

**Γονίδια αντοχής στην τροφική αλυσίδα
ΤΣΙΡΙΓΚΑΚΗΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ-ΣΠΥΡΟΣ**

**ΕΠΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΔΗΜΗΤΡΑ ΧΟΥΧΟΥΛΑ
ΑΘΗΝΑ 2023**

ΕΠΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

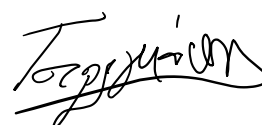
ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΑΝΕΛΛΟΥ

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: ΑΝΘΙΜΙΑ ΜΠΑΤΡΙΝΟΥ:

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος Τσιριγκάκης Αχιλλέας- Σπύρος του Στεφάνου, με αριθμό μητρώου ft14515 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστήμης τροφίμων του Τμήματος Τεχνολογίας τροφίμων, δηλώνω υπεύθυνα ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα



Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1ο Εισαγωγή.....	4
1.1. Θεωρητικό υπόβαθρο.....	4
1.2. Σκοπός της εργασίας.....	4
1.3. Ιστορική αναδρομή.....	4
1.4. Επισκόπηση των κεφαλαίων.....	5
Κεφάλαιο 2ο Μονοπάτια Αντιμικροβιακής Αντοχής στην Τροφική Αλυσίδα.....	6
2.1 Τι είναι τα γονίδια αντοχής.....	6
2.2 Λειτουργία γονιδίων αντοχής.....	6
2.3 Διασπορά μέσω Τροφίμων Ζωικής Προέλευσης.....	8
2.4 Διασπορά που σχετίζεται με τρόφιμα μη ζωικής προέλευσης.....	10
2.5 Χειριστές Τροφίμων και Εργαζόμενοι Επικοινωνίας Τροφίμων που σχετίζονται με τη διασπορά.....	12
Κεφάλαιο 3ο Μηχανισμοί αντοχής γονιδίων.....	13
3.1 Αποικοδόμηση αντιβιοτικών/αντιβακτηριακών παραγόντων από ένζυμα.....	13
3.2 Τροποποίηση αντιβιοτικών στόχων.....	15
3.3 Μεταβολή της διαπερατότητας του κυτταρικού τοιχώματος.....	17
3.4 Ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών.....	17

Κεφάλαιο 4ο Ανθρώπινη υγεία και περιβάλλον	18
4.1 Αλλεργιογένεια	18
4.2 Μεταφορά γονιδίων	18
4.3 Διασταυρώσεις	18
4.4 Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία	18
4.5 Περιβάλλον, οφέλη και κόστος	18
Κεφάλαιο 5ο Νομοθεσία και κοινωνικές διαστάσεις	19
Κεφάλαιο 6ο Συμπεράσματα	20
Βιβλιογραφία	21

Κεφάλαιο 1ο Εισαγωγή

1.1. Θεωρητικό υπόβαθρο

1.2. Σκοπός της εργασίας

Η μικροβιακή αντοχή (AMR) έχει αναδειχθεί ως παγκόσμια ανησυχία, απειλώντας την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών και θέτοντας σημαντικές προκλήσεις για τη δημόσια υγεία. Οι περίπλοκες οδοί μέσω των οποίων εξαπλώνεται η μικροβιακή αντοχή εντός της τροφικής αλυσίδας συμβάλλουν στην ενίσχυση αυτού του προβλήματος. Η παρούσα εργασία επιχειρεί να διερευνήσει τις πολύπλευρες οδούς με τις οποίες η μικροβιακή αντοχή διαδίδεται στην τροφική αλυσίδα, από το αγρόκτημα στο πιάτο του καταναλωτή.

1.3. Ιστορική αναδρομή

Τα γονίδια αντίστασης στο πλαίσιο της τροφικής αλυσίδας αναφέρονται συνήθως σε γονίδια που προσδίδουν αντοχή σε ορισμένους στρεσογόνους παράγοντες, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της γεωργίας και της παραγωγής τροφίμων. Η ιστορία των γονιδίων αντίστασης στην τροφική αλυσίδα είναι συνυφασμένη με την ανάπτυξη γεωργικών πρακτικών, τη χρήση αντιβιοτικών και την εμφάνιση γενετικά τροποποιημένων οργανισμών (*Genetically Modified Organisms*).

Είναι σημαντικό να παρατεθεί μια σύντομη επισκόπηση σχετικά με την εξέλιξη των δεδομένων για τον εν λόγω τομέα. Αρχικά πριν από τον 20ο αιώνα, η γεωργία βασιζόταν σε παραδοσιακές μεθόδους με ελάχιστους γενετικούς χειρισμούς. Οι αγρότες επέλεξαν και έσωσαν σπόρους από φυτά με επιθυμητά χαρακτηριστικά, διαμορφώνοντας σταδιακά τα χαρακτηριστικά των καλλιεργειών με την πάροδο των γενεών. Κατά τη διάρκεια της λεγόμενης Πράσινης Επανάστασης στα μέσα του 20ου αιώνα επήλθαν σημαντικές αλλαγές στη γεωργία, εισάγοντας ποικιλίες καλλιεργειών υψηλής απόδοσης, συνθετικά λιπάσματα και φυτοφάρμακα. Ενώ αυτές οι καινοτομίες αύξησαν την παραγωγή τροφίμων, οδήγησαν επίσης σε ανησυχίες σχετικά με τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις και την πιθανότητα αυξημένης χρήσης χημικών εισροών.

Εν συνέχεια, τα αντιβιοτικά αναπτύχθηκαν αρχικά για ιατρική χρήση, αλλά η εφαρμογή τους στη γεωργία έγινε ευρέως διαδεδομένη στα μέσα του 20ου αιώνα. Οι αγρότες χρησιμοποιούσαν αντιβιοτικά για την προώθηση της ανάπτυξης των ζώων και την πρόληψη ασθενειών στα ζώα. Αυτή η πρακτική προκάλεσε ανησυχίες σχετικά με την ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά που θα μπορούσαν να

επηρεάσουν την ανθρώπινη υγεία. Στα τέλη του 20ου αιώνα, τεχνικές γενετικής μηχανικής εφαρμόστηκαν για τη δημιουργία γενετικά τροποποιημένων καλλιεργειών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως αντοχή σε παράσιτα, ασθένειες και ζιζανιοκτόνα. Αυτό οδήγησε στην εισαγωγή καλλιεργειών με ενσωματωμένα γονίδια αντοχής, όπως οι καλλιέργειες που εκφράζουν την τοξίνη *Bacillus thuringiensis* για την αποτροπή των παρασίτων εντόμων (van Frankenhuyzen, 2013).

Η χρήση γονιδίων ανθεκτικότητας των γενετικά τροποποιημένων οργανισμών πυροδότησε συζητήσεις σχετικά με την ασφάλειά τους, τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις και τις πιθανές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία. Οι επικριτές εξέφρασαν ανησυχίες σχετικά με ακούσιες συνέπειες, όπως η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στους οργανισμούς στόχους και η πιθανή επίπτωση στα μη στοχευόμενα είδη. Κατά την εποχή της συγγραφής της παρούσας εργασίας, η υπερβολική εξάρτηση από ορισμένα γονίδια ανθεκτικότητας, ειδικά στην περίπτωση των φυτοφαρμάκων και των αντιβιοτικών, οδήγησε στην εξέλιξη της αντοχής σε παράσιτα και παθογόνα. Αυτό το φαινόμενο θέτει προκλήσεις για τη βιώσιμη γεωργία και καθιστά αναγκαία την ανάπτυξη νέων στρατηγικών για τη διαχείριση της αντίστασης. Οι επιστήμονες διερευνούν ποικίλες προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση προβλημάτων ανθεκτικότητας, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης νέων ποικιλιών καλλιεργειών μέσω προηγμένων τεχνικών αναπαραγωγής, ολοκληρωμένων στρατηγικών διαχείρισης παρασίτων και εξερεύνησης εναλλακτικών μεθόδων για τη μείωση της εξάρτησης από συγκεκριμένα γονίδια ανθεκτικότητας.

Καθίσταται σαφές ότι η ιστορία των γονιδίων αντίστασης στην τροφική αλυσίδα είναι πολύπλοκη και πολύπλευρη, αντικατοπτρίζοντας τη δυναμική σχέση μεταξύ των γεωργικών πρακτικών, των επιστημονικών προόδων και της ανάγκης εξισορρόπησης της παραγωγικότητας με τις ανησυχίες για το περιβάλλον και τη δημόσια υγεία. Η συνεχιζόμενη έρευνα και οι τεχνολογικές εξελίξεις συνεχίζουν να διαμορφώνουν το μέλλον της διαχείρισης της αντίστασης στην τροφική αλυσίδα.

1.4. Επισκόπηση των κεφαλαίων

Κεφάλαιο 2ο Μονοπάτια Αντιμικροβιακής Αντοχής στην Τροφική Αλυσίδα

2.1 Τι είναι τα γονίδια αντοχής

Η μικροβιακή αντοχή (Antimicrobial resistance-AMR) έχει γίνει θέμα προτεραιότητας στην ανθρώπινη ιατρική και στα συστήματα αγροδιατροφής, με πολλές χώρες να την αναγνωρίζουν ως σημαντική αναδυόμενη απειλή για την παγκόσμια δημόσια υγεία και την επισιτιστική ασφάλεια. Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι τα τελευταία χρόνια, μια συντονισμένη παγκόσμια προσπάθεια έχει προσπαθήσει να φέρει αυτό το θέμα στο προσκήνιο και να εξασφαλίσει την πολιτική δέσμευση για ανάληψη δράσης (Cahil et al, 2017).

Τα γονίδια αντίστασης, γνωστά και ως γονίδια R, είναι συγκεκριμένα τμήματα του DNA που παρέχουν οδηγίες για τη σύνθεση πρωτεϊνών απαραίτητων για τους αμυντικούς μηχανισμούς σε ζωντανούς οργανισμούς. Αυτά τα γονίδια είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτα για την ικανότητά τους να προσφέρουν αντίσταση έναντι παθογόνων όπως βακτήρια, ιοί και μύκητες.

2.2 Λειτουργία γονιδίων αντοχής

Η λειτουργία των γονιδίων ανθεκτικότητας, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της γεωργίας και της γενετικής μηχανικής, είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση της παραγωγικότητας των καλλιεργειών, την προστασία των φυτών από παράσιτα και ασθένειες και τη διασφάλιση της επισιτιστικής ασφάλειας. Ακολουθεί μια λεπτομερής ανάλυση των λειτουργιών των γονιδίων αντίστασης:

Μία από τις πρωταρχικές λειτουργίες των γονιδίων ανθεκτικότητας είναι να παρέχουν προστασία από παράσιτα και παθογόνα που μπορούν να μειώσουν σημαντικά τις αποδόσεις των καλλιεργειών. Τα φυτά που είναι εξοπλισμένα με γονίδια αντίστασης μπορούν να δημιουργήσουν μια αμυντική απόκριση, είτε μέσω βιοχημικών οδών είτε μέσω άλλων μηχανισμών, για να αντισταθούν ή να αναστείλουν την ανάπτυξη εισβολέων παρασίτων ή παθογόνων (Dong & Roland, 2019).

Η ενσωμάτωση γονιδίων ανθεκτικότητας στις καλλιέργειες, ειδικά με τη μορφή γενετικά τροποποιημένων οργανισμών (ΓΤΟ), μπορεί να μειώσει την εξάρτηση από

χημικά φυτοφάρμακα. Αυτό όχι μόνο ελαχιστοποιεί τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις που συνδέονται με τη χρήση φυτοφαρμάκων, αλλά συμβάλλει επίσης σε βιώσιμες γεωργικές πρακτικές (Brookes, 2022). Ταυτόχρονα, έχει αποδειχτεί ότι τα γονίδια ανθεκτικότητας μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση της απόδοσης των καλλιεργειών και στη βελτίωση της ποιότητας ελαχιστοποιώντας τις απώλειες λόγω παρασίτων και ασθενειών. Τα υγιή φυτά είναι πιο πιθανό να αξιοποιήσουν πλήρως τις δυνατότητές τους όσον αφορά την ανάπτυξη και την παραγωγή, οδηγώντας σε μια πιο εύρωστη και αξιόπιστη προσφορά τροφίμων (Abbas, 2018. Das et al., 2023).

Η γενετική μηχανική επιτρέπει στους επιστήμονες να εισάγουν συγκεκριμένα γονίδια αντίστασης στις καλλιέργειες για να προσδώσουν αντίσταση έναντι ορισμένων στρεσογόνων παραγόντων. Για παράδειγμα, οι καλλιέργειες Bt εκφράζουν μια τοξίνη από το βακτήριο *Bacillus thuringiensis*, παρέχοντας προστασία από τα παράσιτα των εντόμων. Ομοίως, οι καλλιέργειες μπορούν να κατασκευαστούν για αντοχή σε συγκεκριμένες ασθένειες ή περιβαλλοντικές συνθήκες (Sharma et al., 2022).

Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ τα γονίδια ανθεκτικότητας προσφέρουν σημαντικά οφέλη, η υπερβολική χρήση ή η εξάρτησή τους από έναν μόνο τύπο μηχανισμού αντοχής μπορεί να οδηγήσει στην εξέλιξη ανθεκτικών παρασίτων ή παθογόνων. Ως εκ τούτου, οι αποτελεσματικές στρατηγικές διαχείρισης της αντίστασης είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της παρατεταμένης αποτελεσματικότητας αυτών των γονιδίων. Μειώνοντας την ανάγκη για χημικές εισροές όπως τα φυτοφάρμακα, τα γονίδια ανθεκτικότητας συμβάλλουν στην περιβαλλοντικά βιώσιμη γεωργία. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον μετριασμό των αρνητικών επιπτώσεων των γεωργικών πρακτικών στα οικοσυστήματα, την ποιότητα των υδάτων και τους οργανισμούς μη στόχους (Chinemerem et al., 2022).

Καθώς η κλιματική αλλαγή εισάγει νέες προκλήσεις, όπως αλλοιωμένα πρότυπα παρασίτων και ασθενειών, τα γονίδια αντοχής μπορούν να βοηθήσουν τις καλλιέργειες να προσαρμοστούν στις μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες. Αυτή η προσαρμοστικότητα είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της σταθερής παραγωγής τροφίμων ενόψει απρόβλεπτων κλιματικών σεναρίων.

Επιπροσθέτως, ορισμένα γονίδια αντίστασης προσδίδουν ανοχή όχι μόνο σε παράσιτα και ασθένειες αλλά και σε αβιοτικά στρες όπως η ξηρασία, η αλατότητα και οι ακραίες

θερμοκρασίες. Αυτή η διπλή λειτουργία κάνει τις καλλιέργειες πιο ανθεκτικές σε δύσκολες συνθήκες καλλιέργειας.

Οι παραδοσιακές μέθοδοι αναπαραγωγής αξιοποιούν φυσικά γονίδια ανθεκτικότητας για την ανάπτυξη νέων ποικιλιών καλλιεργειών. Οι προηγμένες τεχνικές αναπαραγωγής, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής με τη βοήθεια δείκτη και της επεξεργασίας γονιδίων CRISPR-Cas9, επιτρέπουν τον ακριβή χειρισμό των γονιδίων αντίστασης για στοχευμένες βελτιώσεις στις καλλιέργειες (Saini Et al., 2023).

Συνοπτικά, οι λειτουργίες των γονιδίων αντίστασης στην τροφική αλυσίδα είναι ποικίλες και καθοριστικές για την αντιμετώπιση των προκλήσεων που σχετίζονται με τον έλεγχο παρασίτων και παθογόνων, τη διασφάλιση της επισιτιστικής ασφάλειας και την προώθηση βιώσιμων γεωργικών πρακτικών. Η αποτελεσματική διαχείριση και η υπεύθυνη ανάπτυξη γονιδίων αντίστασης είναι ζωτικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση των οφελών τους, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τους πιθανούς κινδύνους.

2.3 Διασπορά μέσω Τροφίμων Ζωικής Προέλευσης

Η διασπορά γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω τροφίμων ζωικής προέλευσης αποτελεί σημαντική ανησυχία στο πλαίσιο της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Η αντίσταση στα αντιβιοτικά μπορεί να αναπτυχθεί και να εξαπλωθεί μέσω πολλών μηχανισμών όπως συζητήθηκε και στην προηγούμενη παράγραφο, και η χρήση αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία συμβάλλει καθοριστικά σε αυτό το ζήτημα (Ding et al., 2023). Τα γονίδια αντοχής μπορούν να διασκορπιστούν μέσω των τροφίμων ζωικής προέλευσης καταρχήν μέσω της χρήσης αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται συνήθως στη κτηνοτροφία για διάφορους σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της προώθησης της ανάπτυξης, της πρόληψης και της θεραπείας ασθενειών και της βελτίωσης της αποδοτικότητας των ζωοτροφών. Η συνεχής και μερικές φορές υποθεραπευτική χρήση αντιβιοτικών στα ζώα παρέχει επιλεκτική πίεση για την ανάπτυξη και εξάπλωση της αντοχής στα αντιβιοτικά στα βακτήρια (Manyi-Loh et al., 2018).

Τα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που φέρουν γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, μπορούν να ανταλλάξουν γενετικό υλικό μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως οριζόντια μεταφορά γονιδίων. Αυτό μπορεί να συμβεί εντός της μικροβιακής κοινότητας στο έντερο του ζώου και τα γονίδια αντίστασης μπορούν να μεταφερθούν από το ένα βακτηριακό είδος στο άλλο. Αυτή η διαδικασία συμβάλλει στη διάδοση των

γονιδίων αντίστασης (Tao et al., 2022). Η γαστρεντερική οδός των ζώων, συμπεριλαμβανομένων των ζώων, χρησιμεύει ως δεξαμενές για διάφορα βακτήρια. Αυτά τα βακτήρια μπορούν να φιλοξενούν γονίδια αντίστασης και όταν υπάρχουν στα έντερα των ζώων, μπορούν ενδεχομένως να μολύνουν το κρέας και άλλα προϊόντα που προέρχονται από αυτά τα ζώα (Larsson & Flach, 2022).

Θα πρέπει να τονισθεί ότι τροφές όπως το κρέας, το γάλα και άλλα προϊόντα που προέρχονται από ζώα μπορεί να μολυνθούν με βακτήρια που φέρουν γονίδια αντίστασης. Αυτή η μόλυνση μπορεί να συμβεί κατά την επεξεργασία ζωικών προϊόντων ή μέσω επαφής με μολυσμένες επιφάνειες, εξοπλισμό ή περιβάλλοντα. Η κατανάλωση τροφίμων ζωικής προέλευσης μολυσμένων με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια μπορεί να συμβάλει στη μετάδοση γονιδίων ανθεκτικότητας στον άνθρωπο. Η κατάποση ανθεκτικών βακτηρίων ή του γενετικού τους υλικού μπορεί να οδηγήσει στον αποικισμό του ανθρώπινου εντέρου με αυτά τα γονίδια (Almansour et al., 2023).

Η διασπορά γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω τροφίμων ζωικής προέλευσης εγείρει σημαντικές ανησυχίες για τη δημόσια υγεία. Εάν ο άνθρωπος εκτεθεί σε ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια μέσω της τροφικής αλυσίδας, μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών στη θεραπεία λοιμώξεων, οδηγώντας σε αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Πολλές χώρες έχουν εφαρμόσει κανονισμούς και οδηγίες για τον έλεγχο της χρήσης αντιβιοτικών στη κτηνοτροφία και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά. Τα προγράμματα διαχείρισης αντιβιοτικών στοχεύουν στην προώθηση της υπεύθυνης χρήσης αντιβιοτικών, στη μείωση της περιττής έκθεσης στα αντιβιοτικά στα ζώα και στον μετριασμό της εξάπλωσης των γονιδίων αντίστασης. Η αντιμετώπιση της διασποράς των γονιδίων αντίστασης μέσω των τροφίμων ζωικής προέλευσης απαιτεί μια προσέγγιση «*One Health*», αναγνωρίζοντας τη διασύνδεση της υγείας του ανθρώπου, των ζώων και του περιβάλλοντος. Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει τη συνεργασία μεταξύ κτηνιατρικών, ιατρικών και περιβαλλοντικών τομέων για τη διαχείριση και την πρόληψη της εξάπλωσης της αντοχής στα αντιβιοτικά (Majumder et al., 2020. Almansour et al., 2023).

Συμπερασματικά, η διασπορά των γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω των τροφίμων ζωικής προέλευσης είναι ένα σύνθετο ζήτημα με επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία, την υγεία των ζώων και το περιβάλλον. Οι προσπάθειες για την αντιμετώπιση αυτής

της ανησυχίας περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό ρυθμιστικών μέτρων, υπεύθυνης χρήσης αντιβιοτικών στη γεωργία και μια ολιστική προσέγγιση για την υγεία που λαμβάνει υπόψη τη διασυνδεδεμένη φύση των διαφορετικών οικοσυστημάτων.

2.4 Διασπορά που σχετίζεται με τρόφιμα μη ζωικής προέλευσης

Η διασπορά γονιδίων αντίστασης μέσω τροφών μη ζωικής προέλευσης, όπως φρούτα, λαχανικά και δημητριακά, είναι μια ανησυχία που σχετίζεται κυρίως με τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στη γεωργία φυτών. Ενώ τα αντιβιοτικά δεν χρησιμοποιούνται συνήθως στην καλλιέργεια φυτών, άλλοι αντιμικροβιακοί παράγοντες, όπως μυκητοκτόνα και βακτηριοκτόνα, χρησιμοποιούνται συνήθως.

Πιο συγκεκριμένα, αντιμικροβιακά μέσα, συμπεριλαμβανομένων μυκητοκτόνων και βακτηριοκτόνων, εφαρμόζονται στη γεωργία φυτών για την προστασία των καλλιεργειών από ασθένειες που προκαλούνται από μύκητες, βακτήρια και άλλα παθογόνα. Παρόμοια με τη χρήση αντιβιοτικών στη γεωργία ζώων, η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών δημιουργεί επιλεκτική πίεση που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε μικρόβια που σχετίζονται με τα φυτά (Miller, 2022). Δεδομένου ότι η εφαρμογή φυτοφαρμάκων σε φυτά και φυτικά προϊόντα ασκεί επιλεκτική πίεση τόσο στα είδη-στόχους όσο και στα μη-στόχους, πρέπει να ληφθούν υπόψη όλες οι επιπτώσεις της χρήσης φυτοφαρμάκων σε όλα τα συστατικά του περιβάλλοντος παραγωγής φυτών - άμεσες και έμμεσες, σκοπούμενες και ακούσιες. Υπάρχουν επομένως δύο διαφορετικές αντιστάσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Αυτές είναι η ανθεκτικότητα των φυτικών παθογόνων στα φυτοφάρμακα κατά την επανειλημμένη έκθεση, η οποία μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση διαφορετικών προσεγγίσεων διαχείρισης, και η αντοχή σε ανθρώπινους και ζωικούς μικροοργανισμούς εξελίχθηκε μέσω της χρήσης φυτοφαρμάκων.

Ένας άλλος τρόπος που μπορεί να λάβει χώρα διασπορά είναι μέσω της μικροχλωρίδας του εδάφους. Η μικροχλωρίδα του εδάφους, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων και των μυκήτων, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον κύκλο των θρεπτικών ουσιών και στην υγεία των φυτών. Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη γεωργία μπορούν να επηρεάσουν τη μικροβιακή κοινότητα στο έδαφος. Η οριζόντια μεταφορά γονιδίων μεταξύ των μικροβίων του εδάφους μπορεί να διευκολύνει την εξάπλωση των

γονιδίων ανθεκτικότητας, οδηγώντας δυνητικά στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (Dhawi, 2023).

Τα υπολείμματα αντιμικροβιακών παραγόντων και ανθεκτικών μικροβίων στο έδαφος μπορεί να οδηγήσουν στη μόλυνση των φυτικών προϊόντων. Αυτή η μόλυνση μπορεί να συμβεί κατά την καλλιέργεια, τη συγκομιδή ή την επεξεργασία των καλλιεργειών. Η παρουσία γονιδίων αντίστασης μέσα ή πάνω στα φυτά μπορεί στη συνέχεια να μεταφερθεί στο ανθρώπινο μικροβίωμα κατά την κατανάλωση. Τα αντιμικροβιακά υπολείμματα και τα ανθεκτικά μικρόβια μπορούν να εκπλυθούν σε πηγές νερού ή να μεταφερθούν από την απορροή, δυνητικά διασπείροντας γονίδια αντίστασης στο περιβάλλον. Αυτή η περιβαλλοντική διασπορά μπορεί να επηρεάσει μη γεωργικές περιοχές και να συμβάλει στη διάδοση γονιδίων αντίστασης πέρα από το άμεσο γεωργικό περιβάλλον (Han et al., 2022).

Οι άνθρωποι μπορούν να εκτεθούν σε γονίδια ανθεκτικότητας μέσω της κατανάλωσης φυτικών τροφίμων που φέρουν υπολείμματα αντιμικροβιακών παραγόντων ή φιλοξενούν ανθεκτικά μικρόβια. Τα γονίδια μπορεί να εισέλθουν στο μικροβίωμα του ανθρώπινου εντέρου, όπου θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβεί οριζόντια μεταφορά γονιδίων, οδηγώντας στη μεταφορά αντίστασης σε άλλα βακτήρια. Η παγκοσμιοποίηση και το διεθνές εμπόριο συμβάλλουν στη διασυνοριακή διακίνηση φυτικών προϊόντων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στη διάδοση γονιδίων αντίστασης μεταξύ περιοχών, επηρεάζοντας τις γεωργικές πρακτικές και τις μικροβιακές κοινότητες σε διάφορα μέρη του κόσμου.

Όπως και στην περίπτωση των τροφίμων ζωικής προέλευσης τα ρυθμιστικά μέτρα και οι βέλτιστες γεωργικές πρακτικές είναι ζωτικής σημασίας για τον μετριασμό της διασποράς γονιδίων ανθεκτικότητας μέσω τροφίμων μη ζωικής προέλευσης. Αυτό περιλαμβάνει τη θέσπιση κατευθυντήριων γραμμών για την υπεύθυνη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων στη γεωργία, την παρακολούθηση των επιπέδων υπολειμμάτων στις καλλιέργειες και την εφαρμογή μέτρων για τη μείωση της μόλυνσης του περιβάλλοντος. Για την ακρίβεια, η συνεχής έρευνα και επιτήρηση είναι απαραίτητες για την καλύτερη κατανόηση της δυναμικής της διασποράς των γονιδίων αντίστασης στη γεωργία φυτών. Αυτό περιλαμβάνει τη μελέτη του αντίκτυπου της χρήσης αντιμικροβιακών στη μικροχλωρίδα του εδάφους, την παρακολούθηση του επιπολασμού των γονιδίων ανθεκτικότητας στα φυτικά προϊόντα και την αξιολόγηση των πιθανών κινδύνων για την ανθρώπινη υγεία.

Συνοψίζοντας, ενώ η διασπορά των γονιδίων αντίστασης μέσω τροφίμων μη ζωικής προέλευσης αποτελεί ανησυχία, αυτή τη στιγμή είναι λιγότερο μελετημένη σε σύγκριση με το ζήτημα της κτηνοτροφίας. Οι προσπάθειες για την αντιμετώπιση αυτής της ανησυχίας περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό ρυθμιστικών μέτρων, βιώσιμων γεωργικών πρακτικών και έρευνας για τη βελτίωση της κατανόησης των παραγόντων που επηρεάζουν τη διασπορά των γονιδίων αντίστασης στις φυτικές τροφικές αλυσίδες (Dhawi, 2023).

2.5 Χειριστές Τροφίμων και Εργαζόμενοι Επικοινωνίας Τροφίμων που σχετίζονται με τη διασπορά

Κεφάλαιο 3ο Μηχανισμοί αντοχής γονιδίων

3.1 Αποικοδόμηση αντιβιοτικών/αντιβακτηριακών παραγόντων από ένζυμα

Ένας από τους τρόπους με τους οποίους τα βακτήρια μπορούν να αναπτύξουν αντοχή στα αντιβιοτικά ή στους αντιβακτηριακούς παράγοντες είναι μέσω της αποικοδόμησης αυτών των ενώσεων από τα ένζυμα. Τα βακτήρια έχουν αναπτύξει διάφορους μηχανισμούς για να εξουδετερώσουν ή να τροποποιήσουν τη δομή των αντιβιοτικών, καθιστώντας τα αναποτελεσματικά. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών γονιδιακής αντίστασης είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη στρατηγικών για την καταπολέμηση της αντίστασης στα αντιβιοτικά. Οι ερευνητές και οι επαγγελματίες υγείας εργάζονται για να παραμείνουν μπροστά από τους εξελισσόμενους μηχανισμούς αντίστασης, με στόχο την ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών και εναλλακτικών θεραπειών για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των βακτηριακών λοιμώξεων.

Ένας από τους βασικούς μηχανισμούς γονιδιακής αντίστασης που σχετίζονται με την αποικοδόμηση των αντιβιοτικών είναι η ενζυματική αδρανοποίηση. Δηλαδή, τα βακτήρια μπορούν να παράγουν ένζυμα που τροποποιούν ή καταστρέφουν χημικά τα μόρια των αντιβιοτικών. Αυτά τα ένζυμα είναι συχνά ειδικά για συγκεκριμένες κατηγορίες αντιβιοτικών. Για παράδειγμα (Egorov et al., 2018):

- ***β-λακταμάσες***: Ένζυμα που υδρολύουν τον δακτύλιο β-λακτάμης σε αντιβιοτικά όπως οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, καθιστώντας τα ανενεργά.
- ***Ένζυμα τροποποίησης αμινογλυκοσιδίων***: Ένζυμα που τροποποιούν τα αντιβιοτικά αμινογλυκοσιδίων με ακετυλίωση, φωσφορυλίωση ή αδενυλίωση, εμποδίζοντάς τα να δεσμευτούν στις θέσεις-στόχους τους στα βακτήρια.

Η γονιδιακή αντίσταση δύναται να επιτευχθεί με την τροποποίηση των αντιβιοτικών στόχων. Τα βακτήρια μπορούν να αλλάξουν τις θέσεις-στόχους των αντιβιοτικών μέσω γενετικών μεταλλάξεων ή τροποποιήσεων. Αυτή η τροποποίηση αποτρέπει την αποτελεσματική δέσμευση των αντιβιοτικών με τους επιδιωκόμενους στόχους τους. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η μετάλλαξη στο ριβοσωμικό RNA (rRNA), όπου οι αλλαγές στη δομή του βακτηριακού rRNA μπορούν να μειώσουν τη συγγένεια δέσμευσης αντιβιοτικών όπως οι τετρακυκλίνες και τα μακρολίδια στο ριβόσωμα (Jiao et al., 2023. Gomez et al., 2017).

Τα βακτήρια μπορούν επίσης να διαθέτουν συστήματα αντλίας εκροής που αντλούν ενεργά αντιβιοτικά από το βακτηριακό κύτταρο, μειώνοντας την ενδοκυτταρική τους συγκέντρωση. Αυτό μειώνει την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών. Για παράδειγμα, οι αντλίες εκροής πολλαπλών φαρμάκων μπορούν να εξωθήσουν ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων των φθοριοκινολονών και των τετρακυκλινών, από βακτηριακά κύτταρα (Sharma et al., 2019).

Ορισμένα βακτήρια μπορούν να τροποποιήσουν τη χημική δομή των αντιβιοτικών μέσα στα κύτταρά τους. Αυτή η τροποποίηση αλλάζει τις ιδιότητες του αντιβιοτικού και μειώνει την αποτελεσματικότητά του. Τα βακτήρια μπορούν να δεσμεύσουν τα αντιβιοτικά μέσα σε συγκεκριμένα κυτταρικά διαμερίσματα, εμποδίζοντάς τα να φτάσουν στις θέσεις-στόχους τους. Αυτή η δέσμευση μειώνει την αποτελεσματική συγκέντρωση των αντιβιοτικών στο βακτηριακό κύτταρο. Ένα παράδειγμα αποτελεί η σύνδεση τετρακυκλινών με κυτταρικά συστατικά. Ορισμένες πρωτεΐνες εντός των βακτηριακών κυττάρων μπορούν να δεσμεύσουν την τετρακυκλίνη, περιορίζοντας τη διαθεσιμότητά της να αναστέλλει την πρωτεϊνσύνθεση (Cylke & Banerjee, 2022. Menz et al., 2021).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα βακτήρια μπορούν να συντονίσουν τις αντιδράσεις αντίστασης μέσω της ανίχνευσης απαρτίας, ενός συστήματος που τους επιτρέπει να αισθάνονται την πυκνότητα του πληθυσμού. Σε απάντηση σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες όπως τα αντιβιοτικά, τα βακτήρια μπορούν να ενεργοποιήσουν συλλογικά μηχανισμούς αντίστασης. Αυτή η προσαρμοστική απόκριση βοηθά τους βακτηριακούς πληθυσμούς να επιβιώσουν από την έκθεση στα αντιβιοτικά.

Τέλος, τα γονίδια ανθεκτικότητας που κωδικοποιούν ένζυμα που αποικοδομούν τα αντιβιοτικά συχνά μεταφέρονται σε κινητά γενετικά στοιχεία όπως τα πλασμίδια. Αυτό διευκολύνει την οριζόντια μεταφορά γονιδίων ανθεκτικότητας μεταξύ βακτηριακών στελεχών και ειδών, συμβάλλοντας στην ταχεία εξάπλωση της αντοχής στα αντιβιοτικά.

3.2 Τροποποίηση αντιβιοτικών στόχων

Οι μηχανισμοί γονιδιακής αντίστασης διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ικανότητα των βακτηρίων να επιβιώνουν από την έκθεση στα αντιβιοτικά. Η τροποποίηση των αντιβιοτικών στόχων είναι ένας τέτοιος μηχανισμός όπου τα βακτήρια αλλάζουν τις δομές ή τις λειτουργίες των κυτταρικών συστατικών που στοχεύουν τα αντιβιοτικά, καθιστώντας τα φάρμακα λιγότερο αποτελεσματικά. Βασικές πτυχές του εν λόγω μηχανισμού γονιδιακής αντίστασης αποτελούν (Munita & Arias, 2016. Reygaert, 2018):

➤ *Οι σημειακές μεταλλάξεις στα γονίδια-στόχοι:*

Τα βακτήρια μπορούν να αναπτύξουν αντίσταση μέσω αυθόρμητων μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες-στόχους των αντιβιοτικών. Αυτές οι μεταλλάξεις μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη δομή του στόχου, καθιστώντας τον λιγότερο ευαίσθητο στη δέσμευση από το αντιβιοτικό. Παραδείγματος χάρη οι φθοροκινολόνες στοχεύουν τη βακτηριακή γυράση DNA. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της γυράσης μπορούν να μειώσουν τη συγγένεια του ενζύμου για τις φθοροκινολόνες, μειώνοντας την αποτελεσματικότητά τους.

➤ *Τροποποίηση του ριβοσωμικού RNA (rRNA).*

Τα αντιβιοτικά όπως τα μακρολίδια, οι τετρακυκλίνες και οι αμινογλυκοσίδες στοχεύουν στη σύνθεση βακτηριακών πρωτεϊνών δεσμεύοντας το ριβοσωμικό RNA. Τα βακτήρια μπορούν να αναπτύξουν αντίσταση τροποποιώντας τη δομή ή την αλληλουχία του rRNA, διαταράσσοντας τη σύνδεση των αντιβιοτικών στο ριβόσωμα. Η Μεθυλίωση του rRNA είναι ένα σημαντικό παράδειγμα. Για την ακρίβεια, η μεθυλίωση συγκεκριμένων νουκλεοτιδίων στο βακτηριακό rRNA μπορεί να μειώσει τη συγγένεια δέσμευσης των μακρολιδίων και άλλων αντιβιοτικών.

➤ *Απόκτηση Αλλοιωμένων Πρωτεϊνών Στόχου.*

Τα βακτήρια μπορούν να αποκτήσουν νέες εκδόσεις πρωτεϊνών-στόχων που είναι φυσικά λιγότερο ευαίσθητες στα αντιβιοτικά. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων ή αυθόρμητων μεταλλάξεων, μειώνοντας τη συγγένεια δέσμευσης των αντιβιοτικών. Οι Πρωτεΐνες που δεσμεύουν την πενικιλίνη (PBPs) αποτελούν ένα παράδειγμα. Τα βακτήρια μπορεί να αποκτήσουν αλλοιωμένα PBP μέσω μεταλλάξεων ή μεταφοράς γονιδίων,

μειώνοντας την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών βήτα-λακτάμης όπως οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες.

➤ *Αντοχή με τη μεσολάβηση της αντλίας εκροής:*

Ενώ οι αντλίες εκροής συμβάλλουν κυρίως στην αντίσταση στα αντιβιοτικά με την αποβολή φαρμάκων από το βακτηριακό κύτταρο, μπορούν έμμεσα να επηρεάσουν την τροποποίηση του στόχου. Η δραστηριότητα υψηλής εκροής μπορεί να μειώσει την αποτελεσματική συγκέντρωση των αντιβιοτικών, επιτρέποντας στα βακτήρια με αλλαγμένους στόχους να επιβιώσουν. Στις αντλίες εκροής φθοριοκινολόνης, ορισμένα βακτήρια υπερεκφράζουν τις αντλίες εκροής, οδηγώντας σε χαμηλότερες ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις φθοριοκινολονών και προάγοντας την επιβίωση μεταλλαγμένων με τροποποιημένες πρωτεΐνες-στόχους.

➤ *Παραγωγή προστατευτικών πρωτεϊνών:*

Τα βακτήρια μπορούν να παράγουν πρωτεΐνες που δεσμεύονται και δεσμεύουν τα αντιβιοτικά, εμποδίζοντάς τα να φτάσουν στις θέσεις-στόχους τους. Αυτή η δέσμευση μειώνει τη συγκέντρωση των ενεργών αντιβιοτικών που είναι διαθέσιμα για να αλληλεπιδράσουν με τους στόχους τους.

➤ *Βιοχημική τροποποίηση στόχων:*

Ορισμένα βακτήρια παράγουν ένζυμα που τροποποιούν άμεσα τα μόρια στόχους των αντιβιοτικών. Αυτές οι τροποποιήσεις αλλάζουν τη δομή του στόχου, μειώνοντας τη συγγένεια δέσμευσης των αντιβιοτικών.

3.3 Μεταβολή της διαπερατότητας του κυτταρικού τοιχώματος

3.4 Ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών

Κεφάλαιο 4ο Ανθρώπινη υγεία και περιβάλλον

4.1 Αλλεργιογένεια

4.2 Μεταφορά γονιδίων

4.3 Διασταυρώσεις

4.4 Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία

4.5 Περιβάλλον, οφέλη και κόστος

Κεφάλαιο 5ο Νομοθεσία και κοινωνικές διαστάσεις

Κεφάλαιο 6ο Συμπεράσματα

Βιβλιογραφία

Abbas, M.S.T. (2018). Genetically engineered (modified) crops (*Bacillus thuringiensis* crops) and the world controversy on their safety. *Egypt J Biol Pest Control* **28**, 52.

Almansour AM, Alhadlaq MA, Alzahrani KO, Mukhtar LE, Alharbi AL, Alajel SM. (2023). The Silent Threat: Antimicrobial-Resistant Pathogens in Food-Producing Animals and Their Impact on Public Health. *Microorganisms*.11(9):2127.

Brookes, G. (2022). Genetically Modified (GM) Crop Use 1996-2020: Environmental Impacts Associated with Pesticide Use CHANGE. *GM Crops Food.*;13(1):262-289.

Cahill, S. M., Desmarchelier, P., Fattori, V., Bruno, A., Cannavan, A. (2017). Global Perspectives on Antimicrobial Resistance in the Food Chain, *Food Protection Trends*, (37) 5, 353-360.

Chinemerem Nwobodo D, Ugwu MC, Oliseloke Anie C, Al-Ouqaili MTS, Chinedu Ikem J, Victor Chigozie U, Saki M. (2022). Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *J Clin Lab Anal*. 2022 Sep;36(9):e24655.

Cylke C, Si F, Banerjee S. (2022). Effects of antibiotics on bacterial cell morphology and their physiological origins. *Biochem Soc Trans*. 50(5):1269-1279.

Das S, Ray MK, Panday D, Mishra PK (2023) Role of biotechnology in creating sustainable agriculture. *PLOS Sustain Transform* 2(7): e0000069.

Dhawi F. (2023). The Role of Plant Growth-Promoting Microorganisms (PGPMs) and Their Feasibility in Hydroponics and Vertical Farming. *Metabolites*. Feb 9;13(2):247.

Ding, D. et al. (2023). The spread of antibiotic resistance to humans and potential protection strategies, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 254, 1, 114734.

Dong OX, Ronald PC.. (2019). Genetic Engineering for Disease Resistance in Plants: Recent Progress and Future Perspectives. *Plant Physiol*. 180(1):26-38.

Egorov AM, Ulyashova MM, Rubtsova MY. (2018). Bacterial Enzymes and Antibiotic Resistance. *Acta Naturae*. 10(4):33-48.

Gomez. J.E., Kaufmann-Malaga, B. et al. (2017) Ribosomal mutations promote the evolution of antibiotic resistance in a multidrug environment, *eLife* 6:e20420.

Han B, Ma L, Yu Q, Yang J, Su W, Hilal MG, Li X, Zhang S, Li H. (2022). The source, fate and prospect of antibiotic resistance genes in soil: A review. *Front Microbiol*. 23;13:976657.

Jiao, L., Liu, Y., Yu, XY. *et al.* Ribosome biogenesis in disease: new players and therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther* 8, 15 (2023).

Larsson DGJ, Flach CF. (2022). Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol.* 20(5):257-269.

Majumder MAA, Rahman S, Cohall D, Bharatha A, Singh K, Haque M, Gittens-St Hilaire M. (2020). Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist.* 13:4713-4738.

Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. (2018). Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules.* 30;23(4):795.

Menz BD, Charani E, Gordon DL, Leather AJM, Moonesinghe SR, Phillips CJ. (2021). Surgical Antibiotic Prophylaxis in an Era of Antibiotic Resistance: Common Resistant Bacteria and Wider Considerations for Practice. *Infect Drug Resist.* 14:5235-5252.

Miller, S.A.; Ferreira, J.P.; LeJeune, J.T. (2022). Antimicrobial Use and Resistance in Plant Agriculture: A One Health Perspective. *Agriculture* 12, 289.

Munita JM, Arias CA. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-201.

Reygaert, WC. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 4(3):482-501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482.

Saini H, Thakur R, Gill R, Tyagi K, Goswami M. CRISPR/Cas9-gene editing approaches in plant breeding. *GM Crops Food.* 2023 Dec 31;14(1):1-17.

Sharma P, Singh SP, Iqbal HMN, Parra-Saldivar R, Varjani S, Tong YW. (2022). Genetic modifications associated with sustainability aspects for sustainable developments. *Bioengineered.* 13(4):9508-9520.

van Frankenhuyzen, K. (2013). Cross-order and cross-phylum activity of *Bacillus thuringiensis* pesticidal proteins. *J. Invertebr. Pathol.* 114, 76–85.