Toxic Mechanisms of Fungi

เชื้อรา (Fungi)

ลักษณะทั่วไปของเชื้อรา

1. เซลล์เดียว รูปร่างหลายแบบ หรือเซลล์ต่อกันเป็นเส้นใย(multicellular filamentous fungi) ส่วนต่างๆ เจริญได้อย่างอิสระ
2. เป็นพวก chemoorganothroph ทำหน้าที่เป็นผู้ย่อยสลายในระบบนิเวศ
3. การสืบพันธุ์โดยการสร้างสปอร์ ทั้งแบบอาศัยเพศและไม่อาศัยเพศ
4. ไม่มีคลอโรฟิลล์ ไม่มีใบและราก ไม่มีลำต้น ไม่มีระบบท่อลำเลียง
5. ผนังเซลล์ประกอบด้วยไคตินและเซลลูโลส
6. นิวเคลียสอยู่ภายในเยื่อหุ้ม (eucariotic cell)

ลักษณะของเชื้อรา (ต่อ)

7. ส่วนใหญ่ไม่มีการเคลื่อนที่ (non-motile)
8. ต้องการความชื้นในการเจริญเติบโต ประมาณ 70 เปอร์เซ็นต์
9. เจริญเติบโตได้ตั้งแต่อุณหภูมิ -6 ถึง -50 องศาเซลเซียส อุณหภูมิที่เหมาะสมอยู่ระหว่าง 20-35 องศาเซลเซียส
10. ความเป็นกรด เบส ตั้งแต่ pH 2.2-9.6 ช่วงที่เหมาะสมคือ pH 5.0
11. ส่วนใหญ่เป็น aerobic heterotroph พบบ้างที่เป็น facultative anaerobe อาศัยในลำไส้ไม่พบพวกที่เป็น obligate anaerobe
12. การดำรงชีพมีหลายรูปแบบ เช่น หากินอิสระ (free-living) ย่อยสลาย (saprophyte) ปรสิต (parasite)

บางชนิดสร้างสารพิษ บางชนิดสร้างสารปฏิชีวนะ

การจำแนกหมวดหมู่ของเชื้อรา

แบ่งออกเป็น 3 ดิวิชัน ดังนี้

1. ดิวิชัน **Amastigomycota** แบ่งออกเป็น 4 class คือ
    1. Zygomycetes
    2. Basidiomycetes
    3. Ascomycetes
    4. Deuteromycetes

2. ดิวิชัน **Mastigomycota** แบ่งออกเป็น 2 class คือ

    1. Oomycetes

    2. Chytridiomycetes

3. ดิวิชัน **Gymmnomycota** แบ่งออกเป็น 2 class คือ

    1. Myxomycetes

    2. Acrasiomycetes (cellular slime mold)

Fungi Phylogenetic Tree

Chytridiomycota (most primitive fungi)

Zygomycota (mold, mycorrhizae, soil decomposers)

Ascomycota (Yeasts to truffles)

Basidiomycota (mushrooms, shelf fungi, 'club fungus')

Diverge during transition from aquatic to terrestrial enviornments

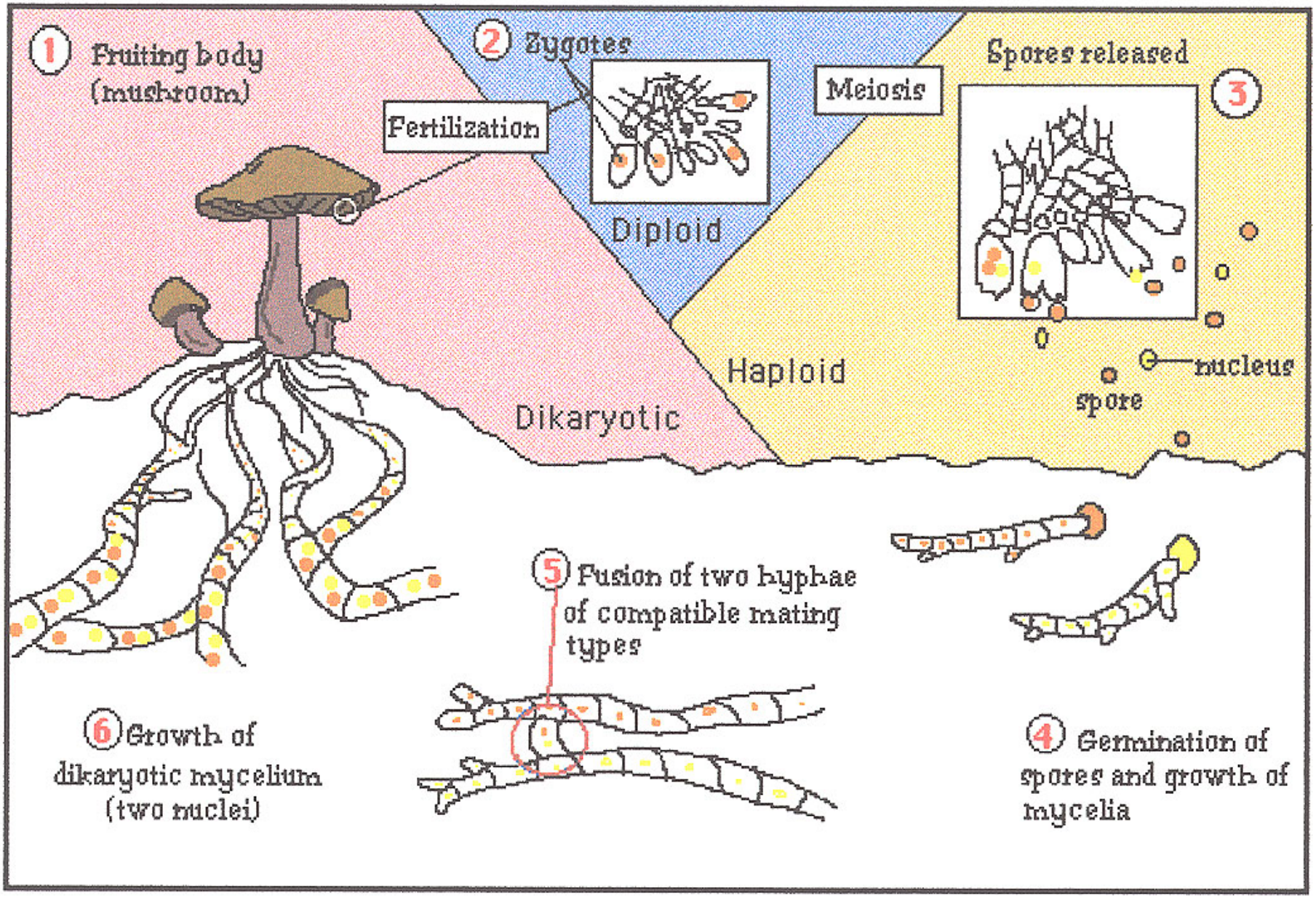
lose flagellated stage in life cycle

Millions of Years

Animals

Protists with flagella (Choanoflagellate for example)

Fungal Life Cycle



เห็ด

เห็ดจัดเป็นเชื้อราชนิดหนึ่ง ซึ่งมีการเจริญเติบโตเป็นเส้นใยทำนองเดียวกับราสาย เมื่อถึงระยะที่จะสร้างเซลล์พันธุ์จะรวมตัวกันเป็นกลุ่มก้อน มีรูปร่างเป็นดอกเห็ดแบบต่างๆ กัน เช่น รูปร่ม รูปต้นปะการัง

สัณฐานวิทยาของเห็ดรูปร่ม

หมวกเห็ด (cap) เป็นส่วนปลายสุดของดอก เมื่อดอกกางเต็มที่จะบานคล้ายร่ม

ครีบ (gills) อยู่ด้านล่างของหมวกเห็ด เรียงเป็นรัศมีรอบก้านดอก ปลายครีบเป็นที่เกิดของสปอร์

ก้านดอก (stalk) มีขนาดแตกต่างกัน ส่วนมากรูปทรงกระบอก ตอนล่างมีเส้นใยหยาบๆ อยู่เป็นก้อน

วงแหวน (ring) เป็นเนื้อเยื่อบางๆ ยึดกับขอบหมวก เมื่อหมวกกางเยื่อนี้จะขาดออก

เปลือกหุ้ม (volva) เป็นเนื้อเยื่อชั้นนอกสุดเมื่อโตขึ้นจะแตกออก

กลุ่มเส้นใย (mycellium) เกิดจากการงอกของสปอร์ ก่อนที่จะเกิดเป็นดอกเห็ด

การสืบพันธุ์ ของเห็ดรา มีการสืบพันธุ์โดยการสร้างสปอร์ 2 แบบคือ

1. การสืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศ

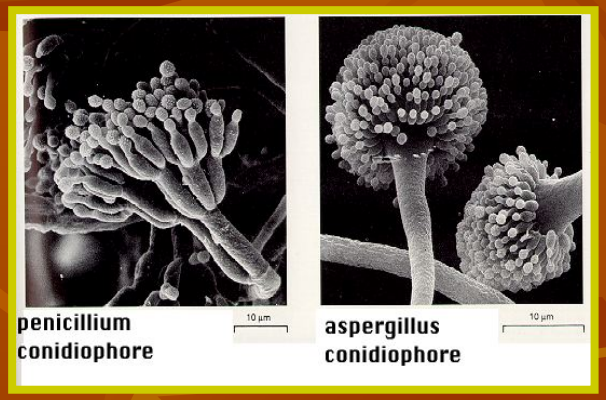
สปอร์แรงจิโอสปอร์ (sporangiospore)

โคนิเดีย (conidia)

คลามายโดสปอร์ (chlamydospore)

อาร์โทรสปอร์ หรือ ออยเดีย (arthrospore or oidia)

การสืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศโดยการสร้าง สปอร์แรงจิโอสปอร์



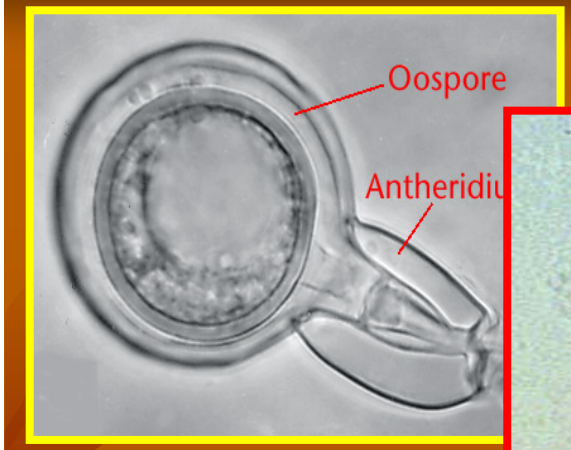
แสดงการสืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศโดยการสร้าง conidiospore

Chlamydospore Production

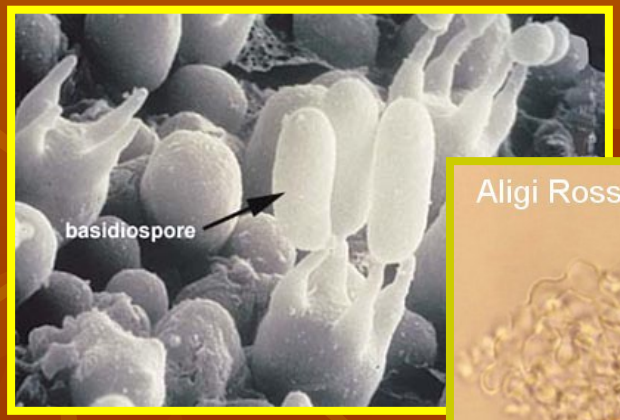
การสร้างเซลล์สืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศโดยการสร้างอาร์โทรสปอร์

2. การสืบพันธุ์แบบอาศัยเพศ

1. โอโอสปอร์ (oospore)
2. ไซโกสปอร์ (zygospore)
3. แอสโคสปอร์ (ascospore)
4. เบสิดิโอสปอร์ (basidiospore)



การสร้างเซลล์สืบพันธุ์แบบอาศัยเพศ
โดยการสร้าง โอโอสปอร์



การสร้างเซลล์สืบพันธุ์แบบอาศัย
เพศโดยการสร้าง เบสิดิโอสปอร์

สารพิษจากเชื้อรา (Mycotoxins)

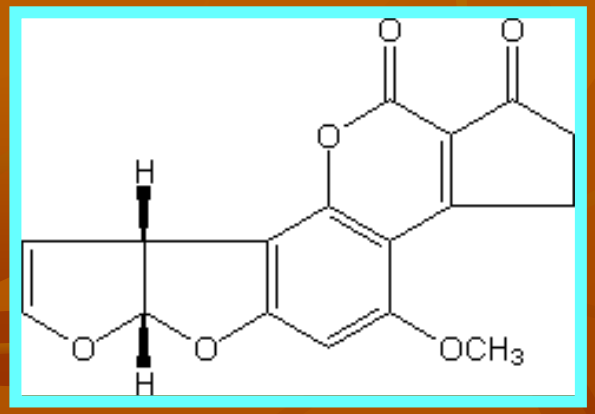
สารพิษจากเชื้อรา *Aspergillus* (*Aspergillus* Toxin)

1. สารพิษอะฟลาท็อกซินจากเชื้อรา *Aspergillus flavus* และ *A. parasiticus*

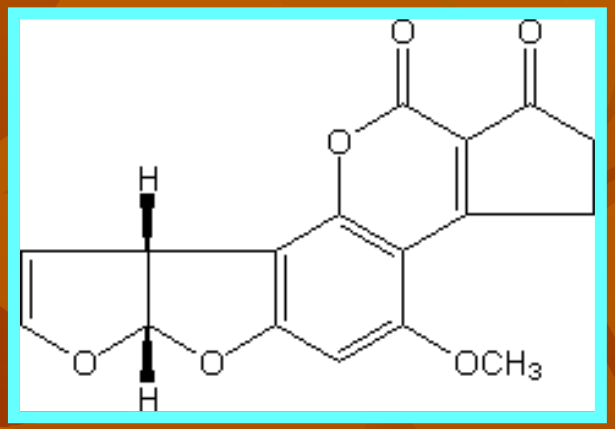
อะฟลาท็อกซินชนิดต่างๆ ที่พบในธรรมชาติ

อะฟลาท็อกซินเป็นกลุ่มของสารเคมีพวกไดฟราโนคิวมาริน (difranocoumarin)ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน อะฟลาท็อกซินที่พบอยู่ในอาหารของคนและสัตว์โดยทั่วๆ ไปจะเป็นอะฟลาท็อกซิน B1 , B2 , G1 , และ G2 แต่ก็มีอะฟลาท็อกซินอีกหลายชนิดในปริมาณเล็กน้อยได้แก่ อะฟลาท็อกซิน M1 , M2 , B2a และ G2a

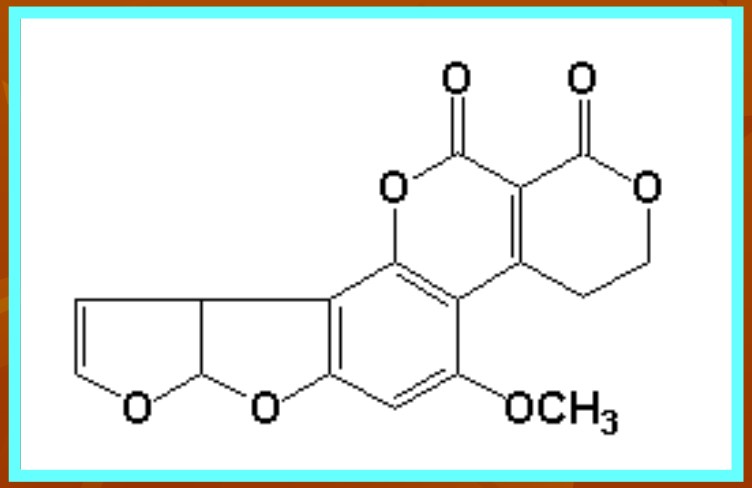
ตัวอย่างสูตรโครงสร้างของสารพิษอะฟลาท็อกซินที่พบในธรรมชาติ



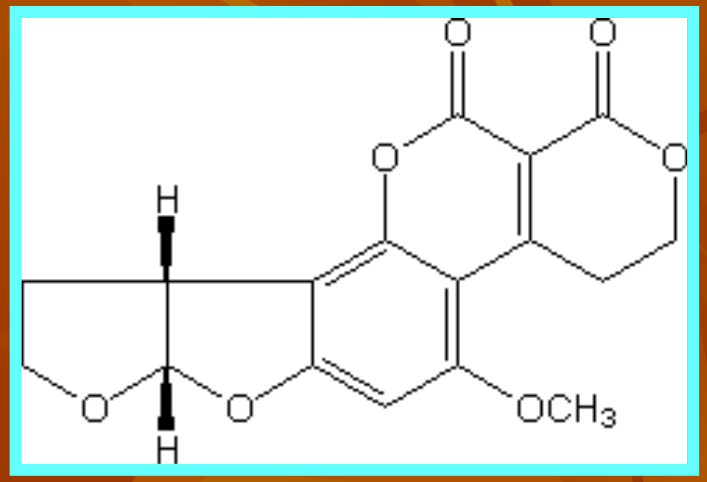
Aflatoxin B1



Aflatoxin B2

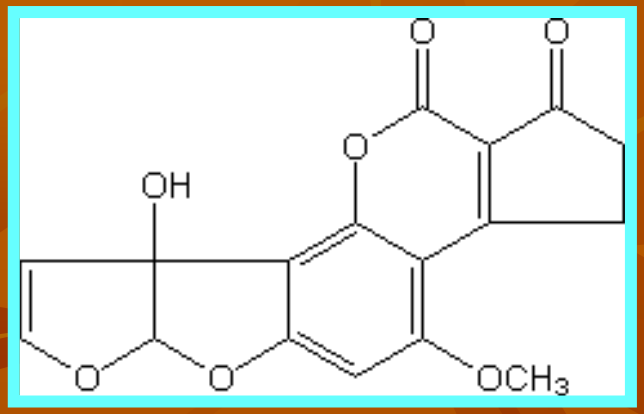


Aflatoxin G1

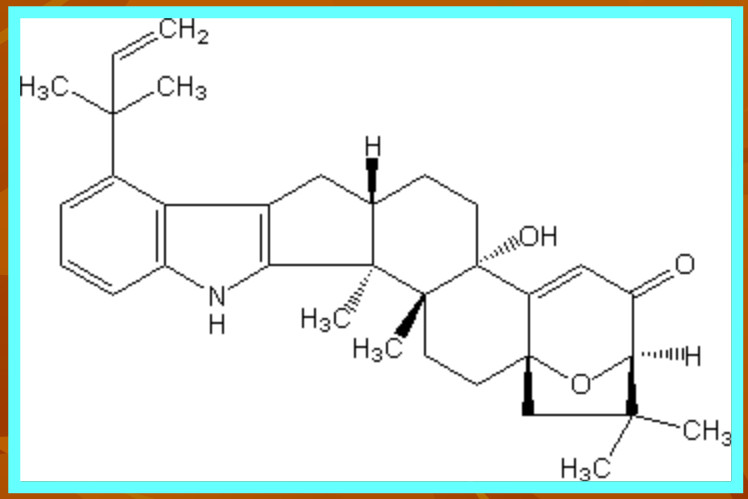


Aflatoxin G2

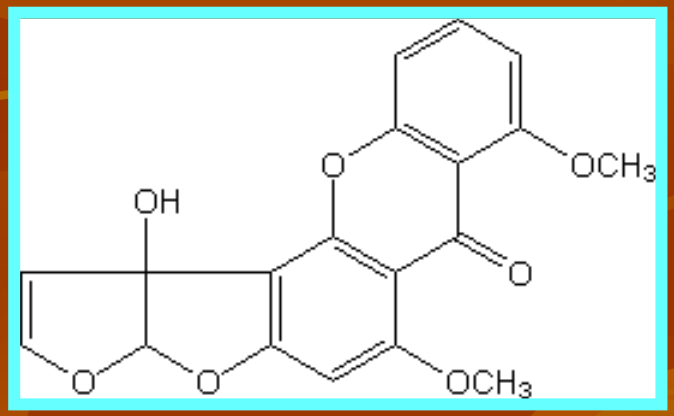
ตัวอย่างสูตรโครงสร้างของสารพิษอะฟลาท็อกซินที่พบในธรรมชาติ (ต่อ)



Aflatoxin M1



Aflatrem

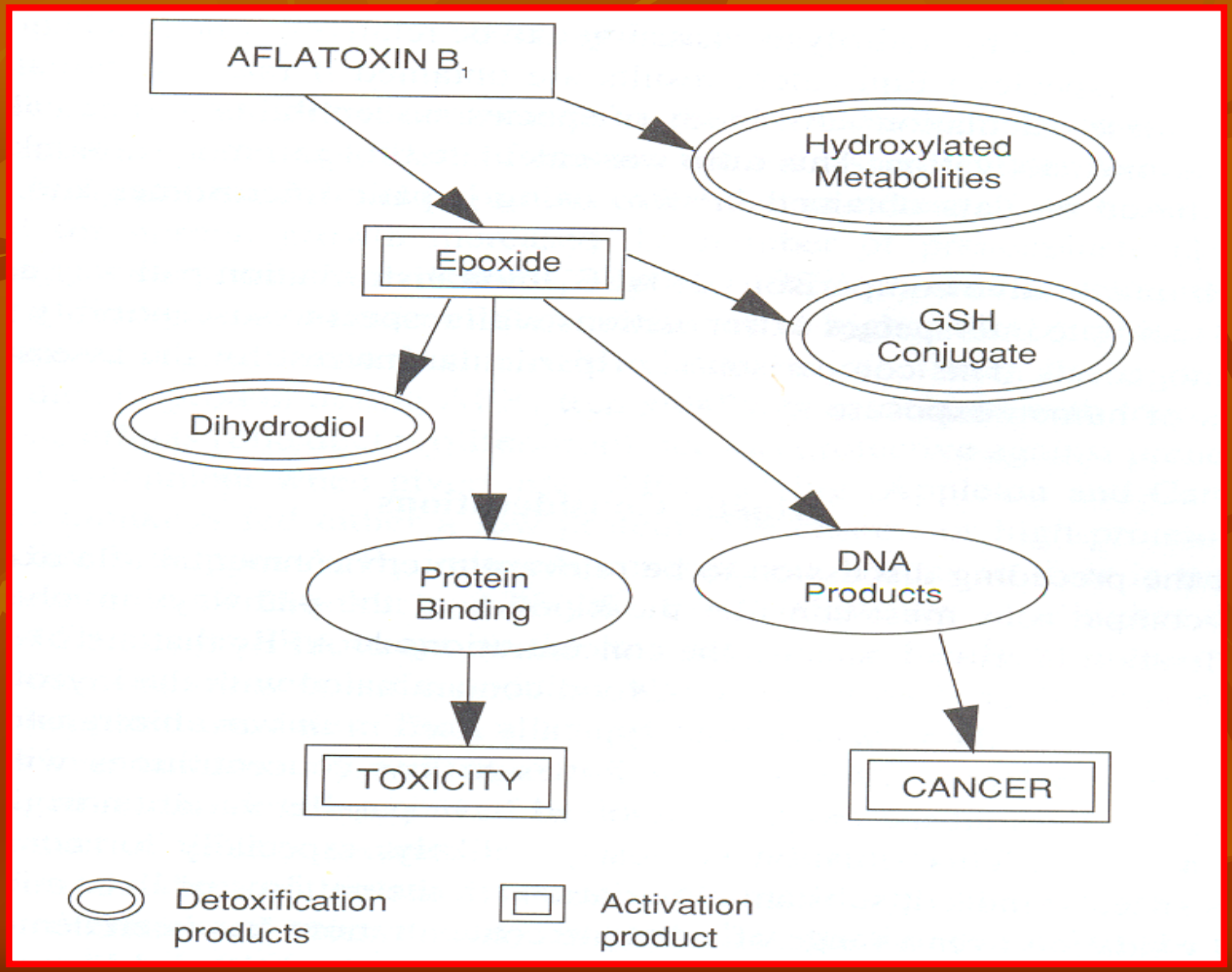


Aspertoxin

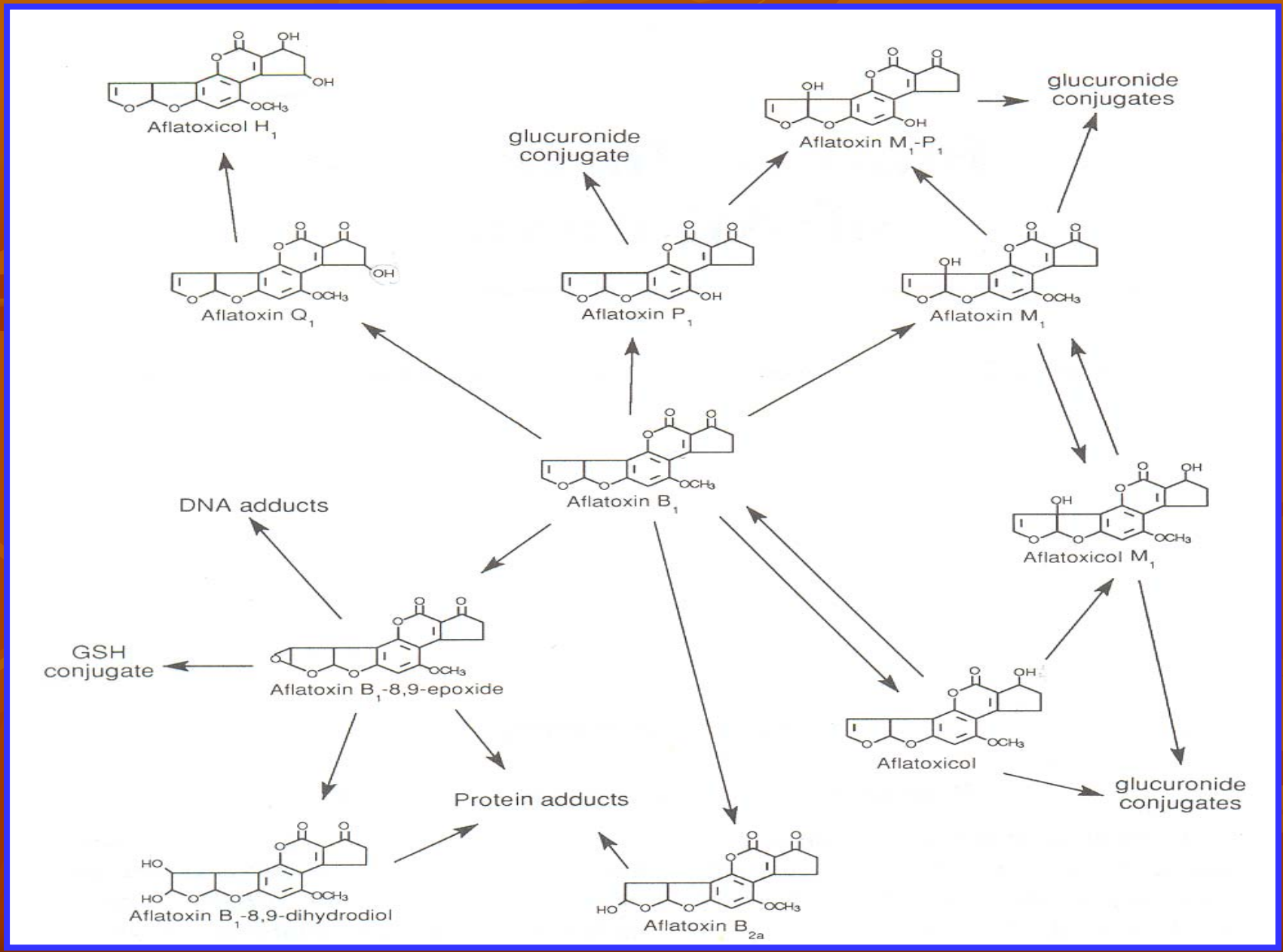
การเกิดพิษของอะฟลาท็อกซิน

1. การเกิดพิษเฉียบพลัน
2. ผลของอะฟลาท็อกซินต่อ DNA
3. ผลของอะฟลาท็อกซินต่อการสังเคราะห์โปรตีน

The role of various biotransformation pathway in the disposition , toxicology, and carcinoginicity of afltoxin B1 .



biotransformation pathway for aflatoxin B1



โรคที่อาจเกิดจาก aflatoxin

1. โรคมะเร็งตับ

2. โรคตับแข็ง (cirrhosis)

นอกจากนี้ยังมีสารพิษอื่นๆ ที่เกิดจากเชื้อรา *Aspergillus*

- **Orchratoxins**
- ***Aspergillus fumigatus* Toxins**
- **Pyrazing-ring compounds**

2. สารพิษจากเชื้อรา*Fusarium* (*Fusarium* Toxins)

- สารพิษ Trichothecenes

Trichothecenes เป็นสารประกอบทางเคมีที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาโดยเชื้อราหลายชนิด เช่น Acremonium Fusarium Myrothecium และ Stacybotis เป็นต้น

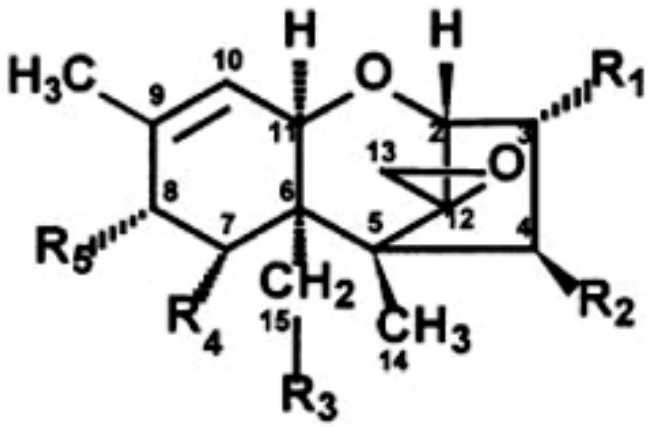
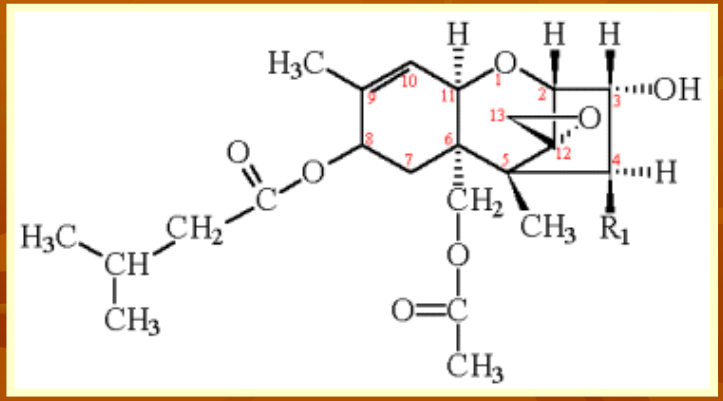
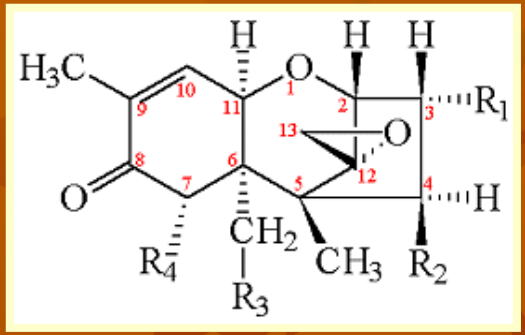


Figure 1 - Structure of the trichothecenes. Substitutes such as H, OH, acils, epoxides, esters can appear at positions 3, 4, 7, 8, 14 and 15 of the structure (Langseth and Rundberget, 1998).

การจำแนกชนิดของ Trichothecenes



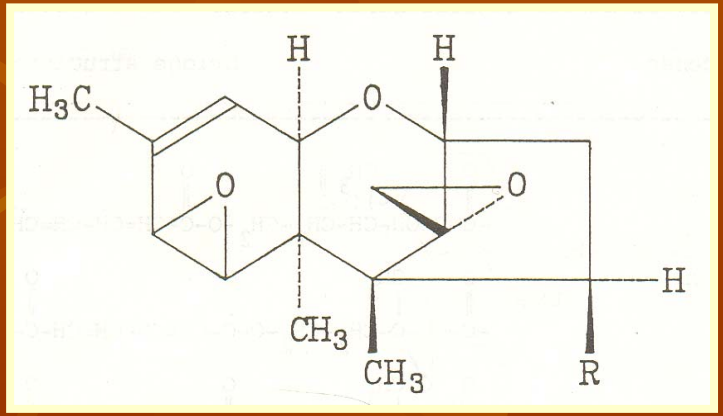
Type A-trichothecenes: (R1 = OAc) HT-2 (R1 = OH)



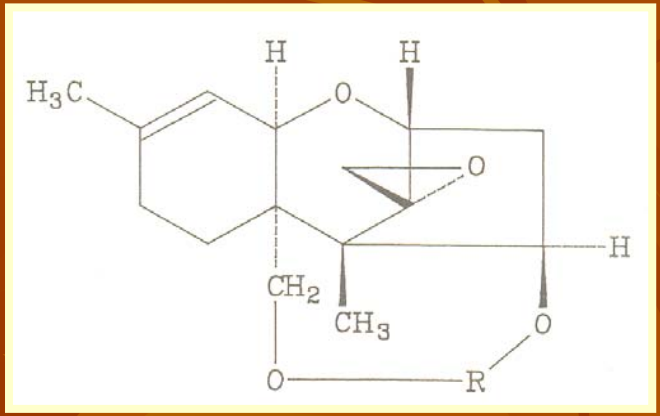
Type B-trichothecenes:

DON (R1 = OH, R2 = H, R3 = OH, R4 = OH)

NIV (R1 = OH, R2 = OH, R3 = OH, R4 = OH)



Type C: 7,8 Epoxytrichothecenes



Type D: Macrocyclic trichothecenes

การเกิดพิษจากสารพิษ Trichothecenes

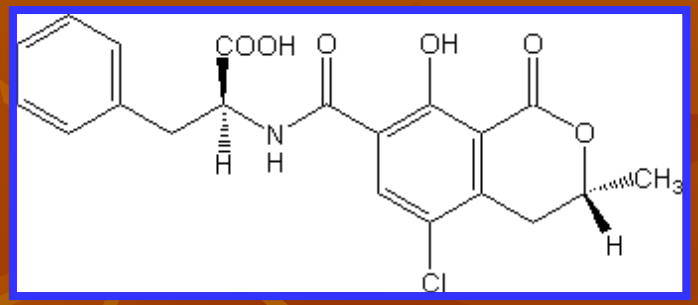
1. การเกิดพิษทั่วไป
2. การเกิดพิษเฉียบพลัน
3. การสังเคราะห์โปรตีน
4. การสังเคราะห์ DNA

3.สารพิษจากเชื้อรา *Penicillium* (*Penicillium* Toxins)

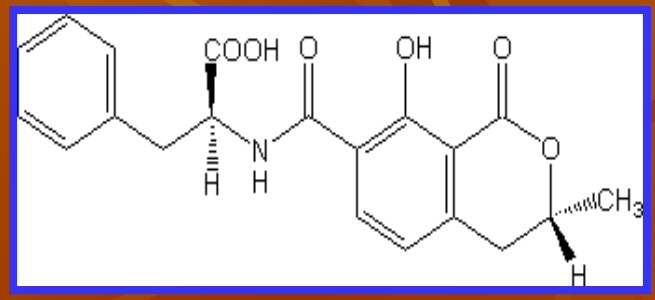
1. สารพิษจากเชื้อ *Penicillium*

เป็นตัวการทำให้เกิดโรคในคน เช่น ก่อให้เกิดโรค yellow rice ในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งทำให้มีผู้ป่วยและตายเมื่อกินข้าวขึ้นราเหล่านั้น เชื้อราที่แยกได้จากข้าวขึ้นรามีหลายชนิด เช่น *Penicillium islandicum, P. citeroviridae, P. rugulosum* และ *P. citrium*

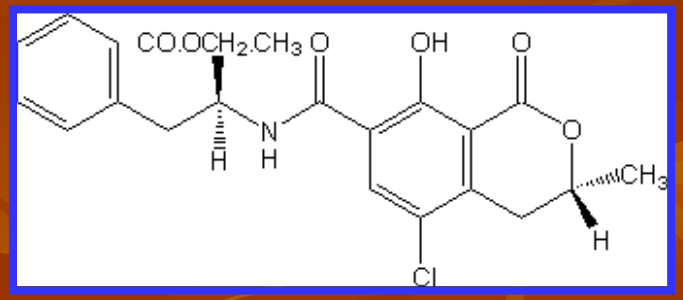
2. Ochratoxins



Ochratoxin A



Ochratoxin B



Ochratoxin C

นอกจากนี้ยังมีสารพิษอื่นๆ ที่เกิดจากเชื้อรา *Penicillium*

Citrinin

Citreoviridin

Rubratoxin

Patulin

Penicillic acid

3. Ergot alkaloids

Ergot alkaloids เป็นสารที่สร้างจากเชื้อราสกุล *Claviceps* เช่น *Claviceps purpurea, Claviceps paspali* เชื้อราสร้าง sclerotia ในรวงข้าว เช่น ข้าวสาลี สารพิษฝังอยู่ใน sclerotia สาร ergot alkaloids เป็นอนุพันธุ์ของ lysergic acid ประกอบด้วย

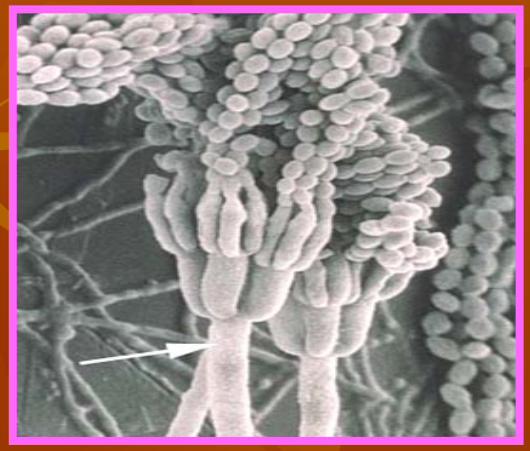
1. Amini alkaloids
2. Amine acid alkaloids

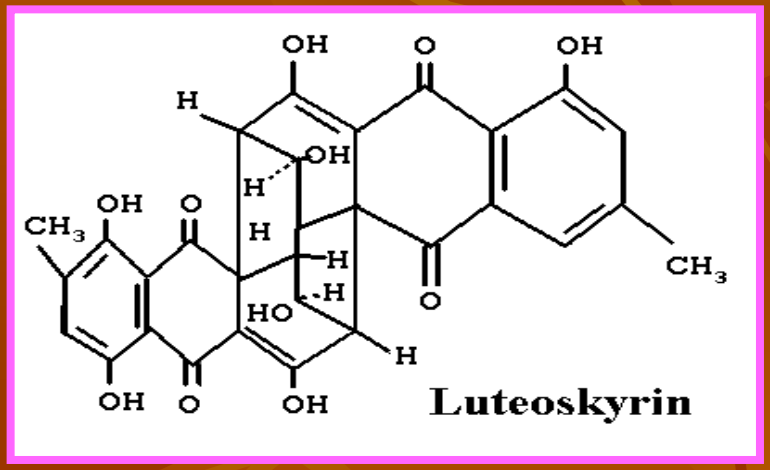
Claviceps purpurea

การเกิด ergot ในข้าวบาร์เลย์

ลูทิโอสกัยริน (Leuteoskyrin) และ ซัยโคลคลอโรทีน (Cyclochlorotine)

Yellow rice toxin สารพิษกลุ่มนี้เคยก่อให้เกิดปัญหาในประเทศญี่ปุ่น เป็นกลุ่มสารพิษที่ประกอบด้วย cyclopeptide , bianthraquinones, fluorescent polyne, pyrans และ กรด tetramic ซึ่งรวมเอาสารพิษพวก citrinin ,citreoviridin และ rubratoxins เข้าไว้ด้วย นอกจากนี้ยังมีสารพิษสำคัญคือ luteoskyrin ซึ่งเป็น hepatocarcinogen ของหนูถีบจักร,สาร rugulosin เป็นพิษต่อตับของหนูทดลอง และสาร erythroskyrine เป็นพิษต่อตับ ไต ต่อมน้ำเหลือง ม้าม ต่อมไธมัส เชื้อราที่สร้างสารพิษกลุ่มนี้ได้แก่เชื้อ *Penicillium rugulosum, P. islandicum*





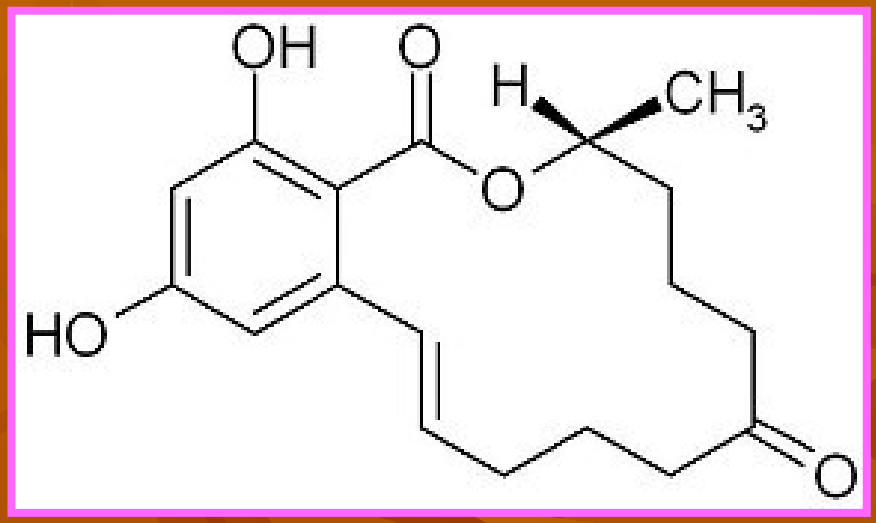
สารพิษแบบ ลูทิโอสกัยริน เกิดจากเชื้อรา *Penicillium islandicum*

4. เซียแรลิโนน (Zearalenone)

Zearaleone ซึ่งเป็น ertrogenic mycotoxin สร้างจากเชื้อ *Fusarium* หลายสายพันธุ์ เช่น*Fusarium roseum, F. moniliforme, F. sporotrichoides* และ *F. graminearum* ซึ่งปนเปื้อนในข้าวโพด ข้าวสาลี และข้าวบาร์เลย์

เชื้อราออกฤทธิ์ออกเป็นกลุ่มดังนี้

1. พิษต่อตับ (hepatotoxins) เช่น aflatoxins
2. พิษต่อไต (nephrotoxins) เช่น ochratoxins A
3. พิษต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuro-mycotoxin) เช่น ergot alkaloids
4. พิษต่อระบบสืบพันธุ์ (genitotoxin) เช่น zearalenone
5. พิษต่อเซลล์และระบบภูมิคุ้มกัน (cytotoxic and immunosuppressive) เช่น T-2 toxin



zearalenone

เชื้อรา ***Fusarium roseum***

สารพิษจากเห็ด

สารพิษจากเห็ดเมาสามารถจำแนกตามฤทธิ์และระยะเวลาในการก่อโรคออกเป็น 4 พวก คือ

1. ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ต่างๆ ของร่างกายทั้ง ตับ ไต อาจทำให้ถึงตายได้หลังจากกินเห็ด 6 ชั่วโมง ได้แก่ ก. สารพิษ Cyclopeptide พบในเห็ดสกุล *Amanita* และ *Galerina*

ข. สารพิษ Monomethylhydrazine พบในเห็ดสกุล *Gyromitra*

2.ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ อาการเกิดภายใน 20 นาที ถึง 2 ชั่วโมง ได้แก่

ค. สารพิษ Coprine พบในเห็ดสกุล *Coprinus*

ง. สารพิษ Muscarine พบในเห็ดสกุล *Clitocybe* และ *Inocybe*

3. **ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทกลาง** อาการปรากฏภายใน 20 นาที ถึง 2 ชั่วโมง ได้แก่

จ. สารพิษกรด Ibotenic-muscimol พบในเห็ดสกุล *Amanita*

ฉ. สารพิษ Psilocybin-psillocin พบในเห็ดสกุล *Paneolus*

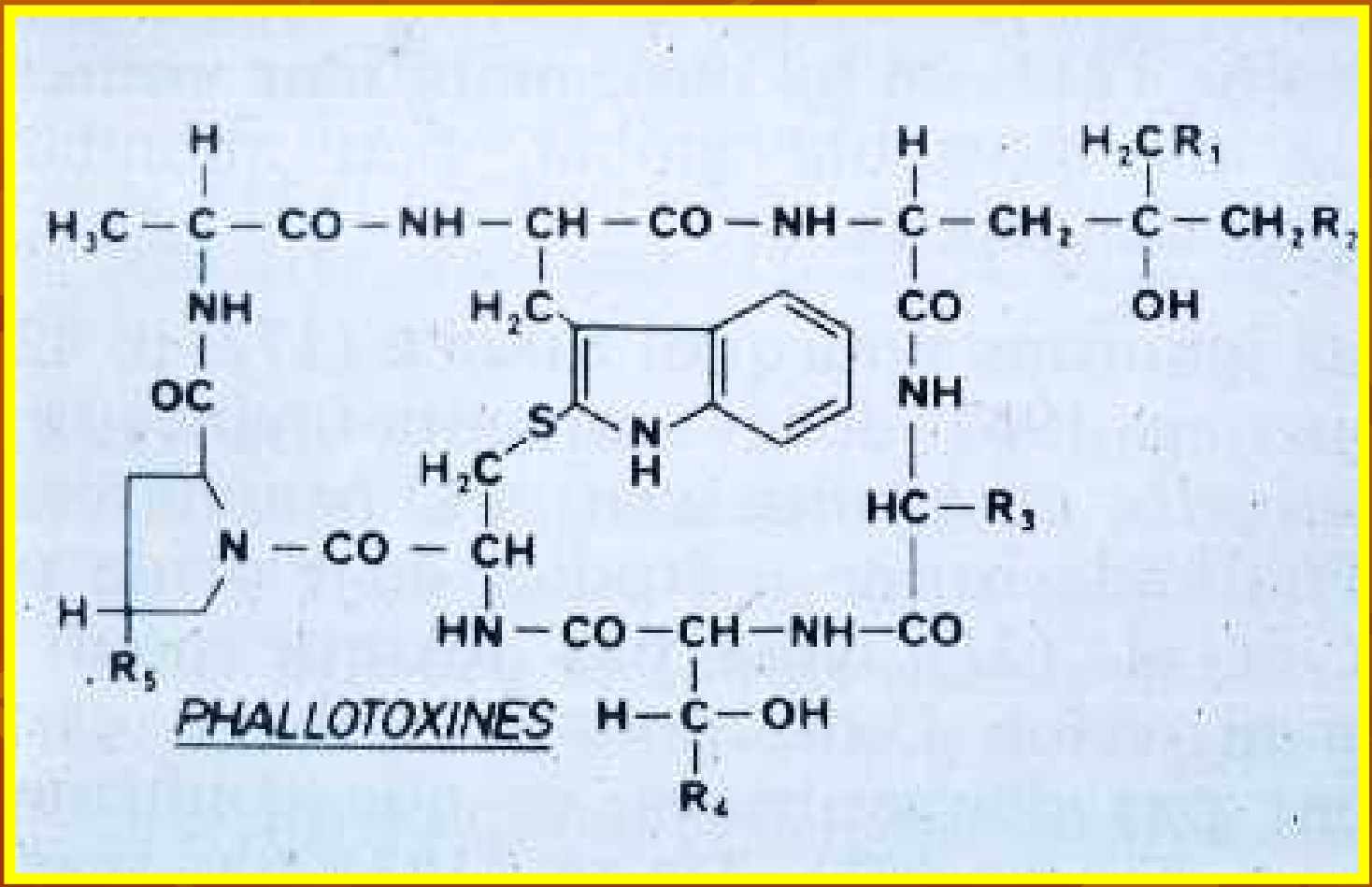
4. **ออกฤทธิ์รบกวนระบบทางเดินอาหาร** อาการปรากฏภายใน 30 นาที ถึง 3 ชั่วโมง สารพิษที่ไปรบกวนกระเพาะอาหารและลำไส้พบในเห็ดหลายสกุล

เห็ดในตระกูล *Amanita* สร้างสารพิษ Cyclopeptide

Amanita verna

Amanita virosa

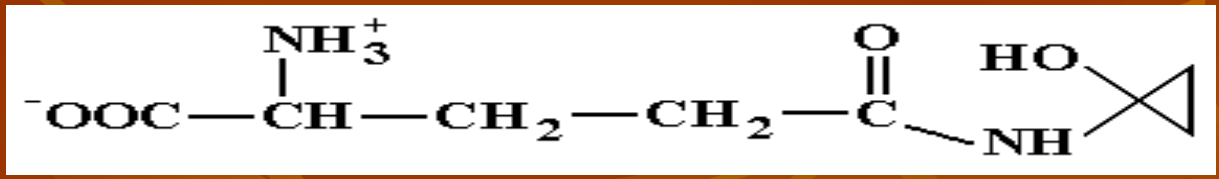
Amanita phalloides


PHALLOTOXINES

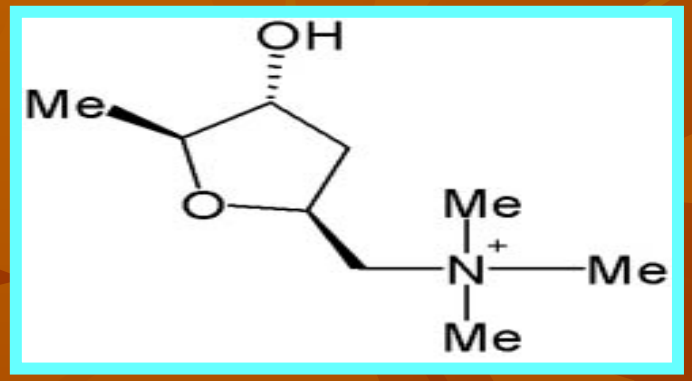
รูปเห็ดให้สารพิษโมโนเมทิลไฮดราซีน

3. รูปเห็ดให้สารพิษโคปริน

สูตรโครงสร้างทางเคมีของ โคปริน

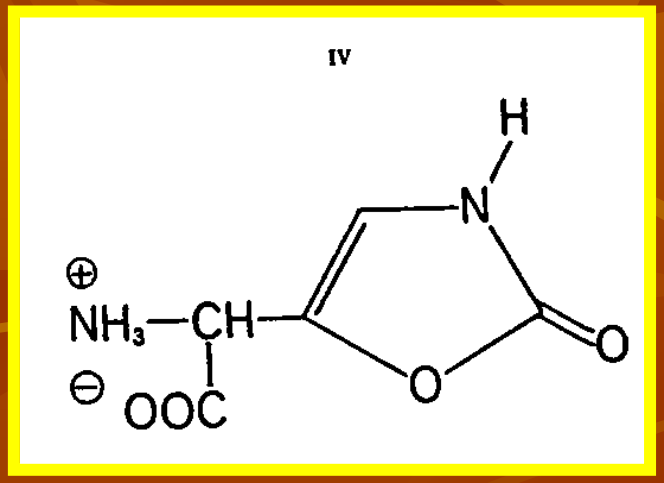


4.รูปเห็ดให้สารพิษมัสคารีน



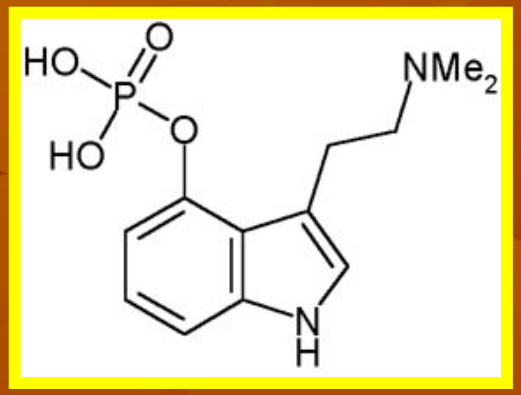
Muscarine

5.กรดอิโบเทนิค และมัสซิมอล



สูตรโครงสร้างสารพิษ ibotenic acid

สารพิษในกลุ่มไซโลซัยบิน และไซโลซิน



สารพิษ **psilocybin**

7. สารพิษที่มีฤทธิ์ต่อกระเพาะอาหารและลำไส้