

生物技术的霉菌毒素解毒

八达阿帕德 -- 八达博士生物技术有限公司

高兆威 译

饲料受霉菌毒素的污染给世界各地的农民带来严重的问题。根据文献资料，每年世界粮食收成的 20-25% 被霉菌毒素污染，这也意味着每年数以百万吨的饲料被霉菌毒素所污染。

霉菌毒素在生物技术防治计划中解毒的地位

由于生产没含有霉菌毒素的饲料或生产含有限量霉菌毒素的饲料，需要具有一个霉菌毒素预防的计划，这将涉及多个连续动作和反应。这程序从启动合适的粮食谷类品种的选择开始和在动物胃肠道系统里用吸附或生物降解霉菌毒素而终结。

霉菌毒素预防方案的组件：

- * 选择有霉菌毒素抗性的谷类品种。
- * 严格遵守所有的良好的农业实践要素，特别要注意霉菌污染在粮食生产期间的化学防治。
- * 良好的收割做法：防止机械损伤内核，在最佳的时刻及粮食谷类水分含量相对较低的时候开始收割。
- * 收割后保质行动：例如，除去破损的内核，使用清洁的运输和储存容器；确保适当的粮食谷粒仓储条件，及防止粮食谷类因渗漏或其他原因增加水分含量；防止霉菌在粮食谷类繁殖及储存时的杀菌处理。。
- * 在饲料生产过程中使用消除霉菌毒素的治理，以减少或消除霉菌毒素存在原料的影响。为达到此目的，生物技术解毒可被认为是最强的选择。

生物技术解毒

霉菌毒素被发现后，研究人员开始对实验动物作饲养试验，以研究毒素的有害的影响。这些实验结果带来的矛盾，并不可重现。这是由于饲养动物的霉菌毒素剂量的变量是以霉菌毒素污染的饲料去处理和通过人工处理的霉菌毒素污染饲料的动物。然而，反复保证相同剂量的毒素管理实验结果仍然不一致。一些研究者归因于霉菌毒素的代谢产物和霉菌毒素的预产物含在用以测试的饲料中；但这个假设并不能证明有效。用纯化的霉菌毒素作试验，以确定重复的生物效应已经给了可靠的结果，但在测试组发现有个别的动物毒素，其敏感性差异较大。这一科学发现引发了对霉菌毒素在动物机体的研究命运。动物品种和个体差异在哺乳动物对霉菌毒素的反应，可以归因于生物降解和毒素的吸收差异。

霉菌毒素的个体降解可以解释是由肝脏内和外环氧酶的作用。该毒素对黄曲霉毒素 B1 的相互作用（黄曲霉毒素）与肝的内和外环氧酶新陈代谢的结果，它在与酶（谷胱甘肽和葡萄糖醛酸转移 Stransferases），共轭形成一个即通过尿液排出，排出的速度依据上述反应而决定了个体对毒素抗性的水平。种类特异性敏感度以玉米赤霉烯酮的例子说明。

玉米赤霉烯酮被经肝微粒体代谢为 α -zearalenol 和 β -zearalenol。 α -zearalenol 的生物活性比 β -zearalenol 的生物活性强四倍以上。猪的肝微粒产生的 α -zearalenol 比 β -zearalenol 较高的数额，而鸡的肝微粒产生的 β -zearalenol 比 α -zearalenol 更多。玉米赤霉烯酮和这两种 α -和 β -zearalenol 代谢物与谷胱甘肽-S-转移酶及葡萄糖醛酸转移酶共轭后从哺乳动物的有机体排出。由于 α -zearalenol 有远高于 β -zearalenol 的生物活性，动物种系中含较高数量的 α -代谢产物的动物将比含较高 β -代谢产物数量的动物对玉米赤霉烯酮更为敏感。

总之，我们可以说，它有可能减少霉菌毒素在动物机体的作用。从理论上，这可以通过在体内激活或失活以实现影响减少霉菌毒素的吸收，并通过加快排除。然而，当前的科学标准不容许我们在实践中使用上述任何一种方法。因此，我们可以得出这样的结论，要减少霉菌毒素的影响，我们应该找到一个解决方案，使得它们无害后才被吸收。

霉菌毒素在体外的降解

首次报告霉菌毒素的微生物分解是在 20 世纪的 60 年代后半期（Ciegler 等., 1966 年）。随后，越来越多的微生物被证明有能力可代谢霉菌毒素成为无毒的代谢产物。

在实践中的潜在用途的第一个成果是，认识到瘤胃细菌能代谢霉菌毒素（Hult et al., 1976 年；Kissling et al., 1986 年；Westlate et al., 1987 年；Bata, 1989 年）。研究人员发现，单端孢结构的分子被代谢成低毒性的单端孢毒素分子或其他非单端孢结构化合物。数年后 Fleisch 和 Voight-Scheurman (1994 年) 分离出两个 T-2 毒素的微生物的分解代谢产物。这是原单端孢分子的衍生物，但它不含单端孢所谓的 12, 13 环氧的毒性。后来，Ericson 等进行 cytotoxicologic 的研究 (2004 年) 表明，衍生物缺乏环氧环时，毒性会 50-60 倍低于含有环氧环的单端孢毒素的毒性。Kollarczik 等人在 1994 年的报告说，一些形成的猪消化道微生物菌群的一部分细菌有能力在体外把呕吐毒素和玉米赤霉烯酮代谢的能力。从肠管后段（盲肠，结肠和直肠）的微生物是可降低单端孢霉菌毒物的毒性，但前段肠管（十二指肠，空肠）的细菌则

不能改变所测试的霉菌毒素。在肠管后段的细菌是可水解玉米赤霉烯酮成为 α -zearalenol 和一个未知的代谢物。

在一个体外试验, Young 等人 (2007 年) 发现, 消化道的细菌主要通过减少单端孢结构的单端孢霉菌毒素 de-acylation 的毒性。De-acylated 单端孢有 10 到 50 倍低于原来的分子毒性的活动。最近的研究, Hai 等人, 在 2010 年表明, 从原自鸡肠道的细菌的脱环氧化可能是一个更重要的解毒机制。可以说, 有些微生物在减少霉菌毒素时, 果断地对单端孢霉菌毒素的结构进行 de-acylation (去酰化), 而有些则是改变某些霉菌毒素负责毒性作用的功能结构。其他的作者, Varga 等人, 在 2005 年, 利用根霉分离菌株 (*Rhizopus isolates*), 生物转化赭曲霉毒素 A 成为几乎无毒性代谢产物的赭曲霉毒素 α , 达到了很好的效果。

在体外研究的最新成果, 是来自于 Wang 等人在 2011 年的研究。他们发现在孵化 48 小时后, 锰过氧化物酶可以减少超过 80% 黄曲霉毒素 B1 的致突变活性。这是首次直接示范, 一个特定的酶与霉菌毒素存在的反应作用。

在体内的研究

霉菌毒素的体外生物降解的结果, 可成功地在体内复制。早在 1994 年, Kollariczik 等人报道, 他们成功地证实在体外研究的结果, 印验了在猪体内进行的一项实验。最近 Rafai 等人, 在 2011 年公布了一项在体内做广泛研究的结果。

六十只 6 周龄大的猪, 依照体重和形态的基础分为六组, 每组 10 只, 用商业小猪饲料饲养三周。实验分两期总共持续了 28 天。用一周时间作为一个适应期, 随后 3 周为试验期。无论是实验组或是对照组, 都不显示出 T - 2 毒素的临床症状。平均日采食量显示, 对照组或含毒素加敌毒素 (Detoxa Plus) 饲料添加剂组比较仅含毒素组有着更高的饲料采食量。每天的 T - 2 毒素的摄入量沿袭了采食量的趋势 (表 1)。

表1. 各实验组的处理和T - 2毒素的日摄入量.

	T-2毒素剂量 (毫克/公斤)	敌毒素	每日平均T-2 毒 素的摄入量 (毫克/ 猪)	每日平均T - 2毒素 的摄入量 (毫克/每公斤体重)
Group 1 (negative control)	0	0	0	0
Group 2	0.3	0	0.21	0.0115

Group 3	0.3	1 kg/t	0.23	0.0128
Group 4	0.5	0	0.32	0.0186
Group 5	0.5	1 kg/t	0.41	0.022
Group 6 (positive control)	0	1 kg/t	0	0

因此，各组接受敌毒素 (Detoxa Plus) 添加剂补充摄入的 T - 2 比过去 for comparison 毒素较多的群体数量。每日体重增加的品种和实验动物年龄的典型。随后的 weightgain 对采食量的数据的基础上预期的趋势。无论是采食量和体增重, 在喂食 T - 2 的毒素组, 都低于无 T - 2 毒素的组别。敌毒素 (Detoxa Plus) 添加补充显示着提高了采食量, 增重和第 3 和 5 组的饲料转换结果。

结论

对霉菌毒素的生物代谢过程中不断扩大的知识, 使新的控制工具的开发指定统称为生物技术方法。这些新的程序, 预计将提供比传统方法更多的好处。生物技术的方法被视为自然的方法, 其效果发表在越来越多的报告里。不利影响的不需要被估计(忽视)。这类产品的价格预计将减少或维持不变。