

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/um:nbn:hr:217:035841>

Rights / Prava: [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI CI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK**

PLIJESNI I TOKSINI

MOLDS AND TOXINS

SEMINARSKI RAD

Marina Dr eli
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: Prof. dr. sc. An elka Plenkovi -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 višestanih nih niti – hifa. Forma mreže hifa je micelij. Jednostani su, mikroskopski male gljive, nazivaju se kvascima. S obzirom na širok niz korisnih djelovanja plijesni i kvasaca koji je dobro poznat u raznim oblicima industrije, a posebice zbog biosinteze antibiotika, općenito se smatraju da su plijesni korisne ili barem neškodljive (45). Međutim, plijesni su i esti patogeni na biljkama i insektima, ali i uzrokuju mnoge bolesti u kralježnjaka (Slika 2.). Patogene plijesni mogu prouzročiti dvije vrste oboljenja – mikozu i mikotoksikozu. Kada plijesni parazitiraju na domaćaru (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*. Najveća 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, respiratori toksini i imbenici odbijanja i povraćanja hrane (45). Podjela može biti zasnovana na njihovoj kemijskoj ili biokemijskoj strukturi (npr. laktoni, kumarini ili derivati aminokiselina i sl.). Staninu biolozi svrstavaju ih u generice 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 takođe snosi društvo u cjelini. Sve se to odražava i na međunarodnu trgovinu i na odnose medju pojedinim zemljama, od kojih najviše štete imaju one koje su stjecajem okolnosti upravljene na monokulturnu proizvodnju (nerazvijene i zemlje u razvoju) uz primitivna tehnološka rješenja. Istodobno, da bi proizvoda i 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 PLIJESENIMA

2.1. Rod Aspergillus

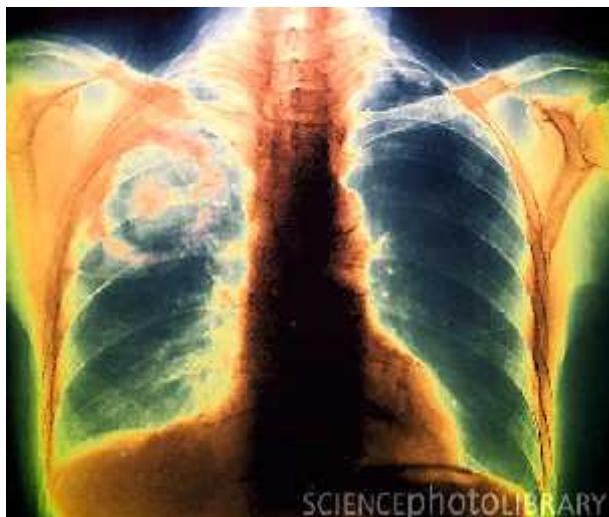
John Hughes Bennett (1812. – 1875.) – Engleski fizičar, fiziolog i patolog 1842. godine objavio je znanstveni rad pod naslovom „*On the parasitic vegetable structures found growing in living animals*“ u kojem je prvi opisao patogenost pljesni roda *Aspergillus* kao uzročnika aspergiloze - oboljenje plućnog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

Pojam *Aspergillus* obuhvaća rod pljesni koje se razmnožavaju nespolnim putem. Morfologija konidifora, jednostavanog ili razgranatog zračnog ograna 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 izvanstanih 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 pljesni unutar organizma domaćara. (**Slika 4.**). Preduvjet za razvitak sistematskog oboljenja u ljudi je oslabljen imunološki sustav. Pri tome se koriste antifugalni lijekovi (**5**).



Slika 4. Desno plućno krilo zahvaćeno plućnom aspergilosom

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 slijednim biotima: abioti, imbenicima, 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 toksi ne, a mikotoksini koje produciraju štetni su za životinje i ljude. Esto 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 i 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* (-laktamni) je antibiotik koji se i danas uvelike upotrebljava 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 pljesni *P. roqueforti* (Slika 6.). Ta pljesan koristi se i pri proizvodnji sira *Gorgonzola* (21, 12).



Slika 6. "Plemenita pljesan" na Roqueforti siru

Nepravilnim skladištenjem prehrambenih proizvoda, dolazi do kontaminacije ovom pljesni. 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

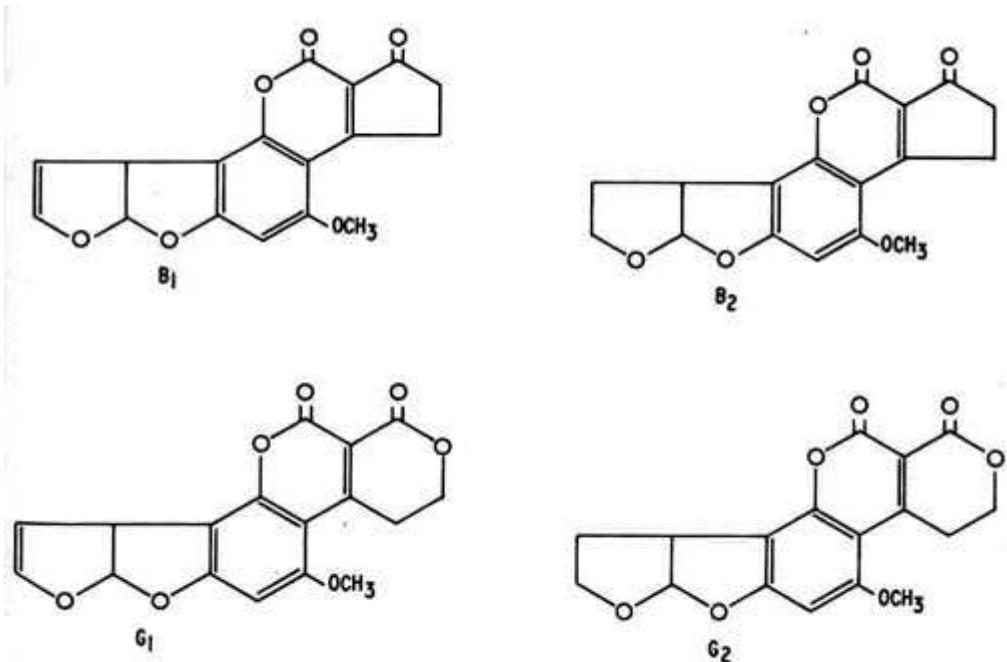
Aflatoksini su istaknuti hepatotoksini i do sad najja i poznati kancerogeni agensi. etiri glavna *aflatoksina* su B1, B2, G1 i G2 (**Slika 7.**) (**22**). „Internacionalna agencija za istraživanje tumora“ svrstala je *aflatoksin B1* u 1. skupinu kancerogena (**20**).

Aflatoksine u pravilu produciraju plijesni *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*, dok rje e *Aspergillus bombycus*, *Aspergillus achraceoroseus*, *Aspergillus nomius* i *Aspergillus pseudotamari* (**4**). Uz rod *Aspergillus*, neke vrste roda *Penicillium* tako er produciraju ovaj toksin. (**Tablica 1.**) Oboljenja uzrokovana kontaminacijom organizma *aflatoksinom* nazivaju se aflatoksikoze. Akutna aflatoksikoza je smrtonosna, dok kroni na 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 „glasni ke“ RNK i triptofan pirolaze. Nakon inhibicije „glasni ke“ RNK smanjuje se sinteza proteina. Dulja inhibicija „glasni ke“ 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 upu uje nadalje na mogu e tuma enje karcinogenoze pigmentiranih tkiva (**19**).

Aflatoksin nije dokazan samo u sto noj hrani ve i u najrazli itijim uzorcima ljudske hrane (grah, soja, kikiriki, kava, kruh, jaja, meso, suhomesnati proizvodi, mlijeko, pa ak i u maj inom mlijeku) (**50**). Dokazan je i u razli itoj 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 ovjeka, 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. Ohratoksin

Ohratoksin (A, B, C, alfa, beta) su skupina bliskih derivata vezanih za L-betafenilalanin. *Ohratoksin* je izoliran 1965. god. Kada se nije mogla utvrditi me usobna ovisnost izme u tog metabolita i plijesni vrste *A. ochraceus* s nekim boletima životinja. *Ohratoksin A*, koji se naj eš e 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).

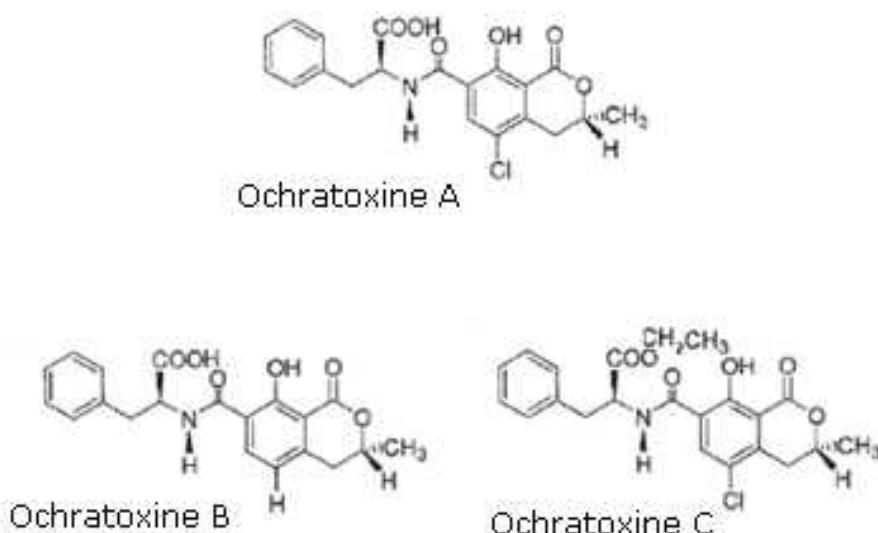
Ohratoksin A je nefrotoksi an, ali u ve im koli inama i hepatotoksi an. Osim toga, dokazana je i njegova imunosupresija u peradi. U pokusnih životinja je embriotoksi an i teratogen. Sumnjivo je njegovo tumorogeno djelovanje u tumora bubrežne okapice u ljudi s podru ja endemske nefropatiye (balkanska endemska nefropatija) (26). Smatra se da je primarno djelovanje *ohratoksin* izraženo pove anjem 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 žu. Smatra se da je hepatobilijarni put ekskrecije *ohratokksina* glavni put uklanjanja iz organizma, iako se jedan dio odstranjuje bubrežima 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, ranjenih od grožja kontaminiranog s pljesni *Aspergillus carbonarius* (40).



Slika 8 Ohratoksin A, B i C

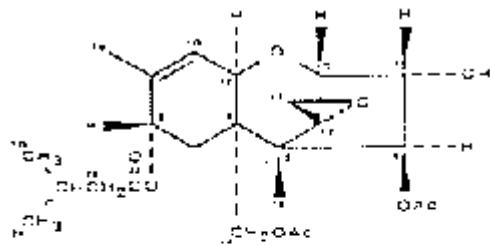
3.3. Trihoteceni

Trihoteceni su složena skupina toksina koje najvećim dijelom proizvode pljesni 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 pljesan može tvoriti više vrsta *trihotecena*, pa se u hrani za ljude i životinje istodobno može nalaziti više njih, esto slično, ali ne i istog djelovanja. Zbog toga su klinička slika ili odgovor organizma na djelovanje

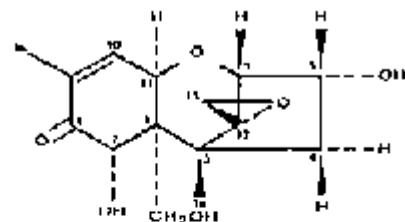
trihotecena različiti i ovisni o vrsti toksina, zatim je li sam ili u kombinaciji s drugim toksinima u supstartu, a dakako, i o koliki njihovih pojedinih derivata koji najčešće djeluju aditivno ili sinergički (6). Po kemijskoj strukturi dijele se u skupine A, B, C i D (**Slika 9.**).

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

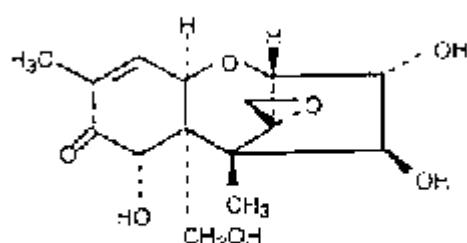
Znajuće kliničke slike prilikom trovanja *trihotecenima* mogu se odraziti na nekoliko načina, ovisno o samom toksinu (njegovoj toksičnosti i količini u supstratu koje je životinja uzela), pojedinačnim ili skupnim simptomima: odbijanjem hrane, povraćanjem, tahikardijom, krvavim proljevom, edemima, nekrozom kože i sluznice u kontaktu s njima, destrukcijom hematopoetskog tkiva, leukocita i trombocita, leukopenija (aleukija, trombocitopenija, pomanjkanje retrakcije koaguluma krvi) i životnih 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 alternans*, *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).



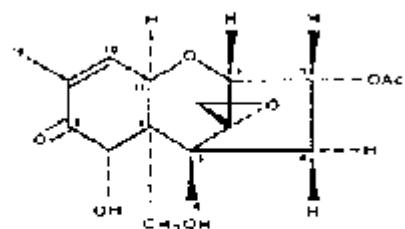
(a) T-2 toxin



(b) Deoxynivalenol



(c) Nivalenol



(d) Deoxynivalenol monoacetate

Slika 9 Trihoteceni

3.4. Zearalenoni

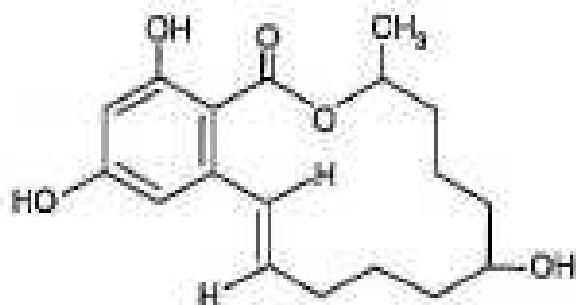
Najčešći sustrat u kojem se nalazi *zearalenon* je kukuruz kontaminiran s plijesnima vrsta *Fusarium graminearum*, *F. moniliforme*, *F. culmorum* (Tablica 1.). Osim u kukuruzu *zearalenon* je s DON-om i NIV-om utvrđen i u drugim žitaricama i grahu, ali i u sijenu (33).

Zearalenon u početku smanjuje razinu gonadotropina, a zatim luteinizirajući 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. Opetno je aktivnost *zearalenona* posredovana estrogenim receptorima u konatom ciljnom tkivu, kao i kod estradiola. Uterus ženke štakora vrlo je osjetljiv na *zearalenon*, pa je samo iskorišten kao biološki pokus za njegovo dokazivanje. U štakora *zearalenon* prolazi kroz krvnu barijeru mozga i veže se za estrogene receptore hipotalamusu 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, poboljšanje i smanje broj potomstva (30).

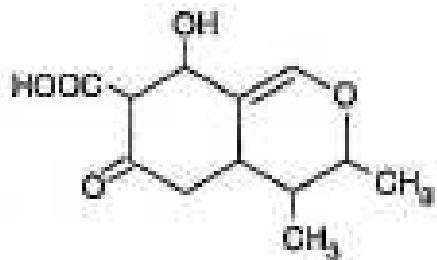
Ako je *zearalenon* nazadan u hrani kojom se hrane životinje, treba ga otkivati i u mesu i proizvodima životinja koje su jele zatrovano hranu (Slika 10)(43).



Slika 10. Zearalenon

3.5. Citrinini

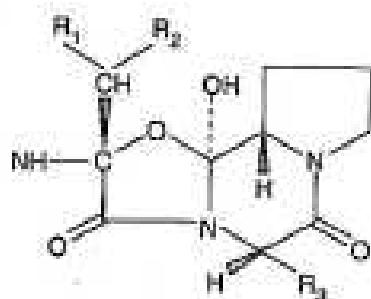
Trovanje toksinom *citrinin* naziva se citrinotoksikoza (Slika 11.). U akutnoj fazi trovanje izaziva vazodilataiju, bronhokonstrikciju i pojedanu mišišnu napetost. Kod superkroničnih i kroničnih intoksikacija zapažaju se različiti stupnjevi hidropi, ne degeneracije i nekroza epitelnih stanica u proksimalnim tubulima bubrega, uz sivožutu diskoloraciju bubrega. Esto 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 simpatokolitne tvari. Vrsta *Claviceps* uzrokuje trovanje *ergotaminom* – ergotizam. U akutnom obliku obilježavaju ga gastrointestinalni poremećaji, a zatim depresija i egzcitacija sa znakovima ataksije i kovulzije. Kronična trovanja očituju se inapetencijom, povraćanjem, pobojjem i analgacijom. Alkaloidi sužuju lumen krvnih žila (vazokonstrakcija) i time izazivaju smetnje u hranidbi tkiva, koje se očituje cijanozom i na kraju gangrenom, a paraliziraju i motorne živce inervirane simpatičkim vlaknima. Gangrenozni oblik zahvara sve udaljene dijelove tijela (24).



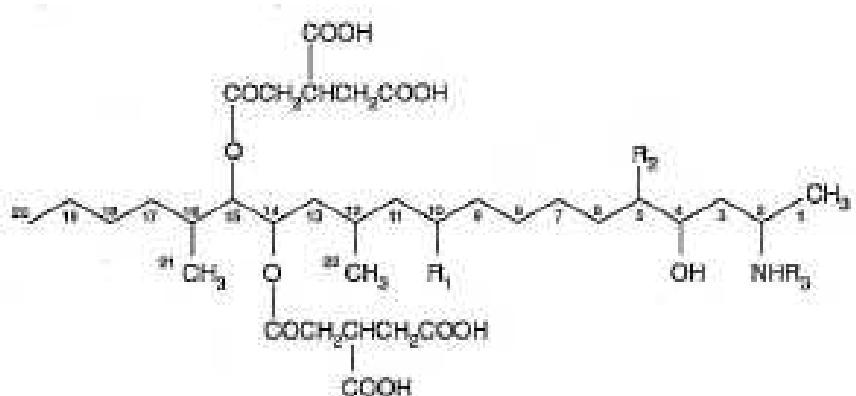
Slika 12. Ergotamin

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 pljesni *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 životna bolest, izazvana *fumonozinom B1* i *B2*. male količine toksina izazivaju encefalomolaciju u kopitara, a veće i nekrozu jetre, pa su simptomi u poteku izraženi kao somnolencije i pomerenja svijest. Depresivna stanja prelaze u ekscitaciju – bescijljno lutanje, pritiskanje glavom u zid, zapadanje u toni ko-kloni i graneve i ugibanje (30).

Fumonizini su po strukturi 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 pokusnim 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 pljesni vrste *Fusarium moniliforme* (Tablica 1.) (49).

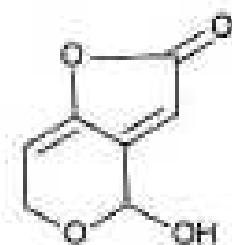
U Hrvatskoj je *F. moniliforme* izoliran iz kukuruza, pa se ne može a priori odbiti mogućnost stvaranja *fumonizina* u kukuruzu (38).

3.8. Patulini

Patulin je otrovni metabolit različitih vrsta *Aspergillus* i *Penicillium*. Najviše je proizveden u *patulina* su vrste penicilija (*P. urticaceae*, *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 stanina u 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 voće (jabuke) u koje penetrira oko 1 cm od mesta infekcije i u sokovima u kojima koncentracije dosežu do 1000 mg/L, ali ga spontano razgrađuju mikroorganizmi (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 one išenjem nekim od proizvoda a patulina (47).

Tablica 1. Poznatiji mikotoksi i pljesni koje ih tvore

Mikotoksi	Vrste pljesni-proizvodači
aflatoksin	<i>Aspergillus flavus</i> <i>A. parasiticus</i> <i>A. oryzae</i>
altenozin, alternariol	<i>Alternaria alternata</i>
altertoksin	<i>A. tenuis</i>
aspertoksin	<i>Aspergillus flavus</i>
ustetoksin	<i>A. stellatus</i>
mutilidiol, autocistin	<i>A. ustus</i>
averantin, averufin	<i>A. flavus</i>
aurasperon	<i>A. fumigatus</i>
ciklopijazonična kiselina	<i>Penicillium cyclopium</i> <i>P. griseofulvum</i> <i>A. flavus</i> , <i>A. oryzae</i> <i>A. tamarii</i> , <i>A. versicolor</i>
citokalazin	<i>A. clavatus</i>
citrinin	<i>Penicillium aurantiogriseum</i> <i>P. citrinum</i> <i>P. viride</i> <i>P. aegyptiacum</i>
citreoviridin	<i>P. citreoviride</i> , <i>P. ochrosalmoneum</i>
diploidin, diploidol	<i>Diplodia zeae</i>
ergot alkaloidi	<i>Claviceps purpurea</i>
fomopsin	<i>Phomopsis leptostromiformis</i>
fumigaklavin	<i>Aspergillus fumigatus</i>
fumikvinazalin	<i>A. fumigatus</i>
fumitremorgen	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. fisheri</i>
fumonizin B ₁ -B ₂	<i>Fusarium moniliforme</i>
fuzarin C	<i>F. culmorum</i> , <i>F. sambucinum</i> <i>F. oxysporum</i> , <i>F. tricinctum</i> <i>F. crookwellense</i>
fuzarenon X	<i>F. crookwellense</i>
fuzarokromapon	<i>F. equisetii</i>

Tablica 2. Poznatiji mikotoksi i plijesni koje ih tvore

Mikotoksi	Vrste plijesni-proizvodači
gliotoksin	<i>A. fumigans</i>
kojična kiselina	<i>A. flavus</i>
kulvularin	<i>Penicillium sp.</i>
moniliformin	<i>F. moniliforme, F. oxysporum</i> <i>F. proliferatum</i> <i>F. tricinctum, F. nygamai</i> <i>F. reticulatum, F. acuminatum</i>
norsolonična kiselina	<i>Aspergillus parasiticus</i>
oltratoksi	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium variabile</i> <i>P. nordicum, P. viridicatum</i> <i>P. verrucosum</i>
penicilinska kiselina	<i>P. roquefortii</i> <i>P. aurantiogriseum</i> <i>P. cyclopium, P. viridicatum</i> <i>A. ochraceus</i>
rubratoksin	<i>Penicillium rubrum</i> <i>P. purpurogenum</i>
rugulosin	<i>P. rugulosum</i>
rubrosulfin	<i>P. viridicatum</i>
sekalonska kiselina	<i>P. oxalicum</i>
stomfitoksin	<i>Alternaria alternata</i>
sterigmatocistin	<i>Aspergillus parasiticus</i> <i>P. luteum, A. nidulans</i> <i>A. rugulosus, A. versicolor</i> <i>Bipolaris sp.</i>
parulin	<i>Penicillium urticae</i> <i>P. expansum</i> <i>Aspergillus clavatus</i>
tenuazonska kiselina	<i>Alternaria alternata, A. tenuis</i>
<i>tremorgeni toksi</i>	
penitrem-tremortin	<i>Penicillium cyclopium, P. pallitans</i>
uflitrem	<i>P. crustosum, P. granulosum</i> <i>P. verrucosum, P. canescens</i> <i>P. clavigerum, P. janthinellum</i> <i>Aspergillus flavus</i>
jantitrem	<i>Penicillium janthinellum</i>

Tablica 3. Poznatiji mikotoksini i plijesni koje ih tvore

Mikotoksini	Vrste plijesni-proizvođači
lolitrem	<i>Acremonium sp.</i>
paksilin	<i>Penicillium paxillii</i>
paspalin, paspalicin, paspalitrem	<i>Claviceps paspali</i>
peritrem	<i>Aspergillus terreus</i>
verukozidin	<i>Penicillium verucosum var. cyclosporum</i>
verukulogen	<i>P. verruculosum, A. caespitosus</i>
fumitremogen	<i>P. paraherquei, P. janthinellum</i> <i>P. piscarium, Aspergillus fumigatus</i>
triptokvalin A i B	<i>A. clavatus, A. fumigatus</i>
<i>trihoteceni</i>	
deoksinivalenol, T-2	<i>Fusarium tricinctum, F. roseum</i>
trihodermol, roridin,	<i>F. scirpi, F. nivale, F. episphaeria</i>
trihodermin, dihidrotrecen,	<i>F. equiseti, F. oxysporum</i>
verukarol, cipentriol,	<i>F. culmorum, Trichoderma viride</i>
monoucetilsolanol, HT-2,	<i>Trichothecium roseum</i>
T-2, nivalenol, fuzarenon X,	<i>Myrothecium verrucaria</i>
trihotecin, krotocin,	<i>Verticillomyces diffractum</i>
verukurin, satratoksin,	<i>Stachybotrys atra</i>
vertsporin, vortmanin	
viomellein, vioksantin	<i>Penicillium cyclopium, P. viride</i>
ksantomegnin	<i>P. cyclopium, P. viride</i> <i>Aspergillus sulphureus, A. melleus</i> <i>Trichophyton megnini, T. violaceum</i>
zearalenon, zearalenol	<i>Fusarium graminearum, F. culmorum</i> <i>F. tricinctum, F. crookwellense</i>

4. LITERATURA

1. Abarca, M. L., M. R. Bragulat, G. Sastella, and F. J. Cabanes: Ochtratoxin 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. Review., 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. Beasley, 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. osi J., K. Vrandečić, B. Svitlica: Fusarium vrste izolirane s pšenice i kukuruza u isto vrijeme u 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 cattle. Vet. Hum. Toxicol. 26, 24-28, 1984
12. Gobbi 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. Haverty, 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 aflatokksina 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 Research 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. Venguš, 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 assessment of mycotoxin ochratoxin A. Biomed. and Environ. Se. 3, 179-248, 1989
26. Manolova, Y., G. Manolov, L. Parvanova, T. Petekova-Bocharova, M. Castegnaro, I. N. Chernozemsky: induction of characteristic chromosomal aberrations, particularly 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. Nemani , A., V. Brlek, D. ramljak, D. Mateši : 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. Ožegovi L., S. Pepeljnjak: Mikotoksikoze. Školska knjiga, Zagreb, P. 13., 113-118, 154, 180, 190-191, 222., 1995
31. Ožegovi , 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 nefropati nog i anefropati nog podru ja Hrvatske. ANUBiH LX/10, 75-80, 1982
33. Pepeljnjak, S., Y Ueno, T. tanka: Mycological situation and occurence of fusariotoxins in cereals from endemic nephrophaty region in Croatia. Microb. Alim. Nutr. 10, 191-197, 1992
34. Pepeljnjak, S., Y. Uneo, T. Tanaka: Mycological situation and occurrence of fusario-toxins in cereals from endemic nephrophaty region in Croatia. Microb.-Alim.-Nutr. 10, 191-197, 1992
35. Pepeljnjak, S., Z. Cventi : Mikološka i mikotoksikološka kontaminacija žitarica na podru ju SR Hrvatske. AUBiH LXXX/12, 29-42, 1986
36. Pepeljnjak, S., Z. Cvetni : Mikološka i mikotoksikološka kontaminacija žitarica na širem anefropati nom 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.: U stalost i održivost T-2 toksina u prirodnim uvjetima. ANUBiH 1447-54, 1989
39. Pepeljnjak, S: U stalost 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 dietary 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. Elelmmezeti 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. Šuti , M., D. Pantovi , B. Kordi , S. Mati , O. Ljuševi : Aflatoksini u hrani i hraničivima. 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 chromatography 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, izazivaju i bolesti poznate pod imenom mikoze. Međutim, neke vrste pljesni djeluju u određenim uvjetima štetno na ovjeka i životinje toksinima koji tvore u procesima svog metabolizma. Takve toksične supstanice nazvane su mikotoksini, a bolesti izazvane njima mikotoksikoze. Mikotoksikoze su, dakle alimentarna trovanja ljudi i životinja toksičnim proizvodima pljesni – mikotoksinima.

Većina pljesni koje uzrokuju kvaranje uglavnom su aerobi. Pljesni iz roda *Aspergillus*, *Fusarium* i *Penicillium* produciraju mikotoksine (*aflatoksin*, *ohratoksin*, *trihotecen*, *zearalenon* te *citrinin*, *ergotamin*, *fumonizin* i *patulin*) koji se mogu dovode u vezu kao uzroci mnogih kroničnih bolesti (karcinom jetre, uterusa i jednjaka, razne ataksije i tremorgeni, alergije i astme). Rasprostranjenost pljesni 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. Mycotoxicoses 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.