Plijesni i toksini

Drčelić, Marina

Undergraduate thesis / Završni rad

2011

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:035841

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

PLIJESNI I TOKSINI

MOLDS AND TOXINS

SEMINARSKI RAD

Marina Drčelić

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: Prof. dr. sc. Anđelka Plenković-Moraj

Zagreb, 2011.

Sadržaj

1. UVOD 3

2. TOKSIKOGENE I POTENCIJALNO TOKSIKOGENE PLIJESNI 5

2.1. Rod Aspergillus 5

2.2. Rod Fusarium 7

2.3. Rod Penicillium 8

3. MIKOTOKSINI 9

3.1. Aflatoksini 10

3.2. Ohratoksini 11

3.3. Trihoteceni 12

3.4. Zearalenoni 14

3.5. Citrinini 15

3.6. Ergotamini 16

3.7. Fumonizini 17

3.8. Patulini 17

4. LITERATURA 22

5. SAŽETAK 26

6. SUMMARY 26

1. UVOD

Plijesni su mikroskopski, filamentozni pripadnici carstva gljiva (Eumycetes) – Micromycetes. Građene su od razgranatih ili nerazgranatih višestaničnih niti – hifa. Forma mreže hifa je micelij. Jednostanične, mikroskopski male gljive, nazivaju se kvascima. S obzirom na čitav niz korisnih djelovanja plijesni i kvasaca koji je dobro poznat u raznim oblicima industrije, a posebice zbog biosinteze antibiotika, općenito se smatralo da su plijesni korisne ili bar neškodljive **(45)**. Mađutim, plijesni su česti patogeni na biljkama i insektima, ali i uzročnici mnogih bolesti u kralježnjaka (**Slika 2.**). Patogene plijesni mogu prouzročiti dvije vrste oboljenja – mikozu i mikotoksikozu. Kada plijesni parazitiraju na domadaru (npr. životinji), tada kažemo da se radi o mikozi; mikotoksikoza je trovanje organizma ili organskih sustava (npr. dišni sustav, probavni sustav, mokraćni sustav, koža, itd.) sekundarnim metabolitima plijesni, tvarima male molekulske težine (< 400) – mikotoksinima **(2).**

Najpoznatiji rodovi, unutar kojih se nalaze potencijalno toksikogene vrste plijesni su: *Aspergillus, Fusarium i Penicillium*. Najčešća biološka i kemijska istraživanja bazirala su se na mikotoksinima: *aflatoksin, ohratoksin, trihotecen, zearalenon* te *citrinin, ergotamin, fumonizin i patulin.*

Mikotoksine se ne može precizno klasificirati. S obzirom na njihovo djelovanje mogu biti podjeljeni na – hepatotoksine, nefrotoksine, imunosupresivne toksine, neurotoksine, citotoksine, fotosenzibilne toksine, estrogeni toksini, respiratorni toksini i čimbenici odbijanja i povraćanja hrane **(45)**. Podjela može biti zasnovana na njihovoj kemijskoj ili biokemijskoj strukturi (npr. laktoni, kumarini ili derivati aminokiselina i sl.). Stanični biolozi svrstavaju ih u generičke grupe – teratogeni, mutageni, kancerogeni i alergeni. No, niti jedna od navedenih klasifikacija nije zadovoljavajuća u potpunosti **(4).**

Bolesti u ljudi izazvane mikotoksikozama stvaraju mnogo zdravstvenih i gospodarskih problema, koje također snosi društvo u cjelini. Sve se to odražava i na međunarodnu trgovinu i na odnose među pojedinim zemljama, od kojih najviše štete imaju one koje su stjecajem okolnosti upućene na monokulturnu proizvodnju (nerazvijene i zemlje u razvoju) uz primitivna tehnološka rješenja. Istodobno, da bi proizvođači tih zemalja mogli prodavati svoje

proizvode u razvijene zemlje koje štite zakonskim propisima o dopuštenim koncentracijama mikotoksina i sirovinama u hrani (**Slika 1**.), nastaju dodatni troškovi, zbog kojih više ne mogu biti konkurentni na svjetskom tržištu **(8)**.

Slika 1. Plijesan *Penicillium sp*. na površini nektarine

Slika 2. Jagode ubrane prije 7 dana: lijevo - zdrave jagode, desno - pljesnive jagode

2. TOKSIKOGENE I POTENCIJALNO TOKSIKOGENE PLIJESNI

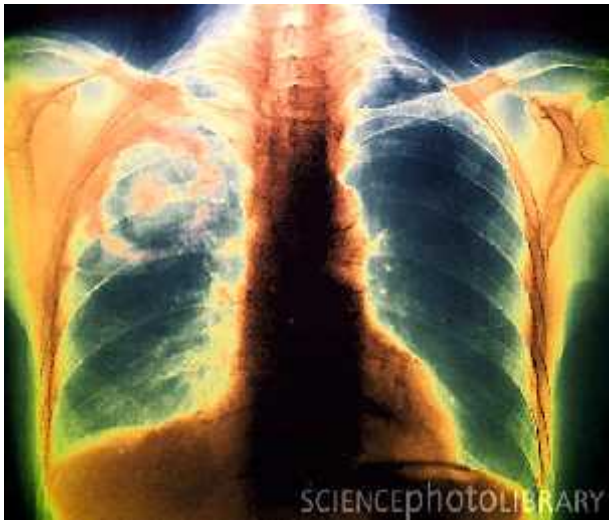
2.1. Rod Aspergillus

John Hughes Bennett (1812. – 1875.) – Engleski fizičar, fiziolog i patolog 1842. godine objavio je znanstveni rad pod naslovom *„On the parasitic vegetable structures found growing in living animals“* u kojem je prvi opisao patogenost plijesni roda *Aspergillus* kao kao uzročnika aspergiloze - oboljenje plućnog tkiva **(e)**.

Pojam *Aspergillus* obuhvaća rod plijesni koje se razmnožavaju nespolnim putem. Morfologija konidifora, jednostavanog ili razgranatog zračng ogranak hifa, koji nosi nespolne spore – konidije, ima ključnu ulogu pri determinaciji i taksonomiji *Aspergillusa* (Slika 3.). Rod *Aspergillus* uobičajen je i široko rasprostranjena skupina izrazitih aeroba. Vrste unutar roda imaju veliku važnost, kako u prirodnim ekosustavima, tako i u industrijsko – ekonomskom pogledu. Karakterizira ih velika biotehnološka iskoristivost (npr. Proizvodnja izvanstaničnih enzima, organskih kiselina itd.).

Slika 3. SEM fotografija; sivo - hife, smeđe - konidiofori izgrađene od lančano vezanih konidija; *Aspergillus fumigatus*

Neke vrste su biljni ili životinjski patogeni. Aspergiloza je naziv bolesti koja zahvaća i životinje i ljude, uzrokovana parazitiranjem plijesni unutar organizma domadara. (**Slika 4**.). Preduvjet za razvitak sistematskog oboljenja u ljudi je oslabljen imunološki sustav. Pri liječenju se koriste antifugalni lijekovi **(5)**.



Slika 4. Desno plućno krilo zahvaćeno plućnom aspergilozoma

Rod broji više od 185 vrsta, od kojih toksikogenih i potencijalno toksikogenih vrsta postoji oko 20, a neke od njih su: *A. flavus, A. nidulans, A. rugulosus, A. clavatus, A. tereus, A. stellatus A. ustus, A. niger, A. tamarii, A fisheri, A. parasiticus, A. oryzae, A. fumigatus, A. versicolor, A. ochraceus* itd **(30, b).**

2.2. Rod Fusarium

Taksonomija vrsta unutar roda *Fusarium* nije u potpunosti ustrojena. Razlog tomu su mnogobrojne vrste i varijeteti, utvrđeni relativno nepreciznim promatranjem morfologije organizma, stoga postoji i nekoliko sistematskih podjela **(27)**. U publikaciji *„Die Fusarien“* H.W. Wollenweber i O. A. Reinking reducirali su broj od 1000 na 184 vrste, unutar kojih su klasificirali 16 grupa, karakteriziranih sličnim biotičkim i abiotičkim čimbenicima, kako bi se donekle riješio problem taksonomije **(27)**.

Fusarium vrste široko su rasprostranjene i vrlo značajne u etiologiji bolesti pšenice i kukuruza **(9)**.Te žitarice su najčešće kontaminirane s plijesnima vrsta *F. graminearum, F. moniliforme* i *F. culmorum* **(9)** (**Slika 5.**).

Slika 5. Lijevo - zdravi klas pšenice, desno - pšenica zaražena s plijesni *F. graminearum*

Mnoge vrste roda *Fusarium* su toksične, a mikotoksini koje produciraju štetni su za životinje i ljude. Često su kancerogeni, uzrokuju keratitis u ljudi koji nose kontaktne leće, infekcije kože, onihomikoze (gljivične infekcije noktiju šake ili stopala) te višestruke infekcije organa unutar domadara. Alimentarna toksična aleukija – ATA je potencijalno smrtonosna bolest sa simptomima kao što su teško krvarenje, nekrotična angina i depresija koštane srži, a izazvana je konzumacijom žitarica napadnutih plijesnima vrste *F. tricinctum* **(27, 30).**

2.3. Rod Penicillium

Jedan od najpoznatijih rodova plijesni, zahvaljujući otkriću iz 1928. godine, kada je Sir Alexander Fleming proučavajući bakteriju Staphylococcus aureus, otkrio kako na nju plijesan *Penicillium notatum* ima antibakterijsko djelovanje. Aktivnu supstancu iz plijesni je nazvao *penicilin* **(a)**. *Penicilin* (β-laktamni) je antibiotik koji se i danas uvelike upotrbljava u medicinske svrhe. Rod *Penicillium* obuhvaća 223 vrste **(f)**.

Značajan je i u prehrambenoj industriji. Sazrijevanje *plavog* i *Roqueforti* sira završava se koncentriranjem i kontroliranjem enzimske aktivnosti plijesni *P. roqueforti* (**Slika 6**.). Ta plijesan koristi se i pri proizvodnji sira *Gorgonzola* **(21**, **12)**.

Slika 6. "Plemenita plijesan" na Roqueforti siru

Nepravilnim skladištenjem prehrambenih proizvoda, dolazi do kontaminacije ovom plijesni. Tako, *P. digitatum* najčešće napada citrusno voće, dok *P. expansum* jabuke. *P. digitatum* proizvodi etilen, ubrzavajući sazrijevanje i truljenje voća i povrća **(c)**.

Neke od mikotoksičnih vrsta su *P. viridicatum, P. commune, P. cyclopium, P. purpurogenum, P. verrucosum, P. citrinum* i djeluju nefrotoksično, hepatotoksično, teratogeno i fetotoksično **(24)**. Vrste *P. citreonigrum* i *P. ochrosalmoneum* uzrokuju Shoshkin-Kakke bolest, odnosno akutni kardijalni beri-beri **(g)**.

3. MIKOTOKSINI

3.1. Aflatoksini

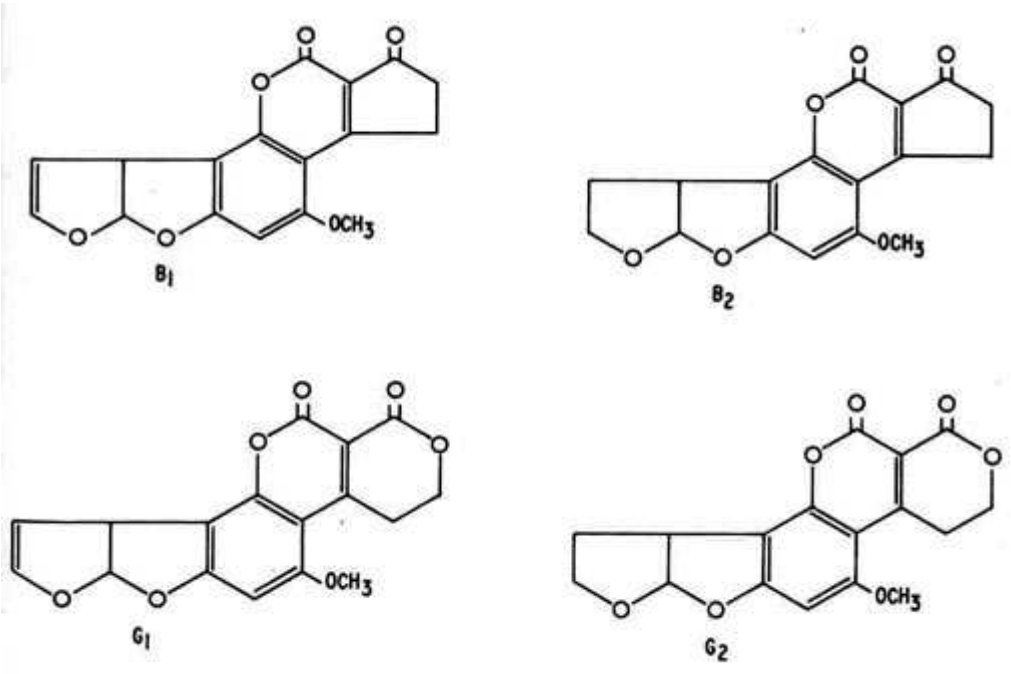
Aflatoksini su istaknuti hepatotoksini i do sad najjači poznati kancerogeni agensi. Četiri glavna *aflatoksina* su B1, B2, G1 i G2 (**Slika 7**.) **(22).** „Internacionalna agencija za istraživanje tumora“ svrstala je *aflatoksin B1* u 1. skupinu kancerogena **(20)**.

Aflatoksine u pravilu produciraju plijesni *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*, dok rjeđe *Aspergillus bombycus*, *Aspergillus achraceoroseus*, *Aspergillus nomius* i *Aspergillus pseudotamari* **(4)**. Uz rod *Aspergillus*, neke vrste roda *Penicillium* također produciraju ovaj toksin. (**Tablica 1**.) Oboljenja uzrokovana kontaminacijom organizma *aflatoksinom* nazivaju se aflatoksikoze. Akutna aflatoksikoza je smrtonosna, dok kronična uzrokuje tumor, oslabljenje imunološkog sustava i produžena patološka stanja u jedinke **(4)**.

Djelovanje na jetru objašnjava se: prodiranjem *aflatoksina* u stanicu i njezinu jezgru, vezivanjem za DNK i inhibicijom polimeraze, zatim smanjenjem sinteze RNK odnosno inhibicije „glasničke“ RNK i triptofan pirolaze. Nakon inhibicije „glasničke“ RNK smanjuje se sinteza proteina. Dulja inhibicija „glasničke“ RNK uzrokuje promjene endoplazmatskog retikuluma **(42)**. *Aflatoksin B1* se s enzimima citosola i mikrosoma transferira u nekoliko vrsta metabolita AFL, AFQ, AFM, AFB2a, AFP1 I AFLH1. Transformacija uslijedi u procesima mikrosomalnog i jezgrinog citokrom P-450 sustava. Proces se odvija u jetri. Dok pri transformaciji *aflatoksina B1* u *aflatoksine* Q1 i *P1* sudjeluje enzim P-450, pri pretvorbi AFB1 u AFM1 enzim P-448. Proces transformacije prate kemijske promjene vezane uz epoksidaciju, demetilaciju i hidroksilaciju **(48).**

Autoradiografijom markiranog [3HAFB1] na majmunima (*Callithrix jacchus*; eng. marmoset) dokazana je lokalizacija vezivanja toksina u jetri i epitelnim stanicama nazalnoolfaktorne i respiratorne sluznice, zatim u sluznicama nazofarinksa, farinksa, larinksa, traheje i ezofagusa. Posebno je zanimljiv nalaz da se nemetabolizirani AFB1 akumulira u pigmentnim tkivima, što pokazuje njegov afinitet prema melaninu. Ta spoznaja upućuje nadalje na moguće tumačenje karcinogenoze pigmentiranih tkiva **(19)**.

Aflatoksin nije dokazan samo u stočnoj hrani već i u najrazličitijim uzorcima ljudske hrane (grah, soja, kikiriki, kava, kruh, jaja, meso, suhomesnati proizvodi, mlijeko, pa čak i u majčinom mlijeku) **(50)**. Dokazan je i u različitoj hrani u Hrvatskoj **(13, 28, 32, 35)**, Bosni i Hercegovini **(16, 17)**, Sloveniji **(22)**, Srbiji **(46)** i Vojvodini **(46)**. Detektira se u krvi i urinu čovjeka, a letalna doza unesenog toksina u organizam je od 10 do 20 mg **(40)**.



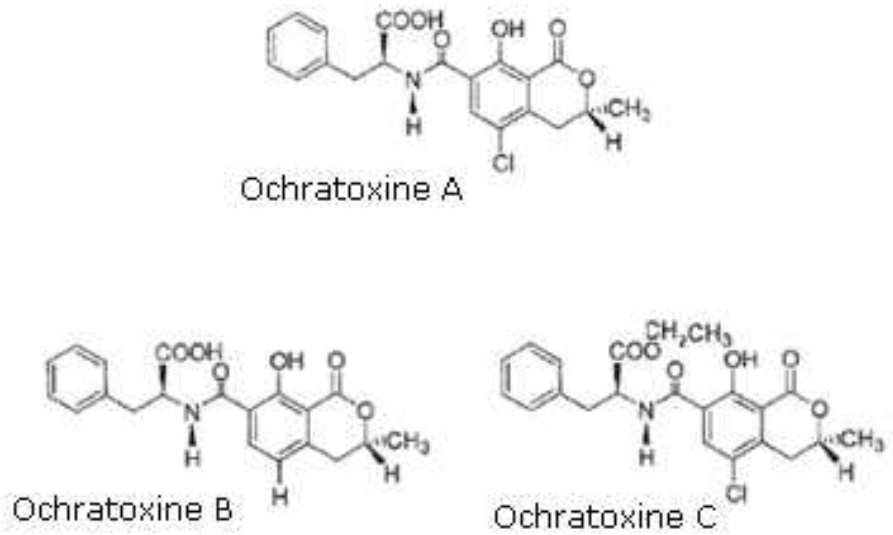
Slika 7. Strukturne formule aflatoksina B1, B2, G1,G2.

3.2. Ohratoksini

Ohratoksini (A, B, C, alfa, beta) su skupina bliskih derivata vezanih za L-betafenilalanin. *Ohratoksin* je izoliran 1965. god. Kada se nije mogla utvrditi međusobna ovisnost između tog metabolita i plijesni vrste *A. ochraceus* s nekim boletima životinja. *Ohratoksin A*, koji se najčešće nalazi u prirodi, proizvod je niza aspergila iz skupine Ohraceus (*A. sulphurens, A. sclerotiorum, A. alliaceus, A. melleus, A. ochraceus, A. ostianus, A. petrakii*) i više vrsta penicilija (*P. viridicatum, P. frequentanas, P. commune, P. cyclopium, P. purpurogenum*) (**Tablica 1**.)**(1, 25)**.

Ohratoksin A je nefrotoksičan, ali u većim količinama i hepatotoksičan. Osim toga, dokazana je i njegova imunosupresija u peradi. U pokusnih životinja je embriotoksičan i teratogen. Sumnjivo je njegovo tumorogeno djelovanje u tumora bubrežne okapice u ljudi s područja endemske nefropatije (balkanska endemska nefropatija) **(26)**. Smatra se da je primarno djelovanje *ohratoksina* izraženo povećanjem peroksidaze lipida mikorizama jetre i bubrega **(41)**.

Ovaj toksin se resorbira iz probavnog trakta; najveći dio se resorbira iz jejuma. *Ohratoksin* se u krvi veže za albumine da bi se putem krvi raspodijelio u tkiva, najviše u bubrege, jetru i žuč. Smatra se da je hepatobilijarni put ekskrecije *ohratoksina* glavni put uklanjanja iz organizma, iako se jedan dio odstranjuje bubrezima i manje mlijekom **(15)**. Oboljenja uzrokovana kontaminacijom organizma *ohratoksinom* nazivaju se ohratoksikoze **(3)**. *Ohratoksin A* je pronađen na pšenici, zrnima kave, zobi, raži, a najčešće na ječmu. Sumnja se da je *ohratoksin* potencijalno prisutan u nekim sortama vina, rađenih od grožđa kontaminiranog s plijesni *Aspergillus carbonarius* **(40)**.



Slika 8 Ohratoksin A, B i C

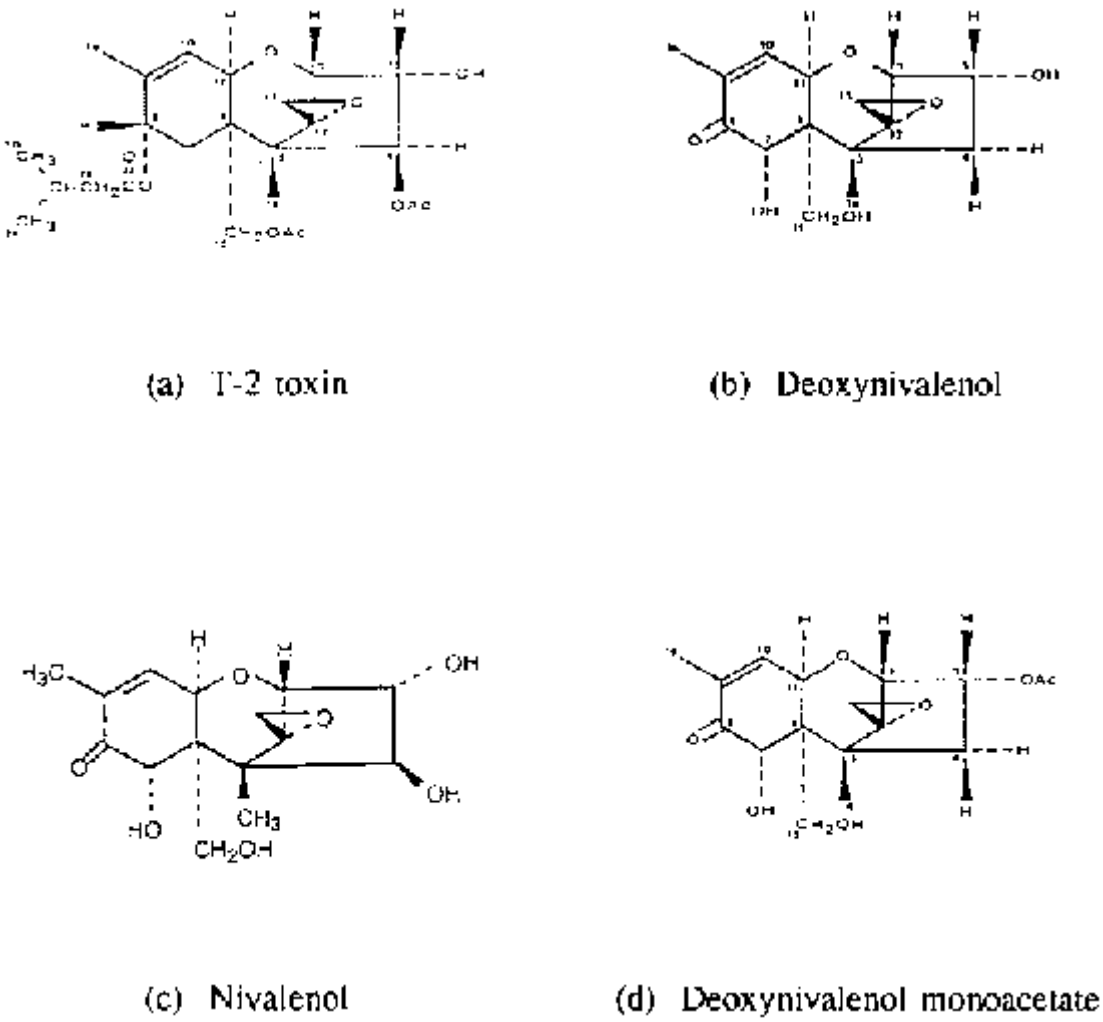
3.3. Trihoteceni

Trihoteceni su složena skupina toksina koje najvećim dijelom proizvode plijesni roda *Fusarium, Stachybotrys atra, Cephalosporium, Dendrodochium toxicum, Myrothecium* i *Trichoderma vrsta*. Poteškoće u prepoznavanju i dijagnostici trovanja tom skupinom toksina postoje zbog velikog broja toksina i relativno složenih metoda za njihovu identifikaciju. Nadalje i u tome što je njihova toksičnost različita; ista plijesan može tvoriti više vrsta *trihotecena*, pa se u hrani za ljude i životinje istodobno može nalaziti više njih, često sličnog, ali ne i istog djelovanja. Zbog toga su klinička slika ili odgovor organizma na djelovanje

trihotecena različiti i ovisni o vrsti toksina, zatim je li sam ili u kombinaciji s drugim toksinima u supstartu, a dakako, i o količini njihovih pojedinih derivata koji najčešće djeluju aditivno ili sinergički **(6)**. Po kemijskoj strukturi dijele se u skupine A, B, C i D (**Slika 9.**).

Trihoteceni podliježu u organizmu kemijskoj transformaciji u manje toksične oblike *trihotecena* **(23)**. Oni uzrokuju stanična oštećenja i to najčešće onih stanica koje se aktivno dijele (u timusu, limfnim žlijezdama, testisu, crijevima, slezeni) **(48)**.

Značajke kliničke slike prilikom trovanja *trihotecenima* mogu se odraziti na nekoliko načina, ovisno o samom toksinu (njegovoj toksičnosti i količini u supstratu koje je životinja uzela), pojedinačnim ili skupnim simptomima: odbijanjem hrane, povraćanjem, tahikardijom, krvavim proljevom, edemima, nekrozom kože i sluznice u kontaktu s njima, destrukcijom hematopoetskog tkiva, leukocita i trombocita, leukopenija (aleukija, trombocitopenija, pomanjkanje retrakcije koaguluma krvi) i živčanim poremećajima (meningealna krvarenja) **(10, 11)**. Ovi simptomi ukazuju na trihotecenotoksikozu. Najmanje toksičan smatra se DON – deoksinivalenol, a najtoksičniji *T-2 toksin* i DAS, pa se tako i tretiraju kao *trihotecene* važne u patologiji životinja **(3, 14, 18, 36).** Neke od vrsta roda *Fusarium* koje produciraju *trihotecene* su: *F. tricinctum, F. solani, F. scirpi, F. avenaceum, F. poae, F. roseum gibbosum, F. nivale* te druge vrste kao *Stachybotrys alternanus, Dendrodochium toxicum, Trichothecium roseum* (**Tablica 1**.) **(30)**. U našoj zemlji kemijski je dokazan nalaz *trihotecena* u hrani, žitaricama i sušenim mesnim proizvodima, bilo kao „skin irritating factors“ **(32, 34, 37,39)**. bilo kao *T-2, DON, NIV, DAS toksini*, bilo klinički, s obzirom na simptomatologiju u tijeku trovanja ljudi ili životinja **(31)**.



Slika 9 Trihoteceni

3.4. Zearalenoni

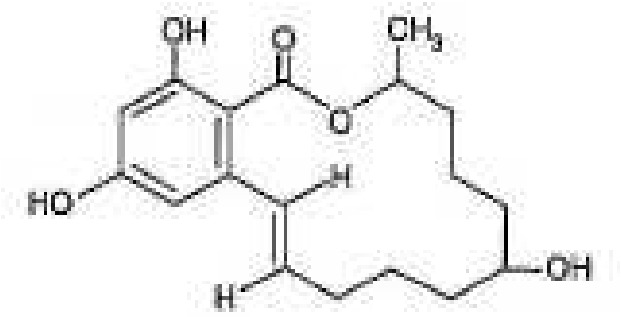
Najčešći supstrat u kojem se nalazi *zearalenon* je kukuruz kontaminiran s plijesnima vrsta *Fusarium graminearum, F. moniliforme, F. culmorum* (**Tablica 1.**). Osim u kukuruzu *zearalenon* je s DON-om i NIV-om utvrđen i u drugim žitaricama i grahu, ali i u sijenu **(33)**.

Zearalenon u početku smanjuje razinu gonadotropina, a zatim luteinizirajućeg hormona, pa je prema načinu djelovanja sličan estradiolu. Svoju aktivnost obavlja vezivajući se najprije s receptorom u citosolu (koji je bjelančevina), a zatim se putem kompleksa receptora hormonske prirode, premješta u jezgre. *Zearalenon* povećava permeabilnost uterusa za uridinsku kiselinu i aminokiseline, a nakon toga povećava se sinteza proteina i nukleinskih

kiselina. Utvrđeno je da *zearalenon* u citoplazmi posjeduje estrogene receptore. U uterusu tretiranih životinja inducira se specifični protein, stoga se povećava nuklearna polimeraza I i II i sinteza proteina. Općenito je aktivnost *zearalenona* posredovana estrogenim receptorima u konačnom ciljnom tkivu, kao i kod estradiola. Uterus ženke štakora vrlo je osjetljiv na *zearalnon*, pa je samo iskorišten kao biološki pokus za njegovo dokazivanje. U štakora *zearalenon* prolazi kroz krvnu barijeru mozga i veže se za estrogene receptore hipotalamusa i hipofize **(49).**

Koncentracija *zearalenona* smanjuje se u jetri i različita je lokalizacije njegove redukcije od jedne vrste životinja do druge **(29)**. Zearalenonotoksikoza kao kronično trovanje *zearalenonom* ostavlja trajne posljedice na reproduktivnim organima kao degenerativne promjene testisa i atrofije jajnika, sterilitet, pobačaje i smanje broj potomstva **(30)**.

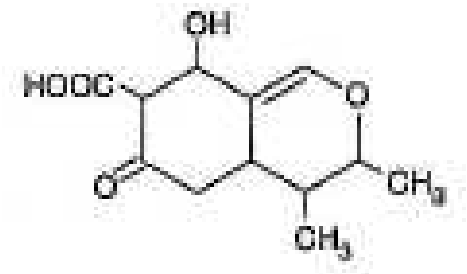
Ako je *zearalenon* nazočan u hrani kojom se hrane životinje, treba ga očekivati i u mesu i proizvodima životinja koje su jele zatrovanu hranu (**Slika 10**)**(43)**.



Slika 10. Zearalenon

3.5. Citrinini

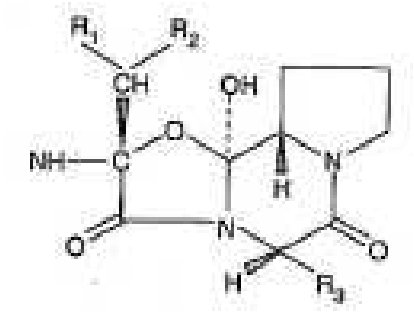
Trovanje toksinom *citrinin* naziva se citrinotoksikoza (**Slika 11.**). U akutnoj fazi trovanje izaziva vazodilataiju, bronhokonstrikciju i pojačanu mišićnu napetost. Kod superkroničnih i kroničnih intoksikacija zapažaju se različiti stupnjevi hidropične degeneracije i nekroza epitelnih stanica u proksimalnim tubulima bubrega, uz sivožutu diskoloraciju bubrega često su prisutne supkapsularne ciste, te dilatacija kortikalnih tubula. *Citrinin* je nefrotoksin kojeg produciraju toksični spojevi *Penicillium citrinum* i neke druge vrste penicilija i aspergila (**Tablica 1.**) **(24)**.



Slika 11. Citrinin

3.6. Ergotamini

Ergotamin i *ergotoksin* djeluju na glatke mišiće, sužuju zjenicu, djeluju i ubrajaju se u simpatokolitične tvari. Vrsta *Claviceps* uzrokuje trovanje *ergotaminom* – ergotizam. U akutnom obliku obilježavaju ga gastrointestinalni poremećaji, a zatim depresija i egscitacija sa znakovima ataksije i kovulzije. Kronična trovanja očituju se inapetencijom, povraćanjem, pobačajem i analgacijom. Alkaloidi sužuju lumen krvnih žila (vazokonstrakcija) i time izazivaju smetnje u hranidbi tkiva, koje se očituje cjanozom i na kraju gangrenom, a paraliziraju i motorne živce inervirane simpatičkim vlaknima. Gangrenozni oblik zahvaća sve udaljene dijelove tijela **(24)**.



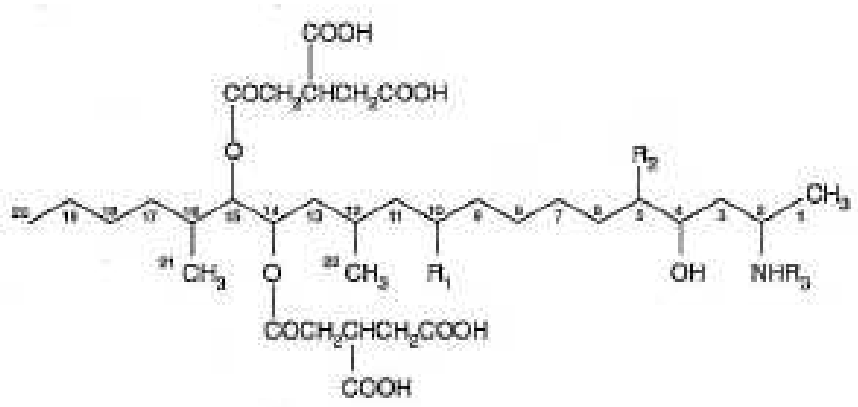
Slika 12. Ergotamin

Među gljivicama koje parazitiraju na biljkama i izazivaju trovanje ljudi i životinja odavna su poznate vrste žiška (ražova gljivica), *Claviceps purpurea, C. paspali, C. fusiformis* **(30)**. Alkaloidi ergota izolirani su još i iz vrsta plijesni *Aspergillus fumigatus, A. clavatus, A. nidulans, Rhizopus nigricans, Penicillium chermesinum, P. concavorugulosum, P. sozoviae* (**Tablica 1.**)**(30)**.

3.7. Fumonizini

ELEM (equine leucoencephalomalacia) je specifična živčana bolest, izazvana *fumonozinom B1* i *B2.* male količine toksina izazivaju encefalomolaciju u kopitara, a veće i nekrozu jetre, pa su simptomi u početku izraženi kao somnolencije i pomućena svijest. Depresivna stanja prelaze u ekscitaciju – besciljno lutanje, pritiskanje glavom u zid, zapadanje u toničko-kloničke grčeve i ugibanje **(30)**.

Fumonizini su po građi slični sfingozinu, a on je kostur sfingolipida, koji imaju važne funkcije vezane za integritet membrane. Pretpostavlja se da bi zbog sličnosti sa sfingozinom *fumozin B1* mogao interferirati s biosintezom sfingolipida ili metabolizmom sfingozina (**Slika 13**)**(30)**.



Slika 13. Fumonizin

Etiološka povezanost bolesti s pljesnivim kukuruzom rano je dokazana pokusosnim hranjenjem konja uzorcima kukuruza koji su već prije izazvali spontana trovanja **(44)**. Tek se 1971. uspjelo dokazati da je u svim slučajevima trovanje bilo u vezi s hranom kontaminiranom plijesni vrste *Fusarium moniliforme* (**Tablica 1.**) **(49).**

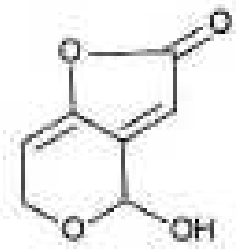
U Hrvatskoj je *F. moniliforme* izoliran iz kukuruza, pa se ne može a priori odbiti mogućnost stvaranja *fumonizina* u kukuruzu **(38)**.

3.8. Patulini

Patulin je toksični metabolit različitih vrsta *Aspergillus i Penicillium*. Najčešći proizvođač *patulina* su vrste penicilija (*P. urticacae, P. expansum, P. cyclopium, P.*

granulosum, P. claviforme, P. melinii, P. Novae Zealandiae, P. lapidosum, P. terreus, ali i *Byssochlamys nivea* te A. *clavatus*) (**Tablica 1.**).

Patulin inhibira aerobno disanje, utječe na permeabilnost staničn membrane, smanjuje aktivnost adenozin trifosfataze, inhibira acetilkolinesterazu u NaKATP-azu u mozgu. Cijepanje DNA niza u Hela-stanicama dovodi do aberacije kromosoma (**Slika 14**.) **(7)**.



Slika 14. Patulin

Patulin se često nalazi na voću (jabuke) u koje penetrira oko 1 cm od mjesta infekcije i u sokovima u kojima količine dosežu do 1000 mg/L, ali ga spontano razgrađuju mikroorgnizmi (kvasnice). Predloženo je da se uvedu kontrole na *patulin* i da se on ne smije nalaziti u namirnicama ili hrani za ljude i životinje. Taj toksin još je uvijek jedan od mikotoksina čija moguća uloga u bolestima nije istražena, nesigurna je i nedokazna. U literaturi se povremeno susreću izvještaji o bolestima životinja izazvanim hranom onečišćenom nekim od proizvođača *patulina* **(47)**.

Tablica 1. Poznatiji mikotoksini i plijesni koje ih tvore

Mikotoksini	Vrste plijesni-proizvođači
aflatoksin	*Aspergillus flavus* *A. parasiticus* *A. oryzae*
altenuen, alternariol	*Alternaria alternata*
altertoksin	*A. tenuis*
aspertoksin	*Aspergillus flavus*
asteltoksin	*A. stellatus*
austidiol, autocistin	*A. ustus*
averantin, averufin	*A. flavus*
aurasperon	*A. fumigatus*
ciklopijazonična kiselina	*Penicillium cyclopium* *P. griseofulvum* *A. flavus, A. oryzae* *A. tamarii, A. versicolor*
citokalazin	*A. clavatus*
citrinin	*Penicillium aurantiogriseum* *P. citrinum* *P. viridicatum* *P. aegyptacum*
citreoviridin	*P. citreoviride,* *P. ochrosalmoneum*
diploidin, diploidol	*Diplodia zeae*
ergot alkaloidi	*Claviceps purpurea*
fomopsin	*Phomopsis leptostromiformis*
fumigaklavin	*Aspergillus fumigatus*
fumikvinazalin	*A. fumigatus*
fumitremorgen	*A. fumigatus, A. fisheri*
fumonizin B_1-B_2	*Fusarium moniliforme*
fuzarin C	*F. culmorum, F. sambucinum* *F. oxysporum, F. tricinctum* *F. crookwellense*
fuzarenon X	*F. crookwelense*
fuzarokromanon	*F. equisetti*

Tablica 2. Poznatiji mikotoksini i plijesni koje ih tvore

Mikotoksini	Vrste plijesni-proizvođači
gliotoksin	*A. fumigatus*
kojična kiselina	*A. flavus*
kulvularin	*Penicillium sp.*
moniliformin	*F. moniliforme, F. oxysporum* *F. proliferatum* *F. tricinctum, F. nygamai* *F. reticulatum, F. acuminatum*
norsoloničnа kiselina	*Aspergillus parasiticus*
ohratoksini	*Aspergillus ochraceus* *Penicillium variable* *P. nordicum, P. viridicatum* *P. verrucosum*
penicilinska kiselina	*P. roqueforti* *P. aurantiogriseum* *P. cyclopium, P. viridicatum* *A. ochraceus*
rubratoksin	*Penicillium rubrum* *P. purpurogenum*
rugulosin	*P. rugulosum*
rubrosulfin	*P. viridicatum*
sekalonska kiselina	*P. oxalicum*
stemfiltoksin	*Alternaria alternata*
sterigmatocistin	*Aspergillus parasiticus* *P. luteum, A. nidulans* *A. rugulosus, A. versicolor* *Bipolaris sp.*
patulin	*Penicillium urticae* *P. expansum* *Aspergillus clavatus*
tenuazonska kiselina	*Alternaria alternata, A. tenuis*
tremorgeni toksini	
penitrem-tremortin	*Penicillium cyclopium, P. pallitans*
aflatrem	*P. crustosum, P. granulosum* *P. verrucosum, P. canescens* *P. clavigerum, P. janthinellum* *Aspergillus flavus*
jantitrem	*Penicillium janthinellum*

Tablica 3. Poznatiji mikotoksini i plijesni koje ih tvore

Mikotoksini	Vrste plijesni-proizvođači
lolitrem	*Acremonium sp.*
paksilin	*Penicillium paxilli*
paspalin, paspalicin,	*Claviceps paspali*
paspalitrem	
peritrem	*Aspergillus terens*
verukozidin	*Penicillium verucosum var. cyclopium*
verukulogen	*P. verruculosum, A. caespitosus*
fumitremorgen	*P. paraherquei, P. janthinellum* *P. piscarium, Aspergillus fumigatus*
triptokvalin A i B	*A. clavatus, A. fumigatus*
trihoteceni	
deoksinivalenol, T-2	*Fusarium tricinctum, F. roseum*
trihodermol, roridin,	*F. scirpii, F. nivale, F. episphaeria*
trihodermin, dihidrotecen,	*F. equiseti, F. oxysporum*
verukarol, cipentriol,	*F. culmorum, Trichoderma viride*
monoacetilsolaniol, HT-2,	*Trichothecium roseum*
T-2, nivalenol, fuzarenon X,	*Myrothecium verrucaria*
trihotecin, krotocin,	*Verticinomonosporium diffractum*
verukarin, satratoksin,	*Stachybotrys atra*
vertsporin, vortmanin	
viomelein, vioksantin	*Penicillium cyclopium, P. viridicatum*
ksantomegnin	*P. cyclopium, P. viridicatum* *Aspergillus sulphureus, A. melleus* *Trichophyton megnini, T. violaceum*
zearalenon, zearalenol	*Fusarium graminearum, F. culmorum* *F. tricinctum, F. crookwellense*

4. LITERATURA

1. Abarca, M. L., M. R. Bragulat, G. Sastella, and F. J. Cabanes: Ochtatoxin A production by strains of *Aspergillus niger var. niger*. App. Environ. Microbal. 60:25650-2652, 1994.

2. Abramson, D., E. Usleber, and E. Maribauer: Immunochemical method for citinin. P. 195-204. *In* M. W. Trucksess and A. F. Pohland (ed.), Mycotoxin protocols. Human Press, Totowa, N.J., 2001.

3. Andersen, P. H. W., G. A. H. wells, R. Jackman, M. R. A. Morgan: Ochratoxicosis and ochratoxin A residues in adult pig kidneys- a pilot survey. Proc. V Meeting on Mycotoxins in animal and human health (Eds. Moss, M.O., Frank, M.) Guilford Unive. Surrey, 23-29, 1985

4. Bennett, J. W., M. Klich: Mycotoxins. Revew., P. 3, 2003

5. Bennett, J. W.: An Overview of Genus Aspergillus , Abs., 2010

6. Bubien, J. K., G. Lundeen, C. Templeton, W. T. Jr. Woods: Effect on circulatory system, U: Trichotecene mycotoxicosis: Patho-physiologic effects. Vol. II (Ed. Beasly, V. R.) CRC, 91-109, 1990

7. Choudhary D. N., G. R. Sahay, J. N. Singh: Effect of some mycotoxins on reproduction in pregnant albino rats. J. of Food Sc. and Techn. (Mysore), 29, 264-265, 1992

8. Council For: Agricultural Science and Technology (CAST): Mycotoxins: Economics and Health risks, Report 116, 1989.

9. Ćosić J., K. Vrandečić, B. Svitlica: Fusarium vrste izolirane s pšenice i kukuruza u istočnoj Hrvatskoj. Abs. 2003

10. Gentry, P.A., M. L. Cooper: Effect of intravenous application of T-2 toxin on the coagulation of blood in sheep. Am. J. Vet. Res. 44, 741-746, 1983

11. Gentry, P.A., M. L. Ross, P. K.C. Chan: Effect of T-2 toxin on the haematological and the parameters of serum enzymes in cattal. Vet. Hum. Toxicol. 26, 24-28, 1984

12. Gobbeti M., R. Burzigotti, E. Smachchi, A. Corsetti, M. De Angelis: Microbiology and Biochemistry of Gorgonzola cheese during ripening. Abs. 1998

13. Halt, M., M. Šutić: Zastupljenost gljiva koje proizvode aflatoksin na žitaricama i nekim njihovim prerađevinama slavonsko-baranjskog područja. ANUBiH LX/10, 47-54, 1982

14. Harvey, R. B., L. F. Kubena, W.E. Huff, D. E. Currier, T. D. phillips: Effects of aflatoxin, deoxynivalenol and their combinations in the diets of growing pigs. Am. J. Vet. Res. 50, 602-607, 1989

15. Havery, R. B., M. H. Elissalde, L. F. Kubena, E. A. Weaver, D. E. Corrier, B. A. Clement: Immunotoxicity of ochratoxin A to growing gilts. American J. of Vet. Res. 53, 1966-1970, 1992

16. Hlubna, D., L. Ožegović: Rezultati istraživanja mikotoksina (aflatoksina zearalenona i ohratoksina A) u Bosni i Hercegovini. ANUBiH LX/10 65-70, 1986

17. Hlubna, D.: Istraživanje aflatoksina na žitaricama i grahu na području endemske nefropatije u Semberiji ANUBiH LX/10, 81-86, 1982

18. Hoerr, F. J., W. W. Carlton, B.Yagen: Toxicity of T-2 toxin and diacetoxyscirpenol in combination in boiler chicken Fd. Cosmet. Tox. 19, 185-188, 1981

19. Huff, W. E., J. A. Doerr, P.B. Hamilton: Decreased fragility of bones in aflatoxicosis and ochratoxicosis. Poultry Sci. 56, 1724, 1977

20. International Agency for Reseaech on Cancer: The evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. IARC Monograph Supplement 4. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 1982

21. Kirsella J. E., D. H. Hwang, B. Dwivedi: Enzymes of Penicillium roqueforti involved in the biosynthesis of cheese flavor. Abs., 2009

22. Klemenc, N., J. Žust, A. Vengušt, P. Vospernik: Etiologija mikotoksikoza kod domaćih životinja u Sloveniji. ANUBiH LXXX/12 43-50, 1986

23. Kobayashi, J., T. Horikoshi, J. C. Ryu, F. Tashiro, K. Ishii, Y. Ueno: The cytochrome P-450-dependent hydroxylation of T-2 toxin in various animal species. Food Chem. Toxic. 25, 539-544, 1987

24. Krogh , P., E. Hasselager: Study of Fungal Nephrotoxicity, Royal Vet. Agric. Coll. Copenhagen, Yearbook, 198-214, 1969

25. Kuiper-Goodman, T., P. M. Scoot: Risk assesment of mycotoxin ochratoxin A. Biomed. and Envirom. Se. 3, 179-248, 1989

26. Manolova, Y., G. Manolov, L. Parvanova, T. Petekova-Bocharova, M. Castegnaro, I. N. Chernozemsky: iduction of characteristic chromosomal aberrations, particulary X-trisomy, in cultured human lymphocytes treated by ochratoxin A, a mycotoxin implicated in Balkan endemic nephropathy. Mutation Res. 231, 143-149, 1990

27. Nelson P. E., M. C. Dignani, E. J. Anaissie: Taxonomy, biology and clinical aspect of Fusarium species. Abs., P. 479-504. 1994

28. Nemanić, A., V. Brlek, D. ramljak, D. Matešić: Nalazi mikotoksina u krmivima i krmnim smjesam za ishranu peradi. ANUBiH LXXX/12, 51-58, 1986

29. Olsen, M., K. H. Kiesling: Differences in speciesin ability of reduction zaeralenone in subcellular liver fractions in female animals. Acta. Pharmac. Tox. 52, 287-291, 1983

30. Ožegović L., S. Pepeljnjak: Mikotoksikoze. Školska knjiga, Zagreb, P. 13., 113-118, 154, 180, 190-191, 222., 1995

31. Ožegović, L., D. Hlubna: Mikotoksini u ishrani svinja. Zbornik radova. Vet. Institut, IV, V, VI, 1, 33-48, Novi Sad, 1979-1981

32. Pepeljnjak, S., I. Balzer: Pregled mikoloških i mikotoksikoloških istraživanja sa nefropatičnog i anefropatičnog područja Hrvatske. ANUBiH LX/10, 75-80, 1982

33. Pepeljnjak, S., Y Ueno, T. tanka: Mycological situation and occurence of fusariotoxins in cereals from endemic nephtophaty region in Croatia. Microb. Alim. Nutr. 10, 191-197, 1992

34. Pepeljnjak, S., Y. Uneo, T. Tanaka: Mycological situation and occurance of fusario-toxins in cereals from endemic nephrophaty region in Croatia. Microb.-Alim.-Nutr. 10, 191-197, 1992

35. Pepeljnjak, S., Z. Cventić: Mikološka i mikotoksikološka kontaminacija žitarica na području SR Hrvatske. AUBiH LXXX/12, 29-42, 1986

36. Pepeljnjak, S., Z. Cvetnić: Mikološka i mikotoksikološka kontaminacija žitarica na širem anefropatičnom prostoru SR Hrvatske. ANUBiH LXXX/12, Sarajevo, 29-41, 1986

37. Pepeljnjak, S.: Trichotecene problems in Yugoslavia. U: Trichotecens:chemical, biological and toxicological aspects (Ed. Ueno, Y.) Kodanasha LTD, Tokyo, Elsevier, Amsterdam Oxsford, New York, Tokyo, 265-272, 1983

38. Pepeljnjak, S.: Učestalost i održivost T-2 toksina u prirodnim uvjetima. ANUBiH 1447-54, 1989

39. Pepeljnjak, S: Učestalost i održivost T-2 toksina u prirodnim uvjetima. ANUBiH LXXXIX 14, 47-54, 1989

40. Pitt, J.I.: Toxigenic fungi: which are important? Med. Mycol. 38(Suppl. 1):17-22. [Medline], 2000

41. Rahimtula, A. D., j. C. Bereziat, V. Bussachini-Griot, H. Barasch.: Lipidi peroxydation as possible cause of ochratoxin A toxicity. Biochem. Pharmacol. 37, 4469-4477, 1988

42. Ruff, M. D., R.D. Wyatt: Influence of dietery aflatoxin in severity E. acervulina infection in broiler chicken. Avian Dis. 22, 471-480, 1980

43. Sawinski, J., A. Halasz, A. Vanyi, N. Borbiro, G. Macsai: Serthesus mikotoxin tartalmanak vizsgalata. Elelmmezesi Ipar. 43, 298-299, 1989

44. Scott, P. M., H. K. Abbas, C. J. Mirocha, G. A. Lawrence, D. Weber: Formation of moniliformin by Fus. Sporotrichoides and Fus. Culmorum. Appl. Env. Microbiol. 53, 196-197

45. Scott, P. M.: Detection of Mycotoxins in food, Development in food Microbiology, 4, 47-76, Elsevier Applied Sci., 1988

46. Šutić, M., D. Pantović, B. Kordić, S. Matić, O. Ljušević: Aflatoksini u hrani i hranivima. ANUBiH LX/10, 63-74, 1982

47. Taniwaki, M. H., C. J. M. Hoender Boom, A. De A. Vitali, M. N. U. Eiroa: Migration of patulin in apples. J. of Food Protect.55, 902-904, 1992

48. Ueno, Y.: Mode of action of trichotecens. Pur Appl. Chem. 49, 1737-1745, 1977 Ueno, Y.: the toxicity of mycotoxins. CRC Critical Reviews in Toxicology, 14, 99-113, 1988

49. Wilson, B. J., R. R. Maronpot: Causative fungus of leucoencephalomalacia in equine animals. Vet. Rec. 88, 484-486, 1971

50. Zarba, A., C. P. Wild, A. J. Hall, R. Montesano, G. J. Kudson, J. B. Groopman: Aflatoxin M1 in human breast milk from the Gambia, West Africa, quantified by combined monoclonal antibody immunoaffinity chromatoraphy and HPLC. Carcinogenesis, 13, 891-894, 1992

a) http://inventors.about.com/od7pstartinventions/a/Penicillin.htm

b) http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Aspergillus

c) http://mikrobewiki.kenyon.edu/index.php/Penicillium

d) http://sciencephoto.com

e) http://www.aspergillus.org.uk/updates/newsletterJuly2008.html

f) http://www.esf.edu/ecentereis/airqualiti.htm

g) http://www.fao.org/docrep/x5036E08.htm

h) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC358338/

5. SAŽETAK

Odavno je poznato štetno djelovanje gljivica. One mogu izravno utjecati na organizam ljudi i životinja kao paraziti, izazivajući bolesti poznate pod imenom mikoze. Međutim, neke vrste plijesni djeluju u određenim uvjetima štetno na čovjeka i životinje toksinima koji tvore u procesima svog metabolizma. Takve toksične supstanicije nazvane su mikotoksini, a bolesti izazvane njima mikotoksikoze. Mikotoksikoze su, dakle alimentarna trovanja ljudi i životinja toksičnim proizvodima plijesni – mikotoksinima.

Većina plijesni koje uzrokuju kvarenje uglavnom su aerobi. Plijesni iz roda *Aspergillus, Fusarium i Penicillium* produciraju mikotoksine (*aflatoksin, ohratoksin, trihotecen, zearalenon* te *citrinin, ergotamin, fumonizin i patulin)* koji se često dovode u vezu kao uzročnici mnogih kroničnih bolesti (karcinom jetre, uterusa i jednjaka, razne ataksije i tremorgeni, alergije i astme). Rasprostranjenost plijesni je vrlo široka (prehrambeni proizvodi – meso, voće, povrće, žitarice, kruh; ali i u zraku), stoga predstavlja kako zdravstvene, tako i gospodarske probleme.

Na temelju istraživanja mikotoksina, vlade mnogih razvijenih zemalja reduciraju ili potpuno zabranjuju uzgoj, uvoz i produkciju kontaminiranih produkata, u svrhu očuvanja zdravlja i kvalitete života ljudi i životinja.

6. SUMMARY

Harmful effects of fungi have been known for a long time. They can directly affect the health of humans and animals as parasites, causing disease known as mycosis. However, some types of mold in certain conditions are harmful to human and animal by forming toxins as the product of their metabolism. Such toxic substances are called mycotoxins, and disease caused by them is called mycotoxicosis. Mycotoxicosises are therefore alimentary poisoning products of toxic mold – mycotoxins, for humans and animals.

Most of the molds that cause spoilage are generally aerobes. Molds of the genus *Aspergillus, Fusarium* and *Penicillium* produce mycotoxins (*aflatoxin, ochratoxin, trichothecenes, zearalenone* and *citrinin, ergotamine, fumonisin* and *patulin*), which have been connecting to the cause of many chronic diseases (cancer of the liver, uterus and esophagus, various ataxia and tremorgenic, allergies and asthma).

The distribution of mold is very wide (food products - meat, fruits, vegetables, cereals, bread, and also in the air), which are huge health and economic problems. Based on studies of mycotoxins, the governments of many developed countries reduce or completely prohibit the cultivation, importation and production of contaminated products in order to save the health and quality of life of people and animals.