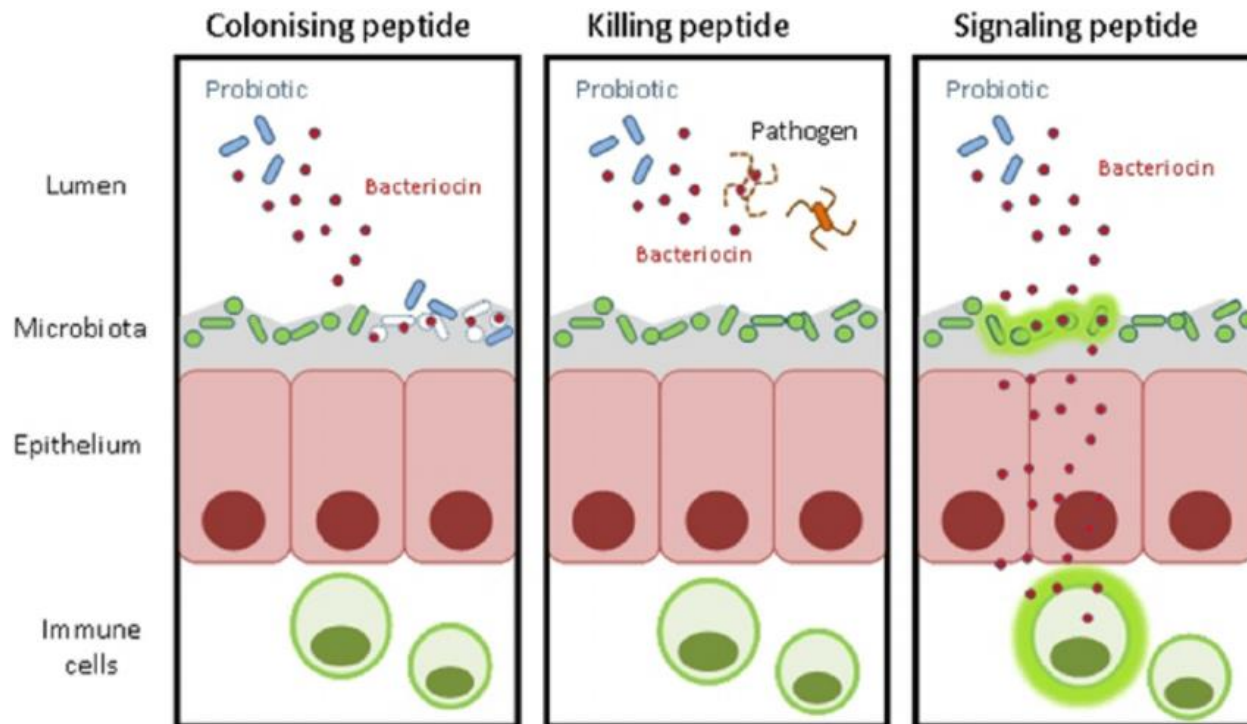
Βακτηριακές τοξίνες

❑ Οι βακτηριοσίνες ως εναλλακτικές φαρμακευτικές ουσίες

- ❑ Τα μόρια αυτά επιδεικνύουν σημαντική δραστικότητα έναντι άλλων βακτηρίων (συμπεριλαμβανομένων και στελεχών ανθεκτικών σε αντιβιοτικά), είναι σταθερά (ανθεκτικότητα σε θέρμανση και μεταβολές του pH) και παρουσιάζουν στενό ή ευρύ φάσμα δράσης
- ❑ Οι βακτηριοσίνες μπορούν επίσης να παραχθούν και *in situ* στον πεπτικό σωλήνα από προβιοτικά βακτήρια για την αντιμετώπιση εντερικών μολύνσεων

Βακτηριακές τοξίνες

□ Μηχανισμοί μέσω των οποίων η παραγωγή των βακτηριοσινών μπορεί να συνεισφέρει στη λειτουργικότητα των προβιοτικών

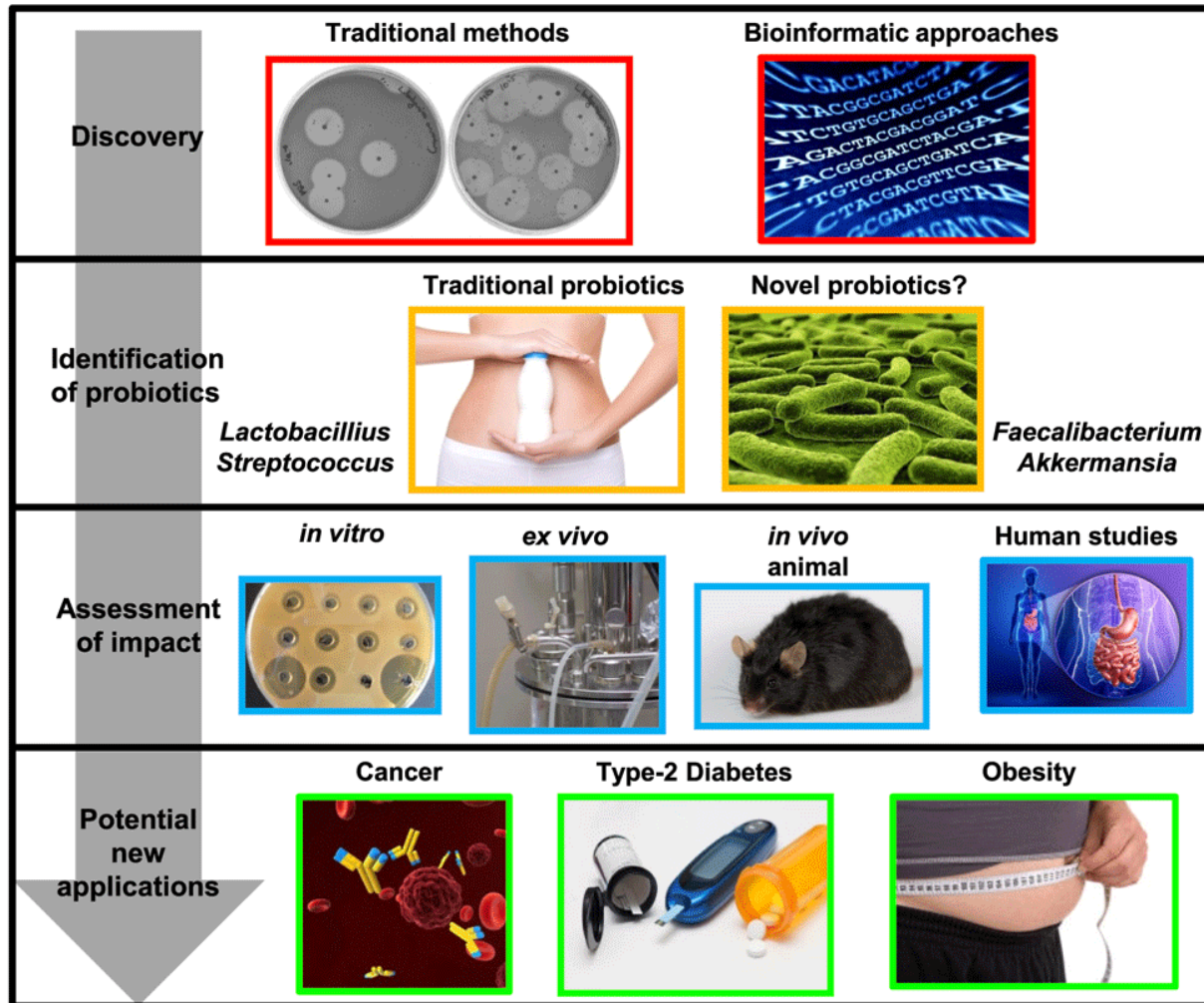


Dobson et al., 2012; Bacteriocin Production: a Probiotic Trait? Applied and Environmental Microbiology DOI: 10.1128/AEM.05576-11;

- Οι βακτηριοσίνες λειτουργούν:
 - Ως **πεπτίδια αποικισμού** διευκολύνοντας τον ανταγωνισμό του προβιοτικού έναντι του μικροβιώματος του ξενιστή
 - Ως **θανάσιμα/τοξικά πεπτίδια** για τον άμεσο περιορισμό των παθογόνων
 - Ως **σηματοδοτικά πεπτίδια** επηρεάζοντας άλλα βακτήρια και το ανοσοποιητικό σύστημα

Βακτηριακές τοξίνες

□ Βακτηριοσίνες: Ανακάλυψη και πιθανή εφαρμογή



- Οι στρατηγικές για την ανίχνευση νέων βακτηριοσινών περιλαμβάνουν
 - Καλλιέργειο-εξαρτώμενες μεθόδους
 - Προσεγγίσεις που βασίζονται σε αναλύσεις βιοπληροφορικής
- Οι παραπάνω προσεγγίσεις θα οδηγήσουν στην ανίχνευση στελεχών ικανών να παράγουν βακτηριοσίνες από τα παραδοσιακά ή νέα είδη προβιοτικών
- Η επίδραση του παραγωγού-στελέχους των βακτηριοσινών στην ανθρώπινη υγεία μπορεί να εκτιμηθεί με *in vitro*, *ex vivo* και *in vivo* μεθόδους
- Με βάση το αποτέλεσμα θα εκτιμηθεί η δυνατότητα εφαρμογής τους για την πρόληψη ή τη θεραπεία των διαφορετικών σταδίων διαφόρων ασθενειών

Βακτηριακές τοξίνες

□ Κατηγορίες βακτηριοσινών

- **Κλάση I.** Στην κλάση αυτή ανήκουν τα λαντιβιοτικά. Είναι μικρού MB πεπτίδια (<3,5 kDa), ανθεκτικά στη θέρμανση και χαρακτηρίζονται από την παρουσία στο μόριο τους αμινοξέων, τα οποία δεν απαντούν συχνά, όπως είναι η λανθειονίνη και η 3-μεθυλο-λανθειονίνη. Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής και η πιο καλά μελετημένη από όλες τις βακτηριοσίνες είναι η νισίνη.
- **Κλάση II.** Μη λαντιβιοτικά. Είναι μικρού MB βακτηριοσίνες (<10 kDa) με 30-100 αμινοξέα στο μόριο τους, ανθεκτικές στη θέρμανση και οι οποίες δεν περιέχουν λανθειονίνη στο μόριο τους.
- **Η κλάση αυτή διακρίνεται σε 4 υποκατηγορίες:**
 - ✓ **Κλάση II a.** Είναι η πιο κοινή κλάση. Περιλαμβάνει πεπτίδια τα οποία είναι δραστικά έναντι του γένους *Listeria*.
 - ✓ **Κλάση II b.** Περιλαμβάνει βακτηριοσίνες που σχηματίζονται από 2 πεπτίδια (λακτοκοκκίνη G)
 - ✓ **Κλάση II c.** Περιλαμβάνει κυκλικές βακτηριοσίνες - Τα τελευταία χρόνια έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον – υψηλότερη θερμοανθεκτικότητα και προτεολυτική σταθερότητα
 - ✓ **Κλάση II d.** Πεπτίδια που απαιτούν ανηγμένα μόρια κυστεΐνης για την εκδήλωση της δραστικότητας (linear one-peptide non-pediocin-like bacteriocins)

Βακτηριακές τοξίνες

❑ Βιοσύνθεση των βακτηριοσινών

❑ Η σύνθεση τους κωδικοποιείται από τέσσερα διαφορετικά γονίδια:

1. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή της προ-βακτηριοσίνης (πρόδρομη ουσία)
2. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την ανοσία στο παραγωγό-στελεχος και το οποίο εντοπίζεται δίπλα στο προηγούμενο
3. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη λειτουργία ενός μηχανισμού μεταφοράς έξω από το κύτταρο της πρόδρομης ουσίας (ABC-transporter)
4. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την παραγωγή μιας συμπληρωματικής βοηθητικής πρωτεΐνης (accessing protein), της οποίας η παρουσία είναι σημαντική για τη μεταφορά έξω από το κύτταρο της βακτηριοσίνης, αλλά ο συγκεκριμένος ρόλος της είναι ακόμη άγνωστος

❑ Αυτά τα τέσσερα γονίδια οργανώνονται σε ένα ή δυο οπερόνια

Βακτηριακές τοξίνες

❑ Βιοσύνθεση των βακτηριοσινών

- ❑ Εκτός από αυτά τα γονίδια έχουν βρεθεί και γονίδια ρύθμισης της παραγωγής, σε ορισμένες βακτηριοσίνες της κλάσης II
- ❑ Οι βακτηριοσίνες πρώτα συντίθενται στα ριβοσωμάτια ως πρόδρομες ουσίες των βακτηριοσινών (προ-πεπτίδια) και οι οποίες δεν είναι βιολογικά δραστικές και περιέχουν στο αμινοτελικό τους άκρο μια κύρια αλληλουχία αμινοξέων, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία δυο μορίων γλυκίνης (double-glycine leader)
- ❑ Η χρησιμότητα της αλληλουχίας αυτής φαίνεται να είναι η εξής:
 - να αποτρέψει την εκδήλωση της βιολογικής δραστηριότητας της βακτηριοσίνης, ενώ βρίσκεται ακόμα μέσα στο κύτταρο που την παράγει
 - να δώσει το σήμα για την ενεργοποίηση του συστήματος μεταφοράς της βακτηριοσίνης (ABC-transporter και accessing protein) έξω από το κύτταρο
- ❑ Ο αριθμός των αμινοξέων που αποτελούν την αλληλουχία αυτή ποικίλλει από 14 μέχρι 30 αμινοξέα

Βακτηριακές τοξίνες

□ Τρόπος δράσης των βακτηριοσινών

- Γενικά η κυτταροπλασματική μεμβράνη των βακτηριακών κυττάρων αποτελεί τον κύριο στόχο δράσης των βακτηριοσινών
- Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αφ' ενός την απώλεια ιόντων και άλλων σημαντικών κυτταρικών συστατικών, όπως για παράδειγμα των αμινοξέων, που περιέχονται μέσα στο κύτταρο και αφ' έτερου την παρεμπόδιση μεταφοράς των αμινοξέων μέσα στα βακτηριακά κύτταρα

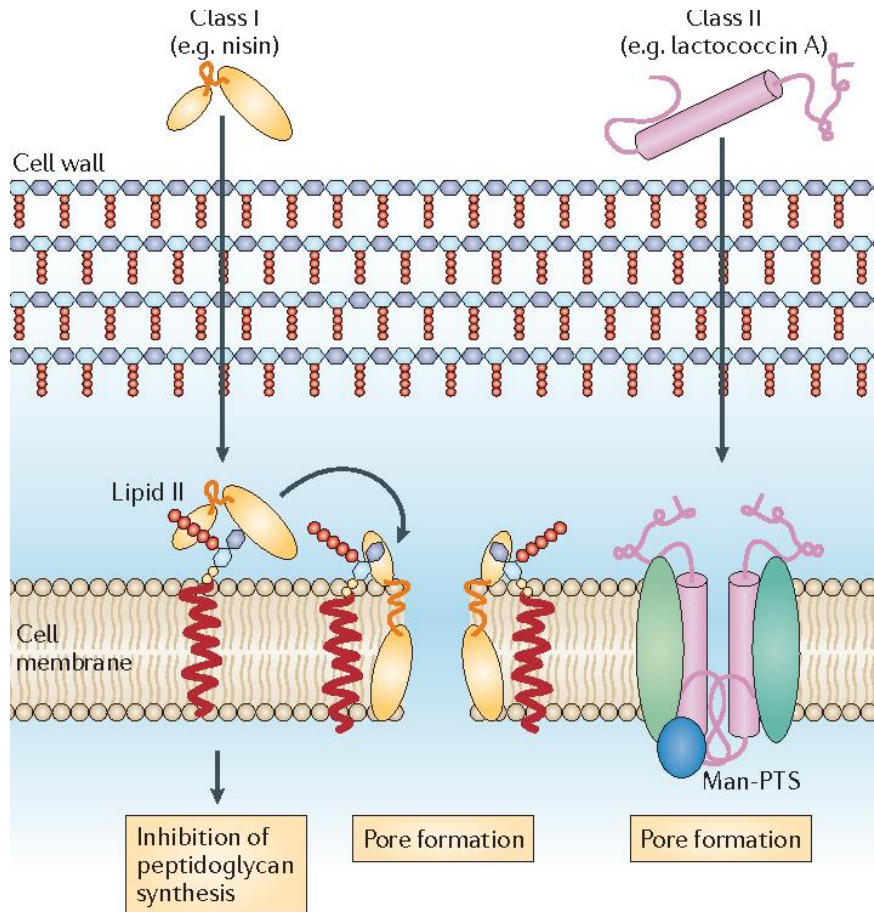
Βακτηριακές τοξίνες

❑ Τρόπος δράσης των βακτηριοσινών

- ❑ Ο μηχανισμός δράσης των βακτηριοσινών αποτελεί μια διαδικασία, η οποία μπορεί, γενικά, να διακριθεί σε δυο στάδια:
 1. Η πρώτη φάση συνίσταται στην πρόσδεση της βακτηριοσίνης πάνω σε εξειδικευμένους ή μη υποδοχείς, που βρίσκονται στο κυτταρικό τοίχωμα των ευαίσθητων στελεχών. Στο στάδιο αυτό οι βακτηριοσίνες δεν προκαλούν καμία αλλοίωση στο κύτταρο. Αυτή η φάση είναι αντιστρεπτή και η απομάκρυνση της βακτηριοσίνης (π.χ. με δράση πρωτεασών) κατά τη διάρκεια του σταδίου αυτού, έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της δομής της μεμβράνης χωρίς να προκληθούν βλάβες στα βακτηριακά κύτταρα
 2. Η δεύτερη φάση είναι μη αντιστρεπτή και περιλαμβάνει αλλοιώσεις στα ευαίσθητα κύτταρα, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές για κάθε βακτηριοσίνη

Βακτηριακές τοξίνες

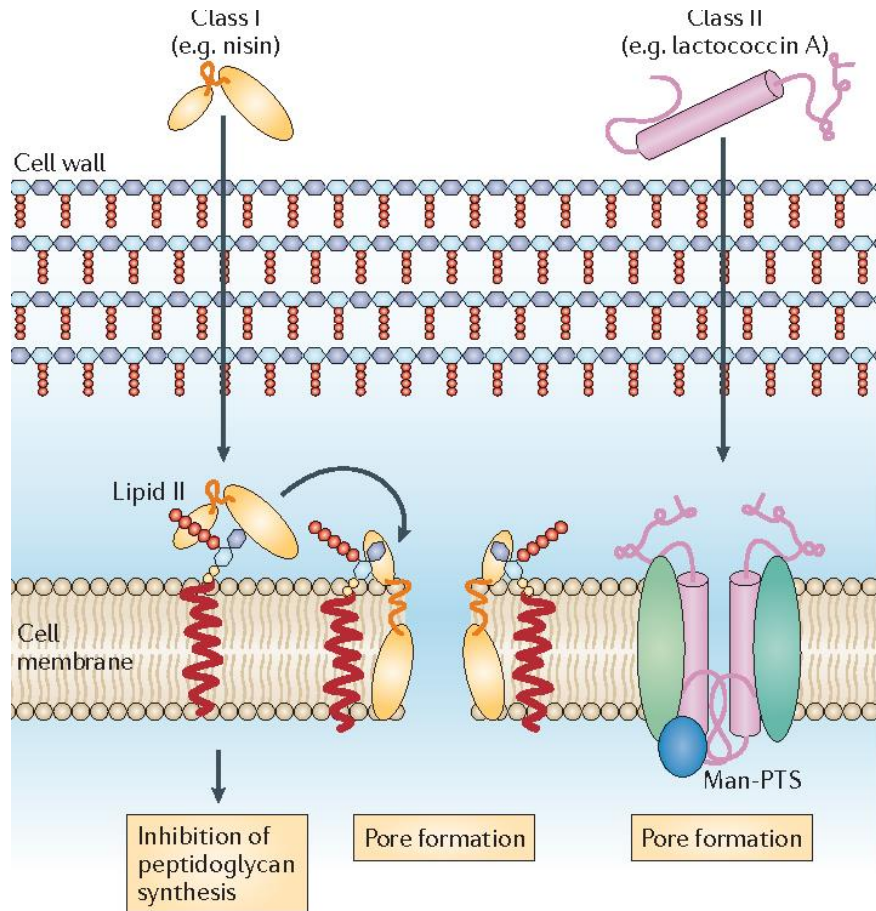
□ Μηχανισμός δράσης αντιπροσωπευτικών βακτηριοσινών



- Από την κλάση I των λαντιβιοτικών έχει διαπιστωθεί ότι η νισίνη δρα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη δημιουργώντας πόρους με αποτέλεσμα την έξοδο κυτταρικών υλικών, όπως ATP και αμινοξέων ή υπάρχουν περιπτώσεις που συμβαίνει λύση του κυττάρου, λόγω αύξησης της ωσμωτικής πίεσης. Οι πόροι που σχηματίζονται δεν έχουν πολύ μεγάλη διάμετρο με αποτέλεσμα να μην επιτρέπεται η έξοδος από το κύτταρο των μεγαλομοριακών ενώσεων και λόγω της αύξησης των ωσμωτικών φαινομένων αρχίζει να εισέρχεται μέσα στο κύτταρο νερό.
- Έρευνες έχουν δείξει επίσης ότι η νισίνη παρεμποδίζει και τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης (μουρεΐνης), η οποία αποτελεί σημαντικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των Gram (+) μικροοργανισμών

Βακτηριακές τοξίνες

□ Μηχανισμός δράσης αντιπροσωπευτικών βακτηριοσινών

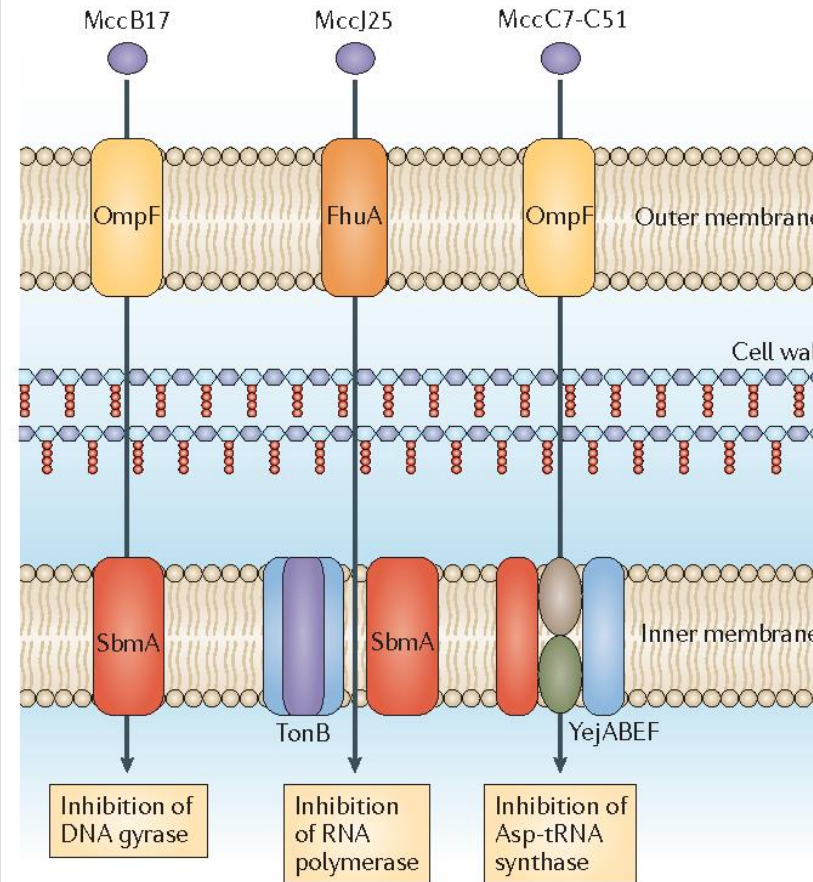


- Η λακτοκοκκίνη A (Lcn A) που παράγεται από το μικροοργανισμό *Lactococcus lactis* είναι η πρώτη βακτηριοσίνη από την κλάση II, η οποία μελετήθηκε εκτεταμένα. Είναι ένα μικρό υδρόφοβο πεπτίδιο που αποτελείται από 54 αμινοξέα και εμποδίζει την ανάπτυξη των στελεχών των λακτοκόκκων
- Από πειράματα που έγιναν αποδείχθηκε ότι η βακτηριοσίνη αυξάνει τη διαπερατότητα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των ευαίσθητων λακτοκόκκων
- Σε αντίθεση με τις βακτηριοσίνες της πρώτης κατηγορίας, οι οποίες προκαλούν διαταραχή της δομικής ακεραιότητας της μεμβράνης, αυτές της κλάσης II διαταράσσουν τη λειτουργία της ανεξάρτητα από τη διαφορά δυναμικού που επικρατεί. Αλληλεπιδρούν με το σύστημα της μανόζης φωσφοτρανσφερασης (Man-PTS) που οδηγεί στον σχηματισμό πόρων. Αποτέλεσμα της επίδρασης στη διαπερατότητα της μεμβράνης είναι η διαταραχή της διαβάθμισης της συγκέντρωσης των πρωτονίων (PMF: proton motive force) και της λειτουργίας της ως μηχανισμού για την παραγωγή ενέργειας (PMF depletion). Η εξειδίκευση που παρουσιάζει η βακτηριοσίνη για τους λακτόκοκκους μπορεί να οφείλεται στην αλληλεπίδραση αυτής με συγκεκριμένους πρωτεϊνικούς υποδοχείς που βρίσκονται μόνο στη μεμβράνη των μικροοργανισμών αυτών

Βακτηριακές τοξίνες

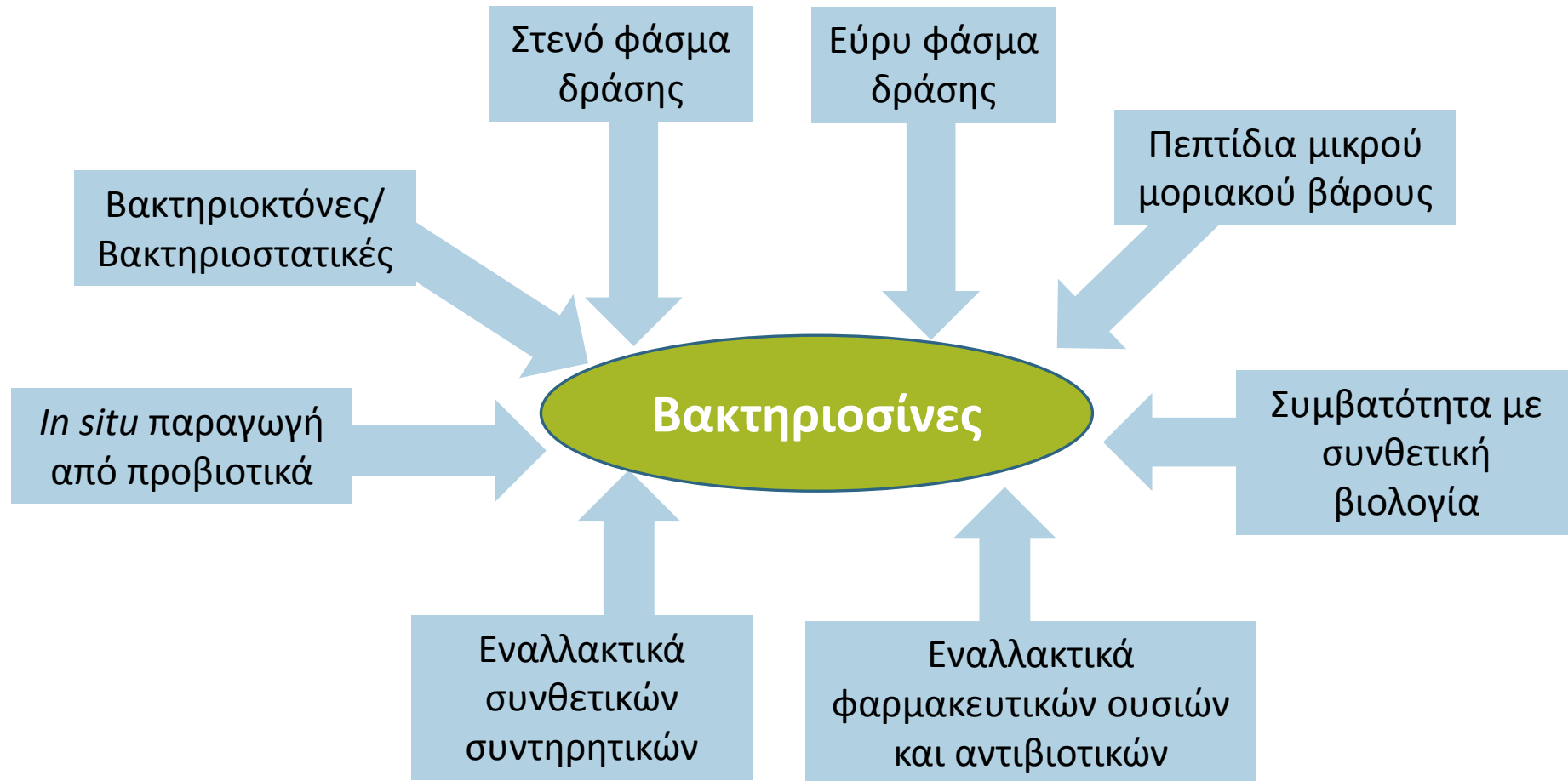
□ Μηχανισμός δράσης αντιπροσωπευτικών βακτηριοσινών

- Πολλές βακτηριοσίνες που παρεμποδίζουν τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια ελέγχουν τα βακτήρια στόχο τους παρεμβαίνοντας στο DNA, RNA και στο μεταβολισμό των πρωτεΐνων
- Για παράδειγμα, η microcin B17 (MccB17) παρεμποδίζει τη DNA γυράση, MccJ25 παρεμποδίζει την RNA πολυμεράση, και η MccC7-C51 παρεμποδίζει την aspartyl-tRNA συνθετάση. Υπάρχουν ωστόσο και εξαιρέσεις, όπως η MccE492, που λειτουργεί μέσω του σχηματισμού πόρων



Βακτηριακές τοξίνες

□ Βακτηριοσίνες

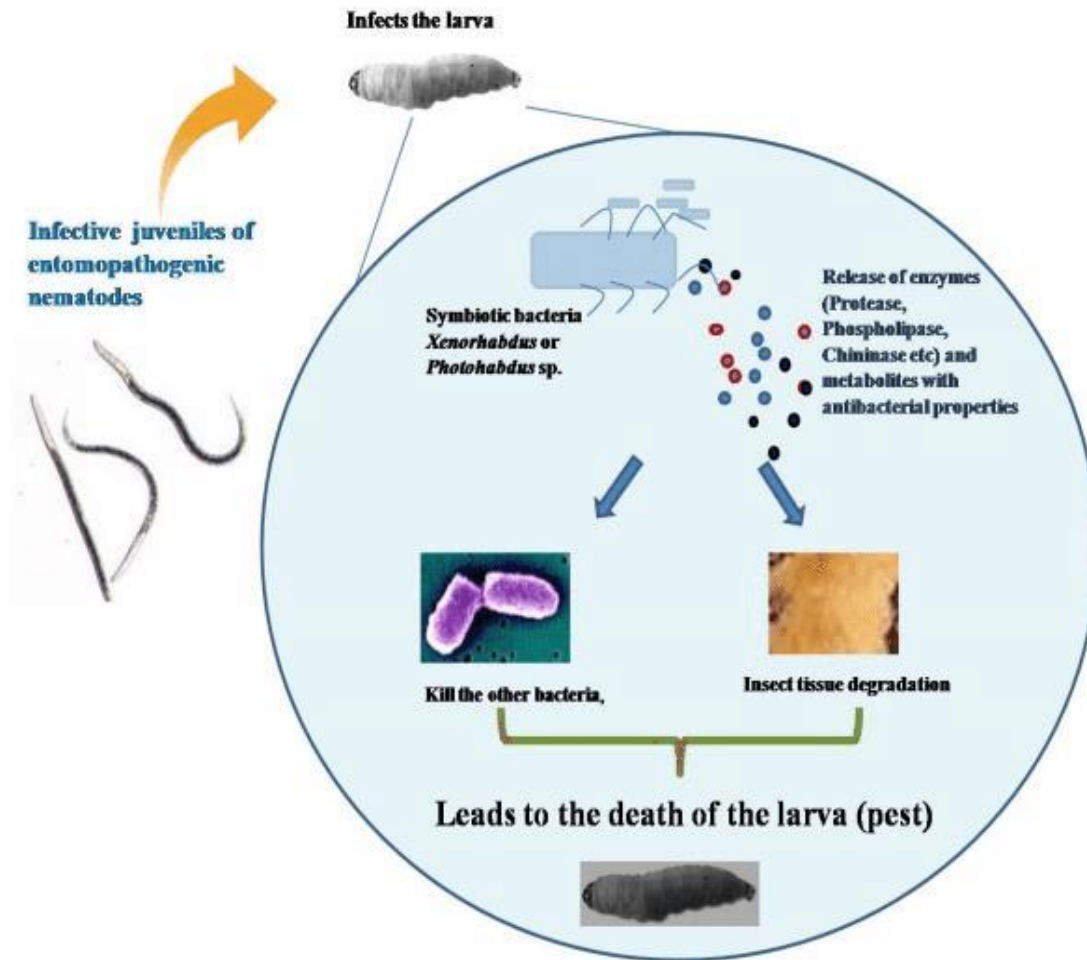


Βακτηριακές τοξίνες ως παράγοντας βιοελέγχου



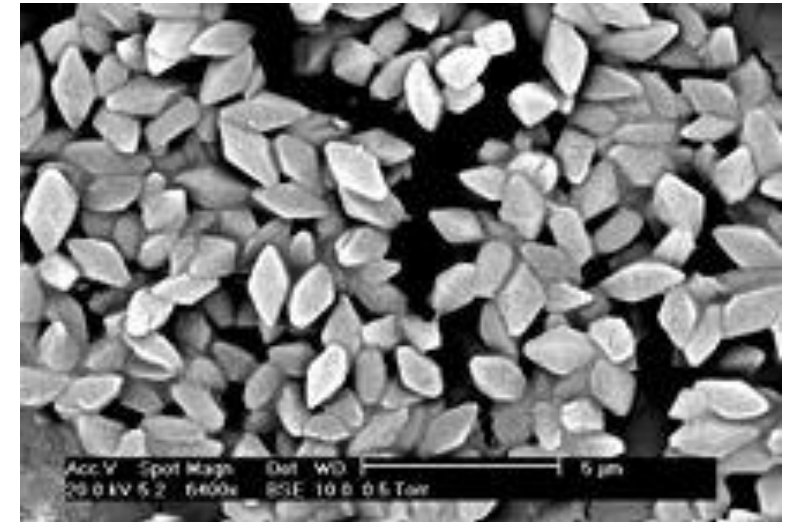
Βιολογικά εντομοκτόνα που βασίζονται σε εντομοπαθογόνα βακτήρια

- Bacillus thuringiensis* (Bt) και εντομοκτόνες τοξίνες Cry και Cyt
- Serratia entomophila* και εντομοκτόνες τοξίνες Sep
- Bacillus sphaericus* και εντομοκτόνες τοξίνες Bin
- Βακτήρια του γένους *Xenorhabdus* και *Photorhabdus* spp. που ανήκουν στην οικογένεια Enterobacteriaceae και σχετίζονται με εντομοπαθογόνους νηματώδεις παράγουν τοξίνες με εντομοκτόνες ιδιότητες που αντιπροσωπεύουν πρόσθετα εναλλακτικά για τον έλεγχο των εντόμων



Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

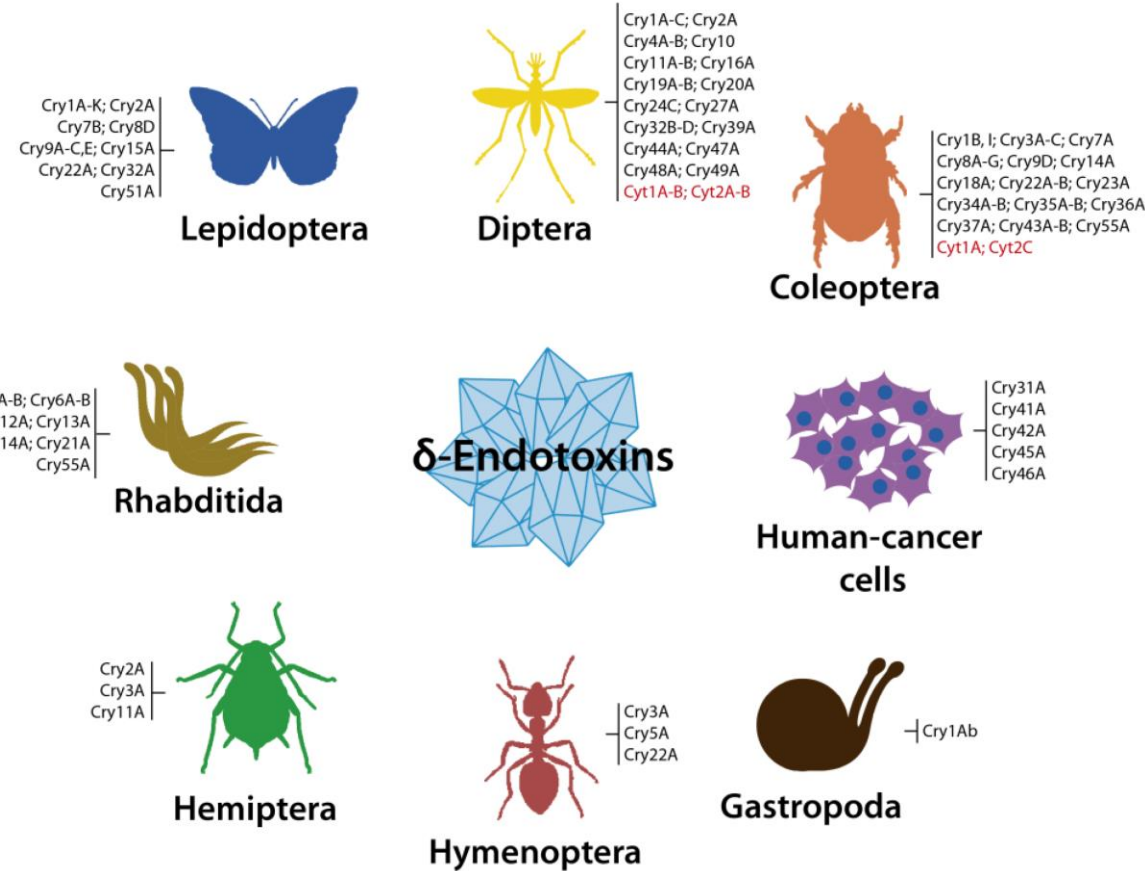
- Η εντομοκτόνος δράση των στελεχών του είδους *Bacillus thuringiensis* οφείλεται στην ικανότητα τους να παράγουν κατά τη διάρκεια της σποροποίησης, κρυστάλλους που περιέχουν τοξίνες, τις **δ-ενδοτοξίνες** που κωδικοποιούνται από τις οικογένειες γονιδίων, *cry* και *cyt*



Σπόρια και κρύσταλλοι του *Bacillus thuringiensis morrisoni* στέλεχος T08025

Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

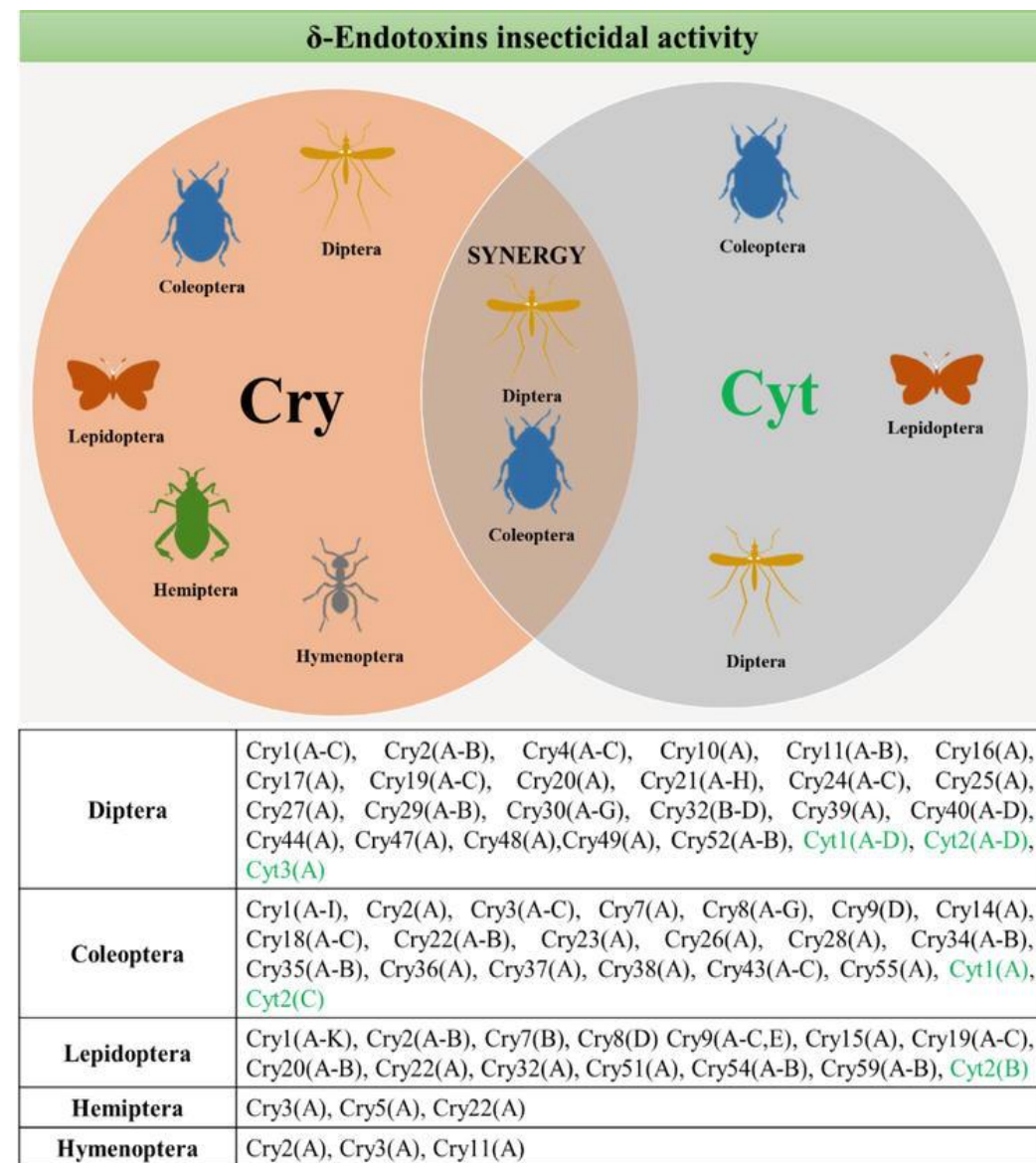
- Οι Cry πρωτεΐνες επιδεικνύουν εξειδικευμένη τοξικότητα σε διαφορετικές τάξεις εντόμων όπως Λεπιδόπτερα, Κολεόπτερα, Υμενόπτερα και Δίπτερα
- Σε αντίθεση, οι Cyt τοξίνες εντοπίζονται κυρίως σε Bt στελέχη ενεργά έναντι σε Δίπτερα, ωστόσο ορισμένες εξαιρέσεις Cyt πρωτεΐνων έναντι προνυμφών Κολεοπτέρων έχουν καταγραφεί



Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

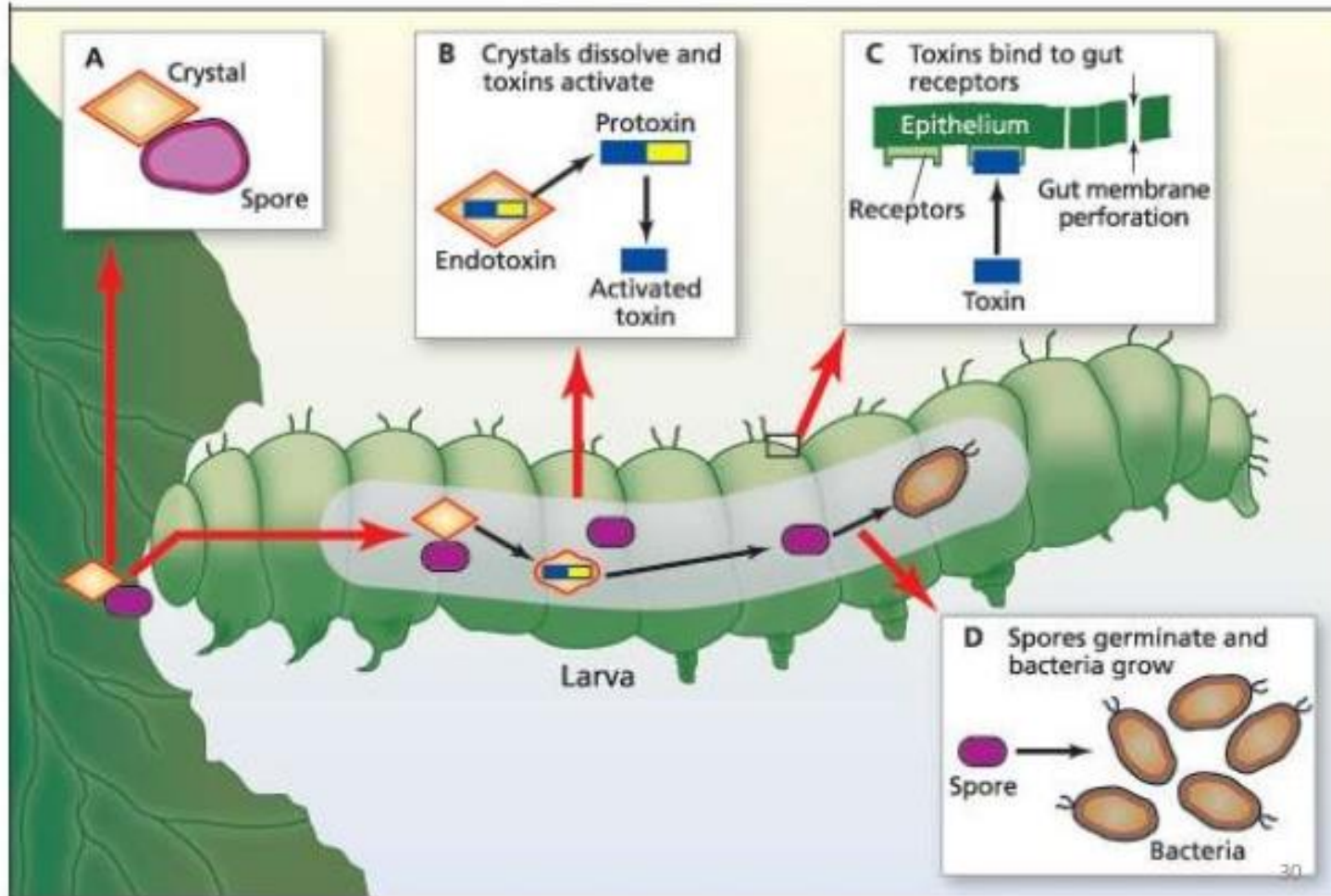
❑ **ΣΥΝΕΡΓΙΣΜΟΣ** μεταξύ των Cyt και Cry τοξινών του Bt παρατηρήθηκε στο στέλεχος *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti) – γνωστό για τη δράση του έναντι κουνουπιών

- Το Bti επέδειξε υψηλή τοξικότητα έναντι του *Ae. aegypti* (φορέας του Δάγκειου και του Κίτρινου πυρετού) και ειδών του γένους *Culex* sp., και μέτρια τοξικότητα έναντι του *Anopheles gambiae* (φορέας της ελονοσίας)
- Τα κρυσταλλικά έγκλειστα αυτού του στελέχους αποτελούνται από Cry (Cry4Aa, Cry4Ba, Cry10Aa, και Cry11Aa) και Cyt πρωτεΐνες (Cyt1Aa και Cyt2Ba)
- Αν και κάθε τοξίνη χωριστά επιδεικνύει χαμηλή τοξικότητα το συνδιαστικό τους τοξικό αποτέλεσμα έναντι των προνυμφών των κουνουπιών ήταν συνεργιστικό



Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

□ Μηχανισμός δράσης των τοξινών του *Bacillus thuringiensis* (Bt)

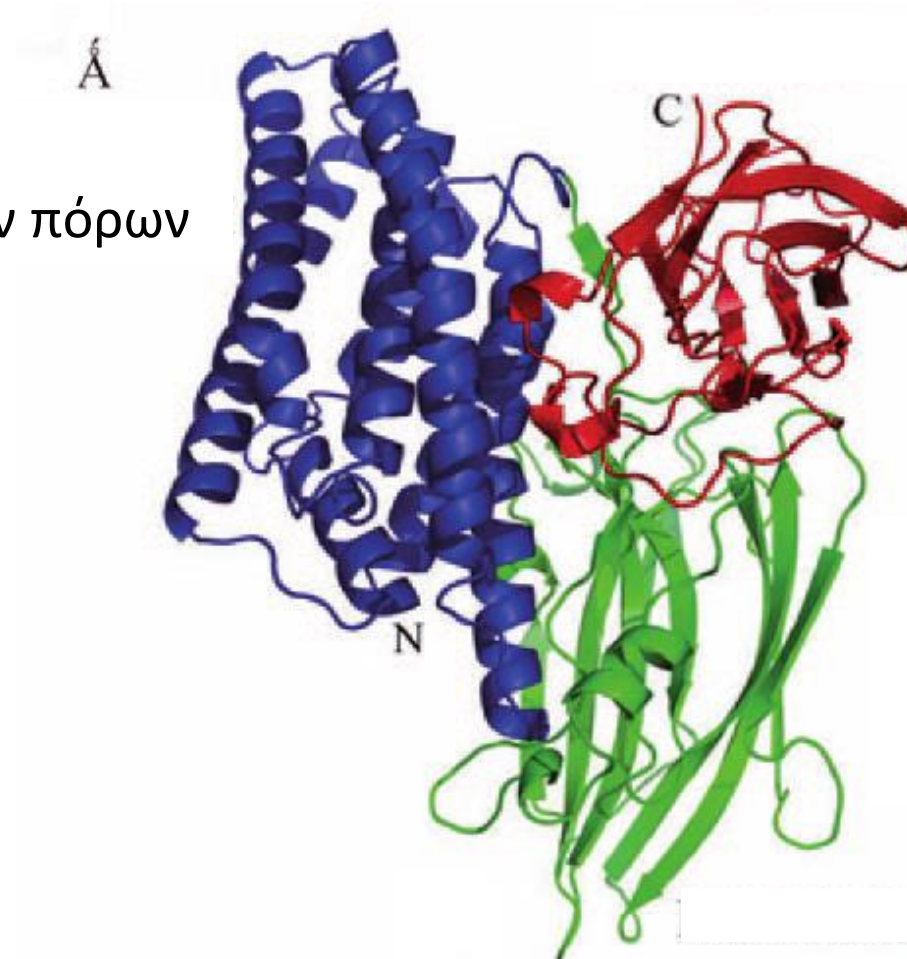


- Οι προνύμφες των εντόμων που διατρέφονται σε φύλλα φυτών που έχουν δεχτεί ψεκάσμο Bt καταπίνουν τους κρυστάλλους
- Στον εντερικό σωλήνα με τη δράση πρωτεασών ενεργοποιείται η τοξίνη που προσδένεται διαδοχικά σε υποδοχείς των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού σωλήνα
- Δημιουργία οπών στις μεμβράνες των επιθηλιακών κυττάρων, λύση των μεμβρανών και θάνατο του εντόμου λόγω αναστολή διατροφής

Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

□ 3-domain Cry (3d-Cry) τοξίνες που παράγονται από το *B. thuringiensis* (Bt)

Domain I
Εμπλέκεται στον σχηματισμό των πόρων

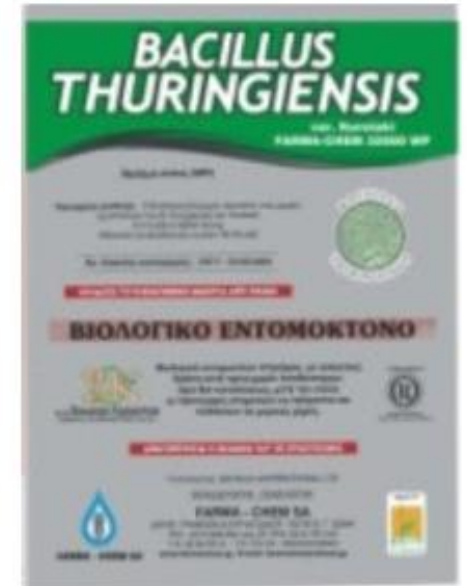


Domain III
Εμπλέκεται στην σταθερότητα, στον σχηματισμό των πόρων και στην εξειδίκευση

Domain II
Εμπλέκεται στην εξειδίκευση και στην πρόσδεση

Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

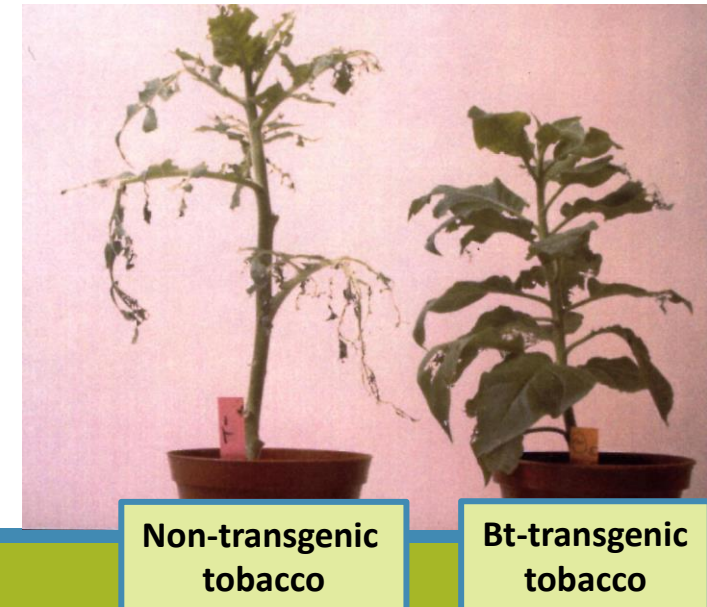
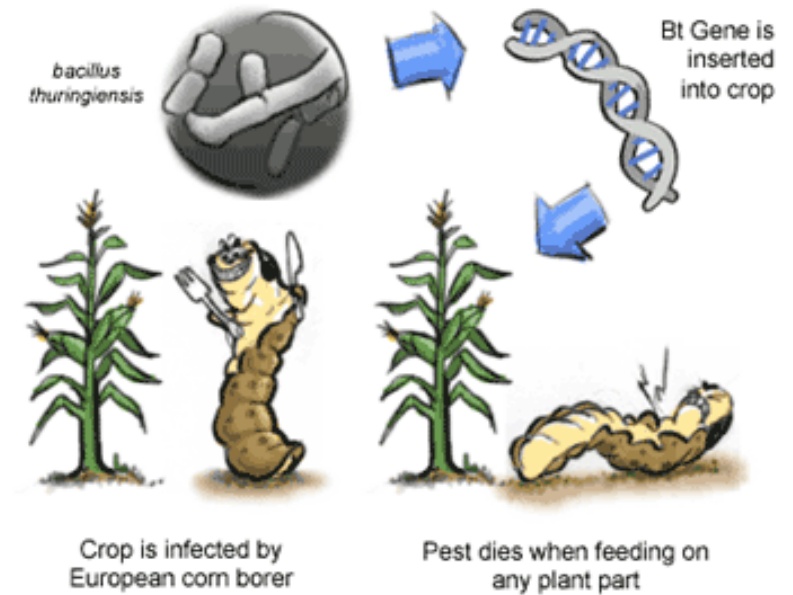
- 3d-Cry τοξίνες αντιπροσωπεύουν μια πιθανή εναλλακτική για τον έλεγχο των εντόμων εχθρών στη γεωργία και των εντόμων φορέων ασθενειών σημαντικών για τη δημόσια υγεία
- Χαρακτηρίζονται από υψηλή εξειδίκευση στόχου έχοντας θανάσιμη δράση έναντι ενός περιορισμένου αριθμού ειδών
- Είναι αβλαβείς για τους ανθρώπους, τα σπονδυλωτά και τα φυτά και βιοδιασπώνται πλήρως
- Ωστόσο, μόνο ορισμένα στελέχη του Bt έχουν χρησιμοποιηθεί ως τώρα για την παραγωγή εντομοκτόνων σπρέϊ που αντιπροσωπεύουν περίπου το 2% της συνολικής αγοράς εντομοκτόνων



Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

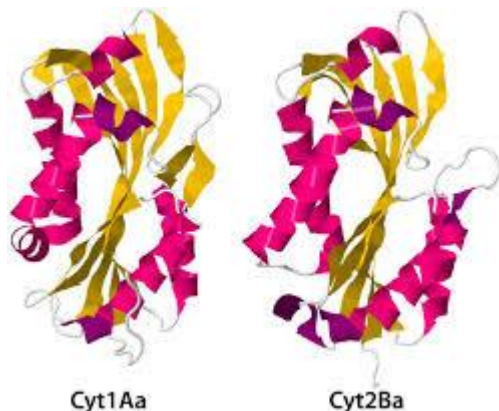
□ Bt-διαγονιδιακά φυτά

- Γονίδια που κωδικοποιούν την παραγωγή των cry τοξινών έχουν εισαχθεί σε **διαγονιδιακά φυτά (κυρίως σε βαμβάκι και καλαμπόκι)**, παρέχοντας έναν αποτελεσματικό τρόπο ελέγχου των εντόμων εχθρών των καλλιεργειών και συμβάλλοντας στην μείωση της χρήσης χημικών συνθετικών εντομοκτόνων και σε αντίστοιχα οικονομικά ωφέλη
- Στα διαγονιδιακά φυτά η πρωτεΐνη Cry παράγεται συνεχόμενα μέσα στα κύτταρα και προστατεύεται από την ακτινοβολία UV που μπορεί να οδηγήσει σε απενεργοποίηση της και είναι πολύ αποτελεσματική έναντι μασητικών εντόμων που τρέφονται με φυτικούς ιστούς και επίσης έναντι βλαστορυκτικών εντόμων που είναι πολύ πιο δύσκολο να ελεγχθούν με κλασσικά χημικά εντομοκτόνα συγκριτικά με τα έντομα που παραμένουν στην επιφάνεια των φυτών



Τοξίνες του *Bacillus thuringiensis*

- ❑ Το κυρίαρχο μέλημα για την αποτελεσματικότητα των Bt τοξινών είναι η **ανάπτυξη ανθεκτικότητας** σε αυτές από τα έντομα καθώς έχει βρεθεί ότι τα έντομα μπορούν να αναπτύξουν ανθεκτικότητα σε Bt τοξίνες τόσο σε εργαστήρια όσο και σε Bt ψεκασμούς στον αγρό - ωστόσο υπάρχουν πολλές κατηγορίες Bt τοξινών με διαφορετικές δραστηριότητες και εξειδικεύσεις
- ❑ Οι Cyt τοξίνες του Bt μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση προβλημάτων ανάπτυξης ανθεκτικότητας σε Cry τοξίνες στα κουνούπια



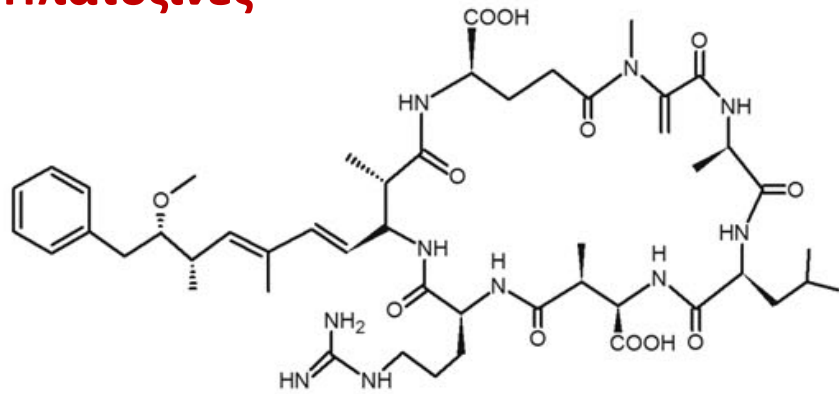
Τοξίνες κυανοβακτηρίων

- ❑ Οι τοξίνες των κυανοβακτηρίων παράγονται από διάφορα είδη κυανοβακτηρίων (φωτοσυνθετικοί προκαρυωτικοί οργανισμοί – μπλε-πράσινα φύκη) και τα οποία οδηγούν επαναλαμβανόμενα κάθε καλοκαίρι σε επιβλαβή πολλαπλασιασμό τοξικών φυκών – άνθιση φυκών (algal blooms), προκαλώντας σοβαρά προβλήματα υγείας ή ακόμα και θάνατο στον άνθρωπο

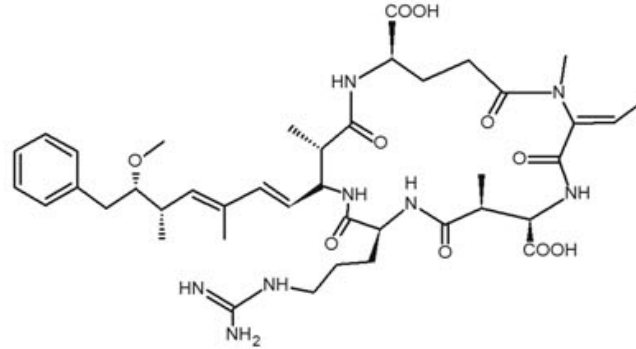


Τοξίνες κυανοβακτηρίων

Ηπατοξίνες

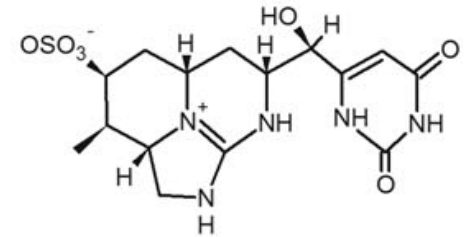


Microcystin-LR



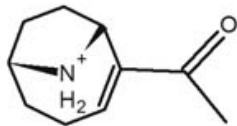
Nodularin

Κυτοτοξίνες

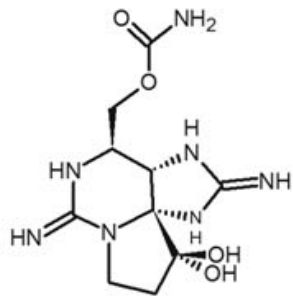


Cylindrospermopsin (7R)

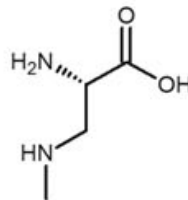
Νευροτοξίνες



Anatoxin-a

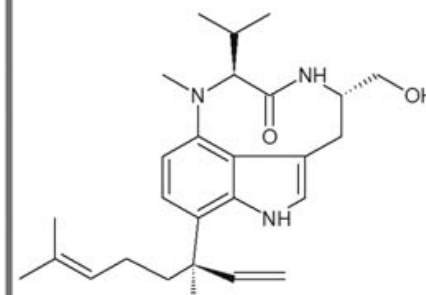


Saxitoxin

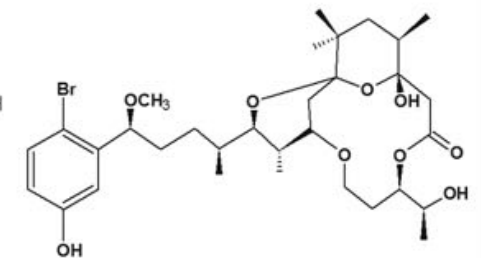


BMAA

Δερματοξίνες



Lyngbyatoxin A



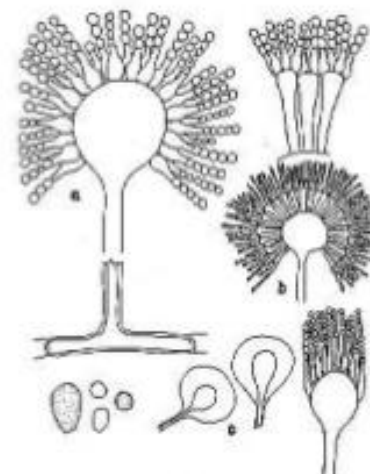
Aplysiatoxin

Τοξίνες κυανοβακτηρίων

	Toxin Group	Primary Target organ in mammals	Cyanobacterial genera
<p>Strains produce different toxins at different amounts</p>	Microcystins	Liver	<i>Microcystis, Anabaena, Planktothrix (Oscillatoria), Nostoc, Hapalosiphon, Anabaenopsis</i>
<p>Toxins can have multiple variants</p>	Nodularian	Liver	<i>Nodularia</i>
<p>Over 80 known microcystin variants</p>	Anatoxin-a	Nerve Synapse	<i>Anabaena, Planktothrix (Oscillatoria), Aphanizomenon</i>
	Aplysiatoxins	Skin	<i>Lyngbya, Schizothrix, Planktothrix (Oscillatoria)</i>
	Cylindrospermopsins	Liver	<i>Cylindrospermopsis, Aphanizomenon</i>
	Lyngbyatoxin-a	Skin, G.I. Tract	<i>Lyngbya</i>
	Saxitoxins	Nerve Axons	<i>Anabaena, Aphanizomenon, Lyngbya, Cylindrospermopsis</i>
	Lipopolysaccharide	Potential irritant; affects any exposed tissue	ALL

Μυκοτοξίνες

- ❑ Οι μυκοτοξίνες είναι δευτερογενείς μεταβολίτες διαφόρων μυκήτων που ανήκουν κυρίως στα γένη *Aspergillus*, *Penicillium* και *Fusarium* και είναι τοξικές για τον άνθρωπο

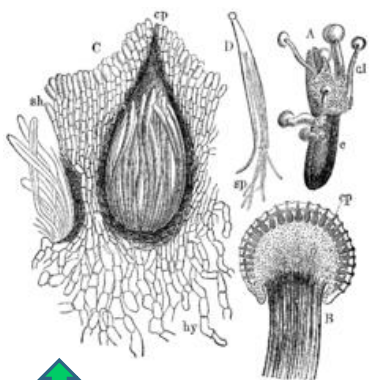


← *Aspergillus*

Penicillium →



Κοινοί τοξικογενείς μύκητες

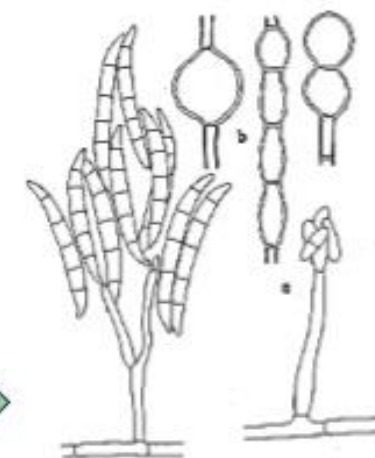


↑ *Claviceps*



← *Stachybotrys*

Fusarium →



Μυκοτοξίνες



Aspergillus

Produces toxins:

Aflatoxins
Sterigmatocystin
Ochratoxin A



Fusarium

Produces toxins:

Trichothecenes (DON, NIV,
Toxin T2, DAS)
Zearalenones
Fumonisin
Fusarium
Moniliformin



Penicillium

Produces toxins:

Patulin
Citrinin
Ochratoxin A



Alternaria

Produces toxins:

Alternariol
Tenuazonic acid



Claviceps

Produces toxins:

Alkaloids

Μυκοτοξίνες



ΤΡΙΧΟΘΗΚΙΝΕΣ



ΑΦΛΑΤΟΞΙΝΕΣ



ΦΟΥΜΟΝΙΣΙΝΕΣ



ΟΧΡΑΤΟΞΙΝΕΣ

Μυκοτοξίνες

- ❑ Υπάρχουν διάφοροι τύποι μυκοτοξινών που περιλαμβάνουν τις αφλατοξίνες, οχρατοξίνες, κιτρινίνες, τα αλκαλοειδή από εργότια (=σκληρώτια Ασκομυκήτων του γένους *Claviceps*)

- ❑ Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη των μυκήτων και την παραγωγή μυκοτοξινών είναι κυρίως:
 - η υγρασία,
 - η θερμοκρασία,
 - το pH
 - η ανταγωνιστική δράση του μύκητα έναντι άλλων μικροοργανισμών (βακτηρίων, μυκήτων κ.α.)

Κατηγορίες μυκοτοξινών

❑ Αφλατοξίνες

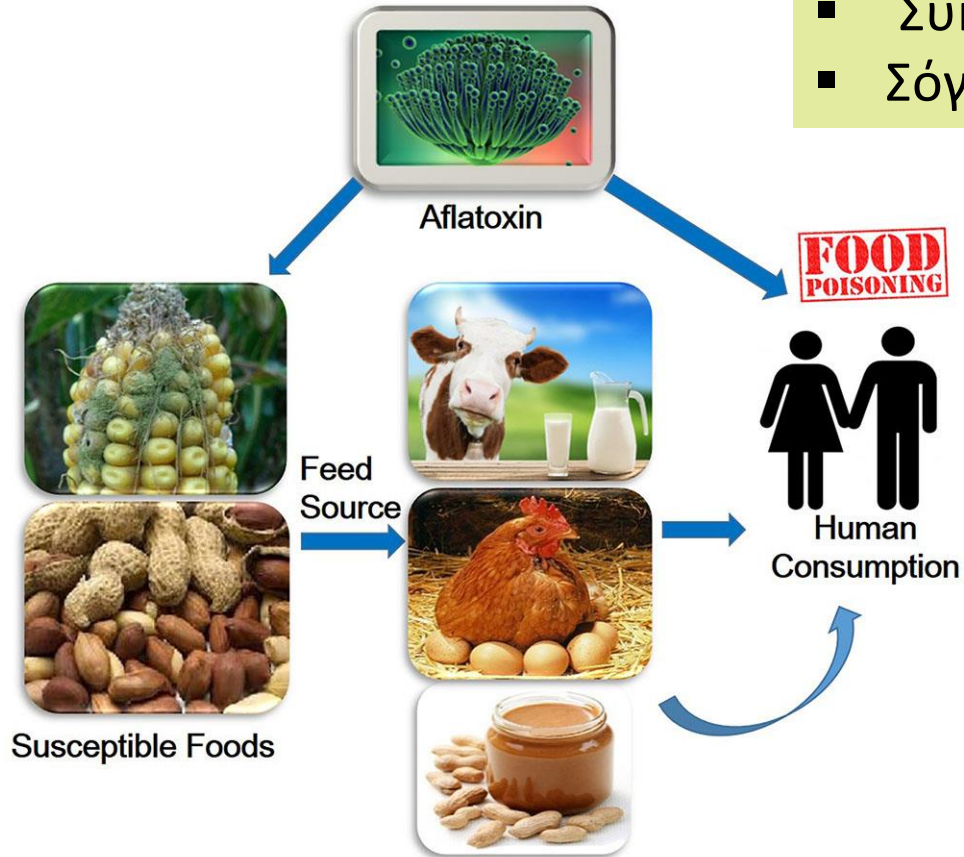
- ❑ Οι αφλατοξίνες είναι ένα είδος μυκοτοξινών που παράγονται από συγκεκριμένα στελέχη του γένους *Aspergillus*
- ❑ Τοξικές, καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες και ανοσοκατασταλτικές
- ❑ Οι αφλατοξίνες κατηγοριοποιούνται στις εξής κατηγορίες: AFB1, AFB2, AFG1, and AFG2
 - Η πιο ισχυρή αφλατοξίνη είναι η AFB1 που σχετίζεται με καρκινογένεση
- ❑ Απαντώνται σε μεγάλο εύρος αγροτικών προϊόντων



Κατηγορίες μυκοτοξινών

□ Αφλατοξίνες

- Καλαμπόκι, Φιστίκια, Καρύδια (Υψηλός κίνδυνος)
- Σύκα, Αμύγδαλα, Σταφίδες, Μπαχαρικά (Χαμηλού κινδύνου)
- Σόγια, Φασόλι, Βρώμη, Σιτάρι (Σχετικά ανθεκτικά)

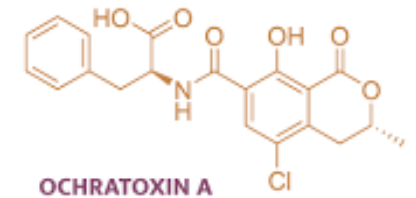


- Απαντώνται και σε προϊόντα που παράγονται από ζώα τα οποία έχουν εκτραφεί με μολυσμένες από τις μυκοτοξίνες ζωοτροφές όπως τα αυγά, το γάλα και το κρέας

Κατηγορίες μυκοτοξινών

□ Οχρατοξίνες

- Οι οχρατοξίνες παράγονται από είδη των γενών *Penicillium* και *Aspergillus* (*Penicillium verrucosum*, *Aspergillus ochraceus* και *A. Carbonarius*)
- Κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε τύπου Α, Β και C και διαφέρουν ως προς τη δομή
- Έχουν επιδείξει καρκινογόνες ιδιότητες
- Απαντώνται σε προϊόντα όπως ρύζι, κριθάρι, φυστίκα, καφές, τυριά
- Συχνά απαντώνται και σε ποτά όπως η μπύρα και το κρασί καθώς τα είδη των μυκήτων που τις παράγουν απαντώνται συνήθως στα φυτά που χρησιμοποιούνται για να παράγουν αυτά τα προϊόντα



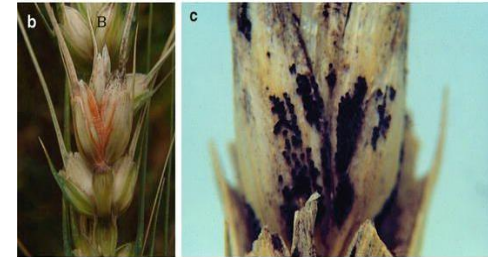
□ Κιτρινίνες

- Έχουν απομονωθεί από διάφορα είδη των γενών *Penicillium*
- Απαντώνται συχνά σε τρόφιμα όπως τυρί, αλεύρι, ρύζι, καλαμπόκι
- Είναι γνωστή η δράση τους ως νεφροτοξίνες

Κατηγορίες μυκοτοξινών

□ Αλκαλοειδή από εργότια

- Πρόκειται για συγκεκριμένες ενώσεις που παράγονται ως τοξικά αλκαλοειδή σε είδη του γένους **Claviceps**, μια ομάδα μυκήτων που σχετίζεται με τα αγροστώδη, ρύζι και σχετικά φυτά
- Η ασθένεια που προκαλεί η κατάποση αυτού του μύκητα λέγεται εργοτισμός
- Ο εργοτισμός σχετίζεται με προβλήματα στο αγγειακό σύστημα όπως αγγειοσυστολή των αιμοφόρων αγγείων που προκαλεί γάγραινα και τελικά απώλεια άκρων αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα
- Ο εργοτισμός μπορεί επίσης να επιφέρει ψευδαισθήσεις και σπασμούς καθώς τα αλκαλοειδή των εργοτίων στοχεύουν το κεντρικό νευρικό σύστημα



Μυκοτοξίνες

- Μέχρι σήμερα εκατοντάδες μυκοτοξινών έχουν ανιχνευτεί αλλά μόνο ορισμένες από αυτές ασκούν σημαντική επίδραση στην γεωργία παγκόσμιως

Mycotoxins	Major producers	Host	Toxin Effects
ΑΦΛΑΤΟΞΙΝΕΣ	<i>A. flavus</i> <i>A. parasiticus</i>	Maize, cottonseed, tree nuts, peanuts	Hepatotoxicity, cancer, immunosuppression
ΦΟΥΜΟΝΙΣΙΝΕΣ	<i>F. verticillioides</i> <i>F. proliferatum</i>	Maize	Hepatotoxicity, cancer, pulmonary edema, leukoencephalomalacia
ΤΡΙΧΟΘΗΚΙΝΕΣ	<i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i>	Maize, Wheat, Barley	Gastrointestinal toxicity, inflammation of central nervous system

Aspergillus flavus



Fusarium verticillioides



Fusarium graminearum



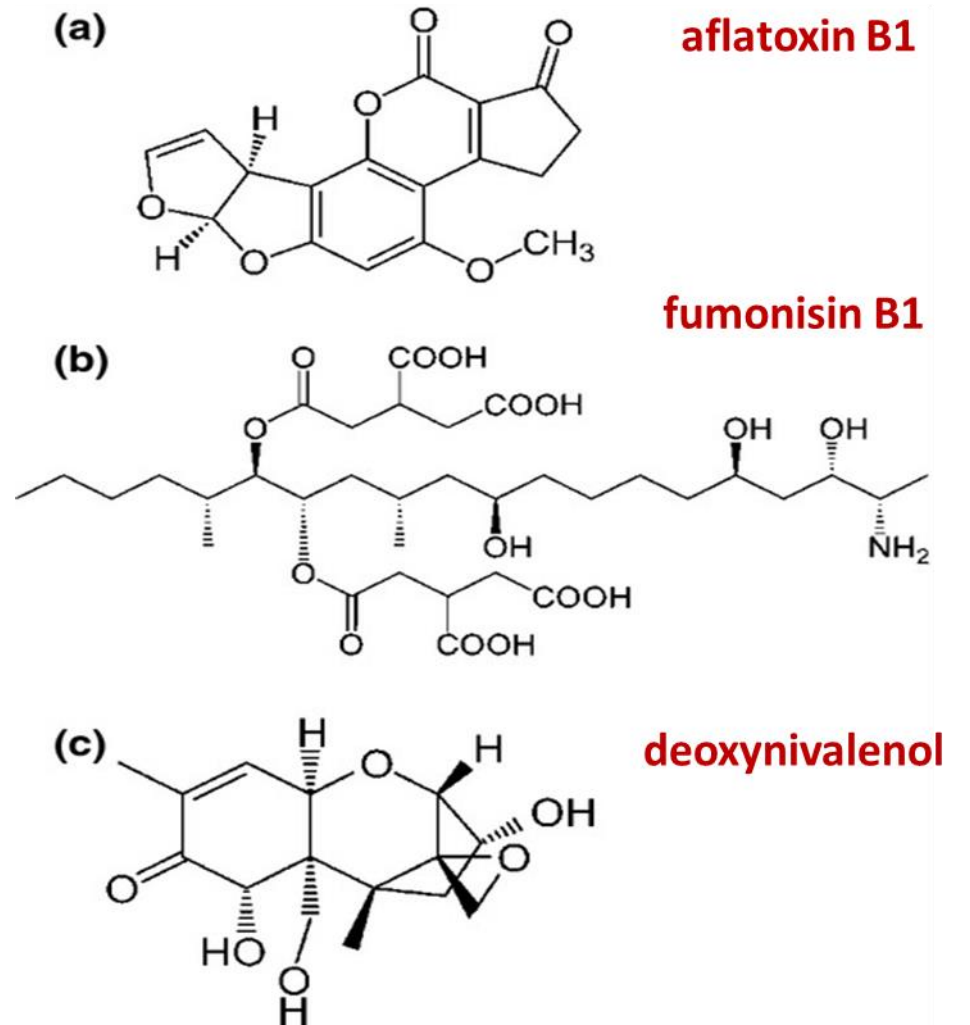
F. graminearum



Μυκοτοξίνες

❑ Αφλατοξίνες, Φουμονισίνες, Τριχοθηκίνες

- ❑ Οι φυτοπαθογόνοι μύκητες *Aspergillus flavus*, *Fusarium verticillioides* και *Fusarium graminearum* προσβάλλουν τους σπόρους των πιο σημαντικών καλλιεργειών που προορίζονται για τροφές και ζωοτροφές όπως καλαμπόκι, σιτάρι, κριθάρι
- ❑ Οι μύκητες αυτοί παράγουν αφλατοξίνες, φουμονισίνες, και τριχοθηκίνες, αντίστοιχα, και απειλούν την υγεία και την ασφάλεια των τροφίμων παγκοσμίως
- ❑ Τα γονιδιώματα αυτών των μυκήτων έχουν πλέον αλληλουχηθεί και είναι διαθέσιμα για γονιδιωματικές, μεταγραφωμικές και πρωτεομικές αναλύσεις



Μυκοτοξίνες

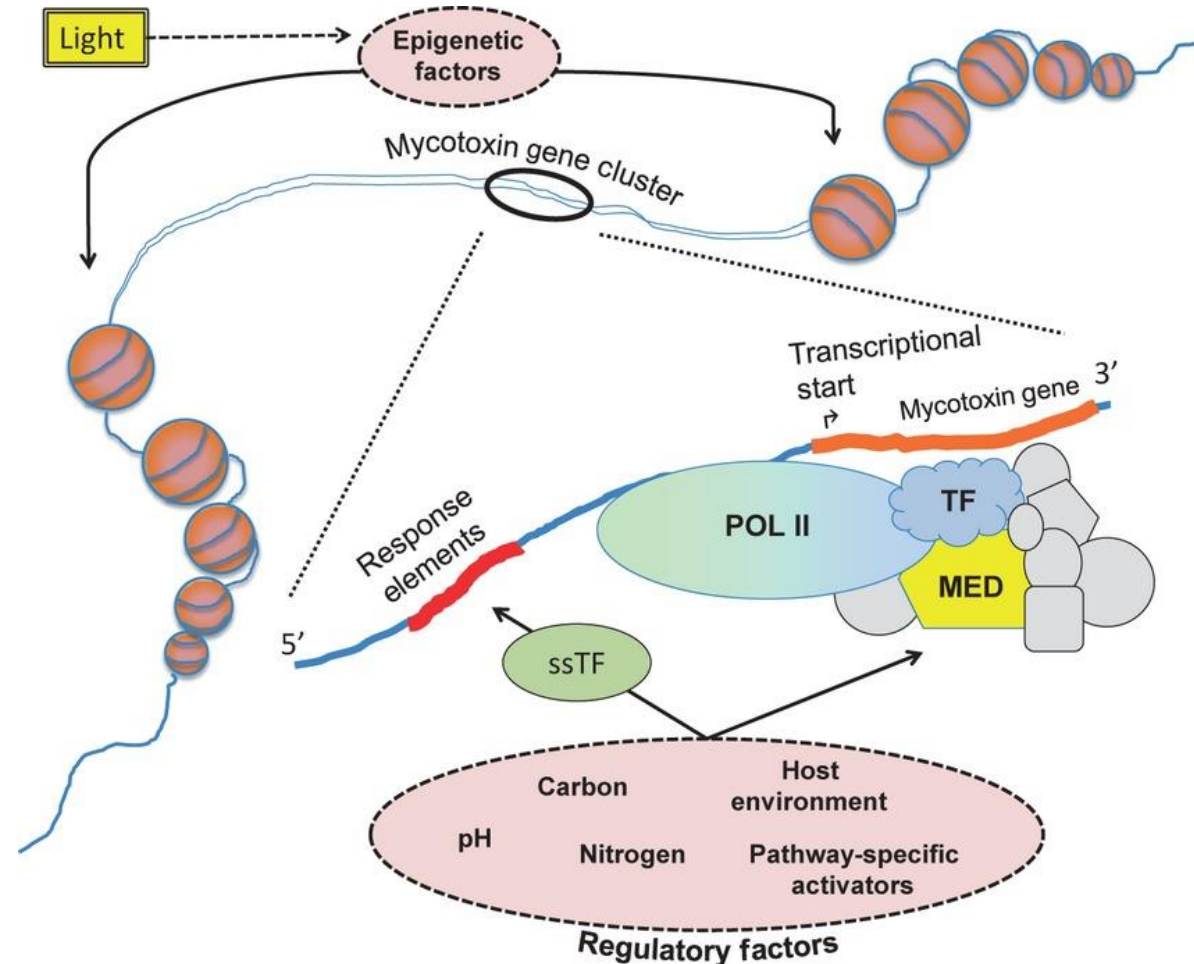
❑ Αφλατοξίνες, Φουμονισίνες, Τριχοθηκίνες

- ❑ Σήμερα είναι γνωστό ότι τα γονίδια που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση των μυκοτοξινών οργανώνονται σε ομάδες (συστάδες)
 - Απαραίτητο για τη βιοσύνθεση κάθε μυκοτοξίνης είναι ένα συγκεκριμένο ρυθμιστικό γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που δεσμεύεται στους εκκινητές των γονιδίων του βιοσυνθετικού μονοπατιού
 - Οι μεταγραφικοί αυτοί παράγοντες δρούν ως θετικοί ρυθμιστές και βοηθούν στην στρατολόγηση της RNA πολυμεράσης II για την έναρξη της μεταγραφής
- ❑ Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει την σύνθετη μεταγραφωμική και επιγενετική ρύθμιση που επηρεάζει αυτές τις ομάδες γονιδίων
- ❑ Οι μοριακοί παράγοντες που ρυθμίζουν την παραγωγή των μυκοτοξινών ανταποκρίνονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως άζωτο, άνθρακας και pH

Μυκοτοξίνες

□ Ρυθμιστικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη μεταγραφή των βιοσυνθετικών γονιδίων των μυκοτοξινών

- Ένας αριθμός ρυθμιστικών παραγόντων επηρεάζει τελικά το σύμπλοκο της RNA πολυμεράσης II για τη μεταγραφή της ομάδας των γονιδίων που εμπλέκονται στην παραγωγή των μυκοτοξινών
- Οι επιγενετικοί παράγοντες επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της δομής της χρωματίνης που τελικά προωθεί την έκφραση του γονιδίου της μυκοτοξίνης



Μυκοτοξίνες

- ❑ Ένας αριθμός φυτοπαθογόνων μυκήτων παράγουν τοξίνες που μπορεί να καταστρέψουν φυτικούς ιστούς
- ❑ **Οι τοξίνες αυτές συχνά κατηγοριοποιούνται σε αυτές που παρουσιάζουν εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή (host selective ή host specific) και σε αυτές που δεν παρουσιάζουν εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή (nonspecific)**
- ❑ Οι εξειδικευμένες ως προς τον ξενιστή τοξίνες παρουσιάζουν τοξικότητα μόνο στα φυτά ξενιστές του μύκητα που τις παράγει
- ❑ Αντίθετα η μη εξειδικευμένες τοξίνες μπορούν να επηρεάσουν πολλά φυτά ανεξάρτητα με το αν αυτά αποτελούν ξενιστή ή όχι του παθογόνου

Μυκοτοξίνες

- ❑ Ο Yoder (1980) κατηγοριοποίησε τις τοξίνες των φυτοπαθογόνων ως παράγοντες παθογένεσης ή τοξικότητας:
- **Παθογένεση:** η ικανότητα πρόκλησης ασθένειας (ποιοτικός όρος)
- **Τοξικότητα:** περιγράφει την ένταση της ασθένειας που προκαλείται (ποσοτικός όρος)
- ❑ Οι περισσότερες εξειδικευμένες τοξίνες θεωρούνται παράγοντες παθογένεσης τις οποίες παράγει ο μύκητας για να μπορέσει να εξαπλωθεί στους ιστούς και να προκαλέσει ασθένεια



Μυκοτοξίνες

- ❑ Οι γνωστές σήμερα τοξίνες με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή παράγονται από λιγότερους από 20 παθογόνους μύκητες
- ❑ Οι περισσότερες από αυτές είναι μικρού μοριακού βάρους δευτερογενείς μεταβολίτες
- ❑ Ανάμεσα στις γνωστές τοξίνες με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή, οι 7 προέρχονται από μύκητες του γένους *Alternaria* και 4 από μύκητες του γένους *Cochliobolus* που θεωρούνται συχνά ως σαπροφυτικά παθογόνα
 - Ωστόσο, δύο παθογόνα του σιταριού, τα *Pyrenophora tritici-repentis* και *Stagonospora nodorum*, παράγουν μια εξειδικευμένη ως προς τον ξενιστή πρωτεΐνη την ToxA, η οποία κωδικοποιείται από ορθόλογα γονίδια των 2 παθογόνων
 - Οι Friesen et al. (2006) έδειξαν ότι το ToxA γονίδιο προήλθε και εξεληχθηκε στο *S. nodorum* και μεταφέρθηκε πρόσφατα από το *S. nodorum* στο *P. tritici-repentis*

Μυκοτοξίνες

❑ Μυκοτοξίνες με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή

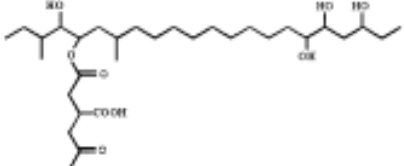
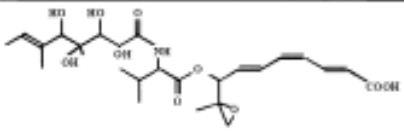
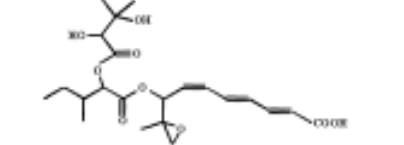
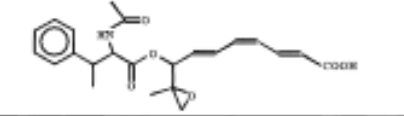
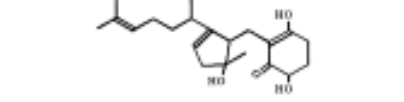
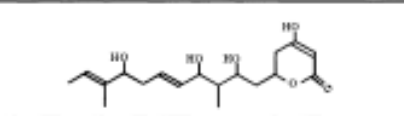
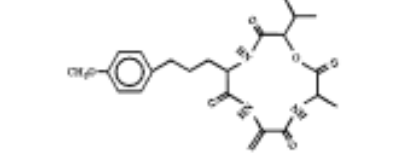
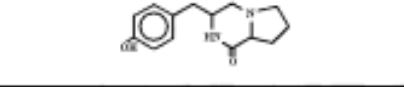
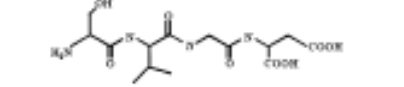
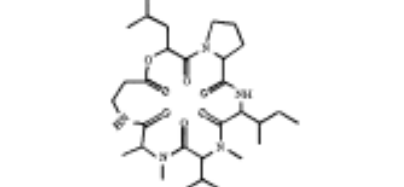
- ❑ Η βικτορίνη (victorin) είναι ένα κυκλικό πενταπεπτίδιο που παράγεται από τον παθογόνο μύκητα της βρώμης *Cochliobolus victoriae*
- ❑ Η βικτορίνη είναι τοξίνη με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή που απαιτείται για την παθογένεση καθώς μόνο οι ευαίσθητοι στη βικτορίνη γενότυποι της βρώμης είναι ευαίσθητοι στον μύκητα *C. victoriae*, ενώ η μεταχείριση με την τοξίνη μπορεί να αναπαράγει συμπτώματα της ασθένειας στα ευαίσθητα φυτά
- ❑ Η ευαισθησία της βρώμης στη βικτορίνη ελέγχεται από ένα κυρίαρχο αλληλόμορφο της περιοχής Vb
- ❑ Ο μηχανισμός δράσης της βικτορίνης παραμένει αδιευκρίνιστος με αντιφατικές αναφορές που προτείνουν ως στόχο της είτε τα μιτοχόνδρια είτε την κυτταροπλασματική μεμβράνη

Μυκοτοξίνες

❑ Μυκοτοξίνες με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή

❑ Παθότυποι του *Alternaria alternata*

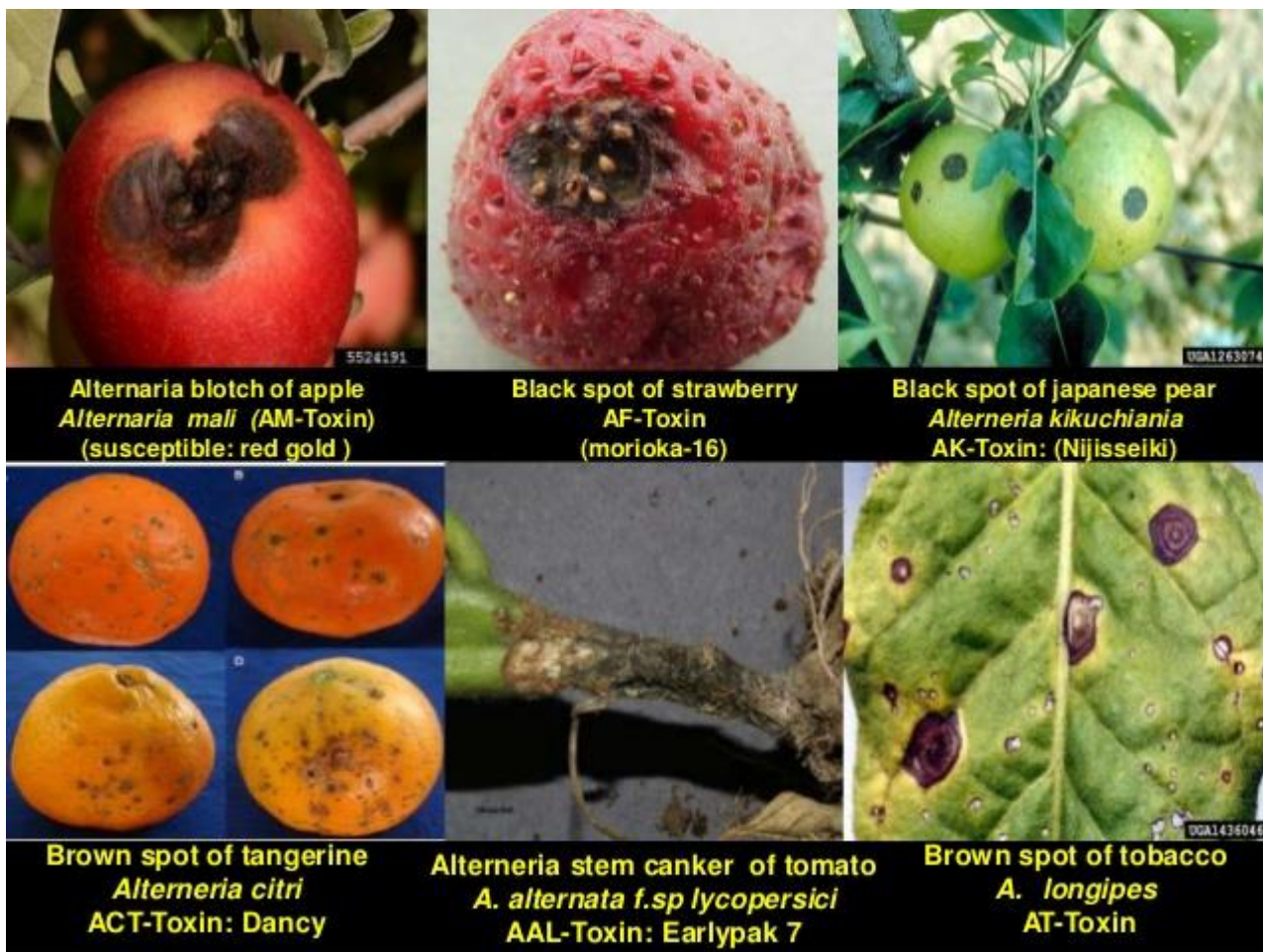
- Το γένος *Alternaria*, των Hyphomycetes περιλαμβάνει μύκητες σαπροφυτικούς σε οργανικά υποστρώματα και παρασιτικούς σε ζωντανούς ιστούς φυτών
- Επτά ασθένειες προκαλούνται από στελέχη του είδους *Alternaria alternata* στα οποία υπεύθυνες για την παθογένεση του μύκητα είναι τοξίνες με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή

<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>lycopersici</i> (tomato pathotype)	AAL-toxin (Bottini and Gilchrist, 1981)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>citri tangerine</i> (tangerine pathotype)	ACT-toxin (Kohmoto et al., 1993)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>fragariae</i> (strawberry pathotype)	AF-toxin (Nakatsuka et al., 1986)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>kikuchiana</i> (Japanese pear pathotype)	AK-toxin (Nakashima et al., 1985)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>citri tangerine</i> (tangerine pathotype)	ACTG-toxin (Kohmoto et al., 1993)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>citri jambhiri</i> (rough lemon pathotype)	ACR-toxin (Gardner et al., 1985)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>mali</i> (apple pathotype)	AM-toxin (Okuno et al., 1974)	
<i>Alternaria alternata</i> (spotted knapweed pathogen)	Maculosin (Stierle et al., 1988)	
<i>Alternaria alternata</i> (sunflower pathogen)	AS-toxin (Liakopoulou-Kyriakides et al., 1997)	
<i>Alternaria brassicae</i>	Destruxin B (Bains and Tewari, 1987)	

Μυκοτοξίνες

☐ Μυκοτοξίνες με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή

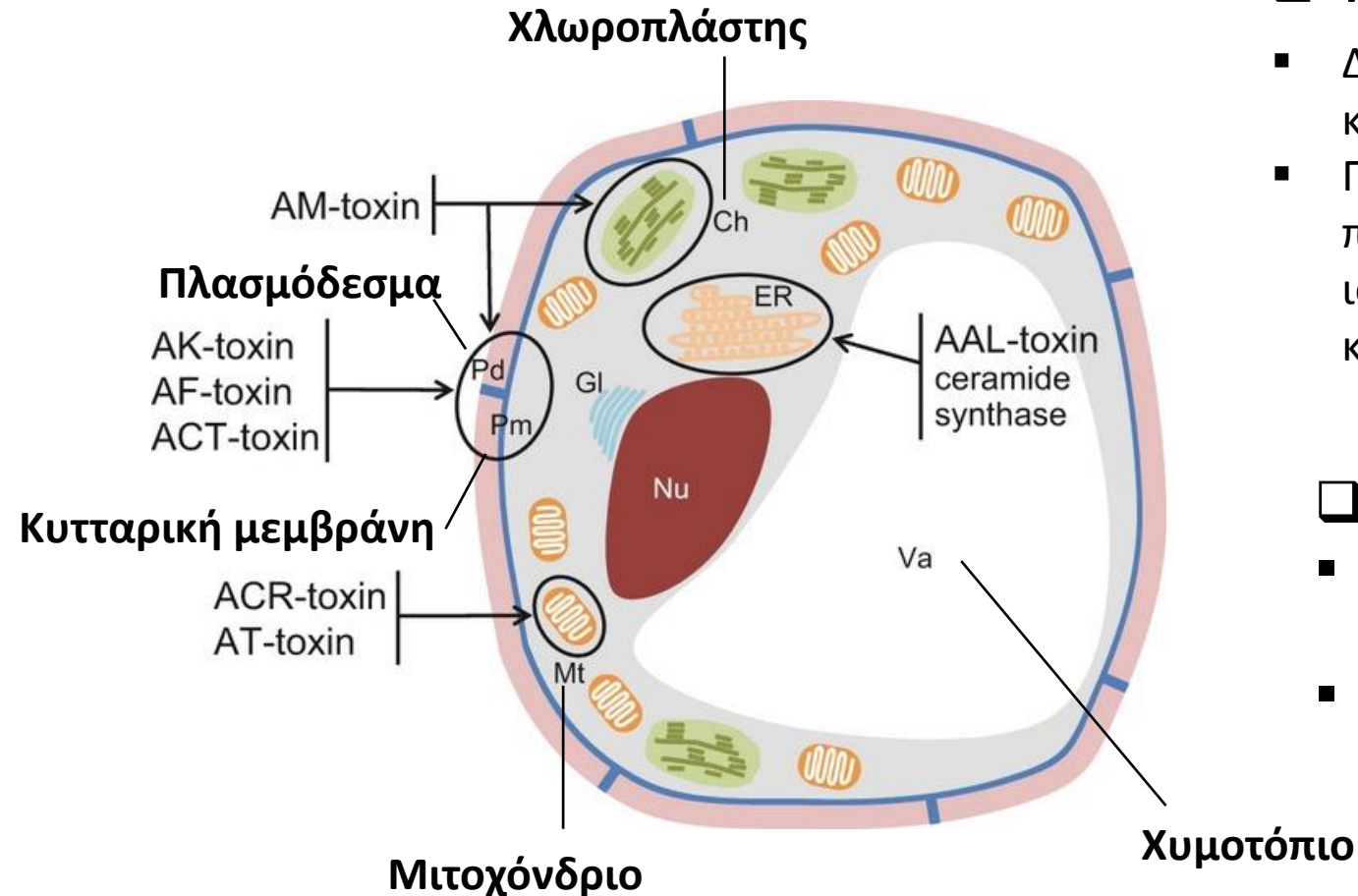
☐ Παθότυποι του *Alternaria alternata*



<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>lycopersici</i> (tomato pathotype)	AAL-toxin (Bottini and Gilchrist, 1981)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>citri tangerine</i> (tangerine pathotype)	ACT-toxin (Kohmoto <i>et al.</i> , 1993)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>fragariae</i> (strawberry pathotype)	AF-toxin (Nakatsuka <i>et al.</i> , 1986)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>kikuchiana</i> (Japanese pear pathotype)	AK-toxin (Nakashima <i>et al.</i> , 1985)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>citri tangerine</i> (tangerine pathotype)	ACTG-toxin (Kohmoto <i>et al.</i> , 1993)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>citri jambhiri</i> (rough lemon pathotype)	ACR-toxin (Gardner <i>et al.</i> , 1985)	
<i>Alternaria alternata</i> f.sp. <i>mali</i> (apple pathotype)	AM-toxin (Okuno <i>et al.</i> , 1974)	
<i>Alternaria alternata</i> (spotted knapweed pathogen)	Maculosin (Stierle <i>et al.</i> , 1988)	
<i>Alternaria alternata</i> (sunflower pathogen)	AS-toxin (Liakopoulou-Kyriakides <i>et al.</i> , 1997)	
<i>Alternaria brassicae</i>	Destruxin B (Bains and Tewari, 1987)	

Μυκοτοξίνες

- ❑ Σημεία στόχος των τοξινών με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή που παράγονται από το *Alternaria alternata*



- ❑ Τοξίνες AK, AF και ACT

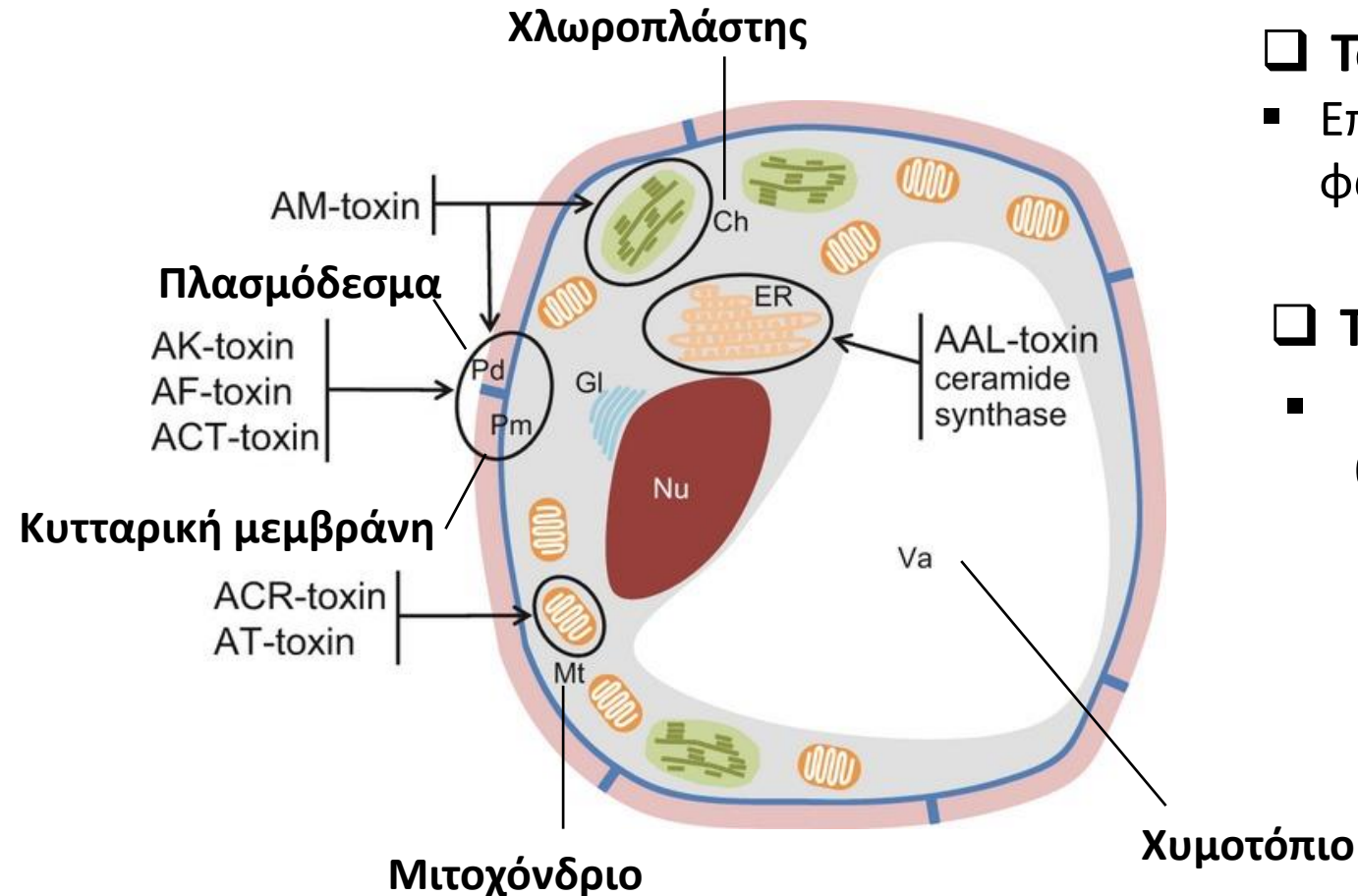
- Δρούν στην κυτταρική μεμβράνη των ευαίσθητων κυττάρων
- Προκαλούν ακαριαία (μέσα σε λίγα λεπτά μετά την παραγωγή της τοξίνης), σημαντική αύξηση στην απώλεια ιόντων K^+ , με γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ροής ιόντων και του χρόνου δράσης

- ❑ Τοξίνη AM

- Προκαλούν αλλοίωση της κυτταρικής μεμβράνης και απώλεια ηλεκτρολυτών
- Αποδιοργανωση των χλωροπλαστών – μείωση της χλωροφύλλης και παρεμπόδιση αφομοίωσης φωτοσυνθετικού CO_2

Μυκοτοξίνες

- ❑ Σημεία στόχος των τοξινών με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή που παράγονται από το *Alternaria alternata*



- ❑ **Τοξίνη-ACR**

- Επεμβαίνει στη μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση

- ❑ **Τοξίνη-AAL**

- Προκαλεί προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο - απόπτωση

Μυκοτοξίνες

❑ Μυκοτοξίνες χωρίς εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή

- ❑ Σε αντίθεση με τις εξειδικευμένες τοξίνες, οι μη εξειδικευμένες ως προς τον ξενιστή τοξίνες είναι βιολογικά ενεργές έναντι εύρους φάσματος φυτικών ειδών και δεν είναι οι μοναδικοί παράγοντες που καθορίζουν την παθογένεση και την εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή
- ❑ Συνεισφέρουν κυρίως στην τοξικότητα του παθογόνου που τις παράγαγε
- ❑ Μεγάλο εύρος ανάλογων τοξινών έχουν χαρακτηριστεί σε διάφορα είδη φυτοπαθογόνων μυκήτων Dothideomycete και δρουν σε διαφορετικές φυσιολογικές διεργασίες κοινές για τα φυτά όπως:
 - η παραγωγή ενέργειας (tentoxin: *Alternaria spp.*)
 - η βιοσύνθεση λιπιδίων (cyperin: *Ascochyta cypericola*)
 - ο πολυμερισμός της ακτίνης (cytochalasins: πολλά είδη μυκήτων)
 - η παραγωγή ROS (κερκοσπορίνες: *Cercospora spp.*)

Μυκοτοξίνες

Μυκοτοξίνες με εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή	Μυκοτοξίνες χωρίς εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή
Επιλεκτικά τοξικές σε ευαίσθητους ξενιστές του παθογόνου	Δεν παρουσιάζουν εξειδίκευση ως προς τον ξενιστή και μπορούν να επηρεάσουν τη φυσιολογία φυτών που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν προσβάλλονται από το παθογόνο
Καθοριστικοί παράγοντες ασθενειών	Δευτερογενείς παράγοντες ασθενειών
Προκαλούν όλα τα συμπτώματα της ασθένειας	Προκαλούν ορισμένα συμπτώματα της ασθένειας ή κανένα

Μυκοτοξίνες

□ Επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων

□ Έλλειψη αζώτου

- Οι μύκητες μπορούν και χρησιμοποιήσουν πληθώρα πηγών αζώτου, κυρίως χρησιμοποιούν αμμώνιο και γλουταμίνη έναντι άλλων πηγών όπως νιτρικά, νιτρώδη και πρωτεΐνες

□ Επίδραση pH

- Οι όξινες συνθήκες ευνοούν την παραγωγή αφλατοξινών, φουμονισινών και τριχοθηκινών, ενώ οι αλκαλικές συνθήκες την περιορίζουν

□ Πηγές άνθρακα

- Η φυτική αύξηση και η παραγωγή αφλατοξινών βελτιστοποιούνται σε μέσα που περιέχουν γλυκόζη, ριβόζη, ξυλόζη ή γλυκερόλη
- Η παραγωγή των τριχοθηκινών από τον *F. graminearum* υποστηρίζεται από διάφορες πηγές άνθρακα, ενώ φαίνεται να παρεμποδίζεται από υψηλές συγκεντρώσεις σακχάρων

Μυκοτοξίνες

❑ Επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων

❑ Επίδραση του περιβάλλοντος του ξενιστή

- Αφλατοξίνες, φουμονισίνες, και τριχοθηκίνες, παράγονται στους σπόρους των μολυσμένων δημητριακών και οι 3 στο καλαμπόκι, ενώ οι τριχοθηκίνες επίσης και σε σιτάρι και κριθάρι
- Η παραγωγή των μυκοτοξινών στο μικροπεριβάλλον έχει διάφορα επίπεδα πολυπλοκότητας όπως το στάδιο ανάπτυξης των σπόρων την στιγμή της προσβολής, το είδος των ιστών που αποικίζονται από το παθογόνο και η αντίδραση του ξενιστή στη μόλυνση
- Επιπλέον ο μύκητας προκαλεί αλλαγές στο μικροπεριβάλλον εντός των μολυσμένων σπόρων που επηρεάζουν τη μοριακή ρύθμιση της βιοσύνθεσης των μυκοτοξινών

Τοξίνες

□ ΠΩΣ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΟΥΜΕ ΤΙΣ ΤΟΞΙΝΕΣ;

- Ορισμένες τοξίνες έχουν σημαντικές πρακτικές εφαρμογές σε μεγάλο εύρος διαφορετικών πεδίων
 - Για παράδειγμα είναι γνωστό ότι κατεργασία με φορμαλδεΰδη προκαλεί απώλεια της τοξικότητας και της παθογένεσης (των εξωτοξινών) χωρίς να επηρεάζει της αντιγονικές ιδιότητες
 - Οι τροποποιημένες αυτές τοξίνες είναι γνωστές ως **τοξοειδή (toxoids)** και μπορούν να χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις ως **εμβόλια** προκειμένου να δημιουργήσουν ένα ισχυρό προστατευτικό ανοσοποιητικό σύστημα στον ξενιστή
 - Ωστόσο, τα εμβόλια των τοξοειδών είναι αποτελεσματικά μόνο για ένα μικρό αριθμό ασθενειών για τις οποίες οι τοξίνες παίζουν σημαντικό ρόλο για την εκδήλωση της ασθένειας

Τοξίνες

□ ΠΩΣ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΟΥΜΕ ΤΙΣ ΤΟΞΙΝΕΣ

- Από φαρμακευτικής/ιατρικής άποψης από το 1979 μικρές ποσότητες της τοξίνης μποτουλίνης έχουν χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε χιλιάδες ασθενών για την αντιμετώπιση μυικών δυσλειτουργιών όπως οι σπασμοί των βλεφάρων, ο στραβισμός, εστιακή δυστονία και σπασμωδικοί σπασμοί
- Η εισαγωγή χαμηλών συγκεντρώσεων της τοξίνης στους μύες μπλοκάρει μη αναστρέψιμα την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στις νευρομυικές συνάψεις και οδηγεί σε αποδυνάμωση των μυών
- Ορισμένες τοξίνες όπως αυτές που παράγονται από το βακτήριο *Bacillus thuringiensis* ορισμένα είδη κυανοβακτηρίων, καθώς και ορισμένες μικροβιακές φυτοτοξίνες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως πιθανά βιολογικά γεωργικά φάρμακα (π.χ. εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα) παρέχοντας ασφαλείς, αποτελεσματικές και οικονομικές εναλλακτικές των χημικών γεωργικών φαρμάκων

Τοξίνες

❑ ΠΩΣ ΜΠΟΡΟΥΜΕ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΟΥΜΕ ΤΙΣ ΤΟΞΙΝΕΣ

- ❑ Σε ερευνητικό επίπεδο, οι τοξίνες έχουν αποδειχθεί ως εργαλεία ανεκτίμητης αξίας για τη διερεύνηση της κυτταρικής φυσιολογίας
 - Οι τοξίνες που δρούν στο κυτοσόλιο έχουν χρησιμοποιηθεί ως διακυτταρικοί ιχνηλάτες της μεταβολικής δραστηριότητας όπως η σύνθεση των πρωτεΐνων και μονοπάτια σηματοδότησης ενώ οι οι τοξίνες που δρούν στις μεμβράνες παρέχουν τις ενώσεις για την επιλεκτική μεταβολή της δομής και της σύστασης των μεμβρανών
 - Οι τοξίνες θα μπορούσαν επίσης να αποτελέσουν συστήματα μεταφοράς φαρμάκων για ασθένειες όπως ο καρκίνος, όπου η εξειδικευμένη κυτταρική δράση είναι απαραίτητη