

Trametes versicolor (L.) Lloyd jako źródło związków biologicznie aktywnych o szerokim spektrum działania i zastosowania

Trametes versicolor (L.) Lloyd as a source of biologically active compounds with a wide spectrum of action and application

Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. farm. Halina Ekiert

SUMMARY

Trametes versicolor (L.) Lloyd is a common arboreal species of Basidiomycota phylum and belongs to family Polyporaceae. *Trametes versicolor* has a long history of use in traditional Far East medicine. Extensive chemical studies have proved the occurrence in the fruiting bodies several groups of compounds responsible for its multi-therapeutic effects. These are polysaccharides, protein-polysaccharide complexes, phenolics, terpenes and others. The best-known compounds isolated from *Trametes versicolor* are PSK and PSP. PSK (Polisaccharide K – krestin) is used in Japan as an adjuvant in cancer therapy and it is the first drug of fungal origin. PSP (Polysaccharidopeptide) is used in China due to its immunomodulatory properties. Extracts from fruiting bodies, as well as individual isolated compounds, exhibit biological effects, among others, an antioxidant, antibacterial, antiviral (including anti-HIV), antidiabetic, hepatoprotection or analgesic. This paper describes the chemical composition and biological activity of the extracts and isolated compounds obtained from fruiting bodies as well as from *in vitro* culture of this species.

Keywords: *Trametes versicolor*, chemical content, biological activity, anticancer activity

STRESZCZENIE

Trametes versicolor (L.) Lloyd – wrośniak różnobarwny jest powszechnie występującym grzybem nadrewnowym z rodziny żagwiowatych (Polyporaceae), z gromady grzyby podstawkowe (Basidiomycota). Wrośniak różnobarwny posiada długą historię stosowania w tradycyjnej medycynie dalekowschodniej. Szeroko prowadzone badania o charakterze mykochemicznym dowiodły występowania w owocnikach szeregu związków odpowiedzialnych za wielokierunkowe działanie lecznicze. Należą do nich polisacharydy, kompleksy białkowo-polisacharydowe, związki fenolowe, kwasy tłuszczowe, terpeny i inne. Najbardziej znane związki wyizolowane z *Trametes versicolor* to PSK i PSP. PSK (Polisacharyd K – Krestin), używany w Japonii jako adiuwant w terapii nowotworów, uznawany jest za pierwszy zatwierdzony lek pochodzenia grzybowego. Natomiast PSP (Polisacharydopeptyd) jest stosowany w Chinach ze względu na swoje właściwości immunomodulujące. Ekstrakty z owocników, a także pojedyncze wyizolowane związki, wykazują działanie biologiczne m. in. o charakterze antyoksydacyjnym, antybakteryjnym, przeciwwirusowym (w tym anti-HIV), przeciwcukrzycowym, hepatoprotekcyjnym czy przeciwbólowym. Niniejsza praca opisuje skład chemiczny i aktywność biologiczną ekstraktów i wyizolowanych związków pozyskanych zarówno z owocników, jak i kultur *in vitro* z tego gatunku.

Słowa kluczowe: *Trametes versicolor*, skład chemiczny, działanie biologiczne, aktywność przeciwnowotworowa

Wstęp

Trametes versicolor (L.) Lloyd – wrośniak różnobarwny jest powszechnie występującym grzybem nadrewnowym z rodziny Polyporaceae (Żagwiowate). Jest gatunkiem saprotroficznym, wywołującym na zaatakowanym drewnie tzw. zgniliznę białą jednolitą, czyli chemiczny rozkład ścian komórkowych drewna

objawiający się postępującym rozpadem tkanek, zmianą właściwości drewna oraz zmianą jego barwy (1).

W tabeli 1 przedstawiono pozycję taksonomiczną *Trametes versicolor* (L.) Lloyd przytoczoną zgodnie z Index Fungorum – międzynarodowym projektem prowadzonym przez Centre for Agriculture and Biosciences International (CABI), mającym na celu

Tab. 1. Pozycja taksonomiczna *Trametes versicolor*

Gromada	<i>Basidiomycota</i> R.T. Moore 1980	Podstawczaki
Podgromada	<i>Agaricomycotina</i>	
Klasa	<i>Agaricomycetes</i> Doweld 2001	Pieczarniaki
Podklasa	<i>Agaricomycetidae</i> Locq. 1984	Podstawki pieczarkopodobne
Rząd	<i>Polyporales</i> Gäum. 1926	Żagwiowce
Rodzina	<i>Polyporaceae</i> Fr. ex Corda 1839	Żagwiowate
Gatunek	<i>Trametes versicolor</i> (L.) Lloyd 1921	Wrośniak różnobarwny

Źródło: <http://www.indexfungorum.org/names/names.asp>

zindeksowanie wszystkich nazw systematycznych w obrębie królestwa grzybów (*Fungi*).

Owocniki wrośniaka różnobarwnego można spotkać powszechnie na terenie całej Polski, z wyjątkiem wysokich partii gór. Występuje na pniach lub gałęziach martwych krzewów i drzew liściastych, rzadziej iglastych, między innymi na takich gatunkach, jak: *Abies alba*, *Acer platanoides*, *Aesculus hippocastanum*, *Alnus* sp., *Betula pendula*, *Carpinus* sp., *Corylus* sp., *Fagus* sp., *Fraxinus excelsior*, *Malus domestica*, *Padus avium*, *Picea abies*, *Populus* sp., *Quercus* sp., *Salix* sp., *Sorbus aucuparia*, *Syringa* sp., *Viburnum opulus*.

Jednoroczne, wielobarwnie strefowane, płaskie owocniki o półkolistym kształcie, rosną zazwyczaj w grupach, a sąsiednie okazy zachodzą na siebie dachówkowato (1).

Etymologia słowa *trametes* wywodzi się z języka łacińskiego, oznacza „ktoś, kto jest cienki”, przy czym prefiks *tram* oznacza cienki, a *versicolor* – różnobarwny. Wyróżnia się ponad 70 synonimów łacińskich. Najpowszechniejszym jest nazwa *Coriolus versicolor* (L.) Quel.

Dzięki charakterystycznemu wyglądowi grzybni, zyskał on w Chinach nazwę Yun Zhi (grzyb chmura), nazwa angielska Turkey tail – indyjski ogon, pochodzi od wielokolorowego wachlarzowatego wyglądu owocnika, przypominającego ogon dzikiego indyka. Z kolei w Japonii jest on znany pod nazwą Kawaratake – grzyb przyrzeczny (2).

Skład chemiczny

Szeroko prowadzone badania o charakterze mykochemicznym dowiodły występowania w owocnikach *Trametes versicolor* wielu grup związków odpowiedzialnych za wielokierunkowe działanie lecznicze. Należą do nich przede wszystkim polisacharydy i kompleksy białkowo-polisacharydowe, a także związki polifenolowe czy terpeny.

Kozarski i wsp. (3) analizując ekstrakt wodny, oznaczyli całkowitą zawartość polisacharydów, która wynosiła 83,9 g/100 g s.m., w tym glukany stanowiły 36,3 ± 0,7 g/100 g s.m. Frakcja zawierająca α-glukany wynosiła 2,9 g/100 g s.m., a β-glukany 33,4 g/100 g s.m. Całkowita zawartość białka w ekstrakcie wodnym wynosiła 3,9 g/100 g s.m., a związki polifenolowe stanowiły 1,8 g/100 g s.m. Nawet po potraktowaniu gorącą wodą wysuszonych, sproszkowanych owocników, precypitacją etanolem i oczyszczeniu przez dializę, polisacharydy, a także polifenole były obecne w ekstraktach, lecz w mniejszej ilości (całkowita zawartość polisacharydów wynosiła 1,9 g/100 g s.m., glukanów 0,8 g/100 g s.m., w tym α-glukanów 0,06 g/100 g s.m., β-glukanów 0,7 g/100 g s.m., a polifenoli 0,04 g/100 g s.m.).

Inne badania polisacharydów obecnych w owocnikach pozwoliły na wyodrębnienie 6 frakcji, opisanych jako: CVPS-1, CVPS-2, CVPS-3, CVPS-4, CVPS-5 i CVPS-6. Dokładna charakterystyka chemiczna i fizyczna wykazała, że frakcja CVPS-6 miała największą masę cząsteczkową (1840 kDa), a CVPS-3 najmniejszą (568 kDa). Dominującym monosacharydem była glukoza, pozostałe (fruktoza, mannoza, ramnoza) oraz kwas glukuronowy występowały w mniejszych ilościach (4). Według badań naukowców z Tajwanu (5) zawartość polisacharydów w surowym ekstrakcie z mycelium, pozyskanym w warunkach laboratoryjnych, wynosiła 62,89%, białek – 30,19%, triterpenoidów – 4,40%, natomiast polifenoli – 2,52%.

W zależności od rozpuszczalników użytych do ekstrakcji, zawartość związków polifenolowych, w tym flawonoidów obecnych w owocnikach, wykazywała istotne różnice i tak w ekstraktach wodnych wynosiła odpowiednio 52,59 i 74,13 mg/ml, w ekstraktach etanolowych 14,44 i 8,13 mg/ml, a w ekstraktach metanolowych 4,07 i 9,47 mg/ml (6). W ekstrakcie

metanolowym z owocników oznaczono trzy wolne kwasy fenolowe: kwas galusowy (73 $\mu\text{g/g}$ s.m.), kwas protokatechowy (48 $\mu\text{g/g}$ s.m.) i kwas kawowy (154 $\mu\text{g/g}$ s.m.) (7).

Oznaczony profil kwasów tłuszczowych wskazuje, że 40,82% frakcji tłuszczowej stanowią nasycone kwasy tłuszczowe, wśród których dominują ilościowo kwasy heksadekanowy (22,77%) i oktadekanowy (11,49%). Z kolei wśród nienasyconych kwasów tłuszczowych największą zawartość stwierdzono w przypadku kwasu oleinowego (20,82%), który należy do MUFA, czyli jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, stanowiących 34,65% frakcji tłuszczowej, zaś wielonienasycone kwasy tłuszczowe, tzw. PUFA, stanowiły 23,67%, a wśród nich w największej ilości występował kwas linolowy (19,36%) (8).

Do najbardziej znanych związków wyodrębnionych z hodowanych laboratoryjnie szczepów wrośniaka różnobarwnego należą swoiste kompleksy białkowo-polisacharydowe. Jednym z nich jest PSK (Polisacharyd-K, Krestin) – β -glukan o masie cząsteczkowej 94 kDa, składający się z (1 \rightarrow 4) β -glukanu i łańcuchów bocznych (1 \rightarrow 6) oraz 25-38% białek (9). W części białkowej przeważają kwasy glutaminowy i asparaginowy, natomiast wśród cukrów dominuje glukoza (74,6%), ponadto w mniejszych ilościach występują: galaktoza, mannoza, ksyloza i fukoza (10).

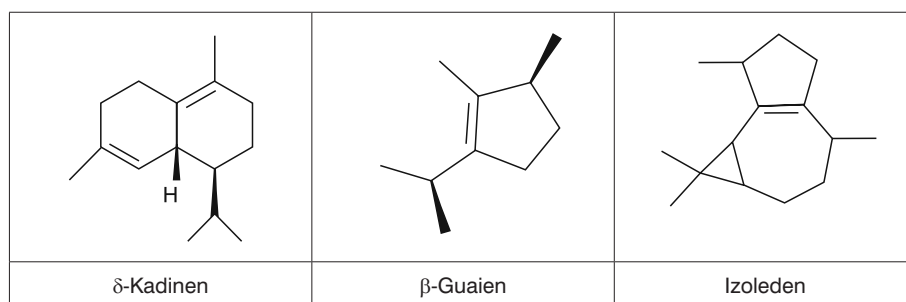
Drugim dokładnie opisanym kompleksem białkowo-polisacharydowym jest PSP (Polisacharydopeptyd) o masie cząsteczkowej 100 kDa, zbudowany z łańcucha polipeptydowego, złożonego z ponad 20 aminokwasów, wśród których dominują kwasy glutaminowy i asparaginowy, a także z części cukrowej, w skład której wchodzi takie cukry proste, jak: glukoza, arabinoza, galaktoza, ramnoza, mannoza i ksyloza. W łańcuchu polisacharydowym przeważają wiązania β 1 \rightarrow 4, β 1 \rightarrow 3 i α 1 \rightarrow 4 glikozydowe między cząsteczkami glukozy. Obecne są również połączenia 1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 4 i 1 \rightarrow 6 z galaktozą, 1 \rightarrow 3 i 1 \rightarrow 6 z mannozą oraz 1 \rightarrow 3 i 1 \rightarrow 4 z arabinozą (11).

PSK i PSP są jasno- lub ciemnobrązowymi proszkami rozpuszczalnymi w gorącej wodzie, nierozpuszczalnymi w odczynnikach polarnych (metanolu, pirydynie, chloroformie, benzenie i heksanie), o odczynie obojętnym lub lekko kwaśnym, bez smaku i zapachu. Kompleksy te są także odporne na enzymatyczną proteolizę (12). Oprócz połączeń białkowo-cukrowych, z badanego gatunku wyodrębniono białko niemodyfikowane węglowodanami o nazwie i symbolu TVC. Jest to pojedynczy łańcuch białkowy o charakterze kwasowym i masie cząsteczkowej 15 kD (13). Innym opisanym białkiem jest inhibitor pepsyny CVPI (ang. *coriolus versicolor pepsin inhibitor*) o masie cząsteczkowej 22,3 kDa (14).

W 2012 roku badacze japońscy (15) wyodrębnili z *Trametes versicolor* cykliczny heptapeptyd o dużej liczbie grup metylowych o nazwie (-)-ternatyna. Badania biologiczne wskazują na możliwość zastosowania tej pochodnej w leczeniu otyłości oraz cukrzycy typu 2.

Owocniki syntetyzują szereg enzymów, takich jak peroksydaza manganowa czy zewnątrzkomórkowa „niebieska” lakaza o wysokiej aktywności oksydoredukcyjnej, charakterystycznej dla tego gatunku (16). Jest to enzym o masie cząsteczkowej 64 kDa, punkcie izoelektrycznym równym 4,2 i dominującej strukturze α -helikalnej (68%). Jej aktywność wynosi 7680 U/l (17). Ponadto *Trametes versicolor* syntetyzuje enzymy z grupy celulaz: endoglukanazy, celobiohydrolazy i β -glukozydazy oraz hemicelulozę (18). Istotną rolę odgrywa również peroksydaza ligninowa, a także 1,2-dioksygenaza oraz 2,3-dioksygenaza, biorące udział m.in. w degradacji DDT (19). Wykazano też niewielką aktywność esterazy karboksylowej, zewnątrzkomórkowego enzymu hydrolizującego wiązania estrowe (20).

Przy zastosowaniu chromatografii gazowej (GC-MS) w owocnikach oznaczono szereg związków o charakterze lotnym, głównie z grupy seskwiterpenów, wśród nich znajdował się δ -kadinen, β -guaien i izoleden (ryc. 1) (21).



Ryc. 1. Budowa chemiczna seskwiterpenów występujących w owocnikach *Trametes versicolor* (21)

W ramach badań nad akumulacją pierwiastków w owocnikach rosnących na terenie Turcji przebadano 32 gatunki, wśród których *Trametes versicolor* odznaczał się najwyższą zawartością miedzi, tj. 326,0 mg/kg s.m. Ponadto oznaczono także ołów w ilości 0,91 mg/kg s.m., kadm – 0,21 mg/kg s.m., mangan – 90,7 mg/kg s.m., nikiel – 31,0 mg/kg s.m., srebro – 0,28 mg/kg s.m. oraz chrom – 82,7 mg/kg s.m. (22).

Działanie biologiczne

Trametes versicolor ma długą historię stosowania w tradycyjnej medycynie chińskiej. Po raz pierwszy jego opis można znaleźć w „Compendium Materia Medica” autorstwa chińskiego lekarza i farmaceuty Li Shi Zhena (XVI w.) jako środek korzystny dla zdrowia i zapewniający długie życie, o ile jest spożywany regularnie (23). Napary z wysuszonych owocników stosowano w celu „odprowadzenia wilgoci, zredukowania flegmy, w chorobach płuc”, a także aby „wzmocnić psychikę i podnieść poziom energii” (24). Większość opisanych powyżej potencjalnych właściwości biologicznych została potwierdzona naukowo.

Badania mające na celu wykazanie skuteczności tego tradycyjnie stosowanego surowca oraz wyjaśnienie mechanizmów jego działania mają swój początek w latach 70. ubiegłego wieku, gdy po raz pierwszy zaobserwowano spadek remisji nowotworu po doustnym zastosowaniu naparu z owocników tego grzyba.

Od 1977 roku PSK, znany pod nazwą Krestin, jest używany w Japonii jako adiuwant w terapii nowotworów. Uznawany jest za pierwszy zatwierdzony lek pochodzenia grzybowego w terapii tego typu chorób (25). Mechanizm działania przeciwnowotworowego PSK jest związany, podobnie jak w przypadku innych β -glukanów, z zahamowaniem lub neutralizacją substancji immunosupresyjnych, a także z bezpośrednią lub pośrednią aktywacją limfocytów na drodze regulacji wytwarzania cytokin. Możliwe jest także bezpośrednie działanie tego związku na komórki nowotworowe (26). PSK hamuje immunosupresję wynikającą zarówno ze stosowania chemio- i radioterapii, jak i indukowaną przez sam nowotwór. Zwiększa także aktywność enzymów, które są odpowiedzialne za neutralizację wolnych rodników tlenowych, będących jedną z przyczyn kancerogenezy. Uściślając, PSK działa na różnych etapach procesu nowotworowego: hamuje adhezję i inwazję komórek guza przez blokowanie enzymów rozkładających macierz (które są wytwarzane przez ten guz), migrację poprzez hamowanie indukowanej

przez komórki nowotworowe agregacji płytek krwi. Krestin wywołuje apoptozę, m.in. w chłoniakach czy białaczkach. W badaniach *in vitro* wykazano supresyjne działanie PSK na aktywność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs) oraz wobec transformującego czynnika wzrostu- β 1 (TGF- β 1), odgrywających istotną rolę w inwazji guzów (27). W innych badaniach *in vitro* mechanizm działania cytotoksycznego polisacharydu K związany był z zatrzymywaniem cyklu komórkowego w fazie G0/G1, zahamowaniem angiogenezy oraz zwiększeniem ekspresji kaspazy 3 (28).

Kolejny związek – PSP stosowany jest w Chinach ze względu na swoje właściwości immunomodulujące, gdyż znacząco zwiększa liczbę monocytów (CD14⁺/CD16⁺), a w bardzo małym stopniu wpływa na proliferację limfocytów T, B oraz NK (29). Wykazuje również (w przeciwieństwie do PSK) udokumentowane właściwości nasilające odpowiedź komórkową typu Th-1 (11).

Oba wymienione kompleksy pełnią rolę adiuwantów w czasie chemio- i radioterapii, wykazując działanie immunomodulujące, wydłużające okres remisji oraz długość życia w różnych typach nowotworów (11, 26).

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano immunostymulujące działanie PSK, którego mechanizm polega na aktywacji limfocytów T, komórek NK oraz cytokin, takich jak interleukiny IL-2, IL-8, IL-12 czy interferonu γ (IFN- γ) (30). PSP wykazuje również działanie immunomodulujące, wynikające ze zdolności do oddziaływania z receptorami toll-like, czego efektem jest aktywacja mechanizmów odporności wrodzonej, a także pobudzenie transkrypcji genów, które kodują cytokiny prozapalne (11). Ponadto powoduje wzrost produkcji IFN- γ , IL-2 oraz wzrost proliferacji limfocytów T. Oprócz tego przeciwdziała obniżeniu liczby białych krwinek, zmniejszeniu wytwarzania IL-2 oraz wystąpieniu reakcji nadwrażliwości typu późnego podczas stosowania cyklofosfamidu (23). W podwójnie randomizowanych próbach wykazano także wzrost liczby przeciwciał IgM i IgG oraz ogólnej zawartości limfocytów i neutrofilii (31).

Metanolowy ekstrakt z owocników *T. versicolor*, zawierający terpenoidy i polifenole, w badaniach *in vivo* wykazuje właściwości antyproliferacyjne i cytotoksyczne w stosunku do komórek nowotworowych, a także zwiększa aktywność makrofagów, co znalazło zastosowanie w leczeniu czerniaka (27). Natomiast wodne ekstrakty, w skład których wchodzi polisacharydy i aminokwasy, hamują inwazję i migrację

komórek nowotworowych, powodując redukcję masy nowotworu (o 36%), a także zmniejszając możliwości przerzutów z płuc (32).

Działanie immunomodulujące przypisuje się także białku o symbolu TVC, wyizolowanemu z owocników *T. versicolor*. Wykazuje ono aktywność mitogenną w stosunku do limfocytów i splenocytów, a także stymuluje aktywność makrofagów oraz zwiększa produkcję syntazy tlenu azotu (II) (13).

PSK i PSP w przeprowadzanych testach *in vitro* wykazały hamowanie aktywności wirusa HIV-1. Mechanizm działania przeciwwirusowego polega w tym przypadku na hamowaniu interakcji pomiędzy białkiem gp120 obecnym w HIV-1 a immobilizowanymi receptorami CD4 (wartość IC_{50} wynosi 150 $\mu\text{g/ml}$), hamowaniu aktywności odwrotnej transkryptazy, enzymu niezbędnego do replikacji retrowirusów ($IC_{50} = 6,25 \mu\text{g/ml}$), a także hamowaniu aktywności glukozydrolaz: β -glukozydazy i β -glukuronidazy, związanych z glikozylacją białek wirusa (33).

Ostatnie badania wykazały aktywność PSK i PSP *in vitro* wobec wirusa grypy typu A (serotyp H1N1) oraz wirusa *Herpes simplex* typu 2 (szczep BH). Spośród przebadanych gatunków grzybów wyższych ekstrakty z owocników *Trametes versicolor* miały największy indeks terapeutyczny (324,67) (34). PSK również znacząco pomaga w zwalczaniu zakażenia *in vivo* wywołanego wirusem ektromelii, cytomegalii i *Herpes simplex* na drodze odpowiedzi immunologicznej (24).

Kompleks białkowo-polisacharydowy PSP wykazuje także aktywność hepatochronną i przeciwbólową. Aktywność przeciwbólowa PSP związana jest ze zwiększeniem wytwarzania IL-2, co wykazano w teście gorącej płytki u myszy. Jednakże inne badania wskazują, że PSP może powodować hiperalgezę (przeculicę bólową) przez aktywację otrzewnowych komórek lokalnych i zwiększenie wytwarzania mediatorów zapalnych (24).

W zależności od zastosowanego rozpuszczalnika, ekstrakty z owocników wykazują zróżnicowane działanie przeciwbakteryjne. Badania owocników zebranych na terenach Słowenii wskazały, że ekstrakty metanolowe ze świeżo zamrożonych grzybów mają słabe działanie przeciwbakteryjne na *Pseudomonas aeruginosa*, natomiast wobec *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* nie wykazują działania (35). Inne badania nad metanolowymi ekstraktami dowiodły znacznej aktywności wobec grzybów drożdżoidalnych *Saccharomyces cerevisiae*, słabszej natomiast wobec bakterii *Enterococcus raffinosus* i *Staphylococcus epidermidis* oraz brak

wplywu na *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli* (36).

Stosując metodę krążków bibułowych, wykazano najwyższą aktywność wobec *Enterobacter aerogenes* (rozpuszczalnik: octan etylu), następnie wobec *Saccharomyces cerevisiae* (aceton) i *Staphylococcus aureus* (octan etylu, aceton, dichlorometan) oraz słabe działanie w stosunku do *Pseudomonas aeruginosa* (aceton). Z kolei badając właściwości przeciwbakteryjne metodą mikrorozcieńczeń, zarówno ekstrakty wodne, jak i organiczne wykazywały aktywność wobec *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Dodatkowo ekstrakt organiczny był aktywny wobec *Bacillus subtilis*. Zauważono, że te ekstrakty wykazywały szeroki zakres działania głównie w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, a ich aktywność była porównywalna do antybiotyku ceftriaksonu, użytego w kontroli (37). Inne badania potwierdzają aktywność wobec *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, a także wobec *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* i *Streptococcus pneumoniae*. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego wynika z aktywacji wielojądrzastych komórek i zwiększenia sekrecji takich cytokin, jak IL-1 czy TNF- α (38).

Ekstrakty z *T. versicolor* wpływają także na skład ludzkiej flory bakteryjnej, co potwierdzono w badaniach *in vitro*. Wykazano, że PSP zwiększa poziom *Bifidobacterium* spp. oraz *Lactobacillus* spp., redukuje liczbę bakterii z rodzaju *Clostridium*, *Staphylococcus* i *Enterococcus*, natomiast nie wpływa w znaczący sposób na poziom *Streptococcus* spp., *Bacteroides* spp. oraz *Escherichia coli*. Dodatkowo, niezależnie od aktywności przeciwbakteryjnej, PSP zwiększa wytwarzanie kwasów organicznych (kwasu mlekowego i kwasów organicznych o krótkich łańcuchach) oraz powoduje wzrost aktywności enzymów: β -galaktozydazy i β -glukozydazy (39).

Badania aktywności przeciwgrzybiczej wykazały, że ekstrakty metanolowe z owocników *T. versicolor* wykazują słabe działanie wobec *Aspergillus fumigatus* (40), natomiast w stosunku do *Candida albicans* nie udowodniono jego aktywności (36). Interesujące działanie ekstraktów z *Trametes versicolor* związane jest także z hamowaniem produkcji aflatoksyn przez gatunek *Aspergillus parasiticus*. Za właściwości antyoksydacyjne najprawdopodobniej odpowiedzialny jest β -glukan (41).

Ekstrakt etanolowy z owocników *T. versicolor* okazał się słabym inhibitorem enzymu acetylocholinesterazy. Ekstrakt ten w stężeniu 500 $\mu\text{g/ml}$ hamował aktywność

tego enzymu na poziomie 28,35%. Wykazano również jego niewielkie działanie przeciwutleniające (42).

Z kolei wyciąg wodny, zawierający mieszaninę polisacharydów, białek i polifenoli, charakteryzuje się znaczną aktywnością przeciwutleniającą, co potwierdzono w teście DPPH, teście hamowania peroksydacji lipidów oraz teście chelatowania jonów żelaza (II) (3).

Inne badania miały na celu wykazanie, jakie ekstrakty wykazują największe działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające. Największą aktywnością, w stężeniu 500 µg/ml, charakteryzował się ekstrakt acetonowy (50,9%), następnie metanolowy (33,9%), *n*-heksanowy (29,5%) i chloroformowy (15,2%). Spośród 76 związków zidentyfikowanych w wyciągu acetonowym za aktywność przeciwutleniającą prawdopodobnie

są odpowiedzialne: furfural, γ -butyrolakton, alkohol furfurylowy, 2-metoksy-4-winylofenol, 2,6-dimetoksy-4-winylofenol i benzaldehyd (43).

Otrzymane z hodowli mycelialnych *Trametes versicolor* frakcje egzopolisacharydów, opisane jako ePS-F2-1, ePS-F3-1 i ePS-F4-1, wykazują działanie hipoglikemiczne poprzez zahamowanie aktywności α -glukozydazy, enzymu, który bierze udział w hydrolizie skrobi do glukozy. Hamowanie tego enzymu powoduje spowolnienie i zatrzymanie trawienia cukrów, co skutkuje spadkiem poziomu glukozy po posiłku. Stwarza to możliwość zastosowania tych frakcji w terapii cukrzycy typu 2 (44). Również wewnątrzkomórkowe frakcje polisacharydowe, opisane jako iPL-F5-2-1, iPL-F5-4-1 oraz iPL-F5-5-1, hamują aktywność α -glukozydazy, przy czym frakcja iPL-F5-5-1 wykazuje

Tab. 2. Działanie biologiczne ekstraktów i związków wyizolowanych z owocników *Trametes versicolor*

Działanie biologiczne	Czynnik odpowiedzialny za działanie biologiczne	Piśmiennictwo
Antycholinergiczne	Ekstrakt etanolowy	(42)
Przeciwutleniające	Ekstrakt acetonowy (furfural; γ -butyrolakton; alkohol furfurylowy; 2-metoksy-4-winylofenol; 2,6-dimetoksy-4-winylofenol; benzaldehyd) Ekstrakt chloroformowy Ekstrakt etanolowy Ekstrakt <i>n</i> -heksenowy Ekstrakt metanolowy Ekstrakt wodny (polisacharydy, polifenole, proteiny)	(3), (43)
Hipoglikemiczne	Egzopolisacharydy (ePS-F2-1; ePS-F3-1; ePS-F4-1) Endopolisacharydy (iPL-F5-2-1; iPL-F5-4-1; iPL-F5-5-1) (-)-ternatyna	(5), (15), (44)
Hepatoprotective	PSP	(24)
Inaktywujące aflatoksyny	β -glukan	(41)
Immunostymulujące	PSK PSP TVC	(11), (13), (23), (30-32)
Przeciwbólowe	PSP	(24)
Przeciwbakteryjne	Ekstrakt acetonowy Ekstrakt dichlorometanowy Ekstrakt metanolowy Ekstrakt octanowo-etylowy Ekstrakty wodne Fruktooligosacharydy	(35-39)
Przeciwgrzybicze	Ekstrakt metanolowy	(36), (40)
Przeciwvirusowe	PSK PSP	(24), (33), (34)
Przeciwnowotworowe	PSK PSP	(11), (26-29), (32)
Stymulujące namnażanie bakterii <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	PSP Fruktooligosacharydy	(39)

najsilniejsze działanie. Wartości IC_{50} tych frakcji wynioszą odpowiednio 1,7; 1,8 i 0,8 mg/ml (5).

Innym związkiem wpływającym na gospodarkę lipidowo-węglowodanową jest cykliczne białko – ternatyna, które przeciwdziała hiperglikemii obserwowanej w cukrzycy typu 2 w badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym. Hamuje ono akumulację tłuszczów w komórkach 3T3-L1, a także syntezę triglicerydów w wątrobie, polepszając ich metabolizm (15). Działanie biologiczne ekstraktów i związków wyizolowanych z owocników oraz grzybni *Trametes versicolor* zebrano w tabeli 2.

Piśmiennictwo

- Łakomy P, Kwaśna H. Atlas hub. Ofic Wyd Multico, Warszawa 2008; 142-3.
- Halpern GM. Healing mushrooms: effective treatments for today's illnesses. Square One Publishers, NY 2007; 99-100.
- Kozarski M, Klaus A, Nikšić M i wsp. Antioxidative activities and chemical characterization of polysaccharide extracts from the widely used mushrooms *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* and *Trametes versicolor*. *J Food Compos Anal* 2012; 26:144-53.
- Sun X, Sun Y, Zhang Q i wsp. Screening and comparison of antioxidant activities of polysaccharides from *Coriolus versicolor*. *Int J Biol Macromol* 2014; 69:12-9.
- Hsu W, Hsu T, Lin F i wsp. Separation, purification, and glucosidase inhibition of polysaccharides from *Coriolus versicolor* LH1 mycelia. *Carbohydr Polym* 2013; 92:297-306.
- Abugri DA, McElhenney WH. Extraction of total phenolic and flavonoids from edible wild and cultivated medicinal mushrooms as affected by different solvents. *J Nat Prod Plant Resour* 2013; 3:37-42.
- Karaman M, Jovin E, Malbasa R i wsp. Medicinal and edible lignicolous fungi as natural sources of antioxidative and antibacterial agents. *Phytother Res* 2010; 24(10):1473-81.
- Abugri DA, McElhenney WH, Willian KR. Comparison of transesterification methods for fatty acid analysis in higher fungi: application to mushrooms. *Food Anal Methods* 2012; 5:1159-66.
- Zong A, Cao H, Wang F. Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. *Carbohydr Polym* 2012; 90:1395-410.
- Wang HX, Ng TB, Liu WK i wsp. Polysaccharide-peptide complexes from the cultured mycelia of the mushroom *Coriolus versicolor* and their culture medium activate mouse lymphocytes and macrophages. *Int J Biochem Cell B* 1996; 28:601-7.
- Piotrowski J, Jędrzejewski T, Kozak W. Immunomodulujące i przeciwnowotworowe właściwości polisacharydopeptydu (PSP). *Postępy Hig Med Dośw* 2015; 69:91-7.
- Cui J, Chisti Y. Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses, and production. *Biotechnol Adv* 2003; 21:109-22.
- Li F, Wen H, Zhang Y i wsp. Purification and characterization of a novel immunomodulatory protein from the medicinal mushroom *Trametes versicolor*. *Sci China Life Sci* 2011; 54:379-85.
- Zhang GQ, Zhang QP, Sun Y i wsp. Purification of a novel pepsin inhibitor from *Coriolus versicolor* and its biochemical properties. *J Food Sci* 2012; 77:293-7.
- Kobayashi M, Kawashima H, Takemori K i wsp. Ternatin, a cyclic peptide isolated from mushroom, and its derivative suppress hyperglycemia and hepatic fatty acid synthesis in spontaneously diabetic KK-Ay mice. *Biochem Bioph Res Co* 2012; 427:299-304.
- Songulashvili G, Elisashvili V, Wasser SP i wsp. Basidiomycetes laccase and manganese peroxidase activity in submerged fermentation of food industry wastes. *Enzyme Microb Tech* 2007; 41:57-61.
- Que Y, Sun S, Xu L i wsp. High-level coproduction, purification and characterization of laccase and exopolysaccharides by *Coriolus versicolor*. *Food Chem* 2014; 159:208-13.
- Lahjouji K, Storms R, Xiao Z i wsp. Biochemical and molecular characterization of a cellobiohydrolase from *Trametes versicolor*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007; 75:337-46.
- Sari AA, Tachibana S, Itoh K. Determination of co-metabolism for 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) ethane (DDT) degradation with enzymes from *Trametes versicolor*. *J Biosci Bioeng* 2012; 114:176-81.
- Goud MJP, Suryam A, Lakshmiathi V i wsp. Extracellular hydrolytic enzyme profiles of certain South Indian basidiomycetes. *Afr J Biotechnol* 2009; 8:354-60.
- Drilling K, Dettner K. Electrophysiological responses of four fungivorous coleoptera to volatiles of *Trametes versicolor*: implications for host selection. *Chemoecol* 2009; 19:109-15.
- Doğan HH, Şanda MA, Uyanöz R i wsp. Contents of metals in some wild mushrooms. *Biol Trace Elem Res* 2006; 110:79-94.
- Ng TB. A review of research on the protein-bound polysaccharide (polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (*Basidiomycetes: Polyporaceae*). *General Pharmacology: The Vascular System* 1998; 30:1-4.
- Stošić-Grujičić S, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. An evidence-based perspective of *Coriolus versicolor* (multicolored polypore mushroom) for cancer patients. *Evidence-based Anticancer Materia Medica*, Springer, Heidelberg 2011; 265-302.
- Sakagami H, Aoki T, Simpson A i wsp. Induction of immunopotentiating activity by a protein-bound polysaccharide, PSK (review). *Anticancer Res* 1991; 11(2):993-9.
- Maehara Y, Tsujitani S, Saeki H i wsp. Biological mechanism and clinical effect of protein-bound polysaccharide (Krestin®): review of development and future perspectives. *Surg Today* 2012; 42:8-28.
- De Silva DD, Rapior S, Fons F i wsp. Medicinal mushrooms in supportive cancer therapies: an approach to anti-cancer effects and putative mechanisms of action. *Fungal Divers* 2012; 55:1-35.
- Jiménez-Medina E, Berruguilla E, Romero I i wsp. The immunomodulator PSK induces *in vitro* cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis. *BMC Cancer* 2008; 8:78.
- Sekhon BK, Man-Yuen Sze D, Chan WK i wsp. PSP activates monocytes in resting human peripheral blood mononuclear cells: Immunomodulatory implications for cancer treatment. *Food Chem* 2013; 138:2201-9.
- Standish LJ, Wenner CA, Sweet ES i wsp. *Trametes versicolor* mushroom immune therapy in breast cancer. *J Soc Integr Oncol* 2008; 6:122-8.
- Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA. Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature. *Nutr J* 2010; 9:54.
- Luo KW, Gar-Lee Yue G, Ko CH i wsp. *In vivo* and *in vitro* anti-tumor and anti-metastasis effects of *Coriolus versicolor* aqueous extract on mouse mammary 4T1 carcinoma. *Phytomed* 2014; 21:1078-87.
- Colins RA, Ng TB. Polysaccharopeptide from *Coriolus versicolor* has potential for use against human immunodeficiency virus type 1 infection. *Life Sci* 1997; 60:383-7.
- Krupodorova T, Rybalko S, Barshteyn V. Antiviral activity of *Basidiomycete* mycelia against influenza type A (serotype H1N1) and herpes simplex virus type 2 in cell culture. *Viol Sin* 2014; 29:284-90.
- Janeš D, Kreft S, Jurc M i wsp. Antibacterial activity in higher fungi (mushrooms) and endophytic fungi from Slovenia. *Pharm Biol* 2007; 45:700-6.
- Hleba L, Vuković N, Petrová J i wsp. Antimicrobial activity of crude methanolic extracts from *Ganoderma lucidum* and *Trametes versicolor*. *J Anim Sci Biotechnol* 2014; 47:89-93.
- Yamaç M, Bilgili F. Antimicrobial activities of fruit bodies and/or mycelial cultures of some mushroom isolates. *Pharm Biol* 2006; 44:660-7.
- Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: A medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharm* 2002; 42: 976-84.
- Yu ZT, Liu B, Mukherjee P i wsp. *Trametes ver-*

sicolor extract modifies human fecal microbiota composition *in vitro*. Plant Foods Hum Nutr 2013; 68:107-12. **40.** Suay I, Arenal F, Asensio FJ i wsp. Screening of *Basidiomycetes* for antimicrobial activities. Antonie van Leeuwenhoek 2000; 78:129-39. **41.** Zjalic S, Reverberi M, Ricelli A i wsp. *Trametes versicolor*: A possible tool for aflatoxin control. Int J Food Microbiol 2006; 107:243-9. **42.** Orhan I, Üstün O. Determination of total phenol content, antioxidant activity and acetylcholinesterase inhibition in selected mushrooms from Turkey. J Food Comp Anal 2011; 24:386-90. **43.** Kamiyama M, Horiuchi M, Umamo K i wsp. Antioxidant/anti-inflammatory activities and chemical composition of extracts from the mushroom *Trametes versicolor*. Int J Nutr Food Sci 2013; 2:85-91. **44.** Yang JP, Hsu T, Lin F i wsp. Potential antidiabetic activity of extracellular polysaccharides in submerged fermentation culture of *Coriolus versicolor* LH1. Carbohydr Polym 2012; 90:174-80.

Adres/address:

*dr n. farm. Katarzyna Sułkowska-Ziaja
Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
tel. +48 (12) 620 54 30
e-mail: katarzyna.sulkowska-ziaja@uj.edu.pl

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 15.06.2016

zaakceptowano/accepted: 08.08.2016