

Grzyby wielkoowocnikowe – niedoceniane źródło substancji leczniczych

Jadwiga Turło

Abstrakt. Grzyby strzępkowe są w przemyśle farmaceutycznym niezwykle istotnymi producentami substancji leczniczych. Natomiast możliwość stosowania w leczeniu preparatów uzyskiwanych na drodze biosyntezy z wykorzystaniem kultur grzybów wielkoowocnikowych jest w krajach Europy ciągle niedoceniana. W niniejszej publikacji w skrótovej wersji przedstawione są możliwości otrzymywania i zastosowań takich preparatów, uzyskiwanych z kilku najlepiej znanych grzybów leczniczych.

Słowa kluczowe: grzyby wielkoowocnikowe, grzyby lecznicze, *Basidiomycota*

Abstract. **Macrofungi – underestimated source of medicinal substances.** Filamentous fungi are widely used in pharmaceutical industry for biosynthesis of numerous pharmacologically-active preparations. In contrast, the application of drugs isolated from macrofungi in European countries is still undervalued. This paper presents a brief analysis of problems related to obtaining and application of therapeutics isolated from best-known medicinal mushrooms.

Keywords: macrofungi, medicinal mushroom, *Basidiomycota*

Wstęp

Powszechnie znane są złożone i wielorakie funkcje, które grzyby, w tym gatunki grzybów wielkoowocnikowych pełnią w każdym ekosystemie. Grzyby saprotroficzne rozkładają martwą materię organiczną, przez co wpływają na wzrost żyzności siedliska, gatunki pasożytnicze uczestniczą w naturalnej regulacji liczebności populacji roślin, gatunki symbiotyczne są konieczne do prawidłowego rozwoju i wzrostu przeważającej liczby gatunków roślin. Takich funkcji można wymienić oczywiście znacznie więcej. Warto jednak spojrzeć na te niezwykle interesujące organizmy również z innego, farmaceutycznego punktu widzenia.

O możliwości zastosowania kultur grzybów do otrzymywania preparatów leczniczych decydują ich dwie ważne cechy: zdolność do biosyntezy związków o silnym działaniu biologicznym oraz posiadanie niezwykle rozbudowanego aparatu enzymatycznego, umożliwiającego przeprowadzanie złożonych reakcji biotransformacji. Grzyby zdolne do biosyntezy związków o najciekawszym, co do kierunku, działaniu biologicznym należą zarówno do typu (gromady) *Ascomycota* (grzyby workowe) jak i *Basidiomycota* (grzyby podstawkowe). Współczesna biotechnologia farmaceutyczna szeroko wykorzystuje grzyby strzępkowe, przedstawicieli pierwszego z wymienionych typów (*Ascomycota*). W przemyśle farmaceutycznym są one wykorzystywane do biosyntezy antybiotyków, witamin, enzymów czy

kwasów organicznych. Według szacunków dotyczących światowej produkcji podstawowych grup antybiotyków, czołowe miejsce ciągle zajmują antybiotyki β -laktamowe, biosyntezo- wane głównie właśnie przez grzyby strzępkowe (Market Research Report – 103308, 2014).

Dla przemysłu farmaceutycznego bardzo istotne znaczenie mają również procesy bio- transformacji – enzymatycznego przekształcenia egzogennych, czyli obcych dla grzyba, związków chemicznych (ksenobiotyków), do strukturalnie podobnych produktów. Nie wy- kazują one żadnej funkcji metabolicznej i są gromadzone pozakomórkowo. Proces ten nie dostarcza grzybowi energii ani prekursorów dla szlaków metabolicznych. Zachodzi niejako „przy okazji” normalnej aktywności metabolicznej, a jego przyczyną jest niezbyt selektyw- na swoistość substratowa szeregu enzymów. Biotransformacja daje możliwość otrzymania biologicznie czynnych związków bardzo trudnych do uzyskania na drodze syntezy. Przykła- dem mogą być leki sterydowe: przekształcenie surowca steroidowego w kortyzon na dro- dze syntetycznej wymaga 36 reakcji chemicznych. Odkrycie zdolności gatunku *Rhizopus nigricans* do enzymatycznej transformacji jednego ze związków pośrednich w cyklu syntez (progesteronu do 11- α -hydroksyprogesteronu) skróciło drogę syntezy kortyzonu o 25 (!) etapów, przy okazji obniżając koszt produkcji leku ponad 100-krotnie (Li i Bigelow 2010, Janeczko, Milecka i Kostrzewa-Susłow 2012). Takich przykładów zastosowania biotransfor- macji w biotechnologii farmaceutycznej można wymienić wiele. Grzyby strzępkowe są więc w przemyśle farmaceutycznym szeroko stosowane i, w pewnym sensie, „doceniane”.

Inaczej ma się sprawa z grzybami wielkoowocnikowymi. Ich zdolność do biosyntezy me- tabolitów o silnym działaniu farmakologicznym, bardzo często przeciwnowotworowym i im- munostymulacyjnym, jest również wysoka. Ponad 600 gatunków grzybów, głównie przed- stawicieli *Basidiomycota*, zaliczane jest ze względu na skład chemiczny do tzw. grzybów leczniczych. Ich potencjalne znaczenie w lecznictwie jest doceniane jednak głównie w krajach azjatyckich. Istnieje tam licząca kilka tysięcy lat tradycja stosowania preparatów pochodzenia grzybowego w terapii różnych chorób (Smith, Rowan i Sullivan 2002). Kultura Zachodu odno- si się jednak do grzybów jako do surowca leczniczego ze sporą dozą nieufności.

Grzyby lecznicze

Grzyby lecznicze należące do około kilkudziesięciu gatunków są wykorzystywane, głównie w krajach azjatyckich, do otrzymywania zarówno preparatów leczniczych jak i su- plementów diety stosowanych wspomagająco w lecznictwie. Wykorzystywana jest szczegól- nie ich zdolność do biosyntezy związków o działaniu przeciwnowotworowym i immunomo- dulatoryjnym, ale również przeciwwirusowym (w tym przeciw HIV), przeciwbakteryjnym, przeciwzapalnym, przeciwgrzybicznym, przeciwcukrzycowym, hepatoprotekcyjnym, ner- wotonicznym, obniżającym ciśnienie krwi oraz poziom cholesterolu i triglicerydów we krwi. Przykłady kierunków działania farmakologicznego związków izolowanych z dwunastu wy- branych gatunków grzybów leczniczych przedstawiono w tabeli 1. Zestawienie dla większej liczby gatunków, na którym wzorowana jest tabela 1, zostało opublikowane przez Wasser i Weis w roku 1999. Przykładem zastosowania leków pochodzenia grzybowego w lecznic- twie mogą być preparaty stosowane w terapii nowotworów przewodu pokarmowego, piersi, szyjki macicy czy płuca, izolowane z owocników, grzybni lub podłoża pochodowlanego grzy- bów podstawkowych *Basidiomycota*:

Schizofyfan (SPG, sonifilan, sizofilan), frakcja polisacharydowa izolowana z podłoża hodowlanego *Schizophyllum commune* (Fujimoto i wsp. 1984),

Grifolan (GRN) – frakcja polisacharydowa izolowana z owocników i grzybni *Grifola frondosa* (Adachi i in. 1994),

Krestin (PSK – polisacharyd i PSP – kompleks wielocukier-białko) izolowany z grzybni *Trametes versicolor* (Hayakawa i Mitsuhashi 1993),

Lentinan – frakcja polisacharydowa izolowana z owocników *Lentinula edodes* (Chihara 1992).

Preparaty te przeszły wszystkie trzy etapy badań klinicznych w krajach takich jak Japonia, Chiny, Korea, Nowa Zelandia, a niektóre w Stanach Zjednoczonych Ameryki (Smith, Rowan i Sullivan 2002). Najcenniejsze gatunki grzybów, z punktu widzenia zarówno aktywności farmakologicznej, jak i jej wykorzystania w istniejących już preparatach, są często opisywane pod azjatyckimi (np. japońskimi) nazwami: shiitake, maitake, reishi, yamabushi, suehirotake, kawaratake itp. W rzeczywistości, z wymienionych powyżej gatunków tylko shiitake (*Lentinula edodes*) nie występuje w warunkach naturalnych w Polsce. Pozostałe: reishi (*Ganoderma lucidum*), kawaratake (*Trametes versicolor*), suehirotake (*Schizophyllum commune*), yamabushi (*Hericium erinaceus*), maitake (*Grifola frondosa*) i wiele innych, to grzyby występujące w naszych lasach. Niektóre są pod ścisłą lub częściową ochroną gatunkową.

Tab. 1. Przykładowe gatunki grzybów leczniczych gromady *Basidiomycota* i kierunki działania izolowanych z nich związków czynnych (na podstawie Wasser i Weis 1999). X oznacza obecność takiego związku w owocnikach lub grzybni.

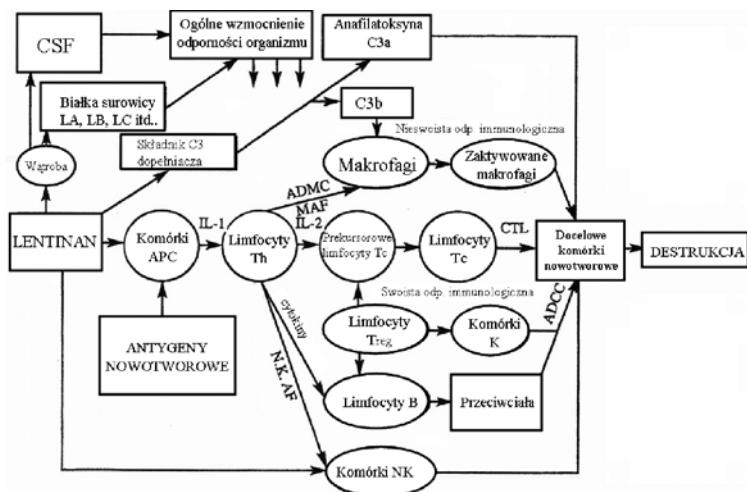
Table 1. Examples of species of medicinal mushrooms of Basidiomycota and lines of action for their isolated active compounds (based on Wasser and Weis 1999). X indicates the presence of such a compound in the fruiting bodies or mycelia.

	KIERUNEK DZIAŁANIA														
	Przeciwgrzybicze	Przeciwzapalne	Przeciwnowotworowe	Przeciwvirusowe (w tym HIV)	Przeciwbakteryjne	Regulujące ciśnienie krwi	Kardiotoniczne	Obniżające poziom cholesterolu	Przeciwcukrzycowe	Immunomodulacyjne	Nefroniczne	Hepatoprotekcyjne	Nerwotoniczne	Potencjacja seksualna	Antyastmatyczne
<i>Schizophyllum commune</i>		X	X		X				X	X	X				
<i>Dendropolyporus umbellatus</i>			X						X		X				X
<i>Grifola frondosa</i>	X		X	X	X	X			X	X		X			X
<i>Trametes versicolor</i>			X	X	X						X	X			
<i>Hericium erinaceus</i>			X						X			X			X
<i>Inonotus obliquus</i>		X	X						X		X				
<i>Ganoderma lucidum</i>		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
<i>Lentinula edodes</i>		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	

<i>Pleurotus ostreatus</i>			X	X	X			X				X	
<i>Flammulina velutipes</i>	X	X	X	X					X				
<i>Armillaria mellea</i>	X					X	X						X
<i>Agaricus bisporus</i>			X						X	X			

Trwające od kilkudziesięciu lat badania składu chemicznego grzybów leczniczych doprowadziły do identyfikacji wielu związków chemicznych odpowiedzialnych za poszczególne kierunki działania farmakologicznego. Podobnie jak w przypadku leku roślinnego, często preparaty złożone uzyskiwane z grzybów wykazują większą aktywność farmakologiczną od izolowanych substancji (efekt synergizmu lub potencjacji działania). Osobnym problemem jest pozyskiwanie materiału biologicznego do izolacji preparatów leczniczych. W niektórych przypadkach uprawa lub metody biotechnologiczne pozostają jedynymi możliwymi metodami, ze względu na rzadkie występowanie, ochronę gatunkową czy wreszcie zmienność składu chemicznego grzybów występujących w środowisku naturalnym.

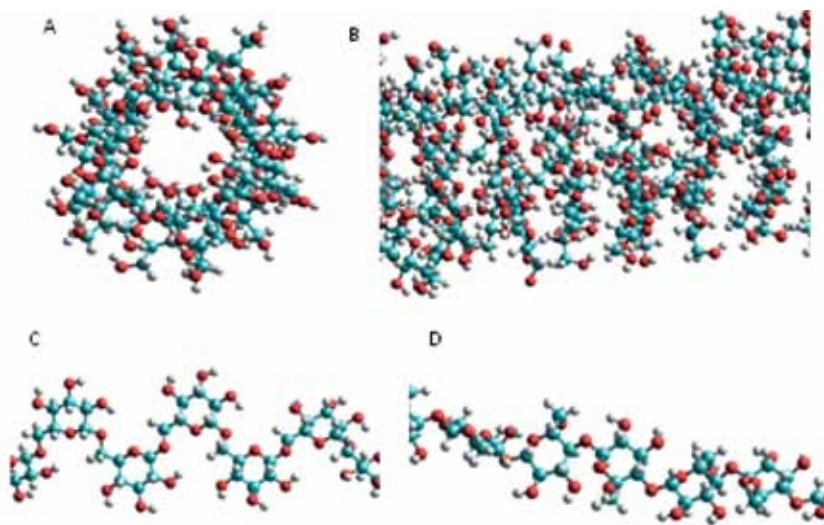
Najszerzej stosowanymi w lecznictwie preparatami otrzymywanymi z grzybów wielkoowocnikowych są frakcje polisacharydowe o działaniu immunomodulacyjnym i przeciwnowotworowym. Ze względu na mechanizm działania zaliczane są do grupy BRM (biological response modifiers) – związków pochodzenia naturalnego oddziałujących na odpowiedź immunologiczną organizmu (Bohn i Miller 1995). Oznacza to, że związki te nie oddziałują bezpośrednio na komórki nowotworowe, lecz wiążąc się z odpowiednimi receptorami (CR-1 i CR-3) komórek gospodarza aktywują makrofagi, komórki NK oraz wzmagają odpowiedź zależną od limfocytów T. Prowadzi to do wzrostu stężenia interleukin (IL-1, IL-2), TNF- α , IGF-y, które odpowiadają między innymi za hamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz apoptozę (Nakano i in. 1999, Yoshino i in. 2000, Yan i in. 2003) (ryc. 1).



Ryc. 1. Prawdopodobny mechanizm działania lentinanu (wg Chihara i in. 1987)

Fig. 1. The probable action mechanism of lentinan (by Chihara et al. 1987)

Polisacharydy o silnej aktywności immunomodulacyjnej są bardzo zróżnicowane co do struktury. Aktywne są związki o charakterze kwasowym i obojętnym, o różnych typach wiązań glikozydowych, homoglikany i heteroglikany, związki rozgałęzione i liniowe. Niektóre z tych frakcji są kompleksami polisacharyd-białko (Cun i in. 1994). Dodatkowo, dla aktywności biologicznej polisacharydów, poza strukturą pierwszorzędową łańcucha istotna jest jego konformacja (struktura przestrzenna) (Wasser 2002). Sześć stosowanych w leczeniu nowotworów wielocukrów otrzymanych z grzybów: schizofylan, lentinan, skleroglukan, kurdlan, cynrean i β -(1-3)-D-ksylan przyjmuje w roztworze konformację helikalną (ryc. 2.).



Ryc. 2. Przykładowe struktury polisacharydów pochodzenia grzybowego: A. i B – helikalna w dwóch projekcjach, C – labilna, D – wstęga (HyperChem 8 Professional)

Fig. 2. Exemplary structures of fungal polysaccharides: A and B - helix in two projections, C - labile, D - web (HyperChem 8 Professional)

Zgodnie z niektórymi doniesieniami literaturowymi (Zhang i in. 2007) na działanie immunomodulacyjne polisacharydów wpływ mają:

- Skład monosacharydowy (najaktywniejsze są glukany, mannany i ksylany).
- Rozpuszczalność w wodzie (istotna jest dobra rozpuszczalność).
- Masa molowa (optymalnie 200-500 kDa, ale generalnie im wyższa masa, tym wyższa aktywność).
- Stopień rozgałęzienia (DB) (optymalnie 0,2 – 0,33, czyli 1 rozgałęzienie na 3-5 jednostek cukrowych).

Struktura helikalna, występowanie w postaci potrójnej helisy.

Polisacharydy o działaniu immunomodulacyjnym występują w komórkach grzyba w zewnętrznych warstwach ściany komórkowej. Mogą również być wydzielane do pod-

łoża hodowlanego. Ich izolacja z biomasy grzyba polega – upraszczając nieco procedury – na ekstrakcji gorącą wodą a następnie wytrącaniu alkoholem. Takie surowe frakcje oczyszcza się następnie metodami frakcjonowanego wytrącania, czy chromatografii.

Niestety większość polisacharydowych leków przeciwnowotworowych pochodzenia grzybowego musi być podawana w iniekcjach (lentinan i sonifilan – dożylnie i dootrzewnowo), tylko nieliczne podawane są doustnie (krestin). Natomiast preparaty złożone, takie jak izolowane z grzybni i owocników *Lentinula edodes* LAP i LEM, przeważnie podawane są doustnie. Obydwa preparaty, LEM i LAP, wykazują silne działanie przeciwnowotworowe, immunomodulujące, hamują „zakazalność” wirusa HIV, blokują uwolnienie wirusa *Herpes simplex* typu I z tkanek; mają także właściwości bakteriobójcze (Mizuno 1995a, 1996, Wasser i Weis 1997). LEM jest złożonym wyciągiem wodnym otrzymanym z grzybni shiitake hodowanej na podłożach stałych. Zawiera polisacharydy o różnej strukturze, glikoproteiny, polifenole, ergosterol, aminokwasy, witaminy. LAP to z kolei nierozpuszczalna w alkoholu frakcja, uzyskiwana przez wytrącanie z wodnego wyciągu (LEM) etanolem w stosunku objętościowym 4:1 (etanol/woda). Ekstrakt ten zawiera wiele różnorodnych składników m. in. antybiotyk lentioninę i frakcje polisacharydowe o różnej budowie.

Jeżeli chodzi o inne związki biologicznie czynne izolowane z owocników, grzybni i podłoża hodowlanego *Lentinula edodes*, saprotroficznego grzyba występującego w Azji południowo-wschodniej, to niepełna nawet ich lista (Hobbs 2000, Zheng i in. 2005) obejmuje związki:

Lentinan – rozgałęziony β -D-glukan o masie 400-500 kDa, immunomodulator, stosowany jako lek przeciwnowotworowy.

KS-2 – polimer α -D-mannozy, stymulujący wydzielanie interferonu.

LE – kompleks polisacharydowo-białkowy, indukujący odpowiedź immunologiczną Th.

L-II – α -glukan o masie 203 kDa, immunomodulator, wykazujący działanie antyoksydacyjne.

Lentina – białko o masie 27,5 kDa, działające przeciwwgrzybiczo, hamujące odwrotną transkryptazę HIV-1.

Lentionina – (egzobiopolimer, masa 10 kDa, zawiera siarkę), działający przeciwbakteryjnie i przeciwwgrzybiczo.

Lentinozyna – związek purynowy, działający antybiotycznie.

Eritadenina – kwas 2(R),3(R)-dihydrokso-4-(9-adenylo)masłowy, obniżający ciśnienie krwi i poziom wolnego cholesterolu w surowicy krwi.

Glikoproteina – egzobiopolimer o masie 52 kDa, działający przeciwcukrzycowo.

Frakcje polisacharydowe, działające ochronne na wątrobę, zwiększające produkcję przeciwciał przeciwko WZW, antyoksydanty.

Grzyby lecznicze występujące w Polsce

Jeśli chodzi o grzyby lecznicze występujące w Polsce, z długiej listy gatunków warto omówić przynajmniej pięć najbogatszych w związki lecznicze.

***Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst lakownica żółtawa (lakownica lśniąca)**

G. lucidum to podobnie jak *L. edodes* grzyb saprotroficzny. Zawiera w ścianie komórkowej immunomodulacyjne polisacharydy – β -D-glukany wzmacniające układ odpornościowy i działające przeciwnowotworowo.



Fot. 1. Lakownica żółtawa/Isniąca *Ganoderma lucidum* (fot. G. Domian)
Photo 1. Ganoderma lucidum

Z owocników i grzybni *G. lucidum* wyizolowano również biologicznie aktywne związki niskocząsteczkowe: triterpeny o charakterze kwasów (kwas ganoderowy A, B, C i wiele innych), alkoholi (m.in. lucidumol B, ganoderiol F), aldehydów (ganoderal A), laktonów (lakton lucidenowy). Związki te wykazują działanie przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe (anty-HIV), przeciwhistaminowe, obniżające ciśnienie krwi i poziom cholesterolu. Znanych jest ponad 130 struktur chemicznych (Hirotsani i Ito 1986, Hikimo i in. 1989).

***Grifola frondosa* (Dicks.) Gray żagwica listkowa**



Fot. 2. Żagwica listkowa *Grifola frondosa* (fot. G. Domian)
Photo 2. Grifola frondosa

Stosowane w leczeniu są frakcje polisacharydowe izolowane z owocników *G. frondosa*, 1-3 i 1-6 - β -D-glukany (grifolan, Grifon-D, GRN), działające w sposób typowy dla egzopolisacharydów izolowanych z grzybów leczniczych: wzmacniają układ odpornościowy i działają przeciwnowotworowo (Nishida i in. 1988, Adachi i in. 199).

Według japońskich źródeł ekstrakty z *G. frondosa* wykazują również działanie w przypadku jednostek chorobowych takich jak: zakażenia bakteryjne i wirusowe, AIDS (HIV), cukrzyca typu I, nadciśnienie, hipercholesterolemia, infekcje dróg moczowych (Smith, Rowan i Sullivan 2002).

***Trametes versicolor* (L.) Lloyd wrośniak różnobarwny**

3



4



Fot. 3 i 4. *Trametes versicolor* (fot. M. Wrzosek i G. Domian)

Photo 3 & 4. Trametes versicolor

Silne działanie przeciwnowotworowe wykazuje rozpuszczalny w wodzie kompleks polisacharydowo-białkowy izolowany z grzybni *T. versicolor* o nazwie crestin (krestin, PSK). Zawiera on 62% rozgałęzionych β -1,4 oraz β -1,3-D-glukanów z łańcuchami bocznymi β -1,6-D-glukanów, połączonych N-glikozydowo z białkiem o masie molowej 94-100 kDa. Białko stanowi 38% masy cząsteczki. Związek różni się od opisywanych poprzednio frakcji polisacharydowych dobrą rozpuszczalnością w wodzie oraz aktywnością po podaniu doustnym. Wykazuje niejako podwójne działanie przeciwnowotworowe: bezpośrednie na komórki nowotworowe (cytotoksyczne) oraz

pośrednie, stymulując układ odpornościowy. Inną aktywną frakcją izolowaną z *T. versicolor* jest PSP – kompleks polisacharydowo-peptydowy o działaniu immunostymulacyjnym, zawierający głównie 1-4, 1-2 i 1-3-β-D-glukany o masie około 100kDa (Cui i Chisti 2003).

***Hericium erinaceus* (Bull.) Pers. soplówka jeżowata**

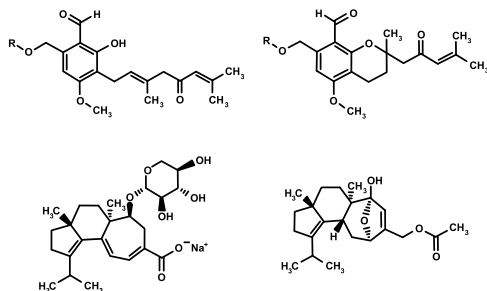


Fot. 5. *Hericium erinaceus* (fot. G. Domian)

Photo 5. *Hericium erinaceus*

Polisacharydy izolowane z owocników i grzybni *H. erinaceus*, podobnie jak poprzednio opisywane związki tego typu, działają immunostymulująco i przeciwnowotworowo.

Najbardziej interesującymi z punktu widzenia lecznictwa są jednak związki o niskich masach cząsteczkowych izolowane z tego grzyba: hericenony i erinacyny (Mizuno 1995b?, 1999). Przykładowe struktury pokazuje ryc.3.



Ryc. 3. Przykładowe struktury hericenonów i erinacyn izolowanych z *H. erinaceus*
Fig. 3. Exemplary structures of hericenons and erinacins isolated from *H. erinaceus*

Związki o charakterze fenoli (hericenony A i B) i charakterze kwasów wykazują działanie przeciwnowotworowe. Natomiast izolowane z owocników *H. erinaceus* hericenony C, D, E, F, G, H i I, oraz izolowane z grzybni diterpeny erinacyny A, B, C wykazują regulujące

działanie na ilość neurotrofin; zwiększające ilość NGF i BDNF. NGF (nerve growth factor) i BDNF (brain-derived neurotrophic factor) są stymulatorami różnicowania i wzrostu cholinergicznych neuronów przodomózgowia, których ubytek uważany jest za kluczowy w patomechanizmie choroby Alzheimera (Kawagishi i in. ? 1994, Shimbo i in. ? 2005). Hericenony i erinacyny są izolowane odpowiednio z owocników i grzybni *H. erinaceus* przez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi.

***Schizophyllum commune* Fr. rozszczepka pospolita**



Fot. 6. *Schizophyllum commune* (fot. G. Domian)
Photo 6. Schizophyllum commune

Głównym związkiem czynnym izolowanym z *S. commune* jest schizophyllan (sonifilan, SPG) – β -D-glukan o działaniu przeciwnowotworowym i immunomodulacyjnym (Fujimoto i in. 1984, Fujimoto 1989).

Strukturalnie i pod względem działania farmakologicznego schizophyllan jest zbliżony do lentinanu izolowanego z *L. edodes*: główny łańcuch rozgałęzionego polisacharydu stanowi 1,3- β -D-glukan o strukturze potrójnej prawoskrętnej helisy. Zawiera on jednocząsteczkowe łańcuchy boczne składające się z przyłączonej wiązaniem 1,6- β -glikozydowym D-glukozy.

Grzyby wielkoowocnikowe a projektowanie nowych leków

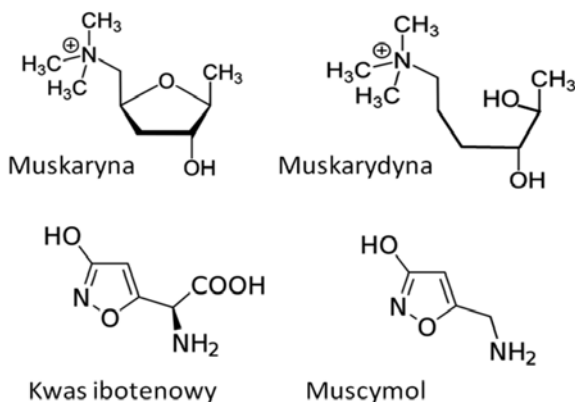
Grzyby lecznicze nie są jedynymi grzybami, którymi interesuje się szeroko pojęta farmacja. Grzyby halucynogenne i trujące też wywarły pewien wpływ na projektowanie nowych leków. Przykładem może być *Amanita muscaria* muchomor czerwony.

Historia

Dzięki zawartości związków o działaniu halucynogennym muchomor czerwony był używany przez ludy półkuli północnej w celach rytualno-kultowych, stymulujących i „rekreacyjnych”. Zarówno na Syberii jak i w Europie wywar z muchomora zmieszany z sokiem z dzikiego rozmarynu (*Ledum paluste*) wywołujący napady szału był prawdopodobnie używany jako stymulator przez wojowników – skandynawskich berserkerów i słowiańskich charakterników. Muchomory nigdy nie były spożywane w stanie surowym (nie suszone). W zależności od regionu muchomory zbierano wyschnięte w miejscu w którym rosły, suszono na słońcu lub nad ogniskiem, wysuszone kapelusze rozmiękczano w ustach i formowano w kulki, dodawano muchomora do zup i sosów, fermentowano muchomora z borówkami, pito mocz osób które przyjęły muchomora. Przeciętą dawką wynosiła trzy kapelusze – szamani używali do kilkunastu (Pendell 2005, Zięborak 2006).

Farmakologia zatruc muchomorem (Michelot i Melendez-Howell 2003, Magdalan i Antończyk 2007)

Za przebieg zatrucia muchomorem czerwonym odpowiadają dwie grupy związków biologicznie czynnych: pochodne o działaniu parasympatykomimetycznym (muskaryna, muskarydyna) oraz pochodne izoksazolu o działaniu atropinopodobnym (kwas ibotenowy, muscymol) ryc 4.



Ryc. 4. Biologicznie czynne pochodne o działaniu parasympatykomimetycznym oraz atropinopodobnym obecne w *Amanita muscaria*

Fig. 4. Biologically active derivatives acting as parasympathomimetic and atropine-like present in Amanita muscaria



Fot.7. Muchomor czerwony *Amanita muscaria* (fot. M. Wrzosek)

Photo 7. Amanita muscaria

Muskaryna działa szybko i gwałtownie, powoduje wysoką potliwość, stany lękowe, wymioty i bóle brzucha. W większych stężeniach wywołuje śmierć na skutek zatrzymania akcji serca. Zawartość muskaryny w *A. muscaria* jest stosunkowo nieduża (0,009%).

Za działanie halucynogenne odpowiadają natomiast pochodne oksazolu o działaniu atropinopodobnym. Przez pierwsze 0,5 godziny od spożycia muchomora pojawiają się nudności, skurcze, drżenie i drętwienie kończyn – efekt działania muskaryny. Przez następne około 2 godzin pojawiają się efekty działania związków o działaniu atropinopodobnym: stan świadomego półsnu z kolorowymi wizjami. Następnie przypływ energii graniczący z euforią, chęć ruchu i działania (taniec, śpiew). Charakterystyczne jest subiektywne wrażenie niezwyklej sprawności i siły fizycznej. W trakcie halucynacji typowe jest wrażenie zmiany wymiarów przedmiotów – mikropsja i makropsja. Pojawia się wrażenie rozmowy z wymagowanymi postaciami, stany uniesienia religijnego. Wszystko kończy się głębokim snem. Działanie kwasu ibotenowego i muscymolu na ośrodkowy układ nerwowy jest efektem ich podobieństwa strukturalnego do neurotransmiterów: kwasu glutaminowego i kwasu γ -aminomasłowego (GABA).

Muchomor a projektowanie leków

Sz szczególnie interesujący dla specjalistów projektujących nowe leki okazał się muscymol. Jest on agonistą receptorów GABA (pobudza te receptory), co więcej, jest on również inhibitorem wychwytu GABA oraz substratem dla metabolizującego GABA enzymu – transaminazy GABA. Upraszczając – powoduje on wzrost stężenia jednego z neurotransmiterów (GABA) w ośrodkowym układzie nerwowym.

Po odkryciu zależności między stężeniem GABA a epilepsją stwierdzono że związek o takiej aktywności mógłby wykazywać korzystne działanie w tym schorzeniu. Oczywiście lek nie powinien działać halucynogenie. Wykorzystano więc muscymol jako tzw. strukturę wiodącą – związek o interesującej aktywności, który należy zmodyfikować chemicznie, aby otrzymać pozbawiony działań niepożądanych lek. Przeprowadzono serię syntez w wyniku których otrzymano bardziej lipofilne pochodne muscymolu, wśród nich związek znany aktualnie pod nazwą Tiagabine. Tiagabine (Gabitril) stosowany jest podczas leczenia padaczki w postaci napadów częściowych bądź częściowo wtórnie uogólnionych, przy których nieskuteczne były inne preparaty przeciwpadaczkowe. A więc zdarza się, że grzyby halucynogenne lub trujące również mają swój wkład w otrzymywanie nowych leków.

Podsumowanie

Warto pamiętać, że grzyby wielkoowocnikowe to żywe „bioreaktory” zdolne do biosyntezy ogromnej liczby metabolitów wtórnych o silnym i zróżnicowanym działaniu biologicznym i farmakologicznym. W chwili obecnej tylko niektóre z nich wykorzystywane są do otrzymywania preparatów leczniczych, zwłaszcza na terenie Unii Europejskiej, w tym Polski. Jednak dynamiczny rozwój dziedziny biotechnologii określonej jako biotechnologia grzybów wyższych sugeruje, że znaczenie tych organizmów dla przemysłu farmaceutycznego będzie wzrastać. Również gatunki grzybów znane jako trujące lub halucynogenne są dla specjalistów z dziedziny chemii medycznej cenne jako źródło tzw. struktur wiodących, związków wyjściowych w poszukiwaniu nowych leków na drodze syntezy chemicznej.

Literatura

- Adachi Y., Okazaki M., Ohno N., Yadomae Y. 1994. Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1-3)- β -D-glucan, Grifolan (GRN), isolated from *Grifola frondosa*. *Bio. Pharm. Bull.* 17: 1554-1560.
- Bohn J. A., Miller N. B. 1995. (1-3)- β -D-glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. *Carbohydr. Polym.* 28: 3-14.
- Chihara G. 1992. Immunopharmacology of Lentinan, a polysaccharide isolated from *Lentinus edodes*; its applications as a host defense potentiator. *Int. J. Orient. Med.* 17: 57-77.
- Chihara G., Hamuro J., Maeda Y.Y., Shiio T., Suga T., Takasuka N., Sasaki T. 1987. Antitumor and metastasis-inhibitory activities of lentinan as an immuno-modulator: an overview. *Cancer Detect. Prev. Supp.* 1: 423-443.
- Cui J., Chisti Y. 2003. Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses, and production. *Biotechnol. Adv.* 21:109-122.
- Cun Z., Mizuno T., Ito H., Shimura K., Sumiya T., Kawade M. 1994. Antitumor activity and immunological property of polysaccharides from the mycelium of liquid-cultured *Grifola frondosa*. *J. Jpn. Soc. Food Sci.* 41:724-733.
- Fujimoto S. 1989. Clinical efficacies of schizophyllan (SPG) on advanced gastric cancer. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 90 (9): 1447-1450.
- Fujimoto S., Furue H., Kimura T., Kondo T., Orita K., Taguchi T., Yoshida K., Ogawa N. 1984. Clinical evaluation of schizophyllan adjuvant immunochemotherapy for patients with resectable gastric cancer-a randomized controlled trial. *Jpn. J. Surg.* 14 (4): 286-292.
- Hayakawa K., Mitsuhashi N., Saito Y., Takahashi M., Katano S., Shiojima K., Furuta M., Niibe H. 1993. Effects of Krestin (PSK) in adjuvant treatment on the prognosis after radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 13: 1815-1820.
- Hikimo H., Ishiyama M., Suzuki Y., Konno C. 1989. Mechanisms of hypoglycaemic activity of ganoderan B: a glycan of *Ganoderma lucidum* fruitbodies. *Planta Med.* 55: 423-428.
- Hirofumi M., Ito C. 1986. Ganoderic acids T, S and R, new triterpenoids from the cultured mycelia of *Ganoderma lucidum*. *Chem. Pharm. Bull.* 34: 2282-2285.
- Hobbs C. 2000. Medicinal value of *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. A literature review. *Int. J. Med. Mush.* 2: 287-302.
- Janecko T., Milecka N., Kostrzewa-Susłow E. 2012. Przemysłowe znaczenie mikrobiologicznych hydroksylacji związków steroidowych. *Przemysł Chemiczny.* 91(5):767-771.
- Kawagishi H., Shimada A., Shirai R., Okamoto K., Ojima F., Sakamoto H., Ishiguro Y., Furukawa S. 1994. Erinacines A, B and C, strong stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Lett.* 35 (10):1569-1572.
- Li A., Bigelow J.C. 2010. The 7-hydroxylation of dehydroepiandrosterone in rat brain. *Steroids.* 75(6):404-410.
- Magdalan J., Antończyk A. 2007. Zatrucie muchomorem plamistym czy udar mózgu? *Przeгляд Lekarski.* 64: 4-5.
- Market Research Report – 103308. 2014. Antibiotics: Technologies and Global Markets, <http://www.giiresearch.com/report/bc103308-antibiotic-techno.html>
- Michelot D., Melendez-Howell L.M. 2003. *Amanita muscaria*: chemistry, toxicology and ethnomycolgy. *Mycol. Res.* 107 (2): 131-146.
- Mizuno T. 1995a. Shiitake, *Lentinus edodes*: functional properties for medicinal and food purposes. *Food Rev. Int.* 11: 7-21.

- Mizuno T. 1995b. Yamabushitake, *Hericium erinaceus*: bioactive substances and medicinal utilisation. *Food Rev. Int.* 11: 173-178.
- Mizuno T. 1996. A development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Food and Food Ingredients Journal of Japan. FFIJournal.* 167: 69-85.
- Mizuno T. 1999. Bioactive substances in *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr.) Pers. (Yamabushitake), and its medicinal utilisation. *Int. J. Med. Mushrooms* 1: 105-119.
- Nakano H., Namatame K., Nemoto H., Motohashi H., Nishiyama K., Kumada K. 1999. A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of survival and improvement quality of life. *Hepatogastroenterology.* 46 (28): 2662-2668.
- Nishida I., Nanba H., Kuroda H. 1988. Antitumour activity exhibited by orally administered extracts from fruit-body of *Grifola frondosa* (Maitake). *Chem. Pharm. Bull.* 36: 1819-1827.
- Pendell D. 2005. *Pharmako gnosis : plant teachers and the poison path*. San Francisco : Mercury House; str.357
- Shimbo M., H., Yokogosh H. 2005. Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutrition Res.* 25 (6): 617-623.
- Smith J.E., Rowan N. i Sullivan R. 2002. Medicinal Mushrooms: Their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. http://catalogue.bl.uk/F/?func=fullset&set_number=146966&set_entry=000001&format=999
- Wasser S. P. 2002. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biot.* 10: 13-32.
- Wasser S.P., Weiss A. L. 1997. *Medicinal Mushrooms. Lentinus edodes* (Berk.) Singer, Nevo, E., Ed.; Peledfus Publ. House: Haifa, Israel.
- Wasser S. P., Weiss A. L. 1999. Medicinal Properties of Substances Occurring in Higher Basidiomycetes Mushrooms: Current Perspectives (Review). *Int. J. Med. Mushroom.* 1: 31-62.
- Yan J., Zong H., Shen A., Chen S., Yin X., Shen X., Liu W., Gu X., Gu J. 2003. The beta-(1—>6)-branched beta-(1—>3) glucohexaose and its analogues containing an alpha-(1->3)-linked bond have similar stimulatory effects on the mouse spleen as Lentinan. *Int. Immunopharmacol.* 3:1861-1871.
- Yoshino S., Tabata T., Hazama S., Iizuka N., Yamamoto K., Hirayama M., Tangoku A., Oka M. 2000. Immunoregulatory effects of the antitumor polysaccharide lentinan on Th1/Th2 balance in patients with digestive cancers. *Anticancer Res.* 20: 4707-4711.
- Zhang M., Cui S.W., Cheung P.C.K., Wang Q. 2007. Antitumor polysaccharides from mushrooms: A review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends Food Sci. Tech.* 18: 4-19.
- Zheng R., Jie S., Hanchuan D., Moucheng W. 2005. Characterization and immunomodulating activities of polysaccharide from *Lentinus edodes*. *Int. Immunopharmacol.* 5 (5): 811-820.
- Zięborak M. 2006. Rola muchomorą czerwonego w kulturach plemiennych Syberii. <http://hyperreal.info/rola-muchomora-czerwonego-w-kulturach-plemiennych-dawnej-syberii>.

Jadwiga Turlo

Katedra i Zakład Technologii Leków
i Biotechnologii Farmaceutycznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
jadwiga.turlo@wum.edu.pl