



# دامستیک

انجمن علمی - دانشجویی گروه مهندسی علوم دامی دانشگاه تهران؛ پاییز ۱۴۰۰

[https://domesticsj.ut.ac.ir/article\\_82263.html](https://domesticsj.ut.ac.ir/article_82263.html)

## مقاله علمی - ترویجی

### سم زیرالنون در تغذیه طیور

امیر مصیب زاده<sup>۱\*</sup> و امین رحیمی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری تخصصی تغذیه طیور، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده کشاورزی دانشگاه ارومیه، آذربایجان غربی، ایران

<sup>۲</sup> دانشجوی دکتری تخصصی تغذیه دام، گروه مهندسی علوم دامی، دانشکده کشاورزی دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

<https://doi.org/10.22059/domesticsj.2021.321895.1068> doi

#### چکیده

سم قارچی زیرالنون (Zearalenone) در سر تا سر جهان در غلات و دانه‌هایی مانند ذرت و سویا یافت می‌شود. این سم علی‌رغم ساختار غیر استرادیولی خود، گیرنده‌های استروژن را فعال کرده و موجب تغییرات عملکردی و بافت شناسی در اندام‌های تولیدمثلی می‌شود. در بین حیوانات مزرعه‌ای خوک‌ها حساسیت بیشتری به این سم داشته و علائم مسمومیت با این سم شامل تحلیل تخمدان، افزایش فواصل فعلی، افزایش ماندگاری جسم زرد، کاهش باروری و مرده‌زایی است. مطالعات کنترل شده نشان داد که شدت این اثرات بستگی به مرحله تولیدمثلی حیوان دارد و بیشترین اثرات را در حیوان نابالغ دارد. سم زیرالنون نه تنها با هر دو نوع گیرنده‌های استروژن برهمکنش دارد، بلکه سوپسترای هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نیز می‌باشد که این آنزیم این سم را به دو متابولیت ایزومری استروئیدی (Stereoisomeric) که شامل آلفا-زیرالنون و بتا-زیرالنون هستند، تبدیل می‌کند. متابولیت‌های ثانویه آلفا-زیرالنون و بتا-زیرالنون در مرحله دوم احیا، تولید می‌شوند. آلفا-هیدروکسیلاسیون منجر به افزایش قدرت استروژنیک این ترکیبات در مقایسه با ترکیب اولیه شده و احتمالاً میزان اختصاصی بودن آلفا-هیدروکسیلاسیون در گونه‌های حیوانی به حساسیت قرار گرفتن آن گونه مشخص حیوان، مثلاً خوک، در معرض سم زیرالنون ارتباط داشته باشد. یکی دیگر از عوامل حساسیت گونه حیوان مربوط به ظرفیت غیرفعال‌سازی سم زیرالنون و متابولیت‌های آن از طریق گلوکوکورونوئیداسیون است. در مقایسه با سایر گونه‌های حیوانی، خوک‌ها ظرفیت غیرفعال‌سازی گلوکوکورونوئیداسیونی پائینی دارند و به همین دلیل، این امر می‌تواند موجب تأخیر در غیرفعال‌سازی زیرالنون شود.

**کلمات کلیدی:** زیرالنون، سم، ناهنجاری‌های تولیدمثلی، گیرنده استروژن، طیور

\*نویسنده مسئول: amirmosayyebzadeh@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۲۲ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۰/۰۲/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۱۰ تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۰/۰۹/۱۷

رفرنس دهی: مصیب زاده، ا.، رحیمی، ا. سم زیرالنون در تغذیه طیور، علمی-ترویجی (حرفه‌ای) دامستیک، ۱۴۰۰، ۲۱(۲): ۱۳-۲۰.



AnimSSAUT

## مقدمه

## جذب و توزیع سم زیرالنون

زیرالنون، با ترکیب شیمیایی 6-(10-hydroxy-6-oxo-trans-1-undecenyl)- $\beta$ -resorcylic acid lactone; CAS 17924-92-4، در قالب متابولیت ثانویه توسط تعدادی از گونه‌های فوزاریوم (*Fusarium*) مانند فوزاریوم کولموروم (*F. culmorum*)، فوزاریوم گرامینه‌آروم (*F. graminearum*) (Caldwell *et al.*, 1970; Mirocha *et al.*, 1976; Hestbjerg) و فوزاریوم کروکولنس (*F. crookwellense*) (Bennett and Glenn, 2002; *et al.*، 2007)، فوزاریوم اکوایستی (*F. equiseti*) (Klich, 2003) تولید می‌شود. مشخص شده است که این گونه‌ها گندم، جو، برنج، ذرت و برخی دیگر از دانه‌ها را آلوده می‌کنند (Mirocha *et al.*, 1974; Pande *et al.*, 1990; Yamashita *et al.*, 1997; Jimenez and Mateo, 1995). غلظت زیرالنون در اقلام خوراکی و غذایی می‌تواند از چند میکروگرم تا ۲۷۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم در خوراک‌های حیوانی بسته به واریته گیاه، موقعیت جغرافیایی و شرایط آب و هوایی منطقه‌ای که محصول در آن رشد می‌کند، متفاوت باشد (Vrabcheva *et al.*, 1996; Binder *et al.*, 2007). علی‌رغم این که آلودگی با این سم پیش از برداشت محصول اتفاق می‌افتد، نباید از تولید آن پس از برداشت نیز به طور کامل غافل شد. سم زیرالنون مقاوم بوده و با روش‌های رایج فرآوری خوراک از بین نمی‌رود و همان طور که نشان داده شد، در محصولات به دست آمده از غلات مانند نان، آبجو و خوراک‌های فرآوری شده دام و طیور وجود داشته است (Scott, 1996; Ryu *et al.*, 2003; Jouany, 2007). به دنبال مصرف این سم همراه با خوراک، زیرالنون به گیرنده‌های استروژن متصل شده و منجر به تغییرات عملکردی و بافت‌شناسی در اندام‌های تولیدمثلی هدف می‌شود (Fitzpatrick *et al.*, 1989; Katzenellenbogen *et al.*, 1979; Shier *et al.*, 2001). مصرف سم زیرالنون موجب بروز علائمی مانند افزایش استروژن در خون، خصوصاً خون خوک و در مقادیر کمتر در خون سایر گونه‌های حیوانی، می‌شود. کمیته اتحادیه اروپا مقادیر مجاز دئوکسی نیوالنول در خوراک‌های حیوانی را مشخص کرده است (Official Journal of the European Union, 2006). تعیین‌شده برای غلات، محصولات غلات و محصولات فرعی ذرت (حاوی ۱۲ درصد رطوبت) به ترتیب ۲ و ۳ ppm (mg/kg) است.

زیرالنون به محض خورده شدن سریعاً جذب شده و قابلیت دسترسی زیستی آن به ۰/۸ تا ۰/۸۵ دُز مصرف شده می‌رسد (Kuiper-Goodman *et al.*, 1987). در مطالعات انجام شده در خوک‌ها مشخص شد که زیرالنون در انتروسیت‌های بافت روده جذب شده و به متابولیت‌های غالب خود یعنی آلفا-زیرالنون و بتا-زیرالنون تبدیل می‌شود. این متابولیت‌های هیدروکسیله شده می‌توانند گلوکورونیداته شده و مستقیماً دفع شوند که این امر حذف پیش‌سیستمی را تکمیل می‌کند (Biehl *et al.*, 1993). متابولیت‌های زیرالنون ۳۰ دقیقه پس از مصرف این سم به طور قابل ملاحظه‌ای در سرم افزایش یافت. نیمه عمر دفع این سم از طریق پلاسما در هر دو حالت خورده شدن و تزریق ۸۷ ساعت برآورد شد. البته این نیمه عمر از طریق بسته‌شدن مجاری صفراوی به ۳ ساعت کاهش یافت که این امر نشان دهنده اهمیت ترشح متابولیت‌های گلوکورونیدات از طریق صفرا و به دنبال آن بازجذب جزئی که تکمیل‌کننده چرخه درون کبدی است (Kuiper-Goodman *et al.*, 1987). مشخص شده است که ۴ هفته پس از مصرف دُزهای بالای زیرالنون (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خوراک) باقی مانده‌های آن در کبد بین ۷۸ تا ۱۲۸ میکروگرم بر کیلوگرم متغیر بود (James and Smith, 1982). زولنر و همکاران (۲۰۰۲) با نمونه‌برداری از بافت کبد خوک تغذیه شده با جو دو سر حاوی سم زیرالنون نشان دادند که آلفا-زیرالنون به مقدار زیاد و بتا-زیرالنون و زیرالنون اولیه به مقدار کم در این بافت تجمع یافته‌اند. آنالیز محتوای ماهیچه‌ها نیز نتایج قابل مقایسه‌ای را نشان داد که بدین ترتیب آلفا-زیرالنون بیشترین میزان تجمع را در ماهیچه‌ها داشت، البته مقدار اندکی زیرالنون اولیه نیز در این بافت گزارش شد. میروچا و همکاران (۱۹۸۲) با تغذیه جوجه‌ها با جیره‌های حاوی سم زیرالنون باقی‌مانده این سم در ماهیچه و کبد را گزارش کردند، ولی هیچ اطلاعاتی در باره متابولیت‌ها ارائه نکردند. میانگین غلظت سم زیرالنون اولیه و آلفا-زیرالنون در کبد مرغ‌های تغذیه شده با ذرت آلوده به این سم (۱۵۸۰ میکروگرم سم زیرالنون بر کیلوگرم ذرت) به ترتیب ۲/۱ و ۳/۷ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن گزارش شد و این در حالی است که هیچ باقی‌مانده‌ای از سم زیرالنون یا متابولیت‌های آن در تخم‌مرغ گزارش نشد (Danicke *et al.*, 2002). در مجموع، تمام این مطالعات نشان دادند که

زیرالنون، با ترکیب شیمیایی 6-(10-hydroxy-6-oxo-trans-1-undecenyl)- $\beta$ -resorcylic acid lactone; CAS 17924-92-4، در قالب متابولیت ثانویه توسط تعدادی از گونه‌های فوزاریوم (*Fusarium*) مانند فوزاریوم کولموروم (*F. culmorum*)، فوزاریوم گرامینه‌آروم (*F. graminearum*) (Caldwell *et al.*, 1970; Mirocha *et al.*, 1976; Hestbjerg) و فوزاریوم کروکولنس (*F. crookwellense*) (Bennett and Glenn, 2002; *et al.*، 2007)، فوزاریوم اکوایستی (*F. equiseti*) (Klich, 2003) تولید می‌شود. مشخص شده است که این گونه‌ها گندم، جو، برنج، ذرت و برخی دیگر از دانه‌ها را آلوده می‌کنند (Mirocha *et al.*, 1974; Pande *et al.*, 1990; Yamashita *et al.*, 1997; Jimenez and Mateo, 1995). غلظت زیرالنون در اقلام خوراکی و غذایی می‌تواند از چند میکروگرم تا ۲۷۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم در خوراک‌های حیوانی بسته به واریته گیاه، موقعیت جغرافیایی و شرایط آب و هوایی منطقه‌ای که محصول در آن رشد می‌کند، متفاوت باشد (Vrabcheva *et al.*, 1996; Binder *et al.*, 2007). علی‌رغم این که آلودگی با این سم پیش از برداشت محصول اتفاق می‌افتد، نباید از تولید آن پس از برداشت نیز به طور کامل غافل شد. سم زیرالنون مقاوم بوده و با روش‌های رایج فرآوری خوراک از بین نمی‌رود و همان طور که نشان داده شد، در محصولات به دست آمده از غلات مانند نان، آبجو و خوراک‌های فرآوری شده دام و طیور وجود داشته است (Scott, 1996; Ryu *et al.*, 2003; Jouany, 2007). به دنبال مصرف این سم همراه با خوراک، زیرالنون به گیرنده‌های استروژن متصل شده و منجر به تغییرات عملکردی و بافت‌شناسی در اندام‌های تولیدمثلی هدف می‌شود (Fitzpatrick *et al.*, 1989; Katzenellenbogen *et al.*, 1979; Shier *et al.*, 2001). مصرف سم زیرالنون موجب بروز علائمی مانند افزایش استروژن در خون، خصوصاً خون خوک و در مقادیر کمتر در خون سایر گونه‌های حیوانی، می‌شود. کمیته اتحادیه اروپا مقادیر مجاز دئوکسی نیوالنول در خوراک‌های حیوانی را مشخص کرده است (Official Journal of the European Union, 2006). تعیین‌شده برای غلات، محصولات غلات و محصولات فرعی ذرت (حاوی ۱۲ درصد رطوبت) به ترتیب ۲ و ۳ ppm (mg/kg) است.

با به هم زدن تعادل استروئیدهای فعال در بافت‌های غنی از گیرنده‌های آن استروئیدها، می‌تواند موجب بروز اختلال شود. در این صورت زیرالنون و متابولیت‌های آن باید به عنوان عوامل مختل‌کننده‌های درون‌زادی شناخته شوند؛ چون هم در سطح پیش از گیرنده فعالیت هورمونی را تنظیم کرده (Penning *et al.*, 2004) و هم در سطح گیرنده در قالب عوامل همسو-ناهمسو عمل می‌کند.

پس از فاز اول متابولیسم، آلفا-زیرالنون و بتا-زیرالنون و همچنین زیرالنون اولیه توسط UDP-گلوکوکورونیل ترانسفراز مزدوج شده و از طریق ادرار و ترشحات صفرا دفع می‌شوند (Mirocha *et al.*, 1981). بیان UDP-گلوکوکورونیل ترانسفراز در خوک‌ها در مقایسه با گاو نسبتاً پایین است (Krishnaswamy *et al.*, 2003).

بر خلاف بافت‌های پستانداران، انواع میکروارگانسیم‌هایی که لاکتونوهیدرولاز (lactonohydrolases) در آن‌ها بیان می‌شود قادر به تبدیل زیرالنون به ترکیبات غیر استروژنیک (3,5-1-dihydroxy-phenyl)-10<sup>3</sup>-hydroxy-1<sup>2</sup>-undeca-6-one در pH قلیایی هستند (Takahashi-Ando *et al.*, 2002). ظاهراً تجزیه میکروبیولوژیکی زیرالنون توسط میکروفلور شکمبه و همین‌طور باکتری‌های روده بزرگ در تک معده‌ای‌ها تا حدودی به فعالیت این آنزیم مربوط است. امروزه پیشرفت‌های تکنیکی بر استفاده از این آنزیم‌ها در سم‌زادایی اقلام خوراکی و غذایی تمرکز کرده است.

#### نحوه عمل بیوشیمیایی

زیرالنون و متابولیت‌های آن از طریق اتصال به گیرنده‌های استروژن تأثیر خود را بر جای می‌گذارند. گمان می‌شود که کمپلکس زیرالنون-گیرنده به سمت هسته سلول رفته و در آن‌جا به عناصر پاسخ دهنده به استروژن متصل شده و از این طریق رونویسی ژنی را فعال می‌کند (Riley, 1998). ویتیلیف و بوید (1978) و بسیاری از مطالعات انجام شده پس از آن تأیید کردند که زیرالنون و متابولیت‌های آن روی هر دو نوع از گیرنده‌های استروژنی به عنوان عوامل رقابتی همسو-ناهمسو عمل می‌کنند. مطالعات انجام شده در بخش‌های داخلی سلول‌های اندام‌های مختلف نشان داد که تمایل نسبی زیرالنون و متابولیت‌های آن‌ها از کمتر از 0/1 تا 0/10 در مقایسه با تمایل 17-بتا استروژن متفاوت بوده و در این بین آلفا-زیرالنون بیشترین فعالیت اتصال

زیرالنون به طور گسترده توزیع شده و به طور آهسته از بدن دفع می‌شوند. همان‌طور که اشاره شد نرخ ورود این سم به شیر و همچنین ذخیره آن در بافت‌ها پایین است که نشان می‌دهد احتمال مسموم شدن انسان توسط محصولات پروتئینی حیوانی کمتر از احتمال آلوده شدن آن‌ها از طریق مصرف غلات و دانه‌های آلوده به این سم است (Fink-Gremmels and Malekinejad, 2007).

#### تبدیلات زیستی و دفع سمّ زیرالنون

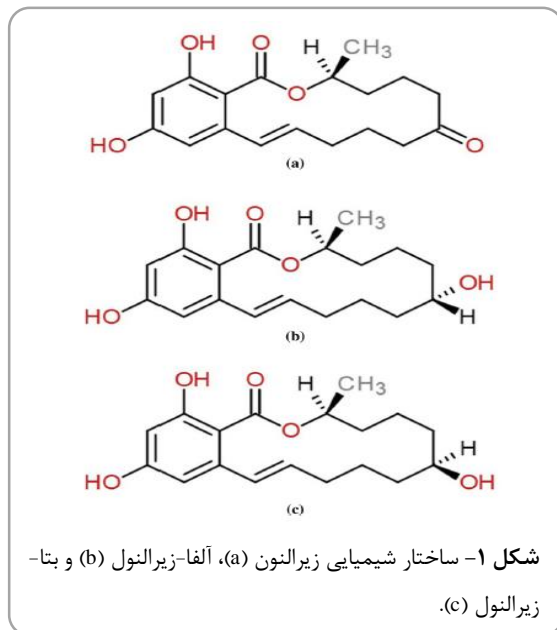
کیسلینگ و اولسن (1983) اولین مطالعه جامع در ارتباط با تبدیلات زیستی زیرالنون را انجام دادند و در این مطالعه به تفاوت‌های بین گونه‌ای در هر دو فاز اول و دوم متابولیسم و همین‌طور وجود 3-آلفا و 3-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز به عنوان آنزیم‌های اصلی کاتالیزکننده مرحله اول تبدیلات زیستی این سم اشاره کردند. اصلی‌ترین اندام‌های درگیر در تبدیلات زیستی سمّ زیرالنون در مصرف دهانی، روده و کبد است. علاوه بر این اندام‌های هدف فعالیت استروژنیک نیز می‌توانند تبدیلاتی را در زیرالنون انجام داده و برای یکسری از واکنش‌های زنجیره‌ای در متابولیسم استروئیدها آماده کنند (Malekinejad *et al.*, 2006). فاز اول متابولیسم گروه کتونی روی کربن شماره 6 را احیا کرده و آلفا-زیرالنون و بتا-زیرالنون مشابه آن بتا-زیرالنون را تولید می‌کند. پیش‌تر و با احیای پیوند دوگانه بین کربن 11 و 12، آلفا و بتا-زیرالنون ( $\alpha$ -ZAL و  $\beta$ -ZAL) تولید می‌کنند که ترکیبات با فلئورسنس پایین بوده و اغلب اندازه‌گیری نمی‌شوند. مطالعات مقایسه‌ای با میکروزوم‌های کبدی نشان داد که نسبت بین تولید آلفا-زیرالنون و بتا-زیرالنون بین گونه‌های مختلف حیوانی متفاوت است (Malekinejad *et al.*, 2005b; Olsen *et al.*, 1985). آلفا-زیرالنون در خوک و انسان و بتا-زیرالنون در طیور و نشخوارکنندگان زیاد تولید می‌شود.

مشخص شده است که احیای گروه کتونی زیرالنون توسط آنزیم 3-آلفا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (3 $\alpha$ -HSD)، که در انواع اندام‌ها یافت شده و تحت شرایط فیزیولوژیکی، مسئول متابولیسم هورمون‌های استروئیدی است انجام می‌شود (Olsen *et al.*, 1986; Pompa *et al.*, 1985). همان‌طور که در مطالعات مقایسه‌ای برون‌تنی (Malekinejad *et al.*, 2005c) گزارش شد، رقابت زیرالنون با هورمون‌های طبیعی برای اتصال به جایگاه فعال سوبسترا بر روی آنزیم 3-آلفا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز

گیاه میزبان و موقعیت جغرافیایی متفاوت است. در نتیجه حیوان در معرض ترکیبی از این سموم قرار دارد. از این طریق می‌توان تفاوت‌های بین استفاده از سموم کریستاله با سموم طبیعی موجود در خوراک را توضیح داد. در تمام مطالعات انجام شده اثرات مضر تحریک شده از طریق سموم طبیعی موجود در خوراک بسیار بیشتر از سموم کریستاله بود (EFSA, 2004).

### مرور منابع

بورانات راگول و همکاران (۲۰۱۵) وضعیت ابقای زیرالنون و متابولیت‌های آن (آلفا و بتا-زیرالنول) در بافت‌های بدن جوجه‌های گوشتی را مطالعه کردند. برای این منظور مقدار ۱/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت دهانی و تزریق وریدی استفاده شد. نتایج این آزمایش نشان داد که زیرالنون از دستگاه گوارش جذب شده و قادر به نفوذ به انواع بافت‌های جوجه‌های گوشتی را دارد. مطالعات زیادی گزارش دادند که زیرالنون باعث تحریک سرطان کبد، بیماری کلیوی و سمیت خون در جوندگان و کاهش تولید شیر در گاوهای شیری می‌شود.



رفتار سمی و بافت‌هایی که سم در آن‌ها می‌تواند ابقا شود در حیوانات اهلی مطالعه شده است، اما در این رابطه اطلاعات محدودی در مورد طیور وجود دارد. اوسلار و همکاران (۲۰۱۳) خصوصیات سمی زیرالنون پس از تزریق وریدی را گزارش کردند، با این حال اطلاعات اندکی در ارتباط با قابلیت دسترسی زیستی،

را دارد. مقایسه تمایل نسبی زیرالنون و متابولیت‌های آن به اتصال به گیرنده‌های سیتوپلاسمی رحم موش‌ها نشان داد که: آلفا-زیرالنول < آلفا-زیرالنول < بتا-زیرالنول < زیرالنون < بتا-زیرالنول (Kuiper-Goodman *et al.*, 1987).

### سمیت و اثرات مخرب پس از مصرف زیرالنون از طریق خوراک در طیور

به نظر می‌رسد طیور نسبت به زیرالنون بسیار مقاوم بوده و مصرف خوراک حاوی این سم تا مقادیر بیشتر از ۸۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به مدت ۷ روز هیچ اثری از مسمومیت و یا آسیب به عملکرد تولیدمثلی جوجه‌های بالغ وارد نکرده است (Chi *et al.*, 1980). سطوح بالای زیرالنون ممکن است موجب متورم شدن مخرج و افزایش ابعاد اویداکت شود (Allen *et al.*, 1981). مصرف جیره حاوی ۸۰۰ میکروگرم زیرالنون به مدت دو هفته توسط بوقلمون نر موجب بروز پاسخ افزایش آندرژنیک در این پرندگان می‌شود (Olsen *et al.*, 1986).

جالب است که در برخی از کشورها زرانول (مشابه آلفا-زیرالنون) به عنوان محرک رشد برای چاق کردن گاوها و گوسفندها استفاده می‌شود (Fink-Gremmels and Malekinejad, 2007).

### تردیده‌ها در اندازه‌گیری کمی اثرات مضر مصرف زیرالنون

نتایج مطالعات تا به اینجا نشان داد که زیرالنون تأثیر منفی در سیستم تولیدمثلی جنس ماده به خصوص خوک‌ها دارد. اطلاعات این مطالعه نشان داد که تفاوت‌های زیادی که حداقل غلظت مؤثر در خوراک را نشان می‌دهند، وجود داشته و می‌توان از آن‌ها به عنوان راهنما در کارخانجات ساخت خوراک استفاده کرد. تفاوت نشان داده شده در این مطالعات را می‌توان به عوامل مختلفی مانند تفاوت در مواد آزمایش (سموم کریستاله در مقابل سموم طبیعی موجود در خوراک)، تفاوت در سن و نژاد و تفاوت در رژیم خوراکی ارتباط داد.

سمومی که به صورت طبیعی در گیاه وجود دارند موجب قرارگیری حیوان در معرض بیش از یک نوع سم می‌شود. زیرالنون توسط انواع گونه‌های فوزاریومی تولید می‌شوند که این گونه‌ها قادر به ساخت سایر سموم هستند؛ مانند دنوکسی نیوالنول (Deoxynivalenol)، نیوالنول (Nivalenol) و فوزاریوم X (Fusarium X). غلظت‌های نسبی هر یک از سموم بسته به گونه

و عملکرد کبد و سطوح آنتی‌اکسیدانی جوجه‌های گوشتی را در جیره‌های آلوده به زیرالنون بهبود دهند.

کاهش قابلیت دسترسی زیستی سموم قارچی در دستگاه گوارش حیوان از طریق افزودن جاذب‌های حاوی کربن فعال، هیدرات‌های سدیمی آلومینوسیلیکات‌ها و انواع مواد معدنی رُسی رایج‌ترین استراتژی برای سم‌زدایی از خوراک‌های حیوانی است (Zhu et al., 2016). پلی‌گرس‌کیت، یک سیلیکات آلومینیوم-منگنز هیدراته رُسی است که دارای خصوصیتی مانند منافذ فراوان، ظرفیت تبادل یونی مناسب به دلیل ساختار کریستالی ویژه، حالت دسته‌ای و ابعاد نانومتری پایه‌های کریستالی است (Murray, 2000; Wang and Wang, 2016).

### نتیجه‌گیری کلی

زیرالنون علی‌رغم ساختار غیر استرادیولی، اثرات بیولوژیکی آن بسیار مشابه با اثرات استروژن 17-بتا استرادیول در فعال‌سازی گیرنده‌های استروژن است. علاوه بر این زیرالنون و متابولیت‌های آن به عنوان سوبسترا استفاده شده و با استروئیدهای درون‌زادی برای اتصال به جایگاه فعال آنزیم‌های موجود در سنتز هورمونی رقابت می‌کنند. بنابراین زیرالنون و متابولیت‌های آن تمام ملاک‌های لازم برای فعالیت به عنوان عامل مختل‌کننده داخلی را دارند. این گروه از ترکیبات شامل دامنه گسترده‌ای از انواع مختلف مواد شیمیایی متنوع است که در سنتز، ترشح، نقل و انتقال، اتصال، فعالیت و حذف هورمون‌های طبیعی بدن که مسئول حفظ هموستازی، تولیدمثل، رشد و رفتار در بدن هستند، اختلال ایجاد می‌کند (IPCS, 2002). علائم کلینیکی قرارگیری در معرض زیرالنون ممکن است تنها به دلیل غلظت واقعی سم استفاده شده در جیره نبوده و ناشی از قرارگیری در معرض این سم پیش از شروع آزمایش باشد. این موضوع اهمیت کاربردی زیادی دارد، چون سابقه قرارگیری حیوان در معرض سم معمولاً مشخص نیست، اما باید به عنوان یک عامل دخیل در بیان بیماری شناخته شود.

### منابع

- Allen, N.K., Mirocha, C.J., Aakhus-Allen, S., Bitgood, J.J., Weaver, G., and et al. (1981). "Effect of dietary zearalenone on reproduction of chickens." *Poultry Science* 60, 1165-1174.
- Bennett, J.W., and Klich, M. (2003). "Mycotoxins." *Clinical Microbiology Reviews*, 16, 497-516.

باقی بافتی و متابولیسم زیرالنون در جوجه‌های گوشتی وجود دارد.

در این مطالعه با نشان دادن نرخ کلی دفع زیرالنون از بدن پس از تزریق، امکان پیش‌بینی تجمع زیرالنون در جوجه‌های گوشتی فراهم شد که مقدار ۱/۳۶ ساعت برآورد حاصل از این پیش‌بینی بود. میانگین زمان ابقا تا ۲/۱ ساعت پس از تزریق بود. به نظر می‌رسد زیرالنون به سرعت از بدن جوجه‌های گوشتی دفع می‌شود. نیمه عمر دفع زیرالنون از بدن جوجه‌های گوشتی در این مطالعه کمتر از خوک (۲/۶۳ ساعت) و بز (۲۸/۵۸ ساعت) بود. نرخ توزیع سم در بافت‌های بدن پس از تزریق ۶/۴ لیتر بر کیلوگرم برآورد شد. علاوه بر این قسمت عمده آلفا-زیرالنول و بتا-زیرالنول در پلاسما جوجه‌های گوشتی یافت شد که این ترکیبات از ۵ دقیقه تا ۴ ساعت پس از تزریق زیرالنون قابل شناسایی بودند. بنابراین زیرالنون در پلاسما جوجه‌های گوشتی به سرعت به آلفا-زیرالنول و بتا-زیرالنول تبدیل شدند.

سطوح متابولیت‌های آلفا-زیرالنول و بتا-زیرالنول در هر یک از بافت‌ها به ترتیب بیشترین به کمترین به این شرح بود: روده < کبد < کلیه و ماهیچه. میزان آلفا-زیرالنول در جوجه‌های گوشتی بیشتر از بتا-زیرالنول بود؛ به همین دلیل است که گفته می‌شود آلفا-زیرالنول متابولیت اصلی زیرالنون در جوجه‌های گوشتی است (Biehl et al., 1993; Danicke et al., 2005; Doll et al., 2002; Olsen et al., 1985; Zollner et al., 2004). این مطلب نیز نشان دهنده قابلیت نفوذ زیرالنون به انواع بافت‌های جوجه‌های گوشتی است. بنابر این اطلاعات می‌توان گفت که زیرالنون عمدتاً در قالب آلفا-زیرالنول از طریق فضولات پرند دفع می‌شود.

چن و همکاران (۲۰۱۹) تأثیر پلی‌گرس‌کیت‌های (palygorskite) تغییر یافته (یک گرم بر کیلوگرم جیره) در محافظت در برابر اثرات منفی جیره‌های حاوی زیرالنون خالص در جوجه‌های گوشتی را مورد مطالعه قرار دادند. مصرف زیرالنون موجب کاهش در افزایش وزن و کارایی خوراک در دروه پایانی و کل دروه شد، اما مقادیر این پارامترها در گروهی که پلی‌گرس-کیت هم به جیره آن‌ها اضافه شده بود، افزایش یافت. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که پلی‌گرس‌کیت‌ها می‌توانند عملکرد رشد را افزایش، بقایای زیرالنون در کبد و کلیه را کاهش

- Hestbjerg, H., Nielsen, K.F., Thrane, U., and Elmholt, S. (2002). "Production of trichothecenes and other secondary metabolites by *Fusarium culmorum* and *Fusarium equiseti* on common laboratory media and a soil organic matter agar: an ecological interpretation." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 7593–7599.
- James, L.J., and Smith, T.K. (1982). "Effect of dietary alfalfa on zearalenone toxicity and metabolism in rats and swine." *Journal of Animal Science*, 55, 110–118.
- Jimenez, M., and Mateo, R. (1997). "Determination of mycotoxins produced by *Fusarium* isolates from banana fruits by capillary gas chromatography and high-performance liquid chromatography." *Journal of Chromatography A*, 778, 363–372.
- Jouany, J.P. (2007). "Methods for preventing, decontaminating and minimizing the toxicity of mycotoxins in feeds." *Animal Feed Science and Technology*, 137(3-4), 342-362.
- Katzenellenbogen, B.S., Katzenellenbogen, J.A., and Mordecai, D. (1979). "Zearalenones: characterization of the estrogenic potencies and receptor interactions of a series of fungal beta-resorcylic acid lactones." *Endocrinology* 105, 33–40.
- Krishnaswamy, S., Duan, S.X., Von Moltke, L.L., Greenblatt, D.J., Sudmeier, J.L., and et al. (2003). "Serotonin (5-hydroxytryptamine) glucuronidation in vitro: assay development, human liver microsome activities and species differences." *Xenobiotica*, 33, 169–180.
- Kuiper-Goodman, T., Scott, P.M., and Watanabe, H. (1987). "Risk assessment of the mycotoxin zearalenone." *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 7, 253–306.
- Malekinejad, H., Maas-Bakker, R.F., and Fink-Gremmels, J. (2005b). "Bioactivation of zearalenone by porcine hepatic biotransformation." *Veterinary Research*, 36, 799–810.
- Malekinejad, H., Maas-Bakker, R.F., and Fink-Gremmels, J. (2005c). "Enzyme kinetics of zearalenone biotransformation: pH and cofactor effects." *Archives of Toxicology*, 79(10), 547–553.
- Malekinejad, H., van Tol, H.V., Colenbrander, B., and Fink-Gremmels, J. (2006). "Expression of 3alpha- and 3beta-hydroxy steroid dehydrogenases in COCs and granulosa cells determines zearalenone biotransformation." *Microbiology*, 20, 31–34.
- Mirocha, C.J., Pathre, S.V., and Robison, T.S. (1981). "Comparative metabolism of zearalenone and transmission into bovine milk." *Food and Cosmetics Toxicology*, 19, 25–30.
- Mirocha, C.J., Pathre, S.V., Schauerhamer, B., and Christensen, C.M. (1976). "Natural occurrence of *Fusarium* toxins in feedstuff. Appl. Environ." *Microbiology*, 32, 553–556.
- Mirocha, C.J., Robison, T.S., Pawlosky, R.J., and Allen, N.K. (1982). "Distribution and residue determination of [3H] zearalenone in broilers." *Toxicology and Applied Pharmacology*, 66, 77–87.
- Mirocha, C.J., Schauerhamer, B., and Pathre, S.V. (1974). "Isolation, detection, and quantitation of zearalenone in Biehl, M.L., Prelusky, D.B., Koritz, G.D., Hartin, K.E., Buck, W.B., and et al. (1993). "Biliary excretion and enterohepatic cycling of zearalenone in immature pigs." *Toxicology and Applied Pharmacology*, 121, 152–159.
- Binder, E.M., Tan, L.M., Chin, L.J., Handl, J., and Richard, J. (2007). "Worldwide occurrence of mycotoxins in commodities, animal feed and feed ingredients." *Animal Feed Science and Technology*, 137(3-4), 265-282.
- Boyd, P.A., and Wittliff, J.L. (1978). "Mechanism of *Fusarium* mycotoxin action in mammary gland." *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 4, 1–8.
- Buranatragool, K., Poapolathep, S., Isariyodom, S., Imsilp, K., Klangkaew, N., and et al. (2015). "Dispositions and tissue residue of zearalenone and its metabolites  $\alpha$ -zearalenol and  $\beta$ -zearalenol in broilers." *Toxicology Reports*, 2, 351-356.
- Caldwell, R.W., Tuite, J., Stob, M., and Baldwin, R. (1970). "Zearalenone production by *Fusarium* species." *Applied Microbiology*, 20(1): 31–34.
- Chen, Y., Cheng, Y., Wen, C., Wang, W., Kang, Y., and et al. (2019). "The protective effects of modified palygorskite on the broilers fed a purified zearalenone-contaminated diet." *Poultry science*, 98(9), 3802-3810.
- Chi, M.S., Mirocha, C.J., Waeber, G.A., and Kurtz, H.J. (1980). "Effect of zearalenone on female white leghorn chickens." *Appl. Environ. Microbiol.* 39, 1026–1030.
- Danicke, S., Ueberschar, K.H., Halle, I., Matthes, S., Valenta, H., and et al. (2002). "Effect of addition of a detoxifying agent to laying hen diets containing uncontaminated or *Fusarium* toxin-contaminated maize on performance of hens and on carryover of zearalenone." *Poultry science*, 81, 1671–1680.
- Danicke, S., Swiech, E., Buraczewska, L., and Ueberschar, K.H. (2005). "Kinetics and metabolism of zearalenone in young female pigs." *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 89, 268–276.
- Döll, S., Dänicke, S., Valenta, H., and Flachowsky, G. (2004). "In vitro studies on the evaluation of mycotoxin detoxifying agents for their efficacy on deoxynivalenol and zearalenone." *Archives of Animal Nutrition*, 58(4), 311-324.
- EFSA, (2004). "Opinion on the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to zearalenone as undesirable substance in animal feed." *EFSA Journal*, 89 (1–35).
- Fink-Gremmels, J., and Malekinejad, H. (2007). "Clinical effects and biochemical mechanisms associated with exposure to the mycoestrogen zearalenone." *Animal Feed Science and Technology*, 137(3-4), 326-341.
- Fitzpatrick, D.W., Picken, C.A., Murphy, L.C., and Buhr, M.M. (1989). "Measurement of the relative binding affinity of zearalenone, alpha-zearalenol and beta-zearalenol for uterine and oviduct estrogen receptors in swine, rats and chickens: an indicator of estrogenic potencies." *Comparative Biochemistry and Physiology*, C 94, 691–694.
- Glenn, A.E. (2007). "Mycotoxigenic *Fusarium* species in animal feed." *Animal Feed Science and Technology*, 137(3-4), 213-240.

- Takahashi-Ando, N., Kimura, M., Kakeya, H., Osada, H., and Yamaguchi, I. (2002). "A novel lactonohydrolase responsible for the detoxification of zearalenone: enzyme purification and gene cloning." *Biochemical Journal*, 365, 1-6.
- Vrabcheva, T., Gessler, R., Usleber, E., and Martlbauer, E. (1996). "First survey on the natural occurrence of Fusarium mycotoxins in Bulgarian wheat." *Mycopathologia*, 136, 47-52.
- Wang, W., and Wang, A. (2016). "Recent progress in dispersion of palygorskite crystal bundles for nanocomposites." *Applied Clay Science*, 119, 18-30.
- Yamashita, A., Yoshizawa, T., Aiura, Y., Sanchez, P.C., Dizon, E.I., and et al. (1995). "Fusarium mycotoxins (fumonisins, nivalenol, and zearalenone) and aflatoxins in corn from Southeast Asia." *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 59, 1804-1807.
- Zhu, Y., Hassan, Y.I., Watts, C., and Zhou, T. (2016). "Innovative technologies for the mitigation of mycotoxins in animal feed and ingredients-A review of recent patents." *Animal Feed Science and Technology*, 216, 19-29.
- Zollner, P., Jodlbauer, J., Kleinova, M., Kahlbacher, H., Kuhn, T., and et al. (2002). "Concentration levels of zearalenone and its metabolites in urine, muscle tissue, and liver samples of pigs fed with mycotoxin-contaminated oats." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2494-2501.
- Zöllner, P., Jodlbauer, J., Kleinova, M., Kahlbacher, H., Kuhn, T., and et al. (2002). "Concentration levels of zearalenone and its metabolites in urine, muscle tissue, and liver samples of pigs fed with mycotoxin-contaminated oats." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(9), 2494-2501.
- maize and barley." *Journal - Association of Official Analytical Chemists*, 57, 1104-1110.
- Murray, H.H. (2000). "Traditional and new applications for kaolin, smectite, and palygorskite: A general overview." *Applied Clay Science*, 17, 207-221.
- Official Journal of the European Union, (2006). "Commission Recommendation of 17 August 2006 on the presence of deoxynivalenol, zearalenone, ochratoxin A, T-2 and HT-2 and fumonisins in products intended for human feeding." *Official Journal of the European Union*, 23.8.2006, L229/7.
- Olsen, M., and Kiessling, K.H. (1983). "Species differences in zearalenone-reducing activity in subcellular fractions of livers from female domestic animal species." *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, 52, 287-291.
- Olsen, M., Malmlof, K., Pettersson, H., Sandholm, K., and Kiessling, K.H. (1985). "Plasma and urinary levels of zearalenone and alpha-zearalenol in a prepubertal gilt fed zearalenone." *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, 56, 239-243.
- Olsen, M., Mirocha, C.J., Abbas, H.K., and Johansson, B. (1986). "Metabolism of high concentrations of dietary zearalenone by young male turkey poults." *Poultry Science*, 65, 1905-1910.
- Osselaere, A., Devreese, M., Goossens, J., Vandenbroucke, V., De Baere, S., and Croubels, S. (2013). "Toxicokinetic study and absolute oral bioavailability of deoxynivalenol, T-2 toxin and zearalenone in broiler chickens." *Food and Chemical Toxicology*, 51, 350-355.
- Pande, N., Saxena, J., and Pandey, H. (1990). "Natural occurrence of mycotoxins in some cereals." *Mycoses*, 33, 126-128.
- Penning, T.M., Jin, Y., Steckelbroeck, S., Lanisnik-Rizner, T., and Lewis, M. (2004). "Structure-function of human 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenases: genes and proteins." *Molecular and Cellular Endocrinology*, 215, 63-72.
- Pompa, G., Montesissa, C., Di Lauro, F.M., and Fadini, L. (1986). "The metabolism of zearalenone in subcellular fractions from rabbit and hen hepatocytes and its estrogenic activity in rabbits." *Toxicology*, 42, 69-75.
- Riley, R.T., (1998). "Mechanistic interaction of mycotoxins: theoretical considerations." In: Sinha, K.K., Bhatnagar, D. (Eds.), *Mycotoxins in Agriculture and Food Safety*. Marcel Dekker, New York.
- Ryu, D., Hanna, M.A., Eskridge, K.M., and Bullerman, L.B. (2003). "Heat stability of zearalenone in an aqueous buffered model system." *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 1746-1748.
- Scott, P.M., (1996). "Mycotoxins transmitted into beer from contaminated grains during brewing." *Journal of AOAC International*, 79, 875-882.
- Shier, W.T., Shier, A.C., Xie, W., and Mirocha, C.J. (2001). "Structure-activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins." *Toxicol*, 39, 1435-1438.

#### Publisher Note

Animal Science Students Scientific Association, Campus of Agriculture and Natural Resources at the University of Tehran

#### Submit Your Manuscript:

[https://domesticjsj.ut.ac.ir/contacts?\\_action=loginForm](https://domesticjsj.ut.ac.ir/contacts?_action=loginForm)



## Scientific-Extensional Article

## Zearalenone mycotoxin in poultry nutrition

Amir Mosayyeb Zadeh<sup>1\*</sup> and Amin Rahimi<sup>2</sup><sup>1</sup> Ph.D. Student of Poultry Nutrition, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture at the Urmia University, West Azerbaijan, Iran<sup>2</sup> Ph.D. Student of Animal Nutrition, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture at the Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
 <https://doi.org/10.22059/domesticj.2021.321895.1068>

## Abstract

Zearalenone is a fungi mycotoxin which is being found in cereals such as corn grains and soybean worldwide. This mycotoxin activates estrogen receptors despite its non-estradiol structure and thus causes morphological and functional changes in reproduction organs. Pigs are known as the most susceptible species to this mycotoxin among farm animals, and the clinical symptom of exposure to this mycotoxin involves ovarian atrophy, prolonged estrus intervals, persistent corpora lutea, decreased fertility, and stillbirth. Controlled experiments showed that the severity of these effects depends on the reproductive status of the animals, which have the greatest impact on immature animals. Zearalenone not only interacts with both types of estrogen receptors but also is the hydroxysteroid substrate of dehydrogenase, which converts the zearalenone into two isomeric steroid metabolites called alpha-zearalenone and beta-zearalenone. Secondary metabolites of alpha-zearalenone and beta zearalenone are produced in the second step of the reduction process. Alpha-hydroxylation increases the estrogenic strength of these compounds compared to primary compounds. Probably the specification of alpha-hydroxylation in animal species is related to the susceptibility of an animal species, such as pigs, to exposure to zearalenone. Another factor of animal species susceptibility to this mycotoxin is related to the inactivation capacity of zearalenone and its metabolites through glucuronidation. Pigs have the lowest inactivation capacity through glucuronidation among animal species. Thus, this may cause a delay in zearalenone inactivation.

**Keyword(s):** Zearalenone, Mycotoxin, Reproduction disorders, Estrogen receptor, Poultry

\*Corresponding Author E-mail: amirmosayyebzadeh@ut.ac.ir

Received: 11 Apr 2021

Revised: 22 May 2021

Accepted: 01 Jul 2021

Published online: 08 Dec 2021



AnimSSAUT

**Citation:** Mosayyeb Zadeh, A., Rahimi, A. Zearalenone mycotoxin in poultry nutrition. *Professional Journal of Domestic*, 2021; 21(2): 13-20.