

**MIKOTOXINOK, MIKOTOXINOGÉN GOMBÁK,
MICETIZMUSOK**

**VARGA JÁNOS, SZIGETI GYÖNGYI, BARANYI NIKOLETT,
SZEKERES ANDRÁS ÉS KOCSUBÉ SÁNDOR**

SZEGED, 2014

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés
2. A másodlagos metabolitok termelésének molekuláris alapjai
3. Másodlagos metabolitok részletes tárgyalása
 - 3.1. Poliketidek
 - 3.1.1. Diketidek
 - 3.1.2. Triketidek
 - 3.1.3. Tetraketidek
 - 3.1.4. Pentaketidek
 - 3.1.5. Hexaketidek
 - 3.1.6. Heptaketidek
 - 3.1.7. Oktaketidek
 - 3.1.8. Nonaketidek
 - 3.1.9. Dekaketidek
 - 3.2. Aminosav-származékok és nemriboszómális peptidek
 - 3.3. Terpének és szteroidok
 - 3.4. Hibrid másodlagos metabolitok
 - 3.5. Nem acetátból származtatható másodlagos metabolitok
 - 3.6. Zsírsavakból származtatható másodlagos metabolitok
 - 3.7. A Szent-Györgyi-Krebs-ciklus intermedierjeiből származtatható másodlagos metabolitok
 - 3.8. Protein toxinok
 - 3.9. Egyéb, be nem sorolt másodlagos metabolitok
 - 3.10. Egyéb másodlagos metabolitok
4. Mikotoxinok élelmezésegészségügyi határértékei
5. Mikotoxinok kimutatási módszerei
 - 5.1. Analitikai módszerek
 - 5.2. Mikotoxintermelő gombák molekuláris kimutatási módszerei
6. Módszerek élelmiszerek és takarmányok mikotoxin szennyezettségének csökkentésére
 - 6.1. Védekezés a preharvest gombakártevők ellen
 - 6.2. Védekezés a postharvest penészekkel szemben
 - 6.3. Mikotoxin mentesítés
 - 6.4. A mikotoxinok mérgező hatásainak megakadályozása
 - 6.5. Atoxinogén gombák alkalmazása az élelmiszer- és gyógyszeriparban
7. Gombamérgezések (micetizmusok)
8. Felhasznált és ajánlott irodalom

1. BEVEZETÉS

Általános bevezetés

A gombák többféle módon károsíthatják az embert és az állatokat (1. táblázat). Egyes mikroszkopikus gombák mint kórokozók megbetegíthetik az emberi illetve állati szervezetet, ezeket a betegségeket mikózisoknak nevezzük. Számos gomba spórája allergiás reakciókat is kiválthat. A gombamérgezéseket azonban nem az élő gombasejtek, hanem az általuk termelt toxinok okozzák. A mérgezéseknek két típusa van: az egyik a micetizmus, amelyet a táplálékként elfogyasztott gombákban lévő toxin okoz. A másik típus a mikotoxikózis, amelyért az étel- és ital-alapanyagokban elszaporodott mikroszkopikus penészgombák táplálékba kerülő mérgei felelősek. Az utóbbi két mérgeztípust kiváltó metabolitokkal foglalkozunk ezen jegyzetben.

1. táblázat. A gombák által kiváltott emberi/állati megbetegedések

Allergiás reakciók (pl. hiperszenzitivitás, asztma, ABPA)
Mikózisok
Szuperficiális (pl. fekete piedra, <i>Piedraia hortae</i>)
Kután (pl. dermatomikózisok, <i>Trichophyton</i> , <i>Microsporum</i> sp.)
Szubkután (pl. sporotrichózis, <i>Sporothrix schenckii</i>)
Szisztémás mikózisok (pl. histoplazmózis, <i>Histoplasma capsulatum</i>)
Opportunista mikózisok (pl. aspergillosis, <i>Aspergillus fumigatus</i>)
Mikotoxikózisok (mikotoxinok)
Micetizmusok (gombamérgezések)

Mikotoxinok

A mikotoxinok a fonalasgombák általában másodlagos anyagcseretermékei, melyek az embert és/vagy az állatokat valamilyen módon károsítják. Általában nem sorolják ide a "kalaposgombák" toxinjait, a gombák által termelt antibiotikumokat és a növénykárosító toxinokat (fitotoxinok). A mikotoxikózisok szempontjából elsősorban a penészgombák jelentősek (főleg az Ascomycota törzs tagjai, pl. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Alternaria*, *Stachybotrys*, *Claviceps* fajok). Egyes járomspórás gombákban is észleltek mikotoxinnak illetve fitotoxinnak tekintett másodlagos metabolitokat, pl. *Rhizopus* fajokban rhizoxint és rhizonint, azonban ezeket a velük endoszimbiozisan élő *Burkholderia* fajok állítják elő. A toxintermelő gombák közül azokat, amelyek szaporodásukhoz magasabb nedvességtartalmat (20% fölött) és nagy vízátlépítési közegre igényelnek szántóföldi penészeknek, azokat pedig, amelyek ennél alacsonyabb víztartalom mellett is képesek szaporodni, raktári penészeknek nevezzük. Mindkét csoportba fontos toxintermelők tartoznak (szántóföldi penészek pl. a *Fusarium*, *Claviceps* fajok, raktári penészek pl. az *Aspergillus*, *Penicillium* fajok). Egyes fajok mind szántóföldi, mind

raktári penészként fontosak, pl. az *Aspergillus flavus* nemcsak a tárolt termények aflatoxin szennyeződését idézheti elő, hanem egyes terményeket (kukorica, földimogyoró, gyapot) már a szántóföldön képes megfertőzni és magas szintű aflatoxin kontaminációt okozni.

A mikotoxinok keletkezése is két szakaszra bontható: (i) a betakarítás előtti (preharvest) szakasz, mely során az élő növény és a patogén, szimbionta vagy endofita gomba közötti kölcsönhatás eredményeként jönnek létre a mikotoxinok, illetve (ii) a betakarítás utáni (postharvest) szakasz, ahol a vízaktivitási és egyéb környezeti feltételek játszanak fontos szerepet a toxinképzésben. A gombákat tovább lehet csoportosítani a kártétel helye és a nedvességigény alapján; a korábban említett szántóföldi és raktári gombákra való csoportosítás mellett a nedvességigény alapján megkülönböztetnek higrofil, vagyis kifejezetten nedvességigényes (pl. *Fusarium*, *Mucor* fajok), mezofil vagy közepesen nedvességigényes (pl. *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium* fajok) és xerofil vagy kevésbé nedvességigényes fajokat (pl. *Eurotium* fajok, *Aspergillus restrictus*, *A. versicolor*). A szaporodóképesség szempontjából is három csoport képezhető: az efemer gombák szaporodóképességüket a tárolás során gyorsan elvesztik (pl. *Alternaria* fajok), a mezobionta fajok szaporodóképességüket megtarthatják, ha a tárolás során a nedvességtartalom kedvező (pl. *Cladosporium* fajok), míg a perzisztens fajok szaporodó-képessége hosszú időn át megmarad, ezért kártételük a tárolás során igen jelentős lehet (pl. *Aspergillus*, *Penicillium* fajok).

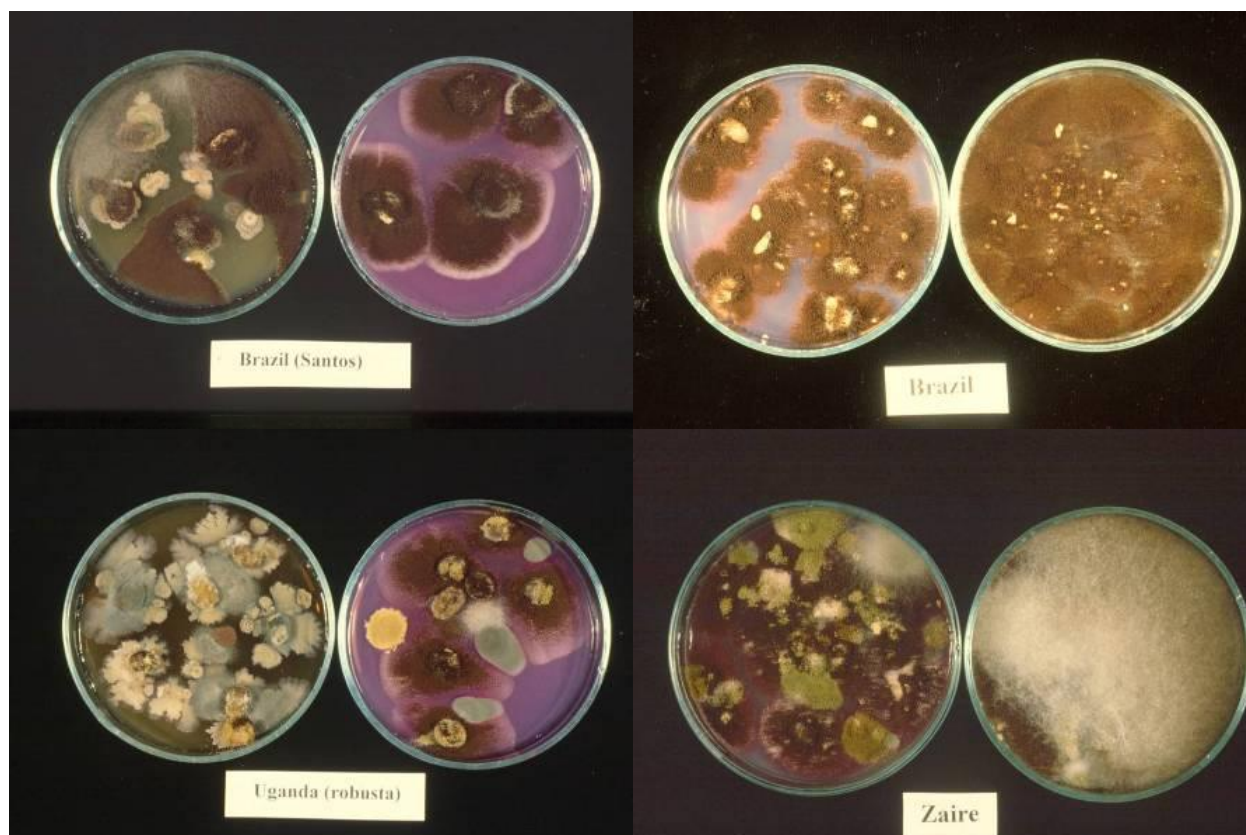
A mikotoxinok közvetlen szennyezésként, vagy a mikotoxinnal szennyezett takarmányt fogyasztó állatokból származó élelmiszerek révén közvetve jutnak a táplálékunkba. A 2. táblázat néhány fontosabb mikotoxin előfordulását mutatja élelmiszerekben és takarmányokban.

2. táblázat. Néhány fontosabb mikotoxin előfordulása élelmiszerekben és takarmányokban

Mikotoxin	Élelmiszer/takarmány	Fontosabb termelők
Aflatoxin B ₁ B ₂ , G ₁ , G ₂	Földimogyoró, kukorica, gabonafélék, gyapotmag, füge, pisztácia	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. nomius</i>
	Brazil dió	<i>A. nomius</i>
Aflatoxin M ₁	Tej és tejtermékek	<i>A. flavus</i>
Fumonizinek	Kukorica és kukorica alapú termékek	<i>Fusarium verticillioides</i>
	Száritott gyümölcsök (mazsola, füge)	<i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> sp.
	Hagyma	<i>A. welwitschiae</i>
Ochratoxin A	Gabonafélék	<i>Penicillium verrucosum</i>
	Kávé, fűszerek, kakaó	<i>A. ochraceus</i> , <i>A. westerdijkiae</i> , <i>A. steynii</i> , <i>A. carbonarius</i>
	Szőlőtermékek, mazsola	<i>A. carbonarius</i> , <i>A. niger</i>
	Füge	<i>A. alliaceus</i> , <i>A. niger</i>
	Sajtok, fermentált húsipari termékek	<i>P. nordicum</i>
Patulin	Alma, almalé, egyéb gyümölcsök	<i>P. expansum</i>
	Gabonafélék	<i>P. expansum</i> , <i>A. clavatus</i>
Trichotecének: T2 toxin	Gabonafélék	<i>Fusarium sporotrichioides</i> , <i>F. poae</i>
Trichotecének: dezoxinivalenol, nivalenol	Gabonafélék	<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i>

Trichotecének: trichotecének	makrociklikus	Szalma, paradicsom, beltéri por	<i>Myrothecium roridum</i> , <i>Stachybotrys chartarum</i>
Ergot alkaloidok		Rozs, cirok	<i>Claviceps</i> sp.

x. ábra. Zöld kávéminták mikrobiótája



Bár a mikotoxinokról már korábban is bizonyították, hogy állati megbetegedéseket okozhatnak (így pl. az ergotizmusról évszázadok óta tudott, hogy a *Claviceps* fajok metabolitjai idézik elő; már 1954-ben orosz nyelven megjelent egy tanulmány A.K. Szarkiszov tollából „Mikotoxikózisok” címmel, és a juhok faciális ekcémáját előidéző sporidezmineket már 1957-ben izolálták és jellemezték Új-Zélandon), a mikotoxikológia (gombaméregtan) születése 1960-ra tehető, amikor Blount (1960) egy új pulykabetegséget írt le, amit a később aflatoxinnak nevezett gombaméreg okozott, melynek később rákkeltő hatását is kimutatták. A kutatás igen gyorsan fedezett fel újabb és újabb másodlagos, gombaeredetű anyagcseretermékeket. 1971-ben Turner már 500 gombafaj 1200 másodlagos anyagcseretermékét rendszerezte, Turner és Alderidge szerint 1983-ban számuk már 2000 felett volt, melyeket 1100 gombafajból azonosítottak, míg Riley (1998) adatai szerint 1996-ra már meghaladta az 5400-at. Ez viszont még csak töredéke a becsült másodlagos gomba anyagcseretermékek számának, ami több tízezer is lehet. Cole és Cox (1981) becslése szerint az ismert másodlagos anyagcseretermékek mintegy 10%-a tekinthető mikotoxinnak, így ma 800-1000 körüli toxikus gomba anyagcseretermékkel kell számolni.

Egyéb másodlagos metabolitok

A mikotoxinok mellett a gombák számos más másodlagos anyagcsereterméket is létrehoznak, melyek fontosak az emberiség számára. A másodlagos metabolitokra jellemző, hogy általában nem elengedhetetlenül szükségesek a sejt életben maradásához, ellentétben az elsődleges anyagcseretermékekkel; nem fordulnak elő minden élőlényben, csak néhány faj termel egy adott vegyületet; általában kis méretűek és általában a sejt életének csak egy adott szakaszában termelődnek (többnyire a stacioner fázisban, miután a növekedés leállt). A gomba eredetű másodlagos metabolitok szisztematikus vizsgálata 1922-ben indult (Harold Raistrick), de az igazi áttörést a penicillin felfedezése hozta a korai ötvenes években.

Egyes metabolitokat mint antibiotikumokat (pl. penicillin) illetve különböző megbetegedések elleni gyógyszereket (pl. taxolt rákos megbetegedések ellen) alkalmaznak a gyógyászatban, mások fontosak, mint növénypatogének virulencia faktorai, mint fitotoxinok (pl. radicinin, tenuazonsav) illetve mint fungicidek alapanyagai (pl. strobilurinok). Számos gombametabolitot alkalmaznak a laboratóriumokban is mint reagenseket (pl. az aurovertint a mitokondriális funkciók gátlására, a brefeldin A-t a proteintranszport vizsgálatára). A mikotoxinok mellett ezeket a metabolitokat is tárgyaljuk ezen jegyzetben.

Számos hipotézis született a másodlagos anyagcseretermékeknek a gomba életében betöltött szerepéről, vagyis arról, hogy miért termelik a gombák ezeket a metabolitokat. Több esetben tisztázták, hogy fontos szerepet játszanak mint virulencia faktorok. A gazdaspecifikus toxinok (pl. a *Helminthosporium victoriae* HC-toxinja) esszenciálisak a gomba patogenitása szempontjából. A sziderofórok a vas-felvételben és raktározásban játszanak szerepet, és mind állat-, mind növénypatogének esetében (pl. *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium graminearum*) fontosak a sikeres fertőzéshez. Számos szaprofita gomba kompetícióban él más organizmusokkal, és a másodlagos metabolitok segíthetnek a túlélésben ebben a környezetben. Sok metabolit mutat inszekticid aktivitást, mások antibakteriális, antifungális hatással bírnak. Az *Aspergillus nidulans* esetében kísérlettel bizonyították, hogy a másodlagos metabolitokat nem termelő laeA mutáns micéliumait preferálta egy a *Folsomia* fajba tartozó ugróvilla (Collembola) a vad típusú törzs micéliumával szemben, tehát egyes másodlagos metabolitoknak fontos szerepük van a gombamicéliumokkal táplálkozó állatok elleni védelemben. A sündisznó bőrén élő *Trichophyton mentagrophytes* dermatofita gombafaj penicillint termel, amely megakadályozza a penicillin-érzékeny *Staphylococcus* fajok megtelepedését. Más, kevésbé elfogadott hipotézisek szerint a másodlagos anyagcseretermékeknek a spóráképzésben van szerepük, megint mások úgy gondolták, hogy ezek a metabolitok jelentéktelen melléktermékei az elsődleges anyagcserének.

Mikotoxinok és másodlagos metabolitok osztályozása

A mikotoxinok biológiai szempontból igen diverzek; egy adott mikotoxint számos egymással nem rokon gombafaj termelhet (pl. ochratoxinokat mind *Aspergillus*, mind *Penicillium* fajok), ugyanakkor egy adott faj számos mikotoxint képes előállítani (pl. *Aspergillus niger* ochratoxinokat és fumonizineket, *A. flavus* aflatoxinokat és kojisavat). Egy adott gombafaj egyes egyedei is eltérhetnek toxinprofiljukban (atoxikus illetve toxinogén izolátumok), így pl. nem minden *Aspergillus flavus* izolátum képes aflatoxinokat termelni. Fontos, hogy a gomba jelenléte

nem feltétlenül jelenti a toxin jelenlétét is az adott szubsztrátban, míg a gomba hiánya nem jelent egyúttal toxinmentességet is.

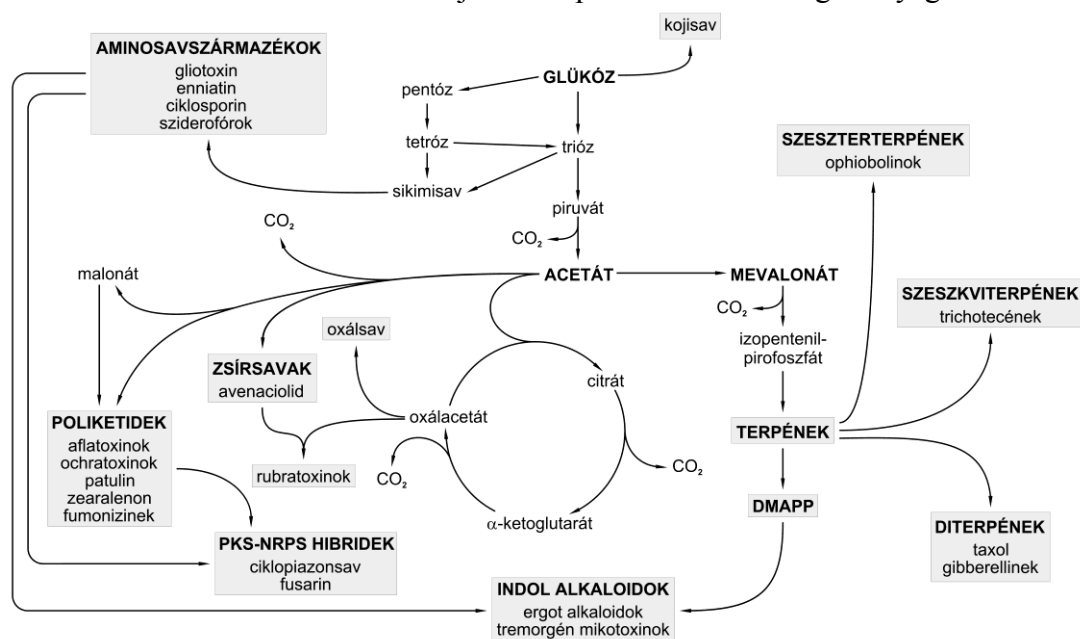
A mikotoxinok kémiai összetétele, bioszintézise és hatásmódja is igen heterogén; ezen jellegzetességeik alapján különböző módon csoportosíthatók. A legelfogadottabb csoportosítás a mikotoxinok bioszintézisének prekursorai szerinti felosztás (Turner, 1971; Smith és Moss, 1985; 1. ábra):

- I. Nem az acetátból származtatható másodlagos metabolitok (pl. kojisav, pirogallol, számos zuzmómetabolit);
- II. Zsírsavakból származtatható másodlagos metabolitok (pl. avenaciolid, jázminsav, többszörösen telítetlen zsírsavak);
- III. Poliketidek:
 - Diketidek (pl. moniliformin)
 - Triketidek (pl. radicinin, triecetsav lakton)
 - Tetraketidek (pl. patulin, penicillinsav, mikofenolsav)
 - Pentaketidek (pl. citrinin, ochratoxinok, melanin)
 - Hexaketidek (pl. naftalén származékok, maltoryzin, monascin)
 - Heptaketidek (pl. viomellein, xantomegnin, alternariol, griseofulvin)
 - Oktaketidek (pl. rugulosin, brefeldin, sulochrin, luteoskyrin)
 - Nonaketidek (pl. citreoviridin, zearalenon, fumonizinek, aurovertin, lovastatin)
 - Dekaketidek (pl. aflatoxinok, **sterigmatocisztin**)
- IV. Terpének és szteroidok (pl. fumagillin, trichotecének, helvolsav);
- V. A Szentgyörgyi-Krebs ciklus intermedierjeiből származtatható másodlagos metabolitok (pl. rubratoxinok, oxálsav);
- VI. Aminosavakból származtatható másodlagos metabolitok (pl. ergot alkaloidok, sporidezminek, gliotoxin, β -laktám antibiotikumok);
- VII. Egyéb, illetve be nem sorolt másodlagos metabolitok (pl. citokalazinok, versicolin);
- VIII. Protein toxinok (pl. restrictocin, fumigatoxin).

Az utóbbi években számos mikotoxin bioszintézisére fény derült, és több esetben a bioszintézisben szerepet játszó géneket is azonosították. Ezen ismeretek tudatában egy új csoportban tárgyaljuk azon mikotoxinokat, melyek bioszintézise "hibrid" jellegű.

Szerkezeti diverzitásuknak köszönhetően a mikotoxinok hatásmódja is igen változatos, számos az emberi illetve állati szervezetben végbemenő folyamatot befolyásolhatnak. Egyes mikotoxinok a májat (pl. aflatoxinok), mások a vesét károsítják elsősorban (pl. ochratoxinok), de ismertek neurotoxikus, emetikus, dermatotoxikus stb. hatású mikotoxinok is. A mikotoxinok hatásmód szerinti csoportosítását a 2. táblázat foglalja össze.

1. ábra. Mikotoxinok bioszintézisútjainak kapcsolata az elsődleges anyagcsereutakkal



2. táblázat. Néhány mikotoxin hatásmódja

Hatásmód	Fontosabb mikotoxinok
Hepatotoxikus, hepatokarcinogén	Aflatoxinok, sterigmatocisztin
Teratogén	Aflatoxinok, ochratoxinok, rubratoxin B
Neurotoxikus	Citreoviridin, patulin, ciklopiazonsav, roquefortin
Nefrotoxikus	Ochratoxinok, citrinin, viomellein, xanthomegnin
Immunszuppresszív	Ciklosporin, mikofenolsav, aflatoxinok, ochratoxinok, trichotecének
Dermatotoxikus	Trichotecének
Emetikus	Vomitoxin (deoxinivalenol)
Ösztrogén	Zearalenon
Tremorgén	Penitrem A, fumitremorgének
Fotoszenzitizedáló	Sporidezminek, viomellein, xanthomegnin, cerkosporin
Halucinogén	Ergotoxinok

A Nemzetközi Rákkutató Ügynökség (IARC) számos potenciálisan rákkeltő mikotoxint tart nyilván (3. táblázat).

3. táblázat. Karcinogén mikotoxinok besorolása az IARC szerint.

Mikotoxin	Karcinogenitás embereken	Karcinogenitás állatokban	IARC besorolás
Aflatoxin B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂	+	+	1
Aflatoxin M ₁	+	+	2B
Sterigmatocisztin	±	+	2B
Ochratoxin A	±	+	2B
Zearalenon	-	±	3
Patulin	-	±	3
Fumonizin B ₁	±	±	2B
T-2 toxin	±	+	3
DON, NIV, fusarenon X	-	-	3
Fusarin C	-	+	2B
Penicillinsav, luteoszkirin, rugulosin	-	+	3

+: bizonyítottan karcinogén; ±: nincs meggyőző bizonyíték a karcinogenításra; -: nem karcinogén

Számos mikotoxin jól körülírható emberi betegséget okoz, ezek közül néhányat a 4. táblázat mutat be.

4. táblázat. Mikotoxinok által előidézett megbetegedések

Szindróma	Szubsztrát	Év, ország	Felelős mikotoxin	Termelő faj (példa)
Alimentáris toxikus aleukia	Gabonafélék	1932-47, Oroszország	Trichotecének	<i>Fusarium</i> sp.
Ergotizmus	Rozs	1928, Oroszország; 1954, Franciaország; 1979, Etiópia	Ergotamin, ergometrin	<i>Claviceps</i> sp.
Dendrochiotoxicosis	Szalma	1954, Oroszország	Trichotecének	<i>Dendrochium toxicum</i>
Balkáni endémikus nefropátia	Gabonafélék	1952, Horvátország, Szerbia, Románia, Bulgária	Ochratoxin (?)	<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> sp.
"Sárga rizs betegség" (shoshin-kakke, kardiális beriberi)	Rizs	XIX. század, Japán	Citrinin, citreoviridin	<i>Penicillium</i> sp.
Akut hepatitis	ukorica	1974, India; 1981, 2004, 2006, Kenya	Aflatoxinok	<i>A. flavus</i> , <i>A. parasiticus</i>
"Onyalai" szindróma	Köles	1950, Namíbia	Tenuazonsav	<i>Phoma sorghina</i>
"Vörös penész" ("red mold", "staggering grains", "scabby grain", "Taumelbrot", Akakabi-byo)	Gabonafélék	1956, Japán; 1961-85, Kína; 1987, India	Trichotecének	<i>Fusarium</i> sp.
Kaschin-Beck szindróma	Gabonafélék	1980, Kína	Trichotecének	<i>Fusarium</i> sp.
Stachybotryotoxicosis	Szalma, gabonafélék	1930, Oroszország;	Makrociklikus	<i>Stachybotrys</i>

		1977, Magyarország; 1993-94, USA	trichotecének	<i>chartarum</i>
Cukornádmérgezés	Cukornád	1972-1989, Kína	β -nitropropionsav	<i>Arthium</i> sp.
Zellerszedők betegsége (celery harvester's disease)	Zeller	1960, USA	Xantotoxin, bergapten (fototoxinok)	<i>Sclerotinia</i> sp.
Májrák	Gabonafélék	1990, Afrika	Aflatoxinok	<i>A. flavus</i> , <i>A. parasiticus</i>
Nyelőcsőrák	Kukorica	1980-, Dél-Afrika, Kína	Fumonizinek	<i>Fusarium</i> sp.
Korai nemi érés (telarche)	Gabonafélék	1980, Puerto Rico; 1997, Magyarország	Zearalenon	<i>Fusarium</i> sp.
Fumonizin toxikózis	Kukorica, cirok	1995, India	Fumonizin	<i>Fusarium</i> sp.
<i>Rhizopus</i> mérgezés	Köles	1952, 1969, India	Rhizonin	<i>Rhizopus</i> sp.

2. A MÁSODLAGOS METABOLITOK TERMELÉSÉNEK MOLEKULÁRIS ALAPJAI

A közelmúltban számos másodlagos metabolit bioszintézisét tisztázták, és azonosították a reakcióútban szerepet játszó enzimeket és géneket. A továbbiakban a legfontosabb csoportok bioszintézisének molekuláris hátterét tárgyaljuk.

Poliketidek

A poliketid típusú vegyületek a zsírsavakhoz hasonlóan egyszerű monomerekből épülnek fel, de az acetil és malonil-csoportok mellett bioszintézisükben többféle monomer is részt vehet. A folyamatot katalizáló kulcsenzim a poliketid szintáz (PKS), ami funkcionálisan a zsírsav szintázokkal (FAS) analóg működésű enzim. A poliketid szintázokat felépítésük alapján 4 osztályba soroljuk (5. táblázat). Az I. típusú iteratív PKS-ok az állatok és gombák FAS-aival mutatnak szerkezeti homológiát, míg a II. típusú PKS-ok a bakteriális, növényi FAS-okkal homológok.

5. táblázat. PKS és FAS típusok

Szerkezeti osztály	Programozási stratégia	
	Iteratív	Moduláris
I	Aflatoxin PKS: 1 modul, számos domain	Eritromicin PKS: 6 modul, modulonként 3-4 domain
	Gerinces FAS: 1 alegység (homodimer)	Rapamicin PKS: 14 modul, modulonként 3-4 domain
	Gomba FAS: 2 alegység (heterodimer)	
II	Aktinorodin PKS: 6 külön enzim	-
	Bakteriális, növényi FAS: 7 külön enzim	
III	Kalkon PKS: 1 enzim (nem azonosítottak domain-eket)	-

I-es típusú PKS-ok

Nagy (>300 kDa) multifunkcionális fehérjék, melyek működése lehet folyamatos, moduláris, amely során az egyes domain-ek csak egyszer vesznek részt a szintézisben (makrolidek szintéziséért felelősek, mint például az eritromicin, rapamicin, rifamicin), vagy iteratív, mint például a lovasztatin nonaketid szintáz esetében. A moduláris PKS-okban a fehérjék sok aktív domain-ből épülnek fel, amik modulokba szerveződnek. Minden modul egy dekarboxilációs kondenzáción keresztül történő szén-szén kötés kialakításáért felelős, melyet egy redukciós ciklus követ. A legtöbb moduláris PKS tartalmaz egy kötőhelyet az első modul elején, ami a kezdő molekula megkötéséért felelős, és az utolsó modulon egy tioészteráz domain-t, mely a vegyület leválasztásában játszik szerepet.

Az iteratív I-es típusú szintázok analógok a gerincesek zsírsav-szintázaival. Ez a típus tipikusan a gombák poliketid szintázaira jellemző, mint például a 6-metil-szalicilsav és az aflatoxin előállításáért felelős PKS-okra (2. ábra). Ezek nagy multidomain enzimek, melyek a szintézis során szükséges összes aktív helyet tartalmazzák. A gomba PKS génekre jellemző, hogy

génkluszterekbe rendezettek, amik számos más gént foglalnak magukba a PKS gén mellett. A képződő fehérjék multifunkcionális polipeptidek, számos aktív hellyel minden enzim alegységen.

A gombák PKS-ai számos domain-ből épülnek fel. A főbb domain-ek:

- KS, keto-szintáz: a lánchosszabbítási lépéseket katalizálja;
- AT/MT, acil/malonil-transzferáz: a kezdő és intermedier acilegységek kötéséért felelős;
- DH, dehidratáz: a telítetlen tioészterek kialakításáért felelős;
- MeT, metil-transzferáz;
- ER, enoil-reduktáz: az utolsó teljes telítettségért felelős redukción katalizálja;
- KR, keto-reduktáz;
- ACP, acilszállító protein: a növekvő terméket tartja kötve tioészter formában;
- TE/CYC, tioészteráz/cikláz: a makrolid leválását és ciklizációját katalizálja;
- PSED, peptid-szintáz elongációs domain.

A gomba poliketidek C-metilezését a PKS MET domain-je, míg N és O metilezését más enzimek végzik.

A közelmúltban az aflatoxin bioszintézisben szerepet játszó PKS gén különböző domain-jeit deletálva, és a módosított enzimek aktivitását vizsgálva számos korábban ismeretlen domain-t azonosítottak, és fény derült arra is, hogy hogyan működik egy iteratív PKS. A SAT domain (starter unit-ACP-transzacyláz) a felelős a hexanoát ACP domain-hez kapcsolásáért. A KS domain szabályozza a lánchosszabbítást a megfelelő hosszra, a MAT domain (malonil-CoA-ACP transzacyláz) köti a malonát egységeket, majd a termék templát (product template, PT) domain hozza létre az első két gyűrűt (1. és 2. a 3. ábrán). A harmadik gyűrűt (3.) a tioészteráz/Claisen-cikláz (TE/CYC) domain hozza létre, ami a poliketid leválásáért is felelős.

2. ábra. Gomba PKS-ok szerkezete



3. ábra. Az aflatoxin bioszintézisben szerepet játszó PKS szerkezete, és a katalizált reakció

II-es típusú PKS-ok

A II-es típusú PKS-ok iteratív, monofunkcionális enzim-komplexek. Ezekben a szintázokban az aktív helyek 3-7 önálló monofunkcionális polipeptiden helyezkednek el. A “minimum” II-es típusú PKS enzim-komplex tartalmaz két keto-szintáz enzimet (az egyik az acil-csoportok kondenzációjáért felelős, míg a másik a poliketidlánc hosszát szabályozza), és egy acil-carrier proteint (melyhez a poliketid lánc kapcsolódik a szintézis során). Emellett számos más enzim is résztvehet a különböző metabolitok szintézisében, pl. ciklázok, keto-reduktázok stb. Ezek a szintázok analógok a bakteriális zsírsav-szintázokkal, és bakteriális aromás vegyületek előállításában játszanak szerepet, mint például az aktinorodin, tetracenomicin és doxorubicin.

III-as típusú PKS-ok

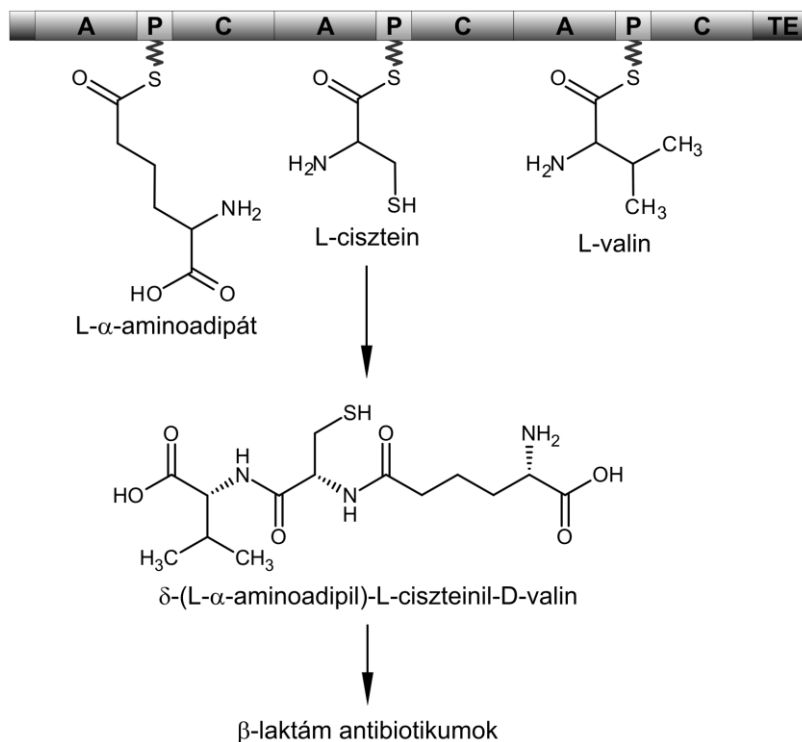
A III-as típusú PKS-ok szintén iteratívak. Ezek a szintázok felelősek a kalkonok, a stilbének és polihidroxi-fenolok szintéziséért baktériumokban és növényekben. A bioszintézis prekursorai 3-hidroxycinnamoni-CoA (vagy kumaroil-CoA) és három maloni-CoA, melyekből naringenin intermediéren keresztül jönnek létre a flavonoidok illetve antocianinok. A kalkon-szintáz-szerű fehérjék viszonylag kicsi molekulák, melyek egyetlen polipeptid láncból állnak. Más PKS-okkal ellentétben ezek a fehérjék nem tartalmaznak foszforantetenil oldalláncokat, melyekre a növekvő poliketid láncok kapcsolódnak, így ACP domain-t sem. A bioszintézis során a PKS aktív helyéhez köt a kumaroil csoport, és a CoA tioészter csoportjaihoz kapcsolódnak a további maloni egységek. Ezen az egyetlen aktív kötőhelyen történik a teljes poliketid bioszintézis (unimoduláris enzim, dekarboxilációt, kondenzációt, ciklizációt, aromatiszációt egyaránt végez). Ide sorolják a stilbén-szintázokat is, melyek a resveratrol és rokon vegyületek bioszintéziséért felelősek. Számos gombafajban is azonosítottak III. típusú PKS homológokat (pl. *A. oryzae*, *F. graminearum*). A III. típusú PKS-ok nem mutatnak szekvencia homológiát más PKS-okkal illetve FAS-okkal, ezért feltehetőleg külön evolúciós úton alakultak ki.

Nem-riboszómális peptidek

Standard illetve nem szokványos (pl. D-aminosavak) aminosavakból épülnek fel, szintézisükért a nem-riboszómális peptid-szintetázok (NRPS) felelősek. Ezek az enzimek multimoduláris, multidomain enzimek; egy-egy modul több domain-ből áll. Minden modul egy aminosav beépüléséért felelős. A főbb domain-ek az adenilációs domain (más néven AMP kötő domain; A vagy AMP), a peptid-továbbító domain (peptidyl carrier domain; P; más néven tiolációs domain, T), a kondenzációs domain (C) és a tioészteráz domain (TE; 4. ábra). Utóbbiból egy található az NRPS C-terminális végén. Az adenilációs domain ismeri fel és aktiválja az aminosavakat elsőként, majd tioészter kötéssel a P domain 4-foszforantetenil csoportjához köti (a 4-foszforantetenil csoport egy szerinen keresztül kapcsolódik a modulokhoz). A peptidkötések a kondenzációs domain közreműködése révén jönnek létre. A kész peptid a tioészteráz domain révén válik le a C-terminális modul P domain-jéről. A különböző NRPS-ok által megszintetizált peptidek lánchosszukban, gyűrűrendszerükben, metiláltságukban stb. térnek el egymástól. Számos más domain-t ismerünk, így az N-metilációs (N-Mt), ciklizációs (Cy), oxidációs (Ox), epimerizációs (E), formilációs (F) domain-eket, melyek különböző módosításokat végezhetnek a

peptiden. A létrejött peptidet más enzimek is módosíthatják; végbemehet hidroxiláció, glükózidáció, acilálás, halogének beépítése a molekulába stb.

A nem-riboszómális peptidek bioszintézise számos hasonlóságot mutat a poliketid- és zsírsav-bioszintézissel. A szerkezeti és mechanisztikus hasonlóságoknak köszönhetően számos NRPS enzim PKS modulokat is tartalmaz, melyek acetát illetve propionát egységeket illesztenek a peptidbe. Egyes másodlagos metabolitokat, melyek részben aminosavakból, részben poliketid molekulákból épülnek fel (pl. ciklopiazonsav, tenuazonsav), úgynevezett hibrid PKS-NRPS enzimek hoznak létre.

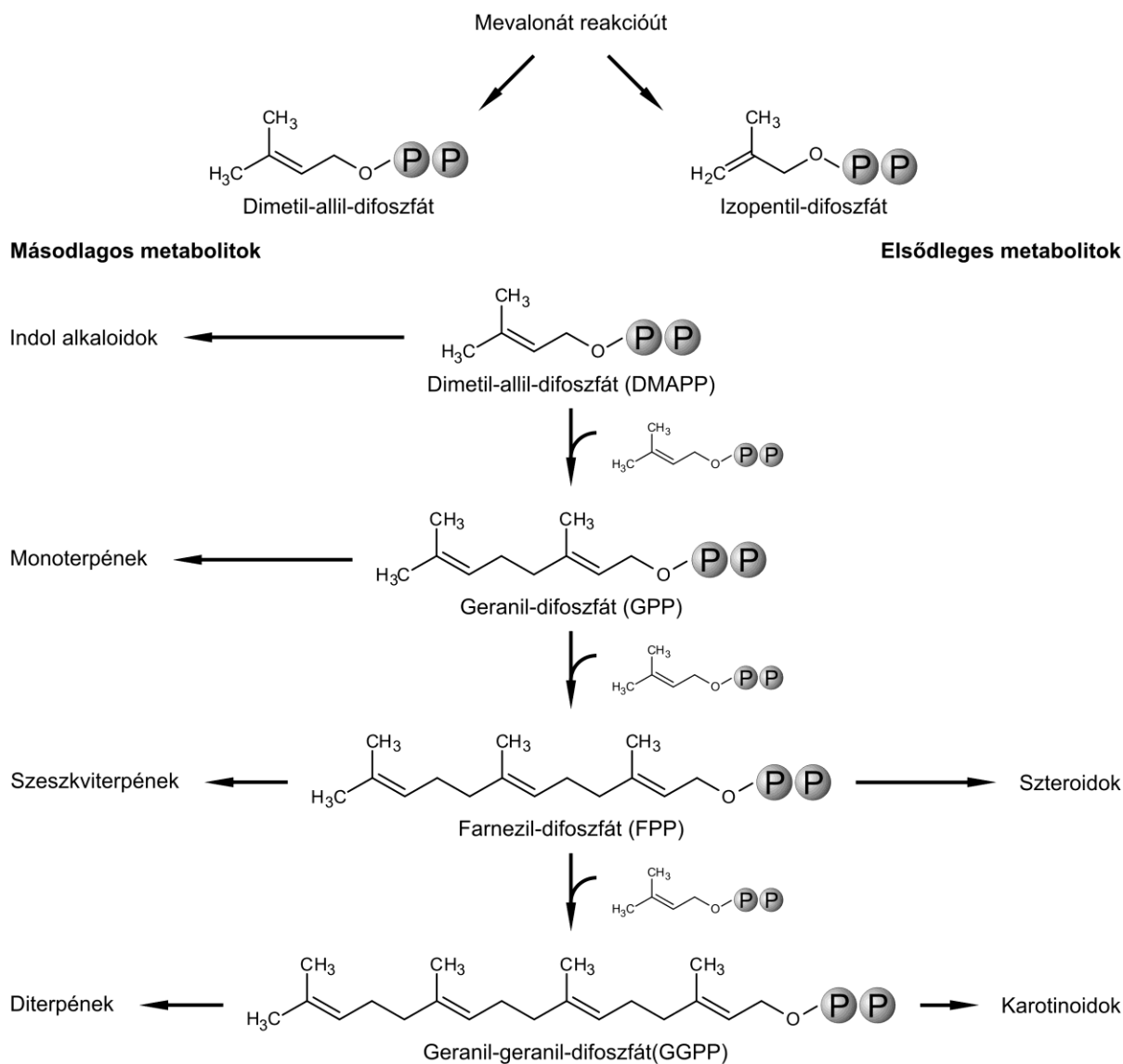


4. ábra. A penicillin bioszintézisért felelős ACV (aminoadipil-ciszteinil-valin) szintáz (egy NRPS) felépítése

Terpének

A terpének eltérő számú izoprén egységekből épülnek fel. Lehetnek gyűrűsek vagy lineárisak, különbözőképpen telítettek, illetve módosítottak. Lehetnek monoterpének (C10; számos illóolaj), amik geranyl-pirofoszfátból, szeszkviterpének (C15; pl. trichotecének) illetve triterpének (C30; pl. szteroidok, helvolsav, *Aschersonia* fajok hopánjai), melyek farnesil-pirofoszfátból, szeszterterpének (C20; pl. ophiobolinok), amik geranyl-farnesil-pirofoszfátból, illetve diterpének (C25; pl. taxol, gibberellinek), melyek geranyl-geranyl-pirofoszfátból épülnek fel (5. ábra). Bioszintézisük során a kulcsenzim egy terpén-cikláz, ami a különböző prekursorokból létrehozza a terpén metabolit alapvázát. A különböző terpén-ciklázok között, igen gyors evolúciójuknak köszönhetően, viszonylag kicsi a hasonlóság. Ilyen enzim pl. a trichotecének bioszintézisében a trichodién-szintáz, illetve a taxol-bioszintézis kulcsenzimje, a taxadién-szintáz.

Az indol alkaloidok aminosav-terpén származékoknak tekinthetők, melyek bioszintézisének prekursora általában dimetil-allil-pirofoszfát és triptofán (néha más aminosav). A legjobban ismert indol alkaloid az ergotamin, bioszintézisének első lépése a triptofán prenilációja (izoprén csoport hozzákötése) a dimetil-allil-triptofán-szintáz (DMATS) révén. A DMAT metilációja és számos oxidáció révén jön létre az agroklavin majd a lizergsav, amit azután egy egyetlen modulból álló NRPS köt egy tripeptidhez, amit egy másik, 3 modulból álló NRPS hozott létre.



5. ábra. Terpének bioszintetikus reakcióútjai

A továbbiakban részletesen is foglalkozunk a legfontosabb néhány mikotoxinnal (6. táblázat). A mikotoxinok mellett a fontosabb, mikotoxinnak nem tekintett biológiailag aktív gomba másodlagos metabolitokat is tárgyaljuk a jegyzetben.

6. táblázat. A jegyzetben tárgyalt másodlagos metabolitok listája (vastagon szedve a mikotoxinok tekintett metabolitok)

Poliketidek	Terpének és szteroidok
Aflatoxinok	Trichotecének
Sterigmatocisztinek	Taxol
Ochratoxinok	Gibberellinek
Citrinin	Fumagillin
Patulin	Fusicoccin
Griseofulvin	Hibrid másodlagos metabolitok
Mikofenolsav	Citokalazinok
Penicillinsav	Fusarinok
Sztatinok és rokon vegyületek	Ciklopiazonsav
Moniliformin	Equisetin
Fumonizinek	Tenuazonsav
Zearalenon (F-2 toxin)	Nem acetátból származtatható másodlagos metabolitok
Citreoviridin	Kojisav
Aminosavszármazékok	Zsírsavakból származtatható másodlagos metabolitok
Gliotoxin	Rubratoxinok
Sporidezmin	Avenaciolid
Chaetomin	A Szent-Györgyi-Krebs-ciklus intermedierjeiből származtatható másodlagos metabolitok
Sirodezmin	Oxálsav
β-laktám antibiotikumok	Fuzárium-sav
Ergot alkaloidok	β-nitropropionsav
Tremorgén mikotoxinok	Protein toxinok
Ciklosporinok	Ribotoxinok
Echinocandinok	Egyéb be nem sorolt metabolitok
Enniatin	Strobilurinok
Beauvericin	
Destruxin	
Sziderofórok	
HC toxin	

3. MÁSODLAGOS METABOLITOK RÉSZLETES TÁRGYALÁSA

3.1. POLIKETIDEK

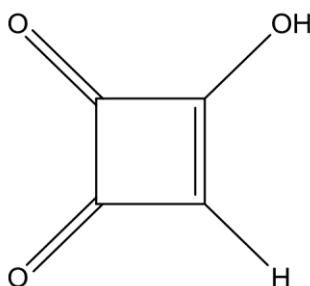
A poliketidek bioszintézisének kulcsenzime egy poliketid-szintáz, melynek génje általában számos más, a bioszintézisben résztvevő enzim génjével együtt, egymáshoz közel úgynevezett génklusztterben helyezkedik el a gombagenomban. A poliketideket a felépítésükben résztvevő ecetsav egységek száma szerinti sorrendben tárgyaljuk.

3.1.1. DIKETIDEK

Moniliformin

Ciklobután gyűrűt tartalmazó kardiotoxikus hatású mikotoxin, amit számos *Fusarium* faj termel (pl. *F. avenaceum*, *F. proliferatum*, *F. culmorum*, *F. sporotrichioides*; 6. ábra). Egyes osztrák kukoricatételekben 425 mg/kg, míg lengyel és finn búzamintákban 15-25 mg/kg mennyiséget is detektáltak. A moniliformin gátolja a piruvát-dehidrogenázt, így a piruvát bejutását a citrát-körbe. A transzketoláz és aldóz-reduktáz enzimek gátlása révén hatással van a szénhidrát metabolizmusra is, emellett fitotoxikus valamint citotoxikus hatását is kimutatták. Állatkísérletekben izomgyengeséget, légzésbénulást, szívizomdegenerációt okozott, majd az állatok kómába estek és elpusztultak.

Bioszintézise során a ciklobután gyűrű - egy PKS közreműködése révén - két acetát egységből jön létre.



6. ábra. Moniliformin

3.1.2. TRIKETIDEK

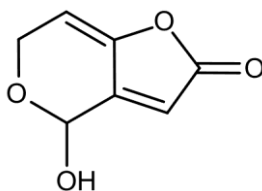
A három acetát egységből felépülő triketidek viszonylag ritkák, csak néhány gombametabolit sorolható ide. Említést érdemel a radicinin, ami az *Alternaria radicina* által termelt fitotoxin, és a triecetsav lakton, amit *Penicillium patulum* termel.

3.1.3. TETRAKETIDEK

Patulin

Felfedezés, szerkezet

A patulin egyike azon gomba anyagcseretermékeknek, amit számos gombanemzetség tagjai, pl. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Byssoschlamys* fajok termelnek. Éppen ennek köszönhető, hogy az antibiotikum-szűrővizsgálatok idején számos néven leírták (*A. clavatus*-ból klavacin, *P. claviforme*-ből klaviformin, *P. patulum*-ból klavatin, *P. expansum*-ból expanszin stb.). Annak ellenére, hogy a klavacin névnek van prioritása, a vegyület mégis patulin néven lett közismert. Angliában az 1940-es években hűléses megbetegedések ellen klinikai vizsgálatokat végeztek vele, itt a neve tercininként szerepelt. Antibiotikus hatása ellenére azonban a magasabbrendűeken tapasztalt toxicitása, továbbá az élelmiszereken és takarmányokon észlelt gyakori előfordulása miatt mikotoxinnak kell tekintenünk. Kémiaileg telítetlen öttagú laktonvegyület (7. ábra), ami savas közegben stabil, alkáliák jelenlétében azonban gyorsan lebomlik. Hasonló inaktiválás következik be szulfhidril-csoportot tartalmazó vegyületek jelenlétében is. A patulin-termelés környezeti feltételeit több gombafaj esetében is vizsgálták. E mikotoxin esetében például kimutatták, hogy Czapek-Dox táptalajon illetve mangán jelenlétében magasabb koncentrációban termelődik.



7. ábra. Patulin

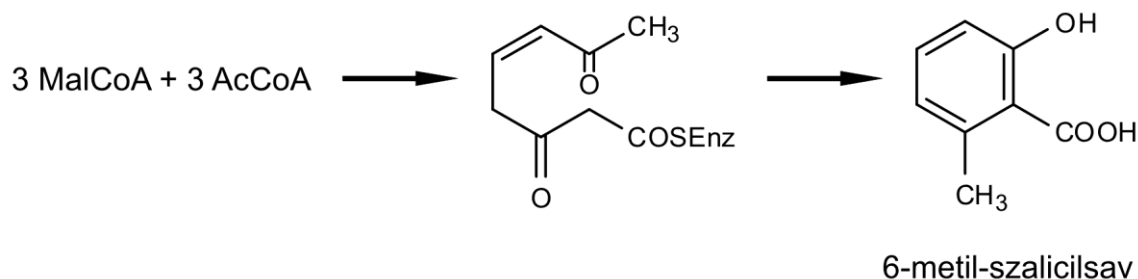
Termelők, előfordulás

Az *Aspergillus* fajok közül a klasszikus patulin-termelő *A. clavatus* mellett megemlíthető az *A. giganteus* és az *A. longivesica*. A patulin gazdaságilag legfontosabb termelője a *Penicillium expansum* faj, mely az alma puharothadásáért felelős; a patulin gyakran szennyezi az almalevet és más gyümölcsökből készült italokat is (kéndioxid kezeléssel távolítják el). További patulin-termelő fajok: *P. carneum*, *P. clavigerum*, *P. concentricum*, *P. coprobium*, *P. dipodomyicola*, *P. glandicola*, *P. gladioli*, *P. griseofulvum*, *P. marinum*, *P. paneum*, *P. roqueforti*, *P. sclerotigenum*, *P. vulpinum*, *Byssoschlamys nivea*, *B. saturatus*.



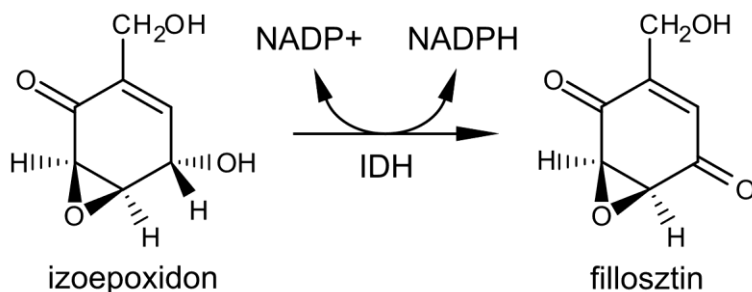
Bioszintézis

A patulin bioszintézisének feltárása fontos állomás volt a poliketidek másodlagos anyagcseretermékek kutatásában. Első lépésként polimerizáció történik 1 molekula acetyl-CoA és 3 molekula malonil-CoA között, amely 6-metil-szalicilsavvá alakul gyűrűzáródással (8. ábra). Ezt a lépést már 1955-ben tisztázták ^{14}C -el jelölt acetáttal. Az átalakítást végző enzim a 6-metil-szalicilsav-szintáz, az enzimet kódoló gén szekvenciája ismert.



8. ábra. 6-metil-szalicilsav bioszintézise

A bioszintézis további lépéseit is tisztázták *P. urticae* esetében. A bioszintézis fontos állomása az m-krezol, melynek továbbalakításához O_2 és NADPH szükséges. Fontos az izoepoxidon-fillosztin átalakulás, amihez az izoepoxidon-dehidrogenáz (IDH) enzim szükséges (9. ábra). Az enzimet kódoló gént szekvenálták, és speciális primerpárt terveztek rá. Ez a génpróba alkalmas patulin-termelő *Aspergillus* és *Penicillium* fajok kimutatására. A bioszintézis köztterméke az aszkladiol, amit lisztből izolált *A. clavatus* izolátumok is termelnek. Ebben az esetben az aszkladiol végterméknek tekinthető.



9. ábra. Az izoepoxidon-dehidrogenáz által katalizált reakció

Biológiai hatás

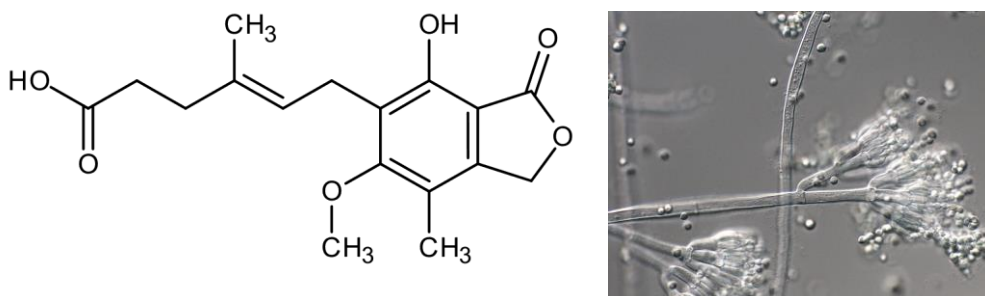
Állatkísérletekben a patulin növeli az erek permeabilitását, így fokozza az ödémaképződést (pl. tüdőödéma), amely hemorrhagiával párosul. LD_{50} értéke egéren 10 mg/ttkg bőr alá injektálva, 15 mg/ttkg intravénásan alkalmazva, orálisan pedig 30 mg/kg, tehát ebben az esetben a legkevésbé

toxikus. Az aszkladiol toxicitása mindhárom esetben csak 20-30 % a patulin toxicitásához képest. A patulin gátolja a vírusreplikációt is.

A vegyület karcinogén hatásáról sokáig megoszlott a kutatók véleménye, mivel patkányokon szubkután injekcióval fibroszarkómát idézett elő. Később, viszonylag alacsony koncentrációban alkalmazva a vegyületet, mutagén hatását is igazolták *Saccharomyces cerevisiae* esetében. Kísérleti körülmények között daganatos megbetegedést hoz létre, humán karcinómában való részvétele azonban nem bizonyított.

Mikofenolsav

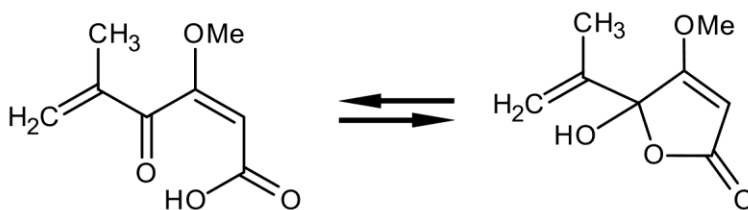
A mikofenolsav egy tetraketid, melyet 1896-ban izoláltak először *Penicillium* tenyészetből. Termelők: *P. bialowiezense*, *P. brevicompactum*, *P. carneum*, *P. stoloniferum*, *P. roqueforti*. Takarmányokban mg/kg nagyságrendben is előfordulhat. Immunoszuppresszáns hatása miatt alkalmazzák a szervkilökődés megakadályozására a klinikumban (Cellpept, Myfortic). Az inozin monofoszfát-dehidrogenázt gátolja, ami a guanin-monofoszfát *de novo* szintéziséért felelős a purin bioszintézis reakcióúton a B és T limfociták osztódása során. Ennek köszönhetően gátolja az antitest és a T sejtek képződését egyaránt. Használatát az USA-ban 1995-ben engedélyezték veseátültetéseknél, emellett antivirális, antifungális, antibakteriális és antitumor hatása is ismert. A kéttagú gyűrűrendszer egy tetraketid, melyhez a mevalonát reakcióútból származó 7-tagú lánc kapcsolódik (10. ábra).



10. ábra. Mikofenolsav, és *P. brevicompactum* konídiumtartók

Penicillinsav

A penicillinsav mérgező hatása viszonylag csekély; a termelő gombák széles skálája, továbbá a mezőgazdasági terményeken (kukorica, sajt) és takarmányokban való gyakori előfordulása indokolja említését. Először 1913-ban izolálták *Penicillium puberulum* szűrletéből. Főbb termelői a következők: *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus ostianus*, *A. melleus*, *A. sulphureus*, *P. aurantiogriseum*, *P. carneum*, *P. cyclopium*, *P. freii*, *P. melanoconidium*, *P. neoehinulatum*, *P. polonicum*, *P. radicolica*, *P. tulipae*, *P. viridicatum*. Ezek a gombák a penicillinsav mellett más mikotoxinokat így pl. ochratoxint is szintetizálhatnak. Kémiai szerkezetét tekintve a patulinnal rokon vegyület, telítetlen öttagú lakton (11. ábra). Számos laboratóriumi állatfaj esetében mutatták ki mérgező hatását, azonban lényegesen magasabb dózis szükséges, mint patulinból. Erősen szinergizál az esetlegesen jelenlevő ochratoxin A-val, illetve citrininnel. Sejtszinten a tejsav- és alkohol-dehidrogenáz, valamint aldoláz enzimek működését gátolja, emellett karcinogén, antibakteriális, antivirális és citotoxikus hatását is kimutatták.



11. ábra. Penicillinsav

3.1.4. PENTAKETIDEK

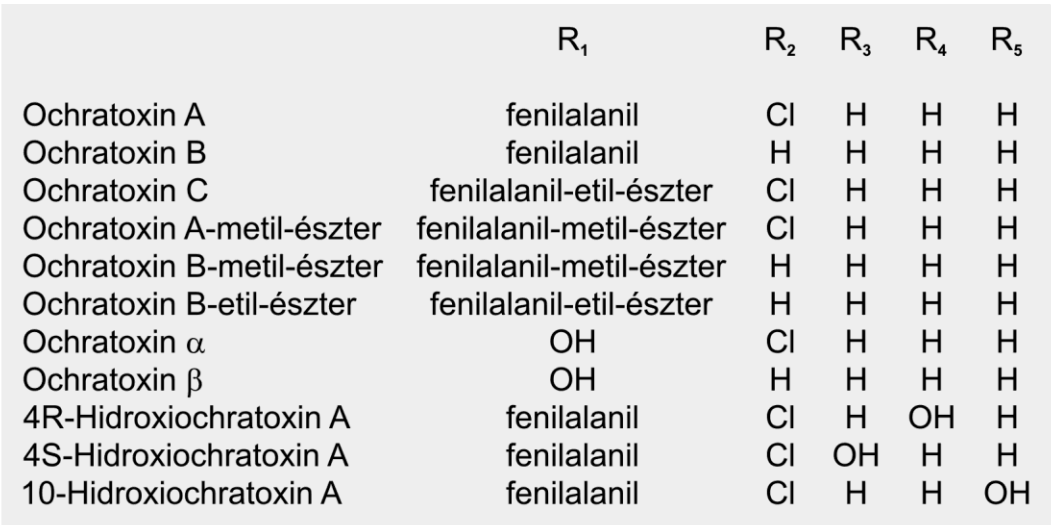
Ochratoxinok

Felfedezés, szerkezet

A penészgomba anyagcseretermékek 1965-ös szisztematikus vizsgálata során *Aspergillus ochraceus* szűrletéből egy erősen nefrotoxikus és hepatotoxikus vegyületet izoláltak, amit ochratoxin A-nak (OTA) neveztek el. Később azonosították az OTA kevésbé toxikus klórmentes származékát, az ochratoxin B-t, valamint etil- és metil-származékait (12. ábra). A dihidroizokumarin vázzal rendelkező mellein (3-metil-8-hidroxi-3,4-dihidroizokumarin) és a 4-hidroximellein szintén az *A. ochraceus* által termelt metabolitok, és valószínűleg az OTA prekursorai.

Az ochratoxinokban a dihidroizokumarin váz hetedik C-atomjához L-β-fenilalanin kapcsolódik peptidkötéssel. Az OTA-ban és ochratoxin C-ben klóratom, az ochratoxin B-ben OH-csoport kapcsolódik a kumarinvázhoz. A kumarinváz acetyl-CoA és malonil-CoA egységekből épül fel, a karboxil csoport a C₁ poolból származik.

Az ochratoxin A (C₂₀H₁₈ClNO₆) színtelen kristályos vegyület. Szerkezetét, fizikai és kémiai tulajdonságait infravörös (IR), ultraviola (UV), mágneses magrezonancia (NMR) spektroszkópiai módszerekkel tárták fel. Az ochratoxin B (C₂₀H₁₉NO₆) az OTA klórmentes származéka, színtelen, kristályos vegyület. Az ochratoxin C (C₂₂H₂₂ClNO₆) az OTA etil-észtere. További ochratoxin származékokat izoláltak *A. ochraceus* törzsek szűrletéből. Az OTA metil-észtere, az ochratoxin B etil-észtere valamint metil-észtere mellett számos bróm-származékot és aminosav-analógot is sikerült azonosítani.



Előfordulás, termelők

Az OTA-termelő képességgel rendelkező fajok többsége az *Aspergillus* nemzetség *Circumdati* szekciójának tagja, de a nemzetség más szekciójába tartozó fajok között is számos OTA-termelő fordul elő. Az elsőként felfedezett *A. ochraceus* is a *Circumdati* szekció tagja, ami elsősorban a trópusi éghajlaton fordul elő, de mérsékelt éghajlaton termesztett növényekről, így cirokról, komlóról, borsóról is izolálták már. A szekció tagjai közül az *A. cretensis*, *A. flocculosus*, *A. pseudoelegans*, *A. roseoglobulosus*, *A. westerdijkiae*, *A. steynii*, *A. sulphureus* és *Neopetromyces muricatus* termelnek nagy mennyiségben OTA-t. A mezőgazdasági termények (kávé, rizs, fűszerek) OTA kontaminációja szempontjából legfontosabb *Aspergillus* fajok az *A. ochraceus*, *A. westerdijkiae* és *A. steynii*.

A *Flavi* szekcióba tartozó *Petromyces albertensis* nagy mennyiségben termel mind OTA-t, mind ochratoxin B-t. A fekete *Aspergillus* fajok közül az *A. carbonarius* termel nagy mennyiségben OTA-t, és más fekete *Aspergillus* fajokkal együtt (*A. niger*, *A. sclerotium*) a szőlő és a szőlőből készült termékek OTA kontaminációjáért is felelős.

A *Penicillium* fajok közül között is számos OTA-termelő faj fordul elő. A *P. verrucosum* mellett a *P. nordicum* és néhány kávéról izolált endofita faj termel OTA-t. Az OTA-termelő *Penicillium* fajok elsősorban a mérsékelt éghajlati övön, 4 és 30°C közötti hőmérsékleten fordulnak elő (7. táblázat). A *P. verrucosum*-ot gyakran izolálják gabonafélékről, míg a *P. nordicum* főleg fermentált húskészítményeken és sajton fordul elő (1. táblázat). Számos egyéb *Penicillium* faj OTA-termelő képességét is leírták, de ezen észlelések további konfirmációt igényelnek (7. táblázat).

7. táblázat. Ochratoxin-termelő *Aspergillus* és *Penicillium* fajok

Nemzetség	Szekció	Faj
<i>Aspergillus</i>	<i>Circumdati</i>	<i>A. auricomus</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. melleus</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. muricatus</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. ochraceus</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. ostianus</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. petrakii</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. sclerotiorum</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. sulphureus</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. persii</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. westerdijkiae</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. steynii</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. cretensis</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. ochraceopetaliformis</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. pseudoelegans</i>
	<i>Circumdati</i>	<i>A. roseoglobulosus</i>
	<i>Flavi</i>	<i>A. alliaceus</i>
	<i>Flavi</i>	<i>A. albertensis</i>
	<i>Nigri</i>	<i>A. carbonarius</i>
	<i>Nigri</i>	<i>A. niger</i>
<i>Penicillium</i>	<i>Nigri</i>	<i>A. sclerotium</i>
	<i>Viridicata</i>	<i>P. verrucosum</i>
	<i>Viridicata</i>	<i>P. nordicum</i>
	<i>Viridicata</i>	<i>P. crustosum</i> (?)
	<i>Coronata</i>	<i>P. brevicompactum</i> (?)
	<i>Coronata</i>	<i>P. olsonii</i> (?)
	<i>Furcatum</i>	<i>P. oxalicum</i> (?)
	<i>Simplicium</i>	<i>P. rugulosum</i> (?)
	<i>Simplicium</i>	<i>P. radicum</i> (?)



x. ábra. *P. verrucosum* és *A. ochraceus* konídiumtartók.

Metabolizmus, hatásmód, ochratoxikózisok

Az emberi és állati szervezetekben az OTA a gyomorból felszívódva a vérplazma proteinjeihez, elsősorban a szérum-albuminhoz kötődik (emberben több mint 99%-a fehérjékhez kötődik), és a vesébe kerülve aktiválódik. A veséből az OTA nagy része a vizeletbe választódik ki, a széklettel jóval kisebb mértékben ürül. Toxikokinetikai vizsgálatok alapján az OTA felezési ideje sertésekben igen hosszú (80-500 óra), míg az emberi szervezetből (egyetlen páciens vizsgálata alapján) az OTA fele mintegy 35 nap alatt ürül ki. Az emlősökben az OTA elsősorban a vesét támadja meg; megkötődik a proximális tubulusokon és fenntart a vesében egy állandóan magas OTA szintet, ami nefropátia kialakulásához vezethet.

Az emlősök OTA érzékenysége eltérő, az LD₅₀ értékek még egy faj különböző nemű egyedeinél is eltérhetnek (pl. hím patkány: 28 µg/g, nőstény patkány: 20 µg/g, hím tengerimalac: 9,1 µg/g, nőstény tengerimalac: 8,1 µg/g).

Az ochratoxinok közül elsősorban a klórszármazékok toxicitása nagy, ezek hatása főként a vese károsításban, a vese tubulusok nekrozisában nyilvánul meg. Számos stabil metabolitjukat (4-hidroxi származékok) azonosították kísérleti állatok májában és veséjében, ezért feltételezik, hogy az ochratoxinok toxicitásának kialakulásában szerepe van a metabolikus aktivációnak.

Az ochratoxinok a Phe-tRNS létrehozásáért felelős enzimet, a Phe-tRNS-szintázát gátolják, ezen keresztül akadályozzák a fehérjeszintézist. Szabadgyökképzést, lipid peroxidációt képesek indukálni, így hatással vannak a biológiai membránokra, valamint gátolják a mitokondriális légzést. Az említett hatásokon túl az OTA zavarja az intercelluláris kalcium homeosztázist, ami a sejt pusztulását okozza. A fenil-alanin bioszintézisének gátlása előidézi a foszfoenol-piruvát-karboxikináz szint és a glukoneogenezis csökkenését, ami szintén a sejtek pusztulásához vezet.

Az OTA a magzat központi idegrendszerére hat, ezáltal fejlődési rendellenességet okozhat, valamint az immunrendszer kialakulását is gátolja. Az OTA mutagén hatását közvetetten fejt ki, mivel a máj citokróm P-450 enzimrendszere az OTA-ból mutagén metabolitok, 4-hidroxi-ochratoxin és egyéb OTA származékok keletkezését idézi elő. A keletkező vegyületek a nukleinsavsztézis guanin tartalékait peroxidációval teszik alkalmatlanná az örökítőanyagba történő beépülésre. Újabb vizsgálatok szerint az OTA számos szabályozó folyamatot, pl. a MAP kinázok aktivitását befolyásolja. Az OTA a vesesejtekben a kalcium homeosztázisban, a DNS károsításban, apoptózisban, oxidatív stresszben és detoxifikációban szerepet játszó gének expresszióját befolyásolja, és a vesesejtekben szignál modulátorként hat.

Az OTA apoptózist indukál sejtkultúrákban, elősegíti a szabadgyök képződést. Csirkékben a karotinoidok metabolizmusában okoz változást, sertésekben és pulykákban takarmány visszautasítást idéz elő, csökkenti a glikogén mobilizálhatóságát a sejtkultúrákban és broiler csirkékben. Az OTA hematológiai rendellenességek, valamint a bélhurut kialakulásában is szerepet játszik. Az OTA prokarióták szaporodását is gátolja, különösen a *Bacillus cereus* var. *mycoides* érzékeny.

Az OTA egyben rovarellenes hatású metabolit is, jelenlétével indokolják, hogy az *Aspergillus carbonarius* NRRL 369 szkleróciumaiból nyert metanolos extraktumok hatására a *Carpophilus hemipterus* lárváinak növekedési rátája 75%-kal csökken. Hasonló eredményt kaptak a *Helicoverpa zea* kukoricakalász féregnél is, ahol 50%-os mortalitást tapasztaltak, ami a túlélő lárvák 99%-os súlycsökkenésével járt együtt.

Az ochratoxinok által kiváltott állati és emberi megbetegedéseket ochratoxikózisoknak nevezik. Ochratoxinok révén okozott sertés nefropátiát először Dániában és Svédországban írtak le, de az elmúlt 5-10 évben több európai országban, pl. Bulgáriában is előfordult. Ochratoxinok hatására az állatok veséje megnagyobbodott és világos színűvé vált ("pale kidneys"), több esetben a vesében gócos elváltozásokat tapasztaltak, amelyeket borsónyi méretű, sárgásfehér színű, szabálytalan alakú, elmosódott határu szigetekként észleltek. A szövettani elváltozás alapja a nefrózis volt, aminek súlyosabb eseteiben a parenchima sorvadása is bekövetkezett. Megfigyelték továbbá, hogy a gócokban vagy a vese nagyobb területein olyan limfo-hisztiocisztás sejtes beszűrődés keletkezett, amely behatolt a kéregállományba és esetenként a velőállományba is. Ezekben az esetekben az OTA-t ki tudták mutatni az állatok véréből, veséjéből és májából is.

Az ochratoxinokra más háziállatok, pl. baromfifélék, és a patkány, egér, nyúl, tengerimalac is érzékenyek. Ochratoxikózist kísérletileg pisztrángokban is sikerült előidézni.

Az OTA hatására a szarvasmarha is érzékeny, gyakorlati körülmények között ochratoxikózissal azonban mégis csak a borjak között, kb. fél éves korig találkozhatunk. A szájon át felvett ochratoxin a bendőben átalakul, és belőle ochratoxin α és fenil-alanin keletkezik, amik mérgező hatással nem rendelkeznek.

Néhány évtizede a balkáni országokban, elsősorban a mezőgazdasággal foglalkozó lakosság körében előforduló krónikus vesekárosodásra figyeltek fel. A betegséget balkáni endémikus nefropátiának (más néven dunai endémikus familiális nefropátia) nevezték el. Egyik tünete volt fehérjék kiválasztása a vizeletbe, ami a glomerulusok szűrőképességének zavaraira utal. Szövettani leleteken a vesecsatornák elfajulását, a sejtközi tér rostosodását, a glomerulusok szétesését észlelték. A nefropátiában szenvedők 30-40%-ában a vizeletkiválasztó rendszer valamilyen daganatos elváltozása is kimutatható volt. A megbetegedéseket sokáig különböző okokra próbálták visszavezetni, pl. policiklusos szénhidrogének, nehézfémek, arisztolohinsav (a farkasalma, *Aristolochia clematitis* metabolitja) és az OTA is felmerült mint lehetséges kórok, de a kétezres évek közepéig egyértelmű bizonyíték nem állt rendelkezésre az etiológiai ágens mibenlétére vonatkozóan. Ekkor Bulgária endémiás területein élők szervezetében több mint 2 $\mu\text{g/l}$ (egyes esetekben 10 $\mu\text{g/l}$) OTA-t mutattak ki, és a napi OTA bevitel is meghaladta az európai határértéket. Emellett a betegekben OTA-DNS adduktokat is ki tudtak mutatni, ami arra utal, hogy az OTA-nak szerepe van a balkáni endémikus nefropátiában. Mindezek ellenére a balkáni nefropátiát jelenleg ismeretlen eredetű megbetegedésnek tartják, aminek létrejöttéért elképzelhető, hogy többféle toxin és tényező együttesen játszik szerepet.

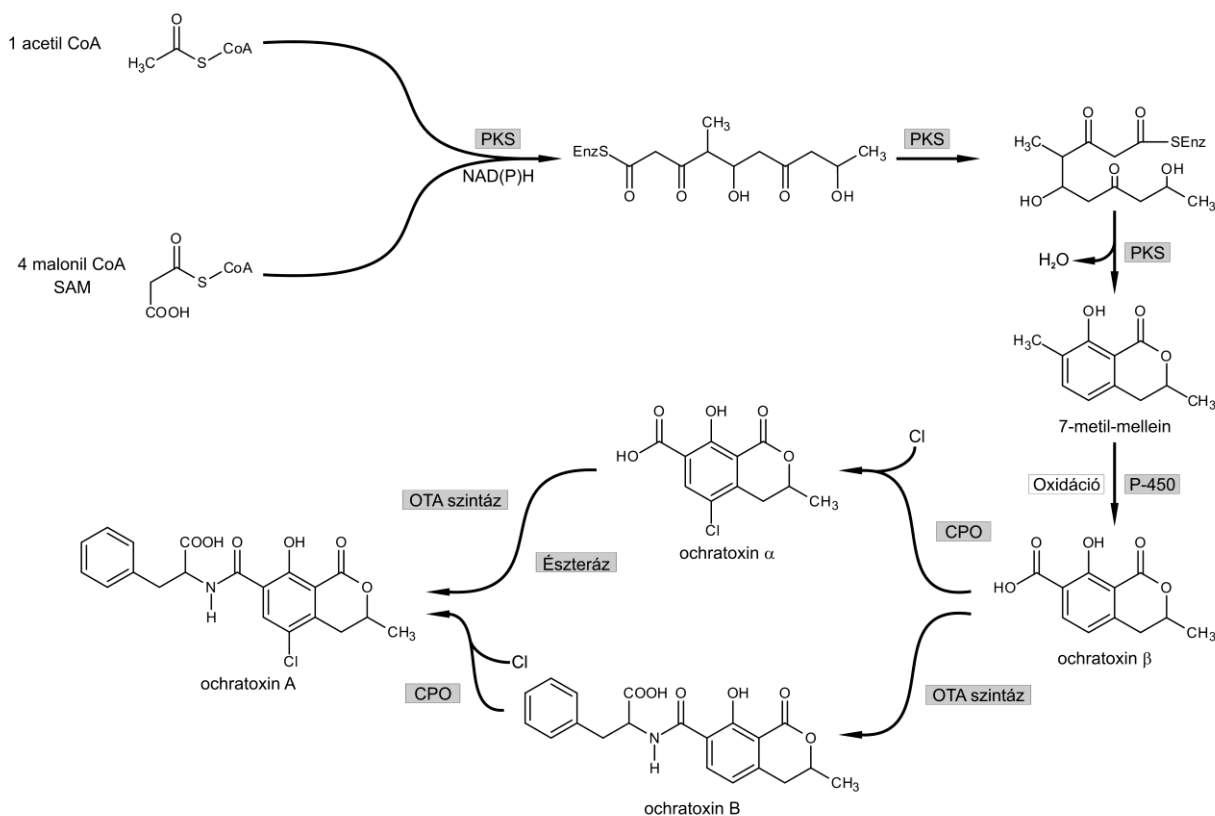
Az OTA szerepet játszik uroteliális tumorok kialakulásában és más, ismeretlen eredetű veseműködési rendellenességekben is. A nefropátiára a sertések rendkívül fogékonyak, ami azért

érdekes, mert a balkáni országok sertéshúst nem fogyasztó mohamedán lakosságának körében sokkal kisebb mértékű a nefropátia előfordulása. Az ochratoxinok rákkeltő hatásának kérdése még vitatott, de állatkísérletek egyértelműen igazolják, hogy szerepük van egyes daganatok kialakulásában. Az ochratoxint a hererák egyik lehetséges rizikófaktoraként is megemlíti az irodalom.

Bioszintézis

Korai szerkezetvizsgálatok során bebizonyosodott, hogy fenil-alanin az egyik építőköve az ochratoxinoknak, míg az ochratoxin alapváza acetát egységekből épül fel (pentaketid). A C-8-as szénatom metioninból származik, míg a klór hozzáadását egy klórperoxidáz enzim végzi. Későbbi vizsgálatok tisztázták, hogy a mellein nem intermediálja az OTA bioszintézisnek. Feltételezések szerint az OTA az ochratoxin $\beta \rightarrow$ ochratoxin $\alpha \rightarrow$ OTA reakcióúton, míg az ochratoxin B ochratoxin β -ből jön létre (13. ábra).

Az OTA bioszintézis gének közül egy PKS-t, klórperoxidázt, NRPS-t („OTA-szintáz”, a fenil-alanin beépülését katalizálja) és számos P450 enzim génjét azonosították *Penicillium nordicum*-ban és *P. verrucosum*-ban. A gének génklusztterben helyezkednek el a genomban.



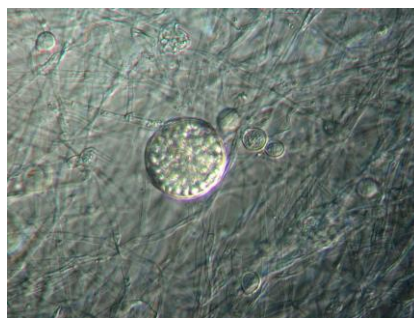
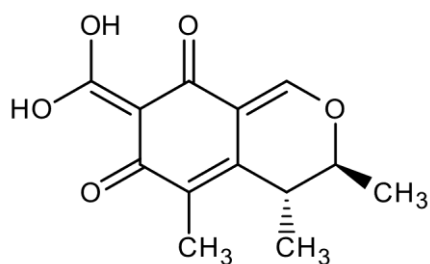
13. ábra. Az ochratoxin bioszintézis feltételezett reakcióútja

Citrinin

Az ochratoxinokhoz hasonló szerkezetű vegyületet először *Penicillium citrinum*-ból izolálták 1931-ben, és a citromsárga telepeket képező termelő szervezet után citrininnek nevezték el (14.

ábra). Számos *Aspergillus* (*A. alabamensis*, *A. allahabadii*, *A. carneus*, *A. floccosus*, *A. hortai*, *A. neoindicus*, *A. niveus*, *A. flavipes*), *Monascus* és *Penicillium* faj (*P. expansum*, *P. radicicola*, *P. verrucosum*) termeli. A citrinin-termelő gombák főleg gabonaféléken fordulnak elő, Japánban rizsen ("sárga rizs"), Kanadában és Európában más gabonaféléken is. Emellett különböző húsipari termékekről is nagyszámú citrinin-termelő gomba izolálható. Egyes fajok 2-3 g/l-t is termelhetnek. Citrinint kimutattak *Monascus* pigmenttel színezett vegetáriánus ételekből is. A toxintermelés erősen hőmérsékletfüggő, optimális tartománya 25-30°C, 15°C alatt citrininképződést nem figyeltek meg. Biológiai hatása a magasabbrendű élőlényekre elsősorban vesekárosításban nyilvánul meg: a vese megnagyobbodik, elszíneződik, a kéregben ciszták képződnek, fokozódik a vizeletkiválasztás. LD50 értéke patkányon orálisan 50 mg/kg, intraperitoneálisan 35 mg/kg. A citrinin a mitokondriális membránok permeabilitását változtatja meg, és gátolja a légzési lánc I. komplexét. Emellett a citrinin a mikrotubulusok polimerizációját is gátolja. A biológiai kutatásokban reagensként alkalmazzák. A citrinin antibiotikus hatású, *Bacillus* és *Staphylococcus* fajok ellen is hatásos. Bár erősen toxikus, a negyvenes években Notalin néven forgalmazták Indiában.

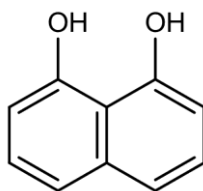
A citrinin bioszintéziséért felelős PKS-t *Monascus purpureus*-ban azonosították. A PKS KS, AT, ACP és metilációs domain-eket tartalmaz.



14. ábra. Citrinin szerkezeti képlete, és *Monascus* sp. mikroszkópos képe

Melaninok

A gombák melaninjai olyan sötét színű pigmentek, melyek az ionizáló sugárzások ellen védik a termelő fajokat, emellett fontos virulencia faktorok számos patogén gombafajban (pl. *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis*). A melaninok védik a termelőt a reaktív oxigéngyököktől, UV sugárzástól, oxidánsoktól, extrém hőmérséklettől, nehézfémektől és antifungális szerektől egyaránt. *A. fumigatus*-ban bizonyították, hogy a bioszintéziséért felelős PKS expresszálódik a fertőzés folyamán. A melaninok prekursora, a 1,8-dihidroxinaftalén (DHN; 15. ábra) a legtöbb fajban a pentaketid reakcióúton keresztül szintetizálódik acetil- és malonil-CoA-ból, 1,3,6,8-tetrahidroxinaftalén (1,3,6,8-THN) intermediéren keresztül. Kivétel az *A. fumigatus* melaninja, amely heptaketid prekurból alakul ki láncrövidítéssel (egy aceto-acetát egység leválasztása révén; a reakciót az *aygl* géntermék katalizálja, ami egy szerin-proteáz motívumot tartalmazó hidrolitikus enzim). A DHN-melanin a monomerek polimerizációja révén alakul ki, és a sejtfalban lokalizált.



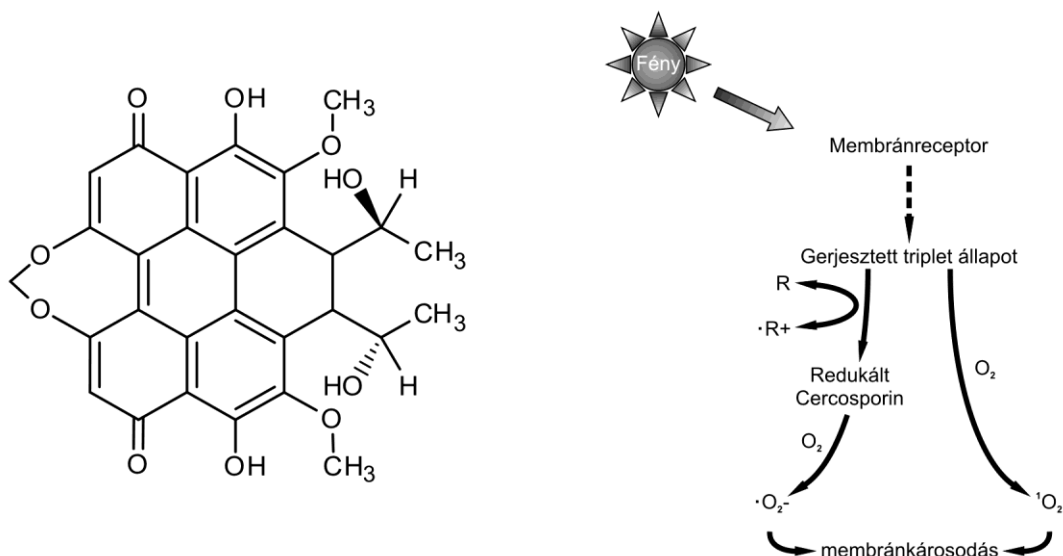
15. ábra. 1,8-dihidroxi-naftalén

Cercosporin

A cercosporint az ötvenes években azonosították *Cercospora kikuchii*-ban, egy szójapatógén gombafajban. A cercosporin egy nemgazdaspecifikus fitotoxin, számos *Cercospora* faj termeli, melyek fontos növénypatogének, több száz növényt károsítanak (pl. banánt, kukoricát, rizst, kávé, szóját, dohányt). A cercosporin fontos virulenciafaktor a fertőzés folyamán. Fény hatására aktiválódik (elsődleges fotoszenzitiváló hatású toxin), úgynevezett triplet fázisba lép, majd oxigén molekulákkal reakcióba lépve reaktív oxigén gyököket hoz létre (szuperoxid, peroxid, ózon gyökök; 16. ábra). Ezek a gyökök károsítják a növényi membránokat, a sejtek elpusztulnak, és anyagaikat a gombasejt használja fel. Emellett maga az aktivált cercosporin is reakcióba lép a sejt számos makromolekulájával (lipidekkel, proteinekkal, nukleinsavakkal), és oxidatíván károsítja azokat.

A cercosporin piros színű vegyület, kémiai dimer perilénkinon származék, bioszintézise a poliketid reakcióúton keresztül történik. A fény indukálja bioszintézisét a gombasejtben, amely során egy acetyl-CoA és 6 malonil-CoA felhasználásával, számos más gén (O-metiltranszferázok, oxidoreduktázok) közreműködése révén, egy PKS hozza létre a dimer cercosporint. *Cercospora nicotianae*-ban azonosították a cercosporin bioszintézis génklusztert, mely 8 génből áll.

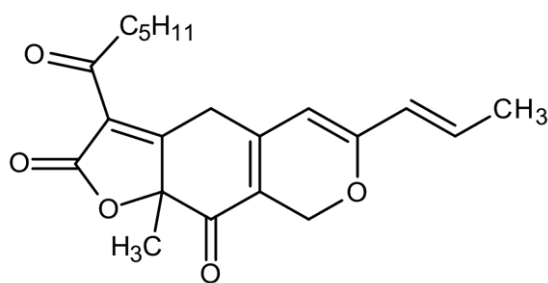
Hasonló szerkezetű és hatásmódú toxinokat más növénypatogének is előállítanak (*Alternaria*, *Elsinoe*, *Hypocrella* fajok). A lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*) a hasonló szerkezetű sárga színű hypericint termeli, ami legelő állatokban bőrléziókat, reszketést vált ki. A *Hypericum perforatum* a homeopátiás elsősegélynyújtás egyik fontos szere: vérzéscsillapító, a hypericin miatt altató és fertőtlenítő hatású. Depresszió és sérülések esetén adják, a kezelt betegeknek nem javasolt a napozás illetve szolárium használata.



16. ábra. Cercosporin szerkezeti képlete és a cercosporin hatásmódja. A létrejött szabad oxigéngyökök a növények membránját károsítják, és oxidatív stresszt váltanak ki.

3.1.5. HEXAKETIDEK

A **maltoryzint** *Aspergillus oryzae* var. *microsporus* termeli, az ötvenes években szarvasmarhák mérgezését váltotta ki. A **monascin** nevű azaphilon származék pigmentet *Monascus* fajok termelik, antitumor hatású metabolit (17. ábra). Hasonló szerkezetű pigmenteket számos más gombafaj is képes előállítani (pl. *Emericella* fajok).



17. ábra. Monascin

3.1.6. HEPTAKETIDEK

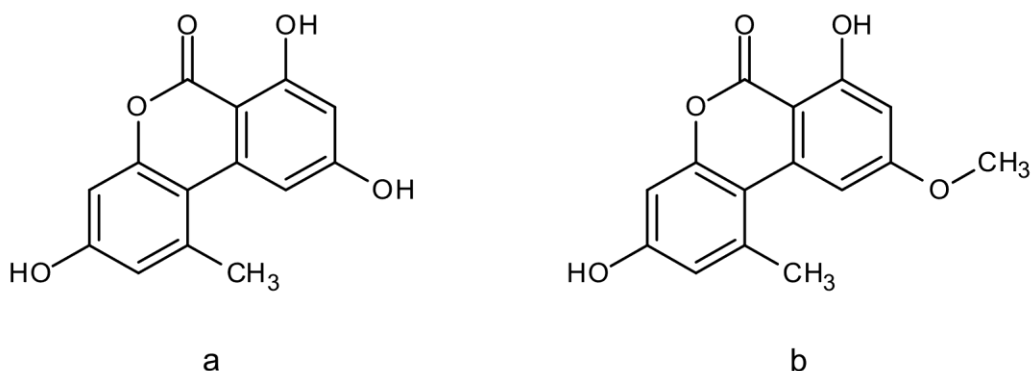
Alternariol és rokon vegyületei

A közönséges szántóföldi penészflóra gyakori képviselője az *Alternaria* gombanemzetség. Már a 60-as évek elején vizsgálták a gombaizolátumok toxicitását, a metabolitok szerkezetének

meghatározása azonban később történt. Ma már 30 féle, bioszintézisét és szerkezetét tekintve eltérő *Alternaria* toxint ismerünk. Az alternariol, alternariol-monometiléter (18. ábra) és az altenuiszol a poliketid bioszintézis úton acetát és malonát egységekből felépülő heptaketid, míg a tenuazonsav "hibrid" jellegű mikotoxin (lsd. később).

Az *Alternaria* fajok leggyakrabban mezőgazdasági terményeken, zöldségen és gyümölcsön fordulnak elő. A fő toxintermelő az *Alternaria alternata* (szin. *Alternaria tenuis*, *Alternaria longipes*), az izolált törzsek nagy része mindhárom toxint termeli. A környezeti tényezők nagymértékben befolyásolják a toxintermelést. Az *Alternaria alternata* esetében az alternariol és alternariol-monometiléter szintézise fényben gátlódik, mivel a bioszintézis út a lipidek irányába tolódik el.

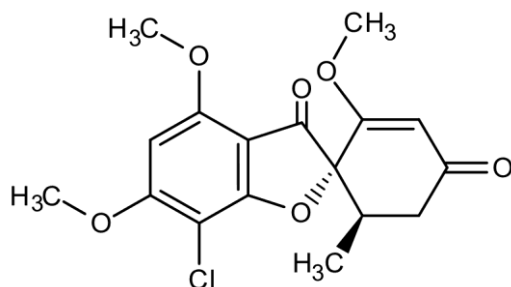
Az *Alternaria* metabolitok közül az alternariol és alternariol-monometiléter egéren mért intraperitoneális LD₅₀ értéke 400 mg/ttkg feletti. Ezen két vegyület HeLa sejteken meghatározott citotoxikus hatása is jelentős. Kolineszteráz bénítók, sőt bakteriológiai tesztekben az alternariol-monometiléter enyhén mutagén hatásának bizonyult.



18. ábra. Alternariol (a) és alternariol-monometiléter (b) szerkezeti képlete

Griseofulvin

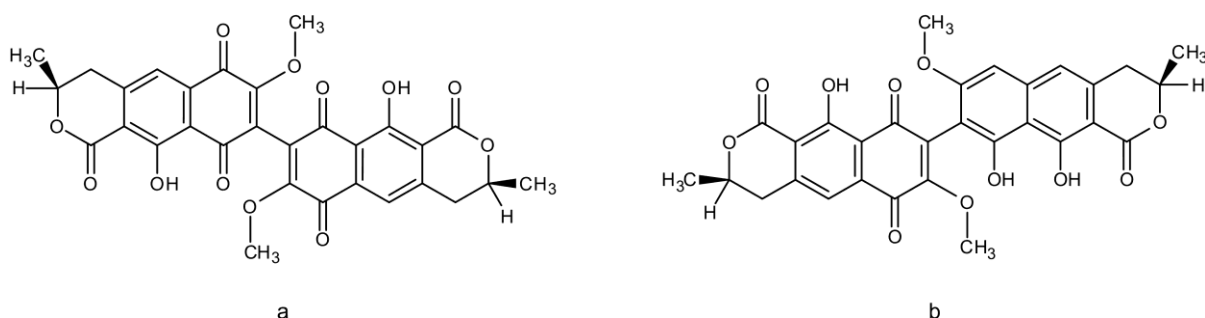
A klórtartalmú griseofulvint 1939-ben a *Penicillium griseofulvum*-ból mutatták ki (19. ábra). Számos más *Penicillium*, *Nigrospora* és *Aspergillus* faj is termeli ezt a vegyületet (pl. *P. griseofulvum*, *P. dipodomyicola*, *P. aethiopicum*, *P. persicinum*, *P. sclerotigenum*, *P. coprophilum*, *A. versicolor*), amely elsősorban gombás eredetű, fertőző bőrbetegségek kezelésére alkalmas. A griseofulvin a keratinhoz köt a keratin prekursor sejtekben, majd gombafertőzések esetén transzportálódik a gombasejtbe, ahol a tubulinhoz kötve gátolja a mitózist. Számos mellékhatása miatt ma már csak ritkán alkalmazzák. Tumorsejtekben aberráns kromoszómaeloszlást és apoptózist indukál. Egérben és patkányban tumorkeltő hatását is kimutatták, emellett potenciálisan mutagén és teratogén. Bioszintézise a poliketid reakcióúton keresztül történik.



19. ábra. Griseofulvin

Xantomegnin és viomellein

A xantomegnin (20a. ábra) a *Penicillium viridicatum*, *Aspergillus melleus*, *A. sulphureus*, *Trichophyton rubrum*, *T. megnini*, *T. violaceum* és *Microsporum cookei* által termelt toxikus metabolit. Kémiailag rokon vegyület a viomellein (20b. ábra), amit a *P. viridicatum*, *A. melleus* és *A. sulphureus* termelnek. Laboratóriumi állatok esetében mindkét toxin erős vese és májkárosító hatással rendelkezik. A viomellein természetes előfordulását leírták árpaiban, emellett a sertéstápban való előfordulása révén szerepe bizonyított a sertések nefropátiájában. Sejtes szinten ezen vegyületek erős szétkapcsoló ágensei a mitokondriumok oxidatív foszforilációjának.



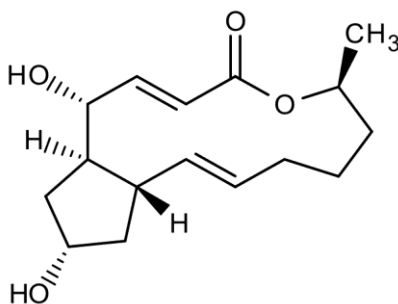
20. ábra. Xantomegnin (a) és viomellein (b) szerkezete

3.1.7. OKTAKETIDEK

Brefeldin A

A brefeldin A (szinonimok: ascotoxin, cyanein, decumbin, lunatin) egy 16 C-atomos makrolid antibiotikum, melyet először 1958-ban izoláltak *Penicillium decumbens*-ből, később *Eupenicillium brefeldianum*-ból, *P. cyaneum*-ból, *P. camemberti*-ből, *Coronilla*, *Ascochyta*, *Phoma*, *Curvularia* fajokból (21. ábra). A brefeldin A emlős és gombasejtekben a protein transzportot gátolja az endoplazmatikus retikulumból a Golgi apparátusba, így a proteinek akkumulálódnak az ER-ban. Antifungális, fitotoxikus és antivirális hatása is ismert. *Alternaria* fajokban virulencia faktorként tartják számon (a fitoalexinek felszabadulását gátolja a növényi sejtekben). Korábban feltételezték, hogy bioszintézise palmitátból (C-16) történik, később

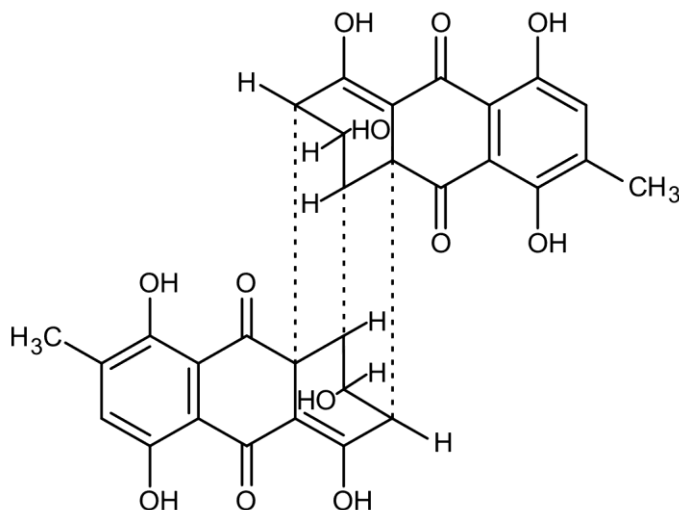
bizonyították, hogy a brefeldin A egy oktaketid, melynek bioszintézise a poliketid reakcióúton keresztül történik. Laboratóriumban a fehérjetranszport és a fehérjeszekréció vizsgálatára alkalmazzák.



21. ábra. Brefeldin A

Luteoszkirin és rokon vegyületek

A luteoszkirin egy narancsszínű dimer antrakinon pigment származék, melyet *Penicillium islandicum* termel (22. ábra). Számos más rokon szerkezetű vegyületet is kimutattak ebből a fajtából (rugulosin, flavoszkirin, eritroszkirin stb). A gomba számos más mikotoxint is termel, pl. a karcinogén és hepatotoxikus hatású cikloklorotint, islanditoxint, simatoxint, emodint. A II. világháború után Japánban barna elszíneződést mutató import rizsszállítmányokból izolálták, szerepe volt a “sárga rizs szindróma” kialakulásában (a citrinin-termelő *P. citrinum*-mal és a citreoviridint termelő *P. citreonigrum*-mal együtt). Később Angliában árpán, Etiópiában kölesen, cirokmagon azonosították. A luteoszkirin hepatotoxikus (májnekrózist, májelzsírosodást, tartós toxin kitettség esetén májödémát, májelzsíneződést, gyulladásokat idéz elő), és karcinogén hatású vegyület (májrákot idéz elő kísérleti állatokban), amely gátolja a mitokondriális funkciókat, és magnézium jelenlétében a DNS purin csoportjaihoz kötve mind *in vitro*, mind *in vivo* gátolja a replikációt, transzkripciót és DNS repairt.



3.1.8. NONAKETIDEK

Fumonizinek

Termelők, szerkezet, előfordulás

Főleg *Fusarium* fajok termelik a mikotoxinok viszonylag újonnan, 1988-ban felfedezett csoportját, a fumonizineket, amelyek fő képviselője a fumonizin B₁ (FB₁). A fumonizin B₁ legfontosabb termelője a *Fusarium verticillioides*, de más *Fusarium* fajok, pl. *F. proliferatum*, *F. fujikuroi*, *F. globosum*, *F. nygamai* is termelik ezt a diészter jellegű vegyületet (a propán-trikarbonsav és a 2-amino-12,16-dimetil-pentahidroxi-ikozán diészterje; 23. ábra), emellett számos struktúranalógja is ismert (fumonizin A₁, A₂, B₂, B₃, B₄, C, P₁, P₂, stb.). A *F. oxysporum* fumonizin C-t termel, és újabb eredmények szerint az *Aspergillus niger* is képes fumonizin B₂-t termelni (23. ábra). A *Fusarium* fajok növénykivonatot tartalmazó táptalajokon (pl. PDA, MEA), míg az *A. niger* izolátumok magas ozmotikumú táptalajokon (YES, CY20S, DG18) termelnek nagyobb mennyiségben fumonizineket. A fumonizinek természetes előfordulása *Fusarium verticillioides*-sel fertőzött kukorica tételek illetve kukorica alapú termékek esetében jelentős. Szardínián egyes kukorica tételekben 250 µg/g fumonizint is kimutattak, míg Koreában 150 mg/kg szintet is mértek. Hazánkban a legmagasabb eddig észlelt szennyezettség 75 mg/kg volt. A közelmúltban számos új fumonizin analógot azonosítottak, melyek egészségügyi vonatkozásai további vizsgálatokat igényelnek.

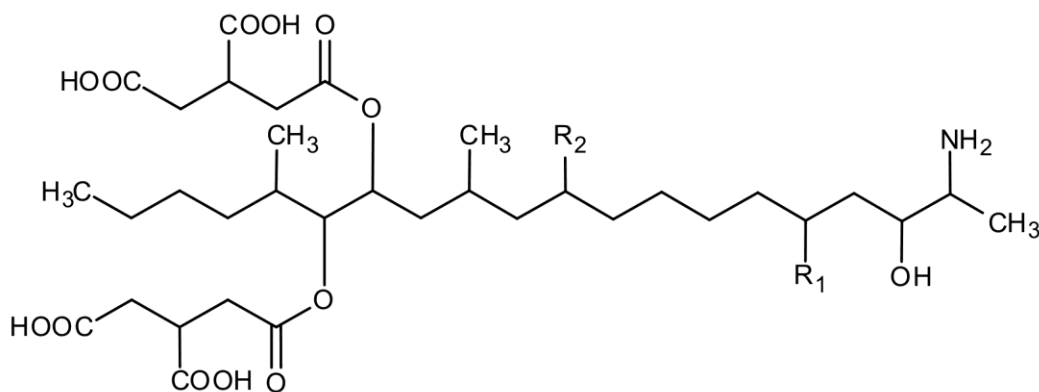
Toxicitás, hatásmód

A lovak leucoencephalomalacia nevű kórképét (agylágyulás, melynek során az agy fehérállománya nekrotizál) eredményezi, sertésekben tüdőödémát, kísérleti állatokban hepatokarcinómát okoz. Magyarországon már az 50-es években tömegesen észlelték ősszel, az „új” kukorica fogyasztását követően sertésekben a kóroktanilag nem tisztázott eredetű tüdővízenyő előfordulását. A betegség lefolyása, a kialakuló tünetek és a kórbonctani kép nagyfokú hasonlóságot mutatott az USA-ban az 1980-as években fumonizin toxikózis okaként leírt tüdőödémával. Az azonosságot kísérletesen előidézett FB₁ toxikózissal igazolni lehetett. A lovak agylágyulása esetenként szezonálisan előforduló megbetegedés. Kezdeti tünetként az állatok bágyadtak, étvágytalanok, majd gyorsan kifejlődnek az idegrendszeri tünetek: összerendezetlen mozgás, arcidegbénulás, vakság, fokozott ingerlékenység. A toxin koncentrációjától függően, a tünetek jelentkezését követően az állat néhány órán belül elpusztulhat. Boncolással és kórszövettani vizsgálattal több esetben megállapítható volt az agyvelő kisebb-nagyobb területre kiterjedő elhalásos elváltozása. A kérődző állatok viszonylag rezisztensek a toxinra, a magas FB₁-tartalmú takarmány etetése májelfajulást idézhet elő. A Dél-Afrika, Kína és Olaszország egyes régióiban relatíve nagy gyakorisággal észlelt nyelőcsőrák kialakulásában is valószínűleg szerepet játszanak a fumonizinek. A szfingolipid metabolizmusra hatnak, mint a szfingozin szerkezeti analógjai. A fumonizin B₁ a szervezet egyik fontos enzimet, a szfingozin-N-aciltranszferázt bénítja, így a szfinganin és a szfingozin mennyisége megemelkedik, és a szfingolipidek képződése gátlódik. A szabad szfingoid bázisok toxikusak, apoptózist idéznek elő a sejtekben, és felelősek a hepato- és nefrotoxikus hatásokért. A szfingolipidek esszenciális komponensei az eukarióta membránoknak, és szerepük van a

sejtnövekedésben és differenciálódásban is. A fumonizinek gátolják a folsav transzportot is, a folsav hiány pedig rendellenes gerincvelőcsőzáródást idéz elő baromfi embriókban, és feltehetőleg emberi magzatokban is. Texas déli részén észlelték anencephalia (a velőcső kraniális pólusa nem záródik, a koponyatető hiányzik, az agy helyén csak kevés idegszövet látható) és spina bifida (nyitott gerinc) esetek halmozódását, amelyet a kukorica termékek fumonizin tartalmával, illetve ezek fogyasztásával hoztak összefüggésbe. A fumonizinek karcinogenitásának egyértelmű bizonyítására további kiterjedt vizsgálatok szükségesek (group 2B, IARC; 3. táblázat). Feltételezések szerint Indiában a kilencvenes években 27 faluban idézett elő akut mikotoxikózist a fumonizinnel szennyezett cirok és kukorica. A tünetek között hasfájdalmak és hasmenés szerepeltek.

Bioszintézis

A *Fusarium* fajok és az *A. niger* genomjában a fumonizinek bioszintéziséért felelős mintegy 15 gén egy 42 kb méretű génklusztterben helyezkedik el. A bioszintézis kulcsenzimje egy poliketid szintáz. A fumonizin bioszintézis kezdeti lépéseként egy lineáris 18 C-atomos lánc jön létre, melyhez egy oxoamin oxidáz (FUM8) kapcsol további 2 C-atomot és egy amino csoportot, melyek alaninból származnak. A karbonil csoport redukciója és oxigenáció után két propán-1,2,3-trikarboxilsav kapcsolódik észterkötéssel a molekulához. A fumonizinek szerkezetileg rokon vegyületei az *Alternaria* fajok által termelt fitotoxikus AAL toxinok (*Alternaria alternata* f. sp. *lycopersici*), és az *A. fumigatus* szfingofungin nevű metabolitja.



	R ₁	R ₂	Összegképlet
Fumonizin B ₁	OH	OH	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₅
Fumonizin B ₂	OH	H	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄
Fumonizin B ₃	H	OH	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄
Fumonizin B ₄	H	H	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₃

23. ábra. Fumonizinek szerkezete

Zearalenon (F-2 toxin)

Szerkezet, termelők, előfordulás

A zearalenon egy nem szteroid jellegű ösztrogén gombametabolit; kémiai szerkezetét tekintve rezorcilsav lakton (RAL; 24. ábra). Elnevezése arra utal, hogy gyakran fordul elő kukoricában (Zea). A fuzáriumos kukorica etetése során fellépő ösztrogén szindróma már régóta ismert, hazánk éghajlati adottságai mellett is komoly állategészségügyi problémákat okoz. A zearalenon fő termelői a *Fusarium graminearum* (*Gibberella zae*), *F. culmorum*, *F. sambucinum*, *F. equiseti*, *F. scirpi*, *F. sporotrichioides* és *F. oxysporum* fajok. Gabonafélékben, kukoricában több mg/kg mennyiségben is jelen lehet.

Toxicitás, hatásmód

A zearalenon az ösztrogén nemihormonokkal (pl. ösztradiollal) mutat szerkezeti hasonlóságot (24. ábra), képes az ösztrogén receptorokhoz kötni, és felborítani a nemi hormonok egyensúlyát. A zearalenon az uterusz RNS polimeráz enzimjeit is stimulálja. A zearalenonra kísérleti és természetes körülmények között is a sertések a legérzékenyebbek, méhszájgyulladást okozhat. 5 mg/nap dózisban már az ötödik napon megjelennek az ösztrogén hatásra utaló tünetek, majd heresorvadás, vetélés, petefészek sorvadás, tejmirigyek növekedése léphet fel (a toxin hatására prolaktin termelődik). Malacoknál izomfejlődési zavar (izom hypoplasia), lábszétesúszás, "ösztrogén szindróma" (vörös péra, duzzadt csecsbimbó), valamint a parenchimás szervek (kiemelten a máj) károsodása léphet fel. Szarvasmarhákban terméketlenséget, vetélést, véres ivarzást okozhat, és a spermaminőség is romlik. Számos zearalenon származékot is ismerünk, amelyek szintén ösztrogén hatást mutatnak.

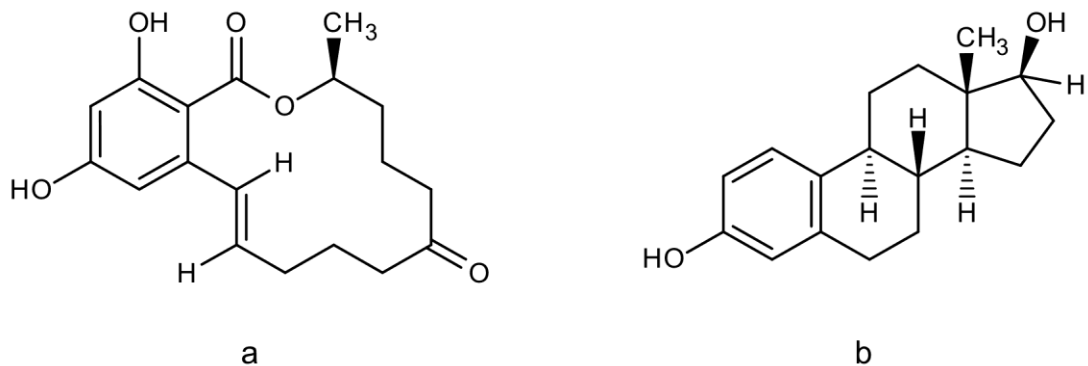
Emberekben a korai nemi érésért lehet felelős (Puerto Rico-i és hazai vizsgálatok alapján); feltételezik, hogy szerepet játszik a cervikális tumorok kialakulásában is. A zearalenon elfogyasztása után a szervezetben α - és β -zearalenol keletkezik, amit pl. tejben, vizeletben ki lehet mutatni. A tejben levő metabolitok közül az α -zearalenol háromszor erősebb ösztrogén hatással rendelkezik, mint a zearalenon vagy β -zearalenol. A vérben megjelenő zearalenon és zearalenol átdiffundálnak a vérből a perifériás szövetekbe (méh, tejmirigy és hipotalamusz) és itt fejtik ki ösztrogén hatásukat. A zearalenon egyik származékát, a zearanolt (α -zearalenol) állatok növekedésserkentésére alkalmazták a nyolcvanas évekig; 1985-ben az EU-ban betiltották használatát.

A zearalenon nemcsak magasabbrendűekre gyakorol hormonhatást, hanem feltételezések szerint a termelő gomba szexuális ciklusát is szabályozza.

Bioszintézis

A zearalenon bioszintézise a poliketid úton keresztül történik. A bioszintézisben 2 PKS vesz részt, az egyik egy 10 C-atomos redukált poliketidet hoz létre, míg a másik PKS ehhez ad további 3 (nem redukált) acetil csoportot. A 2 PKS gén egy 25 kb méretű génklusztterben helyezkedik el a *F. graminearum* genomában, melyben 2 további gén, egy oxidáz (zearalenolból zearalenont hoz létre) és egy transzkripció regulátor is található.

A zearalenonnal szerkezetileg rokon radícicolt a *Monocillium nordinii* és *Nectria radícicola*, míg a hypothemicint a *Hypomyces subiculosus* termeli. Mindkét vegyületnek potens irreverzibilis HSP90 ATPáz és MAP kináz gátló hatása van, ami a jövőben ígéretes lehet a tumorelles szerek kifejlesztésében. Ezen vegyületek bioszintézise szintén 2 PKS enzim közreműködése révén történik.

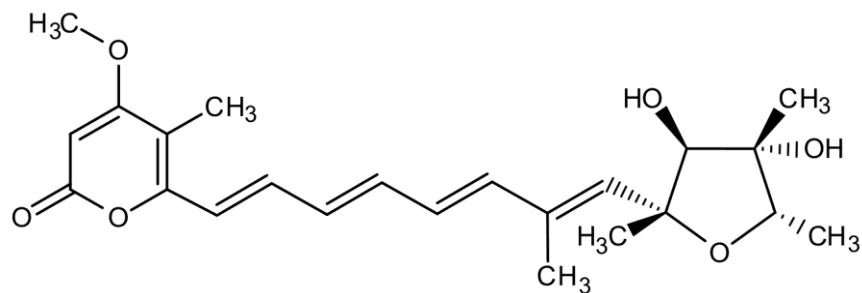


24. ábra. Zearalenon (a) és 17-β-ösztadiol (b) szerkezete

Citreoviridin

A rizsfogyasztó ázsiai országokban a XIX. század végéig gyakran előfordult az úgynevezett "sárga rizs", amely a termény penész-fertőzöttségének a következménye. Az ilyen rizsről izolált *Penicillium citreonigrum* (= *P. citreoviride*) tenyészetének etanolos-éteres kivonata hasonló neurotoxikus tüneteket váltott ki, mint a penészes rizs etetése (kardiális beriberi; "yellow rice disease", shoshin-kakke). A tünetek között szerepelt a hányás, rángatózás, paralízis, szív működési zavarok, légzésbénulás. Később izolálták a sárga pigmentet is, amit citreoviridinnak neveztek el (25. ábra). A toxint más fajok, pl. húsipari termékekről izolált *Penicillium ochrosalmoneum*, *Penicillium citrinum* és *Penicillium miczynskii*, valamint *Aspergillus terreus* is termelik. A citreoviridin bioszintézise a poliketid reakcióúton keresztül történik, a metil-csoportok metioninből származnak.

Az akut toxicitás a központi idegrendszerre való hatás következtében légzésbénulásban és szív működési panaszokban nyilvánul meg, a kísérleti állat 1-2 órán belül elpusztul. A citreoviridin - hasonlóan az aurovertinekhez - specifikus inhibitora a mitokondriális ATPázoknak.



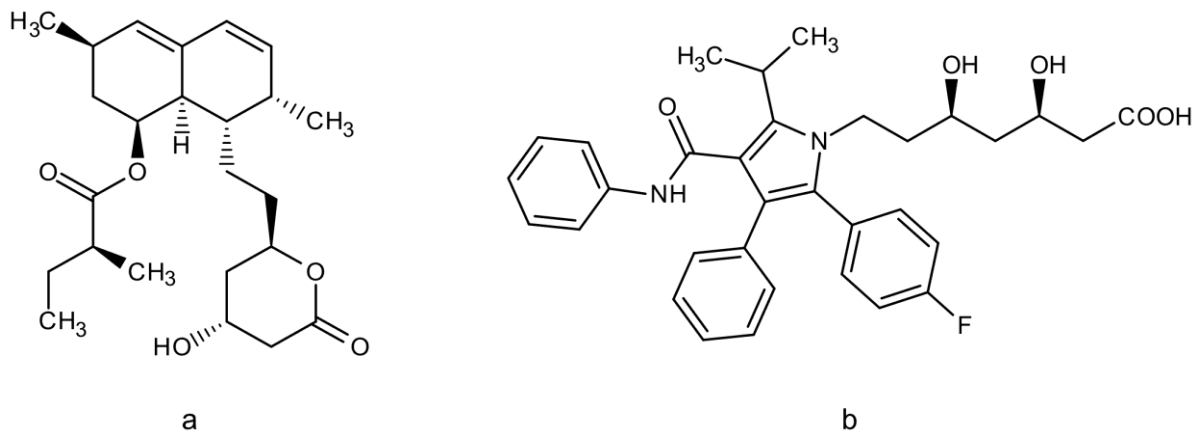
25. ábra. Citreoviridin

Sztatinok

A sztatinok poliketid jellegű vegyületek, melyek a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reduktáz enzimet gátolják, ami a HMG-CoA konverzióját katalizálja mevalonáttá. A mevalonát a koleszterin bioszintézis alapköve, ennek köszönhetően a sztatinok koleszterin-szint csökkentő

hatásúak. A lovasztatin volt az első sztatin, amit 1987-ben bevezettek a gyógyászatba (26a. ábra). A lovasztatin egy nonaketid jellegű metabolit, melynek fő termelője az *Aspergillus terreus* (a konídiumtartó morfológiája a borítón látható), de számos más gombafaj is képes előállítani (*Pleurotus*, *Monascus* fajok). A szerkezetileg rokon mevasztatint (compactin, ML236B) *Penicillium solitum* termeli (az irodalomban *P. citrinum* és *P. brevicompactum* fajokat említene mint compactin-termelőket, de molekuláris vizsgálatok alapján ezek az izolátumok is a *P. solitum* fajba tartoznak). Felfedezésük óta számos szerkezeti analógjukat hozták létre, melyek közül különböző márkaneveken (szimvasztatin, pravasztatin, rosuvasztatin, fluvasztatin, atorvasztatin; 26b. ábra) több forgalomba került. A koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek piaca 21.7 milliárd dollár volt 2002-ben.

A lovasztatin bioszintézise során *A. terreus*-ban – számos enzim, pl. egy enoil-reduktáz (lovC) közreműködése révén – egy nonaketid PKS (lovB, LNKS) szintetizál meg egy nonaketidet, míg az oldalláncot egy másik, úgynevezett diketid PKS (lovF, LDKS) szintetizálja. A két poliketidet a lovD lokusz által kódolt enzim kapcsolja össze a reakció végén.



26. ábra. Lovasztatin (a) és atorvasztatin (b) szerkezete

3.1.9. DEKAKETIDEK

Aflatoxinok

Felfedezés, szerkezet

Az ötvenes években rejtélyes kóroktanú hepatitisz-jellegű megbetegedéseket észleltek kutyaiban, illetve megnövekedett gyakoriságú májrákot egyes szivárványos pisztráng telepeken. Előbbit a kutyatáppal, utóbbit a gyapotmagliszttel hozták összefüggésbe, de a megbetegedések igazi okára csak a hatvanas években derült fény. 1959-ben egy rejtélyes megbetegedés pusztított Angliában a pulykák között, amely több mint százezer állat elhullását eredményezte. A *post mortem* vizsgálatok minden esetben máj haemorrhagiát és nekrotikus májkárosodást mutattak. A mérgezésben szerepet játszó földimogyoródara vékonyrétegekromatográfiás vizsgálata során R_f érték szerint jól elkülönülő 4 foltot kaptak. Megkülönböztető jelzésük (B₁; B₂; G₁; G₂) a fluoreszcencia színük ("B-blue", "G-green") alapján történt. A toxikus darából egy fonalgombát is izoláltak, amely szintetikus táptalajon ugyancsak termelte a toxikus anyagokat. A gombát *Aspergillus flavus*-nak identifikálták, a mérgező anyag az aflatoxin nevet kapta utalva a termelő

gombára. Toxintartalmú takarmányok etetésekor egy a tejből izolált anyag hasonló biológiai tulajdonságokkal rendelkezett mint az aflatoxin B₁, az Rf értéke azonban lényegesen alacsonyabb volt. A folt szintén kék fluoreszcenciát mutatott, eredete után aflatoxin M₁-nek ("milk toxin") nevezték. Ezen túlmenően birkák vizeletéből is izoláltak egy hasonló toxint, ami az aflatoxin M₂ nevet kapta. A későbbiek során *A. flavus* tenyészetéből is sikerült M₁-et kimutatni. Két további rokonvegyületet izoláltak *A. flavus* szűrletéből, ezek az aflatoxin B₁ és G₁ hidroxilszármazékai, a nevük aflatoxin B_{2a} és G_{2a}.

Az aflatoxin csoporton belül (melynek tagjai szubsztituált kumarinszármazékok) a B₁, G₁, és M₁ kémiai szerkezetüket tekintve 7,8-dihidrofurano(2,3-b)furánok (DHFF) és erősen toxikusak, míg a B₂, G₂ és M₂ 2,3,7,8-tetrahidrofurano(2,3-b)furánok (THFF), és gyakorlatilag nem mérgezőek (27. ábra).

Termelők, előfordulás

Gazdaságilag jelentős toxintermelőnek csak az *Aspergillus flavus* (aflatoxin B), *A. nomius* (B&G) és *A. parasiticus* (B&G) fajokat tekintik, de emellett számos más faj is termel aflatoxinokat. Az *Aspergillus* nemzetség *Flavi* szekciójában a fentiek mellett az *A. bombycis* (B &G), *A. pseudotamarii* (B), *A. pseudocaelatus* (B&G), *A. pseudonomius* (B), *A. arachidicola* (B&G), *A. minisclerotigenes* (B&G) és az *A. parvisclerotigenus* (B&G) fajok termelnek aflatoxinokat, míg más szekciók tagjai közül az *A. ochraceoroseus*, *A. rambelli* (*Ochraceorosei* szekció), *Emericella venezuelensis*, *E. astellata*, *E. olivicola* (*Nidulantes* szekció) termelik ezt a vegyületet (8. táblázat). Utóbbiak csak aflatoxin B₁-et termelnek. Az aflatoxin leggyakrabban és legnagyobb koncentrációban földimogyoróban fordul elő, de gyakori egyéb fehérjedús olajos magvakban (gyapotmag, mandula, pisztácia stb). Kimutatták már szójából, rizsből, kölesből, kávéból, kukoricából és más gabonafélékből is. A trópusi országokban nagyon elterjedt. Újabb vizsgálatok szerint a brazil dió aflatoxin szennyezettségét *A. nomius* idézi elő. Hazánkban az aflatoxin-termelő fajok közül az *A. flavus*-t gyakran izolálják különböző mezőgazdasági terményekről (kukorica, búza, szőlő). A hazai éghajlati viszonyok között a hazai élelmiszerekben az aflatoxinok felszaporodásának kicsi az esélye, bár a globális felmelegedés hatására már 2003-ban Észak-Olaszország egyes régióiban számos kukorica-tétel magas aflatoxin szennyezettségét észlelték, így várhatóan hazánkban is megjelenik majd előbb-utóbb a mezőgazdasági terményekben.

8. táblázat. Az aflatoxin-termelő *Aspergillus* fajok főbb jellemzői

Szekció	Faj	Előfordulás	AFB	AFG	CPA	KA	Egyéb
<i>Flavi</i>	<i>A. bombycis</i>	Japán, Indonézia	+	+	-	+	-
	<i>A. flavus</i>	Kozmopolita	+	-	+	+	Paszpalin
	<i>A. nomius</i>	USA, Thaiföld, Japán, India	+	+	-	+	Tenuazonsav, nominin
	<i>A. parasiticus</i>	USA, Japán, Ausztrália, India, Dél-Amerika, Uganda	+	+	-	+	Paszpalin
	<i>A. parvisclerotigenus</i>	Nigéria	+	+	+	+	Aflatrem
	<i>A. minisclerotigenes</i>	Argentína, USA, Ausztrália, Nigéria	+	+	+	+	Paszpalin, aflatrem

	<i>A. arachidicola</i>	Argentína	+	+	-	+	Chrysogin
	<i>A. pseudotamarii</i>	Japán, Argentína	+	-	+	+	-
	<i>A. pseudonomius</i>	USA	+	-	-	+	Chrysogin
	<i>A. pseudocaelatus</i>	Argentína	+	+	+	+	-
<i>Ochraceorosei</i>	<i>A. ochraceoroseus</i>	Elefántcsontpart	+	-	-	-	Sterigmatocisztin
	<i>A. rambellii</i>	Elefántcsontpart	+	-	-	-	Sterigmatocisztin, terrein
<i>Nidulantes</i>	<i>E. astellata</i>	Ecuador	+	-	-	-	Sterigmatocisztin, terrein
	<i>E. olivicola</i>	Olaszország	+	-	-	-	Sterigmatocisztin
	<i>E. venezuelensis</i>	Venezuela	+	-	-	-	Sterigmatocisztin, terrein

AFB, aflatoxin B; AFG, aflatoxin G; CPA, ciklopiazonsav; KA, kojisav

Toxicitás, hatásmód

Az aflatoxinok által kiváltott megbetegedéseket aflatoxikózisoknak nevezik. Akut (heveny) esetben toxikus hepatitiszt idéznek elő, ami Indiában 1974-ben több mint 100 ember halálához vezetett (néhány felnőtt 2-6 mg aflatoxint fogyasztott el naponta), míg Kenyában 1981-ben és 2004-2006-ban csaknem 200-an haltak meg az aflatoxinnal szennyezett kukorica okozta hepatitiszben. 1966-ban az USA-ban öngyilkossági szándékkal egy fiatal nő tiszta aflatoxin B₁-ből 40 mg-ot fogyasztott el (2 nap alatt 5.5 mg-ot, majd 6 hónappal később 2 hét alatt 35 mg-ot). A kórházban elvégzett laboratóriumi vizsgálatok, májbiopszia eltérést nem mutattak, sőt 14 évvel később sem tudtak semmilyen léziót kimutatni (valószínűleg a jó tápláltsági állapotnak köszönhetően sokkal magasabb lehetett a toxikus dózis).

Hosszabb távon az aflatoxinok májcirrózist és májrákot idéznek elő, aminek a gyakorisága igen magas Mozambik, Dél-Afrika és Kína egyes területein. A májrák megemelkedett gyakoriságát a magasabb aflatoxin-bevitellel hozták összefüggésbe.

Az aflatoxinok akut és krónikus toxicitását számos kísérleti állatfajon vizsgálták. Az aflatoxikózis kezdeti tünetei általánosak: étvágytalanság, tömegvesztés, amit gyors elhullás követ. Kórbonctanilag minden esetben májkárosodás mutatható ki. A legtöbb kísérleti állatnál az aflatoxin B₁ egyszeri toxikus dózisa 0,5-10 mg/testtömeg kilogram intervallumba esik. Általános tapasztalat, hogy fiatal állatok lényegesen érzékenyebbek. Nemek szerint is feltűnő eltérés lehetséges; pl. hím patkányok háromszor érzékenyebbek, mint a nőstények.

Már a 70-es évek elején kimutatták, hogy radioaktív izotóppal jelölt aflatoxin B₁ kovalensen kötődik patkánymáj DNS, RNS és protein frakciójához, míg *in vitro* makromolekulákhoz nem kötődik. A metabolikus aktiválódás során az aflatoxin B₁ a szervezetben különböző enzimek (úgynevezett kevert funkciójú oxidázok) hatására válik tulajdonképpen karcinogénné (aflatoxin B₁-8,9-epoxiddá alakul). Az így aktiválódott vegyület relatíve elektronhiányos atomokat nyer, amelyekkel viszont a sejtben lévő elektronban gazdag vagy nukleofil makromolekulákhoz kovalensen kötődik. A DNS-en megtalálták azt a molekuláris "hot spot"-ot a p53 tumor szupresszor génben (a 249. kódonban a 3. nukleotid transzverziója), melynek megváltoztatásával az aflatoxinok kiváltják a hepatokarcinómát.

Az aflatoxinok genotoxikus hatásában a kritikus metabolikus lépés az AFB₁ aktiválása, monooxigenázok általi oxidációja AFB₁-8,9- epoxiddá. Ez a molekula nagy affinitással kötődik a nukleinsavak guanin bázisához AFB₁-N7-guanint formálva, ami guanin-timin báziscserét, mutációt, DNS és RNS károsodást okozhat. Továbbá szérumban albuminban illetve más fehérjékben lévő lizinnel is képezhet adduktot úgy, hogy az epoxid hidrolizációjával AFB₁-8,9-dihidrodol

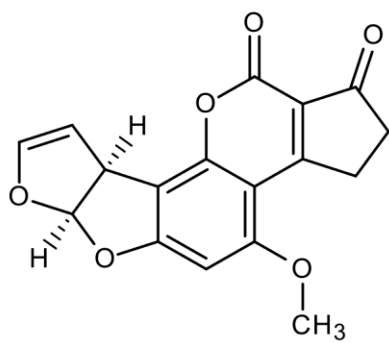
keletkezik. A nagyon reaktív epoxid metabolit detoxifikációja glükuronsavval, szulfáttal, vagy redukált glutationnal (GSH) való konjugáción keresztül valósulhat meg, az utóbbit a glutation-S-transzferáz katalizálja. Az aflatoxin M₁, az aflatoxin Q₁ és az aflatoxin P₁ (AFP₁) hidroxilezett metabolitok, melyek sokkal kevésbé toxikusak illetve karcinogének, mint az AFB₁, szintén kötődhetnek a DNS-hez, bár az aflatoxin Q₁ képessége kisebb epoxid képzésre. Az aflatoxin M₁ akut toxicitással rendelkező, a tejjel ürülő anyagcseretermék. Az AFB₁ enzimikus demetilezéséből toxicitással már alig rendelkező AFP₁ és melléktermékként formaldehid (HCHO) keletkezik.

Az aflatoxinok mutagén hatását számos rendszerben bizonyították. Jelentős mutagén hatást (reverziót is) észleltek, amikor poliklórozott bifenillel indukált, kevert funkciójú oxidázokat is tartalmazó máj mikroszóma frakciót adtak az inkubációs elegyhez. A poliklórozott bifenil indukálja az úgynevezett citokróm P-450 enzimeket, amelyek specifikus aktivátorai az aflatoxinoknak. A citokróm P-450 aktivációs szerepének ismeretében az aflatoxin B₁ nemek szerinti eltérő karcinogén hatása is érthetővé válik. Az aflatoxin B₁ - DNS kötődés aktivitása a citokróm P-450 függvényében hím patkányoknál 100%, kasztrált hímeknél 45%, tesztoszteronnal kezelt kasztrált hímeknél 122 %, nőstényeknél 66 %, míg tesztoszteronnal kezelt nőstényeknél 134 %. Ezek az *in vitro* adatok jól követik az *in vivo* karcinogenitási vizsgálatok hasonló körülmények között nyert adatait. A citokróm P-450 aktivációs szerepével magyarázható az is, hogy miért a májat károsítják az aflatoxinok: itt a legmagasabb a citokróm P-450 szintje.

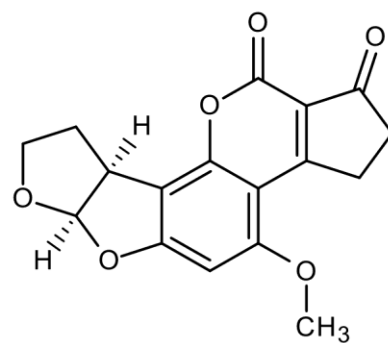
Bioszintézis

Az aflatoxinok a poliketid bioszintézis úton keresztül képződnek. A bioszintézis prekurzora hexanoát, mely zsírsav-szintáz közreműködésével keletkezik 2 malonil egységből. A bioszintézis során egy 10 C-atomból álló dekaketid antrakion, norzolorinsav keletkezik, mely a bioszintézis út első stabil intermedierje. A norzolorinsavból számos lépésben jönnek létre az aflatoxinok, az averantin – averufanin – averufin – versiconal – versicolorin – dihidrodemetilsterigmatocisztin – sterigmatocisztin reakcióúton.

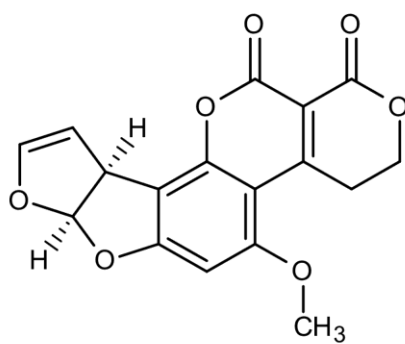
Az aflatoxin bioszintézis gének egy mintegy 70 kb méretű génklusztterben helyezkednek el az *A. flavus* genomban. A génklusztterben mintegy 25 gén található, amelyek termékei az aflatoxin bioszintézis különböző lépéseit katalizálják. Az *A. flavus* mellett az *A. parasiticus* és a sterigmatocisztin-termelő *A. nidulans* esetében az aflatoxin illetve sterigmatocisztin bioszintézis gének szerkezetileg hasonló felépítésű génklusztterekben lokalizáltak.



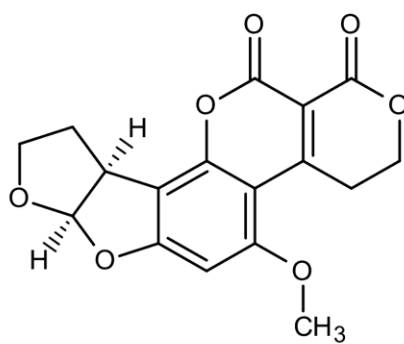
Aflatoxin B₁



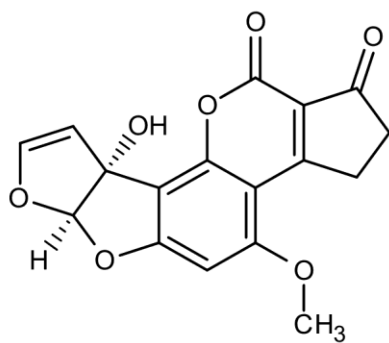
Aflatoxin B₂



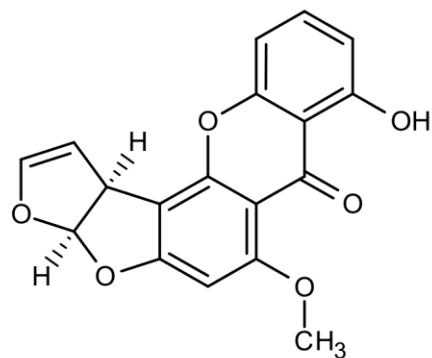
Aflatoxin G₁



Aflatoxin G₂

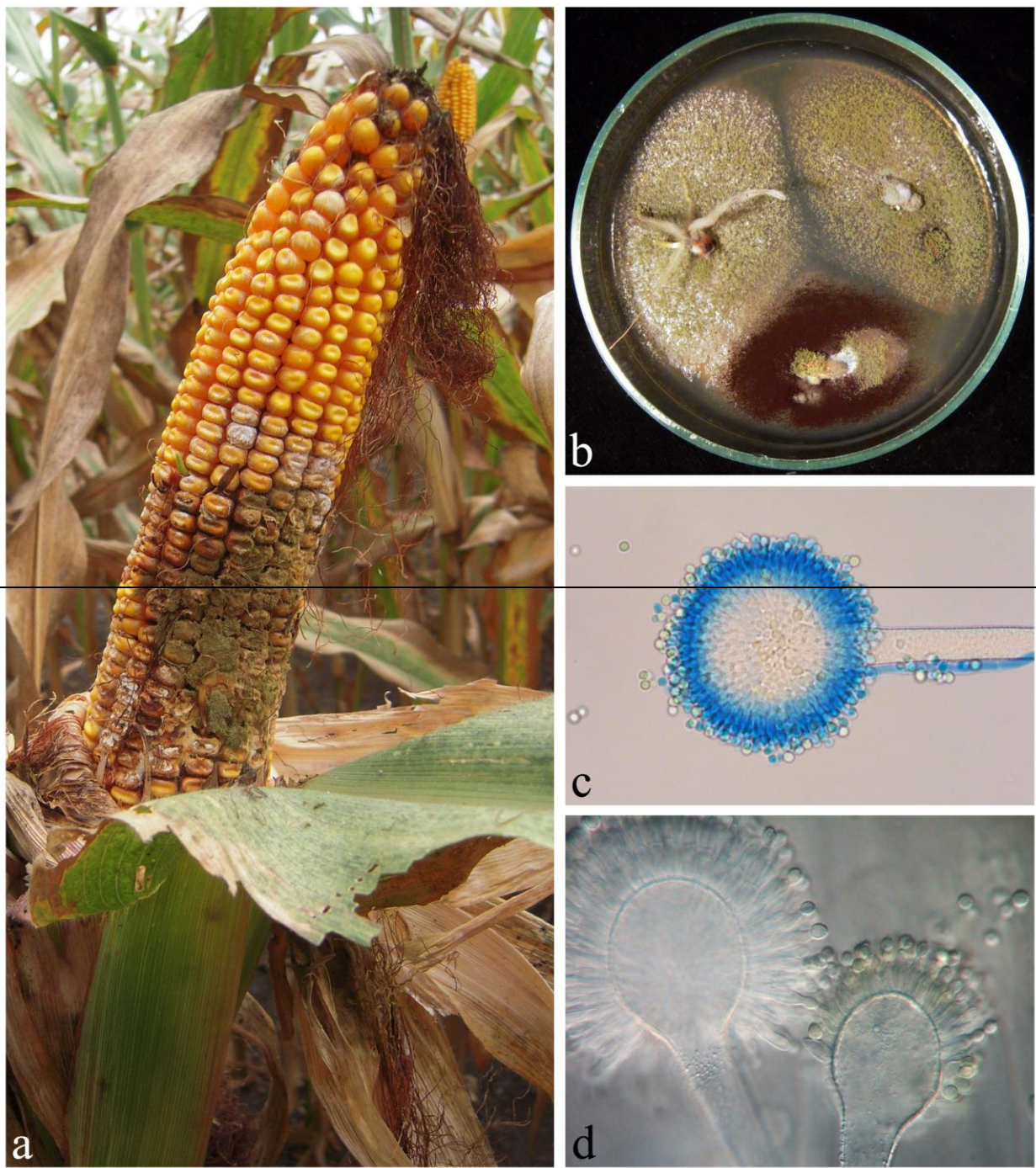


Aflatoxin M₁

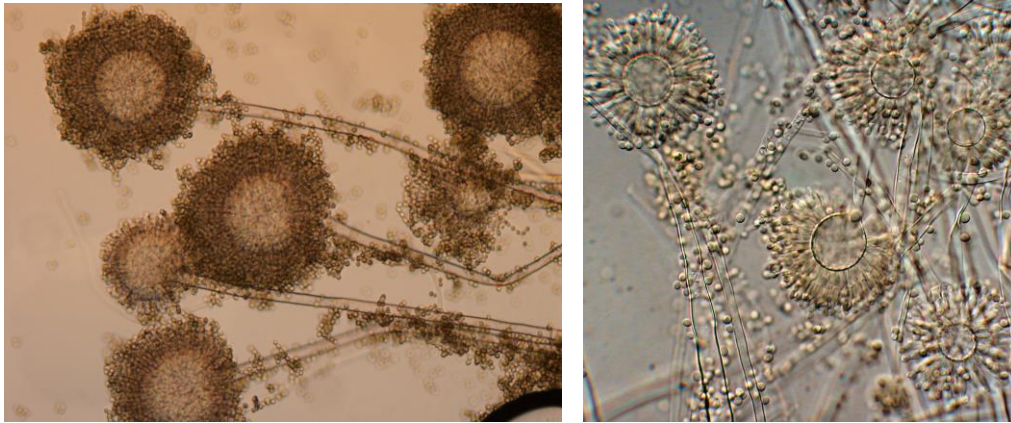


Sterigmatocisztin

27. ábra. Aflatoxin származékok és sterigmatocisztin szerkezete



x. ábra. *A. flavus*. a. előfordulás kukoricán. b. búzaszemekről azonosított *A. flavus* telepmorfológiája. c, d. konídiumtartók.



x. ábra. *A. nomius* és *A. ochraceoroseus*

Sterigmatocisztinek

A sterigmatocisztint és rokon vegyületeit - eltérően az aflatoxinoktól - nem állategészségügyi problémával kapcsolatban fedezték fel, hanem a penészgomba anyagcseretermékek szisztematikus vizsgálata során *Aspergillus versicolor* szűrletéből izolálták. Előfordul gabonafélékben, fűszerekben, sajtban, kávéban, beltéri porban, de detektálták ivóvízben is. Kémiai szerkezetüket tekintve szintén furanofurán vázú, szubsztituált xanton vegyületek. Hasonlóan az aflatoxinokhoz a DHFF és a redukált THFF csoportba sorolhatók (27. ábra).

A sterigmatocisztin csoport tagjait főleg az *Aspergillus* nemzetség *Nidulantes* szekciójába tartozó gombafajok (*A. versicolor*, *A. nidulans*, *A. ochraceoroseus*, *A. multicolor*, *Emericella olivicola*) termelik, de a *Bipolaris*, *Chaetomium* és *Humicola* nemzetség fajaiból is kimutatták. A sterigmatocisztin az aflatoxin bioszintézis egyik köztterméke, amely pl. *A. flavus* és *A. parasiticus* fajokban nem akumulálódik, hanem aflatoxinná alakul. Az aflatoxin mellett nagy mennyiségben felhalmozódik egyes fajokban, így *A. ochraceoroseus*-ban és aflatoxin-termelő *Emericella* fajokban (ld. 5. táblázat). Számos, aflatoxint nem termelő *A. flavus* törzs esetében azonban a sterigmatocisztin, dihidro-O-metilsterigmatocisztin, vagy az aszpertoxin végterméknek tekinthető. Hasonló szerkezetű vegyületek az ausztoisztinek, amiket *A. ustus* és *A. puniceus* izolátumok termelnek.

A csoporton belül legnagyobb toxicitást a sterigmatocisztin mutatja. Hasonlóan az aflatoxin B₁-hez, itt is a májkárosítás és tumorképzés a döntő. A toxikus és rákkeltő hatás eléréséhez az aflatoxin B₁-hez képest tízszeres mennyiség szükséges. A DHFF típusú toxinok (aszpertoxin, o-metil-sterigmatocisztin, demetil-sterigmatocisztin) hasonló biológiai hatásúak, toxicitásuk azonban kisebb mint a sterigmatocisztiné. A THFF toxinok gyakorlatilag nem mérgezőek.

3.2. AMINOSAVSZÁRMAZÉKOK ÉS NEMRIBOSZÓMÁLIS PEPTIDEK

Az aminosavszármazékok bioszintézisében minden esetben egy NRPS a kulcsenzim. A hagyományoknak megfelelően ebben a csoportban tárgyaljuk az indol alkaloidokat is, amelyek bioszintézise során terpén származékok is szerepet játszanak.

Ergot alkaloidok

Termelők, előfordulás

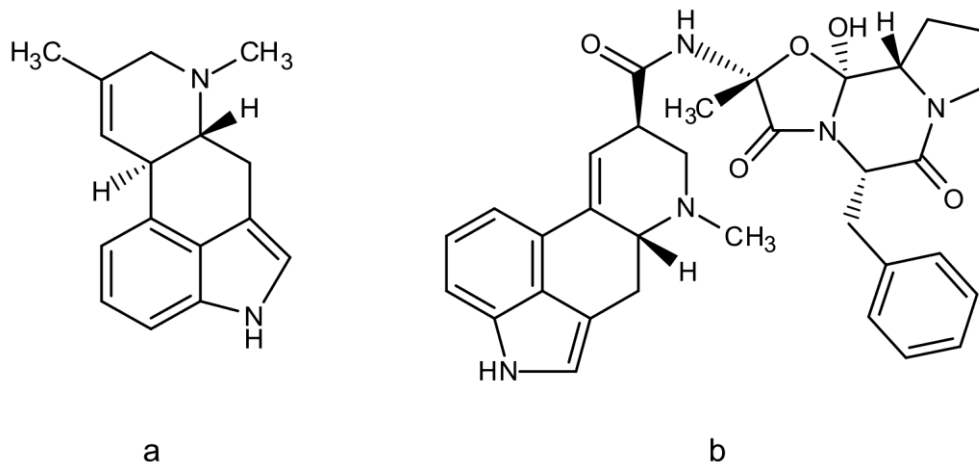
Az ergot alkaloidok fő termelői *Claviceps* fajok (*C. purpurea*, *C. paspali*, *C. fusiformis*). A gombák szkleróciumai, az úgynevezett varjúkőrök tartalmazzák ezen toxinokat nagy mennyiségben. Más fajok, pl. *Aspergillus fumigatus*, *A. clavatus*, *Penicillium* fajok, és egyes növények is termelnek kis mennyiségben ergot alkaloidokat.

Kémiai szerkezet

Az ergot alkaloidok közös jellemzője a tetraciklikus ergolin váz. Két fő csoportjuk a lizergsav származékok (ergometrin; peptid származékok pl. az ergotamin, ergotoxin, ergokrisztin) és a klavin alkaloidok (28. ábra). A *Claviceps* fajok mellett *Aspergillus*, *Penicillium* fajok is képesek klavin alkaloidokat szintetizálni.

Az ergot alkaloidok felosztása:

- 1. klavinok (pl. agroklavin, fesztuklavin, fumigaklavin)
- 2. lizergsav származékok
- 2.1. lizergsav amidok (ergometrin, LSD)
- 2.2. lizergsav peptid származékai (ergopeptidek)
- 2.2.1. ergotaminok (Ala)
- 2.2.2. ergotoxinok (Val)
- 2.2.3. ergoxinok (aminovajsav)
- 3. ergot alkaloid glukozidok (pl. elimoklavin β D-fruktofuranozil)



28. ábra. Agroklavin (a) és ergotamin (b) szerkezete

Toxicitás, hatásmód

Az ergotizmus volt az első mikotoxikózis, amiről írásos emlékek maradtak fenn; Kínából időszámításunk előtt 1100-ból, míg Asszíriából i.e. 600-ból ("noxious pustule in the ear of grain"). A párszik szent írásában is említik i.e. 300-400 között ("Among the evil things created by Anglo Maynes are noxious grasses that cause pregnant women to drop the womb and die in childbed"). Dániában mumifikálódott, több mint 2000 éves vaskori emberi tetem gyomrában is találtak varjúkőröm maradványokat. A spártaiakat is ergotizmus súlytotta az Athén ellen vívott

háború során időszámításunk előtt 430-ban. A középkorban járványszerű megbetegedéseket okozott ("ignis sacer" = holy fire; több mint 20 ezren haltak meg 994-ben Franciaországban, Limoges környékén), de még századunkban is előidézett tömeges mérgezést (összesen mintegy 11 ezer megbetegedés 1926-ban Oroszországban, 1954-ben Franciaországban). Indiában *C. fusiformis*-sal szennyezett gyöngyköles okozott az ötvenes és hetvenes években tömeges mérgezéseket. Szent Antalhoz zarándokoltak és imádkoztak a középkorban a megbetegedettek enyhülésért, ezért Szent Antal tüze is nevezik az ergotizmust (1093-ban létrehozták a Szent Antal rendet az ergotizmusban szenvedők megsegítésére). Valószínű, hogy a „Salemi boszorkányok” tragédiáját is anyarozs-alkaloid fertőzés okozta a 17. század végén (1692).

Az ergotizmus két típusát írták le. A gangrénás megbetegedés esetében fáradtság, hideg/bizsergő, majd égető érzés jelentkezik a végtagokon (Szent Antal tüze), erős izomfájdalmakkal, gyulladással kísérve. A végtagok a szövetek elhalása miatt érzéketlenné válnak, elfeketednek (mumifikálódnak), majd le is eshetnek. A konvulzív ergotizmus izomgörcsökkel, viszkető érzéssel és központi idegrendszeri tünetekkel jár. 1500 és 1800 között több mint 60 esetben jelent meg járványszerűen Európában. Már jó néhány évtizede teljesen eltűnt ez a fajta fertőzés a kenyérgabonáról, mivel széles körben alkalmazzák a vetőmagok vetés előtti csávázását.

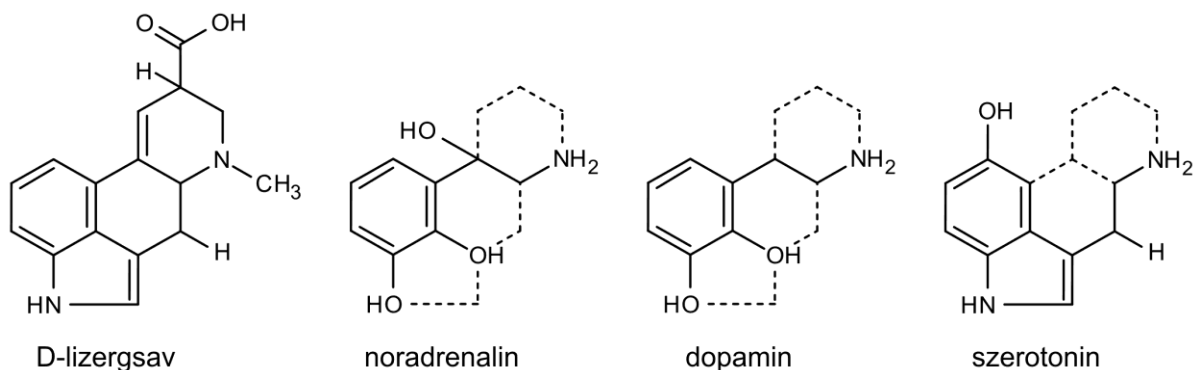
A cirok patogénje, a *C. africana* dihidroergozint, egy ergopeptid származékot termel, mely csökkent tejtermelést és súlygyarapodást idéz elő szarvasmarhákban és sertésekben.

A *Neotyphodium coenophialum* a *Festuca arundinacea* (nádképű csenkesz) endofitája. Ergopeptid alkaloidokat termel (pl. ergovalint), melyek legelő állatokon a "fescue toxicosis" nevű kórképet idézik elő (tünetek: csökkent súlygyarapodás és tejtermelés, láz, gangrénás elváltozások a lábon).

Az ergot alkaloidokra nem szabtak meg élelmezésegészségügyi határértéket. Magából a varjúkörömből 1 g/kg a megengedett mennyiség takarmányokban. A cirok patogénje, a főleg a déli féltekén elterjedőben lévő *C. africana* esetében a szkleróciumok megengedett mennyisége 0.3% a takarmánynak szánt ciroktételekben.

Először Adam Lonitzer 1582-ben kiadott Fűvészkönyve említi, hogy a gombának gyógyító hatása is van. A gyógyszerkönyvekben azóta mint *Secale cornutum* szerepel. Az ergot alkaloidok farmakológiai hatása annak köszönhető, hogy szerkezetileg hasonlóak számos neurotransmitterhez, így a noradrenalinhoz, dopaminhoz és szerotoninhoz, ezért képesek ezek receptoraihoz kötni. Az ergolin váz oldalláncainak felépítése befolyásolja, hogy a receptorokon agonistaként vagy antagonistaként hatnak (29. ábra). Az erős biológiai hatás a gyógyszerkutatók figyelmét is felkeltette és elsősorban a svájci Sandoz gyógyszergyár kutatóinak köszönhetően az 1950-es évektől számos anyarozs-alkaloid hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmény került forgalomba. A leghíresebb félszintetikus ergot alkaloid származék az LSD (lizergsav dimetil amid), amit 1938-ban Albert Hofmann szintetizált meg. Felfedezése után a pszichiátriában alkalmazták az alkoholos skizofrénia kezelésére, a hatvanas évektől kábítószerként terjedt el.

Az ergot alkaloidok hatására a simaizmok összehúzódnak, emellett gátolják a szerotonin és adrenalin hatását, és a prolaktin szekrécióját a hipofízisben. Simaizom-összehúzó hatásuk miatt elsősorban centrális és perifériális vérzések csillapítására, illetve méhösszehúzó hatásuk miatt a szülészeti gyakorlatban alkalmazzák; jelentős szerepük van a migrén (ergotamin) és a Parkinson-kór kezelésében is. Terápiás jelentősége miatt az anyarozst mesterségesen fertőzött rozstáblákon termesztették, mert mint obligát parazita, táptalajon nem volt tenyészthető, de ma már ezek az alkaloidok előállíthatók fermentációval és szintetikus módon is.



29. ábra. A lizergsav szerkezeti rokonsága különböző neurotranszmitterekkel

Bioszintézis

A klavin típusú ergot alkaloidok (pl. agroklavin, elimoklavin, paszpalinsav) esetében a lizergsav egy dimetilalliltriptofán-szintáz közreműködése révén szintetizálódik triptofánból és dimetilallilpirofoszfátból. Az ergopeptidekre (pl. ergotamin) jellemző ciklol gyűrű 3 aminosavból (általában alanin, fenil-alanin és prolin) épül fel egy NRPS közreműködése révén. A bioszintézisben résztvevő gének klusztterben helyezkednek el mind a vizsgált *Claviceps* fajokban (*C. purpurea*, *C. fusiformis*), mind *Aspergillus fumigatus*-ban.

Tremorgén mikotoxinok

Számos gombafaj termel olyan metabolitokat, melyek magasabbrendű állatokban központi idegrendszeri tüneteket (remegést) idéznek elő. Közös jellemzőjük, hogy indolcsoportot tartalmaznak. Kémiai rokonságuk alapján további csoportokra oszthatók. A termelő gombák *Aspergillus*, *Penicillium* és *Claviceps* nemzetségbe sorolhatók.

A tremorgén mikotoxinok neurotoxinok, melyek különböző mechanizmusok révén képesek megbetegíteni az állatokat. A penitrem a gátló neurotranszmitter, a glicin szintjét csökkenti az agyban; penitremmel kezelt egerekben a glicin-szintet növelő drogok adása megszüntette a tremorokat. A verrukulogén a γ -aminovajsav szintjét csökkenti az agyban. Állatkísérletekben az aflatrem a γ -aminovajsav mellett a glutamin-szintet is csökkentette.

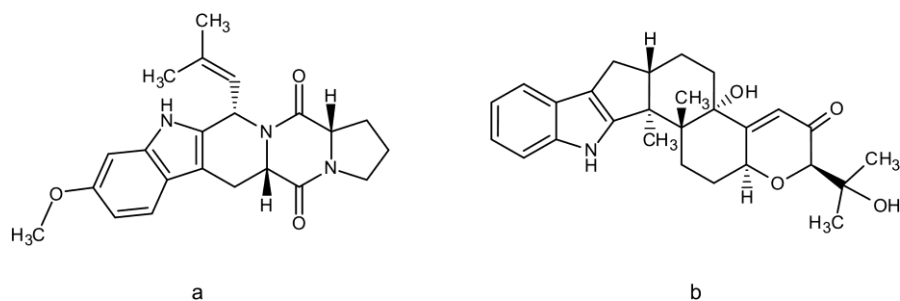
A fumitremorgén-verrukulogén csoport tagjai ciklikus dipeptidek, kémiai szubsztituált piperazindionok (30a. ábra). Fő termelők az *Aspergillus fumigatus*, *A. caespitosus*, *Penicillium verruculosum*, *P. janthinellum*, *P. crustosum*, *P. simplicissimum*. Bioszintézisük triptofánból és prolinból indul, amikből egy NRPS (brevianamid F szintetáz) közreműködésével először brevianamid F képződik, majd dimetil-allil-pirofoszfát hozzáadása révén keletkeznek a fumitremorgének. A bioszintézis intermediere egy triprosztatinnévű vegyület, amely a mikrotubulusok összerendeződésének akadályozása révén a sejt ciklust gátolja. A kilenc azonosított bioszintézis gén egy génklusztterben helyezkedik el az *A. fumigatus* genomban.

A triptokvinalin csoport tagjait (melyek ciklikus tetrapeptidek) először az *Aspergillus clavatus* toxikus metabolitjaként írták le, később számos metabolit jelenlétét *A. fumigatus* tenyészetében is bizonyították.

A paszpalin (v. paszpalitrem) csoport tagjai közül a paszpalinin, paszpalitrem A és B a *Claviceps paspali* metabolitja, a paxillint a *Penicillium paxilli* (30b. ábra) termeli, míg az aflatrem-et *Aspergillus flavus*-ból mutatták ki. Bioszintézisük triptofánból és geranil-geranil-pirofoszfátból történik.

A penitremeket és janthitremeket *Penicillium* fajok, a territremeket az *Aspergillus terreus* termeli; utóbbiak érdekessége, hogy nem tartalmazznak indolgyűrűt.

A *Neotyphodium lolii* a *Lolium perenne* (angolperje) endofitája. Hasonlóan a *N. coenophialum*-hoz, ez a faj is termel ergopeptid alkaloidokat, emellett lolitremeket is, melyek az úgynevezett “ryegrass staggers” nevű kórképet idézik elő. Az ergot alkaloidok csökkent súlygyarapodást és tejtermelést okoznak, míg a lolitremek neurológiai tüneteket (remegés, nyáladás) idéznek elő.



30. ábra. Fumitremorgin C (a) és paxillin (b) szerkezete

Epipolitiodioxopiperazin származékok (gliotoxin, sporidezmin, chaetomin)

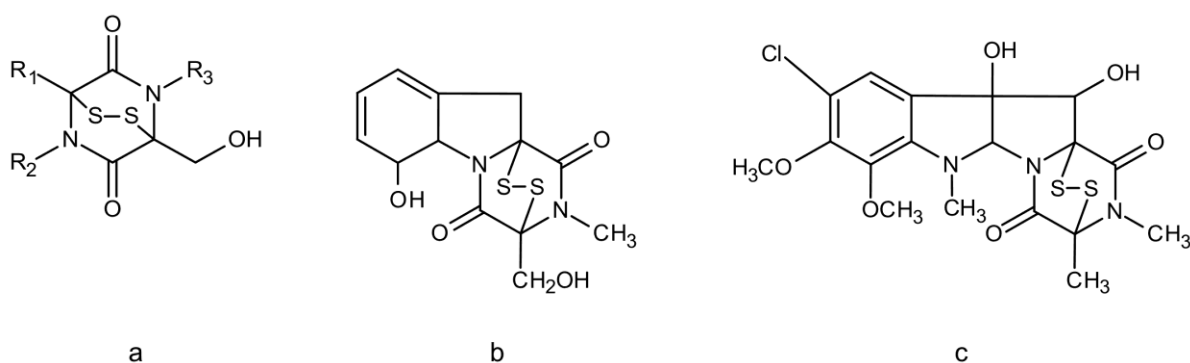
Ezen mikotoxinok (31a. ábra) antivirális, antibakteriális, antifungális, immun-szuppresszáns hatása jól ismert. Tiol-csoportot tartalmazó enzimeket gátolnak, feltehetőleg kovalensen kötnek a fehérjékhez (diszulfid kötés), és a DNS-t is károsítják. A redukált (SH csoportokat tartalmazó) és oxidált (diszulfid hidat tartalmazó) formák ciklikus redukciója/auto-oxidációja hatására szabad oxigén gyökök keletkeznek, melyek károsítják a sejteket.

A **gliotoxin** számos gombafaj termeli (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Gliocladium*, *Thermoascus* fajok; 31b. ábra). Korábban úgy vélték, hogy *Candida* fajok is termelik, de *in vitro* nem tudták detektálni egy vizsgált izolátumban sem. Apoptotikus sejthalált idéz elő, fontos virulencia faktor *Aspergillus* infekciók során (immunszuppresszió, sejthalál előidézése, fagocitózis gátlása, a csillómozgás gátlása). Bioszintézise egy NRPS révén fenilalaninból és szerinből történik (az indol csoport nem triptofánból származik), melynek génje számos más, a bioszintézisben szerepet játszó génnel együtt génkluszterben helyezkedik el.

A **chaetomin** *Chaetomium cochlioides*, *C. globosum*, *C. umbonatum* termelik, juhokban az úgynevezett „ill-thrift” szindrómát (gátolt növekedés) okozza, emberben bőr és körömelváltozásokért felelős, míg immunszuppresszált betegekben szisztémás fertőzéseket idéz elő, melyek gyakran letális kimenetelűek; feltételezik, hogy a chaetomin mint virulenciafaktor hat ezen fertőzések esetében. A chaetomin *Pythium* okozta növényfertőzések ellen hatásosnak bizonyult (összevethető a metalaxyl nevű fungicid hatásával).

Ebbe a csoportba tartozik a **sirodezmin** is, ami egy fitotoxin, termelője a *Leptosphaeria maculans* (anamorf: *Phoma lingam*). Ez a faj káposztaféléken okoz szártörőthadást.

A **sporidezmin** fő termelője a *Pithomyces chartarum* (fűfélék endofitája; 31c. ábra). Fotoszenzitivizáló hatású toxin, juhokban arcekcémát, szarvasmarhákban a tőgy ekcémáját idézi elő. A toxin a májba jut, ahol a redukált és oxidált forma ciklikus redukciója/auto-oxidációja hatására szuperoxid, hidroxil és peroxid gyökök keletkeznek. A fellépő májkárosodás miatt a klorofill lebontása során keletkező filloeritrin nem eliminálódik a vérből az epébe. A filloeritrin fototoxikus vegyület, fény hatására fototoxikus reakciót vált ki (úgynevezett másodlagos vagy hepatogén fotoszenzitivizáció). A májkárosodás következtében sok állat elhullik. Korábban csak Új-Zélandon és Ausztráliában észlelték ezt a megbetegedést, újabban azonban megjelent Európában is (Hollandia, Franciaország, Portugália). Védekezni ellene cink adásával, immunizálással, illetve kompetitív exklúzió révén próbálnak (sporidezmin nem termelő *P. chartarum* spórákkal kezelik a legelőt, ennek hatására a fű toxinszintje akár 80%-kal is csökkenhet).



31. ábra. Epipolitiiodioxopiperazinok általános szerkezete (a), gliotoxin (b), sporidezmin (c)

β -laktám antibiotikumok

A két legfontosabb idesorolt vegyületcsoport a penicillinek és a cefalosporinok. Közös jellemzőjük, hogy a peptidoglükán bioszintézist gátolják, így antibakteriális hatásúak. Hatásmechanizmusukat tekintve a β -laktám antibiotikumok a transzpeptidázokhoz kapcsolódva inaktíválják azokat, így a peptidoglükán láncok transzpeptidációját gátolják. A penicillinek β -laktám és tiazolidin gyűrűből, a cefalosporinok β -laktám és dihidrotiazin gyűrűből épülnek fel (32. ábra).

A **penicillint** a skót Alexander Fleming fedezte fel 1929-ben, véletlenszerűen. A vizsgált *Staphylococcus aureus* petri-csészés tenyészetébe a levegőből penészspóra hullott, és a kinőtt fonalgomba telep körül megindult a fertőző baktérium lízise. Az izolált penészgomba (*Penicillium notatum*) által termelt penicillin nagyobb adagokban sem volt toxikus az emberi szervezetre. A penicillin fermentáció kidolgozása, a hatóanyag kinyerése, tisztítása, kémiai szerkezetvizsgálata és gyógyászati kipróbálása mintegy 10 évet váratott magára Angliában, ahol Howard Walter Florey és Ernst Boris Chain biokémikusnak sikerült a penicillin izolálása és kinyerése *P. notatum*, majd *P. chrysogenum* tenyészetéből.

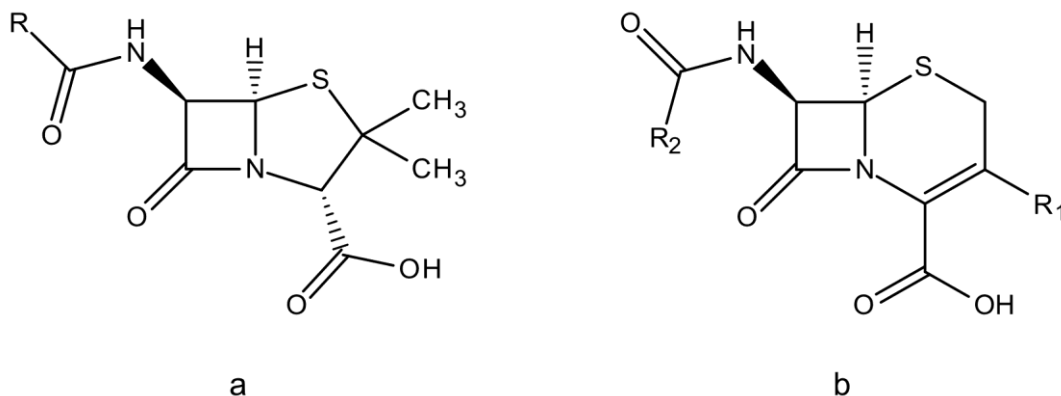
Hidrofób penicillineket számos gombafaj termel, így *Aspergillus nidulans*, *Penicillium*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* fajok. Jellemző rájuk a β -laktám gyűrű, tiazolidin gyűrű, oldallánc. A penicillin G (benzil-penicillin) és a penicillin V (fenoximetil-penicillin) fordul elő

leggyakrabban a természetben. Hidrofil penicillineket (penicillin N) *Emericellopsis*, *Cephalosporium*, *Paecilomyces* fajok állítanak elő. A penicillin N szerkezetét tekintve α -aminoadipil penicillin, ami mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív baktériumok ellen hatásos. A penicillinek bioszintézise 3 aminosavból, α -amino-adipinsavból (mely a lizin bioszintézisútjából származik), ciszteiből és valinból történik egy NRPS közreműködése révén. A bioszintéziséért felelős gének: AcvA: L- α -aminoadipil-L-ciszteinil-D-valin-szintáz (pcbAB, LLD-ACV); PcbC: izopenicillin N-szintáz; PenDE: aciltranszferáz. A penicillin-termelő ipari törzsek tandem repeatek formájában akár 14 kópiát is hordozhatnak (a cefalosporin-termelők nem).

A különböző oldalláncok és szubsztituensek módosításával az alapmolekulákból nagy számban szintetizáltak a módosított származékokat, és ezek közül sok a természetes vegyületekénél erősebb hatásúnak bizonyult. Az élő gombák tenyészeiből ma már többnyire csak az alapvegyületet állítják elő, és kémiai úton, módosítással hozzák létre az igen hatásos, félszintetikus antibiotikumokat. A penicillinszármazékok gyógyászati alkalmazása mind a mai napig igen jelentős. A gyógyszeripar 65 ezer tonna penicillint és cefalosporint állított elő 2002-ben, amelynek értéke elérte a 7.6 milliárd dollárt, majd 2007-re meghaladta a 25 milliárd dollárt is.

A **cefalosporin** először 1948-ban Szardínián mutatták ki *Cephalosporium acremonium* tenyészetében. A gombafajt később *Acremonium chrysogenum*-ként azonosították. Rokonszerkezetű anyagokat más gombák is előállítanak, pl. cefamicineket bizonyos *Streptomyces* fajok. A cefalosporinok β -laktám-dihidrotiazin származékok. Gyengén toxikusak, ugyanakkor hatásspektrumuk széles, csak egyes Gram-negatív baktériumok képesek inaktiválni. Bioszintézisük első lépései a benzil-penicillin szintéziséhez hasonlóak és penicillin N kialakulásához vezetnek. Gyűrűbővüléssel deaceto-oxi-cefalosporin C képződik, ami cefalosporin C-vé alakul. A lizin adagolása serkenti a cefalosporin képzést. Bioszintézisgének: CefEF (deacetoxi-, deacetyl-cefalosporin-szintáz), CefG (deacetyl-cefalosporin aciltranszferáz), CefD: izopenicillin N epimeráz.

A penicillin és cefalosporin bioszintézis génkluszterekről feltételezik, hogy horizontális géntranszfer útján kerültek eukariótákba, mivel: 1. taxonómiaiilag eltérő csoportok termelik; 2. igen magas a szekvencia homológia a pro- és eukarióta gének között; 3. nincs intron a pcbAB és pcbC génekben; 4. kluszterezett elrendeződést mutatnak. A penDE és cefG gének esetében feltételezik az eukarióta eredetet.



32. ábra. Penicillinek (a) és cefalosporinok (b) általános szerkezete

Ciklosporinok

A ciklosporint 1971-ben fedezték fel *Tolypocladium inflatum*-ban. Először antifungális szerként tesztelték, csak 1976-ban derült fény immunosuppresszív hatására, melyet a T-sejtek immunválaszának a gátlása révén ér el. Ma is alkalmazzák szervátültetéseknel a szervkilökődés megakadályozására. További termelő fajok: *Acremonium luzulae*, *Beauveria* sp., *Fusarium solani*, *Neocosmospora* sp., *Stachybotrys chartarum*.

Hatásmódját tekintve a ciklofilin-kalcineurin-kalmodulin komplexhez köt, melynek révén a Ca szint csökken, így a T sejtek receptorainak Ca függő aktiválása elmarad, és a T sejtek nem képesek felismerni az antigéneket.

A ciklosporin 11 aminosavból felépülő ciklikus peptid, melynek a „szokványos” aminosavak mellett butenil-metil-treonin, D-alanin, α -aminovajsav is alkotója. Bioszintézise során a D-alanint egy alanin-racemáz hozza létre, a butenil-metil-treonin a poliketid úton alakul ki (hidroximetil-oktenoát a kulcsintermedier, mely acetil-, malonil-CoA-ból és S-adenozil-Met-ből jön létre). Magát a ciklosporint a ciklosporin-szintáz állítja elő, ami a legnagyobb (1,4 megadalton) méretű ismert enzim, mintegy 40 lépést katalizál.

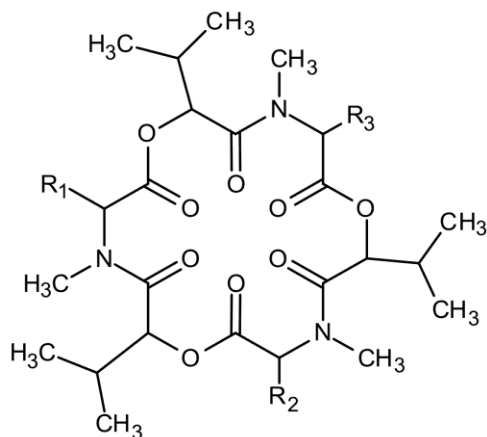
Echinocandinok

Termelői az *Aspergillus rugulosus*, *A. nidulans* var. *echinulatus* és *A. nidulans*. Szokatlan aminosavakból (3-hidroxiprolin, 3,4-dihidroxihomotirozin, 4,5-dihidroxiornitin, 3-hidroximetilprolin és két treonin) felépülő ciklikus hexapeptidek, acil oldalláncokkal. Szerkezetileg a pneumocandinokkal (termelő: *Zalerion arboricola*) és a papulacandinokkal (termelő: *Papularia sphaerosperma*) rokonok. Gombaellenes hatásúak, erősen gátolják a *Candida* és *Aspergillus* fajok növekedését. Hatásukat tekintve a $\beta(1-3)$ glukán bioszintézist blokkolják a $\beta(1-3)$ glukán-szintáz nagy alegységének (Fks1 *Candida* fajokban) nonkompetitív gátlása révén. Az Fks1 gén egy rövid régiójában bekövetkező pontmutáció rezisztenciát vált ki (a *C. parapsilosis* és *C. guilliermondii* fajok Fks1 génje hordoz ilyen mutációkat, így ezen fajok kevésbé érzékenyek az echinocandinokra, mint a *C. albicans*). Bioszintézisük NRPS révén történik. A klinikumban alkalmazott származékok: caspofungin, micafungin, anidulafungin.

Hexadepsi-peptidek: enniatin, beauvericin, destruxinok

Hat aminosavból felépülő ciklikus depsi-peptid (mind amid-, mind észter-kötések vannak bennük) jellegű mikotoxinok, ezek közül a beauvericin és enniatinok fő termelői a *Fusarium* fajok (a beauvericint *Beauveria bassiana* is termeli; 33. ábra). Inszekticid és antibiotikus hatásuk van, emellett a membránban ionofórként képesek a kationok transzportját indukálni. Állati sejtekben apoptotikus sejthalált idéznek elő. Mind a beauvericint, mind az enniatint kimutatták gabonamintákból szerte a világon, utóbbiból 5-20 mg/kg mennyiséget is detektáltak finn búzamintákban, míg beauvericinből Olaszországban 10 mg/kg-ot mutattak ki kukoricában. Bioszintézisükért NRPS enzimek a felelősek.

Hasonló szerkezete van a destruxinoknak is, melyeket *Metarhizium anisopliae*, *Oospora*, *Beauveria* fajok, valamint *Alternaria brassicae* termelnek. Inszekticid és fitotoxikus hatású vegyületek. Az *A. brassicae* által termelt destruxinok a gombafertőzés esetében észleltékhez hasonló tüneteket (klorotikus, nekrotikus foltok, szövetelhalás) váltanak ki *Brassica* fajokon.



	R1	R2	R3
BEA	fenil-metil	fenil-metil	fenil-metil
A	szek-butil	szek-butil	szek-butil
A1	szek-butil	szek-butil	izo-propil
B	izo-propil	izo-propil	izo-propil
B1	izo-propil	izo-propil	szek-butil

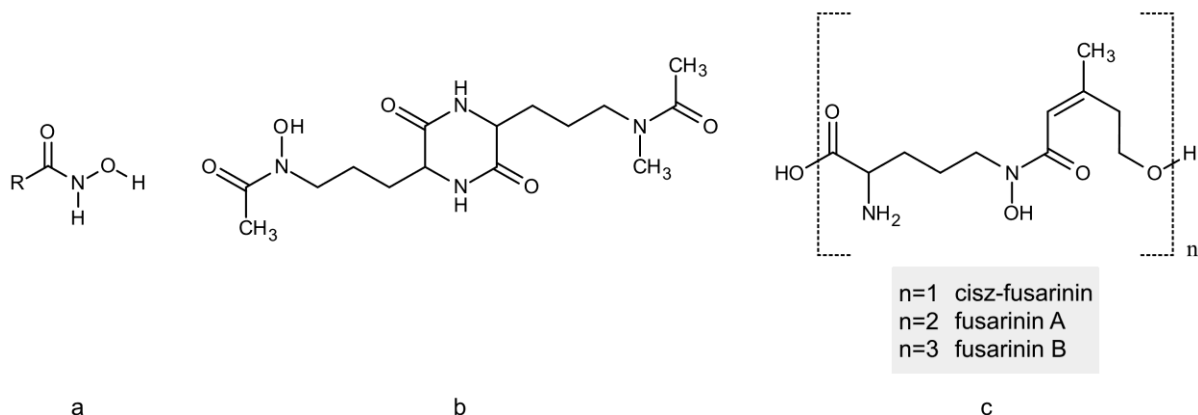
33. ábra. Enniatinok és beauvericin szerkezete

Sziderofórok

A sziderofórok vaskelátoló fehérjék, amiknek fontos szerepe van a vas (Fe^{3+}) felvételében és raktározásában. Termelődésüket a vashiány indukálja. Szinte minden gomba termel ilyen vegyületeket, kivéve néhány élesztőfajt (pl. *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*; ezen fajok képesek a más fajok által szekretált sziderofórokat felvenni). Egyes sziderofórokat szekretálnak a sejtek (pl. *Aspergillus fumigatus* a triacetilfusarinint), mások intracellulárisak, és szerepük a vas tárolása (pl. ferrikrómok *Aspergillus* fajokban). A gombák többsége úgynevezett hidroxamát típusú sziderofórokat szintetizál, amik 3 aminosavból és 3 hidroxámsavból épülnek fel egy NRPS közreműködésével (34a. ábra). A rodotorulinsav, ferrikrómok, koprogén, fusarinin és triacetilfusarinin bioszintézise ornitinból indul, melyből acil-hirdoxi-ornitin keletkezik, és az NRPS ehhez kapcsolja a további aminosav molekulákat (az intracelluláris ferrikrómok esetében alanint, glicint és szerint) peptid illetve észter kötésekkel. A rodotorulinsav (34b. ábra) dipeptid sziderofór, két acil-hidroxiornitinből épül fel (termelők: *Rhodotorula* sp., bazídiumos élesztők). A fusarininek lineáris molekulák, amik trimerként ciklizálódva alkotják a triacetilfusarinineket illetve koprogéneket (termelők: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Neurospora* sp.; 34c. ábra).

A Zygomycota törzs tagjai polikarboxilát típusú sziderofórokat (pl. rhizoferrint) termelnek, melyek két citromsavból és diaminobutánból épülnek fel. A deferoxamin (desferrioxamin) nevű bakteriális sziderofór-származékot a vas megkötésére vasmérgeзések illetve veseelégtelenség esetén alkalmazzák a humán gyógyászatban. A *Rhizopus* fajok képesek a deferoxaminhoz kötött vasat felhasználni (ellentétben a humán transzferrinnel, amely normális esetben a vasat köti a vérben, ami így elérhetetlen a gomba számára), így a deferoxaminnal kezelt betegeknél a mucormikózisok gyakorisága igen magas. Ezek a fajok két másik vaskelátolót, a deferipront és a deferasiroxot nem tudják felhasználni, így ezek hatásosak a mucormikózisok ellen.

A sziderofórok fontos virulencia faktorok mind állat-, mind növénypatogén gombák esetében. A sziderofórokat nem termelő mutánsok hiperszenzitívek H_2O_2 -vel szemben, és konídiumtermelésük lecsökken.



34. ábra. Hirdoxámsav (a), rodotorulinsav (b), fusarininek (c) szerkezete

Peptaibolok

A peptaibolok 5-20 aminosavból felépülő lineáris nemriboszómális peptidek. Mintegy 300 különböző peptaibolt írtak le napjainkig. Fő termelőik *Trichoderma*, *Emericellopsis*, *Sepedonium*, *Acremonium* fajok. A standard aminosavak mellett gyakran tartalmaznak α -amino-izovajsavat vagy más nem szokványos aminosavat. A membránokon pórusokat nyitnak, és kimutatták antifungális és antibakteriális hatásukat is. A növényekben elicitorként védekezési reakciót váltanak ki. Legismertebb képviselőjük az alameticin, aminek számos analógját létrehozták. Alkalmazzák az ioncsatornák modellezésére növényfiziológiai és enzimológiai vizsgálatokban.

HC toxin

A HC toxin a kukoricapatogén *Cochliobolus carbonum* (= *Helminthosporium carbonum*) gazdaspecifikus toxinja. Ciklikus tetrapeptid, mely D-prolinból, L-alaninból, D-alaninból és L-2-amino-9,10-epoxi-8-oktadekánsavból épül fel. A toxin a kukorica gyökérnövekedését gátolja; a hiszton deacetiláz enzimre hat, ami a H3 és H4 hisztonok deacetilálását végzi (a növény fejlődése zavart lesz). A gomba genomban egy 22 kb génklusztter felelős a toxin termelődéséért [TOX2: HC toxin szintáz (NRPS), TOXA: transzport fehérje, TOXC: zsírsav-szintáz alegység]. A növény HC toxin reduktáza rezisztenssé teszi a kukoricát; ezt az enzimet a Hm1 és Hm2 gének kódolják, az ezen gének bármelyikét hordozó kukoricafajták rezisztensek a gombával szemben.

Számos más gazdaspecifikus toxin jön létre NRPS közreműködése révén, így pl. a zabpatogén *Cochliobolus victoriae* által termelt **victorin**, az *Alternaria alteranta* által termelt **AM toxin**, mely almán nekrotikus foltokat hoz létre, vagy az **AK toxin**, ami körtén hoz létre hasonló tüneteket.

3.3. TERPÉNEK ÉS SZTEROIDOK

A terpének eltérő számú izoprén egységekből épülnek fel, bioszintézisük a mevalonát reakcióúton keresztül történik. Lehetnek gyűrűsek vagy lineárisak, különbözőképpen telítettek, illetve módosítottak. Bioszintézisük során a kulcsenzim egy terpén-cikláz, amely a különböző prekursorokból létrehozza a terpén metabolit alapvázát. A legtöbb vizsgált, terpén jellegű másodlagos metabolit bioszintézisgénjei génklusztterben organizáltak, hasonlóan más, másodlagos metabolitok bioszintézisgénjeihez.

Trichotecének

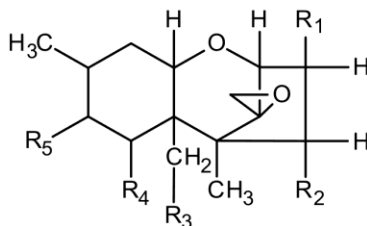
Termelők, előfordulás

Ez a csoport a nevét a *Trichothecium roseum* által termelt trichotecinről kapta, jöllehet a *Fusarium* nemzetség fajai a fő toxintermelők. Ezek mellett *Acremonium* (= *Cephalosporium*), *Glilocladium*, *Myrothecium*, *Trichoderma* és *Stachybotrys* nemzetségbe tartozó fajok között is előfordulnak e toxinokat termelő törzsek.

Ma mintegy 200 természetes trichotecén analógot ismerünk. Az egyszerű tetraciklikus trichotecének több mint 100 tagja közül a mikotoxikózisok szempontjából a T-2 toxin, diacetoxiszcirpenol, dezoxinivalenol (vomitoxin, DON) és nivalenol (NIV) a legfontosabbak (35. ábra). A főbb toxintermelő gombák a *Fusarium acuminatum*, *F. crookwellense*, *F. culmorum*, *F. equiseti*, *F. graminearum* (*Gibberella zae*), *F. lateritium*, *F. poae*, *F. sambucinum* (*G. pulicaris*), *F. solani* és a *F. sporotrichioides* fajok. A trichotecének főleg gabonafélékben fordulnak elő, egyes argentin búzatételekben 20-30 mg/kg DON-t is detektáltak. A makrociklikus trichotecének közül a legfontosabbak a *Stachybotrys chartarum* (= *S. atra*) által termelt satratoxinok, roridinek, verrucarinek és trichoverrinek (36. ábra). A termelő faj nedves helyeken fordul elő (úgynevezett “indoor mold”), szerepe van az úgynevezett “sick building syndrome” kialakulásában.

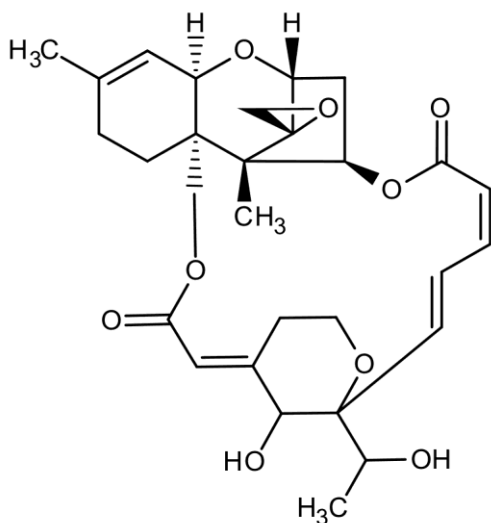
Kémiai szerkezet

Kémiai szerkezetüket tekintve szeszkviterpén típusú vegyületek, jellemző rájuk a 12,13-epoxid gyűrű és a 9,10 telítetlen kettőskötés. A kémiai szerkezet további csoportosítást tesz lehetővé, így egyszerű tetraciklikus és makrociklikus trichotecénekről beszélhetünk. Az egyszerű trichothecének között további csoportosítás lehetséges: az A típusú trichotecének (T-2 toxin, HT-2 toxin, diacetoxiszcirpenol, T-2 tetraol, szcirpentriol) nem tartalmaznak kromofór csoportokat (a 8. C-atomon egyszeres kötés van), a B típusú trichotecének (dezoxinivalenol, nivalenol, fusarenon-X) pedig jellegzetes UV abszorpciót mutatnak 220 nm körüli hullámhossznál (a 8. C-atomon kettőskötés van). A C típusú trichotecéneknél (crotoicin: antifungális szer, *Trichothecium roseum*, *Cephalosporium crotoicinigenum* termelik) a 7. és 8. C-atom között epoxid gyűrű van, míg a D típusú trichotecéneknél a 4. és 15. C-atom között makrociklikus gyűrű helyezkedik el (makrociklikus trichotecének). A konjugált dién rendszert tartalmazó makrociklikus molekulák az UV fényt 258-262 nm között abszorbeálják.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
T-2 toxin	OH	CH ₃ COO-	CH ₃ COO-	H	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ COO-
Diacetoxiszcirpenol	OH	CH ₃ COO-	CH ₃ COO-	H	H
Dezoxinivalenol	OH	H ₂	OH	OH	O
Nivalenol	OH	OH	OH	OH	O

35. ábra. Tetraciklikus trichotecének szerkezete



36. ábra. Satratoxin H

Toxicitás, hatásmód

A trichotecének feltehetőleg ősidőktől fogva élelmiszer-egészségügyi problémát jelentenek. Egyes feltételezések szerint a peloponnészoszi háború során, i.e. 430-ban az ostromlott Athénben nem pestis, hanem trichotecén-szennyezett búza okozta több ezer ember halálát (emellett szól, hogy a járvány nem volt igazán ragályos, nem terjedt a városkapukon kívülre; a korból származó írások szerint a fekete-tengeri régióból származó búza „rossz” volt; és búzát a felsőosztály tagjai fogyasztottak nap mint nap, akik közül aránytalanul sokan odavesztek a járvány idején). A fuzárium mikotoxikózisok a két világháború között is sok áldozatot szedtek. Kelet-Szibériában és az Amur vidékén a II. világháború idején (1932-1947) az alimentáris toxikus aleukiát (más néven szeptikus angina), ami emberek és háziállatok körében magas letalitású volt, a *F. sporotrichoides* és *F. poae* toxinjai okozták. A toxinnal szennyezett gabona elfogyasztása után röviddel a nyálkahártyák hiperémiája, hasmenés, gasztroenteritisz, hasi és

nyelőcsővi fájdalmak jelentkeztek. Huzamosabb toxin-expozíció hatására a vérképzés sérült, anémia lépett fel, a leukocita- és granulocitaszám vészesen lecsökkent, egyensúlyzavarok, anginás rohamok, vérzések, fulladás, gangrénás torokgyulladás jelentkeztek, és a legyengült immunrendszer következtében sokan bakteriális vagy vírusfertőzés előidézte szepszisben haltak meg. Japánban az ötvenes, Kínában a hatvanas években a "bean-hull" (babhüvely) toxikózist a *F. solani*, míg a "red-mold" (Akakabi-byo, vörös penész) megbetegedést a *F. roseum* (= *F. graminearum*) toxinjai idézték elő. A penészes gabonát fogyasztó emberek nagy számban betegedtek meg a következő tünetek kíséretében: szédülés, fejfájás, hidegrázás, nyálzás, hányás, látási zavarok. Az állatokra is hasonló hatásúak; főbb káros biológiai hatásai: hányás és a takarmány visszautasítása, csökkenő fehérjeszintézis, az idegrendszer és az immunrendszer károsodása, szaporodásbiológiai zavarok. Az elváltozások jellege és mértéke állatfajonként eltérő lehet.

A trichotecének nagy része dermatotoxikus hatású. A dermatotoxikus, továbbá a szövettényészeteken mutatott citotoxikus, valamint a növényekre gyakorolt fitotoxikus hatás között szoros korreláció figyelhető meg. Az epoxitrichotecének a fehérjék szintézisére hatnak, a translációs folyamat egy vagy több lépését gátolják.

A makrociklikus trichotecéneknek szerepük van az úgynevezett "sick building syndrome" kialakulásában. Egyes feltételezések szerint az Egyiptomot súlytó bibliai csapások közül a tizediket (elsősülöttek halála) makrociklikus trichotecénnel fertőzött gabona okozhatta (az elsősülöttek ehettek először, és a legtöbbet). Feltételezik, hogy a tatárjárás során 1241-42-ben a Batu kán által vezetett mongolok lovai szintén makrociklikus trichotecénnel szennyezett szalma fogyasztása következtében hullottak el tömegesen, ami a tatárok kivonulását vonta maga után. Ezt a hipotézist erősíti, hogy a harmincas években Ukrajna területén *S. chartarum* okozta járvány tört ki a lovak között, ami sok állat halálához vezetett (tünetek: nyálkahártya irritáció, bőrnekrózis, leukocitaszám vészes csökkenése, bevérzések, elhullás). A megbetegedést stachybotryotoxicosisnak nevezték el. A történelem során számos esetben jelent meg járványszerűen, pl. 1930-ban Oroszországban, 1977-ben Magyarországon (mindkét esetben gombával fertőzött szalma révén fertőződtek az emberek; tünetek: dermatitis, fájdalom a nyálkahártyákon, kötőhártyagyulladás, köhögés, véres orrfolyás, láz, fejfájás, levertség). 1993-94-ben Clevelandban több mint 50 csecsemő esetében észleltek tüdő bevérzéseket és homesziderózist a *S. chartarum* konídiumok belégzése miatt; számos csecsemő belehalt a tüdővérzésbe. A tünetek kiváltásában feltehetőleg a satratoxinoknak van a legnagyobb szerepük, amik önmagukban hasonló tüneteket váltanak ki kísérleti állatokon (nyálkahártya irritáció, dermatitis, orrvérzés, tüdőbevérzések, fejfájás, láz, levertség). Toxicitásukat tekintve mintegy ötször toxikusabbak, mint a T-2 toxin.

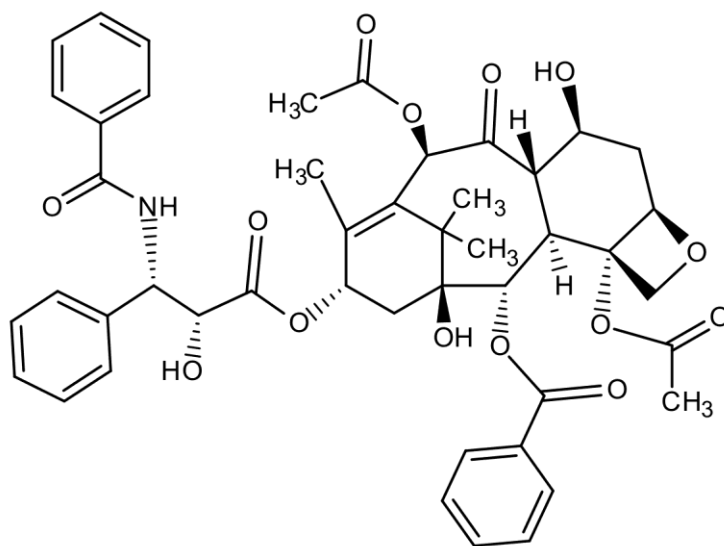
Bioszintézis

Bioszintézisük során a kulcsenzim a trichodién-szintáz. Szeszkviterpén ciklizáció révén jön létre a trichodién, melyből számos oxigenáció és észterifikáció útján alakul ki a végtermék. A 12 bioszintézis gén egy 25 kb méretű génklusztterben helyezkedik el a *Fusarium* fajok genomjában. A különböző trichotecéneket termelő *Fusarium* fajok (NIV, DON, T-2 toxin) egyes bioszintézisgének működőképességében térnek el egymástól (Tri13: 3-acetil-trichotecén C4-hidroláz; Tri7: 3-acetil-trichotecén C4-O-acetil-transzferáz). A makrociklikus trichotecének bioszintéziséért felelős génklusztter *Myrothecium roridum*-ban azonosították.

Taxol

A taxol (más néven paclitaxel; 37. ábra) diterpén jellegű vegyület, amely a mikrotubulusok összerendeződését indukálja, szétválásukat megakadályozza [érdekesség: a tubulinban 1 aminosav cseréje rezisztenciát okoz (Thr219 → Asn vagy Gln)]. A taxolt a hatvanas években fedezték fel mint a *Taxus brevifolia* (tiszaafa) metabolitját, a gyógyászatban pedig 1992 óta alkalmazzák rákos megbetegedések kezelésére (petefészek-, emlő-, illetve egyes tüdőrákfajták ellen hatásos). Fő termelői növények (*Taxus*, *Podocarpus*, *Ilex*, *Coryllus* fajok). 1 kg taxol kinyeréséhez 10 tonna tiszafakérget dolgoznak fel a gyógyszergyárak. Újabban növényi sejtkultúrákban próbálnak taxolt termeltetni. Először 1993-ban észlelték, hogy taxol-termelő növények endofita gombái is képesek taxoltermelésre. Azóta számos gombafajt leírtak mint taxol-termelőt (*Taxomyces*, *Pestalotiopsis*, *Alternaria*, *Periconia*, *Tubercularia* fajok). A gombák taxol-termelő képessége nagy jelentőségű lehet, amennyiben sikerülne megfelelő mennyiségű taxolt termelő törzseket szelektálni; fermentorokban megoldható lenne a taxol termeltetése.

A taxol bioszintézis során a taxadién a kulcsintermedier. A reakcióút során geranil-geranil-pirofoszfátból jön létre a taxadién, amiből számos lépésben baccatin intermedieren keresztül alakul ki a taxol molekula. Növényekben 5 bioszintézisgént már megklónoztak, gombákban még egyet sem. Feltételezik, hogy horizontális géntranszfer révén kerültek az endofitákba a termelésért felelős gének (*Pestalotiopsis* sp. telomereket ragaszt az idegen DNS-hez).



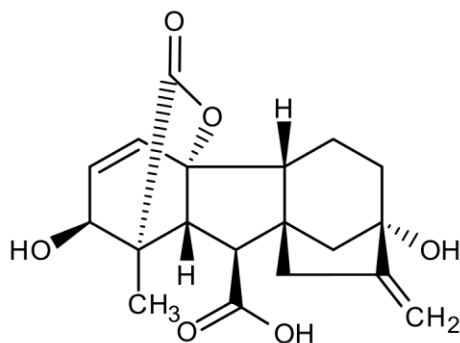
37. ábra. Taxol

Gibberellinek

Növényi hormonok, melyek szármegnyúlást, a virágzás indukálását, hidrolitikus enzimek aktiválását idézik elő. Mikrobiális termelői: *Gibberella fujikuroi* fajkomplex (*Fusarium fujikuroi*, *F. konzumi*), *Sphaceloma*, *Neurospora*, *Phaeosphaeria*, *Rhizobium*, *Azospirillum* fajok. A mezőgazdaságban gyümölcsök növekedésének serkentésére, a cukornád cukortartalmának növelésére illetve a sörgyártásban az árpa csírázásának elősegítésére alkalmazzák (~50 t/év). Kémiaileg a gibberellinek izoprén eredetű diterpénsavszármazékok, mintegy 121 különböző vegyület alkotja a csoportot (38. ábra). Bioszintézisük a mevalonát reakcióúton keresztül

történik, geranil-geranil-pirofoszfátból kopalil-pirofoszfát jön létre, amely kaurén, kaurénsav, gibberellinsav-aldehid intermediereken keresztül alakul gibberellinné. A bioszintézisgének génklusztterben helyezkednek el a genomban (legalább 5 gén: 3 P450 monooxygenáz, geranil-geranil-diP-szintáz ggs2, kopalil-diP-kaurén-szintáz cps/ks). A folyamat kulcsenzimje a kopalil-pirofoszfát/kaurén-szintáz (cps/ks; növényekben ez 2 külön gén). A génklusztter egyes génjei a *G. fujikuroi* fajkomplex más fajaiban is megtalálhatóak (pl. *F. verticillioides*), de a klusztter egy része deletálódott, így ezen fajok nem képesek gibberellineket termelni.

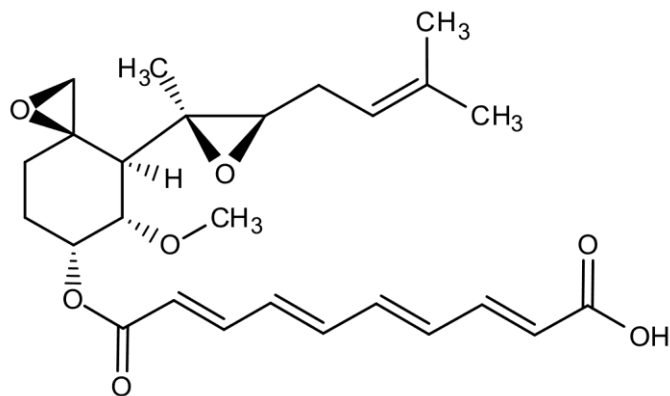
Érdekesség, hogy a gibberellinek mellett egy másik izoterpén jellegű növényi hormont, az abszcizinsavat is képes egy gombafaj, a *Cercospora rosicola* előállítani, míg az indolecetsavat (auxin) a *Phytium aphanidermatum* is termeli (bár utóbbi nem tartozik a szorosan vett valódi gombák közé, hanem az Oomycota törzs tagja). Utóbbi esetben bizonyították, hogy az indolecetsav önmagában ugyanazokat a tüneteket idézi elő fűféléken, mint a gombafertőzés. A bioszintézisutak hasonlósága miatt feltételezik, hogy bioszintézis génjeik horizontális géntranszfer révén jutottak a növényből a gombába.



38. ábra. Gibberellin A₃

Fumagillin

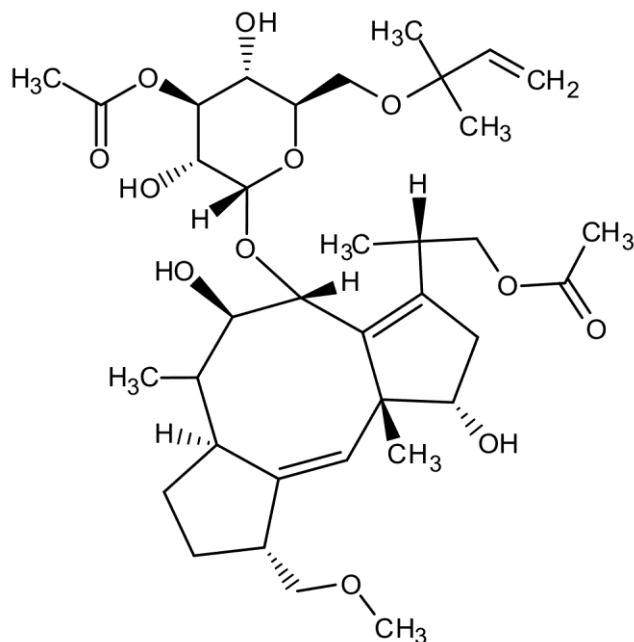
A fumagillin is terpénszármazék, termelője az *Aspergillus fumigatus*. Bioszintézise során farnezil-pirofoszfátból először bergamotén jön létre, amiből 1 acetyl-CoA és 4 malonil-CoA hozzáadásával alakul ki a fumagillin (39. ábra). Szerkezetileg rokon vegyület az ovalicin, a *Pseudoeurotium ovalis* metabolitja. Antibiotikus hatása van; az amőbás dizentéria, mikrosporidiózis ellen alkalmazzák a gyógyászatban, de gátolja a malária és leishmaniosis kórokozóit is. Az eukarióta sejtekben a metionin aminopeptidáz egyik izoformáját gátolja, amelynek szerepe a proteinek iniciátor metioninjának hidrolízise, és szerepe van az endotél sejtek és egyes tumorsejtek sejtciklusának szabályozásában is. Létrehozták a fumagillin szintetikus analógjait, melyek közül a TNP-470 (AMG-1470) antitumor hatású (angiogenezist, éréképződést gátol). 2008-ban megsztintetizálták a szájon át bevehető változatát lodamin néven, ami hatásosnak bizonyult emlőrák, méhnyakrák, prosztatarák és agytumrok ellen.



39. ábra. Fumagillin

Fusicoccin

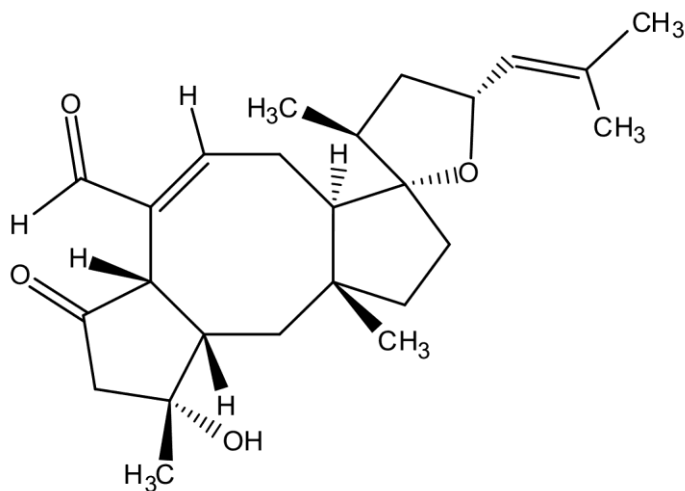
A *Phomopsis* (= *Fusicoccum*) *amygdali*, mandula- és őszibarackfák fontos patogénje termeli ezt a mikotoxint, mely kémiaiilag triciklusos diterpén glükózid (40. ábra). A fusicoccin potens növényi növekedésserkentő, rákos kinövéseket okoz a fákon. Emellett a plazmamembrán hiperpolarizációját indukálja, ami a légcserenyílások irreverzibilis nyitásához vezet. Ennek következtében a levelek hervadásnak indulnak, végül a fa elpusztul. Emellett a fusicoccin a 14-3-3 proteinek agonistája (a 14-3-3 proteinek erősen konzerválódott fehérjék, melyek valamennyi eddig vizsgált eukariótában megtalálhatóak; szerepük van számos sejtszintű folyamatban, így a sejtosztódásban, jelátvitelben, sejt differenciálódásban egyaránt). A fusicoccint a gyakorlatban szárazságstressz indukálására, növény száritási folyamatok elősegítésére, illetve mint a 14-3-3 proteinek agonistáját alkalmazzák. A fusicoccin hatékonyan serkenti parazita növények, pl. a dohányfojtó szador (*Orobancha ramosa*) magjainak csírázását, és így pusztulását is, ezért új peszticid-származékok kifejlesztésére is alkalmazzák.



40. ábra. Fusicoccin

Ophiobolinok

Az ophiobolinok *Bipolaris*, *Drechslera* és *Aspergillus* fajok által termelt fitotoxinok. Ma mintegy 25 ophiobolin-származék ismert (41. ábra). Az ophiobolinok szeszerterpén származékok, melyeknek a gyűrűrendszere 5 izoprén egységből jön létre a mevalonát reakcióúton keresztül (geranil-farnezil-pirofoszfát a kiindulási vegyület). Szerkezetileg a fusicoccinnal rokoníthatóak (hasonló a gyűrűrendszerük). Az ophiobolin A a kalmodulint, egy Ca-kötő enzimet gátol, melynek fontos szerepe van számos sejtfunkcióban. Az ophiobolinok hatására a növényi gyökerek elektrolitokat és glükózt exkretálnak. Az ophiobolinok állatokra is toxikusak, és kimutatták antibiotikus hatásukat is. Az ophiobolin E-t termelő *Drechslera gigantea* potenciális mikroherbicid. Egy *Neosartorya* izolátum által termelt epiophiobolin C és K HIV integráz gátló aktivitással rendelkezik.

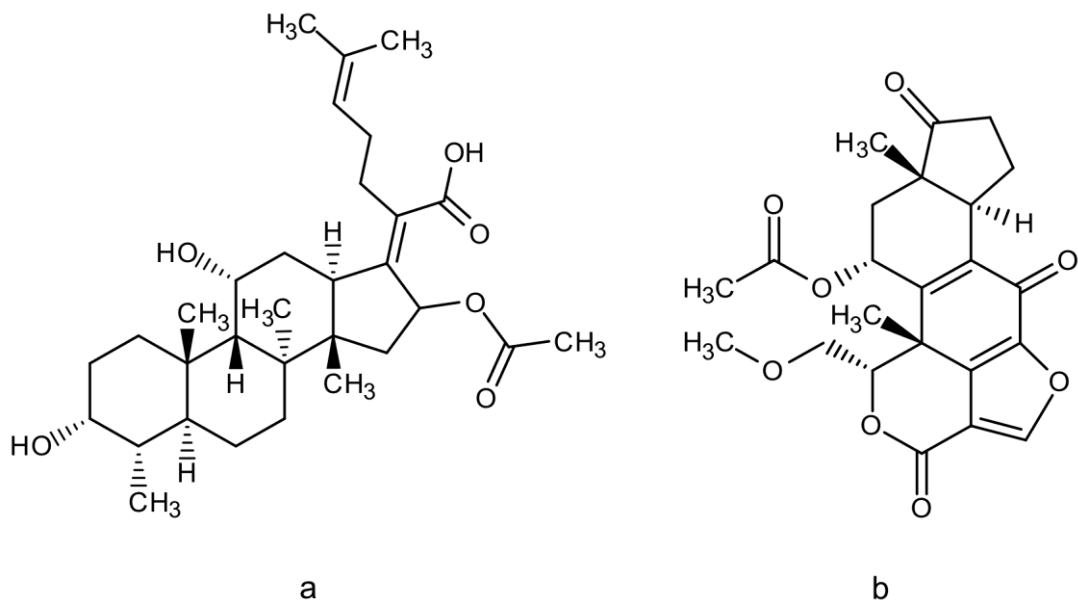


41. ábra. Ophiobolin A

Triterpén származékok

A triterpén bioszintézis útból származnak a szteroid jellegű vegyületek, és számos növényi metabolit. Emellett számos gomba is képes előállítani antibiotikus hatású triterpén származékokat. Ezek közül az úgynevezett fuzidánok tetracyclikus vázú szteroid jellegű vegyületek, fő képviselőik a fusidin (fusidinsav, fusicid acid) és a helvolsav (fumigacin). A **fusidin** fő termelője a *Fusidium coccineum* (42a. ábra). Bakteriosztatikus hatású, gátolja az elongációs faktor leválását a riboszómáról, és magasabb koncentrációban az amino-acil-tRNS riboszómához kötését is gátolja. Hatásos számos Gram-pozitív baktériummal, pl. *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Micrococcus* fajokkal, és néhány Gram-negatív baktériummal (pl. *Neisseria*, *Bordetella*, *Moraxella* sp.) szemben. Nátrium-sóját a klinikumban mintegy 35 éve alkalmazzák különböző márkaneven (Fusidin, Fucidin, Fucicort) főleg *Staphylococcus aureus* által előidézett fertőzések kezelésére; csontvelőgyulladás, vérmérgezés, szívbelhártya-gyulladás, cisztás fibrózishoz társuló fertőzőes szövődmények, tüdőgyulladás, bőr- és légútrészfertőzések, sebészeti és baleseti sérülésekhez társuló sebfertőzések kezelésére használatos. Különösen fontos meticillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA) fertőzések kezelésében. Általában rifampicinnel együtt adják, mivel egyetlen pontmutáció rezisztenciát válthat ki a baktériumban.

A **helvolsavat** számos gombafaj, pl. az *Aspergillus fumigatus*, *Sarocladium oryzae*, *Emericellopsis* fajok termelik. Antibiotikus hatású vegyület, bioszintézisében egy oxidoszkvalén cikláz játszik kulcsszerepet mely a 2,3-oxidoszkvalén ciklizációjáért felelős. Az enzim génje az *A. fumigatus* genomjában citokróm P450 mono-oxigenázokkal, dehidrogenázokkal és aciltranszferázokkal együtt egy génklusztterben helyezkedik el.



42. ábra. Fusidin (a) és wortmannin (b) szerkezete

A szteroid jellegű gomba eredetű antibiotikumok másik csoportja a viridin típusú vegyületek, más néven furanoszteroidok, fő képviselőik a viridin és a wortmannin. Pentaciklikus vegyületek, melyekben a szteroid vázhoz egy furán gyűrű csatlakozik. A furanoszteroidoknak markáns antifungális hatásuk van. A **viridint** *Gliocladium virens*, míg a **wortmannint** *Penicillium funiculosum*, *Talaromyces* fajok és *Fusarium torulosum* termelik (42b. ábra). A foszfoinozitol-kinázok és más kinázok nem kompetitív inhibitora, melyeknek a sejtciklus szabályozásában fontos szerepük van, így antitumor hatású. Egyes származékai, pl. a PX-866 ígéretesek mint rákellenes szerek. A wortmannin állatkísérletekben bevérzéseket idéz elő; feltételezik, hogy egyes mikotoxikózisok esetében ennek a toxinnak is szerepe lehetett a tünetek kiváltásában (pl. alimentáris toxikus aleukia). Emellett jelentős a fitotoxikus hatása is.

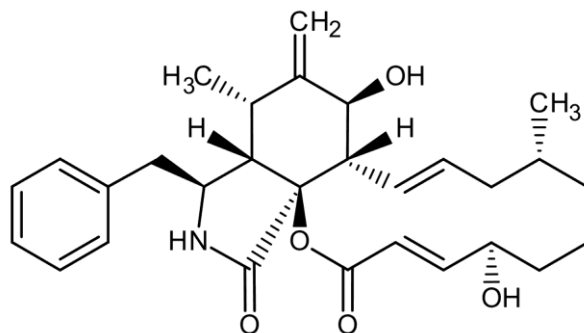
3.4. HIBRID MÁSODLAGOS METABOLITOK

Az ide sorolt metabolitok részben poliketid, részben aminosav származékok, bioszintézisükért általában egy hibrid PKS/NRPS enzim a felelős. Ide soroljuk a citokalazinokat, valamint számos tetrámsav-származékot (pirrolidon csoportot tartalmaznak: ciklopiazonsav, tenuazonsav, fusarinok, equisetin).

Citokalazinok

A citokalazinokat 1964-ben fedezték fel, számos szerkezetileg rokon vegyület tartozik ebbe a csoportba (43. ábra). A citokalazinok epoxid gyűrűt tartalmazó gomba másodlagos metabolitok, melyeket *Phoma*, *Helminthosporium*, *Zygosporium*, *Metarrhizium*, *Chaetomium*, *Rosellinia*

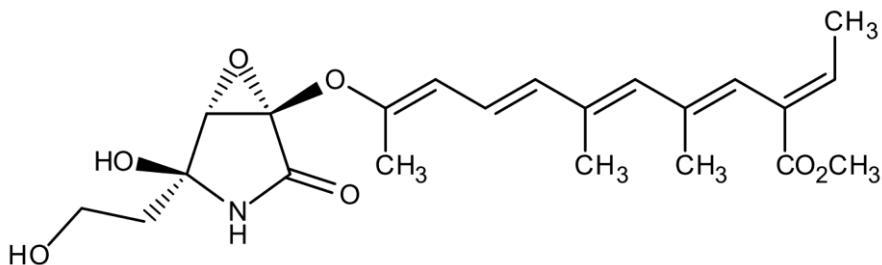
fajok, *Aspergillus clavatus* termelnek. A citokalazinok emlőssejtek mozgását, osztódását gátolják, a mikrofilamentekkel (aktinnal) lépnek kölcsönhatásba. Gátolják a fagocitózist és a glükóz transzportot is. Bioszintézisük fenil-alaninból, triptofánból vagy leucinból, metioninból és egy okta- illetve nonaketidből történik, feltehetőleg egy hibrid PKS/NRPS enzim közreműködése révén.



43. ábra. Citokalazin B

Fusarinok

A fusarinokat *Fusarium* fajok termelik (*Fusarium verticillioides*, *F. venenatum*, *F. oxysporum*, *F. sporotrichioides*, *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. cerealis*, *F. poae*). Mutagén és karcinogén hatásuk ismert, előfordulnak gabonaféléken és kukoricán. Kémiaiilag a fusarinok 2-pirrolidon származékok (44. ábra). A fusarin C esetében a pirrolidon gyűrűhöz egy epoxid gyűrű is kapcsolódik. A fusarinok bioszintéziséért egy hibrid PKS/NRPS enzim a felelős. A folyamat során 1 acetyl-CoA-ból és 6 malonil-CoA-ból jön létre a poliketid, melyhez 4 metilációs lépést követően kondenzálódik egy homoszerin molekula. A felelős gént (FUSA/Fus1) azonosították *F. verticillioides*, *F. venenatum* és *F. graminearum* fajokban.



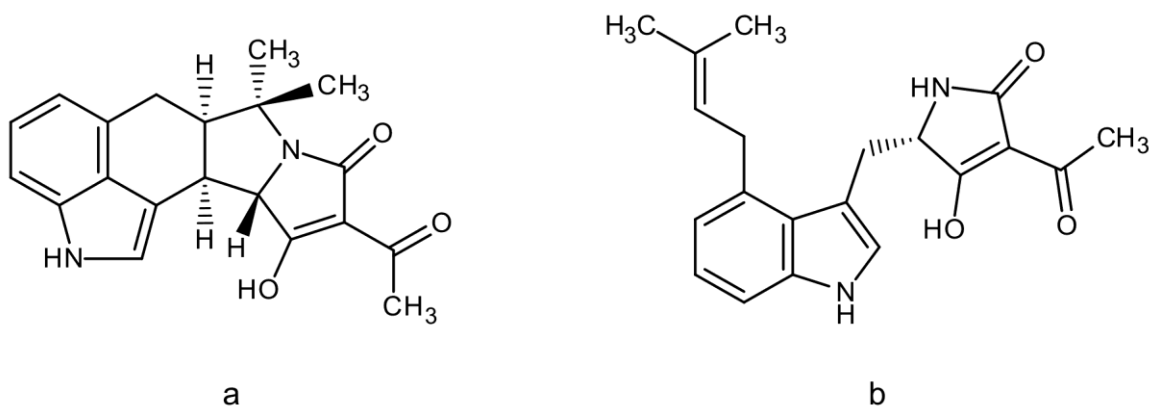
44. ábra. Fusarin C

Ciklopiazonsav

1968-ban élelmiszerekről és takarmányokról izolált *Penicillium cyclopium* törzsek szűrővizsgálata során egy mérgező policiklikus vegyületet azonosítottak, amit ciklopiazonsavnak neveztek el (45a. ábra). A termelő törzs valószínűleg *P. commune* volt, ugyanis más *P. cyclopium* törzsek nem termelnek ciklopiazonsavat. Fő termelői a *P. camemberti* és *P. commune* fajok, de *P. puberulum*, *P. griseofulvum*, *Aspergillus versicolor*, *A. flavus*, *A. oryzae* és *A. lentulus* szűrletéből is kimutatták. Ez a toxin előfordul kukoricában, sajtban,

földimogyoróban és napraforgómagban is. Számos, a sajtgyártásban alkalmazott *P. camemberti* törzs termel ciklopiazonsavat. A ciklopiazonsav a Ca-függő ATPáz specifikus inhibitora, az endoplazmatikus retikulumban gátolja a kalciumtranszportot és befolyásolja a kalciumfelvételt is. Idegrendszeri tüneteket, a vesetubulusok lézióját, a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek nekrozisát idézte elő állatkísérletekben. A nyolcvanas években Indiában kölesben (*Paspalum scrobiculatum*) detektálták, ahol az úgynevezett „kudou mérgezést” okozta (tünetek: neurológiai elváltozások, szédülés, hányinger). A köles ciklopiazonsav-termelő *A. flavus*-sal és *A. tamarii*-val volt fertőzve. Kimutatták a „turkey X” megbetegedést kiváltó földimogyoródarában is, és feltételezik, hogy az észlelt tünetek egy részéért felelős volt.

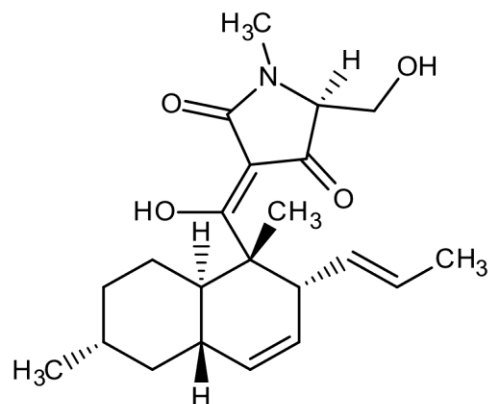
A toxin bioszintézise ismert, a molekula triptofánból és acetyl-CoA-ból épül fel. Először egy nem toxikus β -ciklopiazonsav keletkezik (45b. ábra), mely egy β -ciklopiazonát-oxidocikláznak nevezett enzim segítségével alakul át aktív formává. Hosszabb idő után ciklopiazonsav-imid jelenik meg a tenyészetben. *A. flavus*-ban azonosították a ciklopiazonsav bioszintéziséért felelős gének egy részét, melyek egy úgynevezett minikluszterben helyezkednek el az aflatoxin bioszintézis génkluszter szomszédságában (monoamin-oxidázt, dimetilallil-triptofán-szintázt, és egy hibrid PKS/NRPS enzimet kódoló gént tartalmaz a génkluszter).



45. ábra. Ciklopiazonsav (a), β - ciklopiazonsav (b) szerkezete

Equisetin

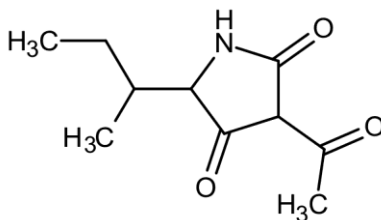
Fusarium fajok termelik ezt a vegyületet (*F. equiseti*, *F. heterosporum*, *F. semitectum*; 46. ábra). Gyenge antibiotikus hatását észlelték Gram-pozitív baktériumok ellen, emellett fitotoxikus hatása is ismert, nekrotikus léziókat idéz elő számos növényen. Jelentős figyelmet akkor kapott, mikor felfedezték, hogy a HIV integráz potens inhibitora. Egy hibrid PKS/NRPS enzim felelős a bioszintéziséért.



46. ábra. Equisetin

Tenuazonsav

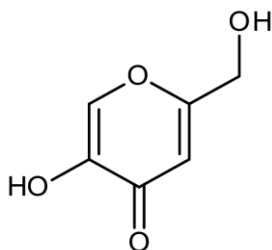
Számos *Alternaria* (pl. *A. alternata*, *A. tenuissima*, *A. brassicicola*), *Phoma* és *Ulocladium* faj termeli ezt a tetrámsav (pirrolidin-2,4-dion) származékot (47. ábra). *Alternaria*-val fertőzött gyümölcsökben, zöldségekben, fűszerekben, olajos magvakban, gabonafélékben, dohányban detektálták. Fehérjeszintézis-gátló, a megsztetizált proteinek leválását akadályozza a riboszómákról. Kimutatták antitumor, antivirális és antibakteriális hatását is. Növényeken nektrózt, klorózt indukál. Bizonyították, hogy egyes növényeken maga a toxin okozza a levélfoltokat (pl. *Eupatorium* fajokon, Compositae). Gátolja a *Paenibacillus larvae* nevű baktériumot, ami méhlárvák megbetegedését idézi elő az USA-ban és Európában. Feltételezik, hogy a tenuazonsav szerepet játszik az úgynevezett Onyalai-szindróma etiológiájában. Ez egy hematológiai tünetegyüttes, a trombocitaszám alacsony, bevézések jönnek létre az emésztőszervrendszerben és az agyban. Afrika egyes részein fordul elő (Namíbia, Dél-Afrika). A tenuazonsav bioszintézise oxálcetsavból indul, melyből izoleucin képződik, amihez 2 acetát egység kapcsolódik. A folyamatban valószínűleg egy hibrid PKS/NRPS enzim vesz részt.



47. ábra. Tenuazonsav

3.5. NEM ACETÁTBÓL SZÁRMAZTATHATÓ MÁSODLAGOS METABOLITOK

Ebbe a csoportba csak néhány említést érdemlő másodlagos metabolit tartozik. Egyikük a **kojisav** (48. ábra), mely egy piron származék. Termelői az *Aspergillus* nemzetség *Flavi* szekciójába tartozó fajok (*A. flavus*, *A. oryzae*, *A. parasiticus*, stb.). A kojisav nevét az *A. oryzae*-ről kapta, melynek japán neve „koji”. A kojisav a rizsfermentáció mellékterméke, amit tirozináz-gátló hatása miatt alkalmaznak gyümölcsök oxidatív barnulásának megakadályozására, tengeri termékekben a szín megőrzésére, illetve a kozmetikai iparban a bőr fehéritésére. Antibakteriális és antifungális hatása is ismert. Állatkísérletekben neurotoxikusnak bizonyult, tünetek: ernyedtség, pettyhűdtség, levertség, nehéz légzés, rángógörcsök, halál (LD50 érték állatokban: 1400 mg/kg). Kórbonctani szempontból májkárosodás, léziók, a máj elzsírosodása lép fel. Rovarölő hatása igazolt, inszekticidként próbálták alkalmazni. Bioszintézise cukrokból (glükóz, pentózok) történik. A kojisavhoz hasonlóan a **muszkarin** bioszintézisének is hexóz a kiinduló pontja (lsd. később).



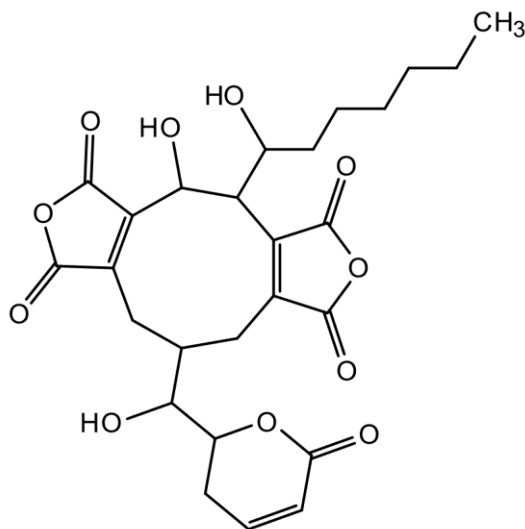
48. ábra. Kojisav

3.6. ZSÍRSAVAKBÓL SZÁRMAZTATHATÓ MÁSODLAGOS METABOLITOK

Közvetlenül zsírsavból csak igen kevés gombametabolit eredeztethető, közülük említést érdemel a **piliforminsav**, amit *Hypoxylon* és *Xylaria* fajok termelnek, és számos zuzmómetabolit (licheszterinsav, protolichesterinsav). Az **avenaciolid** az *Aspergillus avenaceus* másodlagos metabolitja, a glutaminsav analógja, ami a patkány mitokondriumokban a glutamát transzportot gátolja. A többszörösen telítetlen zsírsavak termelését főleg *Mortierella* fajokban vizsgálták. Ezek közül a leggyakoribbak a 18 C-atomos linolén- és γ -linolénsavak, illetve a 20 C-atomos eikozapentaénsav és arachidonsav. A legjelentősebb zsírsavakból származtatható mikotoxinok a **rubratoxinok**, melyeknek A és B változatuk ismert, közülük a rubratoxin B a toxikusabb (49. ábra). *Penicillium rubrum* és *P. purpurogenum* izolátumok termelik, de később kiderült hogy ezek az izolátumok a *P. crateriforme* fajba tartoznak. A gombák fő metabolitja a rubratoxin B, amit a gomba a környező szubsztrátba kiválaszt, a micélium nem tartalmaz toxint. A micélium tömege és a termelt rubratoxinok mennyisége között szignifikáns összefüggés van. A szacharózzal kiegészített magas nedvességtartalmú természetes szubsztrátumokon nagy mennyiségben termelődnek. Kimutatták, hogy a rubratoxinok szintézise a szaporodás logaritmikus szakaszában történik, az idiofázisban viszont sárga és piros pigmenteket (mitorubin, mitorubol, főnicin) termel a gomba. Számos mezőgazdasági termékben előfordulhat, leggyakrabban kukoricában észlelték. A rubratoxin B igen mérgező vegyület, májkárosító és

teratogén hatását sikerült kimutatni kísérleti állatban. LD50 értéke intraperitoneálisan 0,35 mg/kg, orálisan 6,5 mg/kg. A rubratoxin A akut toxicitása lényegesen kisebb. A magasabbrendűek rubratoxin B érzékenysége eltérő, a baromfi és a sertés különösen érzékeny. Szubletális dózisban a gyomornyálkahártya gyulladását okozza. Veszélyességét fokozza, hogy egyéb májkárosító toxinokkal, különösen aflatoxinnal és ochratoxinnal szinergizáló hatású. Az USA-ban az ötvenes években szarvasmarhák között fellépő toxikózisok („moldy corn toxicosis”) esetében az aflatoxin mellett rubratoxint is nagy mennyiségben mutattak ki a fertőzött kukoricából. Kuttyákban „hepatitis X” néven írták le a rubratoxin-okozta megbetegedést. Baromfiban hemorrhagiát idéz elő a tüdőben, vesében, májban és lépben.

Bioszintézisük során 1 acetyl- és 4 malonil-CoA-ból képződik egy dekánsav származék, melyhez oxálecetsav kapcsolódik, majd két létrejött C₁₃-as anhidrid összekapcsolódása révén rubratoxin B keletkezik.



49. ábra. Rubratoxin B

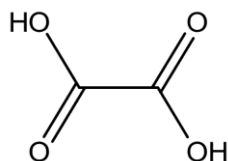
Növényekben jellemzően többféle metabolit származtatható zsírsavakból, amelyek közül a jázminsav, oxilipin és számos viaszalkotó metabolit említhető. Jázminsav-származékokat a *Gibberella fujikuroi* is termel.

3.7. A SZENT-GYÖRGYI-KREBS-CIKLUS INTERMEDIERJEIBŐL SZÁRMAZTATHATÓ MÁSODLAGOS METABOLITOK

Oxálsav

Dikarbolsav, mely előfordul sósakában, rebarbarában, spenótban és számos más növényben; az állati szervezetben (a vizeletben) részint szabad állapotban, részint különféle sók alakjában

jelenik meg (50. ábra). Számos gomba is képes előállítani (pl. *Aspergillus niger*, *Sclerotinia* sp.). Növénypatogénekénél virulencia faktornak tartják (az oxidatív stresszválaszt gátolja a H_2O_2 termelés blokkolása révén). Kalciumsója a vesekő leggyakoribb alkotója. A vérben illetve szövetekben lévő kalciummal és más fémionokkal reagálva toxikus oxalátok képződnek, melyek veseelégtelenséget okozhatnak, és lerakódnak a csontokban, izmokban, szemben, vérerekben (oxalosis). Az oxalosis gyakori velejárója *A. niger*-okozta aspergillosisoknak. Állatokban az oxalát mérgezés hatására a vér Ca^{2+} szintje lecsökken, ami izomrángást, legyengülést okoz, és elhulláshoz is vezethet. Bioszintézise *A. niger*-ben a citoplazmában megy végbe, az oxálecetsavat a Mn-dependens oxálacetát acetilhidroláz enzim konvertálja oxálsavvá.

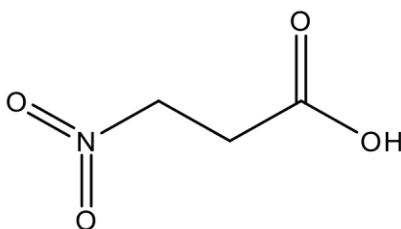


50. ábra. Oxálsav

β -Nitropropionsav

1972 és 1989 között Észak-Kínában gombával fertőzött cukornád fogyasztása miatt csaknem ezren betegedtek meg, közülük 88-an meg is haltak (főleg gyerekek). A tünetek pár óra múlva jelentkeztek (hányás, merev tekintet, rángások, izombénulás). Súlyos esetekben 1-3 nap múlva kóma lépett fel, majd meghalt a beteg, de a túlélők nagy része is nyomorék maradt egész életére. A cukornádat ősszel szállították Dél-Kínából északra, ahol tavaszig tárolták, majd értékesítették. A laboratóriumi vizsgálatok tisztázták, hogy a cukornád a tárolás folyamán *Arthrinium* fajokkal fertőződött, amelyek nagy mennyiségben termeltek β -nitropropionsavat. Ez a vegyület egy neurotoxin, melynek fő termelői *Arthrinium phaeospermum*, *Arthrinium sacchari*, *Penicillium atrovenetum*, *Aspergillus oryzae* és *A. flavus* (51. ábra). Újabb eredmények szerint a *Mucor circinelloides* is termeli ezt a vegyületet. Kimutatták keleti fermentációs termékekben, pl. misóban, szójaszószban is. A β -nitropropionsav a mitokondriumokban az ATP-szintézist befolyásolja, gátolja a szukcinát-dehidrogenázt, így a citrátkört; excitotoxikus hatású (az idegsejtek glutaminsav receptorait hiperaktiválja a bazális ganglionban, aminek hatására az idegsejtek elpusztulnak), és oxidatív stresszt vált ki. A tünetek kiváltásában az idegsejtek degenerációja játszott a legfontosabb szerepet. Mivel a kiváltott tünetek nagyban hasonlítanak a Huntington-kór esetében észleltekhöz, ezen emberi megbetegedés modellezésére a β -nitropropionsavat állatkísérletekben alkalmazzák.

Bioszintézise során oxálecetsavból aszparaginsav képződik, ami β -nitroakrilsavvá, majd β -nitropropionsavvá alakul.

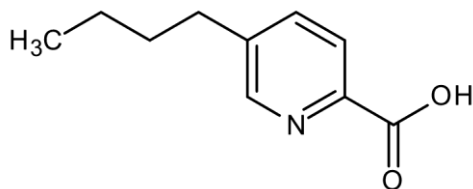


51. ábra. β -Nitropropionsav

Fuzárium-sav (fusaric acid)

A fuzárium-sav kémiailag 5-butil-pikolinsav, melyet számos *Fusarium* faj (pl. *F. oxysporum*, *F. verticillioides*, *F. subglutinans*, *F. heterosporum*, *F. crookwellense*) termel (52. ábra). Először 1937-ben izolálták, és ez volt az egyik első gombametabolit, aminek fitotoxikus hatását igazolták paradicsomon. A fuzárium-sav állatokra is toxikus, vérnyomáscsökkentő hatású vegyület, ami növeli az agy szerotonin és triptofán tartalmát, és gátolja a dopamin- β -hidroxiláz enzimet, amely a dopamint nor-epinefrinné alakítja. Kimutatták gabonafélékben, kukoricában. Az előidézett tünetek sertésekben: hányás, hasmenés, letargia, csökkent sejtes immunválasz. Gátolja a sejtszétválást és a DNS szintézist, emellett antivirális hatású a herpesz vírussal szemben. Számos más mikotoxinnal szinergizálhat.

A fuzárium-sav bioszintézise során 3 acetyl-CoA molekula kapcsolódik egy oxálecetsav származékhoz, illetve egy abból származó aszparaginsav molekulához. A pontos reakcióút ismeretlen.



52. ábra. Fuzárium-sav

3.8. PROTEIN TOXINOK

Ribotoxinok

Mintegy 150 aminosavból felépülő peptidek, melyek a 28 S rRNS-t hasítják (G4325 és A4526 között), a hasítás gátolja az aminoacyl-tRNS kötést, a protein szintézist, és sejthalált idéz elő. Termelők: *Aspergillus*, *Penicillium* fajok (*A. giganteus*, *A. clavatus*, *A. restrictus*, stb.). Bioszintézisük a riboszómán történik; egy úgynevezett leader szekvencia védi a termelő sejtet a ribotoxin hatásától. Számos néven ismertek, pl. restrictocin, mitogillin, gigantin, sarcin, clavin. Ígéretesek mint immunotoxinok alkotói (rákos sejtek ellen).

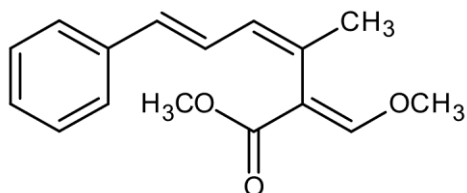
Számos növénypatogén hoz létre protein jellegű gazdaspecifikus fitotoxinokat, melyek közül először a *Pyrenophora tritici-repentis* **Ptr ToxA** toxinját azonosították 1987-ben. Erről a

fitotoxinról bebizonyították, hogy bioszintézisgénje horizontális géntranszfer révén került *Stagonospora nodorum*-ból *P. tritici-repentis*-be.

3.9. EGYÉB BE NEM SOROLT METABOLITOK

Strobilurinok

Strobilurus, *Mycena*, *Agaricus*, *Hydropus*, *Oudemansiella*, *Xerula* fajok, *Bolinea lutea* (aszkuszos gomba) termelik. A mucidin (strobilurin A) is ide tartozik. Ezek a vegyületek metoxi-akrilsav származékok, bioszintézisük folyamatát nem ismerjük; feltételezik, hogy a sikimát reakcióúton keresztül szintetizálódnak (53. ábra). Az aerob gombák növekedését gátolják (légzésgátlók), a mitokondriális bc1 komplex hidrokinon oxidációs központjához kapcsolódnak. Az úgynevezett QoI (“quinone outside inhibitor”) típusú fungicidek fejlesztésének alapvegyületei (pl. azoxystrobin, Kresoxim-Methyl: a lisztharmat és *Botrytis* ellen hatásos). A kórokozókban ezen fungicidekkel szemben a citokróm b génben végbement mutációk rezisztenciát idézhetnek elő. 2005-ben a strobilurin-származék fungicidek piaca több mint 1,3 milliárd dollár volt a világon.

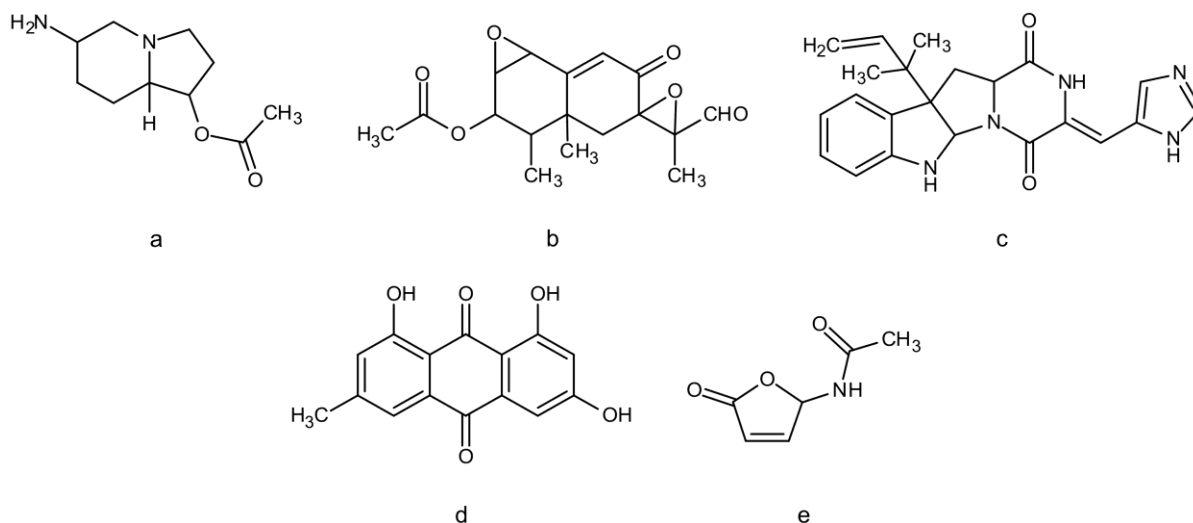


53. ábra. Strobilurin A

3.10. EGYÉB MÁSODLAGOS METABOLITOK

Számos egyéb az emberi egészségre veszélyes mikotoxint írtak le. A *Rhizoctonia leguminicola* által termelt **slaframin** nevű alkaloid a szarvasmarhákban nyáladáshoz vezet, és a paraszimpatikus idegrendszer gátlása révén az állatok légzésbénulását idézheti elő (54a. ábra). A **phomopsinokat** *Phomopsis stromiformis* termeli (*Lupinus* fajok endofitája), a lupinosis nevű kórképet idézik elő (tünetek: étvágytalanság, fotoszenzitivizáció, nyáladás, májcirrhosis, sárgaság, végül az állat elpusztul). Lineáris hexapeptidek, éterkötésekkel. A *P. roquefortii*-t a márványsajt gyártásban alkalmazzák. Számos mikotoxint termel, így terpénszármazék **PR toxint** (54b. ábra), **roquefortint** (54c. ábra), patulint, penicillinsavat, mikofenolsavat. A PR toxin májkárosító hatást mutatott állatkísérletekben, és a roquefortin is toxikusnak bizonyult. *Fusarium proliferatum*, *F. subglutinans*, *F. verticillioide*s termeli a **fusaproliferin**eket, melyek terpén származékok, teratogén és fitotoxikus hatásuk van. Az **emodin** egy toxikus antrakinon származék, amit eredetileg rebarbarából izoláltak (54d. ábra). Számos gombafaj is termeli, így a fermentációs iparban is alkalmazott *Aspergillus wentii* és *A. terreus*. Az **aurovertinek** erősen toxikus nonaketid piron-származékok, termelőik bazídiumos gombák (*Calcarisporium arbuscula*, *Albatrellus confluens*). A mitokondriális ATPázt gátolják, így szétkapcsolják az oxidatív foszforilációt, emellett rákellenes hatásukat is kimutatták. Kutatólaboratóriumokban rutinszerűen alkalmazzák a mitokondriális funkciók gátlására. A **butenolid** egy viszonylag

egyszerű szerkezetű mikotoxin, amit számos *Fusarium* faj termel (54e. ábra). Közepes toxicitást mutatott állatkísérletekben. A butenolid alapváza a citromsavciklusból származó glutaminsav, amihez egy acetyl-CoA kapcsolódik. A közelmúltban azonosítottak egy génklusztert a *F. graminearum* genomban, mely felelős lehet a butenolid bioszintéziséért. A *Cochliobolus heterostrophus* **T-toxinja** egy poliketid, melynek targetje egy a Texas (T) hímsteril kukorica mitokondriumában lokalizált fehérje. A hetvenes években az USA-ban nagy területen termesztették ezt a fajtát, és a gomba hatalmas károkat okozott („Southern corn leaf blight”). Bioszintézisében két PKS enzim, 3 reduktáz és egy dekarboxiláz vesz részt, utóbbi szerepe feltehetőleg a 42 C-atomos T-toxin prekursor poliketid molekula láncrövidítése. A zellerszedők megbetegedését elidéző *Sclerotinia sclerotiorum* a **xantotoxin** (8-metoxipszolarén) nevű poliketid jellegű fototoxint termeli, amely hólyagképződéssel járó bőrbetegséget idéz elő. A *Rhizopus* fajokból izolált fitotoxikus hatású antimitotikus poliketidet, a rhizoxint és a ciklopeptid származék rhizonint nem a gombasejt, hanem a gombával endoszimbiózisban élő baktériumok (*Burkholderia* fajok) állítják elő.



54. ábra. Slaframin (a), PR toxin (b), roquefortin (c), emodin (d), butenolid (e) szerkezete

4. MIKOTOXINOK ÉLELMÉZÉSEGÉSZSÉGÜGYI HATÁRÉRTÉKEI

A penészgombákat és mikotoxinokat szinte lehetetlen teljes mértékben eliminálni az élelmiszerekből és takarmányokból. A kóros elváltozásokat még nem okozó mennyiségeket határértékekkel szabályozzák, hogy ezzel a közegészségügyi kockázatot minimálisra csökkentsék. Az élelmézéségészségügyi határértékekkel a nyersanyagok és a termékek tárolásra, további feldolgozásra és fogyaszthatóságra való alkalmasságát állapítják meg.

A mikotoxin határértékek meghatározása állatkísérletekből indul ki, melyek feltételeit - az állatfajt, az állatok számát, korát, nemét, az adagolás módját, a megfigyelésre kerülő paramétereket, az értékelés módját - nemzetközi megállapodások rögzítik. A kísérletek során

megállapítják azt a toxin mennyiséget, ami huzamos fogyasztás mellett sem okoz kóros elváltozást.

Ezen adatok alapján - az ember esetleges nagyobb érzékenységet, a gyermekek és érzékenyebb egyének fogyasztási lehetőségeit figyelembe véve - számítják ki a napi bevitel mennyiségét és adják meg testtömeg kg-ra. Ez az érték az ADI (Acceptable Daily Intake), mértékegysége a mg/testtömeg kg/nap. Az egyes élelmiszerekre vonatkozó határértéket a fogyasztás gyakoriságát és átlagos napi fogyasztást figyelembe véve számítják ki. Magyarországon az EU rendeletek által megállapított határértékek érvényesek (9. táblázat).

Az aflatoxin B₁-re előírt határértékek élelmiszertől függően 1-8 µg/kg között változnak. Az összes aflatoxin (B₁+B₂+G₁+G₂) mennyisége még földimogyoróban sem haladhatja meg a 15 µg/kg-ot. Ezeknél alacsonyabb határértékeket követelnek meg az alapélelmiszerek és gyermektápszerek esetén.

Az OTA-ra Dániában sertés vesére és májra állapítottak meg 10 µg/kg határértéket. Amennyiben e szervekben a toxin mennyisége a 25 µg/kg értéket meghaladja, az egész állatot emberi fogyasztásra alkalmatlannak minősítik. Nálunk a növényi eredetű élelmiszerek OTA-ra megállapított határértékei a terméktől függően 3-15 µg/kg között változnak. Legmagasabb a nyerskáv megengedett OTA szintje.

Az Európai Unióban megállapított érték a napi OTA bevitelre 1-2 ng/testtömeg kg. Az OTA élelmezés egészségügyi határértékére 77 országban létezik szabályozás, melyek szerint a bébiételek 1-5 µg, a egyéb élelmiszerek 2-50 µg, a takarmányok 5-300 µg OTA-t tartalmazhatnak kg-ként.

Az Európai Unióban érvényben lévő mikotoxin határértékeket az 9. táblázat mutatja. Emellett Magyarországon néhány olyan termékre, melyekre nincs érvényes EU szabályozás, az alábbi határértékek vonatkoznak: édesipari termékek aflatoxin határértéke 1 µg/kg; lisztek, őrlemények, müzli cereália T-2 toxin határértéke 300 µg/kg; étkezési korpa DON határértéke 1200 µg/kg.

9. táblázat. Az EU 1126/2007/EK rendelete (2007. szeptember 28.) az élelmiszerekben előforduló egyes szennyező anyagok felső határértékeinek meghatározásáról

	Élelmiszerek	Határérték (µg/kg)		
		B ₁	B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂ összege	M ₁
2.1.	Aflatoxinok			
2.1.1.	Az emberi fogyasztás vagy élelmiszer-összetevőként történő felhasználás előtt válogatásnak vagy egyéb fizikai kezelésnek alávetett földimogyoró	8,0	15,0	—
2.1.2.	Az emberi fogyasztás vagy élelmiszer-összetevőként történő felhasználás előtt válogatásnak vagy egyéb fizikai kezelésnek alávetett diófélék	5,0	10,0	—
2.1.3.	Közvetlen emberi fogyasztásra vagy összetett élelmiszerek összetevőjeként történő felhasználásra szánt földimogyoró, diófélék és ezek feldolgozott termékei	2,0	4,0	—
2.1.4.	Az emberi fogyasztás vagy élelmiszer-összetevőként történő felhasználás előtt válogatásnak vagy egyéb fizikai kezelésnek alávetett szárított gyümölcs	5,0	10,0	—
2.1.5.	Közvetlen emberi fogyasztásra vagy összetett élelmiszerek összetevőjeként történő felhasználásra szánt szárított gyümölcs és annak feldolgozott termékei	2,0	4,0	—
2.1.6.	Valamennyi gabonaféle és a gabonafélékből származó valamennyi termék, beleértve a feldolgozott gabonatermékeket is, a 2.1.7., 2.1.10. és 2.1.12. pontban felsorolt élelmiszerek kivételével	2,0	4,0	—
2.1.7.	Az emberi fogyasztás vagy élelmiszer-összetevőként történő felhasználás előtt válogatásnak vagy egyéb fizikai kezelésnek alávetett kukorica	5,0	10,0	—
2.1.8.	Nyerstej, tejalapú termékek előállításához használt tej és hőkezelt tej	—	—	0,050
2.1.9.	Az alábbi fűszerfajták: <i>Capsicum</i> spp. (annak szárított termései, egészben vagy őrleményként, beleértve a chilit, a chiliport, a cayenne-t és a paprikát), <i>Piper</i> spp. (annak gyümölcssei, beleértve a fehér- és a fekete borsot), <i>Myristica fragrans</i> (szerecsendió), <i>Zingiber officinale</i> (gyömbér), <i>Curcuma longa</i> (kurkuma)	5,0	10,0	—
2.1.10.	Csecsemők és kisgyermekek számára készült feldolgozott gabonaalapú élelmiszerek és bébitelemek	0,10	—	—
2.1.11.	Az anyatej-helyettesítő és anyatej-kiegészítő tápszerek, beleértve a tejalapú anyatej-helyettesítő tápszert és a tejalapú anyatej-kiegészítő tápszert	—	—	0,025
2.1.12.	Speciális gyógyászati célokra szánt diétás élelmiszerek kifejezetten csecsemők számára	0,10	—	0,025
2.2.	Ochratoxin A			
2.2.1.	Feldolgozatlan gabonafélék	5,0		
2.2.2.	Feldolgozatlan gabonafélékből származó valamennyi termék, beleértve a feldolgozott gabonatermékeket és a közvetlen emberi fogyasztásra szánt gabonaféléket, a 2.2.9. és 2.2.10. pontban felsorolt élelmiszerek kivételével	3,0		
2.2.3.	Száritott szőlő (fekete mazsola, mazsola és	10,0		

	malagaszőlő)			
2.2.4.	Pörkölt babkávét, őrölt pörkölt kávé, az oldható kávé kivételével	5,0		
2.2.5.	Oldható kávé (instant kávé)	10,0		
2.2.6.	Bor (beleértve a pezsgőt, és kivéve a likőrborokat és a minimum 15 térfogatszázalék alkoholt tartalmazó borokat) és gyümölcsbor	2,0		
2.2.7.	Ízesített bor, ízesített boralapú italok és ízesített boralapú koktélok	2,0		
2.2.8.	Szőlőlé vagy koncentrált szőlőléből készített szőlőlé, szőlőnektár, must vagy mustkoncentrátumból készített must közvetlen emberi fogyasztásra	2,0		
2.2.9.	Csecsemők és kisgyermek számára készült feldolgozott gabonaalapú élelmiszerek és bébitelemek	0,50		
2.2.10.	Speciális gyógyászati célokra szánt diétás élelmiszerek kifejezetten csecsemők számára	0,50		
2.2.11.	Zöld kávé, szárított szőlőtől eltérő szárított gyümölcs, sör, kakaó és kakaótermékek, likőrborok, húskészítmények, fűszerek és édesgyökér	—		
2.3.	Patulin			
2.3.1.	Gyümölcslevek, koncentrált gyümölcslevekből készített gyümölcslevek és gyümölcsnektárok	50		
2.3.2.	Szeszes italok, almabor és almából készült vagy almalevet tartalmazó más erjesztett italok	50		
2.3.3.	Szilárd almatermékek, beleértve a közvetlen fogyasztásra szánt almakompót és almapürét, a 2.3.4. és 2.3.5. pontban felsorolt élelmiszerek kivételével	25		
2.3.4.	Csecsemők és kisgyermek számára készült almalé és almából készült szilárd termékek, beleértve az almakompót és az almapürét, így címkézve és eladva	10,0		
2.3.5.	Csecsemők és kisgyermek számára készült feldolgozott gabonaalapú élelmiszerektől eltérő bébitelemek	10,0		
2.4.	Dezoxinivalenol			
2.4.1.	Feldolgozatlan gabonafélék kivéve durumbúza, zab és kukorica	1250		
2.4.2.	Feldolgozatlan durumbúza és zab	1750		
2.4.3.	Feldolgozatlan kukorica	1750		
2.4.4.	Közvetlen emberi fogyasztásra szánt gabonafélék, gabonalisztek (beleértve a kukoricalisztet, a kukoricakorpát és a kukoricadarát), korpa mint közvetlen emberi fogyasztásra szánt késztermék és csíra, a 2.4.7. pontban felsorolt élelmiszerek kivételével	750		
2.4.5.	Tészta (száraz)	750		
2.4.6.	Kenyér (beleértve a kis pékárukat), tésztafélék, kekszek, gabonaszeletek és reggeli gabonapelyhek	500		
2.4.7.	Csecsemők és kisgyermek számára készült feldolgozott gabonaalapú élelmiszerek és bébitelemek	200		
2.5.	Zearalenon			
2.5.1.	Feldolgozatlan gabonafélék a kukorica kivételével	100		
2.5.2.	Feldolgozatlan kukorica	200		
2.5.3.	Közvetlen emberi fogyasztásra szánt gabonafélék, gabonaliszt, korpa mint közvetlen emberi fogyasztásra	75		

	szánt késztermék és csíra, a 2.5.4., 2.5.7. és 2.5.8. pontban felsorolt élelmiszerek kivételével			
2.5.4.	Közvetlen emberi fogyasztásra szánt kukorica, kukoricaliszt, kukoricakorpa, kukoricadara kukoricacsíra és finomított kukoricaolaj	200		
2.5.5.	Kenyér (beleértve a kis pékárukat), tésztafélék, kekszek, gabonaszeletek és reggeli gabonapelyhek, kivéve a kukoricaszeleteket és kukoricaalapú reggeli pelyheket	50		
2.5.6.	Kukoricaszeletek és kukoricaalapú reggeli pelyhek	50		
2.5.7.	Csecsemők és kisgyermek számára készült feldolgozott gabonaalapú élelmiszerek és bébitelek (a feldolgozott kukoricaalapú élelmiszerek kivételével)	20		
2.5.8.	Csecsemők és kisgyermek számára készült feldolgozott kukoricaalapú élelmiszerek	20		
2.6.	Fumonizinek (B1 és B2 összege)			
2.6.1.	Feldolgozatlan kukorica	2000		
2.6.2.	Kukoricaliszt, kukoricakorpa, kukoricadara, kukoricacsíra és finomított kukoricaolaj	1000		
2.6.3.	Közvetlen emberi fogyasztásra szánt kukoricaalapú élelmiszerek, a 2.6.2. és 2.6.4. pontban felsorolt élelmiszerek kivételével	400		
2.6.4.	Csecsemők és kisgyermek számára készült feldolgozott kukoricaalapú élelmiszerek és bébitelek	200		

5. MIKOTOXINOK KIMUTATÁSI MÓDSZEREI

5.1. Analitikai módszerek

Évről évre újabb publikációk jelennek meg a fonalasgombák által termelt mérgező másodlagos anyagcseretermékekről. Ezen toxikus anyagok közül jónéhánynak döntő szerepe van az élelmiszerek és takarmányok minőségalkításában, így különösen fontos a megbízható kimutatási módszerek kifejlesztése.

Az elmúlt évtizedek metodikai fejlődése a toxinok kimutathatósági határát lényegesen csökkentette (legkisebb kimutatható mennyiség, limit of detection), a humán- és állategészségügyi kockázat pontosabb megítélésére szubakut dózisok esetében is lehetőség nyílik.

A mikotoxinok meghatározása a következő fő lépésekből áll:

- Mintavétel,
- Mintaelőkészítés,
- Toxin kinyerés (extrakció),
- Kivonat tisztítása (clean-up),
- Mennyiségi és minőségi meghatározás.

Mintavétel

A mintavétel fontos az élelmiszerek, főként a mezőgazdasági termékek mikotoxin szennyezettségi szintjének pontos és precíz megállapításához.

Általános irányelv, hogy a nagyobb részecskékből álló tételeknél (pl. szárított füge) nagyobb mintamennyiséget kell venni, mint szemes termények (búza, kukorica) esetében. Így mindkét minta egyformán reprezentatív. Az Európai Unióban a 401/2006-os előírás szabályozza a mintavételezés folyamatát.

Mintaelőkészítés

A vizsgálatok megkezdéséig a minták tárolása, a megfelelő tárolási körülmények biztosítása lényeges momentuma a reprodukálható eredmények elérésének. A minták aprítása, megfelelő szemcseméretű darátum elkészítése, homogenizálás után az analitikai minta kivétele, belső standardok hozzáadása és ezen tevékenységek dokumentálása mind fontos tényezők a GLP (Good Laboratory Practice) alapelveinek követésekor.

Extrakció

A toxinok kivonására sokféle oldószert és elegyet alkalmaznak, a toxinok és a mintamátrix jellege a meghatározó. Nehezíti a helyzetet – főleg multimikotoxin módszerek esetében – hogy az erősen polárostól (pl. nivalenol) az apoláros karakterű toxinokig (aflatoxinok, ochratoxin stb.) nagy hatásfokú kinyerésre van szükség. Az extrakció hatásfokát minden toxin esetében ellenőrizni kell. Másik fontos lépés a kivonatok töményítése, mivel bizonyos toxinok oldatban érzékenyek, így a nitrogénnel történő bepárlás és alacsony hőmérséklet szükséges a reprodukálható eredményekhez. Az extrakció időigényes technika, ennek lerövidítéséhez számos lehetőség adott. Így a nyomás alatt történő folyadék extrakció (PLE), a mikrohullámmal

elősegített extrakció (MAE) vagy a szuperkritikus folyadék extrakció (SFE), bár ezek külön készüléket igényelnek.

Kivonat tisztítása (clean-up)

Az alkalmazandó kimutatási eljárások meghatározzák, hogy milyen hatásfokú clean-up hatékonyság szükséges. A folyadék-folyadék megoszlásos tisztítási mód – ami a vizes acetonnitril vagy metanolos extraktum hexánnal való kirázása – magas zsírtartalmú minták zsírtalanítására, esetleg az extraktumba előforduló fehérjék kicsapására szolgál. További tisztítási lehetőséget nyújt az úgynevezett szilárd fázisú extrakció (SPE) ahol sokféle szorbens alkalmazható. A konvencionális SPE esetében fordított fázisú (C8 és C18=oktil- és oktadecil-szilán) oszloptölteteket használnak. A modern mikotoxin analitikában jelentős szerepet játszik a multifunkcionális MycoSep oszlop, aminek töltete aktív szenet és ioncserélő gyantát tartalmaz, így egyaránt alkalmas aflatoxinok, trichothecének (T-2, DAS, DON, nivalenol), ochratoxinok, zearalenon, moniliformin és patulin tisztítására. Az immunaffinitás clean-up oszlopban a hordozóhoz antitest van kötve, ami megköti az illető toxint, míg a mintamátrixból extrahált szennyező anyagok eliminálhatók. A megfelelő mosás után az antitestet koaguláljuk metanollal vagy acetonnitrillel, mellyel a toxin eluálható. Minden ismert toxin tisztítására alkalmas, ami ellen poliklonális vagy monoklonális antitesttel rendelkezünk.

Mennyiségi és minőségi meghatározás

A mikotoxin analitikában kezdettől fogva alkalmaznak hagyományos vékonyréteg-kromatográfiás (TLC) módszereket, normál és fordított fázisok egyaránt használatosak. Az időközben megjelent HPTLC (nagy felbontású TLC) módszerek és fluorodenzitometriás kiértékelési módok lehetővé tették a szemikvantitatív mennyiségi meghatározást. Ezen vizsgálatok – olcsóságuk mellett – előnye, hogy szelektív kémiai előhívók alkalmazásával „in situ” bizonyos konfirmációra is lehetőség nyílik.

Már a toxinvizsgálatok korai szakaszában megjelentek a gázkromatográfiás (GC) módszerek. A legtöbb esetben a toxinok illékonyosságát növelni kell, ez származékképzéssel (trimetilszilil-éter, acilezés) érhető el. A detektálásra lángionizációs (FID), illetve a szelektívebb és nagyobb felbontóképességű elektronbefogásos detektort alkalmazzzák. A kapilláris oszlopok alkalmazása lehetővé tette a tömegspektrométerrel való közvetlen kapcsolatot (GC-MS); szelektív ionkeresési móddal (SIM) megfelelő érzékenység érhető el.

Az intenzív folyadékkromatográfia (HPLC) különféle detektorokkal, így UV, fluoreszcenciás detektorral (FD) alkalmas a mikotoxinok monitorozására. Aflatoxinok esetében pl. pre-column vagy post-column származékképzéssel a fluoreszcenciás jel jelentősen növelhető. Ez a származékképzés jól automatizálható (CoBrACell), így dibróm-aflatoxin keletkezésével a fluoreszcenciás jel nagyságrenddel megnövekszik. A 90-es évek közepén megoldották a HPLC és a tömegspektrometriás készülék összekapcsolását, ami lehetővé tette az atmoszférikus nyomáson történő ionizációt (API), így a szelektivitás mellett az érzékenység is megnövekedett.

Az elmúlt években megnőtt az igény több fontos mikotoxin szimultán meghatározására. Így aflatoxinok (B₁, G₁, B₂, G₂ és M₁), ochratoxin A, patulin, zearalenon, fumonizin B₁, B₂ és trichothecének (DON, T-2, HT-2) esetében multimikotoxin módszerek állnak rendelkezésünkre.

A fejezet végére maradt a gyors szűrőmódszerek összefoglalása. Az immunkémiai alapú lehetőségek közül az ELISA módszerek terjedtek el a rendszeres gyártásközi ellenőrzésekre, a

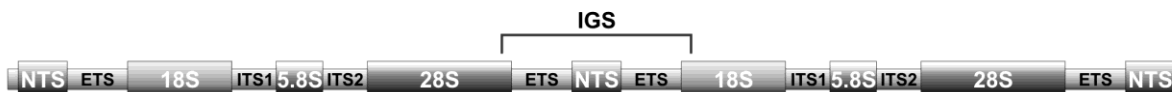
monitoring vizsgálatokra. Előnyük, hogy nem igényelnek külön tisztítást, és mivel általában érzékenyek, nem szükséges dúsítási eljárásokat alkalmazni. Főleg mezőgazdasági termékek esetében segítik a minőségi átadást-átvételt. Az ELISA módszerek alternatívájaként kifejlesztésre kerültek immunoszenzorok, ahol a mikotoxin-protein konjugátumot immobilizálják az érzékelő chip felületére. Így fluoreszcens polarizációs módszeren (FPI), illetve SPR (surface plasmon resonance) detektáláson alapuló jelölésmentes immunoszenzorokat (0,2 ng/g aflatoxin, 0,1 ng/g OTA, 0,01 ng/g ZON), monitorozásra pedig antitest alapú immunaffinitás oszlopokat (0,1 ng/g aflatoxin) és immuneszt csíkot is forgalmaznak. A közeljövőben nagyszámú, kereskedelembe elérhető teszt kit megjelenésére számítunk, amik a mezőgazdasági termékek mikotoxin szintjének ellenőrzésére alkalmasak; a vizsgálatok akár a mezőn, például a kombájnon is elvégezhetők.

5.2. Mikotoxintermelő gombák molekuláris kimutatási módszerei

A molekuláris módszereket számos előnyük miatt alkalmazzák a gyakorlatban a mikotoxintermelő gombák kimutatására. Ellentétben más módszerekkel, a DNS illetve RNS alapú módszereket nem befolyásolják a környezeti feltételek; gyors módszerek elérhetőek a termelő gombafajok direkt (előtenyésztés nélküli) detektálására; nincs szükség nagy gyakorlatra a gombák fenotípusos azonosításához; morfológiailag igen hasonló fajok könnyen elkülöníthetőek; több gombafajt is ki lehet mutatni egy menetben (lsd. multiplex PCR).

A mikotoxintermelő gombák kimutatására számos technikát alkalmaznak, ezek lehetnek hibridizáció-alapú módszerek (dot-blot illetve *in situ* hibridizáció), amplifikáció alapú módszerek (real time PCR, multiplex PCR), illetve újabban mikrochipek illetve bioszenzorok. A különböző technikákkal nem foglalkozunk részletesen ebben a jegyzetben, mivel ezek más jegyzetből, tankönyvekből bővebben megismerhetők.

A mikotoxintermelő gombák kimutatására alkalmazott target-szekvenciák igen sokfélék lehetnek. Leggyakrabban a riboszómális RNS génklusztter egy szakaszát alkalmazzák targetként. A riboszómális DNS génkomplex konzervatív és variábilis régiókat is tartalmaz, és a sejtmagban mintegy 100 kópiában található meg „tandem repeat” formájában (55. ábra). A konzervatív szakaszokat az egyes riboszómális RNS molekulák génjei képviselik; sorrendben a 18S, 5.8S, 28S rRNS gének. Az egyes gének között variábilis régiók, az úgynevezett belső átíródó "spacer" (internal transcribed spacer=ITS) szekvenciák találhatók; ezek az ITS-1 és az ITS-2. A génklusztterek között intergénikus spacerek (IGS) vannak, melyek szintén nagy variabilitást mutatnak. Az ITS-elemek szekvencia-analízise a gombák filogenetikai vizsgálatához, illetve taxonspecifikus próbák készítéséhez nyújt segítséget. A PCR-technikák, valamint a szekvencia-analízis fejlettségi szintje lehetővé teszi a genom specifikus részeinek megsokszorozását és szekvenálását. Ezekkel a módszerekkel nagyszámú egyedben vizsgálhatók az ITS-elemek evolúciós változásai. Az ITS-elemek genetikai markerekként való használata a molekuláris szisztematika és filogenetikai kutatásokban is egyre gyakoribb.



55. ábra. A riboszómális RNS génklusztter szerkezete aszkuszos gombákban

A riboszómális RNS génklusztter targetként való alkalmazásának hátránya, hogy olyan fajok esetében, melyek nem minden izolátuma termeli az adott mikotoxint (pl. nem minden *A. flavus* izolátum termel aflatoxinokat, illetve az *A. niger* izolátumoknak csak mintegy 10%-a termel ochratoxinokat), a toxint nem termelő izolátumot is detektáljuk. Hasonló a helyzet a legtöbb protein-kódoló szekvencia, illetve a random targetek (pl. klónozott RAPD illetve AFLP fragmentre tervezett próbák) esetében is. A legalkalmasabb targetszekvenciák az adott mikotoxin bioszintézisgénjeire specifikus DNS szakaszok. Ebben az esetben általában, annak érdekében, hogy az elhalt sejtekben lévő DNS szakaszokat ne detektálják, mRNS-t tisztítanak a gombából, és reverz transzkriptáz alapú PCR-ral az adott gén expresszióját vizsgálják. Ilyen próbákat dolgoztak ki szinte valamennyi fontosabb mikotoxin bioszintézisgénjeire, és sikerrel alkalmazzák őket a gyakorlatban az adott mikotoxint termelő gombafajok detektálására különböző szubsztrátokon mind reverz transzkriptáz-real time PCR reakciókban, mind mikrochipeken (10. táblázat). Például a trichotecén-termelő *Fusarium* fajok *tri5* génjét, ami a trichodién-szintázt kódolja, számos kutató alkalmazta targetként molekuláris kimutatási módszerek (pl. real time PCR) kidolgozására, és használták sikerrel búzaminták trichotecén szennyezettségének előrejelzésére. A real time PCR alkalmazásával optimális esetben 16 µg/kg gomba DNS jelenléte is kimutatható volt, ami kevesebb mint 300 gombagenomnak felel meg. Több esetben igen jó korrelációt észleltek az adott mezőgazdasági termés mikotoxin tartalma és a molekuláris módszerrel mért gombasejtszám között. A módszer alkalmas a mikotoxin szennyeződés előrejelzésére (prediktív mikrobiológia), így a termék mikrobiológiai minőségének megőrzésére ellenőrző intézkedéseket lehet megvalósítani.

10. táblázat. A mikotoxintermelő gombák molekuláris detektálására kidolgozott módszerek

Mikotoxin	Termelő gombafaj	Kidolgozott detektálási módszer
Aflatoxinok	<i>A. flavus</i> <i>A. parasiticus</i>	• Multiplex PCR • Real Time PCR • RT Real Time PCR • Microchip (mikotoxin bioszintetikus génekre)
Ochratoxinok	<i>A. carbonarius</i> <i>A. ochraceus</i> <i>P. verrucosum</i> <i>P. nordicum</i>	• PCR • Real Time PCR • RT Real Time PCR • Microchip (mikotoxin bioszintetikus génekre)
Trichothecének	<i>F. graminearum</i> <i>F. sporotrichioides</i> <i>S. chartarum</i> <i>F. langsethiae</i> <i>F. culmorum</i>	• Multiplex PCR • Kvantitatív kompetitív PCR • Kvantitatív RT kompetitív PCR • Microchip (mikotoxin bioszintetikus génekre)
Fumonisinok	<i>F. verticillioides</i> <i>F. proliferatum</i>	• Multiplex PCR • PCR ELISA • Microchip (mikotoxin bioszintetikus génekre)
Patulin	<i>P. expansum</i>	• PCR • Microchip (mikotoxin bioszintetikus génekre)
Alternariol	<i>A. alternata</i>	• PCR
Ergot alkaloidok	<i>C. purpurea</i>	• PCR • Microchip (mikotoxin bioszintetikus génekre)

6. MÓDSZEREK ÉLELMISZEREK ÉS TAKARMÁNYOK MIKOTOXIN SZENNYEZETTSÉGÉNEK CSÖKKENTÉSÉRE

6.1. Védekezés a preharvest gombakártevők ellen

A mikotoxintermelő szántóföldi penészek közül kiemelkedő jelentőségűek a *Fusarium* fajok, amelyek főleg gabonaféléket fertőznek, valamint az *Aspergillus flavus*, ami különösen az USA-ban a gyapotot, a földimogyorót és a kukoricát szennyezi aflatoxinokkal a szántóföldeken. A szántóföldi gombák ellen a megfelelő agrotechnika alkalmazása (pl. csávázás, nitrogén műtrágyaadag csökkentése, vetés ritkítás, stresszhelyzetek lehetséges csökkentése, a megfelelő vetésforgó alkalmazása) nagyban csökkenti a gombafertőzés veszélyét. A kalászfuzárium fellépését, így a gabona mikotoxin szennyeződését elősegíti – pl. a kukorica elővetemény, a talaj felszínén hagyott kukoricaszár maradványok, a virágzáskori csapadékos, párás, meleg időjárás. A védekezés módszerei lehetnek pl. a fungicid kezelés és a rezisztencia nemesítés is. *Fusarium* ellen ma már vannak rezisztens kukorica fajták, és kevésbé fogékony búzafajták is. A toxinogén *A. flavus* törzsek ellen sikeresen alkalmaznak aflatoxint nem termelő *A. flavus* izolátumokat mint szántóföldi kompetitorokat az USA-ban (biokompetitív exklúzió). Számos antagonista gombát és baktériumot is azonosítottak, amelyek alkalmazhatóak a mikotoxintermelő fajok ellen; pl. a *Bacillus mojavensis* a kukorica endofitája, és megvédi a növényt a *Fusarium verticillioides* fertőzéssel, így a fumonizin felhalmozódással szemben. A génmanipulációt is sikerrel alkalmazzák a mikotoxin szennyezettség csökkentésére, pl. létrehozta olyan génmódosított kukoricát, amely hordozza a fumonizin lebontásért felelős enzim (fumonizin észteráz) génjét. Trichotecéneket és zearalenont detoxifikáló enzimek génjeit is bevitték és sikerrel expresszáltatták rizsben. Emellett a rovarkártevőkkel szemben ellenállóbbak a *Bacillus thuringiensis* (Bt) toxin génjét hordozó növények, amelyek mikotoxinszintje elmaradt a gént nem hordozó növényekétől – ami azzal magyarázható, hogy a rovarok vektorként szolgálnak több mikotoxin termelő gomba (pl. *Fusarium verticillioides*, *A. ochraceus*, *A. flavus*) számára. Kiterjedt vizsgálatok folynak a közelmúltban a növényekben azonosított antifungális peptidekkel kapcsolatban is.

6.2. Védekezés a postharvest penészekkel szemben

A raktári penészek számos terményt szennyezhetnek mikotoxinokkal. Raktározás során a gombák szaporodásának megakadályozása illetve csökkentése érdekében fontos a tárolási körülmények optimalizálása. A gombák mikotoxintermelő képességét befolyásolja a páratartalom, a hőmérséklet, és számos egyéb faktor, amelyek megváltoztatásával a termelt mikotoxinok mennyisége befolyásolható. A mikrobapopuláció csökkenthető pl. γ -besugárzással, vagy kemikáliákkal, pl. szorbátokkal, ecetsavval, propionsavval, natamicinnel.

6.3. Mikotoxin mentesítés

Az élelmiszerekben és a takarmányokban előforduló mikotoxinok eltávolítására számos fizikai és kémiai módszert dolgoztak ki (pl. ammónia kezelés hatására eliminálódnak az aflatoxinok a gabonamagvokról), azonban az élelmiszerek minőségével szemben felállított követelmények az ipari alkalmazást megakadályozzák. A toxinszennyeződés eltávolítása után az élelmiszer tápértékének és fogyaszthatóságának a kezelés előttivel kell megegyeznie. A termék technológiai

tulajdonságai sem változhatnak, valamint az eljárásnak nagyüzemi szinten is gazdaságosan kivitelezhetőnek kell lennie. További fő szempont, hogy a kezelés során toxikus bomlástermékek nem keletkezhetnek. Az alkalmazott módszerek lehetnek fizikaiak (pl. hőkezelés, besugárzás), illetve kémiaiak (pl. ózon, hipoklorit, ammónia kezelés). A mikotoxin mentesítés legegyszerűbb módja a hígítás, azaz a toxintartalmú takarmány toxinszegény, vagy toxinmentes takarmánnyal való összekeverése, az EU szabályozása azonban ezt a megoldást tiltja. Egy másik módszer a toxinnal erőteljesebben szennyezett növényi részek (pl. pelyvalevelek, tört szemek, csutka maradványok) minél tökéletesebb eltávolítása.

A mikotoxinok eltávolításának egy másik lehetősége mikotoxin-bontó mikrobák illetve enzimeik alkalmazása. Az irodalmi adatok alapján az OTA-t számos mikroba illetve enzim képes bontani (11 táblázat). A karboxipeptidáz A enzim az OTA-t ochratoxin α -ra és fenilalaninra bontja (56 ábra). Emellett számos mikroorganizmust azonosítottak, melyek képesek más mikotoxinok lebontására is (12. táblázat).

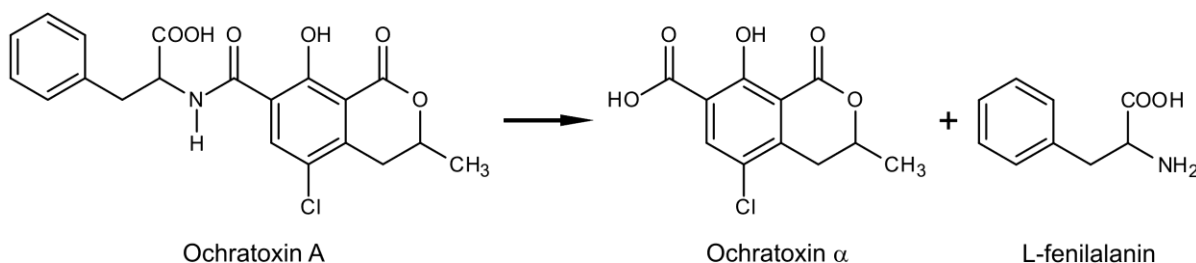
11. táblázat. Ochratoxin bontó mikroorganizmusok és enzimek

Baktériumok	Gombák
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Agrobacterium</i> sp.	<i>Aspergillus japonicus</i>
<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Aspergillus ochraceus</i>
<i>Bifidobacterium</i> sp.	<i>Aspergillus versicolor</i>
<i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>	<i>Aspergillus wentii</i>
<i>Eubacterium callenderi</i>	<i>Kloeckera apiculata</i>
<i>Eubacterium ramulus</i>	<i>Phaffia rhodozyma</i>
<i>Lactobacillus</i> sp.	<i>Pleurotus ostreatus</i>
<i>Mycobacterium</i> sp.	<i>Rhizopus homothallicus</i>
<i>Nocardia corynebacterioides</i>	<i>Rhizopus microsporus</i>
<i>Ochrobactrum</i> sp.	<i>Rhizopus oryzae</i>
<i>Phenyllobacterium immobile</i>	<i>Rhizopus stolonifer</i>
<i>Ralstonia eutropha</i>	<i>Saccharomyces bayanus</i>
<i>Rhodococcus erythropolis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<i>Trichosporon mycotoxinivorans</i>
<i>Stenotrophomonas nitritreducens</i>	Enzimek
<i>Streptococcus pleomorphus</i>	<i>A. niger</i> enzimpreparátum
<i>Streptococcus</i> sp.	Karboxipeptidáz A

12. táblázat. Más mikotoxinokat bontó mikroorganizmusok

Mikotoxin	Mikotoxin-bontó mikroba
Aflatoxinok	<i>Flavobacterium aurantiacum</i>
Zearalenon	<i>Trichosporon mycotoxinivorans</i> , <i>Gliocladium roseum</i>
T2-toxin	<i>Selenomonas ruminantium</i> , <i>Anaerovibrio lipolytica</i>
Fumonizinek	<i>Exophiala pinifera</i> , <i>Rhinocladiella atrovirens</i>
DON	<i>Agrobacterium</i> sp., <i>Eubacterium</i> sp.
Patulin	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Paecilomyces</i> sp.
Beauvericin	<i>Nocardia globulera</i> , <i>Rhodococcus fascians</i>

Rubratoxin	<i>Penicillium rubrum</i>
Oxálsav	<i>Oxalobacter</i> sp., <i>Coriolus versicolor</i>



56. ábra. Ochratoxin lebontása karboxipeptidáz A hatására

6.4. A mikotoxinok mérgező hatásainak megakadályozása

Az állatok mikotoxikózisainak megelőzésére és kezelésére a mikotoxin-adszorbenseknek vagy mikotoxinkötő anyagoknak nevezett különleges takarmány-kiegészítőket alkalmaznak a leggyakrabban. Ezek a készítmények a mikotoxinokhoz kötődve megakadályozzák azok felszívódását. A mikotoxin és a kötőanyag a bélsárral ürül ki. Alkalmazásuk során tekintetbe kell venni, hogy a mikotoxinok mellett más, hasonló karakterű vegyületeket is megköthetnek, pl. vitaminokat, peptideket, aminosavakat. A kaolin csak az aflatoxin esetében bizonyult hatásosnak. A savas montmorillonit köti a zearalenont, míg az aluminoszilikátok kötik a poláros mikotoxinokat, pl. aflatoxinokat. Újabb eredmények szerint a hidratált nátrium-kalcium-alumínium-szilikát (HSCAS) megköti a T-2 toxint, míg a szerves alumínium-szilikát komplexek kötik az apoláros mikotoxinokat (zearalenont, ochratoxint). Egyes szénhidrátok, így élesztő sejtfal kivonatok mikotoxinkötését is kimutatták. A kolesztiramin egy anion cserélő gyanta, amelyet korábban az epesavak megkötésére használtak, de a zearalenont, aflatoxint, ochratoxint és a T-2 toxint is hatékonyan köti.

Annak megakadályozására, hogy a szervezetbe került mikotoxinok mérgező hatását akadályozzák, pl. nátrium-karbonátot alkalmaznak, amely hatékonyan gátolja az ochratoxinok és néhány más mikotoxin gyomorból való felszívódását. A fenilalanin analóg vegyületeinek (aspartám és a piroxicam) adagolásával patkányokban elkerülhető az ochratoxikózis. Antioxidáns vegyületek, a retinol, aszkorbinsav, E-vitamin szintén védenek számos mikotoxin káros hatásai ellen.

6.5. Atoxinogén gombák alkalmazása az élelmiszer- és gyógyszeriparban

A mikotoxinok általában élelmiszerek révén kerülnek az ember szervezetébe. Néhány élelmiszer fermentálására potenciálisan mikotoxintermelő fajokat alkalmaznak, pl. a Sierra-rizs (Arroz fermentado) fermentálása *Aspergillus flavus* és *A. candidus* törzsekkel történik Ecuadorban, míg a szójaszószt készítésére használt *A. oryzae* fajok ciklopiazonsavat termelhetnek. Különböző szalámifélék és sajtok utókezelésére főleg *Penicillium* fajokat alkalmaznak. Számos ilyen *Penicillium* törzsben mutattak ki ciklopiazonsavat (*P. nalgiovense*, *P. camembertii*) és más mikotoxinokat (mikofenolsav, PR toxin: *P. roqueforti*). A gyógyszeriparban is alkalmaznak potenciálisan mikotoxin termelő fajokat. Az ochratoxint és fumonizint egyaránt termelő *A. niger*-t és rokon fajait számos szerves sav és enzim előállítására használják; az ezen faj által létrehozott enzimek és szerves savak rendelkeznek az UDA Food and Drug Administration

(FDA) által adományozott GRAS (generally regarded as safe) státusszal, tehát felhasználhatók élelmiszeradalékként. A koleszterin-szintet csökkentő lovasztatin előállítására alkalmazott *A. terreus* faj is számos mikotoxint termel (pl. antrakinon származékokat, citreoviridint, teritremekeket).

Az élelmiszer- és gyógyszeriparban csak olyan gombatörzseket szabad alkalmazni, melyek nem termelnek mikotoxinokat az alkalmazott gyártási körülmények között. Ilyen, mikotoxint nem termelő *P. camemberti* mutánsokat és atoxinogén *P. nalgiovense* törzseket már alkalmaznak Franciaországban camembert sajtok, míg Németországban szalámifélék fermentálására. A holland DSM biotechnológiai cégnél a számos élelmiszeradalékként alkalmazott enzim termelésére használt *A. niger* törzsből létrehoztak olyan knock-out mutánsokat, melyek nem hordozták az ochratoxin és fumonizin termelésért felelős génklusztereket. A lovasztatin-termelő *A. terreus*-ból is létrehoztak olyan mutánst, amely nem termel sulochrint (egy emodin származék mikotoxint).

7. GOMBAMÉRGEZÉSEK (MICETIZMUSOK)

Számos bazídiumos és néhány aszkuszos gombafaj termel olyan, az embert illetve állatokat mérgező vegyületeket, melyek a gomba elfogyasztása révén jutnak szervezetünkbe. Az ilyen típusú mérgezéseket **micetizmusoknak** nevezzük. Egyes szerzők szerint ebbe a csoportba nemcsak a specifikus toxinok által kiváltott mérgezések, hanem pl. a romlott gomba fogyasztása révén létrejött tünetegyüttesek is beletartoznak.

A gombák által termelt mérgező anyag szerkezetileg és hatásmódjában is igen sokféle lehet, és igen sokféleképpen csoportosítják ezeket a mérgezéseket. Az egyik elterjedt csoportosítás a POISINDEX-beli csoportosítás, amely a gombák mérgeanyagait nyolc csoportba sorolja:

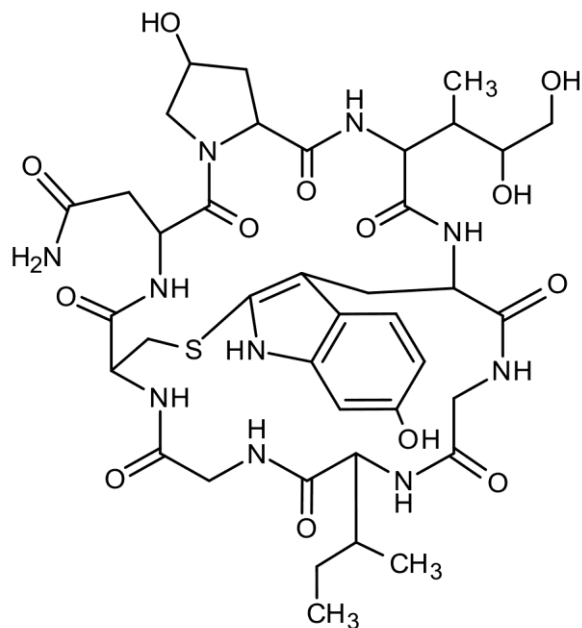
1. amatoxinok
- 1a. orellanin
2. iboténsav-muszcimol
3. monometil-hidrazin
4. muszkarin
5. koprin
6. pszilocibin
7. gasztrointesztinális mérgek

A jegyzetben a termelt mérge, a látenciaidő hossza és a kiváltott mérgezés típusa szerinti csoportoknak megfelelően tárgyaljuk a gombamérgezéseket.

A. Sejtlízist, máj- és vesekárosodást okozó toxinok

I. ciklopeptid (amanitin) mérgezés (Phalloides szindróma)

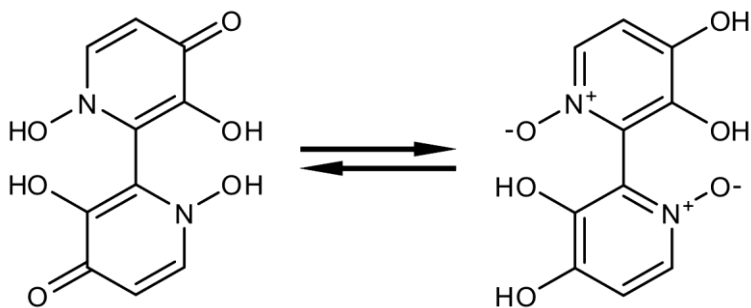
A mérgezést az amatoxinok (pl. α - és β -amanitin; biciklikus oktapeptidek), fallotoxinok (biciklikus heptapeptidek), virotoxinok (monociklikus heptapeptidek) váltják ki, melyeket számos *Amanita* faj (pl. *A. phalloides*, *A. verna*, *A. virosa*), a fenyves turjángomba (*Galerina marginata*) és más *Galerina* fajok, illetve néhány kistermetű őzlábgombafaj (pl. *Lepiota helveola*, *L. cristata*) és egy szemétgombafaj (*Conocybe filaris*) termel. Az első tünetek 8-24 órával a gomba elfogyasztása után jelentkeznek hasi fájdalom, hányás, hasmenés, szomjúságérzet formájában. Ha a beteg túléli ezt a stádiumot, átmeneti javulás áll be, amit a máj és a vese károsodása miatt sárgaság, cianózis, majd kóma és halál követ. Az amatoxinok RNS polimeráz inhibitorok, a transzkripciót és a fehérjeszintézist gátolják. Halálos adagjuk 1 mg/testtömeg kg; azaz egy ember 4-5 dkg gombában lévő toxintól meghalhat. Az α -amanitin (57. ábra) csak a melegvérű állatok DNS-polimerázára hat, ezért pl. a csigarágott termőtest még lehet mérgező. A fallotoxinok és virotoxinok nehezebben szívódnak fel a béltraktusból, nagyrészt le is bomlanak. A mérgezés kezelésére aktív szén, nagy mennyiségű penicillint, silybint [más néven silibinin; a máriatövis (*Silybum marianum*) tejnedvének alkotója, májvédő hatása van] visznek be a szervezetbe. Az egyik legsúlyosabb mérgezés 1931-ben Poznanban (Lengyelország) történt, ahol 31 kisiskolás halt meg ilyen mérgezés következtében.



57. ábra. α -Amanitin szerkezete

Ia. Orellanus-szindróma

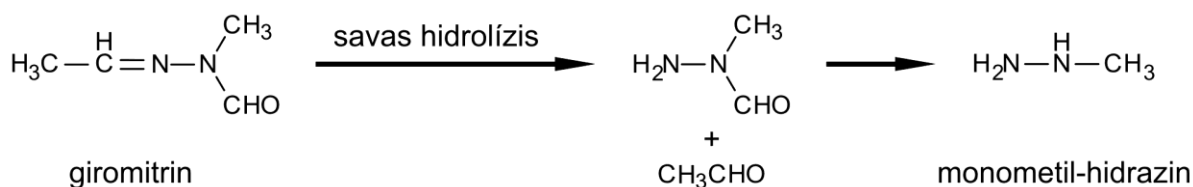
Ezt a típusú mérgezést csak az ötvenes években ismerték fel az igen hosszú (2-17 napos) látenciaidő miatt. A mérgezést a mérges pókhálógomba (*Cortinarius orellanus*), és néhány egyéb pókhálógombafaj idézi elő, melyek a fluoreszkáló, bipiridil szerkezetű orellanint, grzymalint, benzonineket illetve cortinarint termelik. Az orellanin (58. ábra) UV-fluoreszcenciát mutat, ezért a gombából, de a károsított emberi veséből készült metszeten, sőt vizeletből is kimutatható. A mérgezés első tünetei az erős szomjúságérzet és poliuria. Felléphet hidegrázás, végtagfájdalom is. A mérgezés tünetei közül a legsúlyosabbak a vese károsodása, idegi és májártalmak. A mérgező anyag akkumulálódik a szervezetben. Kezelése vesedialízissel történik, esetenként ezt a mérgezést szenvedett beteg egész életén át folytatni kell, illetve veseátültetés szükséges.



58. ábra. Orellanin

II. Giromitrin-mérgezés (mycetismus sanguinarius)

Az amanitin-mérgezéshez hasonló, de annál enyhébb tünetek jelentkeznek néhány aszkuszos gomba fogyasztása után 6-24 órával (teltségérzés, hasmenés, fejfájás, hasi fájdalmak, hányás). A mérgezés előidézői a redős papsapkgomba (*Gyromitra esculenta*) és más papsapkgomba (*Gyromitra*, *Helvella*) fajok, a cseh kucsmagomba (*Verpa bohemica*), és egyes tulipángomba-fajok (pl. *Sarcosphaera crassa*). A mérgezés közvetlen okozója a giromitrin és rokon vegyületek, melyek főleg a májsejteket károsítják; a giromitrinből a gyomorban savas hidrolízis révén monometilhidrazin jöhet létre (59. ábra), ami a központi idegrendszert is támadja, és magas lázt idéz elő (ez az egyetlen gombamérgezés, ami ezzel a tünettel jár). A giromitrin magas hőmérsékleten, illetve hosszabb tárolás vagy szárítás során elbomlik. Egyes országokban (Franciaországban, Lengyelországban) ezt az igen súlyosan mérgező gombát forrázva fogyasztják. A mérgezés terápiája hasonló a galócamérgezéséhez azzal a különbséggel, hogy piridoxint is alkalmaznak, amely a giromitrin antagonistájaként kedvező hatást fejt ki a szervezetre.



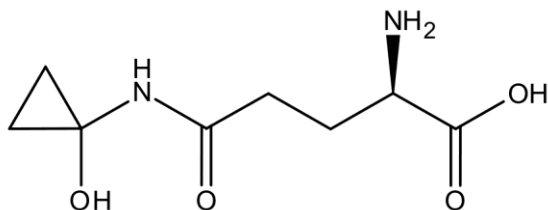
59. ábra. Giromitrin szerkezete és átalakulása monometil-hidrazinná

Ila. Egyéb gombák, pl. a sárga kénvirággomba (*Hypholoma fasciculare*) fogyasztása is járhat a máj- és egyéb sejtek pusztulásával, majd halállal, de ezen fajok esetében a mérgező anyagot még nem azonosították.

B. A vegetatív idegrendszert károsító toxinok

III. Coprinus-szindróma [koprin ("Antabuse-like") mérgezés]

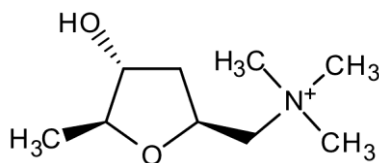
Ez a mérgezés típus csak akkor alakul ki, ha a gomba fogyasztása során (vagy után) alkoholt is fogyasztanak. A mérgezés előidézői egyes tintagombafajok (pl. *Coprinus atramentarius*, *C. comatus*, *C. micaceus*). A tünetek néhány percen belül jelentkeznek (kipirulás, hőhullám, izzadás, remegés, heves szívdobogás) és 2-4 óra múlva spontán elmúlnak. A mérgezés kiváltója a koprin (60. ábra), ami a szervezetben 1-aminociklopropanollá alakulva gátolja az alkoholból keletkezett acetaldehid lebomlását (hatása azonos az alkoholelvonásnál használt diszulfiraméval). A tüneteket a felszaporodó acetaldehid váltja ki.



60. ábra. Koprin szerkezete

IV. Muszkarin-szindróma (izzasztó mérgezés; mycetismus nervosus)

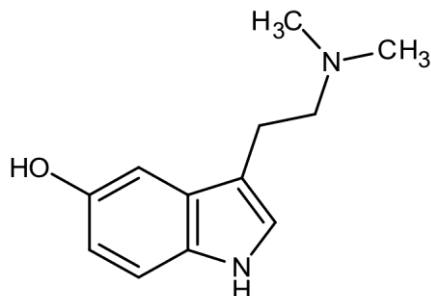
A mérgezés (és a mérgező anyag) a nevét az *Amanita muscaria*-ról kapta, melyből először izolálták. Később kiderült, hogy ez a gombafaj más mérgező anyagokat jóval nagyobb mennyiségben tartalmaz, míg más gombák pl. susulyka (*Inocybe*) és tölcsérgomba (*Clitocybe*) fajok nagy mennyiségben tartalmazzák muszkarint (2-metil-3-hidroxi-5-(aminometil)tetrahydrofurán trimetilammónium sója; 61. ábra). Ez a vegyület egy acetilkolin analóg alkaloid, amely a gomba elfogyasztása után 10-20 perccel okoz az acetilkolinészteráz enzim gátlása révén paraszimpatikus idegrendszeri tüneteket (nyáladzás, könnyezés, izzadás, hányás, hasmenés). Súlyosabb esetekben a pulzus lassul, a vérnyomás esik, és a szív leállhat. Az *Inocybe patouillardii* (tégla-vörös susulyka) halálos mérgezéseket is okozhat. A mérgezés ellenanyaga az atropin. A muszkarin volt az első paraszimpatikus idegrendszerre ható mérgező anyag, amit részletesen tanulmányoztak.



61. ábra. Muszkarin

IVa. *Amanita citrina* okozta mérgezések

A citromgalócát a II. világháború előtt még ehető gombaként tartották nyilván. A mérgezés tünetei egészséges embereknél szapora szívverés, vérnyomás emelkedés, simaizomgörcs. Magas vérnyomású, trombózis vagy cukorbeteg egyéneknél halálos kimenetelű is lehet a mérgezés. A tünetek okozója a bufotenin nevű, szerotoninnal szerkezetileg hasonló vegyület (N,N-dimetil származéka a szerotoninnak; 62. ábra), ami enyhe hallucinogén. A bufotenint számos varangyfaj (*Bufo* sp.) és növények is előállítják (*Brosimum*, *Amadenanthera* fajok; dél- és közép-amerikai indián sámánok alkalmazták mint hallucinogént). Simaizom-görcsoldók, nyugtatók alkalmazása segít a mérgezetten.

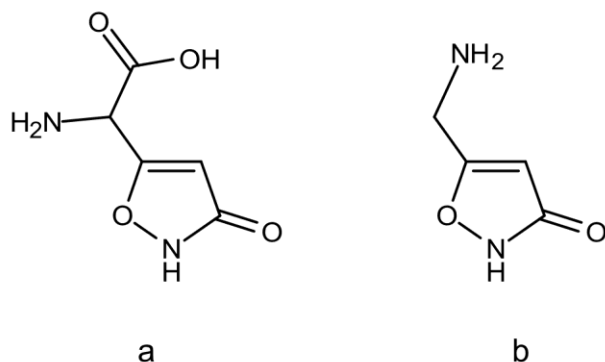


62. ábra. Bufotenin

C. A központi idegrendszert károsító toxinok

V. Iboténsav-muszcimol (delírium) mérgezés (Pantherina-szindróma)

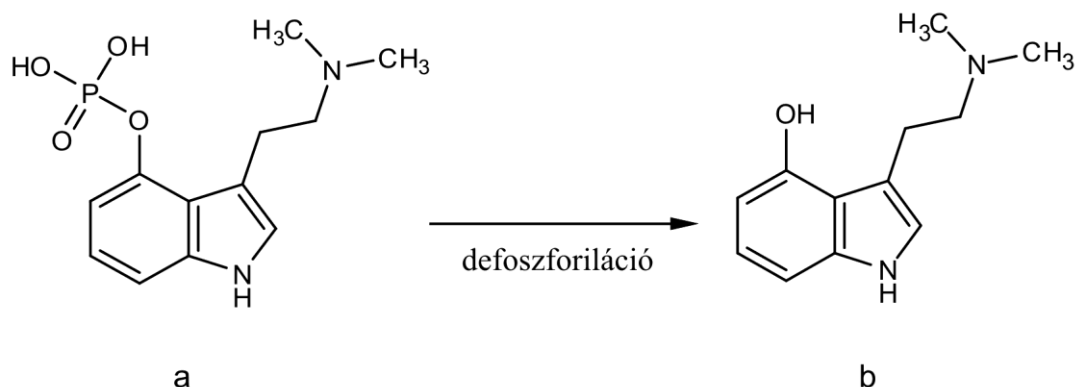
A párducgalóca (*Amanita pantherina*), a légyölő galóca (*A. muscaria*) és néhány rokon faj (Japánban a *Tricholoma muscarium* is) okozhatja ezt a mérgeztípust ("bolondgomba"). A mérgezés látenciaideje 20-180 perc. A tüneteket a gomba iboténsav (α -amino-3-hidroxi-5-izoxazolecetsav) és muszkazon tartalma okozza, ami muszcimollá (5-(aminometil)-3-izoxazolol; az iboténsav dekarboxilációja révén keletkezik) alakul (63. ábra). A muszcimol a γ -amino-vajsav nevű neurotransmitter szerkezeti analógja, hatása ezen alapul. A mérgek a szimpatikus idegrendszerre hatnak ("gomba-atropinok"), az alkoholhoz hasonló a hatásuk, enyhén hallucinogének is. A Kaukázus környékén élő törzsek sámánjai ezen gombák fogyasztásával jutottak révületbe. A mérgezés ritkán halálos, a tüneteket a beteg többnyire káros utóhatás nélkül kialsusza, ezért különleges kezelést nem alkalmaznak gyógyítására.



63. ábra. Iboténsav (a) és muszcimol (b) szerkezete

VI. Pszilocibin-pszilocin (hallucinogén) mérgezés (mycetismus cereбрalis)

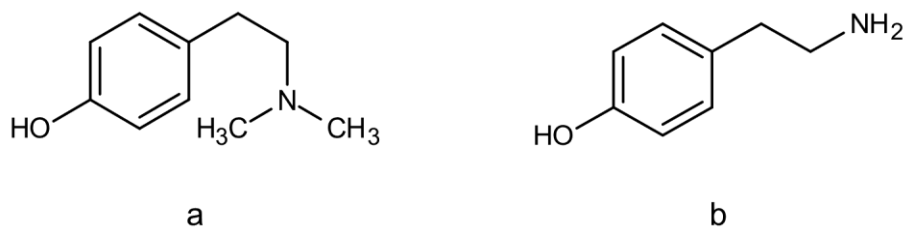
Kis méretű trágyagombák (pl. *Psilocybe semilanceata*), valamint *Panaeolus*, *Pholiotina*, *Panaeolina*, *Conocybe*, *Gymnopilus* és *Inocybe* fajok idézik elő ezt a hallucinogén mérgezést. A mérgezés tünetei hasonlóak az LSD kiváltotta tünetekhez (feldobottságérzés, látászavarok, hallucinációk, amit depresszió követ), de kellemetlen szomatikus tünetek (szédülés, fejfájás, hányinger) is jelentkezhetnek. A látenciaidő 15-120 perc. A pszilocibin, pszilocin és beocisztin N-metil-triptamin származékok, melyek a szerotonin antagonistái (64. ábra). Az USA-ban kábítószerként alkalmazzák (tiltott a gyűjtésük), de a pszichoterápiában is hasznosak. Mexikóban varázsgombának nevezik. A pszilocin oxidációja miatt hosszabb tárolás után kékül a gombák termőtestje.



64. ábra. Pszilocibin (a) és pszilocin (b) szerkezete

VIa. Hordenin, tiramin, N-metil tiramin származékok

Néhány Aphylloporales rendbe tartozó faj (pl. *Laetiporus sulphureus*, *Meripilus giganteus*) termeli ezeket az alkaloidokat, melyek szédülést, hányingert okoznak, a központi idegrendszert stimulálják (65. ábra).



65. ábra. Hordenin (a) és tiramin (b) szerkezete

D. Az emésztőtraktust károsító toxinok

VII. Gasztrointesztinális irritánsok

A mérgezést számos faj kiválthatja (pl. *Agaricus xanthoderma*, *A. placomyces*, *Boletus satanas*, *B. calopus*, *Dermocybe sanguinea*, egyes *Russula*, *Lactarius*, *Tricholoma* fajok stb.), a mérgező anyag szerkezetileg sokféle lehet. Egyes gombafajok csak nyersen fogyasztva váltanak ki tüneteket (pl. *Amanita rubescens*, *A. vaginata*, *Armillaria mellea*, egyes *Boletus*, *Lactarius*, *Russula*, *Entoloma* fajok). Egyéni érzékenység szerint is nagy különbségek lehetnek. A tünetek az emésztőtraktusra korlátozódnak (hasmenés, hányás, hasfájás). A mérgezés látenciaideje 15 perc-3 óra. Egyes szerzők megkülönböztetnek súlyos (pl. farkastinóru: *Boletus calopus*, nagy döggomba: *Entoloma sinuatum*), középsúlyos (pl. *Russula*, *Lactarius* fajok) és enyhe tünetekkel járó mérgezéseket (pl. cseh kucsmagomba: *Verpa bohemica*). A különböző fajok erősen eltérő tüneteket válthatnak ki. Nincs speciális ellenszere, aktív szén és sok folyadékot adnak a mérgezettnek.

VIIa. Paxillus-szindróma

A mérgezést a begöngyöltszélű cölöpgomba (*Paxillus involutus*) involutin nevű toxinja váltja ki; Lengyelországban és Németországban a gombamérgezések 10-30%-áért ez a faj felelős. Ezt a

gombafajt az ötvenes években még ehetőként tartották nyilván. A mérgezés túlérzékenység miatt jön létre; első fogyasztásakor általában nincs tünet, és a túlérzékenység foka is igen változó. A vérben olyan ellenanyagok jelennek meg, melyek a vörösvértestek szétesését okozzák (immunhemolitikus anémia). A lappangási idő 1-2 óra, ami után izzadás, levertség, hasfájás, eszméletvesztés, véres vizelet és veseelégtelenség léphet fel. Az anafilaxiás reakció halállal is végződhet, kivédése igen nehéz. A terápia hánytatásból és vérátömlesztésből áll.

E. Hemolitikus mérgezések

Egyes gombatoxinok a vörösvértestek lízisét okozhatják, így anémiát idézhetnek elő. Ezek a toxinok általában hő hatására lebomlanak, ezért csak a nyers gomba fogyasztása vált ki tüneteket. Ilyen mérgeket termelnek pl. az *Amanita vaginata* és *A. rubescens* fajok.

Számos gombafaj esetében feltételezik, hogy kis mennyiségben ciánsavat tartalmaznak. Ilyenek pl. a *Lepista* fajok és a *Clitocybe nebularis*. Ezen fajokat csak hőkezelés után szabad fogyasztani. Az előregedett, romlott gomba baktériumokkal fertőződik, és fogyasztása ételmérgezést válthat ki. A tünetek a gasztrointesztinális gombamérgezéshez hasonlóak; de általában hőemelkedéssel jár, ami a gombamérgezések esetében kivételes.

A gombák allergiás reakciókat is kiválthatnak érzékeny egyéneknél. Ilyen reakciót számos csiperke és pereszke faj is előidézhethet.

Számos, csak hőkezelés után fogyasztható gomba nyersen fogyasztva megbetegedéseket okozhat. A hatóanyagok rendkívül sokfélék, közös tulajdonságuk, hogy hőre bomlanak. Változatos gyomor- és bélrendszeri tünetek jellemzik a mérgezéseket, kezelésük mindig tüneti. Előidéző fajok: *Amanita excelsa* (szürke galóca); *Amanita fulva* (rőt selyemgomba); *Amanita rubescens* (piruló galóca); *Amanita strobiliformis* (cafrangos galóca); *Amanita vaginata* (szürke selyemgomba); *Armillaria mellea* (gyűrűs tuskógomba); *Boletus luridiformis* (céklatinóru); *Boletus luridus* (változékony tinóru); *Boletus erythropus* (vörös tinóru); *Boletus rhodoxanthus* (bíbor tinóru); *Boletus rhodopurpureus* (bíborvörös tinóru); *Craterellus cornucopioides* (sötét trombitagomba); *Entoloma clypeatum* (tövisaljagomba); *Hydnum repandum* (sárga gerebengomba); *Laetiporus sulphureus* (sárga gévagomba); *Clitocybe nebularis* (szürke tölcsérgomba); *Lepista nuda* (lila pereszke); *Morchella esculenta* (ízletes kucsomagomba).

A gombamérgek összefoglaló áttekintését mutatja a 13. táblázat.

8. FELHASZNÁLT ÉS AJÁNLOTT IRODALOM

Abbott SP (2002) Mycotoxins and indoor molds. Indoor Environ Connect 3: 14-24.

Amezqueta S, Gonzales-Penas E, Murillo-Arbizu M, Lopez de Cerain A (2009) Ochratoxin A decontamination: A review. Food Control 20: 326-333.

Barkai-Golan R, Paster N (2008) Mycotoxins in fruits and vegetables. Academic Press, New York.

Bayman P, Baker JL (2006) Ochratoxins: a global perspective. Mycopathologia 162: 215-223.

Bennett JW, Klich M (2003) Mycotoxins. Clin Microbiol Rev 16: 497-516.

Berger KJ, Guss DA (2005) Mycotoxins revisited. Part I. J Emerg Med 28: 53-62.

Berger KJ, Guss DA (2005) Mycotoxins revisited. Part II. J Emerg Med 28: 175-183.

- Bhatnagar D, Cary JW, Ehrlich K, Yu J, Cleveland TE (2006) Understanding the genetics of regulation of aflatoxin production and *Aspergillus flavus* development. *Mycopathologia* 162: 155-166.
- Bhatnagar D, Yu J, Ehrlich KC (2002) Toxins of filamentous fungi. *Chem Immunol* 81: 167-206.
- Bhatnagar D, Ehrlich KC, Chang PK (2001) Mycotoxins. *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons.
- Blount WP (1960) A new turkey disease problem in England characterized by heavy mortality. *Q Poultry Bull* 27: 1.
- Bresinsky, Besl H (1985) *Giftpilze, ein Handbuch für Apotheker, Ärzte und Biologen*. Wissenschaftliche Verlag, Stuttgart.
- Bryden WL (2007) Mycotoxins in the food chain: human health implications. *Asia Pac J Clin Nutr* 16: 95-101.
- Castegnaro MC, Delphine C, Vrabcheva T, Petkova-Bocharova T, Chernozemsky IN, Pfohl-Leszkowicz A (2006) Balkan endemic nephropathy: Role of ochratoxin A through biomarkers. *Mol Nutr Food Res* 50: 519-529.
- Cheeke PR (1995) Endogenous toxins and mycotoxins in forage grasses and their effects on livestock. *J Anim Sci* 73: 909-918.
- Chopra I (2002) Antibiotics. In: *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons.
- Cole RJ, Cox RH (1981) *Handbook of toxic fungal metabolites*. Academic Press, New York.
- Crawford JM, Thomas PM, Scheerer JR, Vagstad AL, Kellehr NL, Townsend CA (2008) Deconstruction of iterative multidomain polyketide synthase function. *Science* 320: 243-246.
- Daub ME, Chung KR (2009) Photoactivated perylenequinone toxins in plant pathogenesis. In: *The Mycota, Vol. 5: Plant relationships* (Deising H, szerk.). Springer Verlag, Berlin, p. 201-219.
- Debono M, Gordee RS (1994) Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Ann Rev Microbiol* 48: 471-497.
- Desjardins AE, Hohn TM (1997) Mycotoxins in plant pathogenesis. *Mol Plant-Pathol Interact* 10: 147-152.
- Desjardins AE, Proctor RH (2007) Molecular biology of *Fusarium* mycotoxins. *Int J Food Microbiol* 119: 47-50.
- Dmello JPF, Placinta CM, Macdonald AMC (1999) *Fusarium* mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity. *Anim Feed Sci Technol* 80: 183-205.
- Fox EM, Howlett BJ (2008) Biosynthetic gene clusters for epipolythiodioxopiperazines in filamentous fungi. *Mycol Res* 112: 162-169.
- Fox EM, Howlett BJ (2008) Secondary metabolism: regulation and role in fungal biology. *Curr Opin Microbiol* 11: 481-487.
- Friesen TL, Stukenbrock EH, Liu ZH, Meinhardt S, Ling H, Faris JD, et al. (2006) Emergence of a new disease as a result of interspecific virulence gene transfer. *Nat Genet* 38: 953-956.
- Frisvad JC, Nielsen KF, Samson RA (2006) Recommendations concerning the chronic problem of misidentification of mycotoxigenic fungi associated with foods and feeds. *Adv Exp Med Biol* 571: 33-46.
- Frisvad JC, Smedsgaard J, Samson RA, Larsen TO, Thrane U (2007) Fumonisin B₂ production by *Aspergillus niger*. *J Agric Food Chem* 55: 9727-9732.

- Frisvad JC, Thrane U, Samson RA, Pitt JI (2006) Important mycotoxins and the fungi which produce them. *Adv Exp Med Biol* 571: 3-31.
- Galvano F, Piva A, Ritieni A, Galvano G (2001) Dietary strategies to counteract the effects of mycotoxins: a review. *J Food Prot* 64: 120-131.
- Gardiner DM, Waring P, Howlett BJ (2005) The epipolythiodioxopiperazine (ETP) class of fungal toxins: distribution, mode of action, functions and biosynthesis. *Microbiology* 151: 1021-1032.
- Gimeno A, Martins ML (2006) Mycotoxins and mycotoxicoses in humans and animals. *Special Nutrients*, Inc.
- Goryacheva IY, De Saeger S, Eremin SA, Van Peteghem C (2008) Immunochemical methods for rapid mycotoxin detection: evolution from single to multiple analyte screening: a review. *Food Addit Contam* 24: 1169-1183.
- Grove JF (2007) The trichothecenes and their biosynthesis. *Fortschr Chem Org Naturst* 88: 63-130.
- Hanson JR (1995) The viridin family of steroidal antibiotics. *Nat Product Rep* 12: 381-384.
- Hoffmeister D, Keller NP (2007) Natural products of filamentous fungi: enzymes, genes, and their regulation. *Nat Product Rep* 24: 393-416.
- Jakucs E (1999) Mérgek gombák – gombamérgezések. *Természet Világa*, 1999 szeptember.
- Jarvis BB (2003) *Stachybotrys chartarum*: a fungus for our time. *Phytochemistry* 64: 53-60.
- Jestoi M (2008) Emerging *Fusarium* mycotoxins fusaproliferin, beauvericin, enniatins, and moniliformin - a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 48: 21-49.
- Kabak B, Dobson AD, Var I (2006) Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 46: 593-619.
- Karlovsky P (1999) Biological detoxification of fungal toxins and its use in plant breeding, feed and food production. *Nat Toxins* 7: 1-23.
- Keller NP, Turner G, Bennett JW (2005) Fungal secondary metabolism – from biochemistry to genomics. *Nature Rev Microbiol* 3: 937-947
- Kiessling KH (1986) Biochemical mechanism of action of mycotoxins. *Pure Appl Chem* 58: 327-338.
- Kimura M, Tokai T, Takahashi-Ando N, Ohsato S, Fujimura M (2007) Molecular and genetic studies of fusarium trichothecene biosynthesis: pathways, genes, and evolution. *Biosci Biotechnol Biochem* 71: 2105-2123.
- Krska R, Schubert-Ullrich P, Molinelli A, Sulyok M, MacDonald S, Crews C (2008) Mycotoxin analysis: an update. *Food Addit Contam* 25: 152-163.
- Lacadena J, Alvarez-García E, Carreras-Sangrà N, Herrero-Galán E, Alegre-Cebollada J, García-Ortega L, Oñaderra M, Gavilanes JG, Martínez del Pozo A (2007) Fungal ribotoxins: molecular dissection of a family of natural killers. *FEMS Microbiol Rev* 31: 212-237.
- Magan N, Aldred D (2007) Post-harvest control strategies: minimizing mycotoxins in the food chain. *Int J Food Microbiol* 119: 131-139.
- Molnar O, Schatzmayr G, Fuchs E, Prillinger H (2004) *Trichosporon mycotoxinivorans* sp. nov., a new yeast species useful in biological detoxification of various mycotoxins. *Syst Appl Microbiol* 27: 661-671.
- Moss MO (1996) Mycotoxins. *Mycol. Res.* 100, 513-523.
- Moss MO (2002) Fungal metabolites. *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons.

- Murphy PA, Hendrich S, Landgren C, Bryant CM (2006) Food mycotoxins: an update. *J Food Sci* 71: R51-R65.
- Nelson PE, Desjardins AE, Plattner RD (1993) Fumonisin, mycotoxins produced by *Fusarium* species: biology, chemistry and significance. *Annu Rev Phytopathol* 31: 233-252.
- Newberne PM (1974) Mycotoxins: toxicity, carcinogenicity, and the influence of various nutritional conditions. *Environ Health Perspect* 9: 1-32.
- Niessen L (2008) PCR-based diagnosis and quantification of mycotoxin producing fungi. *Adv Food Nutrition Res* 54: 81-138.
- O'Brien E, Dietrich DR (2005) Ochratoxin A: the continuing enigma. *Crit Rev Toxicol* 35: 33-60.
- Oldridge SG, Pegler DN, Spooner BM (1989) Wild mushroom and toadstool poisoning. Royal Botanic Gardens, Kew.
- Pfohl-Leszkowicz A, Manderville RA (2007) Ochratoxin A: An overview on toxicity and carcinogenicity in animals and humans. *Mol Nutr Food Res* 51: 61-99.
- Pitt JI (2000) Toxigenic fungi: which are important? *Med Mycol* 38 Suppl 1: 17-22.
- Pittet A (1998) Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds - an updated review. *Rev Med Vet (Toulouse)* 149: 479-492.
- Placinta CM, Dmello JPF, Macdonald AMC (1999) A review of worldwide contamination of cereal grains and animal feed with *Fusarium* mycotoxins. *Anim Feed Sci Technol* 78: 21-37.
- Pohanka M, Jun D, Kuca K (2007) Mycotoxin assays using biosensor technology: a review. *Drug Chem Toxicol* 30: 253-61.
- Pohland AE (1993) Mycotoxins in review. *Food Addit Contam* 10: 17-28.
- Purchase IFH (1974) Mycotoxins. Elsevier, Amsterdam.
- Richard JL (2007) Some major mycotoxins and their mycotoxicoses—An overview. *Int J Food Microbiol* 119: 3-10.
- Richard JL és mtsi (2003) Mycotoxins: risks in plant, animal, and human systems. Council for Agricultural Science and Technology, Ames, Iowa, USA
- Riley RT (1998) Mechanistic interactions of mycotoxins: theoretical considerations. In: *Mycotoxins in agriculture and food safety* (Sinha KK, Bhatnagar D, szerk.). Marcel Dekker Inc. New York, p. 227-253.
- Turner WB, Aldridge DC (1983) Fungal metabolites II. Academic Press, London.
- Riley RT, Norred WP (1996) Mechanisms of mycotoxicity. In: *The Mycota Vol. VI. Huan and animal relationships* (Howard DH, Miller JD, szerk.). Springer Verlag, Berlin, p. 193-211.
- Ringel SM (1990) New antifungal agents for the systemic mycoses. *Mycopathologia* 109, 75-88.
- Samson RA, Frisvad JC (2004) *Penicillium* subgenus *Penicillium*: new taxonomic schemes, mycotoxins and other extrolites. *Stud Mycol.* 49: 1-251.
- Schatzmayer G, Zehner F, Täubel M, Schatzmayr D, Klimitsch A, Loibner AP, Binder EM (2006) Microbiologicals for deactivating mycotoxins. *Mol Nutr Food Res* 50: 543-551.
- Schmidt-Heydt M, Geisen R (2008) A microarray for monitoring the production of mycotoxins in food. *Int J Food Microbiol* 117: 131-140.
- Schwarzer D, Finking R, Marahiel MA (2003) Nonribosomal peptides: from genes to products. *Nat Product Rep* 20: 275-287
- Shwab EK, Keller NP (2008) Regulation of secondary metabolite production in filamentous ascomycetes. *Mycol Res* 112: 225-230.

- Smith JE, Moss MO (1985) Mycotoxins. Formation, analysis and significance. John Wiley & Sons, Chichester.
- Stockman-Juvala H, Savolainen K (2008) A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B₁. *Hum Exp Toxicol* 27: 799-809.
- Szigeti G (1997) Az állat-egészségügyi jelentőségű gombák (Az állatorvosi mikológia alapjai). Europharma, Budapest
- Téren J (1986) Mikotoxinok és toxinogén gombák. JATE TTK Mikrobiológiai Tanszék, Szeged.
- Téren J, Draskovics I, Novák EK, szerk. (1990) Mikotoxinok, toxinogén gombák, mikotoxikózisok. MÉTE, Budapest.
- Trail F, Mahanti N, Linz J (1995) Molecular biology of aflatoxin biosynthesis. *Microbiology* 141, 755-765.
- Turgeon BG, Baker SE (2007) Genetic and genomic dissection of the *Cochliobolus heterostrophus* *Tox1* locus controlling biosynthesis of the polyketide virulence factor T-toxin. *Adv Genet* 57: 219-261.
- Turner NW, Subrahmanyam S, Piletsky SA (2009) Analytical methods for determination of mycotoxins: a review. *Anal Chim Acta* 632: 168-180.
- Turner WB (1971) Fungal metabolites. Academic Press, London.
- Turner WB (1977) Biosynthetic origins of mycotoxins. *Int J Environ Stud* 8: 159-164.
- van Egmond HP, Schothorst RC, Jonker MA (2007) Regulations relating to mycotoxins in food: perspectives in a global and European context. *Anal Bioanal Chem* 389: 147-157.
- Varga J, Frisvad JC, Samson RA (2009) A reappraisal of aflatoxin producing fungi. *World Mycotoxin J* (in press)
- Varga J, Kocsubé S, Péteri Z, Samson RA (2009) An overview of ochratoxin research. In: *Applied Mycology* (Bridge P, Rai M, szerk.) CABI, (in press)
- Varga J, Tóth B (2005) Novel strategies to control mycotoxins in feeds: a review. *Acta Vet Hung* 53: 189-203.
- Wipf P, Halter RJ (2005) Chemistry and biology of wortmannin. *Org Biomol Chem* 3: 2053-2061.
- Zheng MZ, Richard JL, Binder J (2006) A review of rapid methods for the analysis of mycotoxins. *Mycopathologia* 161: 261-273.
- Zinedine A, Soriano JM, Moltó JC, Mañes J (2007) Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol* 45: 1-18.

Web-helyek:

Aspergillus and Aspergillosis website: <http://www.aspergillus.org.uk/>

IUPAC Mycotoxin Newsletter: <http://vm.cfsan.fda.gov/~frf/iupac.html>

Know mycotoxins: <http://www.knowmycotoxins.com/>

Aflatoxin website: <http://www.aflatoxin.info/introduction.asp>

Mikotoxin website (brazil): <http://www.micotoxinas.com.br/mycotoxins-i.htm>

Grain fungal diseases and mycotoxin reference: <http://archive.gipsa.usda.gov/pubs/mycobook.pdf>

Mycotoxins (japán újság): http://www.jstage.jst.go.jp/browse/myco/_vols

Moldy grains, mycotoxins and feeding problems: <http://www.oardc.ohio-state.edu/ohiofieldcropdisease/Mycotoxins/mycopagedefault.htm>

Mykoweb: <http://www.mykoweb.com/TFWNA/>

General review of mycotoxins: <http://www.scribd.com/doc/3201460/General-Review-of-Mycotoxins>

Scientific Cooperation (SCOOP) task reports on various mycotoxins (ochratoxin, patulin Fusarium mycotoxins): http://ec.europa.eu/food/fs/scoop/index_en.print.html

Worldwide regulations for mycotoxins in 2003:

<http://www.fao.org/docrep/007/y5499e/y5499e00.htm#Contents>

Mycotoxin elimination: http://www.mycotoxins.info/myco_info/science_cs.html

European Mycotoxin Awareness Network (EMAN): <http://www.mycotoxins.org/>

Mycotoxin info (BIOMIN): http://www.mycotoxins.info/myco_info/myco_info.html

Gombamérgezések: <http://www.terra.hu/gomba/gombamergezesek.html>

13. táblázat. A gombamérgeзések áttekintése (<http://www.terra.hu/gomba/gombamergezések.html> alapján, módosítva)

Mérgeзés	Jellemzők	Tünetek	Ható- anyagok	Hatásmecha- nizmus	Terápia	Előidéző fajok
1. Phalloides-szindróma vagy gyilkos galóca típusú mérgeзés	Hosszú lappangással jár (6-24 óra), ez alatt a mérgeзanyag már felszívódott; a halálos mérgeзések 95%-a tartozik ide; letalitás napjainkban 15%-ra csökkent	Gyomorpanaszokkal kezdődik; csillapíthatatlan hányással, hasmenéssel, lázzal folytatódik; ezután átmeneti tünetmentesség; májkárosodás, gyomor- és bélvérzés; egy-két héten belül a súlyos vagy kezeletlen esetekben halál	Amatoxin, fallotoxin, virotoxin vegyületek	A májsejtek DNS-függő RNS-polimerázát gátolja, így a májsejtek 1-2 nap múlva elhalnak	Toxin eltávolítása a bélből és vérből; víz- és sóegyensúly helyreállítása; kemoterápiás kezelés májvédő szerekkel; végső esetben májátültetés	<i>Amanita phalloides</i> (gyilkos galóca); <i>Amanita phalloides</i> var. <i>verna</i> (fehér galóca); <i>Amanita virosa</i> (hegyeskalapú galóca); <i>Galerina marginata</i> (fenyő tőkegomba); <i>Lepiota brunneoincarnata</i> (húsbarnás őzlábgomba); <i>Lepiota subincarnata</i> (rózsás őzlábgomba)
2. Orellanus-szindróma vagy mérges pókhálógomba típusú mérgeзés	Nagyon hosszú lappangási idő (2-17 nap); többszöri gombafogyasztás folyamán felhalmozódó mérgeзanyagok; súlyos vesekárosodás; halálos kimenetelű is lehet	Általános tünetek: étvágytalanság, fáradékonyság, fejfájás, szomjúság, láz; esetenként gasztrointesztinális tünetek is; \izületi és izomfájdalmak, fokozott vizezés; veseelégtelenség	Orellanin	A vesetubulusokat károsítja	A vese tüneti kezelése; súlyos esetben veseátültetés	<i>Cortinarius orellanus</i> (rókaszínű pókhálógomba); <i>Cortinarius speciosissimus</i> (narancsvörös pókhálógomba); <i>Cortinarius splendens</i> (okkersárga pókhálógomba)
3. Gyromitra-szindróma vagy redős papsapkgomba típusú mérgeзés	Hosszú lappangási idő (2 nap); súlyos májkárosodás és idegrendszeri tünetek; ritkán halálos is lehet	Először gasztrointesztinális tünetek (rosszullét, hasfájás); májmegnagyobbodás, sárgaság + nyugtalanság, delírium; súlyos esetekben a keringési rendszer összeomlása, a légzés leállása	Giromitrin, ami hőre bomlik	Enzimgátló, mutagén és rákkeltő hatású, a pontos mechanizmusa nem ismert	Toxin eltávolítása a bélből és vérből, ha még van; víz- és sóegyensúly helyreállítása; B vitaminok a máj regenerációhoz; kemoterápiás kezelés májvédőszerekkel; végső esetben májátültetés	<i>Gyromitra esculenta</i> (redős papsapkgomba); <i>Gyromitra fastigiata</i> (vörösbarna papsapkgomba); <i>Gyromitra infula</i> (csúcsos papsapkgomba); <i>Gyromitra gigas</i> (óriás papsapkgomba); más papsapkgomba (<i>Helvella</i>) fajok
4. Muszkarin-szindróma vagy susulyka típusú mérgeзés	Rövid lappangási idő (15 perc-2 óra); ritkán halálos lehet	Paraszimpatikus tünetek: izzadás, remegés, nyáladás; hányás, pulzus lassul, pupilla szűkül, vérnyomás csökken; kialakulhat légszomj és látászavar	Muszkarin	A kolinerg receptorokon gátol, acetilkolin észterázt gátolja	Ellenszere a szimpatikus túlsúlyt kiváltó atropin, ami önmagában szintén méreg	<i>Inocybe erubescens</i> (tégla-vörös susulyka); <i>Inocybe rimosa</i> (kerti susulyka); <i>Inocybe dulcamara</i> (olajsárga susulyka); <i>Inocybe geophylla</i> (selymes susulyka); <i>Clitocybe dealbata</i> (mezei tölcsérgomba); <i>Mycena pura</i> (retkeszagú kígyógomba); <i>Mycena rosea</i> (rózsaszínű kígyógomba); <i>Mycena pelianthina</i> (feketeszegélyű kígyógomba)

5. Pantherina-szindróma vagy párducgalóca típusú mérgezés	Rövid lappangási idő (15 perc-2 óra); alkohelmámorhoz hasonló tünetek; révületkeltő szerként használt fajok; káros utóhatás nélkül ér véget	Felfokozott érzelmi állapot, vitustánc, személyiségzavar; alvás, utána a beteg tünetmentesen ébred	Iboténsav, muszkazon, muszchimol	A GABA receptorokon serkent, szimpatikus túlsúly	Tüneti kezelés	<i>Amanita pantherina</i> (párducgalóca); <i>Amanita muscaria</i> (légyölő galóca); <i>Amanita regalis</i> (barna galóca); <i>Amanita gemmata</i> (sárga galóca)
6. Pszilocibin-szindróma vagy hallucinogén mérgezés	Rövid lappangási idő (15 perc-2 óra); hallucinogén tünetek; révületkeltő szerként használt fajok	Fejfájás, szédülés, öntudatzavar, zsibbadás, lassú pulzus, alacsony vérnyomás; boldogság vagy félelem, felszabadultság, tér- és időzavar, depresszió, dühroham; 6-10 óra múlva elmúlik	Pszilocibin, psilocin, beocisztin, bufotenin, stb.	A szerotonin receptorokon át idegrendszeri hatás	Kivárni, míg elmúlik	<i>Psilocybe</i> (badargomba) fajok; <i>Panaeolus</i> (trágyagomba) fajok; <i>Amanita citrina</i> (citromgalóca); <i>Gymnopilus</i> (lánggomba) fajok; <i>Pluteus salicinus</i> (szürke csengettyűgomba)
7. Gyomor-béltünetes szindróma	Rövid lappangási idő (15 perc-2 óra); a legtöbb mérgező gomba ilyen okoz, így ez a legelterjedtebb mérgezés; nem halálos	Roszcullét, hányás, hasmenés, görcsök; súlyos esetben izomgörcsök, vérkeringési zavarok; 1-2 nap múlva elmúlik	Sokféle vegyület (terpének, antrakínonok stb.)	Ingerlik a bélrendszer nyálkahártyáját	Tüneti, víz- és sóhiány pótlása	<i>Agaricus xanthoderma</i> (sárguló csiperke); <i>Agaricus praeclaresquamosus</i> (tintaszagú csiperke); <i>Entoloma eulividum</i> (nagy döggomba); <i>Hebeloma sinapizans</i> (retekszagú fakógomba); <i>Omphalotus olearius</i> (világító tölcsergomba); <i>Tricholoma pardinum</i> (párducpereszke), <i>Tricholoma saponaceum</i> (szappanszagú pereszke), <i>Tricholoma sulphureum</i> (bűdös pereszke); <i>Megacollybia platyphylla</i> (széleslemezű fülőke); <i>Boletus calopus</i> (farkastinóru), <i>Boletus radicans</i> (gyökeres tinóru), <i>Boletus satanas</i> (sátántinóru); <i>Hygrocybe conica</i> (kúpos nedűgomba); <i>Hypholoma fasciculare</i> (sárga kénvirággomba); <i>Hypholoma sublateritium</i> (vöröses kénvirággomba); <i>Ramaria formosa</i> (cifra korallgomba); <i>Scleroderma citrinum</i> (erdei áltrifla)
8. Paxillus-szindróma vagy begöngyöltszélű cölöpgomba okozta mérgezés	Rövid lappangási idő (1-2 óra); ritka, de esetenként nagyon súlyos	Gasztrointesztinális tünetek; véres vagy hiányzó vizelet; vesefájdalmak, súlyos esetben halál	Nem ismert	Valószínűleg antitest-antigén reakció	Gyomormosás, esetleg vérátömlesztés	<i>Paxillus involutus</i> (begöngyöltszélű cölöpgomba)
9. Coprinus-szindróma vagy tintagomba-típusú mérgezés	Rövid lappangási idő; gomba + alkohol együttese idézi elő; főleg a ráncos tintagomba okozza	15 perc-70 órán át tartó forróságérzet, izzadás, remegés, szívdobogás stb.; spontán elmúlik	Koprin	Az acetaldehid acetáttá való átalakulását gátolja	Kivárni, míg elmúlik	<i>Coprinus atramentarius</i> (ráncos tintagomba); <i>Coprinus alopecia</i> (ezüstszálas tintagomba); <i>Clitocybe clavipes</i> (duzzadtönkű tölcsergomba); <i>Tricholoma equestre</i> (sárgászöld pereszke); <i>Lyophyllum connatum</i> (fehércsokros álpereszke)

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Jan Dijksterhuis-ak (CBS Fungal Biodiversity Center, Utrecht, Hollandia) a borítón szereplő *Aspergillus terreus* konídiumtartó letapogató elektronmikroszkópos képének elkészítésében nyújtott segítségért, valamint Bakai Beátának a jegyzet lelkiismeretes átnézéséért és nyelvtani-stilisztikai hibáinak kijavításáért.