تی‌تو توکسین (T-2 toxin)– آنچه که باید راجع به آن در دام بدانیم

چکیده

مایکوتوکسین‌ها گروهی از ترکیبات شیمیایی هستند که به عنوان متابولیت‌های ثانویه‌ی قارچ‌های رشته‌ای مطرح می‌باشند. T-2 توکسین و HT-2 توکسین جزء مایکوتوکسین‌های تریکوتسین نوع A هستند که بسیار به اپوکسی سسکوئرپنوئیدهای[1] تولید شده توسط *Fusarium poae*، *F. sporotrichioides*، *F. langsethiae* و دیگر *Fusarium spp.* مرتبط می‌باشند. T-2 توکسین و HT-2 توکسین آلودگی عمده‌ی غلات نظیر یولاف، جو، گندم و ذرت به همراه محصولات فرعی آنها می‌باشد. HT-2 توکسین متابولیت عمده‌ی T-2 توکسین است و آنها غالبا همراه هم در غلات آلوده شده یافت می‌شوند. با توجه به اهمیت این سم در غلات و اثرات آنها در دام در این مقاله به بررسی کامل این سم، تغییرات و تبدیلات آن در بدن گاوها پرداخته می‌شود.

مقدمه

T-2 توکسین و HT-2 توکسین (شکل ۱) همچنین به ترتیب به عنوان T2 و HT2 فوزاریوتوکسین‌ها[2] خوانده می‌شوند؛ به گروه بزرگی از مایکوتوکسین‌های تریکوتسن[3] تعلق دارند که به وسیله‌ی قارچ‌های جنس فوزاریوم[4] برای مثال *Fusarium acuminatum*، *Fusarium poae* و *Fusarium sporotrichoides* تعلق دارند که عموما در محصولات غله‌ای مختلف به عنوان آلوده‌کننده‌های طبیعی وجود دارند. به علاوه، اخیرا خاطر نشان شده است که *F. langsethiae* در سطوح بالای سموم HT-2 و T-2 در غلات اروپا (Edwards et al., 2009) به عنوان گونه‌های جدید شناخته شده گزارش شد (Torp and Nirenberg, 2004). هر دو مایکوتوکسین با هم در غلات آلوده شده وجود دارد. T-2 توکسین به آسانی به HT-2 توکسین (و دیگر ترکیبات) توسط حیوانات مختلف متابولیزه شده اما می‌تواند همچنین توسط گیاهان و قارچ‌ها نیز متابولیزه شوند (بررسی شده توسط Dohnal et al., 2008).

همان طور که در مطالعه‌ی قبلی ذکر شد (Krizova and Pavlok, 2011)، تریکوتسن‌ها یک تتراسیکلیک معمولی دارند، sesquiterpenoid 12,13-epoxytrichothec-9-ene ring system و به چهار گروه، A، B، C و D بر اساس شیمی متفاوت گروه عاملی تقسیم می‌شوند. نوع غالب تریکوتسن‌ها شامل T-2 توکسین، HT-2 توکسین و ۴، ۱۵–

1-Epoxy sesquiterpenoids
2-Fusariotoxins
3 -Trichothecene
4 -Fusarium

دی‌استوکسیرپینول[1] می‌باشد و آنها دارای عامل استری در موقعیت اتم کربن ۸ (C8) هستند. گروه اپوکسید پایدار بین کربن شماره‌ی ۱۲ (C12) و کربن شماره‌ی ۱۳ (C13) به نظر می‌رسد برای بسیاری از اثرات سمی رایج تریکوتسن‌ها در نظر گرفته شود. هر دو T-2 و HT-2 توکسین ترکیبات غیر فرار هستند که در pHهای خنثی و اسیدی پایدار هستند. گروه‌های هیدروکسیل کمتر آزاد و عدم وجود گروه کتون در کربن شماره‌ی ۸ (C8) نوع A تریکوتسن‌ها سبب آن می‌شود که در مقایسه با تریکوتسن‌های نوع B کمتر قطبی باشند.

T-2 توکسین نام کوچکی برای این سم[2] می‌باشد که به فرمول ملکولی C24H34O9 اشاره دارد و وزن ملکولی آن ۴۶۶/۵ گرم/مول می‌باشد. T-2 توکسین دارای نقطه‌ی ذوب ۱۵۱–۱۵۲ درجه‌ی سلسیوس می‌باشد (Bamburg et al., 1968). ساختار HT-2 توکسین از T-2 توکسین تنها در گروه عاملی در موقعیت کربن شماره‌ی ۴ (C4) متفاوت می‌باشد. HT-2 توکسین نام کوچکی برای این سم[3] می‌باشد. فرمول ملکولی HT-2 توکسین C22H32O8 می‌باشد و وزن ملکولی آن ۴۲۴/۵ گرم/مول می‌باشد. نقطه‌ی ذوب آن شبیه به T-2 توکسین می‌باشد. حلالیت هر دو T-2 و HT-2 توکسین‌ها در اکثر حلال‌های آلی شامل متانول، اتانول، استون، کلروفورم، اتیل استات، دی‌اتیل‌اتر و استونیتریل خوب می‌باشد اما در آب چنین نیست (Yates et al., 1968).

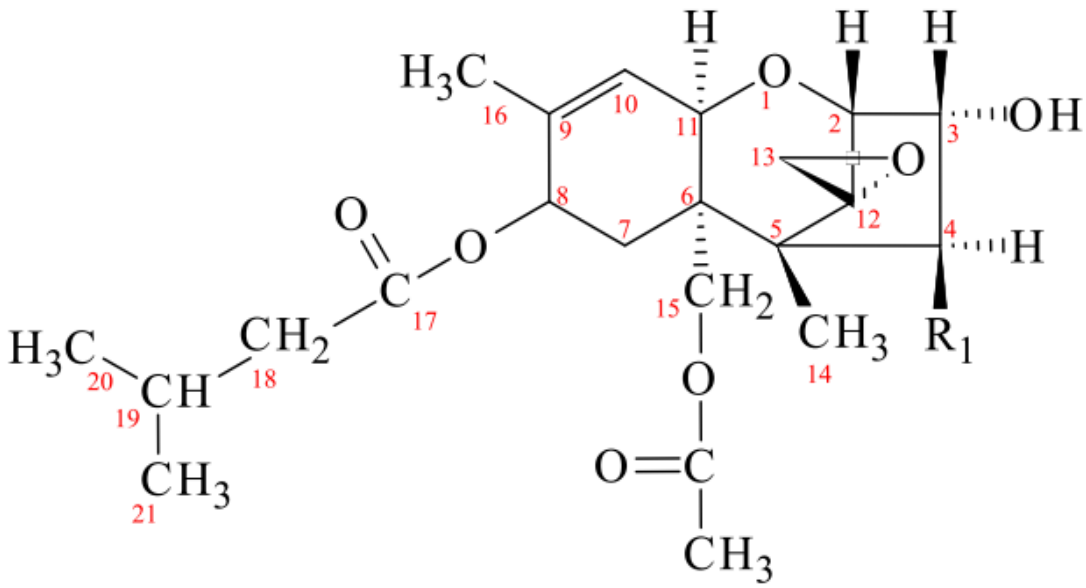
T-2 توکسین، به عنوان نماینده‌ایی از تریکوتسن‌ها، برای اثرات سمی‌اش روی مدل‌های حیوانایی مختلف با جزئیات در بسیاری از مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است (Dohnal et al., 2008; Wu et al., 2011). نشانه‌های عمومی مسمومیت در حیوانات شامل از دست دادن وزن بدن، کاهش ضریب تبدیل غذایی، منع از مصرف خوراک، استفراغ، اسهال خونی، آماس پوست، خونریزی، سقط و مرگ می‌باشد. زخم‌های بافتی شامل نکروزیس و خونریزی در بافت‌های پوششی موکوس روده، مغز استخوان، طحال، بیضه‌ها، و تخمدان می‌باشد. این مسمومیت مشاهده شده از T-2 و HT-2 توکسین‌ها (اطلاعات اختصاصی روی مسمومیت HT-2 در حیوانات موجود نیست، برخلاف آنچه که برای T-2 توکسین گزارش شده است) احتمال زیاد ناشی از توانایی آنها برای باز نگه داشتن سنتز پروتئین و در دوزهای بالاتر DNA و RNA می‌باشد، به علاوه با پراکسیداسون لیپید، یکپارچگی غشاء سلولی را تحت تاثیر قرار داده و اثرات مرگ خود به خودی سلول‌ها با T-2 توکسین مشاهده شده است (Rocha et al., 2005).

---

1 -4,15- diacetoxyscirpenol

2 -3*a*,4*b*,8*a*)-12,13-epoxytrichothec-9-ene-3,4,8,15-tetrol 4,15diacetate 8-(3-methylbutyrate) (Chemical Abstracts Service (CAS) registry number 21259-20-1)

3 -(3*a*,4*b*,8*a*)-12,13-epoxytrichothec-9-ene-3,4,8,15-tetrol 15-acetate 8-(3-methylbutyrate) (CAS registry number 26934-87-2)



شکل ۱– ساختار شیمیایی T-2 توکسین (R1=OAc) و HT-2 توکسین (R1=OH) برگرفته شده از EFSA (۲۰۱۱)

بیوشیمی مکانیسم عمل

بیوشیمی مکانیسم عمل T-2 و HT-2 توکسین‌ها در بسیاری از مطالعات به ویژه در جوندگان، حیوانات تک‌معده‌ای و طیور تعیین شده است. تفاوت‌های معنی‌دار در حساسیت به T-2 و HT-2 توکسین در گونه‌های تک معده‌ای و نشخوارکنندگان به حذف موثر اولیه‌ی (دی–اپوکسیاسیون[1]) سموم توسط فلور میکروبی شکمبه مربوط می‌باشد. با این همه، مکانیسم عمل این سموم به شکل خلاصه در ادامه شرح داده شود.

اثرات روی سنتز پروتئین

1-De-epoxidation

مطالعات مختلف باز نگه داشتن سنتز پروتئین را در محیط کشت سلول پستانداران تیمار شده با T-2 توکسین در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) گزارش کردند. علاوه بر این باز نگه داشتن سنتز پروتئین همچنین در بافت‌های مختلف (ماهیچه، قلب، جگر و طحال موش‌های صحرایی و مغز استخوان، طحال و تیموس موش) بعد از تزریق بین سفاقی T-2 توکسین نشان داده شده است (Eriksen and Alexander, 1998; SCF, 2001; WHO, 2001). حساسیت سلول‌های یوکاریوتی‌ها برای T-2 توکسین احتمالا به خاطر برهم‌کنش بین واحد ریبوزوم 60S، ریبوزوم 80S یوکاریوت و T-2 توکسین می‌باشد (Jaradat, 2005; WHO, 2001).

اثرات روی سنتز DNA و RNA

هم سنتز DNA و هم RNA توسط T-2 توکسین در ex vivo (مغز استخوان، طحال و تیموس موش) و در in vitro (سلول‌های بنیادی مختلف) باز نگه داشته شده است (SCF, 2001; WHO, 200).

مرگ خو به خودی سلول‌های

برای T-2 توکسین انواعی از مقالات اثرات مرگ خود به خودی سلول را در شرایط in vitro و in vivo گزارش کردند. T-2 توکسین در تیموس و طحال موش و موش صحرایی بعد از خوردن یا بین سفاقی باعث مرگ خود به خودی سلول‌ها شده است. مرگ خود به خودی سلول‌ها همچنین در بافت‌های جنین بعد از در معرض قرار دادن in utero گزارش شده است (SCF, 2001; WHO, 2001).

اثرات روی غشاءها و پراکسیداسیون لیپید

T-2 توکسین نفوذپذیری غشاء سلولی میوبلاست‌ها در غلظت‌هایی به کمی ۴ پیکوگرم/میلی‌لیتر را تغییر می‌دهد (Bunner and Morris, 1988). تریکوتسن‌ها همچنین نشان دادند که با متابولیسم فسفولیپیدهای غشاء تداخل ایجاد می‌کنند و پری‌اکسیداز لیپید جگر را در شرایط in vivo افزایش می‌دهد (Rizzo et al., 1994). از آنجایی که T-2 توکسین ملکولی آمفوفیلیک است اندیشیده می‌شود که وارد غشاء دو لایه‌ای سلول‌های غشاء شده و پراکسیداسیون لیپید را به وسیله‌ی تولید کردن رادیکال‌های آزاد القاء می‌کند، که به موجب آن غشاءهای سلولی آسیب می‌بینند. بنابراین پرکسیداسیون لیپید استرس اکسیداتیو سلول‌ها را در بسیاری از مطالعات in vivo و in vitro است تاییدکردند (تشریح جزئیات این اثرات در SCF, 2001, EFSA, 2011 آمده است). موادی که علیه رادیکال‌های آزاد مقابله می‌کند نظیر اسید اسکوربیک، آلفا توکوفرول و سلنیوم می‌توانند در مقابله با تولید رادیکال‌های آزاد توسط تریکوتسن‌ها نیز موثر باشند (Eriksen and Alexander, 1998).

دیگر اثرات

T-2 توکسین گزارش شده است که انتقال الکترون میتوکندری در سلول‌های مخمر و ارتباطات بین سلولی در موش صحرایی را باز نگه می‌دارد (SCF, 2001). Li و همکاران (۲۰۰۶) بحث کردند که متوقف کردن گاما انترفرون توسط T-2 توکسین احتمالا یکی از فاکتورهای مسئول برای کاهش ایمنی ضد ویروسی در حضور T-2 توکسین می‌باشد.

شیوع T-2 و HT-2 توکسین‌ها در اقلام خوراکی برای گاوهای شیری

همان طور که در بالا ذکر شده، T-2 و HT-2 توکسین‌ها عمدتا در غلات وجود دارند و بیشتر با ترکیبات آلوده شده همراستا می‌باشند (Gottschalk et al., 2009, Edwards, 2009a, b, c, Scudamore et al., 2007). Binder و همکاران (۲۰۰۷) شیوع T-2 توکسین در مواد خوراکی خام (جو، گندم یولاف و ذرت) و خوراک نهایی، که به شکل مستقیم از فارم‌ها و سایت‌های تولید خوراک در یک دوره‌ی دو ساله (از اکتوبر ۲۰۰۳ تا دسامبر ۲۰۰۵) نمونه‌برداری شد در اروپا را بررسی کردند. از میان نمونه‌ها ۴۰ درصد در شمال اروپا با T-2توکسین آلوده بودند (حداکثر غلظت ۱۷۷۶ میکروگرم/کیلوگرم و میانگین غلظت ۱۰۲ میکروگرم/کیلوگرم). نمونه‌های گرفته شد در فنلاند شیوع بالا و سطوح بالایی از T-2 توکسین داشتند. ۲۴ درصد از نمونه‌ها در اروپای مرکزی T-2 توکسین را با متوسط غلظت ۱۱۲ میکروگرم/کیلوگرم داشتند. در اروپای جنوبی و ناحیه‌ی مدیترانه (۱۲۳ نمونه) در ۱۹ درصد از نمونه‌ها T-2 توکسین مثبت داشتند و سطوح تشخیص داده شده کم بود (حداکثر ۶۰ میکروگرم/کیلوگرم، میانگین ۳۸ میکروگرم/کیلوگرم). Overall Binder و همکاران (۲۰۰۷) برای همه‌ی نمونه‌های جمع‌آوری شده در اروپا گزارش کردند که ۱ از ۱۸ تا نمونه ذرت، ۱۸ تا از ۸۳ نمونه‌ی گندم، ۱ از ۵ مورد جو و ۲۱ از ۲۶ نمونه‌ی یولاف برای T-2 توکسین مثبت بودند. هفت‌تا از ۵۴ نمونه‌ی خوراک نهایی حاوی T-2 توکسین با میانگین غلظت ۲۱۹ میکروگرم/کیلوگرم بودند.

در مطالعه‌ای دیگر Monbaliu و همکارن (۲۰۱۰) سه ماده‌ی خوراکی مختلف را برای وجود T-2 توکسین مورد بررسی قرار دادند. از همه‌ی ۸۲ نمونه‌ی خوراک تنها ۷ نمونه حاوی T-2 توکسین با میاگین ۲۸/۹ میکروگرم/کیلوگرم و HT-2 توکسین با میانگین سطح ۴۷ میکروگرم/کیلوگرم بودند. Scudamore و همکاران (۲۰۰۹) دریافتند که یولاف پوست‌گیری شده حاوی بیشتر از ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم T-2 و HT-2 توکسین‌ها برای نمونه‌ها بودند. محصولات فرعی یولاف جمع‌آوری شده در دوره‌ی ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۸ (۸۰ نمونه) نشان دادند که سطوح T-2 و HT-2 به ترتیب ۱۲۲ میکروگرم/کیلوگرم و ۱۹۶ میکروگرم/کیلوگرم بودند (Pettersson, 2008; Pettersson, 2009). در لیتوانی، وجود و سطح T-2 و HT-2 توکسین‌ها در غلات به کار گرفته شده برای حیوانات، مورد آزمایش قرار گرفت (Garaleviciene et al., 2002). در ۴۰ نمونه از غلات، شامل ۲۳ گندم زمستانه، ۱۲ نمونه‌ی جو بهاره، ۵ مورد یولاف برای تست جمع‌آوری شدند. از ۴۰ نمونه غلات، T-2 توکسین در نمونه‌های یولاف یافت شد اما در گندم و جو دیده نشد. سه تا از ۵ نمونه‌های یولاف مثبت بود و میانگین نمونه‌ها ۵۲۶ میکروگرم/کیلوگرم بودند. HT-2 توکسین در جو و یولاف یافت شد اما در

گندم یافت نشد. از ۱۲ نمونه‌ی جو، ۸۳ درصد مثبت و با میانگین ۱۹ میکروگرم/کیلوگرم بود. همه‌ی ۵ نمونه‌ی جمع‌آوری شده برای HT-2 توکسین مثبت بود با میانگین ۶۶ میکروگرم/کیلوگرم بود.

Bouxin (۲۰۰۹) گزارش کردند که T-2 توکسین شیوع بسیار پایینی در تریتیکاله و گندم (زیر ۱۵۰ میکروگرم/کیلوگرم)، شیوع پایینی در جو و گندم (زیر ۳۰۰ میکروگرم/کیلوگرم)، و شیوع بالایی در یولاف دارند. در محصولات فرعی یولاف داده‌ها از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۷ نشان دادند که آلودگی بین ۳۰۰ تا ۶۰۰ میکروگرم/کیلوگرم به ترتیب در ۵۰ و ۳۰ درصد نمونه‌ها بود، در حالی که در محصولات فرعی گندم در ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۸ تقریبا همه‌ی نمونه‌ها حاوی کمتر از ۷۵ میکروگرم/کیلوگرم، با کمتر از ۱۰ درصد بود. شیوع HT-2 توکسین در مطالعه‌ی آنها در گندم، جو و ذرت بود اما وجود آن در یولاف نسبتا مهم بود. در محصولات فرعی یولاف، HT-2 در سطوح بالا تا ۲۰۰ میکروگرم/کیلوگرم و بالاتر بود در حالی که محصولات فرعی (خوراک گندم) تقریبا همه‌ی نمونه‌ها حاوی کمتر از ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم HT-2 بودند.

برخی شواهد وجود H-2 و HT-2 توکسین را در سیلاژ ذرت در مقالات نشان دادند اگر چه سطوح آنها عموما پایین بود. Driehuis و همکاران (۲۰۰۸) ۱۴۰ سیلاژ ذرت، ۱۲۰ سیلاژ علوفه و ۳۰ سیلاژ گندم تولید شده در هلند را بین سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۴ بررسی کردند، و گزارش کردند که هیچ یک از سیلاژها حاوی T-2 و HT-2 توکسین‌ها نبودند. نتایج مشابه منفی‌ای برای T-2 توکسین در سیلاژ (تعداد ۵) توسط Schollenberger و همکاران (۲۰۰۶) گزارش شد، با این همه آنها گزارش کردند که مقادیر پایین HT-2 توکسین در همه‌ی نمونه‌های سیلاژ ذرت بررسی شده پایین بود (حداکثر غلظت ۲۶ میکروگرم/کیلوگرم). Eckard و همکاران (۲۰۱۱) دریافتند که به طور میانگین ۳۶ میکروگرم/کیلوگرم T-2توکسین و ۹۵ میکروگرم/کیلوگرم HT-2 توکسین در ۱۹ نمونه (از ۲۰ نمونه) سیلاژ ذرت وجود داشت. از مجموع کل ۶۳ نمونه از علوفه شامل سیلاژ ذرت (۲۳)، سیلوی علوفه به غیر از ذرت (۳۷) و علوفه (۱) جمع‌آوری شده در جمهوری چک در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که در ۵۲ درصد از نمونه‌ها برای H-T توکسین مثبت با میانگین ۱۲۵ میکروگرم/کیلوگرم بود، در حالی که هایلاژ غلظت بالاتری از H-T توکسن، میانگین ۱۶۴ میکروگرم/کیلوگرم بود و در ۳۲ درصد از نمونه یافت شد (Stryk, 2013). اثرات سیلو کردن روی بقای T-2 توکسین و HT-2 توکسین در علوفه‌ها بسیار ضعیف شرح داده شده است (Binder et al., 2007). مطالعه‌ای توسط Fuchs و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد که در حالی که هیچ یک از T-2 توکسین در محصول ذرت در سیلاژ وجود نداشت، حدود نیمی از HT-2 توکسین در سیلاژ وجود شد.

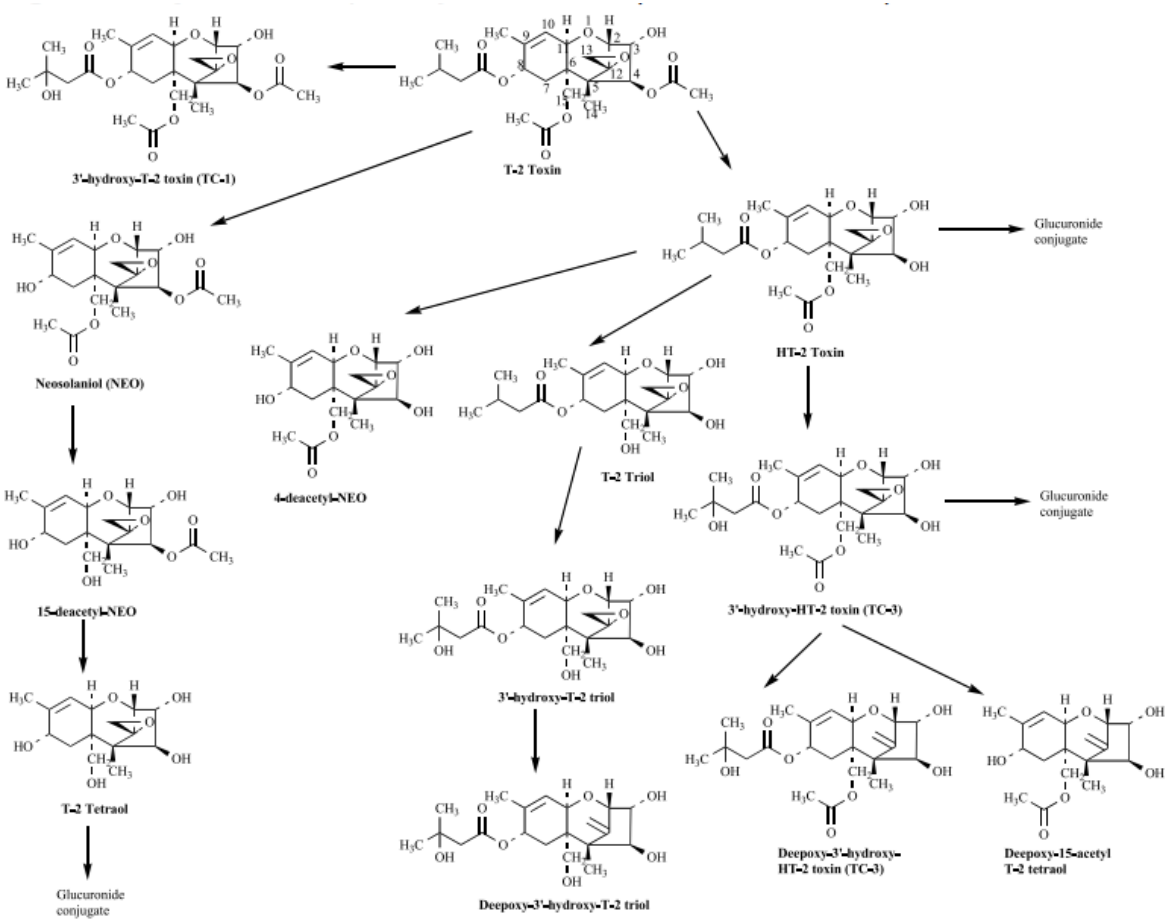
بر اساس ارزیابی نسبت T-2/HT-2 توکسین در نمونه‌هایی که برای هر دو سم تشخیص داده شده بود (۷۴۱ نمونه از خوراک) تعیین شد که میانگین نسبت‌ها بین T-2 توکسین و HT-2 توکسین ۰/۶۵ بود (EFSA, 2011). نتایج پیشنهاد می‌کنند که عموما HT-2 توکسین معرف تقریبا دو سوم از مجموع T-2 توکسین و HT-2 توکسین می‌باشد (EFSA, 2011).

متابولیسم T-2 و HT-2 توکسین در گاوهای شیری

اطلاعات موجود در ارتباط با توکسی‌کنتیک[1] (تشریح آن که چه مقداری از یک ماده‌ی شیمیایی وارد بدن می‌شود و در داخل بدن برای آن چه اتفاقی رخ می‌دهد) T-2 و HT-2 توکسین‌ها در گاو کامل نیست. چندین مطالعه از متابولیسم T-2 توکسین در گاو یک متابولیسم سریع سم را خاطر نشان کردند که به هم ترکیبات کنژوگه شده و دی‌اپوکسید شده منتهی می‌شود، و بسیار کمتر از خود T-2 توکسین سمی می‌باشد (Swanson and Corley, 1989). تا کنون پنج مسیر تغییر شکل زیستی[2] T-2 توکسین شامل هیدرولیز[3] (عمدتا به HT-2 توکسین)، هیدروکسیلاسیون[4] (از طریق آنزیم‌های وابسته به سیتوکروم)، دی-اپوکسیداسیون[5] (در جوندگان، خوک و گاو دیده می‌شود)، گلوکورونیداسیون[6] و استیلاسیون[7] (از طریق کربوکسی‌استراز غیراختصاصی) در سیستم‌های بیولوژیکی مختلف شرح داده شده است که به شمار زیادی از متابولیت‌های مختلف منتهی شده است (شکل ۲). توکسی‌کنتیک T-2 و HT-2 توکسین‌ها اخیرا توسط Dohnal و همکاران (۲۰۰۸) و Wu و همکارن (۲۰۱۰) مورد بررسی قرار گرفته است. برای دیگر متابولیت‌های اطلاعات سمی بسیار اندک یا هیچ اثر سمی موجود نیست.

تغییر شکل زیستی در شرایط موجود زنده (in vivo) عمدتا در جگر اتفاق می‌افتد اما همچنین در روده یا پلاسمای خون موش‌های صحرایی، خوک، موش، جوجه و گاوها نیز مشاهده شده است. در نشخوارکنندگان متابولیسم به ویژه در شکمبه رخ می‌دهد (Cavret and Lecoeur, 2006). بر اساس متابولیسم بیشتر، HT-2 توکسین به انواعی از محصولات نظیر 3'-hydroxy HT-2، T-2 triol، 3'-hydroxy T-2 triol، 4-deacetylneosolaniol و نهایتا T-2 tetrao تبدیل می‌شود (SCF, 2001; WHO, 2001; Wu et al., 2010). فاز دوم متابولیسم T-2 توکسین و متابولیت‌های آن به وسیله‌ی تشکیل گلوکورونید کونژوگه شده تعیین خصوصیت می‌شود که برای اکثر متابولیت‌های دفع شده این مورد در نظر گرفته می‌شود (شکل ۲ را نگاه کنید).

1-Toxicokinetics
2-Biotransformation
3-Hydrolysis
4-Hydroxylation
5 -De-epoxidation
6-Glucuronidation
7 -Acetylation



شکل ۲- مسیرهای متابولیکی عمده برای T-2 توکسین (Dohnal et al., 2008)

۱- شکمبه

همان طور که در بالا شرح داده شد، نشخوارکنندگان عموما کمتر به سموم تریکوتسن‌ها نسبت به آن چیزی که حیوانات تک‌معده‌ای هستند، حساس می‌باشند (Kiessling et al., 1984). این به وضوح در آزمایشات روی گوسفند فیستوله شده در بخش پایین‌تر شیردان که محیط *Fusarium sporotrichioides* وارد شده بود خاطر نشان شده

است. این تیمار سبب مسمومیت‌زایی حاد ظرف ۳۰ دقیقه می‌شود (Kurmanov, 1977). بنابراین نتیجه‌گیری شد که مقاومت نسبی نشخوارکنندگان به ترکیبات سمی *Fusarium spp.* از فرآیندهای پیچیده‌ی هضم شکمبه‌ای ناشی می‌شود. T-2 توکسین به HT-2 توکسین در مایع شکمبه دی‌استیلاسیون می‌شود (Westlake et al., 1987). HT-2 توکسین ممکن است بیشتر به T-2 triol متابولیزه شود (Westlake et al., 1987). دیگر محصولات متابولیت‌ها هچنین ممکن است از T-2 توکسین تولید شود (Westlake et al., 1987, Yoshizawa et al., 1981). به علاوه، دیگر مطالعات همچنین نشان دادند که T-2 توکسین و شمار دیگری از مایکوتوکسین‌ها به محصولات کمتر سمی از طریق میکروارگانیسم‌های در مایع کامل شکمبه در شرایط in vitro متابولیزه می‌شوند (Kiessling et al., 1984).

چون دی‌اکسی‌فیکاسیون T-2 توکسین شامل دی‌استالیسون می‌شود، آزمایشات با محیط کشت‌های خالص باکتری‌های شکمبه درک شد که دارای فعالیت استراز می‌باشد. باکتری‌های *Selenomonas ruminatium* و *Anaerovibrio lipolytica* جدا شده از مایع شکمبه قابل تحمل به غلظت‌های پایینی از T-2 توکسین (۱۰ میکروگرم/میلی‌لیتر) هستند، در حالی که میزان رشد *Butyrivibrio fibrisolvens* به طور معنی‌داری در ۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر تحت تاثیر قرار نگرفتند. سویه‌های *B. fibrisolvens* CE6 و *B. fibrisolvens* CE51 و *S. ruminatium* یک افزایش در میزان رشد در حضور T-2 توکسین را نشان دادند. این ممکن است نشان دهد که این باکتری‌ها T-2 توکسین را به عنوان یک منبع انرژی و کربن در بدن خود مورد استفاده قرار می‌دهند (Westlake et al., 1987). با این همه، مسیرهای متابولیکی این باکتری‌ها در سیستم‌های آنزیمی فرق می‌کند (برای مطالعه‌ی بیشتر Westlake, 1987 و Dohnal et al., 2008 را نگاه کنید). Westlake و همکاران (۱۹۸۷) دریافتند که یک رشد باکتریایی شکمبه‌ی *B. fibrisolvens* توسط تریکوتسن‌ها DON و T-2 توکسین تحت تاثیر قرار نگرفت. به علاوه، Kiessling و همکاران (۱۹۸۴) مایع شکمبه‌ی گوسفند و گاوها را برای تجزیه‌ی مایکوتوکسین‌ها بررسی کردند و دریافتند که T-2 توکسین با میکروارگانیسم‌های شکمبه‌ای تجزیه شده، اما پروتوزئواها بسیار بیشتر از باکتری‌ها فعال بوده و T-2 توکسین به HT-2 toxin تجزیه می‌کنند. Swanson و همکاران (۱۹۸۷) T-2 را در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) برای ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت با میکروارگانیسم‌های شکمبه‌ی به دست آمده از گاوهای شیری فیستوله‌گذاری شده انکوباسیون کردند. T-2 توکسین به طور کامل به محصولات HT-2 toxin، T-2 triol و دو متابولیت جدید شناخته شده‌ی دیگر به صورت 15-acetoxy-3*a* و 4*β* dihydroxy-8 *α* -(3-methylbutyryloxy)trichothec-9,12-diene (deepoxy-HT-2) و 3 *α*,4*β*,15-trihydroxy-8 *α* -(3-methylbutyryloxy)trichothec-9,12-diene (deepoxy-T-2 triol) تبدیل می‌شود.

۲- دستگاه گوارش و جگر

اطلاعات در ارتباط با سرنوشت T-2 و HT-2 توکسین‌ها در دستگاه روده‌ای معده‌ای و جگر گاوها بر خلاف حیوانات آزمایشگاهی و خوک‌ها اندک می‌باشد. همان طور که در بالا بیان شد، T-2 توکسین به سرعت حداقل از طریق ۵ مسیر تغییرشکل زیستی شامل هیدرولیزاسیون، هیدروکسیلاسیون، داپوکسیژناز، گلوکورونیداسون و

استیلاسیون متابولیزه شده، به شمار زیادی از متابولیت‌های مختلف منتج می‌شود. نیمه عمر آن معمولا کمتر از ۳۰ دقیقه در خوک‌ها، موش‌های صحرایی و گاو می‌باشد (Beasley et al., 1986; Eriksen and Pettersson, 2004). جذب و دفع برای تریکوتسن‌ها گزارش نشده است، با این همه، آنها به نظر می‌رسد سریعا به شکل کارایی در دستگاه روده‌ای معده‌ای جذب می‌شوند. میزان جذب بین تریکوتسن‌ها فرق می‌کند و مطالعات نشان می‌دهد که ۱۰ تا ۵۰ درصد می‌باشد. بخش عمده از سموم *Fusarium* جذب شده یک حذف سریع را در ظرف ۲۴ ساعت بعد از خوردن رخ داده، به دنبال آن دفع آهسته‌تر مقادیر کمتر آن رخ می‌دهد. با این همه، اثراتی از سموم آنها یا مشتقات آن را می‌توان در تولیدات حیوانات یافت (Cavret and Lecoeur, 2006). در آزمایشاتی با خوک‌ها که به شکل خوراکی با T-2 توکسین نشان‌دار شده با تری‌تیوم[1] انجام شد، مشخص شد که ماهیچه‌ها و جگر، سم را برای زمان طولانی‌تری نگه می‌دارند. اثر مشابهی همچنین در گاوها مشاهده شد (Jaradat, 2005). بر اساس Dohnal و همکاران (۲۰۰۸) باکتری‌های گرفته شده از میکروفلورای روده‌ای de-epoxy-HT2 toxin تولید می‌کند. سلول‌های روده‌ای احتمالا قادر به تبدیل T-2 توکسین به HT-2 توکسین هستند، که می‌تواند در خون بعد از خوراندن T-2 توکسین به حیوانات یافت شود. T-2 توکسین توسط استرازهای CYP450 روده و میکروزوم‌های جگری در موش‌های صحرایی، خوک‌ها، موش و گاوها هیدروکسیله می‌شود چون 3'hydroxy- T-2 toxin و 3'-hydroxy-HT-2 toxin در جگر گاوها و موش‌ها یافت شده است.

۳- دفع و انتقال T-2 توکسین، HT-2 توکسین و دیگر متابولیت‌ها به محصولات گاو

مسیر متابولیکی T-2 توکسین در نشخوارکنندگان توسط Wu و همکاران (۲۰۱۰) بررسی شد. چون تریکوتسن‌ها نسبتا محلول در آب و مایعات بدن است و عموما بسیار ضعیف در بافت‌های حیوانات تجمع می‌یابد، تقریبا مقادیر کاملی از مصرف T-2 توکسین سریعا در ارگانیسم، تغییرشکل زیستی یافته و سریعا از پلاسما خارج می‌شود. Wu و همکاران (۲۰۱۰) بیان کردند که HT-2 toxin، neosolanio، 4-deacetylneosolaniol، 3-acetyl-3'-hydroxy- HT-2 toxin، 3'-hydroxy-HT-2 toxin، de-epoxy-T-2 tetraol و 3'-hydroxy-7-hydroxy- HT-2 toxin متابولیت‌های اصلی تشخیص داده شده در ادرار و مایع شکمبه گاوها هستند. محصولات تجزیه شده نظیر HT-2 توکسین یا neosolaniol به صورت کونژوگه شده‌ی گلوکورنیده دفع می‌شود. دفع، انتقال و متابولیسم T-2 توکسین در گاو در شرایط آزمایشگاهی (in vivo) مورد مطالعه قرار گرفت، برای مثال با استفاده از رادیواکتیو بعد از خوراندن حیوانات با T-2 توکسین نشان‌دار شده با تریتیوم یا جدا کردن T-2 توکسین و متابولیت‌های آن از ادرار، مدفوع و شیر اندازه‌گیری شدند (Yoshizawa et al., 1981, Chatterjee et al., 1986, Beasley et al., 1986).

زمانی که به یک گاو هلشتان (۳۶۵ کیلوگرم) یک دوز خوراکی از T-2 توکسین (۲۰۰ میلی‌گرم) داده شد اثر مقادیر T-2 در خون آن تا ۲۴ ساعت تشخیص داده شد. علاوه بر این HT-2 توکسین و T-2 tetraol و de-epoxy-T-2-tetraol در خون و ادرار آن تشخیص داده شدند (Chatterjee et al., 1986). بعد از ۷۲ ساعت، تقریبا ۷۲

1-Tritium

درصد و ۲۹ درصد از T-2 توکسین نشان‌دار شده (۱۵۶/۹ میلی‌گرم) خورانده شده به یک گاو جرسی شیرده ۳۷۵ کیلوگرمی به ترتیب از طریق مدفوع یا ادارد دفع می‌شود (Yoshizawa et al., 1981). سم تنها ۰/۲ درصد در شیر باز یافت شد. سطوح حداکثر رادیواکتیویتی، ۴۴ ساعت بعد از خوراندن در مدفوع (معادل با ۹/۲ میلی‌گرم T-2 توکسین به ازای هر کیلوگرم)، بعد از ۱۶ ساعت در ادرار (۵/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم)، بعد از ۱۶ ساعت در شیر (۳۷ میکروگرم/کیلوگرم) و بعد از ۸ ساعت در پلاسما (۶۴ میکروگرم/کیلوگرم) رسید و رادیواکتیویتی در ادرار، شیر و پلاسما کاهش یافت با نیمه عمر به ترتیب ۱۲، ۲۴ و ۱۶ ساعت رسید. T-2 توکسین و محصولات متابولیکی استراز، شامل HT-2 toxin، neosolaniol و 4-deacetylneosolaniol برای تنها مقادیر اندک قابل ردیابی در ادرار، شیر و پلاسما در نظر گرفته شد. نهایتا 3’ - hydroxy T-2 toxin و 3’ -hydroxy HT-2 toxin به عنوان متابولیت‌های بسیار مهم در پلاسما، ادرار و شیر این گاو تشخیص داده شد، اما زمان جریان وقوع این متابولیت‌ها به طور کامل مورد ارزیابی قرار نگرفته است (Yoshizawa et al., 1981). نویسندگان مشخص کردند که در ۴ ساعت بعد از اعمال T-2 توکسین، T-2 توکسین متابولیزه نشده در پلاسما ۸ ppb وجود داشت. به طور مشابه حداقل مقدار T-2 توکسین به عنوان یک ترکیب والد در ادرار در مطالعه‌ی Beasley و همکاران (۱۹۸۶) از بین رفت. هیچ T-2 توکسین در بافت‌های از گاوهایی که ۰/۶ تا ۳/۶ میلی‌گرم/کیلوگرم درون رگی یا خوراکی با T-2 توکسین تیمار شده بودند مشاهده شد. با این همه، در یک گوساله که به صورت خوراکی با ۲/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم تیمار شده بودند در ۲۴ ساعت بعد از اعمال به ترتیب ۶۲ و ۴۰ ppb از T-2 توکسین در محتویات شکمبه و هزارلا تشخیص داده شد. هیچ T-2 توکسین دست نخورده‌ای در محتویات نگاری، شیردان، ژژنوم، سکوم، کولون یا در مدفوع این حیوان تشخیص داده نشد. به علاوه، هیچ T-2 توکسین دست‌نخورده‌ای در مدفوع جمع‌آوری شده تا ۴۲۶۰ دقیقه بعد از اعمال خوراکی ۳/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم از T-2 توکسین تشخیص داده نشد (Beasley et al., 1986).

انتقال T-2 توکسین رادیواکتیو و کشتار گاو ۷۲ ساعت بعد از اعمال یک دوز از T-2 توکسین نشان‌دار شده، که محاسبه شده است معادل ۳۱/۳۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم از خوراک است، به ترتیب در ماهیچه، قلب، جگر و شیر ۰/۰۰۰۳، ۰/۰۰۰۳، ۰/۰۰۰۶ و ۰/۰۰۰۴ بود (Yoshizawa et al., 1981). مطالعات نشان دادند که زمانی که T-2 توکسین در غلظت‌های نسبتا بسیار بالا به گاوهای شیری خورانده می‌شود بخش کوچکی از T-2 توکسین و متابولیت‌های آن ممکن است به شیر در محدوده‌ی ۰/۰۵ تا ۲ درصد منتقل شود (Yiannikouris and Jouany, 2002; Fink-Gremmels, 2008). در تحقیقی، Galtier (۱۹۹۸) دریافت که میزن انتقال سم در شیر بین ۰/۰۲ تا ۰/۳۲ درصد برای گاوهای شیری تغذیه شده با ۵۰۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن می‌باشد. بنابراین هیچ شاهدی برای تجمع این سموم در بافت‌های خاص حیوانات تغذیه شده با خوراک آلوده شده با T-2 توکسین و HT-2 توکسین وجود ندارد و هر گونه اثر مهمی در انسان‌ها از مصرف محصولات حیوانی غیرمحتمل می‌باشد.

اثر روی سلامت و عملکرد

مطالعات در ارتباط با اثر T-2 توکسین بر سلامت حیوانات انجام شده روی گاوهای شیری بالغ کمیاب است. اولین مشاهدات، مورد مزرعه‌ای مسمومیت گاوها با ذرت آلوده با قارچ در قرن هفده‌ام می‌باشد، که به حضور T-2 توکسین در جیره‌ی آلوده شده با *Fusarium tricinctum* ارتباط داده شد که توسط Hsu و همکاران (۱۹۷۲) شرح داده شد. در آن زمان، ۷ تا از ۳۵ گاو هلشتاین گله‌ی Wisconsin ظرف مدت ۵ ماه مردند و آزمایشات پس از مرگ خون‌ریزی‌های شدید را روی بخش درونی احشاء آشکار کرد. در مطالعه‌ی Weaver و همکاران (۱۹۸۰) یک گاو آبستن به وسیله گذاشتن لوله با ۱۸۲ میلی‌گرم از T-2 توکسین خالص (۰/۴۴ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) برای ۱۵ روز، بعد از آن از پذیرفتن یک خوراک مکمل شده با ۵۰ میلی‌گرم T-2 توکسین بر کیلوگرم ممانعت نشان دادند. گوساله‌ی متولد شده به شکل طبیعی بعد از ۴ روز بعد از اولین لوله‌گذاری با ۰/۶ میلی‌گرم توکسین بر کیلوگرم وزن بدن برای ۷ روز خوارانده شدند و سپس در روزهای یک در میان برای ۱۶ روز سم اعمال شد. گاو هیچ اثرات بالینی، ناخوش‌آیندی غیرطبیعی یا علائم بالینی را نشان ندادند. زخم‌ها در دستگاه روده‌ای معده‌ای به شکل ماکروسکوپی و میکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفتند، با این همه با حیوانات تیمار نشده مقایسه نشدند. گوساله نشانه‌های بالینی مسمومیت (نظیر بی‌حسی یک طرفه‌ی بدن[1]، برآمدگی انگشتان[2]، بی‌توجهی[3] و افسردگی بالینی شدید) را ظرف مدت بعد از اولین اعمال سم نشان دادند. مدت زمان نشانه‌های بالینی از ۱۲ ساعت تا بیشتر از ۴۸ ساعت در طول آزمایش افزایش یافت. با این همه، هیچ تغییر هماتولوژی، بالینی یا هیستولوژی تشخیص داده نشد (Weaver et al., 1980). در مطالعات انجام شده روی گاوهای شیری که در بالا ذکر شد هیچ نشانه‌های بالینی مشاهده نشد (Yoshizawa et al., 1981, Galtier, 1998).

مطالعات Huszenica و همکاران (۲۰۰۰) و Alm و همکاران (۲۰۰۲) روی اثرات T-2 توکسین و HT-2 توکسین بر عملکرد تولید مثلی گاو متمرکز شدند. در مطالعه‌ی Huszenica و همکاران (۲۰۰۰)، یک دوز ۰/۰۲۵ میلی‌گرم T-2 توکسین به ازای کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی به تلیسه‌های تغذیه شده با جیره‌ی غنی از نشاسته اسیدوز را در طول مدت ۲۰ روزه القاء کردند. بعد از اعمال PGF2*a* اوولاسیون با تاخیر رخ داد و سطح پروژسترون پلاسما پایین (کمتر از ۳ نانومول بر لیتر) برای یک دوره‌ی طولانی‌تر در گوساله‌های تیمار شده با T-2 توکسین در مقایسه با گروه شاهد باقی ماند. در مطالعه‌ی Alm و همکاران (۲۰۰۲) گاوهای نر در مراحل آخر تلقیح مصنوعی بودند و با علوفه‌ی آلوده به قارچ تغذیه شدند حاوی ۴۷ میکروگرم بر کیلوگرم از T-2 توکسین و ۵۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم از HT-2 توکسین یک کاهش در کیفیت منی نشان دادند (تحرک جلو رونده‌ی پایین و مورفولوژی پایین). با این همه، نویسندگان به شکل مبهم تایید کردند که T-2 و HT-2 توکسین‌ها عامل کیفیت پایین منی می‌باشد.

1-Hindquarter ataxia
2-Knuckling
3-Listlessness

در کل، نشخوارکنندگان در نظر گرفته می‌شود که کمتر به اثرات تریکوتسن‌ها نظیر T-2 توکسین حساس به خاطر ظرفیت سم‌زدایی در شکمبه باشند. بنابراین حیوانات جوان، که شکمبه کامل توسعه پیدا نکرده است، ممکن است به اثرات سمی T-2 توکسین بسیار بیشتر حساس باشند. بر اساس Fink-Gremmels (۲۰۰۸) حضور T-2 توکسین در جیره برای گاو می‌تواند به تخریش شدید بخش بالایی دستگاه گوارش به خاطر اثرات مسمومیت سلولی[1] منتهی می‌شود. در آزمایش Pier و همکاران (۱۹۷۶) گوساله‌ها در معرض خوراکی T-2 توکسین در دوزهای ۰/۰۸، ۰/۱۶، ۰/۳۲ یا ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن برای ۳۰ روز قرار گرفتند. آنها التهاب ملایم را در همه‌ی دوزها فهمیدند. مدفوع خونی و زمان پروترومبین افزایش یافته و فعالیت آسپارتات آمینو ترانسفراز سرم افزایش یافته در دوزهای بالاتر مشاهده شد. بالاترین دوز به حالت خمیده‌ی گوساله منتهی شد، که در مدت ۲۰ روز مردند. Mann و همکاران (۱۹۸۴) یک کاهش در کارکرد نوتروفیل‌ها در گوساله‌هایی که به صورت خوراکی T-2 توکسین در ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز برای ۲۸ روز را خوردند مشاهده شد و سطوح تغییر یافته‌ی پروتئین‌ها و ایمنوگلبولین‌ها در گوساله‌های تیمار شده با ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن به ازای هر روز برای ۴۳ روز تغییر یافت (Mann et al., 1983). T-2 توکسین همچنین القاء نکروز بافت‌های لمفوئید را نشان دادند (Buening et al., 1982). گوساله‌ها مصرف کننده‌ی T-2 توکسین در ۱۰ تا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از خوراک زخم‌هایی را در شیردان و پوسته پوسته شدن پرزها در شکمبه را نشان دادند (Cheeke, 1998). گوساله‌های تغذیه شده با ۰/۳ میلی‌گرم T-2 توکسین به ازای کیلوگرم وزن بدن (۱۰ میلیگرم به ازای کیلوگرم خوراک) منع جزئی مصرف خوراک داشتند اما وزن بدن و دیگر پارامترهای هماتولوژیکی، ایمنولوژیکی یا دیگر پارامترها از شاهد تفاوت نداشت (Osweiler et al., 1985).

نتیجه‌گیری

مایکوتوکسین‌های T-2 و HT-2 توکسین‌ها عضوگروه بزرگی از سسکوترپن‌های[2] قارچی هستند که معمولا به عنوان تریکوتسن‌ها خوانده می‌شوند و به گروه تریکوتسن‌های A تعلق دارند. آنها به وسیله‌ی گونه‌های مختلف *Fusarium*، شامل *F. sporotrichioides*، *F. poae* و *F. acumninatum* هستند که محصولات را مورد حمله قرار می‌دهند و ممکن است این سموم را تحت شرایط سرد و مرطوب تولید کنند. T-2 توکسین و HT-2 توکسین غالبا با هم در غلات آلوده شده وجود دارند. بالاترین میانگین غلظت‌ها برای مجموع T-2 و HT-2 توکسین‌ها در غلات و محصولات آسیاب شده‌ی غلات مشاهده شد، این موضوع به شکل قابل توجهی در یولاف و محصولات یولاف دیده می‌شود. از آنجایی که T-2 توکسین و HT-2 توکسین غالبا به پوستهd خارجی غلات متصل می‌شود برخی از فرآیندها (برای مثال جدا کردن پوست) می‌تواند به افزایش‌های مشهود در T-2 و HT-2 توکسین‌ها در محصولات فرعی غلات به کار گرفته شده برای تغذیه‌ی حیوانات، نظیر سبوس، منتهی a,n. عموما غلظت HT-2 توکسین معرف دو سوم از مجموع غلظت T-2 توکسین و HT-2 توکسین می‌باشد. حیوانات در معرض مجموع T-2 و HT-2 توکسین‌ها عموما از مصرف

1-Cytotoxic
2 -Sesquiterpenes

غلات و محصولات فرعی غلات قرار می‌گیرند و سطوح آنها در علوفه‌ها و کنجاله‌های دانه‌های روغنی عموما پایین می‌باشد. بعد از خوردن، H-T توکسین سریعا توسط حداقل پنج مسیر تغییر شکل زیستی به شمار زیادی از متابولیت‌های دیگر تبدیل می‌شود. HT-2 توکسین یک متابولیت عمده‌ی T-2 توکسین می‌باشد. T-2 توکسین و متابولیت‌ها به سرعت در چندین بافت توزیع شده و به سرعت بدون هیچ گونه تجمعی دفع می‌شوند. مسیر T-2 و HT-2 توکسین‌ها از خوراک به تولیدات خوراکی با منشاء حیوانی محدود است و بنابراین تنها مقادیر اندکی از گسترش آنها در انسان‌های مصرف کننده‌ی محصولات دامی می‌تواند وجود داشته باشد.

حمیدرضا همتی متین

شرکت **پیشگامان سپند گستر**