

# 生物技術的黴菌毒素解毒

八達阿帕德 -- 八達博士生物技術有限公司

高兆威 譯

飼料受黴菌毒素的污染給世界各地的農民帶來嚴重的問題。根據文獻資料，每年世界糧食收成的 20-25% 被黴菌毒素污染，這也意味著每年數以百萬噸的飼料被黴菌毒素所污染。

## 黴菌毒素在生物技術防治計畫中解毒的地位

由於生產沒含有黴菌毒素的飼料或生產含有限量黴菌毒素的飼料，需要具有一個黴菌毒素預防的計畫，這將涉及多個連續動作和反應。這程式從啟動合適的糧食穀類品種的選擇開始和在動物胃腸道系統裏用吸附或生物降解黴菌毒素而終結。

黴菌毒素預防方案的組件：

- \* 選擇有黴菌毒素抗性的穀類品種。
- \* 嚴格遵守所有的良好的農業實踐要素，特別要注意黴菌污染在糧食生產期間的化學防治。
- \* 良好的收割做法：防止機械損傷內核，在最佳的時刻及糧食穀類水分含量相對較低的時候開始收割。
- \* 收割後保質行動：例如，除去破損的內核，使用清潔的運輸和儲存容器；確保適當的糧食穀粒倉儲條件，及防止糧食穀類因滲漏或其他原因增加水分含量；防止黴菌在糧食穀類繁殖及儲存時的殺菌處理。
- \* 在飼料生產過程中使用消除黴菌毒素的治理，以減少或消除黴菌毒素存在原料的影響。為達到此目的，生物技術解毒可被認為是最強的選擇。

## 生物技術解毒

黴菌毒素被發現後，研究人員開始對實驗動物作飼養試驗，以研究毒素的有害的影響。這些實驗結果帶來的矛盾，並不可重現。這是由於飼養動物的黴菌毒素劑量的變數是以黴菌毒素污染的飼料去處理和通過人工處理的黴菌毒素污染飼料的動物。然而，反復保證相同劑量的毒素管理實驗結果仍然不一致。一些研究者歸因於黴菌毒素的代謝產物和黴菌毒素的預產物含在用以測試的飼料中；但這個假設並不能證明有效。用純化的黴菌毒素作試驗，以確定重複的生物效應已經給了可靠的結果，但在測試組發現有個別的動物毒素，其敏感性差異較大。這一科學發現引發了對黴菌毒素在動物機體的研究命運。動物品種和個體差異在哺乳動物對黴菌毒素的反應，可以歸因於生物降解和毒素的吸收差異。

黴菌毒素的個體降解可以解釋是由肝臟內和外環氧酶的作用。該毒素對黃麴黴毒素 B1 的相互作用（黃麴黴毒素）與肝的內和外環氧酶新陳代謝的結果，它在與酶（谷胱甘肽和葡萄糖醛酸轉移 Stransferases），共軛形成一個即通過尿液排出，排出的速度依據上述反應而決定了個體對毒素抗性的水準。種類特異性敏感度以玉米赤黴烯酮的例子說明。

玉米赤黴烯酮被經肝微粒體代謝為  $\alpha$ - zearalenol 和  $\beta$ - zearalenol。 $\alpha$ - zearalenol 的生物活性比  $\beta$ - zearalenol 的生物活性強四倍以上。豬的肝微粒產生的  $\alpha$ -zearalenol 比  $\beta$ - zearalenol 較高的數額，而雞的肝微粒產生的  $\beta$ -zearalenol 比  $\alpha$ - zearalenol 更多。玉米赤黴烯酮和這兩種  $\alpha$ -和  $\beta$ - zearalenol 代謝物與谷胱甘肽-S-轉移酶及葡萄糖醛酸轉移酶共軛後從哺乳動物的有機體排出。由於  $\alpha$ - zearalenol 有遠高於  $\beta$ - zearalenol 的生物活性，動物種系中含較高數量的  $\alpha$ -代謝產物的動物將比含較高  $\beta$ - 代謝產物數量的動物對玉米赤黴烯酮更為敏感。

總之，我們可以說，它有可能減少黴菌毒素在動物機體的作用。從理論上，這可以通過在體內啟動或失活以實現影響減少黴菌毒素的吸收，並通過加快排除。然而，當前的科學標準不容許我們在實踐中使用上述任何一種方法。因此，我們可以得出這樣的結論，要減少黴菌毒素的影響，我們應該找到一個解決方案，使得它們無害後才被吸收。

### 黴菌毒素在體外的降解

首次報告黴菌毒素的微生物分解是在 20 世紀的 60 年代後半期（Ciegler 等., 1966 年）。隨後，越來越多的微生物被證明有能力可代謝黴菌毒素成為無毒的代謝產物。

在實踐中的潛在用途的第一個成果是，認識到瘤胃細菌能代謝黴菌毒素（Hult et al., 1976 年; Kissling et al., 1986 年; Westlate et al., 1987 年; Bata, 1989 年）。研究人員發現，單端孢結構的分子被代謝成低毒性的單端孢毒素分子或其他非單端孢結構化合物。數年後 Fleisch 和 Voight-Scheurman (1994 年) 分離出兩個 T-2 毒素的微生物的分解代謝產物。這是原單端孢分子的衍生物，但它不含單端孢所謂的 12, 13 環氧的毒性。後來，Ericson 等進行 cytotoxicologic 的研究 (2004 年) 表明，衍生物缺乏環氧環時，毒性會 50-60 倍低於含有環氧環的單端孢毒素的毒性。Kollarczik 等人在 1994 年的報告說，一些形成的豬消化道微生物菌群的一部分細菌有能力在體外把嘔吐毒素和玉米赤黴烯酮代謝的能力。從腸管後段（盲腸，結腸和直腸）的微生物是可降低單端孢黴菌毒物的毒性，但前段腸管（十二指腸，空腸）的細菌則

不能改變所測試的黴菌毒素。在腸管後段的細菌是可水解玉米赤黴烯酮成為  $\alpha$ -zearalenol 和一個未知的代謝物。

在一個體外試驗，Young 等人（2007 年）發現，消化道的細菌主要通過減少單端孢結構的單端孢黴菌毒素 de-acylation 的毒性。De-acylated 單端孢有 10 到 50 倍低於原來的分子毒性的活動。最近的研究，Hai 等人，在 2010 年表明，從原自雞腸道的細菌的脫環氧化可能是一個更重要的解毒機制。可以說，有些微生物在減少黴菌毒素時，果斷地對單端孢黴菌毒素的結構進行 de-acylation (去醃化)，而有些則是改變某些黴菌毒素負責毒性作用的功能結構。其他的作者，Varga 等人，在 2005 年，利用根黴分離菌株(Rhizopus isolates)，生物轉化赭麴黴毒素 A 成為幾乎無毒性代謝產物的赭麴黴毒素  $\alpha$ ，達到了很好的效果。

在體外研究的最新成果，是來自於 Wang 等人在 2011 年的研究。他們發現在孵化 48 小時後，錳過氧化物酶可以減少超過 80% 黃麴黴毒素 B1 的致突變活性。這是首次直接示範，一個特定的酶與黴菌毒素存在的反應作用。

### 在體內的研究

黴菌毒素的體外生物降解的結果，可成功地在體內複製。早在 1994 年，Kollarczik 等人報導，他們成功地證實在體外研究的結果，印驗了在豬體內進行的一項實驗。最近 Rafai 等人，在 2011 年公佈了一項在體內做廣泛研究的結果。

六十只 6 周齡大的豬，依照體重和形態的基礎分為六組，每組 10 只，用商業小豬飼料飼養三周。實驗分兩期總共持續了 28 天。用一周時間作為一個適應期，隨後 3 周為試驗期。無論是實驗組或是對照組，都不顯示出 T - 2 毒素的臨床症狀。平均日採食量顯示，對照組或含毒素加敵毒素 (Detoxa Plus) 飼料添加劑組比較僅含毒素組有著更高的飼料採食量。每天的 T - 2 毒素的攝入量沿襲了採食量的趨勢（表 1）。

表1. 各實驗組的處理和T - 2毒素的日攝入量.

	T-2毒素劑量 (毫克/公斤)	敵毒素	每日平均T - 2 毒 素的攝入量 (毫克/ 豬)	每日平均T - 2毒素 的攝入量 (毫克/每公斤體重)
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，各組接受敵毒素 (Detoxa Plus) 添加劑補充攝入的 T - 2 比過去 for comparison 毒素較多的群體數量。每日體重增加的品種和實驗動物年齡的典型。隨後的 weightgain 對採食量的資料的基礎上預期的趨勢。無論是採食量和體增重, 在餵食 T - 2 的毒素組, 都低於無 T - 2 毒素的組別。敵毒素 (Detoxa Plus) 添加補充顯示著提高了採食量，增重和第 3 和 5 組的飼料轉換結果。

## 結論

對黴菌毒素的生物代謝過程中不斷擴大的知識，使新的控制工具的開發指定統稱為生物技術方法。這些新的程式，預計將提供比傳統方法更多的好處。生物技術的方法被視為自然的方法，其效果發表在越來越多的報告裏。不利影響的不需要被估計(忽視)。這類產品的價格預計將減少或維持不變。