

# Utjecaj fitoplanktonskih toksina na prijenos iona natrija kroz membranu neurona

---

Musić, Lina

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:022322>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU  
PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET  
Odjel za kemiju

Lina Musić

**UTJECAJ FITOPLANKTONSKIH TOKSINA  
NA PRIJENOS IONA NATRIJA KROZ  
MEMBRANU NEURONA**

ZAVRŠNI RAD

Split, Rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET  
Odjel za kemiju

Lina Musić

**UTJECAJ FITOPLANKTONSKIH TOKSINA  
NA PRIJENOS IONA NATRIJA KROZ  
MEMBRANU NEURONA**

ZAVRŠNI RAD

Split, Rujan 2023.

## **Izjava**

Ovaj rad, izrađen na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Splitu, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Stjepana Orhanovića, predan je na ocjenu Odjelu za kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnice biologije i kemije.

Sveučilište u Splitu

Završni rad

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za kemiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

## Utjecaj fitoplanktonskih toksina na prijenos iona natrija kroz membranu neurona

Lina Musić

Fitoplanktonski toksini su termostabilne, uglavnom neproteinske molekule malih do vrlo velikih molekulskih masa. Oko 75 vrsta fitoplanktona prirodno proizvode sekundarne metabolite koji su toksični za ljude i neke više organizme. Fitoplanktonski toksini se akumuliraju u organizmima koji se hrane filtracijom mora kao što su školjkaši pa konzumacijom takvih plodova mora dolazi do trovanja ljudi. Neki od fitoplanktonskih toksina djeluju na naponom regulirane natrijev kanale. Natrijevi kanali regulirani naponom ključni su za stvaranje i prijenos akcijskih potencijala u stanicama kao što su neuroni i mišićne stanice. Postoji osam karakterističnih mjesta u strukturi kanala na koja se vežu mnogi toksini, uključujući nekoliko skupina fitoplanktonskih. Toksini koji djeluju na natrijeve kanale regulirane naponom su saksitoksini, tetrodotoksini, brevetoksini i ciguatoksini. Brevetoksini i ciguatoksini vežu se na mjesto 5 natrijevih kanala reguliranih naponom, dok se saksitoksini i tetrodotoksin vežu za mjesto 1. Ciguatoksini i brevetoksini održavaju natrijeve kanale regulirane naponom u trajno otvorenom obliku, dok saksitoksini, i tetrodotoksini blokiraju ulazak  $\text{Na}^+$  iona. Zato oni imaju analgetska svojstva te je njihova primjena kao lijekova protiv bolova predmet istraživanja u farmakologiji.

**Ključne riječi:** fitoplanktonski toksini, natrijevi kanali regulirani naponom, saksitoksin, tetrodotoksin, brevetoksin, ciguatoksin

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu

**Rad sadrži:** [24] stranica, [18] grafičkih prikaza, [1] tablica i [21] literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** dr. sc. Stjepan Orhanović, *izvanredni profesor*

**Ocjenjivači:** dr. sc. Stjepan Orhanović, *izvanredni profesor*

dr. sc. Viljemka Bučević Popović, *docent*

dr.sc. Barbara Soldo, *docent*

Rad prihvaćen: 20.rujna 2023.

University of Split

B. Sc. Thesis

Faculty of Science

Department of Chemistry

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

**The effect of phytoplankton toxins on the transport of sodium ions through the neuron membrane**

Lina Musić

Phytoplankton toxins are thermostable, mostly non-protein molecules with small to very large molecular masses. About 75 species of phytoplankton naturally produce secondary metabolites that are toxic to humans and some higher organisms. Phytoplankton toxins accumulate in organisms that feed by the filtration of the sea, such as bivalves, so the consumption of such seafood leads to poisoning in humans. Some of the phytoplankton toxins act on voltage-gated sodium channels. Voltage-gated sodium channels are crucial for the generation and transmission of action potentials in cells such as neurons and muscle cells. There are eight characteristic sites in the channel structure to which many toxins bind, including several groups of phytoplankton toxins. Toxins that act on voltage-gated sodium channels are saxitoxins, tetrodotoxins, brevetoxins, and ciguatoxins. Brevetoxins and ciguatoxins bind to site 5 of voltage-gated sodium channels, whereas saxitoxins and tetrodotoxins bind to site 1. Ciguatoxins and brevetoxins maintain voltage-gated sodium channels in a permanently open form, while saxitoxins and tetrodotoxins block  $\text{Na}^+$  entry. That is why they have analgesic properties and their use as painkillers is the subject of research in pharmacology.

**Key words:** phytoplankton toxins, voltage-gated sodium channels, saxitoxin, tetrodotoxin, brevetoxin, ciguatoxin

Thesis deposited in the library of Faculty of Science, University of Split

**Thesis consists of:** [24] pages, [18] figures, [1] table and [21] references, original in: Croatian

**Mentor:** Stjepan Orhanović, Ph.D. *Associate Professor*

**Reviewers:** Stjepan Orhanović, Ph.D. *Associate Professor*

Viljemka Bučević Popović, Ph.D. *Assistant Professor*

Barbara Soldo, Ph.D. *Assistant Professor*

Thesis accepted: September 20<sup>th</sup> 2023

## TABLICA SADRŽAJA

1. Uvod.....	1
2. Sindromi trovanja.....	1
2.1. ASP (Amnesic shellfish poisoning) .....	2
2.2. PSP (Paralytic shellfish poisoning) .....	3
2.3. DSP (Diarrheic shellfish poisoning) .....	3
2.4. NSP (Neurotoxic shellfish poisoning) .....	5
2.5. AZP (Azaspiracid poisoning).....	6
2.6. Ciguatera fish poisoning (CFP) .....	7
3. Mehanizam djelovanja .....	8
3.1. Naponom reguliran natrijev kanal (VGSC ) .....	8
3.2. Struktura VGSC-a.....	9
3.3. Fitoplanktonski toksini koji djeluju na naponom reguliran natrijev kanal (VGSC).....	11
3.3.1. Toksini paralitičkog trovanja (PST).....	12
3.3.1.1. Saksitoksin (STX) .....	13
3.3.2. Tetrodotoksin (TTX).....	15
3.3.3. Brevetoksini (BTX).....	19
3.3.4 Ciguatoksini (CTX).....	19
4. Zaključak.....	21
5. Popis literature .....	22
6. Popis skraćenica.....	24

# 1. Uvod

Fitoplanktonski toksini su termostabilne, uglavnom neproteinske molekule malih do vrlo velikih molekulskih masa. Prema topljivosti dijele se na one topljive u vodi i na one topljive u mastima. Prema kemijskoj strukturi dijele se u osam skupina: azaspiracidi (AZA), okadaična kiselina (OA) i njeni derivati, pektenotoksini (PTX), jesotoksini (YTX), ciklički imini (CI), domoična kiselina (DA), saksitoksini (STX) i brevetoksini (BTX). Veliku skupinu čine ciguatoksini i palitoksini [1].

Postoji oko 75 vrsta fitoplanktona koje prirodno proizvode toksine. Oni su sekundarni metaboliti, nemaju neposrednu ulogu u metabolizmu već se smatra da imaju ulogu u kompeticiji za prostor te obrani od predatora [2]. Osnovnu hranu dvoljuštornih školjkaša predstavljaju planktonske alge. Zbog karakterističnog hranjenja školjkaša filtracijom, oni akumuliraju i toksične metabolite fitoplanktonskih algi. Za vrijeme cvatnji toksičnih vrsta fitoplanktona koncentracija toksina u tkivu školjkaša doseže razinu koja je štetna za ljude koji ih konzumiraju [3]. U ovom završnom radu ukratko će biti prikazani najzastupljeniji sindromi trovanja fitoplanktonskim toksinima a posebno će biti istaknuti toksini koji utječu na naponom reguliran natrijev kanal (VGSC). Glavna tema ovog rada su upravo mehanizmi djelovanja onih fitoplanktonskih toksina koji ometaju tok iona natrija kroz VGSC. Prikaz mehanizma djelovanja na ionske kanale prati i njihova eventualna primjena u farmakologiji.

## 2. Sindromi trovanja

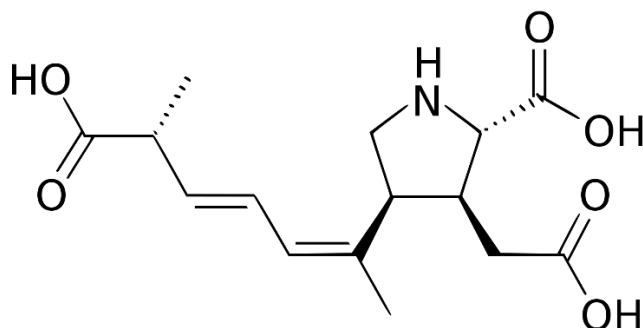
Vrsta i intenzitet simptoma akutne intoksikacije ovise o vrsti i količini unesenog fiktoksina te osjetljivosti organizma. Često su simptomi slični onima koje prouzroče mikrobiološki kontaminanti i ne prepoznaju se kao intoksikacije fiktoksinima, što uz neobvezno prijavljivanje epidemiološkim službama doprinosi pogrešnoj slici o štetnim učincima ovih tvari u organizmu [1].



U ljudi, kao posljedica konzumacije kontaminiranih školjkaša, javljaju se sljedeći sindromi: ASP (Amnesic shellfish poisoning) trovanje školjkašima koje uzrokuje gubitak pamćenja, PSP (Paralytic shellfish poisoning) trovanje školjkašima koje uzrokuje paralizu, DSP (Diarrhetic shellfish poisoning) trovanje školjkašima koje uzrokuje diareju, NSP (Neurotoxic shellfish poisoning) neurotoksično trovanje školjkašima, AZP (Azaspiracid poisoning) azaspiracidno trovanje školjkašima te CFP (ciguatera fish poisoning) trovanje [3].

## 2.1. ASP (Amnesic shellfish poisoning)

ASP (Amnesic shellfish poisoning) je uzrokovano domoičnom kiselinom (DA) (Slika 1.). Ovaj snažan prirodni toksin proizvode dijatomeje *Nitzschia*, *Pseudonitzschia* i *Amfora* [4]. Simptomi se kreću od gastrointestinalnih poremećaja do neurotoksičnih učinaka kao što su halucinacije, gubitak pamćenja i koma [5]. DA spada u skupinu aminokiselina koje se nazivaju kanoidi. Oni su klasificirani kao neuroekscitatori koji se upliću u neurotransmisiju [3].



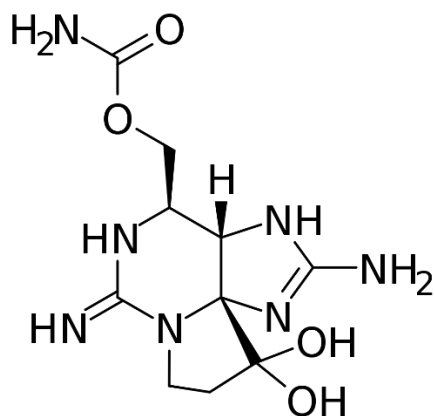
**Slika 1.** Kemijska struktura domoične kiseline

(izvor: Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

## 2.2. PSP (Paralytic shellfish poisoning)

PSP (Paralytic shellfish poisoning) uzrokovano je skupinom saksitoksina (STX) (Slika 2.). Saksitoksine najviše proizvode dinoflagelati roda *Alexandrium*. Od dinoflagelata roda *Alexandrium* najveće količine saksitoksina produciraju *A. minutum*, *A. tamarensis*, i *A. catanella*. Također, proizvode ih i drugi dinoflagelati i nekolicina cijanobakterija [3].

Ova obitelj neurotoksina veže se na natrijeve kanale regulirane naponom, sprječavajući prolaz natrijevih iona preko membrane čime se smanjuje akcijski potencijal. Simptomi uključuju trnce, utrnulost, glavobolju, slabost i otežano disanje. Liječenje je pružanje respiratorne potpore, bez koje ishod može biti i smrt intoksicirane osobe [6].



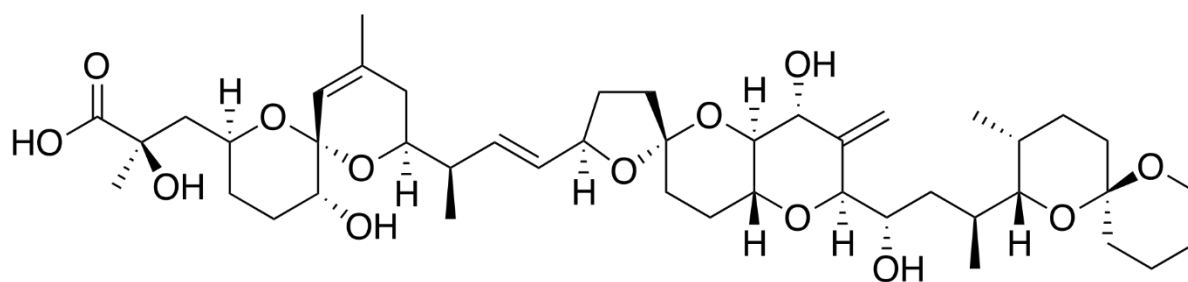
**Slika 2.** Kemijska struktura saksitoksina

(izvor: Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

## 2.3. DSP (Diarrheic shellfish poisoning)

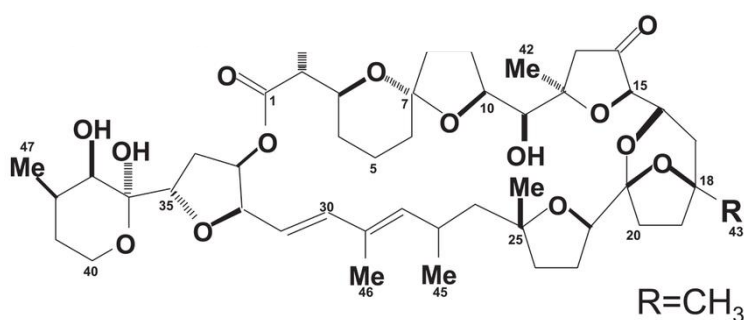
DSP (Diarrheic shellfish poisoning) prouzročeno je toksinima koje produciraju dinoflagelati roda *Dinophysis* i *Prorocentrum*. Toksini se dijele na više skupina: okadaična kiselina (OA)

(Slika 3.) i njeni derivati Dinofizistoksini (DTX), Pektenotoksini (PTX) (Slika 4.) i Jesotoksini (YTX) (Slika 5.) [3]. Toksini uzrokuju simptome gastrointestinalne disfunkcije, kao što su mučnina, povraćanje i dijareja, ali ne dovode do letalnog ishoda.



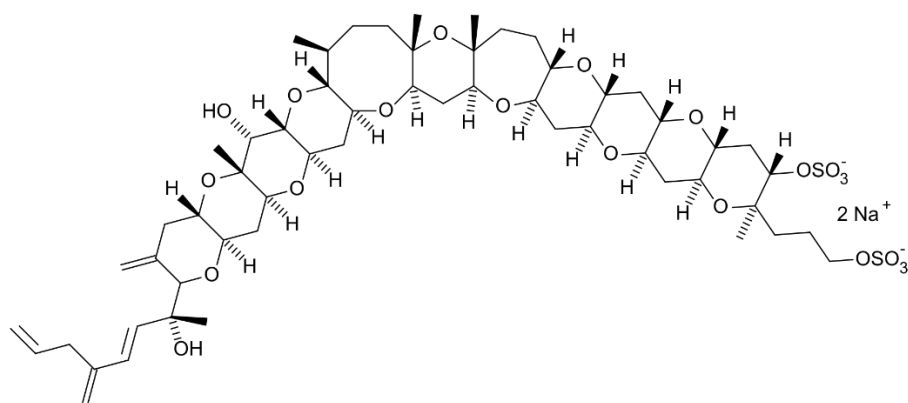
**Slika 3.** Kemijska struktura okadaične kiseline

( *izvor:* Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)



**Slika 4.** Kemijska struktura Pektenotoksina 2 (PCTX-2)

(*izvor:* Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

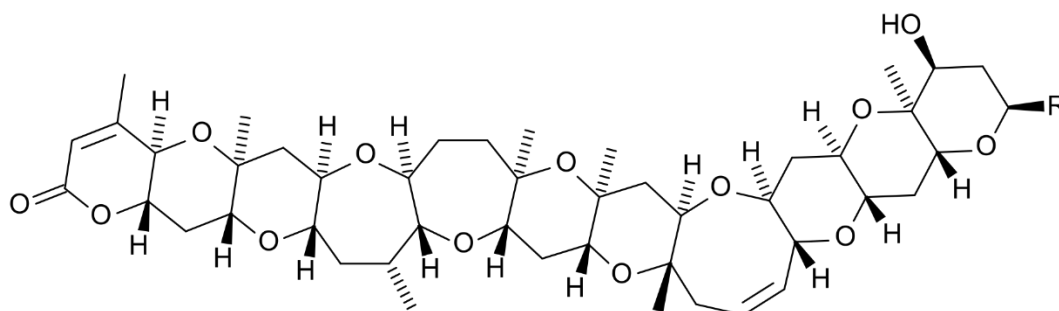


**Slika 5.** Kemijska struktura Jesotoksina

(izvor: Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

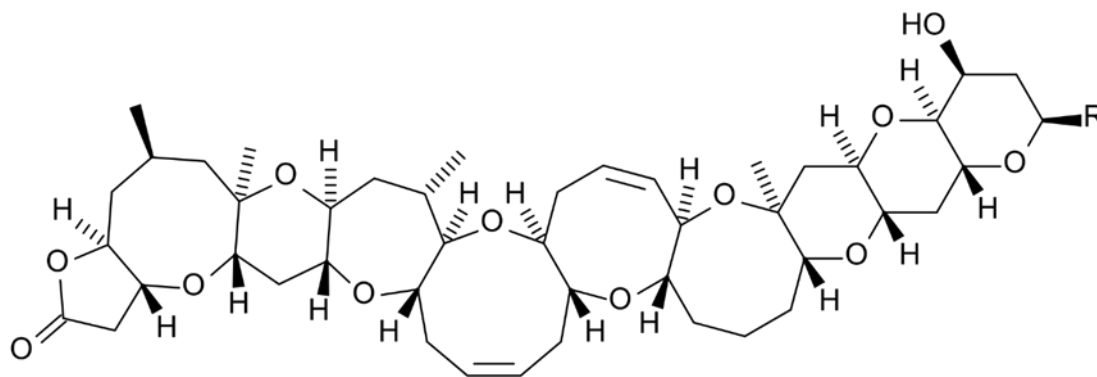
## 2.4. NSP (Neurotoxic shellfish poisoning)

NSP (Neurotoxic shellfish poisoning) uzrokovano je brevetoksinima koje proizvodi dinoflagelat *Karenia brevis*. Brevetoksini (BTX) su neurotoksični polieterski toksini. Termostabilni su, liposolubilni i stabilni pri svim uvjetima pH. Postoje dva tipa brevetoksina: tip 1 (Slika 6.) i tip 2 (Slika 7.) a razlikuju se po kemijskoj strukturi. [3]. Simptomi ovog trovanja su gastrointestinalni i neurološki (poteškoće s govorom, koordinacijom, hodanjem te ataksija).



**Slika 6.** Kemijska struktura brevetoksina tipa 1

(izvor: Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

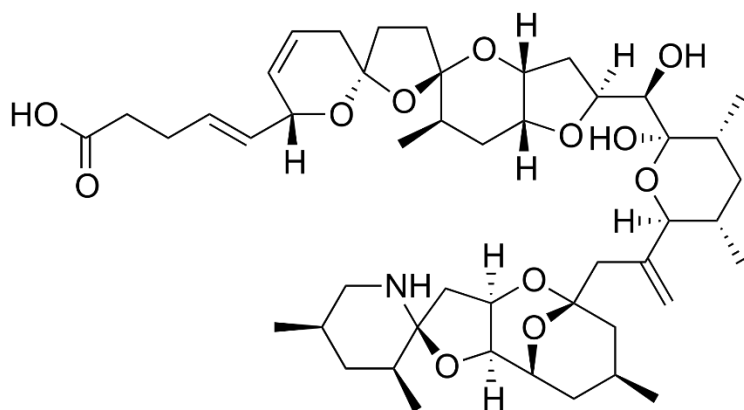


**Slika 7.** Kemijska struktura brevetoskina tipa 2

( izvor: Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

## 2.5. AZP (Azaspiracid poisoning)

AZP (Azaspiracid poisoning) uzrokuju toksini azaspiracidi. Njih proizvode planktonske vrste roda *Azadinium* i *Amphidoma*. Azaspiracidi (Slika 8.) su ciklički amini (AZA skupina) koji se sastoje od jedinstvenog spiro prstena (SPIRO) te sadrže karboksilnu kiselinu skupinu (ACID) [3].

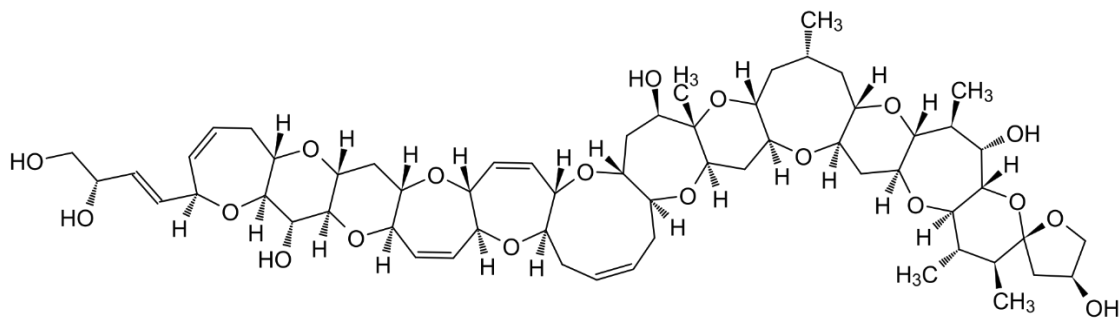


**Slika 8.** Kemijska struktura azaspiracida

(*izvor:* Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. *Mar Drugs*. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

## 2.6. Ciguatera fish poisoning (CFP)

Ciguatera fish poisoning (CFP) najčešća je nebakterijska bolest ljudi povezana s konzumacijom morskih plodova širom svijeta koja pogađa između 50,000 i 500,000 ljudi godišnje, uključujući rijetke smrtonosne slučajeve [4]. Simptomi trovanja su gastrointestinalni, neurološki i/ili kardiovaskularni te mogu trajati danima, tjednima pa čak i mjesecima [7]. Ciguatoksini (CTX) (Slika 9.) su topivi u lipidima, termički stabilni toksini odgovorni za ciguateru, a proizvode ih mikroalge rodova *Gambierdiscus* i *Fukuyoa*. Kemijski su slični brevetoksinima a oba toksina djeluju na natrijeve kanale regulirane naponom. Vežu se na receptor 5 te uzrokuju depolarizaciju neuronskih i mišićnih staničnih membrana [4].



**Slika 9.** Kemijska struktura ciguatoksina

(*izvor:* Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

### 3. Mehanizam djelovanja

Fitoplanktonski toksini bioaktivni su spojevi koji mogu djelovati pri vrlo niskim koncentracijama. Većina njih je visoko specifična za ključne fiziološke ciljeve kao što su ionski kanali, pumpe, enzimi ili receptori stanične membrane .

#### 3.1. Naponom reguliran natrijev kanal (VGSC )

Natrijevi kanali regulirani naponom (VGSC) ključni su za stvaranje i prijenos akcijskih potencijala u stanicama kao što su neuroni i mišićne stanice [4]. Natrijski kanali pripadaju obitelji velikih transmembranskih proteina koji omogućuju prijenos, stvaranje i širenje akcijskih potencijala. Ključni događaj je prolaz  $\text{Na}^+$  iona kroz membranu, depolarizacija membranskog potencijala što osigurava podražljivost stanica i provođenje komunikacijskih signala u različitim sustavima [8]. VGSC-ovi se aktiviraju depolarizacijom membrane, što rezultira brzim i privremenim priljevom  $\text{Na}^+$  prije nego što inaktivacijska petlja brzo zatvori pore [9]. Ti su kanali vrlo važni za homeostazu, pa neke genetske abnormalnosti u genima VGSC-a mogu rezultirati različitim rasponom poremećaja poznatih kao “kanalopatije” kao što su mišićni, srčani i neurološki poremećaji [8]. Također, važno je spomenuti da ovi kanali imaju

važnu ulogu u farmakologiji i primjeni lijekova, na primjer na njih se vežu lokalni anestetici. Da bi razvili tretmane za poremećaje povezane s VGSC-om, istraživači su proučavali ponajviše morske neurotoksine. Oni se mogu vezati na za VGSC-ove na različitim mjestima, što rezultira aktivacijom ili inhibicijom kanala.

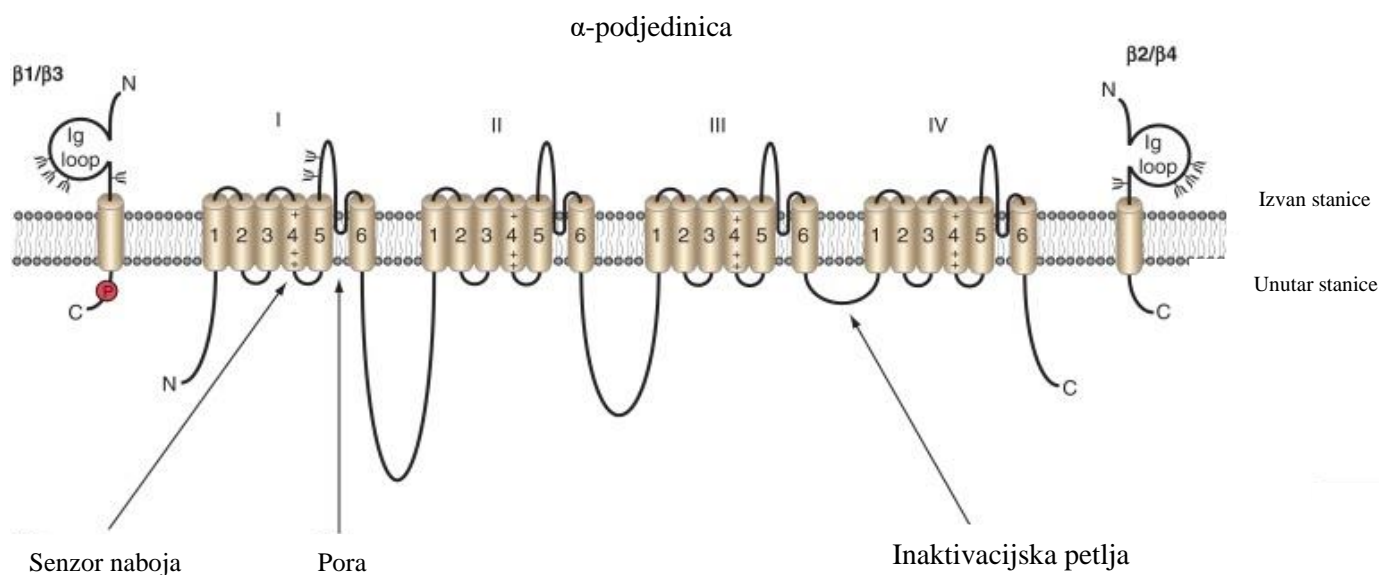
### 3.2. Struktura VGSC-a

VGSC je veliki protein sastavljen od dvije ili tri podjedinice: podjedinice za stvaranje pora  $\alpha$  (260 kDa) (Slika 10. i Slika 11.), koja je povezana s jednom ili dvije  $\beta$ 1–4<sup>1</sup> pomoćne podjedinice (30–40 kDa). Podjedinica  $\alpha$  sama po sebi je funkcionalna. Pomoćne  $\beta$ -podjedinice potrebne su za lokalizaciju VGSC, kao i za njegovu interakciju s molekulama staničnog prijanjanja, unutarstaničnim citoskeletom i izvanstaničnim matriksom.  $\beta$ -podjedinice su također ključne za modifikaciju kinetike zatvaranja kanala ovisno o naponu.  $\alpha$ -podjedinice sadrže četiri homologne, ali ne identične domene (I–IV). Svaka domena ima šest transmembranskih uzvojnica (S1–S6) i petlju koja tvori pore između segmenata S5 i S6 (Slika 10 i Slika 11.). Svaka treća pozicija u S4 segmentima svake domene sadrži pozitivno nabijene aminokiselinske ostatke koji su uključeni u regulaciju otvaranja kanala pod utjecajem promjene napona na membrani. Nakon toga, Na<sup>+</sup> ioni se kreću pod utjecajem transmembranskog elektrokemijskog gradijenta, što dovodi do depolarizacije membrane, odnosno do širenja akcijskog potencijala. Mala unutarstanična petlja koja povezuje dvije homologne domene III i IV koja se preklapa u strukturu kanala odgovorna je za zatvaranje pora iznutra tijekom trajne depolarizacije membrane [8].

---

<sup>1</sup> Postoje 4 različite  $\beta$ -podjedinice.  $\beta$ -1 i  $\beta$ -3 vežu se na  $\alpha$ -podjedinicu nekovalentno, dok se  $\beta$ -2 i  $\beta$ -4 povezuju s  $\alpha$ -podjedinicom disulfidnim vezama.

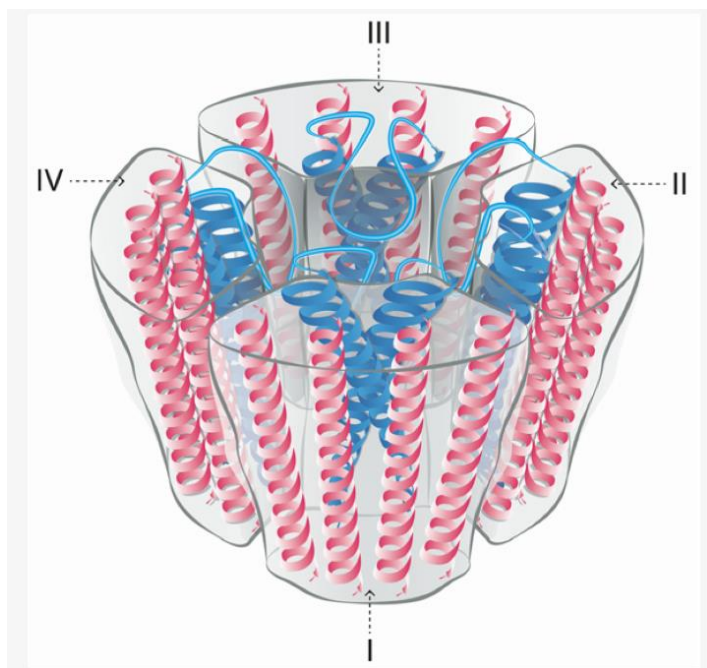




**Slika 10.** Prikaz  $\alpha$ - podjedinice VGSC-a te  $\beta$ -podjedinica.

$\alpha$ -podjedinica-stvara pore, I- IV – homologne domene, svaka sadrži 6 transmembranskih segmenata ( 1-6), 4. segment u svakoj domeni sadrži domenu kanala osjetljivu na napon, Inaktivacijska petlja- između domena III- IV sadrži izoleucin, fenilalanin i metionin tj.( IFM) domenu potrebnu za inaktivaciju kanala. Najviše dvije  $\beta$ -podjedinice mogu biti povezane s na  $\alpha$ -podjedinicu,  $\beta$ 1 ili  $\beta$ 3 ( nekovalentno vezivanje) te  $\beta$ 2 ili  $\beta$ 4 ( vezivanje disulfidnim vezama)

(*izvor:* Kruger LC, Isom LL. Voltage-Gated Na<sup>+</sup> Channels: Not Just for Conduction. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 Jun 1;8(6):a029264. doi: 10.1101/cshperspect.a029264. PMID: 27252364; PMCID: PMC4888818.)

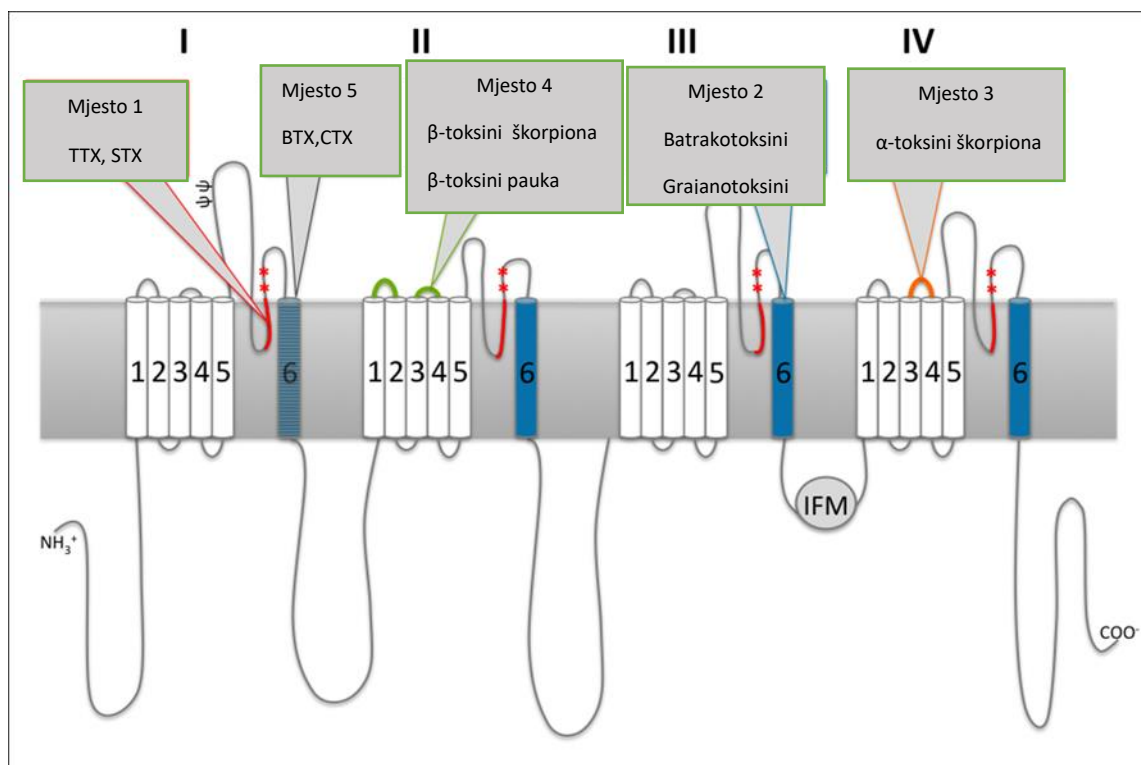


**Slika 11.** Shematski prikaz cijelog VGSC kanala koji označava četiri domene  $\alpha$ -podjedinice (I–IV). Šest transmembranskih segmenata S1–S6 su prikazani kao proteinske uzvojnice. Segmenti koji tvore pore (S5–S6) u svakoj domeni označeni su plavom bojom.

(izvor: Durán-Riveroll LM, Cembella AD. Guanidinium Toxins and Their Interactions with Voltage-Gated Sodium Ion Channels. *Marine Drugs*. 2017; 15(10):303.)

### 3.3. Fitoplanktonski toksini koji djeluju na naponom reguliran natrijev kanal (VGSC)

Postoji osam definiranih mjesta na koja ciljaju mnogi toksini, uključujući nekoliko skupina fitoplanktonskih. Toksini koji djeluju na VGSC-ove su toksini paralitičkog trovanja školjkašima (PSTs), tetrodotoksini (TTX), brevetoksini (BTX) i ciguatoksini. Brevetoksini i ciguatoksini se vežu na mjesto 5 VGSC-a , dok se saksitoksini (STX) i tetrodotoksin (TTX ) vežu za mjesto 1 i blokiraju provođenje iona.



**Slika 12.** Shematski dvodimenzionalni prikaz funkcionalne  $\alpha$ -podjedinice ionskih kanala reguliranih naponom s naznačenim poručjima vezanja neurotoksina.

TTX-Tetrodotoksin, STX- saksitoksin, BTX- brevetoksin, CTX- ciguatoksin .

( *izvor:* Stevens M, Peigneur S, Tytgat J. Neurotoxins and their binding areas on voltage-gated sodium channels. *Front Pharmacol.* 2011 Nov 9;2:71. doi: 10.3389/fphar.2011.00071. PMID: 22084632; PMCID: PMC3210964.)

### 3.3.1. Toksini paralitičkog trovanja (PST)

Među glavnim skupinama morskih toksina koje mogu izazvati trovanja ljudi, PST vjerojatno su najopasniji. Školjke koje se hrane vrstama fitoplanktona koje proizvode PST toksine mogu ih akumulirati bez ikakvih vidljivih učinaka na samu školjku. Također, PST toksini su otporni na povišenu temperaturu (ne uništavaju se kuhanjem). Nakon unošenja školjkaša sa STX-om apsorpcija se uglavnom događa u crijevima nakon čega slijedi distribucija u ostale organe i tkiva. Često se u ranim fazama trovanja PSP-om koristi aktivni ugljen za uklanjanje neapsorbiranog otrova.

PST-ovi djeluju kroz reverzibilnu blokadu naponom reguliranih natrijevih kanala u podražljivim membranama i pri tome otežavaju širenje živčanih impulsa u perifernim i skeletnim živcima [4].

PST skupina toksina uključuje više od 50 analoga saksitoksina. Nekoliko podskupina može biti definirano na temelju njihove kemijske strukture; od velike važnosti su karbamat, N-sulfoilkarbamat i derivati dekarbamoila, iako su i drugi derivati kao što je deoksikarbamoil također prisutni (Slika 13.) [4].

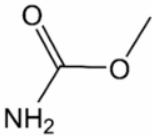
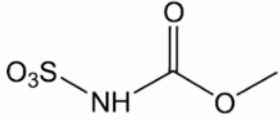
### **3.3.1.1. Saksitoksin (STX)**

STX je poznat kao “paralitički toksin školjkaša” (PST) jer je odgovoran za intoksikaciju hranom koja se naziva sindrom paralitičkog trovanja školjkama. Njegova molekularna formula je  $C_{10}H_{17}N_7O_4$ . Smatra se jednim od najsmrtonosnijih toksina za ljude. Saksitoksin je snažan neurotoksin koji djeluje na VGSC. Mehanizam vezanja STX-a uključuje vezanje u područje alfa petlje koje tvori pore, između S5 i S6 segmenata. Mehanizam je najsličniji TTX-u jer oba toksina pripadaju guanidino toksinima [4]. Veže se na mjesto 1 VGSC-a preko pozitivno nabijenih skupina guanidina. Posljedica je blokada prolaska  $Na^+$  iona kroz kanal pa STX ometa provođenje akcijskog potencijala u neuronima i skeletnim mišićima ( Slika 14.) [14][15].

Sustavna toksičnost uzrokovana STX-om predstavlja veliku prepreku u njegovoj uporabi kao anestetika i analgetika. Međutim, provedena su istraživanja na razvoju metoda koje mogu smanjiti toksičnost STX-a. U jednom od istraživanja, testirana je primjena STX-a kao anestetika. Testiran je sam i u kombinaciji sa različitim vazokonstriktorima i lokalnim anestheticima, na rožnici kunića, perifernom živcu štakora te u epiduralnoj anesteziji kod psa [16]. Rezultati su pokazali da se pri visokoj koncentraciji javlja sustavna toksičnost, ali da je ona u kombinaciji sa vazokonstriktorom znatno smanjena.

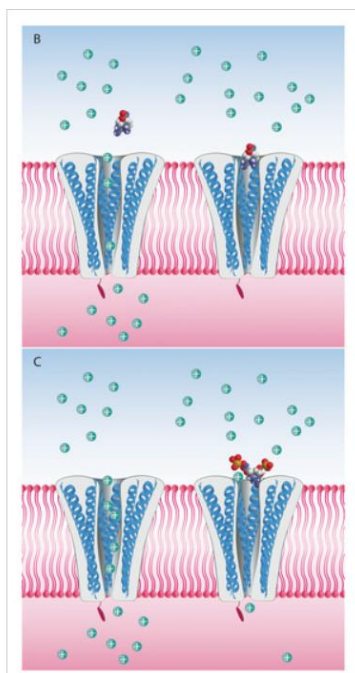
STX ima više od 50 prirodnih analoga koji blokiraju VGSC na isti način kao i STX. Neki od njih su neosaksitoksin (neoSTX), dekarbamoilsaksotoksin (dcSTX) te goniatoksini I–III (Slika 13.) [8]. Oni također imaju potencijal u upotrebi kao anestetici i analgetici.

NeoSTX ima nizak rizik od nuspojava i može se koristiti kao lokalni anestetik. Primjer njegovog djelovanja kao anestetika je kod bolesnika koji prolaze kroz laparoskopsku kolecistektomiju. Goniautoksin, ima potencijal inhibicije neuronskog prijenosa boli tijekom artroplastike koljena i kronične tenzijske glavobolje [8].

Toxin	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
STX	H	H	H	 <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">karbamat</div>
NeoSTX	OH	H	H	
GTX1	OH	H	HOSO <sub>3</sub>	
GTX2	H	H	HOSO <sub>3</sub>	
GTX3	H	HOSO <sub>3</sub>	H	
GTX4	OH	HOSO <sub>3</sub>	H	
11-hydroxy-STX	H	OH	H	 <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">N-Sulfokarbamoil</div>
GTX5	H	H	H	
GTX6	OH	H	H	
C1	H	H	HOSO <sub>3</sub>	
C2	H	HOSO <sub>3</sub>	H	
C3	OH	H	HOSO <sub>3</sub>	
C4	OH	HOSO <sub>3</sub>	H	<div style="text-align: center;">OH</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin: 0 auto;">Dekarbamat</div>
dcSTX	H	H	H	
dcNeoSTX	OH	H	H	
dcGTX1	OH	H	HOSO <sub>3</sub>	
dcGTX2	H	H	HOSO <sub>3</sub>	
dcGTX3	H	HOSO <sub>3</sub>	H	
dcGTX4	OH	HOSO <sub>3</sub>	H	

**Slika 13.** Kemijske strukture glavnih analoga saksitoksina.

( *izvor:* Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)



**Slika 14.** Shematski prikaz VGSC u neuronskoj staničnoj membrani. (B) VGSC blokirani STX molekulama (C) VGSC djelomično blokirani N-sulfokarbamoil C1 toksinom.

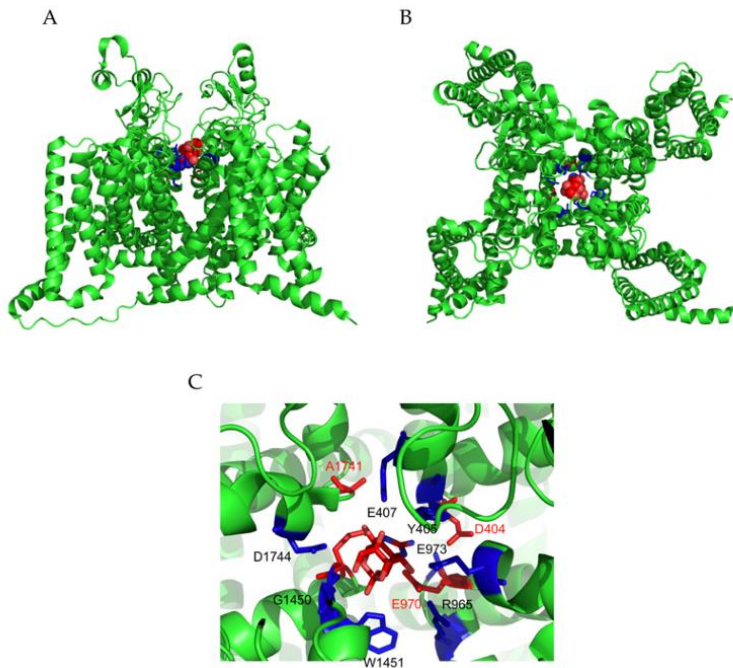
(izvor: Durán-Riveroll LM, Cembella AD. Guanidinium Toxins and Their Interactions with Voltage-Gated Sodium Ion Channels. *Marine Drugs*. 2017; 15(10):303)

### 3.3.2. Tetrodotoksin (TTX)

TTX se godinama koristi za proučavanje i identifikaciju strukture VGSC-ova. On ih blokira isključivo kada se veže na vanjsku površinu neurona vezanjem na mjesto 1. Također, nedavno je otkriveno da TTX blokira VGSC Nav 1.4 ( $\alpha$  podjedinicu natrijevog kanala) (Tablica 1) stvaranjem mreže vodikovih veza s vanjskim nabijenim prstenom [4]. Nadalje, guanidinijska grupa<sup>2</sup> TTX-a održava bočnu orijentaciju u odnosu na mjesto blokiranja VGSC Nav1.4. Amino kiselinski ostaci na vanjskoj strani membrane neophodni su za stabilizaciju vodikove veze. Skupine guanidina u TTX-u su pozitivno nabijene, dok su ostaci, Glu755 i Asp400 u domeni II i I kanala negativno nabijeni, što rezultira stvaranjem snažne interakcije. Također guanidino skupina je relativno velika molekula što otežava prolazak TTX-a kroz kanal. Zbog

<sup>2</sup> skupine guanidinijske su biološki vrlo aktivne s visokim afinitetom i kapacitetom zatvaranja ionskog toka za natrijeve kanale regulirane naponom (VGSC)

toga se zatvara prolaz za Na<sup>+</sup> iona što uzrokuje blokadu kanala i inhibiciju prijenos akcijskog potencijala što na kraju rezultira paralizom [4].



**Slika 15.** Interakcija TTX-a s Nav1.7 kanalom. TTX je prikazan kao sfere. (A) prikaz iz profila, (B) prikaz odozgo, (C) Krupni plan prikazuje mjesto za povezivanje TTX-a unutar pora. VGSC kanali imaju selektivni filter koji omogućuje ulazak Na<sup>+</sup> iona i inhibira ulazak drugih pozitivno nabijenih molekula/iona. Ovaj se filter sastoji od jedne aminokiseline iz svake od četiri domene (I–IV), Asp (D)–Glu (E)–Lys (K)–Ala (A) – skraćeno DEKA. Na slici su označeni bočni lanci aminokiseline koje stupaju u interakciju s TTX-om. Crveno su označene aminokiseline koje formiraju DEKA, a plavom je označen TTX.

(Izvor: Shen, H.; Liu, D.; Wu, K.; Lei, J.; Yan, N. Structures of human Nav1.7 channel in complex with auxiliary subunits and animal toxins. *Science* 2019, 363, 1303–1308.)

VGSC-ovi su podijeljeni u dvije klase ovisno o njihovoj osjetljivosti na TTX: otporni na TTX (TTX-R), kod kojih inhibicija nastupa tek kod mikromolarnih koncentracija, i osjetljivi na TTX (TTX-S), za koje su za inhibiciju dovoljne samo male, nanomolarne koncentracije TTX [8].

Dakle, natrijevi kanali (Nav): Nav<sup>3</sup> 1.1 (EC<sub>50</sub> 6 Nm), Nav 1.2 (EC<sub>50</sub> 18 Nm), Nav 1.3 (EC<sub>50</sub> 4 Nm), Nav 1.4 (EC<sub>50</sub> 25 Nm), Nav 1.6 (EC<sub>50</sub> 6Nm), i Nav1.7(EC<sub>50</sub> 24.5Nm) su osjetljivi na TTX, dok se Nav1.5 (EC<sub>50</sub> 5.7M), Nav1.8 (EC<sub>50</sub> 60M), i Nav1.9 (EC<sub>50</sub> 40M) smatraju TTX-neosjetljivima [10] (Tablica 1).

**Tablica 1.** Izomorfi naponom reguliranog natrijeva kanala sisavaca te njihova osjetljivost na tetrodotoksin (TTX), (EC<sub>50</sub>- srednja efektivna koncentracija, CNS- središnji živčani sustav, PNS- periferni živšani sustav, DRG- dorzalni korjenski ganglij )

(izvor: Lee CH, Ruben PC. Interaction between voltage-gated sodium channels and the neurotoxin, tetrodotoxin. Channels (Austin). 2008 Nov-Dec;2(6):407-12. doi: 10.4161/chan.2.6.7429. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19098433.)

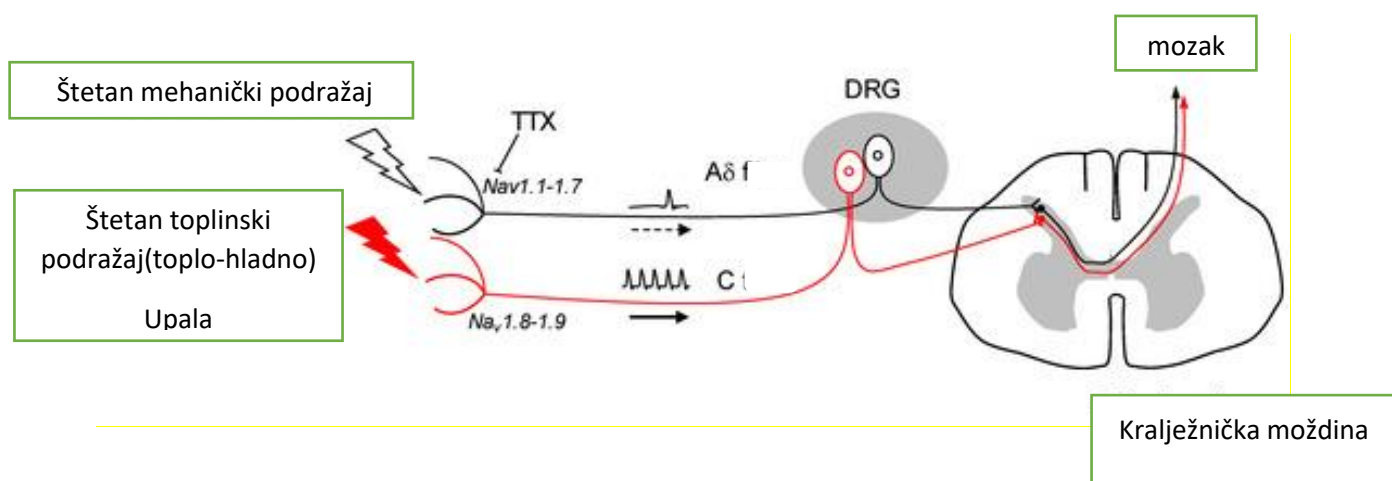
Tablica 1. Izomorfi naponom reguliranog natrijeva kanala ( VGSC) te njihova osjetljivost na TTX			
KANAL	GEN	OSJETLJIVOST NA TTX	DISTRIBUCIJA
Na <sub>v</sub> 1.1	SCN1A	EC <sub>50</sub> = 6 nM <sup>38</sup>	CNS
Na <sub>v</sub> 1.2	SCN2A	EC <sub>50</sub> = 18 nM <sup>27,30</sup>	CNS
Na <sub>v</sub> 1.3	SCN3A	EC <sub>50</sub> = 4 nM <sup>39</sup>	CNS
Na <sub>v</sub> 1.4	SCN4A	EC <sub>50</sub> = 25 nM <sup>41</sup>	SKELETNI MIŠIĆ
Na <sub>v</sub> 1.5	SCN5A	EC <sub>50</sub> = 5.7 μM <sup>43</sup>	SRCE
Na <sub>v</sub> 1.6	SCN8A	EC <sub>50</sub> = 6 nM <sup>42</sup>	CNS
Na <sub>v</sub> 1.7	SCN9A	EC <sub>50</sub> = 24.5 nM <sup>40</sup>	PNS(DRG)
Na <sub>v</sub> 1.8	SCN10A	EC <sub>50</sub> = 60 μM <sup>45</sup>	PNS(DRG)
Na <sub>v</sub> 1.9	SCN11A	EC <sub>50</sub> = 40 μM <sup>33</sup>	PNS(DRG)

Selektivnost djelovanja TTX-a ga čini važnim sredstvom za blokiranje boli, npr. NaV 1.5, koji uglavnom nalazi u srcu, spada u klasu TTX-neosjetljivih kanala. TTX se smatra terapijskom molekulom, a njegov razvoj trebao bi dovesti do njegove uporabe u nekim patologijama koje uključuju natrijeve kanale, posebno u području boli (Slika 16.). Primjerice, nedavna istraživanja pokazala su da potkožna injekcija TTX-a značajno smanjuje preokret lokalizirane mehaničke preosjetljivosti kapsaicinom u visceralnom modelu boli miša, bez posljedica [12],

<sup>3</sup> Do sada je otkriveno devet različitih izoforma α-podjedinice sisavaca (Nav 1.1 - Nav 1.9).



potvrđujući podatke dobivene na Wistar štakorima, gdje TTX smanjuje mehaničku alodiniju<sup>4</sup> u somatskim testovima neuropatske boli [13].



**Slika 16.** Pojednostavljeni prikaz standardne uporabe TTX-a u kontekstu mehaničke boli.

( *izvor*: Mattei, C. Tetrodotoxin, a Candidate Drug for Nav1.1-Induced Mechanical Pain? Mar. Drugs 2018, 16, 72.)

TTX su izuzetno snažni toksini s 25 analoga. Oni izazivaju paralizu mišića, pa čak i smrt zbog kardiorespiratornih komplikacija. TTX i analozi su također nedavno otkriveni u puževima i školjkašima europskih mora te predstavljaju ozbiljnu prijetnju ljudskom zdravlju. Dokazano je Na temelju intraperitonealne toksičnosti za miševe, dokazano je da su analozi manje toksični od TTX-a[4].

U Japanu, fugu ili puffer riba je delicija koja je odavno poznata po opasnosti prilikom pripreme i konzumacije. Otkriveno je da preko 20 vrsta puffer riba sadrži tetrodotoksin. TTX je dobro topiv u vodi te stabilan pri visokim temperaturama, ne može se ukloniti kuhanjem, umjesto toga to tek može povećati njegov toksičan učinak. Njegova toksičnost često se naglašava upućivanjem na činjenicu da je preko tisuću puta toksičniji za ljude od cijanida. Ne postoji poznati protuotrov za TTX [20].

<sup>4</sup> Bol zbog podražaja koji obično ne izaziva bol, simptom neuropatske boli [21]

### 3.3.3. Brevetoksini (BTX)

BTX su vrsta neurotoksina sa dvije vrste strukturne okosnice: Tip 1: BTX-2, 3, 5, 6, 8, i 9 (slika 6.) i tip 2: BTX-1, 7 i 10 (slika 7.). Svi se brevetoksini mogu smatrati derivatima BTX-1 i BTX-2 [8]. BTX se vežu na mjesto receptora 5 VGSC-a [17]. To dovodi do pojačanog ulaska  $\text{Na}^+$  u stanicu te dolazi do provođenja akcijskog potencijala i nekontroliranog provođenja živčanog impulsa [4]. Mjesto 5 na VGSC-u se sastoji od transmembranskih segmenata S6 i S5  $\alpha$ -podjedinice domene I i IV.

S obzirom na njihovu topljivost u lipidima, brevetoksini prolaze kroz stanične membrane, uključujući krvno-moždanu membranu. Oni se brzo apsorbiraju i distribuiraju po cijelom organizmu, a metaboliziraju se u jetri. Primarno se uklanjaju u žući tijekom prvih 48 sati [17].

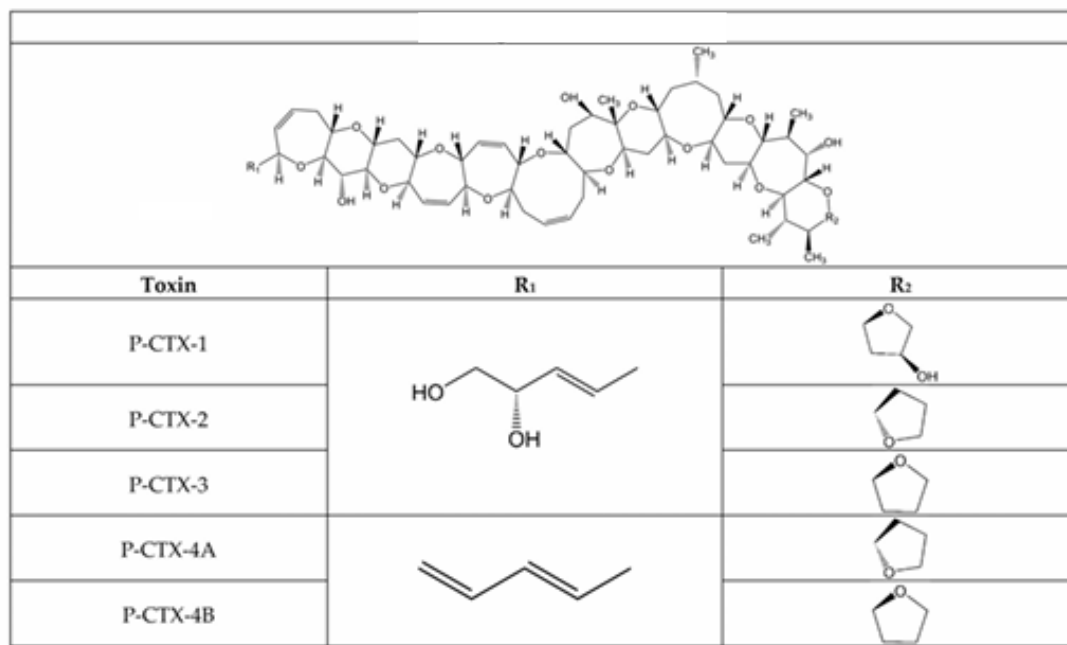
### 3.3.4 Ciguatoksini (CTX)

CTX su lipofilni ciklički polieteri s više od 30 analoga (Slika 17.) [8]. CTX-ovi djeluju poput brevetoksina (BTX) vezanjem za mjesto 5 VGSC kanala na transmembranskim segmentima 6 i 5 domena I i IV. Njihov mehanizam djelovanja je stoga sličan, usporavaju inaktivaciju  $\text{Na}^+$  ionima te dolazi do lakšeg ulaska  $\text{Na}^+$  u stanice. Za razliku od PST-ova i TTX-ova, CTX-ovi i BTX-ovi održavaju VGSC-ove u aktivnom obliku (otvorenom za ione  $\text{Na}^+$ ) (Slika 18.) [4].

Toksikokinetički podaci ukazuju na to da se CTX-ovi lako apsorbiraju i uglavnom distribuiraju tjelesnim tkivima, uključujući mišiće, jetru i mozak, vjerojatno zbog njihove lipofilne prirode. Kada ljudi konzumiraju ribu koja sadrži CTX u dovoljnim količinama, očekivani gastrointestinalni, kardiovaskularni i neurološki simptomi javljaju se u roku od 1-6 sati od konzumiranja ribe. Iako je poznato da se CTX-ovi vežu na mjesto 5 VGSC-a, glavni uzrok kliničkih simptoma koje uzrokuju CTX ni danas nije do kraja definiran [4].

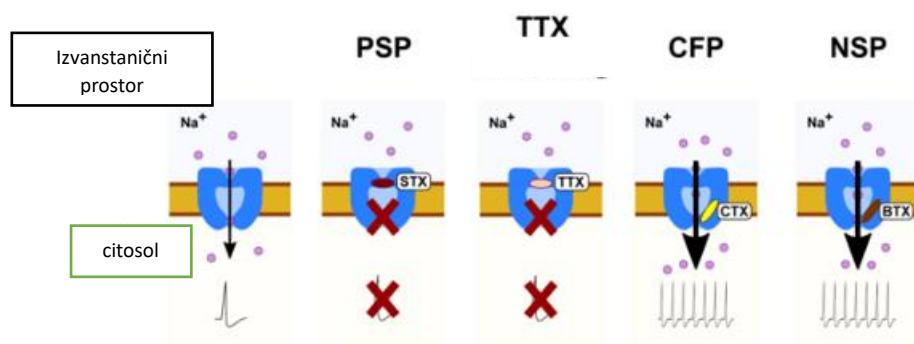
Molekularne strukture ciguatoksina u ribama variraju ovisno o staništu, te im se povijesno dodaje prefiks za razlikovanje: P za spojeve iz Pacifika (npr. P-CTX-1B) i C za spojeve s područja Kariba (npr. C-CTX-1). Zbog razlika u kemijskoj strukturi Pacifički ciguatoxin-1 (P-CTX-1) je snažniji od karipskog ciguatoksina-1 (C-CTX-1) [4]. Ozbiljnost, kao i trajanje simptoma ciguatere ovisi o kombiniranom utjecaju doze, svojstvima toksina i individualnoj

osjetljivosti. U Tihom oceanu prevladavaju neurološki simptomi, dok su u Karipskom moru gastrointestinalni simptomi dominantna značajka bolesti [18].



**Slika 17.** Kemijske strukture analoga Pacifičkog ciguatoksina ( P-CTX-1)

(izvor: EFSA. Scientific Opinion on marine biotoxins in shellfish–Emerging toxins: Ciguatoxin group. EFSA J. 2010, 8, 1627.)



**Slika 18.** Mehanizmi djelovanja fitoplanktonskih toksina

Slika nam daje kratki pregled najbitnijih mehanizama VGSC-a. STX i TTX kao što smo već spomenuli blokiraju protok Na<sup>+</sup>iona, dok CTX i BTX propuštaju natrijeve ione te održavaju membranu aktivnom.

PSP- toksini paralitičkog trovanja, STX- saksitoksin, TTX-tetrodotoksin, CFP- Ciguatera fish poisoning, CTX- ciguatoksin, NSP- Neurotoxic shellfish poisoning, BTX- brevetoksin

(izvor: Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. Mar Drugs. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.)

## 4. Zaključak

Morski ekosustav je stanište velikog broja organizama koji su izvor toksina koji stupaju u interakciju s naponom reguliranim natrijevim kanalima (VGSC). CTX i BTX održavaju VGSCu aktivnom obliku, dok PST i TTX blokiraju prolazak Na<sup>+</sup> kroz VGSC kanal. Zato su oni poznati po svojim analgetskim svojstvima te je njihova primjena kao lijekova protiv bolova predmet istraživanja u farmakologiji.

Unatoč velikom potencijalu spomenutih spojeva u terapiji, razvoj novih lijekova iz fitoplanktonskih toksina je vrlo složen, najviše zbog njihove ograničene dostupnosti iz biološkog materijala te poteškoća u njihovoj sintezi.

Sudeći po učestalosti pojave fitoplanktonskih toksina možemo zaključiti da ovi spojevi imaju bitnu ulogu u ekosustavu. Vrsta i maseni udio fitoplanktonskih toksina u školjkašima, ovisi o vrsti prisutnog fitoplanktona, vrsti školjkaša i specifičnostima lokaliteta, a povezana je s fitoplanktonskim cvatnjama koje ovise o raspoloživosti hranjivih tvari tijekom godišnjih doba, klimatskim i antropogenim utjecajima kroz duži vremenski period. Jako je bitno poznavati mehanizam njihova djelovanja te simptome trovanja koje uzrokuju da bi se moglo što bolje pristupiti liječenju, ali i prevenciji.

## 5. Popis literature

- [1] K. Kvirgić, N. Džafić, and J. Pleadin, “Fikotoksini u morskim organizmima - potencijalna prijetnja sigurnosti potrošača,” *Veterinarska Stanica*, vol. 52, no. 6. Croatian Veterinary Institute, pp. 739–749, 2021. doi: 10.46419/VS.52.6.13.
- [2] (www.fao.org)
- [3] Bruno Ribarić, student; dr. sc. Lidija Kozačinski, redovita profesorica; dr. sc. Bela Njari, redoviti profesor u trajnom zvanju; dr. sc. Željka Cvrtila Fleck, docentica; “Toksini školjkaša” Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet, Zavod za higijenu, tehnologiju i sigurnost hrane, Heinzelova 55, Zagreb, MESO, Vol. XIV [2012] | ožujak - travanj | broj 2
- [4] Louzao MC, Vilariño N, Vale C, Costas C, Cao A, Raposo-Garcia S, Vieytes MR, Botana LM. Current Trends and New Challenges in Marine Phycotoxins. *Mar Drugs*. 2022 Mar 8;20(3):198. doi: 10.3390/md20030198. PMID: 35323497; PMCID: PMC8950113.
- [5] Jeffery B, Barlow T, Moizer K, Paul S, Boyle C. Amnesic shellfish poison. *Food Chem Toxicol*. 2004 Apr;42(4):545-57. doi: 10.1016/j.fct.2003.11.010. PMID: 15019178.
- [6] Etheridge SM. Paralytic shellfish poisoning: seafood safety and human health perspectives. *Toxicon*. 2010 Aug 15;56(2):108-22. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.12.013. Epub 2009 Dec 24. PMID: 20035780.
- [7] Friedman MA, Fleming LE, Fernandez M, Bienfang P, Schrank K, Dickey R, Bottein MY, Backer L, Ayyar R, Weisman R, Watkins S, Granade R, Reich A. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. *Mar Drugs*. 2008;6(3):456-79. doi: 10.3390/md20080022. Epub 2008 Aug 21. PMID: 19005579; PMCID: PMC2579736.
- [8] Mackieh R, Abou-Nader R, Wehbe R, Mattei C, Legros C, Fajloun Z, Sabatier JM. Voltage-Gated Sodium Channels: A Prominent Target of Marine Toxins. *Mar Drugs*. 2021 Oct 5;19(10):562. doi: 10.3390/md19100562. PMID: 34677461; PMCID: PMC8537899.
- [9] Shilpi, J.A.; Uddin, S.J. Chapter Fourteen-Analgesic and antipyretic natural products. *Annu. Rep. Med. Chem*. 2020, 55, 435–458.
- [10] Lee, C.H.; Ruben, P.C. Interaction between voltage-gated sodium channels and the neurotoxin, tetrodotoxin. *Channels* 2008, 2, 407–412.

- [11] Mattei, César. 2018. "Tetrodotoxin, a Candidate Drug for Nav1.1-Induced Mechanical Pain?" *Marine Drugs* 16, no. 2: 72. <https://doi.org/10.3390/md16020072>
- [12] González-Cano, R.; Tejada, M.Á.; Artacho-Cordón, A.; Nieto, F.R.; Entrena, J.M.; Wood, J.N.; Cendán, C.M. Effects of tetrodotoxin in mouse models of visceral pain. *Mar. Drugs* 2017, 15. [13] Marcil, J.; Walczak, J.S.; Guindon, J.; Ngoc, A.H.; Lu, S.; Beaulieu, P. Antinociceptive effects of tetrodotoxin (TTX) in rodents. *Br. J. Anaesth.* 2006, 96, 761–768.
- [14] Stevens, M.; Peigneur, S.; Tytgat, J. Neurotoxins and Their Binding Areas on Voltage-Gated Sodium Channels. *Front. Pharmacol.* 2011, 2, 71.
- [15] Durán-Riveroll, L.M.; Cembella, A.D. Guanidinium Toxins and Their Interactions with Voltage-Gated Sodium Ion Channels. *Mar. Drugs* 2017, 15, 303.
- [16] Adams, H.J.; Blair, M.R.; Takman, B.H. The local anesthetic activity of saxitoxin alone and with vasoconstrictor and local anesthetic agents. *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.* 1976, 224, 275–282.
- [17] Watkins SM, Reich A, Fleming LE, Hammond R. Neurotoxic shellfish poisoning. *Mar Drugs*. 2008;6(3):431-55. doi: 10.3390/md20080021. Epub 2008 Jul 12. PMID: 19005578; PMCID: PMC2579735.
- [18] Richard J. Lewis, The changing face of ciguatera, *Toxicon*, Volume 39, Issue 1, 2001, Pages 97-106, ISSN 0041-010
- [19] Stevens M, Peigneur S, Tytgat J. Neurotoxins and their binding areas on voltage-gated sodium channels. *Front Pharmacol.* 2011 Nov 9;2:71. doi: 10.3389/fphar.2011.00071. PMID: 22084632; PMCID: PMC3210964.
- [20] Bane V, Lehane M, Dikshit M, O'Riordan A, Furey A. Tetrodotoxin: chemistry, toxicity, source, distribution and detection. *Toxins (Basel)*. 2014 Feb 21;6(2):693-755. doi: 10.3390/toxins6020693. PMID: 24566728; PMCID: PMC3942760.
- [21] Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014 Sep;13(9):924-35. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70102-4. PMID: 25142459.

## 6. Popis skraćenica

VGSC- Naponom reguliran natrijev kanal (*engl. Voltage-gated sodium channels*)

AZA- Azaspiracid (*engl. Azaspiracid*)

OA - Okadaična kiselina (*engl. Okadaic acid*)

PTX - Pektenotoksini (*engl. Pectenotoxin*)

YTX – Jesotoksin (*engl. Yessotoxin*)

CI - ciklički imini (*engl. Cyclic imine*)

DA - Domoična kiselina (*engl. Domoic acid*)

STX - Saksitoksin (*engl. Saxitoxin*)

BTX – Brevetoksin (*engl. Brevetoxin*)

TTX – Tetradotoksin (*engl. Tetrodotoxin*)

CTX – Ciguatoksin (*engl. Ciguatoxin*)

DSP - Dijaretično trovanje školjkašima (*engl. Diarrheic shellfish poisoning*)

NaV- Naponom reguliran natrijev kanal (*engl. Voltage-gated sodium (Nav) channels*)

PSP – Paralitičko trovanje školjkašima (*engl. Paralytic shellfish poisoning*)

ASP – Amnezijsko trovanje školjkašima (*engl. Amnesic shellfish poisoning*)

NSP – Neurotoksično trovanje školjkašima (*engl. Neurotoxic shellfish poisoning*)

AZP – Trovanje azaspiracidima (*engl. Azaspiracid poisoning*)

CFP- Trovanje ciguatera ribom (*engl. Ciguatera fish poisoning*)

PST- Toksini paralitičkih školjkaša (*engl. Paralytic Shellfish Toxins*)