

PIOTR RZYMSKI

WPLYW TOKSYN SINICOWYCH NA ZDROWIE CZŁOWIEKA

EFFECT OF CYANOPHYCEAE TOXINS ON HUMAN HEALTH

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. Krzysztof Wiktorowicz

Streszczenie

Sinice (*Cyanobacteria*) to prokariotyczne mikroglony, właściwe dla środowiska wodnego. Toksyczne gatunki sinic stwierdza się na całym świecie. Pośród cyjanotoksyn wyróżnia się cykliczne peptydy, alkaloidy oraz lipopolisacharyd. Mogą mieć one działanie hepato-, cyto-, neuro-, lub dermatotoksyczne. Największe zagrożenie dla człowieka stanowi woda, w której dochodzi do zakwitu sinic – masowego namnażania i obumierania komórek *Cyanobacteria*.

SŁOWA KLUCZOWE: *cyanobacteria*, cyjanotoksyny, neurotoksyny, hepatotoksyny, dermatotoksyny.

Summary

Cyanobacteria are prokaryotic microalgae found in the water environment. Toxic species are spread worldwide. Among cyanotoxins there are cyclic peptides, alkaloids and lipopolysaccharides. They can have hepato-, cyto-, neuro-, or dermatotoxic mechanism of action. The greatest threat for human are cyanobacteria blooms in the water reservoirs.

KEY WORDS: cyanobacteria, cyanotoxins, neurotoxins, hepatotoxins, dermatotoxins.

Wstęp

Cyanobacteria (sinice) to grupa prokariotycznych organizmów wodnych, wchodzących w skład fitoplanktonu, reprezentowana przez przeszło 2500 gatunków [1, 2]. Występują powszechnie na całym świecie w zbiornikach zarówno słonowodnych, jak i słodkowodnych, w rzekach, a nawet źródłach termalnych. Znane są też nieliczne gatunki związane ze środowiskiem lądowym, czy nawet tak specyficznymi warunkami, jak systemy klimatyzacyjne [3]. Sinice w większości są autotrofami fotosyntetycznymi w obecności barwników asymilacyjnych: chlorofilu a, fikocyjaniny, fikoerytryny i karotenoidów obecnych w tylakoidach. Jako materiał zapasowy odkładają skrobię sinicową. Dzięki enzymowi nitrogenazie część gatunków ma możliwość asymilacji azotu atmosferycznego. Są organizmami ekspansywnymi, bardzo dobrze znoszą deficyt tlenu w wodzie, wahania pH i zanieczyszczenia organiczne. Obserwacje terenowe dowodzą również, że niektóre gatunki tolerują środowisko wysoce zanieczyszczone metalami ciężkimi. Nitkowata budowa i tworzenie kolonii sprawia, że niechętnie wyjadane są przez zooplankton [3, 4, 5, 6, 7].

Udział sinic w strukturze fitoplanktonu wzrasta najczęściej wraz ze wzrostem stanu trofii wód, warunkowanego poprzez stężenia związków biogenych, zwłaszcza azotu i fosforu. Antropogenicznym źródłem tych substancji w środowisku wodnym są przede wszystkim spływy ścieków komunalnych, przemysłowych oraz w największym stopniu wymywanie nawozów mineralnych z pól uprawnych. W warunkach eutroficznych i hipertroficznych może dojść do wystąpienia zjawiska tzw. „zakwitu” sinic. W klimacie umiarkowanym do ich wystą-

pienia dochodzi najczęściej w okresie lata, przy podwyższonych temperaturach, ograniczonej dostępności tlenu i niewielkim oddziaływaniu wiatru. Zjawisko to polega na masowym namnażaniu się i jednoczesnym obumieraniu tysięcy komórek, a objawia się pojawieniem na powierzchni lustra wody sino-zielonych kożuchów. Zakwity są problemem powszechnym zarówno w Polsce, jak i na świecie, przede wszystkim z powodu nieracjonalnej gospodarki rolnej (zbyt intensywne nawożenie pól uprawnych). Należy nadmienić, że do zakwitów dochodzić może również w przypadku namnażania się szeregu innych organizmów fitoplanktonowych np. zielenic, okrzemek czy złotowiciowców [8, 9, 10], zjawiska te nie mają jednak większego wpływu na zdrowie człowieka.

Pośród gatunków sinic zdolnych do zakwitów występują potencjalni producenci toksyn. Najbardziej wrażliwe na działanie toksyn sinicowych są stałocieplne kręgowce, w związku z czym bezpośredni kontakt człowieka z kwitnącą wodą prowadzić może do licznych powikłań zdrowotnych [11]. Niebezpieczne dla zdrowia jest również spożywanie ryb i bezkręgowców wodnych (krewetki, małże, ślimaki) odżywiających się fitoplanktonem, poławianych w ekosystemach podatnych na zakwity sinic [12]. Bezkręgowce charakteryzują się mniejszą podatnością na działanie cyjanotoksyn, mogą natomiast je kumulować w swoich tkankach. Od ponad stulecia odnotowuje się na całym świecie masowe śnięcia ryb czy obumieranie ptaków w wyniku ekspozycji na wysokie stężenia toksyn produkowanych przez sinice [13, 14].

Ze względu na możliwość występowania zakwitów sinic niezbędny jest monitoring stanu wód powierzch-

niowych, przeciwdziałanie tworzeniu się warunków sprzyjającym zakwitom sinic oraz kontrola wody pitnej.

W niniejszym opracowaniu przybliżono charakterystykę związków toksycznych produkowanych przez sinice i ich potencjalny wpływ na zdrowie człowieka.

Gatunki toksyczne sinic

Nie wszystkie gatunki sinic produkują związki toksyczne. W obrębie *cyanobacterii* występują gatunki powszechnie wykorzystywane w przemyśle spożywczym lub kosmetycznym, np. sinice z rodzaju *Arthrospira* (o handlowej nazwie – Spirulina) [15]. Również w obrębie jednego gatunku mogą występować szczepy toksyczne i nietoksyczne [16, 17]. Najczęściej producentami toksyn są gatunki z rodzaju *Microcystis* (rząd *Chlorococcales*) oraz *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Nodularia* i *Cylindrospermopsis* (rząd *Nostocales*), *Planktothrix* (rząd *Oscillatoriales*), mające wysoki udział w zjawisku zakwitów wody [10, 13]. Przyżyciowo organizmy te produkują związki toksyczne w niewielkich stężeniach, co najczęściej ma marginalny wpływ na organizmy występujące w środowisku wodnym czy ludzi wykorzystujących zasoby wodne. Największe ilości toksyn uwalniane są natomiast podczas lizy komórki, do której masowo dochodzi w okresach zakwitów sinic [18]. Stężenie cyjanotoksyn ulega wtedy zwielokrotnieniu i stanowi realne niebezpieczeństwo dla organizmów żywych, w tym człowieka, korzystającego bezpośrednio (rekreacja) lub pośrednio (żywność, woda pitna) z zasobów wodnych.

Klasyfikacje toksyn sinicowych

Pod względem budowy chemicznej wyróżnia się trzy grupy cyjanotoksyn:

- 1) cykliczne peptydy

- 2) alkaloidy

- 3) lipopolisacharydy (LPS)

Ze względu na charakter oddziaływania wyróżnia się związki hepatotoksyczne, neurotoksyczne, cytotoksyczne i dermatotoksyczne [19, 20]. Poszczególne gatunki zdolne są do produkcji więcej niż jednej grupy związków o różnym działaniu (Tabela 1). Szereg toksyn produkowanych przez sinice może oddziaływać na więcej niż jeden narząd.

Hepatotoksyny

W tej grupie wyróżnia się dwie klasy związków: mikrocystyny oraz nodularyny. Mikrocystyny to cząsteczki o masie wahającej się od 900-1100 Da, zbudowane z 7 aminokwasów, o podstawowej strukturze cyklo(-D-Ala-L-X-D-MeAsp-Y-Adda-D-Glu-Mdha-), gdzie X i L to różne aminokwasy szeregu L, D-MeAsp to kwas D-erythro-β-metylo asparaginowy. Za toksyczne właściwości odpowiedzialny jest kwas (2S,3S,8S,9S,4E,6E)-3-amino-9-metoksy-2,6,8-trimetylo-10-fenylodeka-4,6-dienowy, w skrócie nazywany Adda [21, 22]. Dotychczas zidentyfikowano około 90 analogów tego związku, różniących się toksycznością [23, 24]. LD50 (dawka letalna) u myszy dla najpowszechniej występującej formy Mikrocystyny-LR wynosi 50 μg/kg [26]. W około 60–90% zakwitów sinicowych stwierdza się obecność mikrocystyn [27].

Producentem nodularyny są przede wszystkim słonowodne sinice *Nodularia spumigena*. Wartość LD50 u myszy wynosi 30–50 μg/kg [29].

Zarówno mikrocystyny, jak i nodularyny ulegają akumulacji w kolejnych ogniwach łańcucha pokarmowego. Mikrocystyny znajdowano w tkankach skorupiaków zooplanktonowych, ślimaków, larw krabów, małżach i rybach

Tabela 1. Toksyny sinicowe i ich producenci
Table 1. Cyanophyceae toxins and their producers

Grupa toksyn	Związki chemiczne	Gatunki sinic	LD50 dla myszy
Hepatotoksyny	mikrocystyny	Mic, Ana, Nos, Plank, Anasis, Hapalo	50 μg/kg
	nodularyny	Nod	30–50 μg/kg
Cytotoksyny	cylindrospermopsyna	Cylin, Aph, Raph, Umez	200–2100 μg/kg
Neurotoksyny	anatoksyny-a	Ana, Osc, Aph, Cylmum, Plank	200–250 μg/kg
	homoanatoksyna-a	Plank, Osc	288–578 μg/kg
	anatoksyny-a(S)	Ana	20 μg/kg
	saksitoksyny	Aph, Plank, Ana, Cylin, Lyng	10 μg/kg
Dermatotoksyny i irytanty	lyngbyatoksyna	Lyng	250 μg/kg
	aplysiatoksyna	Lyng	100–120 μg/kg
	debromoaplysiotoksyna	Lyng, Osc, Schiz	100–120 μg/kg
	lipopolisacharyd	wszystkie	40–425 mg/kg

Ana – *Anabaena*; Anas – *Anabaenopsis*; Aph – *Aphanizomenon*; Cylmum – *Cylindrospermum*; Cylin – *Cylindrospermopsis*; Hapalo – *Hapalosiphon*; Lyng – *Lyngbya*; Mic – *Microcystis*; Nod – *Nodularia*; Osc – *Oscillatoria*; Plank – *Planktothrix*; Raph – *Raphidopsis*; Schiz – *Schizotrix*; Umez – *Umezakia*.

[12, 13, 30]. Nodularyny stwierdza się w tkankach zwierząt wykorzystywanych w celach konsumpcyjnych np. małża *Mytilus edulis*, krewetek, flądry, dorsza czy ciernika [31, 32, 34]. Stwierdzono również, że gotowanie nie niszczy opisywanych toksyn, a jedynie dystrybuuje ją między mięsem, wnętrznościami a wodą użytą do gotowania [35]. Hepatotoksyczne działanie mikrocytyn i nodularyn polega na niekowalencyjnym wiązaniu fosfataz serynowo-treoninowymi PP1 i PP2A w komórkach wątroby, co prowadzi do inhibicji aktywności fosfataz, a w rezultacie do hiperfosforylacji białek (filamentów pośrednich i mikrofilamentów) i uszkodzenia cytoszkieletu wątroby [36, 37, 38]. Ponadto mikrocytyna może powodować uszkodzenie wątroby w wyniku podwyższenia poziomu γ -glutamyl transferazy [39]. Nodularyny i mikrocytyny mogą również promować rozwój nowotworów wątroby oraz indukować apoptozę i nekrozę hepatocytów [40, 41]. W 1996 roku w Brazyli zmarło 76 pacjentów poddawanych hemodializie, do której użyto wody skażonej mikrocytyną [42, 43]. Do objawów najpowszechniej występujących po spożyciu wody skażonej nodularyną lub mikrocytyną należą: gorączka, wymioty i biegunka [14]. Skórna ekspozycja daje objawy podrażnienia, wysypki czy zapalenia skóry [12, 39].

Cytotoksyny

Przedstawicielem tej grupy toksyn sinicowych jest cylindrospermopsyna. Jest to trójpierścieniowy alkaloid, w skład którego wchodzi grupa guanidynowa, połączona z grupą hydroksymetylouracylową [44]. Jej masa cząsteczkowa wynosi 415 Da. Stwierdzono wysoką odporność cylindrospermopsyny przy ekspozycji na pełen zakres pH, różne temperatury (gotowanie wody nie eliminuje toksyny) i różną intensywność światła [45]. LD50 u myszy wynosi 200–2100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [20].

Dotychczas stwierdzono kumulację cylindrospermopsyny w tkankach różnych gatunków raków i małża *Anodonta cygnea* [46, 47]. Toksyna ta zaburza funkcjonowanie różnych szlaków metabolicznych. Ma działanie przede wszystkim hepatotoksyczne, w mniejszym stopniu ogólnie cytotoksyczne oraz neurotoksyczne [48, 49, 50, 51]. Pierwszy potwierdzony przypadek zatrucia cylindrospermopsyną odnotowano w 1979 r. w Palm Island (Australia). W wyniku zakwitu *C. raciborskii* w źródle wody pitnej hospitalizowano 148 dzieci z objawami zatrucia pokarmowego, krwawymi biegunkami, powiększoną wątrobą, bólami głowy i wymiotami [52, 53]. Cylindrospermopsyna wpływa na inhibicję glutationu, syntezy białek i cytochromu P450 [48, 39, 50, 54]. Ma również działanie genotoksyczne i może prowadzić do utraty chromosomów i pęknięcia nici DNA [55, 56]. U ssaków zatrucie może prowadzić do nowotworów wątroby, nerek, grucy i wad serca [57, 58].

Neurotoksyny

Do neurotoksycznych alkaloidów należą dwie grupy związków: anatoksyny i saksitoksyny (STX). W grupie anatoksyn występuje anatoksyna-a, homoanatoksyna-a oraz anatoksyna a(S). Anatoksyna-a jest dwurzędową,

dwucykliczną aminą o masie cząsteczkowej 165 Da, będącą strukturalnym analogiem kokainy. Dawka LD50 dla myszy wynosi 200–250 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Homoanatoksyna-a (masa cząsteczkowa: 179 Da) jest homologiem anatoksyny-a. W miejscu grupy acetylowej znajduje się grupa propionylowa. Dawka LD50 u myszy jest wyższa i wynosi 288–578 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [59, 60]. Anatoksyna-a syntezowana jest przez większą liczbę gatunków sinic, podczas gdy homoanatoksynę-a wyizolowano głównie ze szczepów *Oscillatoria formosum* [61]. Dotychczas zaobserwowano silną akumulację anatoksyny-a przez karpia (0,768 μg toksyny na 1 g suchej masy ryby) [62] i doświadczalnie u omułka europejskiego (*Mytilus galloprovincialis*) [63]. Anatoksyna-a i homoanatoksyna-a wiążą się z receptorem nikotynowym, do którego mają większe powinowactwo niż acetylocholina. Prowadzi to do otwarcia kanałów jonowych i depolaryzacji błony komórkowej mięśni. Acetylocholinesteraza nie rozkłada toksyn, w związku z czym dochodzi do stałej depolaryzacji synapsy mięśniowo-nerwowej, czemu towarzyszą skurcze [64]. Dotychczas nie potwierdzono przypadków zatrucia ludzi anatoksyną-a, jej obecność została jednak stwierdzona w suplementach diety opartych o biomasę alg [65].

Pod względem budowy chemicznej, anatoksyna-a(S) nie przypomina anatoksyny-a. Jest ona estrem N-hydroksyguanidyno-metylo-fosforanowym o masie cząsteczkowej 252 Da. Dotychczas nie stwierdzono istnienia żadnych analogów tego związku [12, 13]. Produkowana jest przez dwa gatunki z rodzaju *Anabaena*: *A. flos-aquae* i *A. lemmermanni* [13]. Charakteryzuje się zdecydowanie wyższą toksycznością niż anatoksyna-a: LD50 dla myszy wynosi 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Anatoksyna-a(S) jest inhibitorem cholinesterazy o mechanizmie zbliżonym do organofosforowych insektycydów, takich jak paration. Może powodować silny ślinotok [66].

Saksitoksyny (STX) to grupa alkaloidów syntezowana przez morskie gatunki sinic. Należą do nich trialkilohydrogenotetrahydropuryny. Dotychczas odkryto 30 różnych izomerów tych związków [67]. Poza komórkami sinic, STX syntezowane są również przez niektóre gatunki bruzdnicy (*Dinoflagellata*) należących do rodzajów: *Alexandrium*, *Pyrodinium* i *Gymnodinium*. [68, 69, 70]. STX odpowiadają za tzw. morskie toksyny paralizujące (Paralytic Shellfish Poisons). Bioakumulacja tych związków ma miejsce głównie w tkankach różnych gatunków małży [71]. Dawka LD50 dla myszy do zaledwie 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [72], przypadki śmiertelne u ludzi odnotowywano już przy spożyciu 1 mg STX [73]. Łagodne objawy zatrucia występują już przy 120–304 $\mu\text{g}/\text{osobę}$ [14]. Działanie STX polega na inhibicji komórkowego potencjału czynnościowego w pobudzonych tkankach mięśni i nerwów w wyniku blokady kanałów sodowych w błonie neuronu, co prowadzi do braku przewodzenia jonów sodu [13]. STX mają również działanie dermatotoksyczne i cytotoksyczne. W Finlandii u dzieci w wieku 2–10 lat w wyniku kąpieli w jeziorach skażonych STX wystąpiły wysypki skórne, podrażnienia oczu, bóle brzucha i objawy zbliżone do grypy [74].

Dermatotoksyny i irytanty

Do toksyn o działaniu dermatotoksycznym zalicza się lynnbyatoksyny, aplysiotoksyny, debromoaplysiotoksyny i lipopolisacharydy. Pierwsza grupa to alkaloidy indolowe o budowie zbliżonej do teleocydyny A. Wyróżnia się lynnbyatoksynę-a, -b, -c, które produkowane są przez sinice z rodzaju *Lynnbya* [75]. Masa cząsteczkowa tych związków wynosi 437 Da. LD50 u myszy dla lynnbyatoksyn wynosi 250 µg/kg [76]. Związki te są silnie kumulowane ten przez morskie żółwie *Chelonia mydas*, których mięso przeznaczają się na cele konsumpcyjne [77]. Lynnbyatoksyna-a promuje procesy nowotworowe skóry w sposób podobny do octanu 12-O-tetradekanoiloforbolu (TPA), znanego czynnika kancerogennego. Lynnbyatoksyna jest również aktywatorem białkowej kinazy C [13]. Ma słabe właściwości lipofilne, penetrację ludzkiej skóry po godzinnej ekspozycji szacuje się na 26% dawki [75]. Powoduje podrażnienia i zapalenia skóry. W przypadku połknięcia prowadzi do zapalenia przełyku i przewodu pokarmowego [13].

Aplysiatoksyny (masa cząsteczkowa 671 Da) i debromoaplysiotoksyny (masa cząsteczkowa 592 Da) to fenolowe bislaktony [39]. Po raz pierwszy wyizolowano je od mięczaków z rodzaju *Stylocheilus* [78]. Dotychczas nie wykazano bioakumulacji tych toksyn w tkankach zwierząt wodnych. LD50 u myszy wynosi 100–120 µg/kg [79]. Zarówno aplysiatoksyna i dermatotoksyna są potencjalnymi promotorami nowotworów i silnymi aktywatorami kinazy białkowej C [13]. Przy bezpośrednim kontakcie ze skażoną wodą występowały objawy silnego podrażnienia skóry, liczne wysypki i pęcherze [80]. Potwierdzono również ogólnoustrojowe działanie toksyczne aplysiatoksyn. W 1994 r. na Hawajach w wyniku spożycia krasnorostów *Gracilaria coronopifolia*, na powierzchni, których znajdowały się sinice peryfitonowe produkujące aplysiatoksyny, obserwowano objawy zatrucia pokarmowego i silne biegunki, występujące 15–90 minut od momentu spożycia. Obserwowano również zapalenie jamy ustnej i gardła, ból w tych okolicach utrzymywał się 4 godziny po spożyciu. Podobne przypadki miały miejsce m.in. w Guam, Kalifornii, Okinawie i wszystkie związane były ze spożyciem konsumpcyjnych alg, które zanieczyszczone były komórkami toksycznych sinic [80].

Lipolisacharyd (LPS) jest powszechnie obecny w komórkach sinic, tworząc kompleksy z białkami i fosfolipidami. LPS sinicowy jest mniej toksyczny od LPS *Enterobacteriaceae*. Toksyczność zależy od gatunku sinic, LD50 dla myszy waha się od 40 do 425 mg/kg. Pośród różnych szczepów najpowszechniej występującej sinicy *Microcystis aeruginosa*, LD50 u myszy wynosi poniżej 50 mg/kg. LPS ma działanie przede wszystkim irytacyjne, może powodować podrażnienia skóry, oczu, reakcje alergiczne. W literaturze opisywano również takie objawy działania LPS, jak biegunki, bóle głowy i stany okologiczne [8, 81].

Podsumowanie

Toksyny sinicowe stanowią realne zagrożenie dla zdrowia człowieka. Istnieje szereg dróg narażenia się na oddziaływanie cyjanotoksyn. Najczęściej do zatrucia dochodzi drogą pokarmową, w wyniku spożycia skażonej wody pitnej, jeziornej lub morskiej i organizmów wodnych (skorupiaków, małży, ryb, jadalnych alg), które skumulowały w tkankach toksyny lub na powierzchni, których występują toksyczne sinice. Zagrożeniem są również coraz bardziej popularne suplementy diety oparte o wysuszone sinice (gdź w suszu mogą znaleźć się obok gatunki toksyczne). Kontakt z toksynami może nastąpić również na drodze dermalnej: podczas rekreacyjnej kąpieli w zbiornikach o wysokim udziale sinic toksycznych (w okresie zakwitów) czy kąpieli sanitarnej, jeżeli woda wodociągowa jest skażona. Istnieje również możliwość ekspozycji drogą oddechową poprzez wdychanie wodnych aerozoli, sprayów lub powietrza pochodzącego ze skażonego systemu klimatyzacyjnego. W przypadku użycia do hemodializy wody skażonej cyjanotoksynami może dojść do zagrożenia życia człowieka.

Z tego powodu niezbędny jest stały monitoring ekosystemów wodnych pod kątem występowania zakwitów sinicowych. Dla celów ochrony zdrowia istotne wydaje się wdrożenie rejestru zakwitów, gatunków stwierdzanych sinic oraz poziomu cyjanotoksyn. Ekosystemy zagrożone powinny być eliminowane z wykorzystania rekreacyjnego oraz z połowu organizmów wodnych. Niezbędny jest również nacisk na technologie uzdatniania wody, w celu wyeliminowania cyjanotoksyn z wody wodociągowej, wody używanej dla celów medycznych (hemodializa) oraz wody pitnej. Istotna jest również rekultywacja zdegradowanych zbiorników wodnych o warunkach fizyczno-chemicznych sprzyjających zakwitom sinic, jak również eliminacja przyczyn tej degradacji tj. przede wszystkim nieracjonalnej gospodarki rolnej, odpowiedzialnej w głównej mierze za nadmierne wprowadzanie azotu i fosforu do wód powierzchniowych.

Piśmiennictwo

1. Cavalier-Smith T.: The neomuran origin of archaeobacteria, the negibacterial root of the universal tree and bacterial megaclassification. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2002, 52, 7-76.
2. Oren A.: Cyanobacterial systematics and nomenclature as featured in the International Bulletin of Bacteriological Nomenclature and Taxonomy. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2011, 61, 10-15.
3. Seckbach J.: Algae and cyanobacteria in extreme environments. Springer, Dordrecht, Holandia, 2007, 661-683.
4. Whitton B.A., Potts M.: The ecology of cyanobacteria: their diversity in time and space. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2000, 1-11.
5. Carpenter E.J., Capone D.G., Reuter J.G.: Marine pelagic cyanobacteria: Trichodesmium and other Diazotrophs. NATO ASI Series C, Mathematical and Physical Science. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1992.

6. Resson R., San Soong F., Fitzgerald J., Turczynowicz L., El Saadi O., Roder D., Maynard T., and Falconer I.: Health effects of toxic Cyanobacteria (Blue – Green Algae). Australian Government Publishing Service, Canberra 1994, 27-69.
7. Adams D.G.: Heterocyst formation in cyanobacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2000, 3, 618-624.
8. Stewart I., Falconer I.R.: Cyanobacteria and cyanobacterial toxins. W: Walsh P.J., Smith S.L., Fleming L.E. (eds.): Oceans and human health: risks and remedies from the seas. New York, Academic Press, 2008, 271-296.
9. Kajak. Z.: Ekosystemy wód śródlądowych. Warszawa, PWN, 2001, 157-197.
10. Burchardt L., Pawlik-Skowrońska B.: Zakwity sinic – konkurencja międzygatunkowa i środowiskowe zagrożenie. *Wiadom. Bot.*, 2005, 49, 39-49.
11. Kabziński A.K.M.: Badanie obecności toksyn sinicowych w wodach powierzchniowych. *Polski. Przegląd Geolog.*, 2005, 53, 1067-1068.
12. Duy T.N., Lam P.K.S., Shaw G., Connell D.W.: Toxicology and risk assessment of freshwater cyano-bacterial (blue-green algal) toxins in water. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 2000, 163, 113–186.
13. Chorus I., Bartram J. (Eds.): Toxic Cyanobacteria in Water, A Guide to Their Public Health Consequences, Monitoring and Management. WHO, London, Spon Press, 1999.
14. Apeldoorn M.E., Egmond H.P., Speijers G.J.A., Bakker G.J.I.: Toxins of cyanobacteria. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2007, 51, 7-60.
15. Belay A.: The Potential Application of Spirulina (Arthospira) as a Nutritional and Therapeutic Supplement in Health Management. *J. Am. Nutraceut. Assn.*, 2002, 5, 27-48.
16. Christiansen G., Molitor C., Philmus B., Kurmayer R.: Nontoxic strains of cyanobacteria are the result of major gene deletion events induced by a transposable element. *Mol. Biol. Evol.*, 2008, 25, 1695-1704.
17. Mazur-Marzec H., Browarczyk-Matusiak G., Forycka K., Kobos J., Pliński M.: Morphological, genetic, chemical and ecophysiological characterisation of two *Microcystis aeruginosa* isolates from the Vistula Lagoon, southern Baltic. *Oceanologia*, 2010, 52, 127-156
18. Svrcek C., Smith D.W.: Cyanobacteria toxins and the current state of knowledge on water treatment options: a review. *J. Environ. Eng. Sci.*, 2004, 3, 155–185.
19. Codd G., Morrison L.F., Metcalf J.S.: Cyanobacterial toxins: risk management for health protection. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005, 203, 264-272.
20. WHO: Guidelines for drinking water quality, 2nd ed. Health Criteria and Other Supporting Information vol. 2. World Health Organization, Geneva, 1999.
21. Carmichael W.W.: Health effects of toxin-producing cyanobacteria, The CyanoHabs. *Hum. Ecol. Risk Assessment*, 2001, 7, 1393-1407.
22. Botes D., Wessels P., Kruger H., Runnegar M., Santikarn S., Smith R., Barna J., Williams D.: Structural studies on cyanoginosins-LR, -YR, -YA, and -YM, peptide toxins from *Microcystis aeruginosa*. *J. Chem. Soc.*, 1985, 1, 2747-2748.
23. Sivonen K., Jones G.: Toxic Cyanobacteria in Water: A Guide to Their Public Health consequences, Monitoring and Management; E and FN Spon: New York, NY, USA, 1999, Volume 1, 40-111.
24. Welker M., von Dohren H.: Cyanobacterial peptides – nature's own combinatorial biosynthesis. *FEMS Microbiol. Rev.* 2006, 30, 530-563.
25. Krishnamurthy T., Carmichael W.W., Sarver E.W.: Toxic peptides from freshwater cyanobacteria (blue-green algae). I. Isolation, purification and characterization of peptides from *Microcystis aeruginosa* and *Anabaena flos-aquae*. *Toxicon*, 1986, 24, 865-873.
26. Watanabe M.F., Oishi S., Harda, K., Matsuura K. Kawai H., Suzuki M.: Toxins contained in *Microcystis* species of cyanobacteria (blue-green algae). *Toxicon*, 1988, 26, 1017-1025.
27. Jurczak T., Tarczyńska M., Meriluoto J.: Występowanie i różnorodność hepatotoksyn sinicowych. Materiały konferencyjne „Mikrozanieczyszczenia w środowisku człowieka” Częstochowa, 2003, 50-59.
28. Rinehart K., Namikoshi N., Choi, B.: Structure and biosynthesis of toxins from blue-green algae (cyanobacteria). *J. App. Phycol.*, 1994, 6, 159-176.
29. Chorus I., Falconer I. R., Salas H. J., Bartram J.: Health risks caused by freshwater cyanobacteria in recreational waters. *J. Toxicol. Environ. Health Part B*, 2000, 3, 323-347.
30. Adamovský O., Kopp R., Hilscherová K., Babica P., Palíková M., Pasková V., Navrátil S., Marsálek B., Bláha L.: Microcystin kinetics (bioaccumulation and elimination) and biochemical responses in common carp (*Cyprinus carpio*) and silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) exposed to toxic cyanobacterial blooms. *Environ Toxicol Chem.*, 2007, 26, 2687-93.
31. Sipi V.O., Kankaanp H.T., Flinkman J., Lahti K., Meriluoto J.A.O.: Time-dependent accumulation of cyanobacterial hepatotoxins in flounders (*Platichthys flesus*) and mussels (*Mytilus edulis*) from the Northern Baltic Sea. *Environ. Toxicol.*, 2001, 16, 330-336.
32. Sipi V.O., Kankaanp H.T., Lahti K., Carmichael W.W., Meriluoto J.A.O.: Detection of nodularin in flounders and cod from the Baltic Sea. *Environ. Toxicol.*, 2001, 16, 121-126.
33. Sipi V.O., Kankaanp H.T., Pflugmacher S., Flinkman J., Furev A., James KJ.: Bioaccumulation and detoxication of nodularin in tissues of flounder (*Platichthys flesus*), mussels (*Mytilus edulis*, *Dreissena polymorpha*), and clams (*Macoma balthica*) from the Northern Baltic Sea. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 2002, 53, 305-311.
34. Kankaanp H.T., Sipi O.V., Kuperinen J.S., Ott J.L., Carmichael W.W.: Nodularin analyses and toxicity of a *Nodularia spumigena* (Nostolales, Cyanobacteria) water-bloom in the western Gulf of Finland, Baltic Sea, in August 1999. *Phycologia*, 2001, 40, 268-274.
35. Van Buynder P. G., Oughtred T., Kirkby B., Phillips S., Eaglesham G., Thomas K., Burch M.: Nodularin uptake by seafood during a cyanobacterial bloom. *Environ. Toxicol.*, 2001, 16, 468-471.
36. Honkanen R.E., Dukelow M., Zwiller J., Moore R.E., Khatra B.S., Boynton A.L.: Cyanobacterial nodularin is a potent inhibitor of type 1 and type 2A protein phosphatases. *Mol. Pharmacol.*, 1991, 40, 577-583.
37. Ohta T., Sueoka E., Iida N., Komori A., Suganuma M., Nishiwaki R., Tatematsu M., Kim S.J., Carmichael W.W., Fujiki H.: Nodularin, a potent inhibitor of protein phosphatases 1 and 2A, is a new environmental carcinogen in male F344 rat liver. *Cancer Res.*, 1994, 54, 6402-6406.

38. Runnegar M., Berndt N., Kaplowitz N.: Microcystin uptake and inhibition of protein phosphatases: effects of chemoprotectants and self-inhibition in relation to known hepatic transporters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1995, 134, 264-272.
39. Rao P.V.L., Gupta N., Bhaskar A.S.B., Jayaraj R.: Toxins and bioactive compounds from cyanobacteria and their implications on human health. *J. Environ. Biol.*, 2002, 23, 215-224.
40. Małkowski P., Pacholczyk P., Łągiewska B., Adadyński L., Wasiak D., Kwiatkowski A., Chmura A., Czerwiński J.: Rak wątrobowokomórkowy – epidemiologia i leczenie. *Przegl. Epidemiol.*, 2006, 60, 731-740.
41. Fujiki H., Suganuma M.: Tumor Promoters – Microcystin-LR, Nodularin and TNF- α and Human Cancer Development. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2011 (Epub).
42. Azevedo S. M. F. O., Carmichael W. W., Jochimsen E. M., Rinehart K. L., Lau S., Shaw G.R., Eaglesham G.K.: Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brazil. *Toxicology*, 2002, 181-182, 441-446.
43. Carmichael W.W., Azevedo S.M. F. O., An J. S., Molica R. J. R., Jochimsen E.M., Lau S., Rinehart K.L., Shaw G.R., Eaglesham G.K.: Human fatalities from cyanobacteria, chemical and biological evidence for cyanotoxins. *Environ. Health Perspect.* 2001, 109, 663-668.
44. Ohtani I., Moore R.E., Runnegar M.T.C.: Cylindrospermopsin: A potent hepatotoxin from the blue-green alga *Cylindrospermopsis raciborskii*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 7941-7942.
45. Chiswell R.K., Shaw G.R., Eaglesham G., Smith M.J., Norris R.L., Seawright A.A., Moore M.R.: Stability of cylindrospermopsin, the toxin from the cyanobacterium, *Cylindrospermopsis raciborskii*, effect of pH, temperature, and sunlight on decomposition. *Environ. Toxicol.*, 1999, 14, 155-161.
46. Saker M.L., Metcalf J.S., Codd G.A., Vasconcelos V.M.: Accumulation and depuration of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in the freshwater mussel *Anodonta cygnea*. *Toxicon*, 2004, 43, 185-194.
47. Saker M.L., Eaglesham G.K.: The accumulation of cylindrospermopsin from the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* in tissue of the Redclaw crayfish *Cherax quadricarinatus*. *Toxicon*, 1999, 37, 1065-1077.
48. Runnegar M.T., Kong S.M., Zhong Y.Z., Lu S.C.: Inhibition of reduced glutathione synthesis by cyanobacterial alkaloid cylindrospermopsin in cultured rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.*, 1995, 49, 219-225.
49. Runnegar M.T., Kong S.M., Zhong Y.Z., Ge J.L., Lu S.C.: The role of glutathione in the toxicity of a novel cyanobacterial alkaloid cylindrospermopsin in cultured rat hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 201, 235-241.
50. Runnegar M.T., Xie C., Snider B.B., Wallace G.A., Weinreb S.M., Kuhlenkamp J.: In vitro Hepatotoxicity of the Cyanobacterial Alkaloid Cylindrospermopsin and Related Synthetic Analogues. *Toxicol. Sci.*, 2002, 67, 81-87.
51. Kiss T., Vehovszky A., Hiripi L., Kovacs A., Voros L.: Membrane effects of toxins isolated from a cyanobacterium, *Cylindrospermopsis raciborskii*, on identified molluscan neurones. *Comp. Biochem. Physiol. C: Toxicol. Pharmacol.*, 2002, 131, 167-176.
52. Bourke A.T.C., Hawes R.B., Neilson, A., Stallman N.D.: An outbreak of hepato-enteritis (the Palm Island mystery disease) possibly caused by algal intoxication. *Toxicon*, 1983, 21, 45-48.
53. Byth S.: Palm Island mystery disease. *Med. J. Aust.*, 1980, 2, 40-42.
54. Froscio S.M., Humpage A.R., Burcham P.C., Falconer I.R.: Cylindrospermopsin-induced protein synthesis inhibition and its dissociation from acute toxicity in mouse hepatocytes. *Environ. Toxicol. Water Qual.*, 2003, 18, 243-251.
55. Humpage A.R., Fenech M., Thomas P., Falconer L.R.: Micronucleus induction and chromosome loss in transformed human white cells indicate clastogenic and aneugenic action of the cyanobacterial toxin, cylindrospermopsin. *Mutat. Res.*, 2000, 472, 155-164.
56. Shen X., Lam P.K.S., Shaw G.R., Wickramasinghe W.: Genotoxicity investigation of a cyanobacterial toxin, cylindrospermopsin. *Toxicon*, 2002, 40, 1499-1501.
57. Terao K., Ohmori S., Igarashi K., Ohtani I., Watanabe M.F., Harada K.L., Ito E.: Watanabe, M.: Electron microscopic studies on experimental poisoning in mice induced by cylindrospermopsin isolated from blue-green alga *Umezakia natans*. *Toxicon*, 1994, 32, 833-843.
58. Wiegand C., Pflugmacher S.: Ecotoxicological effects of selected cyanobacterial secondary metabolites: a short review. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005, 203, 201-218.
59. Fattorusso E., Tagliatalata-Scafati O.: Modern alkaloids. Structure, Isolation, Synthesis and Biology. W: Grindberg R.V., Shuman C.F., Sorrels C.M., Wingers J., Gerwick W.H. (eds.) *Neurotoxic Alkaloids from Cyanobacteria*. Wiley-VCH, 2007, pp. 139-163.
60. Metcalf J.S., Codd G.A.: Cyanobacterial toxins in the water environment: a review of current knowledge. Marlow Bucks, UK, Foundation for Water Research, 2004, 36.
61. Namikoshi M., Murakami T., Watanabe M.F., Oda T., Yamada J., Tsujimura S., Nagai H., Oishi S.: Simultaneous production of homoanatoxin-a, anatoxina, and a new non-toxic 4-hydroxyhomoanatoxin-a by the cyanobacterium *Raphidiopsis mediterranea* Skuja. *Toxicon*, 2003, 42, 533-538.
62. Osswald J., Réllan S., Carvalho A.P., Gago A., Vasconcelos V.: Acute effects of an anatoxin-a producing cyanobacterium on juvenile fish—*Cyprinus carpio* L. *Toxicon*, 2007, 49, 693-698.
63. Osswald J., Réllan S., Carvalho A.P., Gago A., Vasconcelos V.: Uptake and depuration of anatoxin-a by the mussel *Mytilus galloprovincialis* under laboratory conditions. *Chemosphere* 2008, 72, 1235-1241.
64. Pravda M., Kreuzer M.P., Guilbault G.G.: Analysis of important freshwater and marine toxins. *Anal. Lett.*, 2002, 25, 1-15.
65. Rellan S., Osswald J., Saker M., Gago-Martinez A., Vasconcelos V.: First detection of anatoxin-a in human and animal dietary supplements containing cyanobacteria. *Food Chem. Toxicol.*, 2009, 47, 2189-2195.
66. Błaszczczyk A., Mazur-Marzec H.: BMAA i inne neurotoksyny cyjanobakterii. *Pol. Tow. Med. Tech. Hiperbar.*, 2006, 4, 7-14.
67. Llewellyn L.E.: Saxitoxin, a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors. *Nat. Prod. Rep.*, 2006, 23, 200-222.

68. Harada T., Oshima Y., Yasumoto T.: Structure of two paralytic shellfish toxins, gonyautoxins V and VI, isolated from a tropical dinoflagellate *Pyrodinium bahamense* var. *compressa*. *Agric. Biol. Chem.*, 1982, 46, 1861-1864.
69. Oshima Y., Hasegawa M., Yasumoto T., Hallegraeff G., Blackburn S.: Dinoflagellate *Gimnodium catenatum* as the source of paralytic shellfish toxins in Tasmanian shellfish. *Toxicon*, 1987, 25, 1105-1111.
70. Shimizu, Y.: Chemistry and Distribution of Deleterious Dinoflagellate Toxins. New York, Plenum, 1977, 261-269.
71. Pereira, P., Dias, E., Franca, S., Pereira, E., Carolino M., Vasconcelos V.: Accumulation and depuration of cyanobacterial paralytic shellfish toxins by the freshwater mussel *Anodonta cygnea*. *Aquat. Toxicol.*, 2004, 68, 339-350
72. Halstead B.W., Schantz E.J.: Paralytic shellfish poisoning. WHO Offset Publ. 1984, 1-59.
73. Evans M.H.: Mechanism of saxitoxin and tetrodotoxin poisoning. *Br. Med. Bull.*, 1969, 25, 263-267.
74. Rapala J., Robertson A., Negri A.P., Berg K.A., Tuomi P., Lyra C., Erkomaa K., Lahti K., Hoppu K., Lepistö L.: First report of saxitoxin in Finnish Lakes and possible associated effects on human health. *Environ Toxicol.*, 2005, 3, 331-340.
75. Osborne N.J.T., Webb P., Shaw G.R.: The toxins of *Lyngbya majuscula* and their human and ecological health effects. *Environ. Int.*, 2001, 27, 381-392.
76. Ito E., Satake M., Yasumoto T.: Pathological effects of lyngbyatoxin A upon mice. *Toxicon*, 2002, 40, 551-556.
77. Yasumoto T.L. Fish poisoning due to toxins of microalgal origins in the Pacific. *Toxicon*, 1998, 36, 1515-1518.
78. Kato Y., Scheuer P.J.: Aplysiatoxin and debromoaplysiatoxin, constituents of the marine mollusk *Stylocheilus longicauda* (Quoy and Gaimard, 1824). *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 2245-2246.
79. Funari E., Testai E.: Human Health Risk Assessment Related to Cyanotoxins Exposure. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2008, 38, 97-125.
80. Nagai H., Yasumoto Y., Hokama Y.: Aplysiatoxin and debromoaplysiatoxin as the causative agents of a red alga *Gracilaria coronopifolia* poisoning in Hawaii. *Toxicon*, 1996, 37, 753-761.
81. Stewart I., Schluter P.J., Shaw G.R.: Cyanobacterial lipopolysaccharides and human health – a review. *Environ. Health Global Access. Sci. Source*, 2006, 5, 1-23.

Adres do korespondencji:
Katedra Biologii i Ochrony Środowiska
ul. Długa 3/4, 61-848 Poznań
rzyskipiotr@gmail.com