

## ΒΙΟΤΟΞΙΝΕΣ ΘΑΛΑΣΣΙΩΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.

### ΔΡΑΣΕΙΣ – ΧΡΗΣΕΙΣ.

Ιδιαίτερα σημαντική θέση μεταξύ των Θαλασσίων Φυσικών Προϊόντων κατέχουν εκείνα που εμφανίζουν τοξική δράση και είναι γνωστά με την γενική ονομασία "ΒΙΟΤΟΞΙΝΕΣ ΘΑΛΑΣΣΙΑΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ" (Marine Biotoxins).

Αυτά είναι προϊόντα φυσιολογικών βιοσυνθετικών λειτουργιών συγκεκριμένων οργανισμών. Έτσι, υπήρχαν, υπάρχουν και θα υπάρχουν στους οργανισμούς και στο περιβάλλον και εφ' όσον το οικοσύστημα βρίσκεται σε ισορροπία, η ύπαρξή τους θα μπορούσε να θεωρηθεί παράγοντας διατήρησης ή και αποκατάστασης αυτής της ισορροπίας και δεν θα έπρεπε να επηρεάζουν ή να διαταράσσουν την αρμονική συμβίωση των μελών του.

Υπάρχουν περιπτώσεις όμως, κατά τις οποίες η ισορροπία ανατρέπεται και η συγκέντρωση των τοξικών αυτών μορίων στον περιβάλλοντα χώρο αυξάνει σημαντικά. Σαν συνέπεια έχουμε την πρόκληση εντυπωσιακών πολλές φορές φαινομένων, άξιων γενικότερης επιστημονικής παρατήρησης και μελέτης.

Πολύ συχνά η επίδρασή τους φθάνει στους ανώτερους οργανισμούς ακόμη και στον ίδιο τον άνθρωπο προκαλώντας χαρακτηριστικές και πολλές φορές επικίνδυνες ακόμα και θανατηφόρες δηλητηριάσεις.

### Πληθυσμιακή Έξαρση Επικίνδυνων Μικροφυκών. (Harmful Algal Blooms HABs)

Τα τοξικά αυτά μόρια έχουν σαν αφετηρία μικροοργανισμούς που στην πλειοψηφία τους αποτελούν μέλη αυτού που ονομάζουμε φυτοπλαγκτόν.

Τα περισσότερα είδη αυτών των οργανισμών (δινωμαστιγωτά, μικροφύκη αλλά και βακτήρια ή κυανοφύκη), δεν είναι τοξικά και χρησιμεύουν σαν οργανισμοί παραγωγής ενέργειας στην τροφική αλυσίδα. Χωρίς αυτά δεν θα υπήρχε ζωή στον πλανήτη.



Ένας σχετικά μικρός αριθμός απ' αυτά όμως παράγει τοξίνες. Σε περιπτώσεις μάλιστα που οι φυσικές και χημικές συνθήκες είναι κατάλληλες, οι παραγωγοί οργανισμοί αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται ταχύτατα, με αποτέλεσμα να αυξάνει και η συγκέντρωση τοξινών στον περιβάλλοντα χώρο.

Σ' αυτές τις περιόδους, λόγω της πληθυσμιακής έξαρσης, το νερό χρωματίζεται κίτρινο, κόκκινο, καφέ, πράσινο, ανάλογα

με τις χρωστικές τους. (Κόκκινες, καφέ κ.α. παλίρροιες). Στην πιο εντυπωσιακή των περιπτώσεων κυρίαρχη χρωστική είναι η περιδινίνη, μια κόκκινη χρωστική με καροτενοειδή σκελετό. (red tides). Η πρώτη αναφορά σε παρόμοιο φαινόμενο ίσως είναι αυτή της Παλαιάς Διαθήκης, όπου ο ποταμός Νείλος βάφεται κόκκινος και τα ψάρια θανατώνονται. Ίσως και το όνομά της η Ερυθρά θάλασσα το απέκτησε από κάποιο τέτοιο συμβάν.

Επειδή πολλές φορές οι τοξικοί οργανισμοί δεν φέρουν χρωστικές, τουλάχιστον σε μεγάλη ποσότητα, δεν είναι απαραίτητος ο σχηματισμός εγχρώμων παλιρροιών (πλημμυρίδων), ενώ το αντίθετο είναι δυνατό να συμβεί με μη τοξικούς οργανισμούς. Για τον λόγο αυτό σαν γενικός όρος περιγραφής του φαινομένου χρησιμοποιείται πια ο διεθνής όρος: «**Harmful Algal Blooms HABs**».(Πληθυσμιακή έξαρση επικίνδυνων μικροφυκών).

Τέτοια περιστατικά, επιδρούν αρνητικά στο θαλάσσιο οικοσύστημα, στην αισθητική των ακτών, σε επαγγελματικές δραστηριότητες του ανθρώπου (τουρισμός οστρακοκαλλιέργειες, ιχθυοκαλλιέργειες) και επιφέρουν σημαντικές κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Επιδρούν όμως επίσης άμεσα ή έμμεσα και στην υγεία του ανθρώπου.



Η αύξηση του πλήθους των οργανισμών αυτών, που μπορεί να φθάσει αρκετά εκατομμύρια κύτταρα ανά λίτρο νερού έχει σαν αποτέλεσμα και την αύξηση της συνολικά παραγόμενης ποσότητας τοξινών των οποίων η συγκέντρωση στο νερό αυξάνει σημαντικά με αποτέλεσμα να προκαλείται ακόμη και μαζική θανάτωση ψαριών (ακτές Ιαπωνίας, Ισραήλ, Φλόριδας).

Όταν φαινόμενα τέτοια συμβαίνουν κοντά στην στεριά τότε σταγονίδια που παράγονται από ισχυρούς κυματισμούς φέρονται με τον αέρα προς το εσωτερικό και προκαλούν ανωμαλίες του αναπνευστικού συστήματος στους κατοίκους των περιοχών αυτών.

Είναι πολλοί οι παράγοντες που συντελούν σε τέτοιες πραγματικά τρομακτικές αυξήσεις του πληθυσμού βλαπτικών ειδών.

Το φως, η θερμοκρασία, τα θρεπτικά συστατικά στον περιβάλλοντα χώρο είναι κάποιοι απ' αυτούς.

Η διαταραγμένη από ανθρώπινες δραστηριότητες ισορροπία αυτών των παραγόντων συντείνει όπως δείχνουν στατιστικά στοιχεία στην αύξηση της συχνότητας εμφάνισης φαινομένων HABs.

Ο παράγοντας με τον κυρίαρχο ρόλο φαίνεται ότι είναι ο υπερβολικός εμπλουτισμός των υδάτων με θρεπτικά συστατικά. Το φαινόμενο δηλαδή του ευτροφισμού αποτελεί το εναρκτήριο βήμα σε αλυσιδωτές αλληλεπιδράσεις και συμπεριφορές των μελών του οικοσυστήματος που πολλές φορές οδηγούν σε αποτελέσματα με τεράστιες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις και προβλήματα στην δημόσια υγεία. Εκδηλώνεται κυρίως σε λίμνες και κλειστά συστήματα αλλά πολύ συχνά και ιδίως κατά τα τελευταία χρόνια και σε πολλές παράκτιες περιοχές. Οφείλεται κυρίως σε υπερβολικά μεγάλα ποσά θρεπτικών συστατικών, που εισάγονται στο οικοσύστημα σαν αποτέλεσμα ανθρώπινων ενεργειών και δραστηριοτήτων. Η εκροή αστικών, βιομηχανικών κ.α. αποβλήτων μέσα στον θαλάσσιο χώρο, η καύση υδρογονανθράκων για την παραγωγή ενέργειας, τα απορρίμματα ιχθυοτροφείων, αλλά κυρίως η υπερβολική χρήση αγροτικών λιπασμάτων, πλούσιων σε αζωτούχα και φωσφορούχα συστατικά είναι οι κυριότερες αιτίες εμφάνισης τέτοιων φαινομένων.

Τα κατά πολλούς τρόπους βλαπτικά και επικίνδυνα αυτά μόρια, που ο ίδιος ο άνθρωπος με τις δραστηριότητές του βοηθά να παραχθούν, ο ίδιος πάλι ο άνθρωπος κατορθώνει να θέσει στην υπηρεσία του χρησιμοποιώντας τα για την προάσπιση της υγείας του

### **Βιοτοξίνες - Γενικά**

Όταν μελετήθηκε η χημική δομή των τοξινών αυτών, διαπιστώθηκε ότι ήταν ίδια με την δομή τοξινών που είχαν απομονωθεί από διάφορα δίδυρα. Το ερέθισμα για την μελέτη τέτοιων τοξινών όπως φαίνεται ήταν οξέα ή και θανατηφόρα περιστατικά δηλητηριάσεων, που είχαν παρατηρηθεί από παλαιότερα λόγω κατανάλωσης διαφόρων οστράκων.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η πρωταρχική πηγή παραγωγής των τοξινών αυτών είναι μονοκύτταροι μαστιγοφόροι οργανισμοί δινομαστιγωτά ή ακόμα και κάποια βακτήρια συμβιωτικά με τους οργανισμούς αυτούς. Στα δίδυρα ή και σε άλλους οργανισμούς μεταφέρονται με την τροφική αλυσίδα. Κατά τις περιόδους μάλιστα ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού των, που οι οργανισμοί αυτοί βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση μέσα στο νερό, αυξάνει και η τοξικότητα των δίδυρων. Δεν είναι όμως μόνον αυτά που επηρεάζονται. Η τροφική αλυσίδα επιτρέπει την επίδρασή τους σε όλη την κλίμακα εξέλιξης και φαινόμενα προσβολής παρατηρούνται επίσης σε ανώτερους οργανισμούς



(ψάρια, πτηνά, φώκιες και θαλάσσιους ελέφαντες, φάλαινες) αλλά και στον άνθρωπο, στον οποίο προκαλούν διάφορα συμπτώματα ακόμη και θάνατο.

Περιοχές συχνής εμφάνισης τέτοιων περιστατικών είναι οι τροπικές αλλά τα τελευταία χρόνια το φαινόμενο εξαπλώνεται και σε πάρα πολλές άλλες περιοχές πιθανότατα λόγω αλλαγής κλιματολογικών και άλλων περιβαλλοντικών συνθηκών.

Οι Βιοτοξίνες προκάλεσαν λοιπόν και συνεχίζουν να προκαλούν το έντονο ενδιαφέρον του επιστημονικού κόσμου που ενασχολείται με το αντικείμενο.

Η πολυπλοκότητα και η πρωτοτυπία της χημικής τους δομής, η μεγάλη εξειδίκευση των βιολογικών τους δράσεων, οι κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις, που έχει σαν αποτέλεσμα η επίδρασή τους στα οικοσυστήματα, τους προσδίδει ιδιαίτερη σημασία.

Από το 1989 που έγινε το πρώτο διεθνές συνέδριο κάθε χρόνο εμφανίζεται ένα ή περισσότερα βιβλία και πρακτικά συνεδρίων με αντικείμενο τα τις βιοτοξίνες και τους οργανισμούς που τις παράγουν.

### **Κατάταξη Βιοτοξινών**

Η μέχρι σήμερα ερευνητική ενασχόληση έχει αποδώσει έναν τεράστιο όγκο αποτελεσμάτων και πληροφοριών αλλά και έναν μεγάλο αριθμό τοξικών μορίων. Η κατάταξή τους σε ομάδες βοηθά στην ταξινόμηση και χειρισμό των πληροφοριών και στην μελέτη των μορίων αυτών. Το κριτήριο που επικράτησε και χρησιμοποιείται είναι η δράση τους στον ανθρώπινο οργανισμό και τα συμπτώματα που προκαλούν, τα οποία συγκροτούν συγκεκριμένα σύνδρομα τροφικής δηλητηρίασης.

Έτσι διακρίνουμε 5 ομάδες, τις:

- 1: **P.S.P. (Paralytic Shellfish Poisons).....Τοξίνες Παραλυτικού Συνδρόμου**
- 2: **A.S.P. (Amnesic Shellfish Poisons) Τοξίνες Συνδρόμου Αμνησίας**
- 3: **D.S.P. (Diarrhetic Shellfish Poisons) Τοξίνες Διαρροϊκού Συνδρόμου**
- 4: **N.S.P. (Neurotoxic Shellfish Poisons)....Τοξίνες Νευρικού Συστήματος**
- 5: **CIGUATERA Poisons, Τοξίνες Συνδρόμου Σιγκουάτερας**

οι οποίες γενικά, χαρακτηρίζονται από το βασικό σύμπτωμα που προκαλούν και επίσης υποδηλώνουν και την πηγή των βιοτοξινών που επέδρασαν στον οργανισμό.

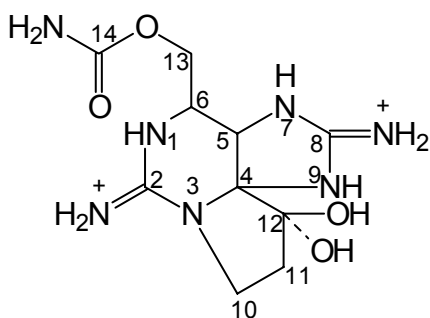
### 1.Τοξίνες Παραλυτικού Συνδρόμου

Οι δηλητηριάσεις από την κατανάλωση διαφόρων οστράκων ήταν η αιτία για να απομονωθούν και να μελετηθούν τα υπεύθυνα συστατικά.

Οι κυριότεροι εκπρόσωποι των είναι η **Σαξιτοξίνη** και η **Τετροδοτοξίνη**. Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί από πλήθος οργανισμών αλλά είναι πια διαπιστωμένο ότι παραγωγοί οργανισμοί δεν είναι τα οστρακόδερμα, αλλά μικροοργανισμοί, όπως βακτήρια ή δεινομαστιγωτά.

#### Σαξιτοξίνη

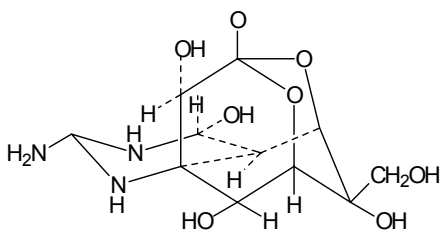
Η πραγματική πηγή παραγωγής της Σαξιτοξίνης είναι βακτήριο του γένους **Moraxella** που βρέθηκε και απομονώθηκε από δεινομαστιγωτά



Το δεινομαστιγωτό *Gonyalax catenella* φαίνεται να είναι το πλέον μελετημένο ως προς τις τοξίνες που περιέχει. Απ' αυτό απομονώθηκε κατ' αρχή μία τοξίνη υδατοδιαλυτή και σταθερή σε όξινα διαλύματα που ταυτίστηκε με την **Σαξιτοξίνη**, η οποία είχε προηγουμένα απομονωθεί από δίθυρα της Αλάσκας.

Η παραλαβή και ο καθαρισμός της στηρίχθηκαν στην ιδιότητά της να συνδέεται με ασθενώς όξινες ρητίνες (ιοντοανταλλακτική χρωματογραφία). Μέχρι πρόσφατα είχαν παραληφθεί 18 παρομοίου γενικού τύπου βιοτοξίνες.

#### Τετροδοτοξίνη



Αρχικά απομονώθηκε από είδη ψαριών της οικογένειας Tetraodontidae απ' όπου πήρε και τ' όνομά της. Είναι όμως ευρέως διαδεδομένη και συναντάται σε οργανισμούς και της στεριάς και της θάλασσας. Η ευρεία αυτή εξάπλωση και το γεγονός ότι η ποσότητα που ευρίσκεται στους οργανισμούς ποικίλει από άτομο σε άτομο και

εξαρτάται από την εποχή και την περιοχή, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πρωταρχικός οργανισμός παραγωγής είναι κάποιος μικροοργανισμός που λόγω συμβίωσης ή

τροφικής αλυσίδας κάνει δυνατή την ανεύρεση της τετροδοτοξίνης σε τόσο μεγάλο πλάτος. Πράγματι αρχικά σαν πρωταρχική πηγή θεωρήθηκαν διάφορα μικροφύκη, δινόμαστιγωτά αλλά τελικά διαπιστώθηκε ότι αυτή παράγεται από βακτήρια όπως τα είδη **Shewanella** κ.α.

Αυτά όπως αποδείχθηκε, παρουσιάζουν εξαιρετική σημαντικότητα λόγω της υψηλής εξειδίκευσης της δράσης τους επί των νευρικών συνάψεων, που την εκδηλώνουν με έναν ιδιαίτερο μηχανισμό. Έτσι έγιναν τα ίδια αντικείμενο εκτεταμένων μελετών και χρησιμοποιήθηκαν σαν εργαλεία στην διερεύνηση της λειτουργίας του νευρικού συστήματος, ανοίγοντας καινούργιους ορίζοντες στην νευροφυσιολογία και την νευροφαρμακολογία – ορίζοντες που ήταν άγνωστοι μέχρι την δεκαετία του '60.

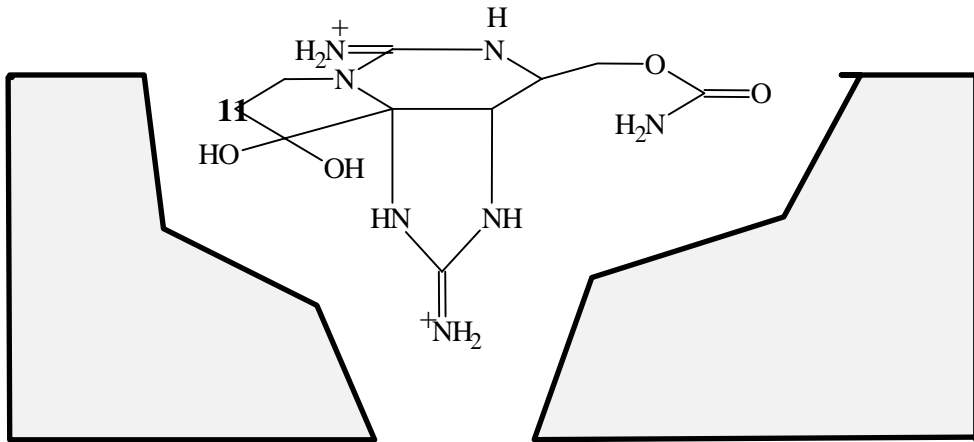
Η Σαξιτοξίνη, η Τετροδοτοξίνη και οι παρόμοιοι τύπου τοξίνες επιδρούν επί του κεντρικού νευρικού συστήματος προκαλώντας κατ' αρχήν σπασμούς και ανωμαλίες στην λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος.

Η δράση τους οφείλεται στον αποκλεισμό των διόδων των ιόντων  $\text{Na}^+$ , που ευρίσκονται στην επιφάνεια των νευρικών κυττάρων με αποτέλεσμα να μην μεταβιβάζεται το ερέθισμα αφού δεν μπορεί να δημιουργηθεί η απαραίτητη διαφορά δυναμικού στις νευρικές συνάψεις.

Μ' αυτήν την έννοια μοιάζουν στον μηχανισμό δράσης με τα τοπικά αναισθητικά (κοκκαΐνη, προκαΐνη) αλλά εμφανίζονται κατά πολύ δραστικότερες απ' αυτά. Η Σαξιτοξίνη είναι περίπου 160.000 φορές δραστικότερη από την κοκκαΐνη. Επίσης η Σαξιτοξίνη και η Τετροδοτοξίνη εμφανίζουν πολύ μεγαλύτερη εξειδίκευση στην δράση. Αποκλείουν μόνον τις διόδους των ιόντων  $\text{Na}^+$  χωρίς να επιδρούν σε εκείνες του  $\text{K}^+$ , όπως κάνουν τα τοπικά αναισθητικά. Γι' αυτό ονομάστηκαν και Νατροτοξίνες.

Για τον μηχανισμό της δράσης τους έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες.

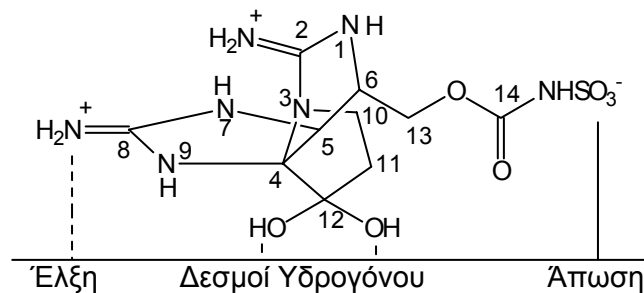
Κατ' αρχήν από τον Hillel προτάθηκε μοντέλο σύμφωνα με το οποίο το μόριο της τοξίνης λειτουργεί σαν βύσμα επί των διόδων των ιόντων  $\text{Na}^+$  στις επιφάνειες των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων και έτσι παρεμποδίζει την δημιουργία δραστικής διαφοράς δυναμικού για την μετάδοση του ερεθίσματος.



Υποθετικό μοντέλο Hiller. (Δράση σαν βύσμα στις διόδους των ιόντων Na<sup>+</sup>).

Η πρόσθεση όμως ογκωδών υποκαταστατών στην θέση 11 δεν έχει σημαντική επίδραση στην τοξικότητα, ενώ πρακτικά θα έπρεπε να εμποδίζει την είσοδο του μορίου στις διόδους. Έτσι φαίνεται ότι συμβαίνει μία σχεδόν μηδαμινή είσοδο του μορίου στις διόδους Na<sup>+</sup> ή ότι αυτό δρα κυρίως στην επιφάνεια των μεμβρανών όπου συνδέεται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των HO- της θέσης 12 και διαφόρων ριζών των μεμβρανών και με σύνδεση των θετικών φορτίων των γουανιδινικών ριζών με θέσεις αρνητικών φορτίων στην επιφάνεια των μεμβρανών.

Η σύνδεση αυτή μπορεί να παρασταθεί ως εξής:



Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο δεν παίζει κανέναν ρόλο ο όγκος του οποιουδήποτε υποκαταστάτη, αλλά η φυσικοχημική του συμπεριφορά. Έτσι εξηγείται η μείωση της δραστηριότητας σε πολλές περιπτώσεις τοξινών με θειική ρίζα στο μόριό τους, γιατί η θειική ρίζα με το αρνητικό της φορτίο μπορεί να ασκεί απωστικές δυνάμεις μεταξύ του μορίου της τοξίνης και των αρνητικά φορτισμένων ριζών των μεμβρανών, με αποτέλεσμα η σύνδεσή τους να μην είναι τόσο ισχυρή.

Η Σαξιτοξίνη και η Τετροδοτοξίνη μπορεί να μην βρίσκουν θεραπευτική εφαρμογή μιας και είναι πολύ τοξικές, χρησιμοποιήθηκαν όμως, λόγω της υψηλής εξειδίκευσης που παρουσιάζουν, για την μελέτη της φυσιολογίας του νευρικού συστήματος.

Παρά τα κοινά χημικά χαρακτηριστικά και την ομοιότητα στην δράση, τα δύο αυτά μόρια παρουσιάζουν και πολλές διαφορές, οι οποίες τα καθιστούν ακόμη πιο σημαντικά στον ρόλο τους σαν εργαλεία για την διερεύνηση της λειτουργίας των νευρικών συνάψεων και την ανίχνευση και τον εντοπισμό ειδικών λειτουργικών ομάδων και ριζών στις μεμβράνες των νευρώνων.

## **2. Τοξίνες Συνδρόμου Αμνησίας**

### **Δομοϊκό οξύ**

Το συστατικό αυτό ήταν γνωστό από παλαιότερα όταν είχε απομονωθεί μαζί με το καϊνικό οξύ από ροδοφύκη της οικογένειας Rodomelaceae. (*Digenea simplex*). Βρέθηκε και σε διάτομα του γένους *Pseudonitzia*. Από τα συμπτώματα το κυριότερο είναι αυτό της **αμνησίας** και γι' αυτό κατατάσσεται σε μια ιδιαίτερη ομάδα τοξινών, των **ASP (Amnesic Shellfish Poison)**. Προκαλεί βλάβες σε γλουταμικούς υποδοχείς του εγκεφάλου. Μαζική δηλητηρίαση με Δομοϊκό οξύ από κατανάλωση δίθυρων εκδηλώθηκε για πρώτη φορά στον Καναδά το 1987 με 3 θανατηφόρα περιστατικά και μεγάλο αριθμό νοσηλείων. Από τότε σχεδόν κάθε χρόνο και στην ίδια περιοχή εμφανίζεται πληθυσμιακή έξαρση του ίδιου μικροφύκου, με αποτέλεσμα να λαμβάνονται συγκεκριμένα μέτρα για την προστασία των οστρακο-, ιχθυοκαλλιεργειών και της δημόσιας υγείας.

## **3.Βιοτοξίνες Διαρροϊκού Συνδρόμου**

Κατά την κατανάλωση διαφόρων οστράκων παρατηρήθηκαν συχνά φαινόμενα δηλητηριάσεων με συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως διάρροια, ναυτία, έμετοι και πόνοι στην κοιλιακή χώρα.

Όπως διαπιστώθηκε αιτία ήταν συστατικά που είχαν την αρχική τους προέλευση σε δινομαστιγωτά με τα οποία είχαν τραφεί τα όστρακα.

Κατανάλωση ακόμη και 5 μολυσμένων οστράκων είναι αρκετή για να εμφανισθεί το σύνδρομο αυτό.

Οι δηλητηριάσεις αυτού του είδους αποτελούν σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας αλλά και οικονομικό στην βιομηχανία παραγωγής οστράκων ιδίως στις χώρες που γίνονται οστρακοκαλλιέργειες και υπάρχει μεγάλη κατανάλωση οστράκων, όπως η



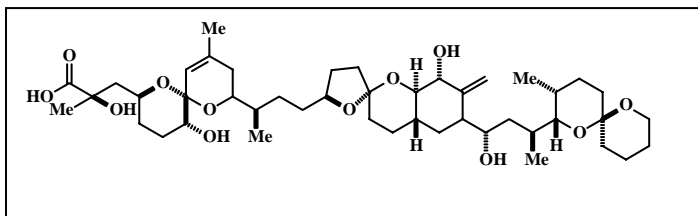
Ιαπωνία, οι ΗΠΑ, η Ισπανία (αναφέρονται 5.000 περιστατικών μόνον κατά το 1981), η Ολλανδία και οι χώρες της Βορειοδυτικής Ευρώπης.

Τα συστατικά που ενέχονται στις δηλητηριάσεις αυτές είναι του τύπου των όξινων τοξινών (**Οκαδαϊκό οξύ**) και των ουδέτερων τοξινών (**Πεκτενοτοξίνη**).

### Οκαδαϊκό οξύ

Το **οκαδαϊκό οξύ** και τα παράγωγά του ήταν τα υπεύθυνα συστατικά για τις

περισσότερες δηλητηριάσεις του είδους αυτού.



Ο μεταβολίτης αυτός απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον σπόγγο *Halichondria okadae*, απ' όπου πήρε και τ' όνομά του, και κατόπιν εντοπίστηκε και στα δινομαστιγωτά *Prorocentrum* και *Dinophysis*.

Σαν τοξίνη απομονώθηκε από το πεπτικό σύστημα μυδιών. Με φασματοσκοπικές μελέτες ταυτίστηκε με το 35-μεθυλ-παράγωγο του Οκαδαϊκού οξέος.

Μετά από εκτεταμένες μελέτες και πολλές υποθέσεις για τον μηχανισμό της δράσης του, διαπιστώθηκε ότι το Οκαδαϊκό οξύ δρά σαν παρεμποδιστής σε δύο από τις τέσσερις κατά Cohen βασικές ομάδες πρωτεϊνικών φωσφατάσων των θηλαστικών, την **1** και την **2A**, που αποφωσφορυλιώνουν την σερίνη και την θρεονίνη. Οι άλλες δύο, η **2B** και η **2C**, δεν επηρεάζονται από το Οκαδαϊκό οξύ. Πιο δραστικό εμφανίζεται στις PP2A φωσφατάσες (C: 30  $\mu$ M), και ακολουθούν κατά σειρά αύξουσας απαιτούμενης συγκέντρωσης οι PP1 και οι PP2B, ενώ εμφανίζεται τελείως αδρανές στην ομάδα των PP2C φωσφατάσων.

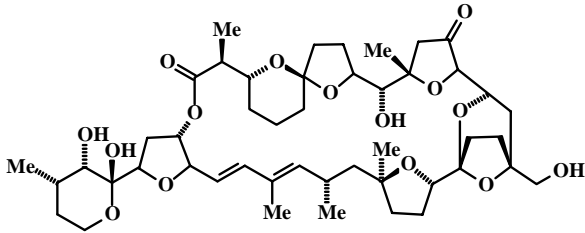
Δεν επιδρά επίσης στις όξινες και αλκαλικές φωσφατάσες, και τις φωσφατάσες της τυροσίνης ή τις τριφωσφατάσες της ινοσιτόλης. Αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία για την μελέτη της λειτουργίας τους.

Το Οκαδαϊκό οξύ και η Δινοφουιστοξίνη εμφανίζονται και σαν παράγοντες καρκινογένεσης με μηχανισμό διαφορετικό εκείνου των φορβολεστέρων. Φαίνεται ότι ενώ οι φορβολεστέρες ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση C, οι μεταβολίτες αυτοί παρεμποδίζουν την αποφωσφορυλίωση των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα και στις δύο περιπτώσεις να προκαλείται αύξηση των φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών, οι οποίες ενέχονται στους μηχανισμούς καρκινογένεσης.

Σε απομονωμένα καρκινικά κύτταρα των σειρών P388 και L1210 εμφάνισε κυττοτοξικότητα σε συγκεντρώσεις  $1,7 \times 10^{-3}$  και  $1,7 \times 10^{-2}$   $\mu$ g/ml αντίστοιχα.

## Πεκτενοτοξίνη

Η βιοτοξίνη αυτή απομονώθηκε από τον πεπτικό σωλήνα του *Patinorpecten yessoensis* από την ΒΑ Ιαπωνία και με κρυσταλλογραφία διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για



μία πολυαιθερική λακτόνη. Έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα 4 ομόλογες Πεκτενοτοξίνες, που διαφέρουν μεταξύ τους στον βαθμό οξειδωσης του ίδιου ατόμου C-(43)- που εμφανίζεται σαν CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CHO και COOH.

Ιστοπαθολογικές μελέτες έδειξαν ότι το ομόλογο της αλκοόλης είναι υπατοτοξικό και προκαλεί ταχεία νέκρωση του υπατικού ιστού. Η δράση της είναι όμοια με εκείνη της Φαλοϊδίνης.

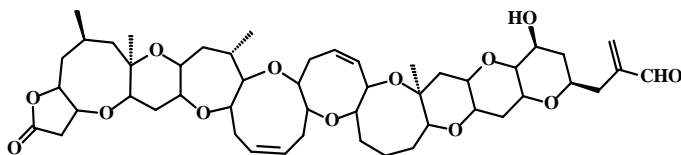
Η γιεσσοτοξίνη είναι ένας πολυαιθέρας του τύπου της Μπρεβετοξίνης με παρόμοια δράση. Αν και απομονώθηκε από όστρακα, ο οργανισμός που την παράγει θα πρέπει να είναι κάποιο μικροφύκος το οποίο δεν έχει γίνει ακόμη γνωστό.

## 4.Βιοτοξίνες Νευρικού Συστήματος

Το δινομαστιγωτό *Gymnodinium breve* είναι ένας από τους οργανισμούς που σε κατάλληλες συνθήκες αυξάνει σημαντικά τον πληθυσμό του. Είναι ο κατά κύριο λόγο μικροοργανισμός στον οποίο οφείλεται το φαινόμενο των κόκκινων παλιρροιών (red tides).

Σε τέτοια περιστατικά που παρατηρήθηκαν κατά μήκος των ακτών της Florida συνέβη μαζικός θάνατος εκατοντάδων τόνων ψαριών ακόμη και κατά την διάρκεια μιας και μόνης ημέρας. Παράλληλα είναι πιθανόν να εμφανισθούν και συμπτώματα ερεθισμών των ματιών ή των ανωτέρων αναπνευστικών οδών των κατοίκων των παρακτίων περιοχών.

Τα φαινόμενα ερμηνεύθηκαν όταν από τον ίδιο οργανισμό απομονώθηκε το 1981 ένας υψηλού βαθμού οξυγονωμένος μεταβολίτης, η **Μπρεβετοξίνη Β**, που ήταν ο πρώτος του είδους των μεταβολιτών με πολλούς αιθερικούς δεσμούς στο μόριό τους από



τα δινομαστιγωτά. Αυτή και η **Μπρεβετοξίνη Α** είναι ισχυροί ιχθυοτοξικοί παράγοντες με την Α να εμφανίζει δράση

ακόμη και στην συγκέντρωση των 3 ppb.

Η δυσκολία στην ανίχνευση της Μπρεβετοξίνης οδήγησε τους επιστήμονες να επινοήσουν μια ραδιοανοσοβιολογική μέθοδο, κατά την οποία πρόδρομες ραδιοσημασμένες με τρίτιο ουσίες δίδονται σαν τροφή σε καλλιέργειες του *G. breve*. Η ραδιοσημασμένη Μπρεβετοξίνη συνδέεται χημικά με την πρωτεΐνη Μποβίνη του ορού με αποτέλεσμα το παραγόμενο αντιγόνο να επιτρέπει την ανίχνευση της Μπρεβετοξίνης.

## 5. Βιοτοξίνες Συνδρόμου Σιγκουάτερας

Όταν οι Ισπανοί “κατακτητές” του 14ου αιώνα στην Καρραϊβική κατανάλωσαν σαν τροφή το μαλάκιο, *Turbo rica*, (“*cigua*” στα Ισπανικά), εμφάνισαν συμπτώματα δηλητηρίασης, που ονομάστηκε “**Σιγκουάτερα**”.

Το φαινόμενο της δηλητηρίασης “Σιγκουάτερα”, είναι αρκετά συχνό στις τροπικές περιοχές και οφείλεται στην επίδραση τοξικών συστατικών που μεταφέρονται κύρια με την τροφική αλυσίδα.

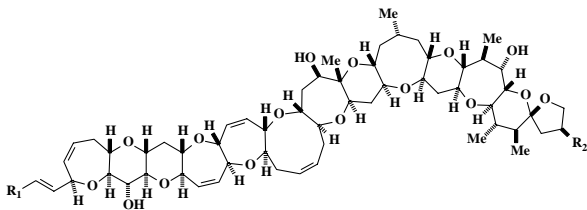
Ο οργανισμός που ενοχοποιείται για την παραγωγή τέτοιων συστατικών, είναι ένα βενθικό φωτοσυνθετικό μαστιγοφόρο, το *Gambierdiscus toxicus*. Εκτός αυτού όμως και άλλοι μικροοργανισμοί σε μικρότερο ποσοστό συνεισφέρουν στην τελική μορφή και σύσταση του τοξικού αυτού μίγματος.

Τα κλινικά συμπτώματα ποικίλουν κατά πολύ. Κατ’ αρχήν εμφανίζεται διατάραξη του νευρικού συστήματος με κυριότερο χαρακτηριστικό την αναστροφή της αίσθησης του θερμού και του ψυχρού. (“Αίσθηση ξηρού πάγου”). Σε πολλές περιπτώσεις εμφανίζονται ερεθισμοί, πόνοι αρθρώσεων, πλήρης κατάπτωση, κυάνωση κ.α. Από το γαστρεντερικό σύστημα εμφανίζονται ναυτία, έμετοι και διάρροια, ενώ σε διάφορες περιπτώσεις αναφέρονται συμπτώματα και από το καρδιαγγειακό σύστημα όπως βραδυκαρδία, υπόταση, κυάνωση ή σπάνια ταχυκαρδία και αρρυθμίες.

Τα συστατικά αυτά μπορούν να καταταχθούν ανάλογα με την χημική τους δομή σε δύο κύριες ομάδες των οποίων εκπρόσωποι είναι η **Σιγκουατοξίνη** και η **Μαϊτοτοξίνη**.

### Σιγκουατοξίνη

Η Σιγκουατοξίνη θεωρείται σαν η κύρια αιτία για τα περιστατικά δηλητηριάσεων που έχουν αναφερθεί έως σήμερα.



Ciguatoxin:  $R_1 = -CH(OH)-CH_2OH$ ,  $R_2 = OH$

Είναι ένα σταθερό σε υψηλές θερμοκρασίες και λιποδιαλυτό συστατικό, που απομονώθηκε για πρώτη φορά σε

καθαρή μορφή και χαρακτηρίστηκε σαν πολυαιθερικό παράγωγο από τον Scheuer το 1980 ενώ η δομή της αποδόθηκε πλήρως το 1989 από τον Yasumoto, που την απομόνωσε από το *Gymnothorax javanicus* (χέλι των νερών της Πολυνησίας). Εμφανίζεται σαν μια ισχυρότατη τοξίνη με LD<sub>50</sub> 0,45μg χορηγούμενη ενδοπεριτοναϊκώς σε ποντίκια. Από τότε έχουν βρεθεί πολλά ανάλογα της Σιγκουατοξίνης σε διάφορα ψάρια αλλά και σε μαστιγοφόρους θαλάσσιους οργανισμούς.

Άξιο παρατήρησης είναι το γεγονός ότι όσο πιά ψηλά στην εξελικτική κλίμακα βρίσκεται ο παραγωγός οργανισμός τόσο πιά πολικό (πιά οξυγονωμένο) είναι το ανάλογο που απομονώνεται. Η Σιγκουατοξίνη για παράδειγμα που βρέθηκε στο *G. javanicus* είναι το πιο πολικό μέλος της σειράς και δεν συναντάται καθόλου στα μαστιγοφόρα. Είναι προφανές ότι τα αρχικά μόρια όσο προχωρούν σε ανώτερους οργανισμούς με την τροφική αλυσίδα υφίστανται οξειδώσεις από διάφορα ένζυμα. Με τον βαθμό οξειδωσης όμως συνήθως αυξάνεται και η τοξικότητα. Είναι αξιοσημείωτο ότι η Σιγκουατοξίνη είναι 11 φορές πιο τοξική από την πρόδρομή της CTX-4B, η οποία φέρει 3 -OH λιγώτερα.

### **Μαϊτοτοξίνη**

Η Μαϊτοτοξίνη τράβηξε την προσοχή των ερευνητών για τρεις κυρίως λόγους: 1) Είναι το μεγαλύτερο μόριο που έχει απομονωθεί από φυσική πηγή με μη πρωτεϊνική φύση ή φύση βιοπολυμερούς. Το μετά Na άλας του παρουσιάζει MB ίσον με 3422 Da.

2) Όπως διαπιστώθηκε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της μεγάλης ποικιλίας συμπτωμάτων κατά τις δηλητηριάσεις του τύπου της Σιγκουάτερα.

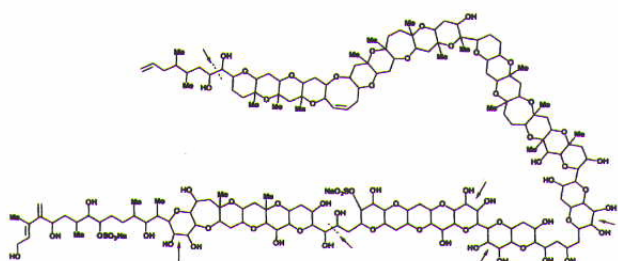
3) Εμφανίζει εξαιρετικά ισχυρή δράση. Η μέση θανατηφόρος δόση για ποντίκια, που είναι

περίπου 50ng/kg οδηγεί στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για την πιο ισχυρή μη πρωτεϊνικής φύσης τοξίνη που έχει ποτέ απομονωθεί από φυσική πηγή.

Δρα επί των διαύλων Ca<sup>2+</sup> των νευρικών συνάψεων, αυξάνοντας την διαπερατότητά

τους στα συγκεκριμένα ιόντα.

Εκτεταμένες φασματοσκοπικές μελέτες και πειράματα αποικοδόμησης βοήθησαν στην μελέτη της δομής της Μαϊτοτοξίνης, που όπως φαίνεται είναι ένα υδατοδιαλυτό



πολυαιθερικό μόριο, με Μοριακό τύπο:  $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$ , που φέρει 142 άτομα C σε αλυσίδα, 32 αιθερικούς δεσμούς, 28  $HO^-$  και 2 εστερικούς δεσμούς με θειικό οξύ.

Η **Γκαμπιερόλη** και τα Γκαμπιερικά οξέα αποτελούν συστατικά του *G. toxicus* και συμμετέχουν και αυτά στην εμφάνιση των συμπτωμάτων.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η Χημεία, η Βιολογία, η Ιατρική και πολλοί άλλοι πιο εξειδικευμένοι κλάδοι των επιστημών αυτών, εμπλέκονται και συνεργάζονται στην μελέτη των παραγωγών οργανισμών, την απομόνωση και τον χημικό προσδιορισμό των τοξικών μορίων την βιολογική τους δράση και την μελέτη της σχέσης δομής και δράσης. Η γνώση και κατανόηση όλων των ανωτέρω ανοίγει προοπτικές για την πρόληψη επιβλαβών επιπτώσεων στο οικοσύστημα, στην οικονομία ακόμη και στην δημόσια υγεία και δίνει την δυνατότητα στον σχεδιασμό κατάλληλων μεθόδων ανίχνευσης και προσδιορισμού των τοξινών όπως επίσης και θεραπευτικών αγωγών σε περιπτώσεις δηλητηριάσεως. Επί πλέον η μελέτη της δράσης αυτών αλλά και τροποποιημένων δομικά παραγώγων τους επιτρέπει τον σχεδιασμό καινούργιων θεραπευτικών μέσων κατά διαφόρων ασθενειών αλλά και την χρήση τους σαν ειδικά εργαλεία για την μελέτη και κατανόηση διαφόρων φυσιολογικών λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού.

Παρ' όλα αυτά

- Οι παράγοντες που οδηγούν στην έναρξη και εγκατάσταση φαινομένων σαν τις πληθυσμιακές εξάρσεις επικίνδυνων μικροφυκών δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένοι
- Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και της οξύτητας των φαινομένων, αν και προτείνονται λόγοι και αιτίες, δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.
- Η μελέτη του μηχανισμού δράσης των τοξινών, παρά τα μέχρι τώρα εντυπωσιακά αποτελέσματα, φαίνεται ότι δεν έχει ολοκληρωθεί.

### **ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΕΣ**

- Προσδιορισμός των φυσικών, χημικών και βιολογικών παραγόντων που προκαλούν την εμφάνιση τέτοιων φαινομένων.
- Βελτίωση των μεθόδων άμεσης αναγνώρισης των υπεύθυνων οργανισμών.
- Καταγραφή φαινομένων HABs και συσχετισμός με την εμφάνιση συμπτωμάτων.
- Ανάπτυξη μεθόδων ανίχνευσης στις τροφές .
- Διερεύνηση του μηχανισμού δράσης των τοξινών – Ανάπτυξη αντιδότην – Θεραπεία.
- Ειδική εκπαίδευση των αρμοδίων φορέων υγείας.