

## BIOLOGICAL ACTIVITY OF POLYPORE MUSHROOMS: *LAETIPORUS SULPHUREUS*, *FOMITOPSIS BETULINA*, AND *TRAMETES VERSICOLOR*

Oryg. Działanie biologiczne grzybów nadrewnowych: *Laetiporus sulphureus*, *Fomitopsis betulina* i *Trametes versicolor*

ZIĘBA Piotr <sup>1</sup>, KAŁA Katarzyna <sup>2</sup>, SMOLEŃ Zofia <sup>2</sup>, LAZUR Jan <sup>2</sup>, SUŁKOWSKA-ZIAJA Katarzyna <sup>2</sup>, SĘKARA Agnieszka <sup>1</sup>, MUSZYŃSKA Bożena <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Vegetable and Medicinal Plants, University of Agriculture in Kraków, Kraków, Poland

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

Article submitted: 11.11.2018; accepted: 20.11.2018

### Abstract

Polypore mushrooms from the Basidiomycota taxon are used in medicine. *Laetiporus sulphureus*, *Fomitopsis betulina* and *Trametes versicolor* are species with proven antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial and anticancer effects. Well-known secondary metabolites produced by woodworm mushrooms are polysaccharides, phenolic compounds, indole compounds, terpenes, vitamins and bioelements. Isolated compounds and extracts of fruiting bodies and mycelial cultures have found application in the treatment of cancer and prevention of diseases of the cardiovascular system, diabetes and microbial infections.

The aim of this work was to demonstrate a broad spectrum of biological activity of three selected species of polypore mushroom: *Laetiporus sulphureus*, *Fomitopsis betulina* and *Trametes versicolor*.

**Keywords:** *Laetiporus sulphureus*, *Fomitopsis betulina*, *Trametes versicolor*, biological activity of medicinal mushrooms

### Wstęp

Grzyby wielkoowocnikowe są cenione za walory smakowe, aromat, wartości odżywcze oraz zawarte w nich związki aktywne biologicznie [1]. Grzyby nadrewnowe (wiele z nich to huby, więc są potocznie zwane hubami), należą do grzybów wielkoowocnikowych. W Polsce są reprezentowane przez około trzysta gatunków, w tym także jadalnych [2]. Odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu ekosystemów, gdzie rozkładają martwą materię organiczną i uczestniczą w obiegu materii oraz pierwiastków w przyrodzie.

Właściwości lecznicze grzybów znane były

już w starożytności i jako pierwszy opisał je Hipokrates w 400 r p.n.e [3]. Wraz z rozwojem cywilizacji pozycja grzybów w medycynie jest coraz znacniejsza. Początkowo stosowane jedynie w ludowej medycynie, szczególnie azjatyckiej, z czasem zostały docenione w krajach zachodnich. Przykładem może być polisacharyd lentinan z *Lentinula edodes* czy krestin – pozyskiwany z *Trametes versicolor*, zarejestrowane jako oficjalne leki w terapii onkologicznej [4]. Coraz bardziej doceniana jest wartość dietetyczna grzybów jadalnych i zostały one zaliczone do żywności funkcjonalnej [3, 5].

Dobrze poznanymi wtórnymi metabolitami produkowanymi przez grzyby nadrewnowe są polisacharydy, związki fenolowe i indolowe, terpeny,

\*Corresponding Author: Bożena Muszyńska; muchon@poczta.fm

sterole oraz nienasycone kwasy tłuszczowe [6]. Wykorzystywane w leczeniu są ich właściwości przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe, antyoksydacyjne. Wyizolowane związki oraz ekstrakty z owocników i hodowli mycelialnych znalazły zastosowanie w leczeniu chorób nowotworowych oraz prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy czy zakażeń drobnoustrojami [1]. Grzyby mają również zdolność pobierania i akumulowania pierwiastków ze środowiska, przez co jadalne gatunki mogą być brane pod uwagę, jako dobre źródło makro- i mikroelementów. Szczególnie istotnymi mikroelementami są miedź, cynk i żelazo, ponieważ wchodzi one w skład enzymów i regulują wiele procesów biochemicznych, koniecznych do utrzymania fizjologicznych funkcji organizmu człowieka [7,8]. Wśród makroelementów na uwagę zasługuje magnez, którego bezpośrednie działanie wazodylatacyjne może znaleźć zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego [9].

Zdolność akumulacji pierwiastków przez grzyby została udokumentowana w wielu pracach naukowych. Gromadzenie biopierwiastków w owocnikach grzybów może zostać wykorzystane w leczeniu dietetycznym ich niedoborów. Celem pracy było przedstawienie szerokiego spektrum aktywności biologicznej wybranych trzech gatunków grzybów nadrewnowych: *L. sulphureus*, *F. betulina*, i *T. versicolor*.

### 1. Działanie antyoksydacyjne *Laetiporus sulphureus*, *Fomitopsis betulina*, *Trametes versicolor*

W organizmie człowieka procesy utleniania (oksydacji) są związane z procesami metabolicznymi oraz funkcją układu odpornościowego. Cząsteczka tlenu ma charakter wolnego rodnika – zawiera dwa niesparowane elektrony i może się łączyć z innymi atomami tworząc reaktywne formy tlenu takie jak: anion ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy, anion hydroksylowy czy nadtlenek wodoru. W trak-

cie procesów fizjologicznych reaktywne formy tlenu są wytwarzane w małych ilościach, a obecne mechanizmy ich unieczynnienia chronią komórki przed potencjalnym uszkodzeniem. Powstawanie wolnych rodników jest również indukowane przez czynniki zewnętrzne takie jak np. dym tytoniowy, ozon, sytuacje stresowe. W wysokich stężeniach wolne rodniki, które przekraczają zdolność antyoksydacyjną mechanizmów neutralizacji, reaktywne formy tlenu są szkodliwe dla organizmu człowieka i stan ten jest nazwany stresem oksydacyjnym. Mogą one wówczas upośledzać funkcję komórek poprzez uszkodzenie kwasów nukleinowych, białek lub peroksydację lipidów. Uważa się, że aktywność wolnych rodników powoduje procesy starzenia się, a także chorób neurodegeneracyjnych, nowotworów, choroby wieńcowej, zaćmy i wielu innych schorzeń. Rolę ochronną przed stresem oksydacyjnym pełnią przeciwutleniacze, które poprzez reakcję z wolnymi rodnikami, stabilizują je i znoszą ich reaktywność. Endogennymi antyoksydantami są głównie białka enzymatyczne np. peroksydaza glutationowa, dysmutaza ponadtlenkowa oraz peptydy, np. glutation o strukturze tripeptydu. Egzogenne przeciwutleniaczami są witaminy – kwas askorbinowy, tokoferole, polifenole czy  $\beta$ -glukany [10].

Negatywny wpływ stresu oksydacyjnego na zdrowie człowieka wraz z rosnącą liczbą czynników zewnętrznych sprzyjającym jego indukowaniu, skłania do poszukiwania nowych źródeł egzogenne antyoksydantów. W świetle badań nad składem i antyoksydacyjnymi właściwościami grzybów można wnioskować, że mogą one zmniejszać aktywność wolnych rodników. Obiecujące wydaje się wykorzystanie jadalnych gatunków grzybów, jako źródła antyoksydantów dostarczanych w diecie i pochodzących z nich preparatów.

Dużą grupą związków występujących w owocnikach oraz mycelium gatunku *L. sulphureus* są polisacharydy.

W owocnikach *L. sulphureus* (żółciak siarkowy) (Fotografia 1.) obecne są rozpuszczalne w wodzie polisacharydy.



Fotografia 1. *Leatiporus sulphureus* (Bożena Muszyńska)

Jednym z nich jest letiporan A o strukturze rozgałęzionego galaktomannoglukanu. Wykazano jego silne działanie antyoksydacyjne. Badania wpływu letiporanu A na peroksydację lipidów potwierdziły jego znaczące działanie hepatoprotective. W przeprowadzonym eksperymencie, w którym podano letiporan szczurom z zapaleniem wątroby indukowanym chloroformem, zaobserwowano spadek stężenia markerów stresu oksydacyjnego, co potwierdziło działanie tego związku [11].

Antyoksydacyjna aktywność wodnych i alkalicznych ekstraktów otrzymanych z owocników *L. sulphureus* wynika najprawdopodobniej z obecności w nich  $\alpha$ -glukanu [12].

Turkoglu i wsp. porównali aktywność etanolowego wyciągu z owocników *L. sulphureus* z innymi związkami o potencjale antyoksydacyjnym –  $\alpha$ -tokoferolem i BHT (butylowany hydroksytoluen). W tym eksperymencie kwas linolenowy poddano kolejno utlenianiu w obecności ww. związków, jako przeciwutle-

niaczy. Dla wyciągu wykazano znaczącą aktywność, która wzrastała ze zwiększającym się stężeniem zastosowanego ekstraktu. Ten kierunek działania przypisuje się związkom fenolowym, których znaczną zawartość potwierdzono również w tym przypadku. W piśmiennictwie naukowym istnieją dowody na protekcyjne działanie związków polifenolowych w reakcjach utleniania lipidów. Dodatkowo wykazywane jest ich działanie antymutagenne i hamujące karcynogenezę [13]. Z kolei w innych eksperymentach wykazano, że aktywność antyoksydacyjna metanolowego ekstraktu z owocników *L. sulphureus* jest znacznie wyższa niż analogicznego wyciągu przygotowanego z mycelium. Wynik ten koreluje ze znacząco większą zawartością polifenoli w owocnikach [14].

Owocniki *Fomitopsis betulina* (białoporek brzozy) są bogate w związki o potwierdzonej aktywności antyoksydacyjnej (Fotografia 2.).

Należą do nich:  $\beta$ -karoten, likopen, tokoferole, kwas askorbinowy i szereg związków



Fotografia 2. *Fomitopsis betulina* (Katarzyna Sułkowska-Ziaja)

z grupy flawonoidów oraz polifenoli. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy aktywnością antyoksydacyjną a całkowitą ilością związków fenolowych w metanolowo-acetonowych wyciągach z *F. betulina* zebranego z naturalnych stanowisk w Polsce [15].

Stwierdzono, że polifenole wykazują zdolność neutralizacji wolnych rodników, zapobiegają utlenianiu lipidów oraz stabilizują związki podatne na utlenianie – w tym witaminę C [16].

W przeprowadzonym teście DPPH dla metanolowego wyciągu z owocników *F. betulina* wykazano jego zdolność do neutralizowania wolnych rodników.

W odniesieniu do wodnych ekstraktów z owocników *T. versicolor* (wrośniak różnobarwny), zawierających mieszaninę polisacharydów, związków fenolowych oraz białek, wykazano znaczące działanie antyoksydacyjne (Fotografia 3.).



Fotografia 3. *Trametes versicolor* (Piotr Zięba)

Zostało ono udowodnione na podstawie pomiaru całkowitej zdolności antyoksydacyjnej metodą DPPH (redukcji rodnika), badania hamowania peroksydacji lipidów i zdolności chelatowania jonów żelaza(II) w reakcji Fentona – rozkładu nadtlenu wodoru z uwolnieniem rodnika hydroksylowego. Wiązanie jonów w kompleksy hamuje tę reakcję i zmniejsza ilość wytwarzanych wolnych rodników. Wytworzone w reakcji rodniki mogą utleniać lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL). Powstające cząsteczki LDL-ox uszkodzają śródbłonek naczyń i prowadzą do aktywacji makrofagów, kolejno stymulując powstawanie komórek piankowatych. Uczestniczą tym samym w procesie tworzenia blaszek miażdżycowych. Wskazuje to na możliwość wykorzystania wodnych ekstraktów *T. versicolor* w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [17].

W owocnikach i hodowlach mycelialnych *T. versicolor* obecne są egzopolisacharydy o właściwościach antyoksydacyjnych. Udowodniono, że aktywność ta rośnie ze zmniejszającą się masą cząsteczkową. Szczególnie interesujący zdaje się być wyizolowany oraz scharakteryzowany w 2017 roku tramesan. Związek ten ma strukturę rozgałęzionego polisacharydu o masie cząsteczkowej około 23 kDa. Jest nazwany proantyoksydantem, a jego działanie polega na modyfikacji ekspresji genów uczestniczących w procesach stresu oksydacyjnego. Prawdopodobnie łączy się ze specyficznymi receptorami, które kolejno aktywują szlaki odpowiedzi antyoksydacyjnej. Ekstrakty z *T. versicolor* zawierające frakcje polisacharydowe hamują produkcję mykotoksyny – aflatoksyny B1 wytwarzanej przez *Aspergillus flavus* i *A. parasiticus*. Związkom tym przypisuje się wpływ na ekspresję genów odpowiadających za procesy stresu oksydacyjnego, który jest czynnikiem regulującym tworzenie toksyn przez grzyby [18, 19].

Wśród związków antyoksydacyjnych pochodzenia grzybowego znajdują się również związki fenolowe. Ustalono, że najwięcej polifenoli znajduje się w ekstraktach wodnych. Ich ilość jest niższa w ekstraktach etanolowych, na-

tomiasz metanolowe ekstrakty są najuboższe w te związki. Mechanizm aktywności antyoksydacyjnej polega na wychwycie wolnych rodników przez związki znajdujące się w ekstraktach grzybowych, a przede wszystkim związki fenolowe [19, 20].

## 2. Hipoglikemizujące właściwości gatunku *Laetiporus sulphureus* i *Trametes versicolor*

Cukrzyca jest schorzeniem, którego głównym objawem jest hiperglikemia. Obserwuje się ją w cukrzycy typu pierwszego, wywołanej upośledzeniem wydzielania insuliny przez trzustkę, a także w cukrzycy typu drugiego, związanej z insulinoopornością. Częstość występowania cukrzycy typu drugiego wzrasta w populacji w związku ze zmianami w stylu życia – ograniczeniem aktywności fizycznej oraz nieprawidłową dietą. Otyłość jest czynnikiem ryzyka cukrzycy, więc dążenie do zmniejszenia masy ciała jest jednym z działań prewencyjnych oraz częścią terapii w tym schorzeniu. Nieleczona lub źle leczona cukrzyca może skutkować rozwojem zagrażających życiu neuropatii, nefropatii lub angiopatii. Obecnie stosowane leki obciążone są szeregiem działań niepożądanych. Naturalne surowce o potencjale antydiabetycznym są przedmiotem licznych prac naukowych. Do tej pory ustalono, że niektóre surowce pochodzenia roślinnego i ich aktywne składniki mogą okazać się skuteczne w leczeniu cukrzycy typu II. Działanie przeciwcukrzycowe wykazano dla związków fenolowych, terpenoidów, alkaloidów występujących w świecie roślin. Wśród grzybów znane są gatunki, dla których wykazano wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową, należą do nich między innymi opisywany *L. sulphureus* i *T. versicolor* [21].

Egzopolisacharydy gatunku *L. sulphureus* wykazują działanie hipoglikemizujące. Przeprowadzono eksperyment, w którym podano szczurom podskórnie streptozocynę, a następnie doustnie egzopolisacharydy grzybowe. Zaobserwowano spadek średniego stężenia glukozy w osoczu o 43,5% w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo doszło do zmniejszenia stężenia cholesterolu i triglicerydów do zakresu normy [22]. Prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za

uwalnianie insuliny przez egzopolisacharyd (EPS) jest wiązanie tych związków z receptorami dla sulfonilomocznika w komórkach  $\beta$ -wysp trzustkowych z następczym zamknięciem kanałów potasowych, depolaryzacją błony i napływem jonów wapnia [23]. EPS zwiększa proliferację komórek  $\beta$ -wysp trzustkowych oraz nasila ich regenerację, dodatkowo zwiększa aktywność enzymów o działaniu antyoksydacyjnym, takich jak: katalaza, dysmutaza ponadtlenkowa i peroksydaza glutationowa [22].

Wśród egzopolisacharydów znajdujących się w owocnikach *T. versicolor* są związki o działaniu hipoglikemizującym. Należą do nich frakcje oznaczone, jako ePS-F2-1, ePS-F3-1, ePS-F4-1, które są silnymi inhibitorami enzymu  $\alpha$ -glukozydazy. Największą aktywność spośród nich, wykazuje frakcja ePS-F4-1.  $\alpha$ -glukozydaza jest enzymem z grupy hydrolaz i uczestniczy w procesie rozkładu polisacharydów i oligosacharydów do monosacharydów w przewodzie pokarmowym. Zahamowanie aktywności tego enzymu skutkuje spadkiem wchłaniania glukozy w jelitach oraz zmniejszeniem glikemii, głównie poposiłkowej [24, 25].

Wpływ na gospodarkę węglowodanowo-lipidową stwierdzono dla wyizolowanego z *T. versicolor* metylovanego cyklicznego heptapeptydu – ternatyny. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na myszach wykazano, że ternatyna podana podskórnie działa hipoglikemizująco. Ponadto zaobserwowano, że hamuje ona akumulację tłuszczu w adipocytach, wpływa na ekspresję genów regulujących lipogenezę i poprawia wątrobowy metabolizm triglicerydów. Po podaniu doustnym tego związku, zaobserwowano zmniejszenie masy podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej. Działanie to może mieć znaczenie w leczeniu cukrzycy typu drugiego, w której towarzysząca otyłość nasila insulinoporność [26].

### 3. Aktywność przeciwzapalna *Laetiporus sulphureus* i *Fomitopsis betulina*

Zapalenie jest biologiczną odpowiedzią

organizmu na różne czynniki, takie jak uszkodzenia komórek czy zakażenia wywołane drobnoustrojami chorobotwórczymi. Reakcja zapalna przejawia się wystąpieniem między innymi gorączki, bólu, obrzęku. Te zjawiska zwiększają zdolności obronne organizmu, ale ich duże nasilenie lub długotrwałe występowanie może być niebezpieczne dla zdrowia. Przykładem jest gorączka, której wystąpienie nasila aktywność enzymów, natomiast zbyt wysoka może prowadzić nawet do zgonu. Spośród stosowanych współcześnie leków przeciwzapalnych, najpowszechniej używane niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują liczne skutki uboczne i ograniczenia w stosowaniu. Również glikokortykosteroidy i inne leki wykazujące aktywność przeciwzapalną są obciążone potencjalnymi działaniami niepożądanymi. Poszukiwane są zatem alternatywy dla leków o tym kierunku działania.

Znane są surowce roślinne wykazujące aktywność przeciwzapalną, ale również grzyby zostały zbadane pod względem tego profilu działania oraz zawartości substancji wykazujących potencjał przeciwzapalny [27].

W badaniach przeprowadzonych przez Alquini potwierdzono obecność w owocnikach *L. sulphureus* liniowego, nierozpuszczalnego w wodzie  $\beta$ -1,3-glukanu – laminaranu oraz heteropolisacharydu – fukogalaktomannanu. Heterogalaktany *L. sulphureus* mają budowę podobną do heterogalaktanów występujących w pozostałych gatunkach Basidiomycota, lecz różnią się podstawnikami w łańcuchach bocznych. W owocnikach innych gatunków występują też reszty  $\alpha$ -D-galaktopiranozolowe połączone z łańcuchem głównym wiązaniem 1 $\rightarrow$ 6. W badanym gatunku reszty  $\alpha$ -D-galaktopiranozolowe są podstawione przez  $\alpha$ -L-mannopiranozylo-L-fukopiranoil,  $\alpha$ -D-mannopiranozyl oraz reszty  $\alpha$ -L-fukopiranoilowe w pozycji 2 i 3 [27].

Dla egzopolisacharydów grzybowych wykazano działanie przeciwzapalne. Związki te indukowane lipopolisacharydem hamują wytwarzanie mediatorów prozapalnych – tlenku azotu(II), prostaglandyny PGE<sub>2</sub> oraz TNF- $\alpha$  w komórkach mikrogleju BV2, a nie stwierdzono natomiast ich działania cytotoksycznego. Tlenek azotu(II) jest

wytwarzany przy udziale enzymu – indukowanej syntazy tlenu azotu(II) (iNOS). Ma wiele funkcji biologicznych, między innymi uczestniczy w regulacji wazodylatacji, ale jego nadprodukcja jest związana z inicjacją i utrzymaniem procesu zapalnego. Prostaglandyna E<sub>2</sub> jest jednym z końcowych produktów szlaku kwasu arachidonowego i powstaje przy udziale indukowanej formy enzymu cyklooksigenazy – 2 (COX-2). Aktywność COX-2 jest szczególnie nasiloną w miejscach, gdzie występuje stan zapalny objawiający się obrzękiem. Kluczowym regulatorem ekspresji genów odpowiedzialnych za szlaki indukcji zapalenia jest jądrowy czynnik NF-kB. Wykazano, że egzopolisacharydy *L. sulphureus* hamują indukowane przez LPS wytwarzanie NO, PGE<sub>2</sub> oraz TNF- $\alpha$  poprzez inhibicję szlaku NF-kB. Nadmierna ekspresja czynników prozapalnych w komórkach mikrogleju jest czynnikiem, który może wywołać uszkodzenie neuronów i w konsekwencji doprowadzić do choroby Alzheimerera, choroby Parkinsona czy stwardnienia rozsianego. W związku z aktywnością przeciwzapalną egzopolisacharydów, ich stosowanie jest obiecującą alternatywą dla współczesnych terapii chorób neurodegeneracyjnych [28].

Z gatunku *F. betulina* wyizolowano sześć biologicznie czynnych związków triterpenowych, pochodnych lanostanu – w tym kwas poliprenowy A, C. Ich działanie przeciwzapalne jest związane z hamowaniem aktywności enzymu 3- $\alpha$ -dehydrogenazy hydroksysteroidowej oraz cyklooksigenazy-1. Taki sam efekt obserwowano *in vivo*, w przeprowadzonym eksperymencie na grupie myszy cierpiących na zapalenie uszu. Wszystkie z badanych związków hamowały stan zapalny oraz niwelowały powstały obrzęk. Spośród analizowanych związków triterpenowych, dwa wykazywały aktywność przeciwzapalną silniejszą od indometacyny.

Dodatkowo dla tych związków stwierdzono zdolność do hamowania hialuronidazy [29].

#### 4. Aktywność przeciwnowotworowa i zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej

#### *Laetiporus sulphureus, Fomitopsis betulina i Trametes versicolor*

Jednym z kierunków działania, które ma szczególne znaczenie dla leczenia, jest poszukiwanie związków o aktywności przeciwnowotworowej. We współczesnej medycynie chińskiej grzyby należące do *Basidiomycota* są powszechnie stosowane, jako uzupełnienie terapii przeciwnowotworowej. Dostępne są na rynku preparaty zawierające schizofylan (SGP) izolowany z *Schizophyllum commune*, lentinan z *Lentinus edodes* czy polisacharyd Krestin (PSK) i polisacharydopeptyd (PSP) z *Coriolus versicolor*.

Aktywność przeciwnowotworowa może być wynikiem bezpośredniego cytotoksycznego lub antyproliferacyjnego działania związków aktywnych na komórki zmienione nowotworowo. Jedną z cech takich komórek jest fakt, że nie są one rozpoznawane przez układ immunologiczny, zatem nie mogą być unieczynnione przez mechanizmy obronne organizmu człowieka. Dodatkowo chemioterapia obciąża układ odpornościowy, zmniejszając jego zdolności obronne jednocześnie zwiększając podatność na infekcje. W świetle tych faktów jest zasadne włączanie do terapii związków o właściwościach immunomodulujących.

Współczesne metody leczenia przeciwnowotworowego takie jak chemio- czy radioterapia są obciążone wieloma działaniami ubocznymi. Zastosowanie substancji skutecznie usuwającej działania niepożądane oraz nie wchodzącej w interakcje ze stosowanymi lekami oraz wykazującej odpowiedni profil bezpieczeństwa znacznie zwiększa standard życia chorego. Oprócz syntetycznych leków, dobre efekty przynosi stosowanie preparatów zawierających ekstrakty pozyskiwane z grzybów.

Udokumentowano wiele danych potwierdzających skuteczność tych tradycyjnie stosowanych surowców. W obliczu wzrastającej liczby nowotworów w populacji człowieka wykorzystanie grzybów daje nadzieję na znalezienie skutecznej i bezpiecznej terapii [29].

W etanolowych wyciągach z owocników *L. sulphureus* stwierdzono obecność związków triter-

penowych pochodnych lanostanu, między innymi kwasu eburonowego. Wykazano dla nich działanie cytotoksyczne, przy czym najsilniejszą aktywność przypisuje się acetylowej pochodnej kwasu eburonowego. Ma ona zdolność indukowania apoptozy poprzez aktywację kaspazy 3 oraz degradację polimerazy ADP-glukozy, enzymu uczestniczącego w procesach naprawy DNA. Przeprowadzono badania, w celu określenia mechanizmu cytotoksyczności tych związków. Komórki ludzkiej białaczki szpikowej poddano działaniu wyżej wymienionych kwasów triterpenowych i zaobserwowano obecność ciał apoptotycznych. Potwierdziło to, że działanie cytotoksyczne przebiega według mechanizmu indukcji apoptozy [30].

Z gatunku *L. sulphureus* pasożytującego na robinii akacjowej (*Robinia pseudacacia*) wyizolowano związek – letirobinę o silnym działaniu cytotoksycznym. Wnika ona do komórek nowotworowych, gdzie hamuje końcowe etapy mitozy i wywołuje apoptozę [31].

Cytotoksyczne właściwości wykazują również związki: egonol, demetoksyegonol wyizolowane z *L. sulphureus var. miniatur*. W warunkach *in vitro* potwierdzono ich działanie cytotoksyczne wobec ludzkich komórek raka żółądka [22].

Kolejną frakcją polisacharydów, która została wyizolowana z opisywanego gatunku są związki nierozpuszczalne w wodzie, natomiast rozpuszczalne w zasadach i są to latiglukan I o strukturze liniowego  $\beta$ -1,3-glukanu oraz latiglukan II i latiglukan III. W badaniach wykazano ich aktywność antyproliferacyjną oraz hamującą wzrost tkanki nowotworowej, co wskazuje na to, że gatunek ten jest obiecującym źródłem do produkcji leków przeciwnowotworowych [32]. W owocnikach obecne są także polisacharydy o strukturze  $\alpha$ -1,3-glukanu. Badania ich karboksymetylowanych pochodnych dokumentują działanie modulujące metabolizm mitochondrialny oraz cytotoksyczny wobec komórek zmienionych nowotworowo, jednakże ich zastosowanie u człowieka wymaga dalszych badań [33].

W badaniach *in vitro* określających aktywność wyciągu eterowego z *Fomitopsis betulina* wykazano jego właściwości cytotoksyczne. Na podstawie badań z wykorzystaniem ludzkich komórek nowotworowych stwierdzono, że działa on najsilniej na komórki raka tarczycy i neuroblastomy, natomiast słabiej na komórki raka piersi, szyjki macicy i krtani. Stopień zahamowania podziałów komórkowych zwiększał się ze wzrostem dawki oraz czasu działania i następował poprzez zahamowanie fazy S cyklu komórkowego. Prawdopodobnie ten efekt działania jest związany z występowaniem w ekstrakcie związków z grupy triterpenów. W ekstrakcie wykazano obecność kwasu poliprenowego A i B i ich pochodnych oraz fitosterolu i neosterolu. Triterpeny są związkami o udowodnionym działaniu cytotoksycznym [34].

Etanolowe wyciągi z owocników *F. betulina* zostały zbadane pod względem ich aktywności przeciwnowotworowej. Wykazano, że hamują proliferację i migrację komórek nowotworowych, szczególnie komórek raka płuc. Natomiast wodne wyciągi z owocników *F. betulina* hamowały wzrost komórek raka płuca, gruczolaka okrężnicy i glejaka. W badaniach porównujących aktywność wyciągów z owocników pozyskiwanych z naturalnych siedlisk i mycelium pozyskanego metodami biotechnologicznymi, wykazano ich zbliżone działanie. Mycelia pozyskane w warunkach kontrolowanych mogą zatem być wykorzystane w celu wytwarzania standaryzowanych preparatów o aktywności porównywalnej do tych wytwarzanych z grzybów rosnących w środowisku naturalnym [35].

Oprócz związków triterpenowych, działanie przeciwnowotworowe wykazują również polisacharydy. Z owocników *F. betulina* wyizolowano polisacharydy o strukturze  $\alpha$ -(1-3)-D-glukanu. Zbadano ich karboksymetylowane pochodne i wykazano, że upośledzają one selektywnie metabolizm mitochondrialny komórek zmienionych nowotworowo. Nie wywierają jednak wpływu na zdrowe komórki, co daje szansę na wykorzystanie ich w celowanej terapii onkologicznej [33].

Stwierdzonym działaniem ekstraktów opisywanego gatunku, które potencjalnie może zostać wykorzystane w onkologii jest hamowanie ak-



tywności metaloproteinaz (MMP). Są to enzymy, które spełniają różne funkcje biologiczne, w tym np. degradują białka macierzy zewnątrzkomórkowej. Odpowiadają za utrzymanie homeostazy w tkankach organizmu, wpływając na przebieg procesu angiogenezy, embriogenezy i remodelingu. W przebiegu chorób nowotworowych, Alzheimerera oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego została potwierdzona nadmierna aktywność tej grupy enzymów [36]. Za hamowanie MMP przez ekstrakty z białoporka brzozonego odpowiadają związki triterpenowe (kwas poliprenowy C) oraz (E)-2-(4-hydroksy-3-metylo-2-butenylo)-hydro-chinon. W celu określenia potencjału przeciwnowotworowego ekstraktu z *F. betulina* przeprowadzono badania, w tym z udziałem zwierząt. Wykazano w nich, że ekstrakty z *F. betulina* zastosowane we wczesnym stadium choroby nowotworowej, jako leczenie uzupełniające, znacząco zmniejszyły tworzenie mikroprzerzutów i postęp choroby [37].

Związkami o aktywności przeciwnowotworowej, których obecność wykazano w gatunku *T. versicolor* są polisacharydy połączone w kompleksy z białkami [20].

Dobrze poznanym związkiem z tej grupy, obecnym w owocnikach *T. versicolor* jest polisacharydopeptyd (PSP). Część białkowa PSP składa się z dwudziestu aminokwasów, a część cukrowa ma strukturę  $\beta$ -glukanu [38]. Wykazuje on szereg aktywności, które mogą zostać wykorzystane w terapii przeciwnowotworowej. Należy do nich: immunomodulacja, hamowanie proliferacji komórek, blokowanie cyklu komórkowego, regulacja ekspresji genów, indukcja apoptozy komórek białaczki szpikowej oraz zmniejszenie działań niepożądanych chemioterapii. W 2011 roku opublikowano wyniki badań, w których wykazano, że PSP może być skuteczny w prewencji raka prostaty [38]. W przypadku transgenicznych myszy, których dietę wzbogacono o PSP wyizolowany z *T. versicolor* nie zaobserwowano spontanicznego rozwoju guzów raka prostaty. Udowodniono, że działanie to jest wynikiem niszczenia komórek macierzystych nowotworu

(CSC). Jest to szczególnie istotne, ponieważ komórki te, ze względu na długą żywotność, zdolność naprawy DNA oraz odporność na apoptozę, nie są niszczone podczas chemioterapii. Uważa się, że właśnie one odpowiadają za formowanie przerzutów i nawroty choroby. Zatem znalezienie skutecznego środka niszczącego komórki macierzyste może być przełomowym odkryciem prowadzącym do całkowitej remisji choroby [38, 39]. Dla PSP wykazano również działanie antyproliferacyjne. Udowodniono, że związek ten hamuje cykl komórkowy i kieruje komórki nowotworowe na szlak apoptozy oraz zakłóca przebieg fazy S cyklu komórkowego, aktywizując tym działanie leków przeciwnowotworowych takich jak: cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd i kamptotecyna [40]. Dla tego związku wykazano wiele działań w zakresie immunomodulacji takich jak: aktywowanie makrofagów, przy równoczesnym nasileniu fagocytozy ciał obcych oraz aktywacji limfocytów T cytotoksycznych. Związek ten zmniejsza immunosupresyjne działanie leków przeciwnowotworowych, immunosupresję indukowaną przez guzy oraz skutki uboczne radioterapii. Działanie immunomodulujące PSP zostało potwierdzone w badaniach *in vitro* i *in vivo*, a wynika ono z pobudzenia mechanizmów odporności wrodzonej oraz aktywacji transkrypcji genów kodujących cytokiny prozapalne. Na poziomie molekularnym, PSP łączy się z receptorami Toll-podobnymi, aktywując wyżej wymienione procesy. Stwierdzono, że pobudza on układ immunologiczny poprzez wzrost sekrecji cytokin (IL-2, IL-8, IL-12), interferonu  $\gamma$ , czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) oraz czynnika wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF).

Ważną właściwością PSP z punktu widzenia stosowania w leczeniu jest znikome działanie toksyczne. W badaniach na myszach i szczurach wykazano, że długotrwałe przyjmowanie PSP, nawet w bardzo dużych dawkach, nie wywiera działania toksycznego, nie wpływa na rozrodczość ani nie wykazuje działania mutagennego [29].

Kolejny związek białkowo-polisacharydowy, występujący w *T. versicolor*, którego budowa i funkcja jest dobrze poznana to Polisacharyd K (PSK, Krestin). W 1976 r. został oficjalnie zatwier-

dzony w Japonii jako lek przeciwnowotworowy stosowany w raku piersi, płuc i przewodu pokarmowego [20]. Ponownie zbadano jego aktywność w 1989 r, po czym zatwierdzono jego stosowanie w połączeniu z chemioterapią w przypadku raka żołądka i jelita grubego [4]. Wykazano obecność trzech podstawowych mechanizmów biologicznej aktywności tego polisacharydu. Pierwszym z nich jest bezpośrednie działanie na komórki nowotworowe, które obejmuje hamowanie proliferacji i indukcję apoptozy. W licznych badaniach przeprowadzonych na różnych liniach komórkowych wykazano, że hamująca aktywność PSK dotyczy tylko niektórych nowotworów. Szczególną wrażliwość na działanie polisacharydu wykazano wobec różnych typów białaczki i chłoniaka. Silny efekt hamujący wzrost wykazano też wobec komórek raka żołądka. Nastąpiło w nich zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G0/G1 z towarzyszącym wzrostem ekspresji kaspazy 3 [4]. Udowodniono też, że PSK hamuje angiogenezę. W badaniach przeprowadzonych na szczurach oraz ludzkich komórkach śródbłonna naczyń wynika, że mechanizm ten polega na łączeniu się PSK z czynnikiem wzrostu fibroblastów. Czynniki ten traci wówczas zdolność indukcji proliferacji, co skutkuje zatrzymaniem procesu tworzenia naczyń. W badaniach *in vitro* wykazano również zahamowanie zdolności przetrwania dla linii komórkowych raka trzustki i żołądka. Hamujący wpływ dotyczył każdego etapu w procesie tworzenia przetrwania [4]. Dwa kolejne mechanizmy aktywności biologicznej dotyczą regulacji funkcji układu immunologicznego. Stwierdzono, że PSK neutralizuje immunosupresyjne czynniki wytwarzane przez nowotwór, a także te indukowane chemio- lub radioterapią oraz aktywuje komórki układu immunologicznego m.in. limfocyty w sposób bezpośredni lub pośrednio przez produkcję cytokin [4].

Przeprowadzono ponad trzydzieści badań klinicznych, potwierdzających terapeutyczne właściwości wodnego wyciągu *T. versicolor* podawanego doustnie. Zastosowanie ekstraktu

spowodowało znaczną poprawę ogólnego stanu zdrowia i samopoczucia oraz wzrost wskaźnika przeżycia wśród pacjentów onkologicznych poddanych radio- i chemioterapii [41]. Frakcją odpowiedzialną za ten kierunek działania są wyżej opisane polisacharydy oraz aminokwasy.

Potwierdzono, że metanolowe wyciągi również wykazują działanie antyproliferacyjne i cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych oraz zwiększają aktywność makrofagów. Związkami odpowiedzialnymi za ten typ aktywności są terpenoidy oraz polifenole [20].

### 5. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa *Lae-tiporus sulphureus*, *Fomitopsis betulina* i *Trametes versicolor*

Ekstrakty otrzymane z owocników grzybów oraz wyizolowane z nich związki, wykazują działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwwirusowe. Szacuje się, że obecność w owocnikach grzybów substancji o takich właściwościach wynika z mechanizmów obronnych wykształconych przez grzyby w celu przetrwania w środowisku naturalnym.

Dzięki postępowi nauki, w tym biotechnologii dysponujemy skutecznymi lekami zwalczającymi choroby pochodzenia bakteryjnego. Jednak w obliczu narastającej oporności bakterii na stosowane dotychczas antybiotyki, przedmiotem zainteresowania stają się inne związki pochodzenia naturalnego, wykazujące działanie antybiotyczne wobec organizmów chorobotwórczych [42]. Już w 1920 roku został wyizolowany aktywny związek przeciwbakteryjny – sparassol ze siedzunia sosnowego (*Sparassis crispa*). Przez kolejne dekady udało się udowodnić działanie antybiotyczne ponad dwóch tysięcy gatunków grzybów wielkoowocnikowych [43]. Aktywność ta dotyczy zarówno wyciągów z owocników jak i mycelium, a także wyizolowanych z nich związków.

W przeciwieństwie do bakteryjnych chorób zakaźnych, choroby wywołane przez wirusy i grzyby są leczone specyficznymi lekami. Mechanizm aktywności przeciwwirusowej wykazywanej przez grzyby może być związany z hamowaniem wirusowych enzymów, syntezy

kwasów nukleinowych, czy przylegania i wnikania do komórek gospodarza lub pośredni poprzez działanie immunostymulujące. Mimo istnienia szeregu związków chemicznych będących zarejestrowanymi lekami o udowodnionym działaniu przeciwwirusowym i przeciwwgrzybiczym, wciąż poszukuje się ich odpowiedników naturalnego pochodzenia. Szczególną uwagę zwraca się na wodne wyciągi, ze względu na to, że zastosowanie organicznego rozpuszczalnika, jako czynnika wytrawiającego surowiec jest niebezpieczne, a zatem niepraktyczne ze względów aplikacyjnych.

W badaniach potwierdzono działanie przeciwbakteryjne etanolowego ekstraktu z owocników oraz mycelium *L. sulphureus* wobec bakterii gram ujemnych oraz gram dodatnich. W spektrum jego działania znalazły się bakterie gram dodatnie takie jak: *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Micrococcus luteus*, *M. flavus*. Najbardziej wrażliwym szczepem okazał się *M. flavus*, natomiast *Klebsiella pneumoniae* była oporna. Aktywne wyciągi działały słabiej od komercyjnych leków, ale wciąż na poziomie kwalifikującym je jako potencjalne leki [13]. Związkami odpowiedzialnymi za ten kierunek działania są wtórne metabolity gatunku takie jak lektyny, terpeny oraz związki wielkocząsteczkowe – polisacharydy, w szczególności ich frakcja nierozpuszczalna w wodzie. Zdefiniowano również działanie przeciwdrobnoustrojowe wodnego wyciągu z owocników *L. sulphureus*. Potwierdzono działanie przeciwbakteryjne, szczególnie wobec *M. flavus* i *L. monocytogenes*. Szczególnie istotny jest wpływ badanego wyciągu na gatunek *L. monocytogenes*, który jest odporny na działanie streptomycyny, a który okazał się bardzo wrażliwy na działanie badanego wyciągu. Ten fakt może być punktem wyjścia do praktycznego zastosowania tego grzyba w terapii.

Wodny wyciąg z *L. sulphureus* wykazuje silną aktywność przeciwwgrzybiczą. Testowano jego działanie wobec grzybów, jako punkt odniesienia biorąc po uwagę siłę działania ketokonazolu. W porównaniu do leku, wyciąg

działał słabiej, lecz wciąż na poziomie wystarczającym by rozpatrywać go w kategorii obiecującego czynnika przeciwwgrzybiczego [44]. Działanie przeciwwgrzybicze wykazano również dla wodno-etanolowego wyciągu, który reprezentował aktywność przeciw *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium gladioli*, *Sclerotinia sclerotiorum* [22].

Wyciągi z *L. sulphureus* mogą znaleźć również zastosowanie w przemyśle spożywczym, jako środki konserwujące. Hamują bowiem wzrost *Aspergillus flavus* – grzyba wytwarzającego niebezpieczną, toksyczną dla człowieka mykotoksynę – aflatoksynę. Badania potwierdzające tę właściwość przeprowadzono z użyciem koncentratu pomidorowego. Koncentrat pomidorowy z dodatkiem ekstraktu etanolowego *L. sulphureus* przechowywano przez 15 dni w temperaturze 25°C. Po tym czasie nie zaobserwowano wzrostu *A. flavus* ani obecności jego zarodników w badanym materiale. Dzięki hamującemu wpływowi na wzrost mikroorganizmów, wyciągi mogą z dobrym skutkiem zastąpić sztuczne dodatki do żywności o właściwościach konserwujących [45].

Gatunek *L. sulphureus* działa także przeciwwirusowo. Udowodniono, że wodno-metanolowe wyciągi mają zdolność hamowania odwrotnej transkryptazy wirusa HIV. Enzym ten odgrywa kluczową rolę w procesie transkrypcji i zniesienie jego aktywności skutkuje zahamowaniem namnażania wirusa. Dodatkowo uważa się, że obecność polisacharydów o działaniu immunomodulującym może mieć swój udział w kształtowaniu działania przeciwwirusowego badanych ekstraktów [46].

Przeprowadzono liczne badania nad aktywnością przeciwdrobnoustrojową *F. betulina*. Spośród bakterii, które wykazały wrażliwość wobec ekstraktów znalazły się: *Bacillus sp.*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*. Wrażliwymi grzybami były: *Saccharomyces cerevisiae* i *Aspergillus fumigatus*. Zbadano aktywność przeciwdrobnoustrojową trzech ekstraktów owocników *F. betulina* i wykazano zróżnicowane działanie w zależności od zastosowanego czynnika ekstra-

hującego. Ekstrakt dichlorometanowy wykazywał działanie przeciw *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*. Ponadto stwierdzono jego działanie przeciwko mięczakowi *Biomphalaria glabrata*, który jest żywicielem pośrednim w cyklu rozwojowym *Schistosoma mansoni* – ludzkiego pasożyta z gromady przywr. Użycie metanolu do ekstrakcji spowodowało zmniejszenie spektrum działania jedynie do *Bacillus subtilis*. Wodny wyciąg nie wykazywał aktywności przeciwbakteryjnej. Z tego powodu można zatem wywnioskować, że różne związki o różnej rozpuszczalności są odpowiedzialne za unieszkodliwianie drobnoustrojów [37, 47].

Pośród związków obecnych w tym gatunku wykazano, że za działanie przeciwdrobnoustrojowe odpowiadają związki triterpenowe – szczególnie kwas poliprenowy A. Jego skuteczność przeciwko *Mycobacterium* sp., *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* potwierdzono w badaniach *in vivo* na zwierzętach. Inną substancją o potencjale przeciwdrobnoustrojowym jest piptamina (N-benzylo-N-metylopentadecano-1-amina) o silnej aktywności wobec *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis* [38, 48].

Przeciwwirusowa aktywność *in vitro* wodnego ekstraktu z *T. versicolor* wobec wirusa HIV – 1 została zdefiniowana w 1997 roku [49]. W badanym wodnym wyciągu stwierdzono obecność kompleksów białkowo-polisacharydowych PSP i PSK. Ich aktywność przeciwwirusowa wynika z trzech mechanizmów działania. Pierwszy z nich to hamowanie łączenia się wirusowego białka gp120 znajdującego się na powierzchni wirusa z immobilizowanymi receptorami CD4. W tym samym badaniu potwierdzono, że PSP i PSK są silnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, kluczowego enzymu procesu replikacji. Ponadto stwierdzono, że zakłócają one proces glikozylacji białek wirusa poprzez hamowanie enzymów:  $\beta$ -glukozydazy i  $\beta$ -glukuronidazy [49]. Ekstrakt otrzymany z hodowli mycelialnych *T. versicolor* był aktywny wobec wirusa *Herpes simplex* typu 2 oraz wirusa grypy H1N1. Ekstrakt ten wykazywał najwyższą aktywność

spośród badanych gatunków *Basidiomycota* oraz charakteryzował się szerokim indeksem terapeutycznym. Przeprowadzono również badanie kliniczne, w którym wykazano, że doustne przyjmowanie ekstraktów *T. versicolor* znacząco zmniejszało częstość pojawiania się wykwitów opryszczki [50]. Dla ekstraktów wykonanych z owocników i hodowli mycelialnych *T. versicolor* wykazano zróżnicowaną aktywność przeciwbakteryjną. Ich spektrum oraz siła działania zależy w dużej mierze od rodzaju użytego czynnika wytrawiającego (woda, rozpuszczalniki organiczne lub ich mieszaniny) [5]. W badaniu aktywności przeciwbakteryjnej metanolowego ekstraktu wykonanego z owocników, zanotowano znaczącą aktywność przeciwbakteryjną wobec G(+) bakterii, podczas gdy aktywność wobec G(-) była niższa. Związkiem odpowiedzialnym za ten efekt jest koriolin – związek seskwiterpenowy występujący w gatunkach rodzaju *Trametes* [5]. Do gatunków bakterii wrażliwych na działanie etanolowego wyciągu pozyskiwanego z owocników *T. versicolor* są: *Enterobacter aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* [5]. W przypadku wyciągu zawierającego organiczny rozpuszczalnik dodatkowo wykazano działanie przeciwbakteryjne wobec *Bacillus subtilis* [51]. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa ekstraktu z *T. versicolor* została również określona w badaniach *in vivo*. Wśród bakterii stwierdzono wrażliwość szczepów: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* i *Streptococcus pneumoniae* [41].

Oprócz działania przeciwbakteryjnego dla ekstraktów z *T. versicolor* wykazano również aktywność przeciwgrzybiczą. W przekrojowych badaniach aktywności przeciwdrobnoustrojowej gatunków z *Basidiomycetes*, wykazano słabe działanie wyciągu metanolowego otrzymanego z wrośniaka różnobarwnego wobec *Aspergillus fumigatus*. Nie stwierdzono jednak jego działania przeciwko *Candida albicans* [52]. Zaobserwowano efekt przeciwdrobnoustrojowy PSP i PSK oraz wykazano zwiększone wydzielanie cytokin, głównie IL-1 oraz TNF- $\alpha$  [41].

## 6. Lekтины *L. sulphureus* – budowa i zastosowanie w lecznictwie

Lekтины są białkami, wiążącymi węglowodany w sposób specyficzny i odwracalny. Występują zarówno w roślinach jak i grzybach, uczestnicząc w wielu procesach biologicznych. W królestwie grzybów przypisuje się im między innymi takie funkcje jak: uczestnictwo w procesach wzrostu, regulacji procesów symbiozy oraz tworzenia porostów, ochronie przed działaniem związków toksycznych dla grzybów, a także aktywność w procesach kolonizacji gatunków chorobotwórczych [53].

Po raz pierwszy hemolizującą lektynę, specyficzną dla N-acetylolaktozaminy wyizolowano z owocników gatunku *L. sulphureus* w 1994 roku [54]. Ma ona budowę heterotetrameryczną, składa się z podjednostek o masie 36 i 90 kDa. Część C – końcowa łańcucha tego związku wykazuje podobieństwo do toksyny bakteryjnej MTX2 gatunku *Bacillus sphaericus* oraz toksyny ( $\alpha$ ) *Clostridium septicum* i ma właściwości hemolizujące. Natomiast część N-końcowa odpowiada za indukcję hemaglutynacji [55]. Ze względu na to, że lekтины *L. sulphureus* są homologiczne do toksyn bakteryjnych, działają w tym samym mechanizmie tworzenia *de novo* kanałów w błonach komórkowych. Uczestniczą również w tworzeniu wewnątrzkomórkowych kanałów wapniowych i regulują proces apoptozy, przez co są przedmiotem zainteresowania środowisk naukowych [54].

Lekтины gatunku *L. sulphureus* mogą być wykorzystane w celu wykrycia antygenów nowotworowych zawierających wolne grupy N-acetylolaktozaminy, które są specyficzne dla komórek raka płuc, tarczycy i piersi [22].

## 7. Działanie hipolipemizujące *Laetiporus sulphureus*

Przedmiotem zainteresowania środowisk naukowych jest również wpływ ekstraktów grzybowych oraz wyizolowanych z nich związków na gospodarkę lipidową.

Przeprowadzono badania wodnych ekstraktów otrzymanych z owocników *L. sulphureus*, w których wykazano jego działanie hipolipemizujące. W celu określenia siły działania aktywnych związków, przez cztery tygodnie podawano szczurom ekstrakt, a efekty porównano z działaniem lowastatyny [22]. Wykazano podobny efekt obniżenia stężenia cholesterolu we krwi. Mechanizm odpowiedzialny za to działanie to prawdopodobnie zahamowanie wątrobowej syntezy cholesterolu, a związek odpowiedzialny ma strukturę lowastatyny [1].

## 8. Aktywność prebiotyczna *Trametes versicolor*

Terminem „prebiotyki” określa się substancje, które w sposób selektywny stymulują wzrost jednego lub kilku szczepów bakterii mikroflory jelitowej. Bakterie fizjologicznie zasiedlające jelita człowieka wpływają na prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Ich działanie obejmuje nie tylko miejsce bytowania, gdzie zapobiegają stanom zapalnym jelit, infekcjom bakteryjnym i wirusowym, a także rozwojowi nowotworów. Wykazano, że obecność prawidłowo funkcjonującej flory bakteryjnej jest ściśle związana ze zmniejszeniem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, nowotworów oraz zwiększa odporność [56].

Przeprowadzono badania *in vitro*, w których określono aktywność PSP wyizolowanego z *T. versicolor* wobec bakterii jelitowych. W tym celu wykorzystano model fermentacji mikrobiologicznej w warunkach beztlenowych. Badany PSP nasilał wzrost bakterii *Bifidobacterium* spp. oraz *Lactobacillus* spp., zmniejszał natomiast ilość *Clostridium*, *Staphylococcus* i *Enterococcus*. Nie wykazano aktywności wobec *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp. oraz *Escherichia coli*. Przypuszcza się, że działanie przeciwnowotworowe PSP jest ściśle związane z jego aktywnością prebiotyczną. Może być ona wynikiem pobudzenia produkcji wtórnych metabolitów bakteryjnych o właściwościach przeciwdziałających kancerogenezie lub immunomodulującego wpływu mutualistycznych *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., których wzrost jest stymulowany przez PSP [57].

## 9. Wpływ $\beta$ -glukanu, występującego w *Fomitopsis betulina*, na proces gojenia ran

Polisacharydy występujące w ekstraktach z owocników *F. betulina* wykazują szereg aktywności biologicznych. W najnowszych badaniach *in vitro* nad działaniem  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3)(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glukanu wykazano, że bierze on udział w procesach regeneracji uszkodzeń nabłonków. Mechanizm działania regenerującego badanego polisacharydu polega na nasileniu migracji komórek nabłonka i przyspieszeniu procesu gojenia. Może on być skuteczny w leczeniu choroby wrzodowej lub w stanach zapalnych żołądka i jelit. Istnieją również pomysły wykorzystania tego działania w opatrunkach. Przemawia za tym zdolność przeprowadzania zolu w żel w odpowiednich warunkach temperatury i wilgotności. Opatrunki tworzące żele są stosowane w leczeniu ran ze względu na wytwarzane pod nimi wilgotne środowisko, które ułatwia proces gojenia. Jednoczesne działanie przyspieszające regenerację tkanek i zdolność do tworzenia żelu są właściwościami  $\beta$ -glukanu przemawiającymi za zastosowaniem ich jako składników opatrunków medycznych [58-59].

### Resumo

*Poliporaj fungoj de la Bazidomiceta taksono estas uzataj en medicino. Letiporo sulfura, Piptoporo betulina kaj Trametes versikolora, estas specioj kun pruvitaj antioksidaj, kontraŭinflamaj, antimikrobiaj kaj kontraŭkanceraj efikoj. Konataj malĉefaj metabolitoj produktitaj de ligno-fungoj estas polisakarioj, fenolaj komponaĵoj, indolaj komponaĵoj, terpenoj, vitaminoj kaj kemiaj bioelementoj. Izolitaj komponaĵoj kaj ekstraktoj de fungoj kaj fungaj micelioj oni aplikis por kuraci kancerajn kaj preventado de malsanoj de la kardiovaskula sistemo, diabeto kaj mikrobaj infektoj. La celo de la laboro estis pruviti ampleksan spektron de biologia aktiveco de elektitaj tri specioj de poliporaj fungoj: Letiporo sulfura, Piptoporo betulina kaj Trametes versikolora.*

## References

1. Sułkowska-Ziaja, K.; Muszyńska, B.; Sałaciak, K.; Gawalska, A.; Post Fitoter 2016, 17(4), 274-281.
2. Sułkowska-Ziaja, K.; Motyl, P.; Muszyńska, B.; Firlej, A.; Post Fitoter 2015, 2, 20-27.
3. Sułkowska-Ziaja, K.; Muszyńska, B.; Gawalska, A.; Sałaciak, K.; Acta Sci Pol Hortorum Cultus 2018, 17(1), 89-98.
4. Lin, S.Y.; Chen, Y.K.; Yu, H.T.; Barseghyan, G.S.; Int J Med Mushrooms 2013, 15(3), 315-323.
5. Piętka, J.; Studia i Materiały CEPL 2016, 46, 52-62.
6. Rajewska J.; Bałasińska B.; Postepy Hig Med Dosw 2004, 58, 352-357.
7. Maehara, Y.; Tsujitani, S.; Saeki, H.; Oki, E.; Yoshinaga, K.; Emi, Y.; Morita, M.; Kohnoe, S.; Kakeji, Y.; Yano T.; Baba, H.; Surg Today 2012, 42(1), 8-28.
8. Karaman, M.; Jovin, E.; Malbaša, R.; Matavuly, M.; Popovic, M.; Phytother Res 2010, 24(10), 1473-1481.
9. Reczyński, W.; Muszyńska, B.; Opoka, W.; Smalec, A.; Sułkowska-Ziaja K.; Malec, M.; Biol Trace Elem Res 2013, 153(1-3), 355-362.
10. Mońka, I.; Wiechuła, D.; Ann. Acad. Med. Siles 2017, 71, 314-325.
11. Stern, R.B.; Solioz, M.; Krewski, D.; Agget, P.; Aw, T.C.; Baker, S.; Crump, K.; Haber, L.; Hertzberg, R.; Keen, C.; Meek, B.; Rudenko, L.; Schoeny, R.; Slob, W.; Starr, T.; J Toxicol Environ Health 2007, 10(3), 157-222.
12. Iskra, M.; Krasińska, B.; Tykarski, A.; Nacziśn Tętn 2013, 17(6), 447-459.
13. Łakomy, P.; Kwaśna, H.; Ofic Wyd MULTICO 2008, 154-155.
14. Gumińska B.; W.W., 1985.
15. Sanchez, C.; Synth Syst Biotechnol 2017, 2(1), 13-22.
16. Olennikov, D.N.; Agafonova, S.V.; Borovskii, G.B.; Penzina, T.A.; Rokhin, A.V.; (2009). Appl Biochem Microbiol 2009, 45(5), 536-543.
17. Klaus, A.; Kozarski, M.; Niksic, M.; Jakovljevic, D.; Todorovic, N.; Stefanoska I.; van Griensven, L.; Int J Food Sci Technol 2013, 64(5), 599-610.
18. Turkoglu, A.; Duru, M.E.; Mercan, N.; Kivrak I;

- Gezer, K.; *Food Chem* 2007, 101(1), 267–273.
19. Prasad, R.; Varshney, V.K.; Harsh, N.S.K.; Kumar, M.; *Int J Med Mushrooms* 2015, 17(10), 933–941.
20. Sułkowska-Ziaja, K.; Muszyńska, B.; Motyl, P.; Pasko, P.; *Int J Med Mushrooms* 2012, 14(4), 385–393.
21. Puzanowska-Tarasiewicz, H.; Kuźmicka, L.; Tarasiewicz, M.; *Bromat Chem Toksykol* 2010, 43(1), 9–14.
22. Kozarski, M.; Klaus, A.; Nikšić, M.; Vrvic', M.M.; Todorovic, N.; Jakovljevic, D.; Van Griensven, L.; *J Food Compos Anal* 2012, 26(1-2), 144–153.
23. Scarpari, M.; Reverberi, M.; Parroni, A.; Scala, V.; *PloS one* 2017, 12(8).
24. Jhan, M.H.; Yeh, C.H.; Tsai, C.; Kao, C.; Chang, C.T.; Hsieh, C.W.; *Molecules* 2016, 21(9), 1215.
25. Xu, L.; Li, Y.; Dai Y.; Peng J.; *Pharmacol Re*, 2018.
26. Hwang, H.S.; Lee, S.H.; Baek, Y.M.; Kim, S.W.; Jeong, Y.K. Won Yun, J.; *Appl Microbiol Biotechnol* 2008, 78(3), 419–429.
27. Muszyńska, B.; Grzywacz-Kisielewska, A.; Kała, K.; Gdula-Argasińska, J.; *Food Chem* 2018, 243(3), 373–381.
28. Otto-Buczowska, E.; Chwalba, A.; *Forum Med Rodz* 2015, 9 (6), 443–446.
29. Kobayashi, M.; Kawashima, H.; Takemori, K.; Ito, H.; *Biochem Biophys Res Commun* 2012, 427(2), 299–304.
30. Singh, S.; Ernst, E.; W.W. Norton 2009, 193.
31. Jayasooriya, R.; Kang, C.H.; Seo, M.J.; Hyun Choi, Y.; Yong-Kee, J.; Gi-Young, K.; *Food Chem Toxicol* 2011, 9(11), 2758–2764.
32. Piotrowski, J.; Jędrzejewski T.; Kozak, W.; *Postepy Hig Med Dosw* 2015, 69, 91–97.
33. León, F.; Quintana, J.; Rivera, A.; Estévez, F.; Bermejo, J.; *J Nat Prod* 2004, 67(12), 2008–2011.
34. Lear, M.J.; Simon, O.; Foley, T.L.; Burkart, M.D.; Baiga, T.J.; Noel, J.P.; La Clair, J.J.; *J Nat Prod* 2009, 72(11), 1980–1987.
35. Olennikov, D.N.; Agafonova, S.V.; Borovskii, G.B.; Penzina, T.A.; Rokhin, A.V.; *Prikl Biokhim Mikrobiol* 2009, 45(6), 693–697.
36. Wiater, A.; Paduch, R.; Pleszczyńska, M.; Próchniak, K.; Choma, A.; Kandefer-Szerszeń, M.; Szczodrak, J.; *Biotechnol Lett* 2011, 33(4), 787–795.
37. Kaczor, J.; Klecha, I.M.; Rzeski, W.; Paduch, R.; Zdzisińska, B.; Pożarowski, P.; Kandefer-Szerszeń, M.; *Post Fitoter* 2004, 2, 62–66.
38. Pleszczyńska, M.; Wiater, A.; Siwulski, M.; Lemieszek, M.K.; Kunaszewska, J.; Kaczor, J.; Rzeski, W.; Janusz G.; Szczodrak, J.; *World J Microbiol Biotechnol* 2016, 32(9), 151.
39. Lipka D.; Boratyński, J.; *Postepy Hig Med Dosw* 2008, 62, 328–336.
40. Wu, J.M.; Doonan, B.B.; Hsieh, T.C.; Yang, Q.; Yang, X.T.; Ling, M.T.; *Int J Med Mushrooms* 2016, 18(8), 651–660.
41. Luk, S.U.; Lee, T.K.W.; Liu, J.; Lee, D.T.W.; Chiu, Y.T.; Ma, S.; Oi-Lin Ng, I.; Wong, Y.C.; Leung Chan, F.; Ling, M.T.; *PloS one* 2011, 6(5), 1–9.
42. Zonga, A.; Caob H.; Wanga, F.; *Carbohydr Polym* 2012, nr 90(4), 1395–1410.
43. Chu, K.K.; Ho, S.S.; Chow, A.H.; *J Clin Pharmacol* 2002, 42(9), 976–984.
44. Nikonorow, E.; Baraniak, A.; Gniadkowski, M.; *Post Mikrobiol* 2013, 52(3), 261–271.
45. Demir M.S.; Yamac, M.; *JABS* 2008, 2(3), 89–93.
46. Šiljegović, J.D.; Stojković, D.S.; Nikolić, M.M.; Glamočlija, J.M.; Soković, M.D.; Ćirić, A.M.; *Zb Matice srp prir nauke* 2011, 120, 299–305.
47. Petrović, J.; Glamočlija, J.; Stojković, D.S.; Ćirić, A.; Nikolić, M.; Bukvički, D.; Guerzoni M.E.; Sokovic, M.D.; *Food Chem Toxicol* 2013, 59, 297–302.
48. Milinarić, A.; Kac J.; Pohleven, F.; *Acta Pharm* 2005, 55(1), 69–79.
49. Keller, C.; Maillard, M.; Keller, J.; Hostettmann, K.; *Pharm Biol* 2002, 40(7), 518–525.
50. Schlegel, B.; Luhman, U.; Hartl, A.; Grafe, U.; *J Antibiot* 2000, 53(9), 973–974.
51. Collins, R.A.; Ng, T.B.; *Life Sci* 1997, 60(25), 383–387.
52. Krupodorova, T.; Rybalko, S.; Barshteyn, V.; *Virol Sin* 2014, 29(5), 284–290.
53. Yamac, M.; Bilgili, F.; *Pharm Biol* 2006, 44(9),

- 660-667.
54. Suay, I.; Arenal, F.; Asensio, F.J.; Angela, B.; 2000, 78(2), 129–139.
55. Varrot, A.; Soorej M.B.; Basheer, M.; Imbert, A.I.; *Curr Opin Struct Biol* 2013, nr 23(5), 678–685.
56. Mancheño, J.M.; Tateno, H.; Sher, D.; Goldstein, I.J.; In *Proteins Membrane Binding and Pore Formation* 2010, (pp. 67-80). Springer, New York, NY.
57. Tateno, H.; Goldstein, I.J.; *J Biol Chem* 2003, 278(42), 40455–40463.
58. Kapka-Skrzypczak, L.; Niedźwiecka, J.; Wojtyła, A.; Kruszewski, M.; *Pediatr Endocrinol* 2012, 18(2), 79-83.
59. Yu, Z.T.; Liu, B.; Mukherjee, P.; Newburg, D.S.; „*Trametes versicolor* Extract Modifies Human Fecal Microbiota Composition In vitro,” *Plant Foods Hum Nutr* 2013, 68(2), 107–112e i A. Ruthesb, *Int. J. Biol. Macromol*, tom 12, nr 107, 2018.