Биологическая активность β -глюканов базидиальных грибов

© А.В. Шуганова, И.А. Шпирная

ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет
Россия, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32

E-mail: i-shia@yandex.ru

Базидиомицеты являются доступным источником ценных биологически активных соединений. Вызывает интерес механизм иммуномодулирующего действия препаратов производимых из высших грибов. По данным литературы, иммуностимулирующий эффект грибных БАД может быть связан с содержанием в них значительного количества β -глюканов, действующих на специфические клеточные рецепторы. Химическая модификация данных полисахаридов способствует расширению спектра их биологической активности.

Ключевые слова: базидиомицеты, β -глюканы, клеточные рецепторы, иммуномодуляция, химическая модификация.

Базидиальные грибы широко употребляются в пищу и служат источником ценных биологически активных веществ: растворимого белка, ферментов [1], липофильных компонентов [2-4], а также биологически активных полисахаридов.

β -глюканы представляют собой семейство полисахаридов, структурные звенья которых состоят исключительно из D-глюкозы, соединенных посредством бета-гликозидных связей. Полисахариды из разных источников могут отличаться молекулярной массой и трехмерной структурой [5,6], они широко распространены в природе, их синтезируют бактерии, растения, грибы и лишайники [7].

β -глюканы являются одними из основных компонентов клеточной стенки базидиальных грибов. На рис.1 схематично представлены компоненты клеточной стенки, организованные в слоистую структуру, в которой (1-3)- β -глюкан образует плотно переплетенные микрофибриллы, занимающие самый внутренний слой, за которыми следуют (1-6)- β -глюкан и маннопротеины) [8].

Рис.1. Состав базидиальной клеточной стенки (по Mohammad-Fata Moradali et al. 2007 г.) [9].

Клеточная стенка защищает клетку от действия осмотического давления и стрессовых факторов окружающей среды, определяет ее форму. Как видно на рисунке (рис.1) в составе клеточной стенки обнаружена β – глюкансинтаза - локализованный на плазматической мембране фермент, который катализирует внутриклеточный синтез (1-3)- β -глюкана. Ингибирование этого фермента способствует истощению глюканполимеров в грибковой клетке, что приводит к аномально слабой клеточной стенке, неспособной противостоять осмотическому стрессу [10].

Препараты β -глюканов, полученные из мицелия и плодовых тел базидиомицетов имеют важное практическое значение, в частности они являются иммуномодуляторами, влияющими на регуляцию иммунных реакций при инфекционных и опухолевых заболеваниях [11]. На отечественном рынке распространены такие препараты как: *Lentinus edodes* (Эвалар, Россия), *Lentinex GlycaNova* (Испания), Чага (Вистерра, Россия), *ImunixX 100* «IXX pharma», (Бельгия), Ревифорт НПЦРИЗ (Россия) и др., которые используются как лекарственные средства, в качестве биологически активных добавок, в косметологии.

β -глюканы являются мощными иммуномодуляторами, оказывающими влияние как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Механизм действия их реализуется за счет воздействия на различные иммунные рецепторы, которые могут вызывать широкий спектр иммунных реакций [12, 13]. Эти рецепторы действуют как PRR (паттерны рецептора распознавания), и включают в себя: дектин-1, рецептор комплемента 3 (CR3; CD11b / CD18), рецепторы скавенджеров (SR), лактозилцерамид (LacCer) и toll-подобные рецепторы (TLR) [14]. Благодаря их активации, высвобождаются цитокины, включая интерлейкин (ИЛ)-12, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-10 [15].

Часть бета-глюканов с током крови через воротную вену попадают в печень, где захватываются купферовскими клетками, которые в ответ на взаимодействие с полисахаридами выделяют цитокины, активирующие системный иммунитет. В частности бета-1,3/1,6-D-глюкан стимулирует продукцию фактора некроза опухоли, который, в свою очередь, активирует моноцитарную систему иммунитета [16].

На сегодняшний день известны и хорошо изучены следующие представители базидиальных бета-D-глюканов: лентинан (из шиитаке *Lentinula edodes*) [4], шизофиллан (Сонифилан, SPG) (из щелелистника обыкновенного *Schizophyllum commune*) [17], плевран (из вешенки устричной (обыкновенной) *Pleurotus ostreatus*) [18], грифолан (из мэйтаке *Grifola frondosa*) [19], полисахарид пептид (PSP) и полисахарид крестин (PSK) (из траметеса разноцветного – *Trametes versicolor* (*Coriolus versicolor*)) [20], а так же ганодеран (из трутовика лакированного (рейши) *Ganoderma lucidum*) [21].

Анализируя данные литературы можно выделить следующие структурные особенности бета-глюканов базидиомицетов:

- являются гомополисахаридами с разветвлённой структурой, что способствует формированию спирали с третичной структурой [22];
- ветвления образуются за счет образования (β -(1,3)-, и (или) β -(1,6)-связей) [6];
- для природных бета-глюканов не выявлено дополнительных функциональных групп [23];

Отличия в их биологическом эффекте могут зависеть от степени ветвления и полимеризации [24].

Для природных бета-глюканов не выявлено дополнительных функциональных групп, однако при обработке они могут легко подвергаться химическим модификациям. В литературных источниках присутствуют многочисленные данные, подтверждающие факты расширения спектра биологической активности модифицированных природных бета-глюканов. Так, например, при сульфатировании бета-глюкан (S-TM8s), полученный из *Pleurotus regium* обладал мощной противовирусной активностью [25]. Карбоксилированный (1,3;1,6)-бета-D-глюкан, выделенный из склероций *Pleurotus tuber-regium*, является мощным стимулятором макрофагов и активаторами высвобождения ФНО- α , что предполагает их потенциальное применение в противоопухолевой терапии [26]. Ацетилирование глюкана, выделенного из съедобного гриба *Pleurotus albidus*, дифференцированно регулируют липид-индуцированное воспаление и образование пенистых клеток в макрофагоподобных клетках [27]. Способность аминированного бета-глюкана связывать желчные кислоты была исследована *in vitro*, что показало значительно более высокую активность связывания желчных кислот, чем нативный β -глюкан. Более того, производное β -глюкана показало выраженные антимикробные эффекты против *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis* [28].

Литература

1. Шляпникова С.В., Батырова Э.Р., Цветков В.О., Шпирная И.А. Изучение молоко-свертывающей активности ферментов трутовых грибов // Известия Уфимского научного центра РАН. 2017. № 3-1. С. 228-232.
2. Шпирная И.А., Лебедев Я.П., Шаймухаметова М.О., Баширова Р.М., Цветков В.О. Биологически активные соединения из экстракта чаги *Inonotus obliquus* (pers.) pil// В сборнике: Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. Материалы VII Всероссийской конференции с международным участием. 2017. С. 180-182.
3. Галимова Г.Ф., Шпирная И.А., Ибрагимов Р.И. Липофильные соединения шиитаке, при культивировании на березовом субстрате // В книге: Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании. Тезисы докладов IX Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых. 2016. С. 373.
4. Шпирная И.А., Баширова Р.М., Цветков В.О. Компоненты гексанового экстракта плодовых тел трутовика чешуйчатого // В сборнике: Фундаментальные основы современных аграрных технологий и техники. Сборник трудов Всероссийской молодежной научно-практической конференции. Национальный исследовательский Томский политехнический университет. 2015. С. 170-172.
5. Kim MS, Lee KA: Antithrombotic activity of methanolic extract of *Umbilicaria esculenta*. J Ethnopharmacol 105. 2006. P. 342- 345.
6. Беседнова Н.Н., Иванушко Л.А., Звягинцева Т.Н. и др. Иммуностропные свойства 1,3;1,6- β -D-глюканов. Антибиотики и химиотерапия. 2000. № 2. Р. 37–44.
7. Oh JK, Lee DI, Park JM. Biopolymer-based microgels/nanogels for drug delivery // Progress in Polymer Science. 2009. V. 34 (12). P.1261-1282.
8. Nakano H, Namatame K, Nemoto H, Motohashi H, Nishiyama K, Kumada K: A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of survival and improvement of quality of

life. Kanagawa Lentinan Research Group // Hepatogastroenterology. 1999. V.46. P. 2662-2668.

9. Mohammad-Fata Moradali, Mostafavi H., Ghods S. and Hedjaroude G-A. Immuno-modulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi) // International Immunopharmacology. 2007. № 7. P. 701-724.

10. Seetharaman R., Palaniyappan S., Karupannan P. and Nanjian R. Polysaccharides from Basidiomycetes: A Promising Source for Immunostimulating and Anticancerous activity // Biotechnology: Concepts and Applications. Edition: First edition Chapter: XII Publisher: Narosa publishing house. 2008. P. 232-269.

11. Kodama N., Komuta K., Nanba H.. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? // Alternative Medicine Review. 2002. № 7. P. 236-239.

12. Stier H., Ebbeskotte V., Gruenwald J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan // Nutrition Journal. 2014. 13(1):38.

13. Jamas S., Eason D., Ostroff Gr., Onderdonk Ab. Pgg-Glucans - A Novel Class Of Macrophage-Activating Immunomodulators// Polymeric drugs and drug conjugates.1991. Chapter 5. P. 44-51.

14. Fang J., Wang Y., Lv X., Shen X., Ni X., Ding K. Structure of a beta-glucan from *Gri-fola frondosa* and its antitumor effect by activating Dectin-1/Syk/NF- κ B signaling. Glycoconj. J. 2012. V. 29. P. 365–377.

15. Heufler C., Koch F., Stanzl U. "Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon- γ production by T helper 1 cells"// European Journal of Immunology. 1996. V. 26, №. 3. P. 659–668.

16. Okamura K., Suzuki M., Chihara T., Fujiwara A., Fukuda T., Goto S., Ichinohe K., Jimi S., Kasamatsu T., Kawai N. Clinical evaluation of schizophyllan combined with irradiation in patients with cervical cancer. A randomized controlled study // Cancer 1986. 58:865-872.

17. Beltran-Garcia M. J., Estearron-Espinosa, and O. Tetsuya. Volatile compounds secreted by the oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) and their antibacterial activities // Journal Agricultural and Food Chemistry. 1997. 45:4049-4052.

18. Adachi Y., Ohno N., Ohsawa M., Sato K., Oikawa S., Yadomae T. Physiochemical properties and antitumor activities of chemically modified derivatives of antitumor glucan "gri-folan LE" from *Grifola frondosa* Chem Pharm Bull (Tokyo). 1989. V. 37 (7). P. 1838-1843.

19. Chang Jing; Zhang Meng; Jiang Wei; Liu Yun; Liu Heng. Preclinical and Clinical Studies of *Coriolus versicolor* Polysaccharopeptide as an Immunotherapeutic in China // Discovery. 2017. P. 207-219.

20. Wasser S., Weis A. Medicinal Mushrooms. Reishi Mushroom (*Ganoderma lucidum* (Curtis: Fr.) P. Karst). // Haifa. 1997. P.39.

21. Roman R., Sasisekharan B., Sasisekharan R. Structural representations of the biological roles of protein-glycosaminoglycan interactions // Cell Chemical Biology. 2005. – V.12. P. 267-77.

22. Syed, H. A. The world of β -glucans – a review of biological roles, applications and potential areas of research // Thesis for the requirement of master of Science – Medical Biology. 2009. P. 13-18.

23. Wasser S.P. Medicinal mushrooms As a source of antitumour and immunostimulating polysaccharides //Applied Microbiology and Biotechnology. 2002. V. 60. P. 258 – 274.
24. Liu W., Wang H., Yao W. Effects of Sulfation on the Physicochemical and Functional Properties of a Water-Insoluble Polysaccharide Preparation from *Ganoderma lucidum*// Journal of Agricultural and Food Chemistry.2010.p.3336-3341.
25. Majtan J., Kogan G., Kovacova E., Bilikova K. Stimulation of TNF-alpha release by fungal cell wall polysaccharides// Zeitschrift fur Naturforschung. 2005. P. 921- 926.
26. Castro-Alves V., Oliveira do Nascimento J., Alpha- and beta-D-Glucans from the edible mushroom *Pleurotus albidus* differentially regulate lipid-induced inflammation and foam cell formation in human macrophage-like THP-1 cells // International Journal of Biological Macromolecules . 2018. P. 1222-1228.
27. Shin M.S., Lee S., Lee K., Lee H. Structural and biological characterization of aminated-derivatized oat beta-glucan // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2005. 53(14):5554-8
28. Okazaki M., Adachi Y., Ohno N., Yadomae T. Structure-activity relationship of (1—>3)-betaD-glucans in the induction of cytokine production from macrophages, in vitro // Biological & Pharmaceutical Bulletin.1995.18:1320-1327.

Biological activity of β -glucans of basidiomycetes

Basidiomycetes are an affordable source of valuable biologically active compounds. The mechanism of the immunomodulatory effect of drugs produced from higher fungi is of interest. According to the literature, the immunostimulating effect of mushroom dietary supplements may be associated with the content of a significant amount of β - glucans acting on specific cellular receptors in them. Chemical modification of these polysaccharides contributes to the expansion of the spectrum of their biological activity.

Key words: basidiomycetes, β -glucans, cellular receptors, immunomodulation, chemical modification.