

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 582.287.238:57.082.26:637.334.2

**В.В. САКОВИЧ**

аспирант<sup>1</sup>

**Д.Д. ЖЕРНОСЕКОВ**, канд. биол. наук, доцент<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Полесский государственный университет,

г. Пинск, Республика Беларусь

*Статья поступила 12 марта 2018г.*

### **БАЗИДИОМИЦЕТЫ КАК ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

*Отдел базидиомицеты включает в себя около 30% всех известных видов грибов, известных благоприятными органолептическими и лекарственными свойствами, энергичным ростом и нетребовательными условиями культивирования. В обзоре представлен анализ современных данных о трех основных направлениях применения базидиомицетов, помимо их традиционного использования в пищу: в медицине, утилизации отходов и пищевой промышленности (сыроделии).*

**Ключевые слова:** полисахариды, ферменты, протеолитические ферменты, мицелий, плодовые тела.

**Введение.** В настоящее время в странах Европы и на сопредельных с Республикой Беларусь территориях возрос интерес к поиску и изучению биологически активных соединений среди высших базидиомицетов. Основная цель исследований – создание на основе грибов и продуктов их метаболизма лекарственных препаратов, а также пищевых и кормовых добавок. Подтверждением этого служит большое число экспериментальных исследований по высшим грибам [1]. Разработка новых биотехнологических схем в пищевой промышленности является приоритетным направлением научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы [2]. В этой связи базидиомицеты рассматриваются как источники ферментов для отечественной пищевой промышленности, а также потенциальные источники для создания лекарственных препаратов. Традиционно использование базидиомицетов проводится по трем основным направлениям.

*Использование в медицине.* Биологическая активность базидиальных грибов определяется присутствием активных компонентов в составе плодовых тел, культурального мицелия и культуральной жидкости. Наибольшее практическое значение имеют терпеноиды, полисахариды и иммуномодулирующие протеины [3–6]. Показано, что некоторые полисахариды базидиальных грибов обладают гипохолестеринемическим, гепатопротективным и ранозаживляющим действием, а также антибактериальной, антиоксидантной, антивирусной, противовоспалительной, гипогликемической и антидиабетической активностью [11, 8, 9].

В грибах различных родов (*Agaricus*, *Boletus*, *Paxillus*, *Pleurotus*) обнаружены полисахариды, в которых мономеры глюкозы соединены бета-гликозидной связью. По своей природе эти полисахариды являются водорастворимыми β-глюканами с разветвленной структурой (рисунок 1).

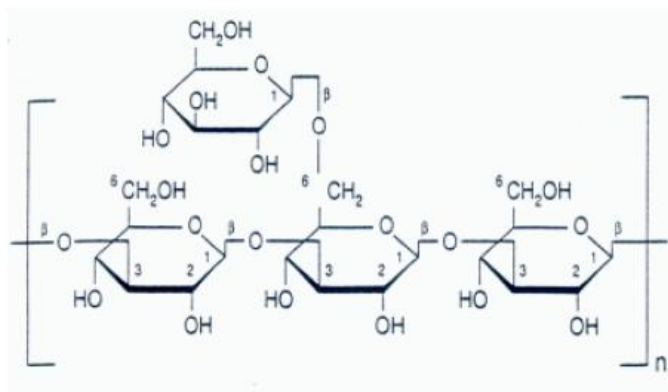


Рисунок 1 – структура β-глюкана [11]

В состав гликанов базидиомицетов могут также входить остатки маннозы, галактозы, ксилозы и других моносахаридов [10–12].

Противоопухолевая активность полисахаридов базидиомицетов зависит от ряда факторов: 1. Состав. Наиболее выраженным противоопухолевым действием обладают гетерополисахариды. Комплексные гликан–протеиновые структуры имеют преимущество перед гликанами. 2. Молекулярной массы. Высокомолекулярные глюканы более эффективны. 3. Растворимости в воде. Водорастворимые глюканы, как правило, характеризуются большей активностью. 4. Наличия третичной структуры. Показано, что разрушение третичной структуры полисахаридов при денатурации существенно снижает противоопухолевую активность полисахаридных препаратов. 5. Химической модификации. Для повышения противоопухолевой активности применяют формолиз и карбоксиметилирование грибных полисахаридов. Данный прием повышает растворимость гликанов и улучшает их способность проникать через стенки кишечника.

Наиболее изучено биологическое действие трех полисахаридных препаратов, которые используются в традиционной и нетрадиционной медицине: лентинана, крестина и шизофиллана.

Лентинан представляет собой высокоочищенную фракцию полисахаридов, выделенных из гриба *Lentinus edodes*. Основную цепь полисахарида образуют молекулы глюкозы, соединенные β-(1→3) гликозидными связями, боковые цепи соединены с главной цепью β-(1→6) гликозидными связями. Лентинан традиционно используется в Японии как противоопухолевый препарат. Обычно его назначают в сочетании с другими фармацевтическими препаратами при лечении рака кишечника, печени, желудка, яичников и легких. Экспериментальные исследования показали, что применение лентинана подавляет химически индуцированный или вирусный онкогенез, а также предотвращает метастазирование.

Крестин – это полисахарид, выделенный из *Trametes versicolor*. Кроме углеводного компонента, который является бета-глюканом, в состав крестина входит пептидный компонент. Углеводная часть состоит из молекул глюкозы, соединенных β-(1→3) гликозидными связями, и боковых ответвлений с β-(1→6) гликозидными связями.

Шизофиллан получают из гриба *Schizophyllum commune*. По химической структуре этот препарат похож на лентинан. Препарат известен под коммерческим названием сонифиллан. Этот препарат используется при лечении рака желудка и рака шейки матки. Кроме того, в медицине используются радиопротекторные свойства шизофиллана. Он восстанавливает митотическую активность клеток костного мозга, которые были подвержены гамма-излучению. Было показано, что шизофиллан, выделенный из гриба *Sch. commune*, стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую активность макрофагов.

Действие грибных полисахаридов на клетки опухоли схематически представлено на рисунке 2.

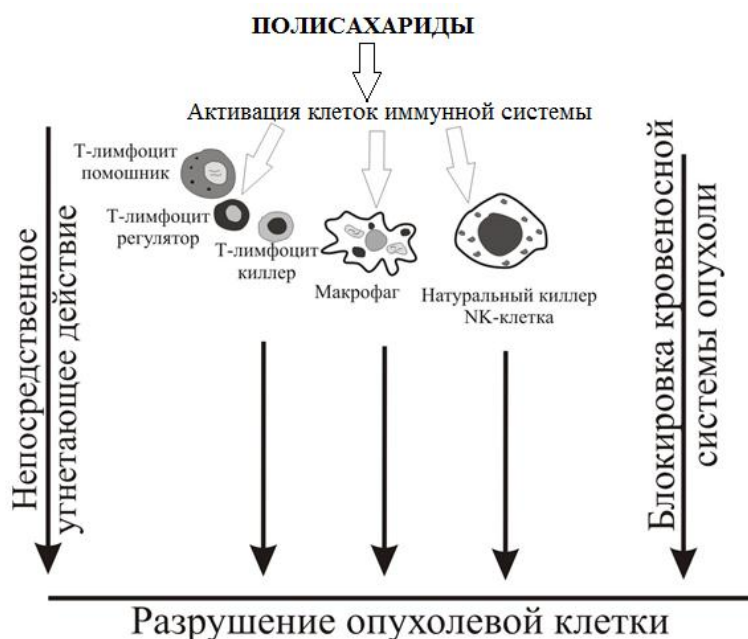


Рисунок 2 – Механизм разрушения опухолевых клеток полисахаридами базидиомицетов [8]

Цитотоксическое действие грибных бета-гликанов связывают с их способностью связываться с поверхностными рецепторами, в частности с лейкоцитарным интегриновым рецептором CR3, известным также как Mac-1 или CD11b/CD18. Этот рецептор, в свою очередь, способен узнавать молекулы опсонина iC3b, который экспонируется на поверхности опухолевых клеток. Одновременное связывание iC3b и бета-гликана способствует стимуляции фагоцитарных клеток, которая была подавлена при опухолевом росте. Если какой-то из перечисленных компонентов отсутствует, то цитотоксическое действие гликанов не проявляется [13].

Разрушение опухолевой клетки идет двумя путями: непосредственным угнетением клеток иммунной системы либо блокировкой кровеносной системы опухоли, что обуславливает цитостатический эффект на клетки опухоли [7, 14, 15].

В настоящее время в научной литературе имеются многочисленные данные о лечебных свойствах других полисахаридных препаратов, полученных из базидиомицетов. Из *Pleurotus ostreatus* были получены полисахариды, которые по своей структуре являются  $\beta$ -1,3-связанными глюканами. Они стимулируют функциональную активность мононуклеарных фагоцитов. Установлено, что этот препарат разрушает вирус иммунодефицита человека, ингибирует возникновение и рост различных раковых опухолей и стимулирует активность Т-лимфоцитов [16–18].

Экстрагированы некоторые биологически активные соединения гриба *Pleurotus citrinopileatus*, имеющие полисахаридную природу. В состав водорастворимой фракции входит гетерополисахарид, содержащий 9,8% белка, маннозу, галактозу и арабинозу. Данные гликоконъюгаты обладают выраженной противоопухолевой активностью, сравнимой с эффектом крестина, в отношении саркомы-180. Препарат избирательно действует на клетки, блокируя исключительно ДНК раковых клеток. Действие основано на способности препарата связываться с цитоскелетным белком тубулином. Результатом такого связывания является повреждение микротубулярного аппарата и разрыв митотического веретена, что приводит к угнетению метафазы митоза и нарушению репарации ДНК в опухолевых клетках. Примечательно, что водонерастворимая фракция обладает еще более выраженным противоопухолевым действием [18].

Противоопухолевые свойства обнаружены также у глюкан-протеинового комплекса, выделенного из плодовых тел базидиомицета *Flammulina velutipes*. Данный комплекс состоит из молекул маннозы, глюкозы, арабинозы и шестнадцати аминокислот. Показано, что, противоопухолевое действие комплекса связано с активацией клеток иммунной системы [19].

Полисахариды, изолированные из мицелия *Ganoderma lucidum*, оказывают стимулирующее действие на иммунную систему. Показано, что этот эффект достигается за счет уникального сочетания арабиноглюканов,  $\beta$ -глюканов и эргостеринов. Считают, что такой уникальный состав обеспечивает лечебные свойства данного гриба [20, 21].

Гепатопротекторная активность обнаружена у полисахаридов различных родов базидиомицетов: *Dendropolyporus umbellatus*, *Tremella fuciformis*, *Ganoderma lucidum*, *Trametes versicolor*, *Grifola frondosa* и *Wolfiporis cocos*. Показано, что полисахариды шизофиллан и лентинан обладают способностью связывать токсичные для клеток печени вещества и активировать биосинтетические процессы в этой ткани [23, 24]. Гипогликемическое действие бета-глюканов возможно осуществляется по нижеследующему механизму. Было показано, что бета-глюканы формируют в кишечнике человека желатинообразный слой. Этот слой препятствует адсорбции углеводов энтероцитами, таким образом, количество всасываемой глюкозы значительно снижается. С другой стороны, при сбраживании бета-глюканов в толстом кишечнике образуются короткоцепочечные органические кислоты (уксусная, пропионовая и масляная). В экспериментальных моделях на животных было показано, что эти кислоты способны усиливать экспрессию инсулинозависимого белка-переносчика глюкозы GLUT-4 в жировой и мышечной ткани. Таким образом, благодаря продуктам деградации бета-глюканов обеспечивается поступление глюкозы в клетки и снижение ее уровня в крови [23].

Было отмечено гипогликемическое и антидиабетическое свойство полисахаридов, полученных из *Ganoderma lucidum*. Полисахарид ганодермы способствует повышению уровня инсулина в крови у подопытных животных и ускоряет метаболизм глюкозы [10]. Обнаружено, что такой же активностью обладают гликопротеины из *Grifola frondosa* и *Trametes versicolor* [25].

У хитина и хитаноза, полученных из клеточных стенок базидиомицетов, выявлено ранозаживляющее действие. Данные полисахариды представляют собой матрикс, способствующий росту и удержанию фибробластов, что влечет грануляцию ткани и активное отложение коллагена [24, 26].

Многие представители базидиальных грибов имеют в своем составе антибиотические вещества, которые обладают высокой активностью против различных микроорганизмов: фенольные соединения (*Pholiota* spp., *Cortinarius* spp., *Kuehneromyces* spp., *Pleurotus ostreatus*, *Hypholoma* spp., *Armillaria mellea*), полиацетилены (*Tricholoma nudum*, *Agrocybe dura*, *Lepsita nuda*, *Serpula lacrimans*, *Clitocybe* spp., *Marasmius* spp., *polyporus* spp.), сесквитерпены (*Pleurotellus* spp.), полипорин (*Trametes* spp.), кампестрин (*Agaricus campestris*), кориолин (*Trametes* spp.), муцидин (*Oudemansiella* spp.), клитоцидин (*Clitocybe* spp.). В промышленное производство внедрен муцидин (он применяется при дерматомикозах) [3, 27]. Однако во многих случаях биохимические механизмы этой терапевтической активности все еще остаются в значительной степени неизвестными [7, 28]. Следует также отметить, что зачастую изучение биологически активных метаболитов грибного происхождения проводится в учреждениях на грибных культурах, выделенных без участия микологов-систематиков. Таксономическая идентификация культур высших грибов достаточно сложна и возможны случаи неверно верифицированных штаммов макромицетов, используемых в прикладных разработках.

Для оценки лекарственных свойств препаратов грибного происхождения чаще всего используют лабораторных мышей. Таким образом были проведены клинические испытания лентинана, крестина и шизофиллана. Лекарственные препараты, полученные из грибов, в частности антиканцерогенные и иммуномодулирующие, имеют более низкую стоимость, чем их аналоги, синтезированные химическим способом. Кроме того, биологически активные вещества грибов не оказывают токсического действия, которое отмечается при прохождении курса химиотерапии. Однако активное действие грибных препаратов уступает таковому химически синтезированных. Многие грибные лекарственные препараты находятся на стадии разработки, в перспективе же возможно применение их в медицинской практике [3, 22, 25].

*Использование базидиомицетов в переработке отходов.* На сегодняшний день достаточно хорошо изучены основные механизмы деструкции ксенобиотиков базидиомицетами. Имеются сведения об использовании базидиомицетов в качестве биологических агентов при утилизации промышленных отходов [29]. Базидиомицеты обладают уникальной особенностью: они способны синтезировать экстрацеллюлярные ферменты. Продуцирование полифункциональных пероксидаз, Mn-пероксидаз, лигнинпероксидаз и лакказ, имеющих широкую субстратную специфичность [30–31], позволяет базидиомицетам производить деструкцию органических веществ природного происхождения, а также, что немаловажно, и различных ксенобиотиков. Наиболее опасными органическими поллютантами, разложение которых способны ускорять базидиальные грибы, считаются полихлорированные бифенилы, хлорфенолы, полициклические ароматические углеводороды, муниципальные отходы и пестициды [32–33]. Механизмы разложения различных ксенобиотиков ба-

зидиомицетами изучены на достаточном уровне, а применение этих грибов в качестве биологических агентов для переработки и утилизации техногенных образований и отходов имеет отражение в научных обзорах [34, 35]. В настоящее время ведется работа по изучению детальных механизмов разложения базидиомицетами ксенобиотиков, а также создаются новейшие способы использования как базидиомицетов, так и их лигнолитических ферментов для детоксификации и деградации опасных веществ в различных отраслях промышленности. Базидиомицеты могут быть использованы в технологии очищения загрязненной воды, включая сточные воды промышленных предприятий, загрязненную нефтяными углеводородами воду, и сточные воды, содержащие тяжелые металлы и радионуклиды. Также эти грибы могут производить очистку загрязненной почвы, содержащей тяжелые металлы; частичную деструкцию трудно разлагаемых субстратов [36].

*Использование базидиомицетов в пищевой промышленности.* В последние годы ферменты грибов привлекают пристальное внимание ученых. Это обусловлено тем, что грибные ферменты обладают протеолитической и молокосвертывающей активностью. В пищевой промышленности широко используются протеолитические ферменты. Однако, крупномасштабное производство сычужных ферментов из животного сырья имеет большие трудности из-за ограниченной сырьевой базы [37]. Основным источником получения данных энзимов – слизистая желудка и поджелудочная железа крупного рогатого скота. Увеличение производства сыров вызвало потребность в замене химозина животного происхождения ферментами других продуцентов [38], вследствие чего актуален поиск новых продуцентов гидролаз. В настоящее время протеолитические ферменты получают из животных (ренин, трипсин), растительных (фицин, папаин) источников, микроорганизмов и грибов. Также в литературе есть данные о получении данных ферментов синтетическим путем [33]. Ниже рассмотрены различные пути получения протеаз.

Семена бобовых и злаковых и культур содержат комплекс протеолитических ферментов, необходимых для расщепления запасных белков до аминокислот при прорастании семян. В покоящихся семенах белковый комплекс обладает высокой стабильностью, и автолиз в водных суспензиях слабо выражен. Благодаря этому протеолитические ферменты семян слабо изучены. Это связано с трудностями в методике их выделения и очистки [39]. Также протеолитические ферменты растительного происхождения обладают низкой активностью, в связи с чем их использование в сычужном производстве нельзя считать перспективным.

Чрезвычайно велико число микроорганизмов, продуцирующих протеиназы. Основные продуценты – представители родов *Streptomyces*, *Bacillus*, *Pseudomonas* и микроскопические грибы родов *Mucor*, *Aspergillus*, *Penicillium* [30]. Более широкая специфичность микробных протеолитических ферментов, по сравнению со специфичностью достаточно изученных ферментов животного происхождения, затрудняет их классификацию. Одним из важнейших моментов является оценка безопасности ферментных препаратов. Это в первую очередь касается ферментных препаратов микробного происхождения, для которых необходим тщательный химический, микробиологический и токсикологический контроль.

В молочной промышленности использование протеаз микробного происхождения также ограничено из-за загрязнения ферментов бактериальными культурами и возможной токсичности используемых штаммов. Широко используемыми продуцентами молокосвертывающих протеиназ являются род *Endothia* и *Aspergillus*, недостатками которых являются низкая ферментативная активность и образование конидий в культуре. В связи с этим является актуальным поиск новых продуцентов протеаз, а также расширение знаний о свойствах полученных ферментов.

Для получения синтетического химозина использовалась рекомбинантная ДНК *Escherichia coli*, а в качестве клетки хозяина *Kluyveromyces lactis* или *Aspergillus niger*. Материал внедрялся в виде плазмид в микробную клетку. Активность химозина стабильна, он способен створаживать молоко при нейтральном значении pH, хотя его активность увеличивается со снижением pH. Большинство пепсинов и микробных протеаз денатурируют при pH молока, что является главной проблемой при замене химозина [33].

Одним из перспективных альтернативных источников получения протеолитических ферментов являются базидиальные грибы, среди которых имеются активные продуценты молокосвертывающих протеиназ. Высшие базидиальные грибы имеют два преимущества: большое число съедобных грибов в данном отделе и отсутствие спороношения в глубинной культуре, что снижает риск приобретения профессиональных заболеваний в производственных условиях. Также явным преимуществом является отсутствие контаминации бактериальными культурами грибных ферментных препаратов [31].

Скрининговые исследования показали наличие молокосвертывающей активности у многих видов базидиальных грибов различных родов: *Coprinus*, *Ganoderma*, *Grifola*, *Laetiporus*, *Lentinula*, *Panus*, *Pleurotus* [34, 35].

Обнаружено, что *Izpelex lacteus* и *Fomitopsis pinicola* также могут быть источником протеаз [40–42]. Предположительно, перспективными грибами являются *Antrodia mollis* и *Flammulina velutipes* [43]. Молокосвертывающий препарат, полученный из *Coprinus lagopides*, был предложен к применению в сыроделии [44].

О протеолитических энзимах различных видов грибов рода *Pleurotus* в научной литературе имеется весьма ограниченное количество публикаций. Проведены исследования молокосвертывающих ферментов плодовых тел вешенки обыкновенной (*Pleurotus ostreatus*). Использование этого гриба обусловлено тем, что культивирование его ведется в промышленных масштабах, следовательно, он является доступным и относительно дешевым сырьем. Однако для проведения исследования авторы закупали готовые плодовые тела, далее их гомогенизировали, замораживали–размораживали, отделяли экстракт. Для сравнения протеолитической активности применяли молокосвертывающие ферментные препараты Алтазим, свино–говяжий и курино–говяжий сычужные ферменты. В ходе исследований было установлено, что экстракт плодовых тел *Pleurotus ostreatus* имеет сходство по некоторым свойствам с используемыми в молочной промышленности препаратами и может быть применен после доработки (дальнейшей очистки) в сыроделии при производстве мягкого сыра с плесенью [45–49]. Однако, следует отметить, что закупка плодовых тел влечет за собой ряд сложностей. Проблемной является транспортировка некоторых базидиомицетов из–за их хрупкой структуры. Поэтому необходимо закупать специальные контейнеры и укладывать гриб одним слоем. Такой способ транспортировки приводит к дополнительным затратам, что влияет на стоимость самого продукта. Проблемой является и то, что зачастую работы проводятся на плодовых телах неизвестного происхождения. При этом неизвестными являются параметры культивирования грибов, а также условия их хранения. Необходимо производить санитарно–микробиологический контроль на всех этапах производства ферментативных препаратов, так как в дальнейшем их предлагают для использования в пищевой промышленности. К сожалению, информация об этом у авторов работы отсутствует [49].

Таким образом, большинство исследовательских программ направлены на извлечение ферментов из плодового тела и практически не было исследований, направленных на изучение экстракта из культивируемых грибов, культурального мицелия и культуральной жидкости. Однако, при культивировании базидиомицетов следует учитывать, что производить инокуляцию необходимо в стерильных условиях, а также тщательно проверять качество субстрата. С нашей точки зрения, перспективным будет производство ферментных препаратов из вешенки, когда все этапы получения исходного материала и конечного продукта находятся под строгим микробиологическим контролем.

Анализируя проведенные исследования, следует отметить поиск различных подходов получения сычужных ферментов, которые могут обеспечить лучший выход продукта и высокую ферментативную активность. Данная тема является экономически выгодной для Республики Беларусь, однако нужно расширить спектр научной работы в этом направлении. Необходимо внедрять в производство перспективные ферментные препараты грибного происхождения, что позволит снизить расходы на приобретение ферментов животного происхождения за рубежом.

**Заключение.** Выделение и изучение новых биологически активных веществ является одним из перспективных научных направлений в мире, и в Беларуси в частности. Приоритетной группой для изучения являются базидиальные грибы, которые являются источниками ряда биологически активных веществ. Выделение, очистка и изучение свойств этих веществ является необходимым вектором не только для современной биотехнологии как науки, но является важным и для промышленности. Производство, а главное внедрение отечественных препаратов и ферментов грибного происхождения в различные отрасли промышленности заметно сократит расходы на приобретение таковых за рубежом. Особенно важным является получение в чистом виде ферментных препаратов, а также отработка новых технологических схем. В этом плане следует отметить перспективность получения ферментных препаратов из культур базидиальных грибов.

### Список литературы

1. Белова, Н.В. Современные направления исследования и методы анализа макромицетов / Н.В. Белова // Совр. микол. в России, 2008. – 107 с.
2. О приоритетных направлениях НТД в РБ на 2016–2020 годы [Электронный ресурс] : Указ Президента Респ. Беларусь, 22 апр. 2015 г., № 166 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. Центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2015.
3. Бабицкая, В.Г. Биологически активная добавка к пище. / В.Г. Бабицкая, А.Г. Лобанков, Л.В. Пленина // Успехи медицинской микологии, 2015. – 359 с.
4. Бадалян, С.М. Химическое и фармакологическое исследование высших грибов / С.М. Бадалян // Микология и фитопатология, 1996. – Т. 30, 86 с.
5. Бейли, Дж. Основы биохимической инженерии / Дж. Бейли, Д. Оллис. – М. : 1. Мир, 1989. – 356 с.
6. Бисько, Н.А. Высшие базидиомицеты в поверхностной и глубинной культуре. / Н.А. Бисько, А. С. Бухало. – Киев : Наук. думка, 1983. – 312 с.
7. Gregori, A. Cultivation Techniques and Medicinal Properties of *Pleurotus* spp. / Andrej Gregori, Jure Pohleven // Food Tech. Biotech, 2007. – V.45, 238 p.
8. Бадалян, С.М. Химическое и фармакологическое исследование высших базидиальных грибов / С.М. Бадалян, В.Л. Мнаукаян, Л.С. Арутюнян // Микология и фитопатология, 1997. – Т. 31, 61 с.
9. Блинов, Н. П. Химия микробных полисахаридов ; учеб. пособ. для вузов по спец. биология / Н.П. Блинов. – М.: Высшая школа, 1984. – С.256.
10. Белова, Н. В. Природа биологической активности высших грибов / Н.В. Белова // Успехи медицинской микологии, 2006. – Т. 1, 230 с.
11. Rajarathnam, S. Biodegraditive and biosynthetic capacities of mushrooms: present and future strategies / S. Rajarathnam, M. Shashirekha, Z. Bano // Crit. Rev. Biotechnol., 1998. – Vol. 18, 91–238 p.
12. Tamir, S. The role nitric oxide (NO.) in the carcinogenic process / S. Tamir, S.R Tanenbaum // Biochim. Biophys. Acta., 1996. – Vol. 14, 31 p.
13. Cleverson, D.T. Insights into milk-clotting activity of latex peptidases from *Calotropis procera* and *Cryptostegia grandiflora* / D.T. Cleverson, B. Hugo, B. Leite // Food Research International, 2016. – Vol.87, 50 p.
14. Sun, Q. Comparative analysis on the distribution of protease activities among fruits and vegetable resources / Q. Sun , B. Zhang, Q. Yan // Food Chemistry, 2016. – Vol.213, 708 p.
15. Kumar, R. Bioconversion of lignocellulosic biomass: Biochemical and molecular perspectives / R. Kumar, S. Singh, O.V. Singh // Ind. Microbiol. Biotechnol., 2008. – V. 35, 377 p.
16. Yun, Y.H. Hyaluronan microspheres for sustained gene delivery and site-specific targeting / Y.H. Yun, D.J. Goetz, P. Yellen // Biomaterials, 2004. – 147p.
17. Francia, C. Current research findings on the effects of selected mushrooms on cardiovascular diseases / C. Francia // Int. J. Med. Mushr., 1999 – Vol. 1, 169 p.
18. Jong, S.C. Antitumour and antiviral substances from fungi / S.C. Jong, R. Donovick // Advances in Applied Microbiology, 1989. – 183 p.
19. Zhang, H. Flammunlin purified from fruit bodies of *Flammulina velutipes* / H. Zhang, F. Gong, Y. Feng, // Int. J. Med. Mushr., 1999. – Vol. 1, 89 p.
20. Варфоломеев, С.Д. Биокинетика ; учеб. пособие для вузов по спец. биология./ С.Д. Варфоломеев, К.Г. Гуревич. – М.: Пранд., 1999. – 14 с.
21. Erickson, B. Perspective on opportunities in renewable chemicals / B. Erickson, J.E. Nelson, P. Winters // Biotechnol. J., 2012. – V. 7, 176.
22. Beg, Q.K. Microbial xylanases and their industrial applications / Q.K. Beg, M. Kapoor, L. Mahajan, // Appl. Microbiol. Biotechnol., 2001. – V. 56, 326 p.
23. Горленко, М.В. Жизнь растений ; учебное пособие для вузов биол. направлен. Т. 2 Грибы / М.В. Горленко. – М.: «Просвещение», 1976. – 11 с.
24. Дудка, И.А. Справочник миколога и грибника / И.А. Дудка, С.П. Вассер. – Киев : Наукова думка, 1987. – 536 с.
25. Jong, S.C. Antitumour and antiviral substances from fungi / S.C Jong, R. Donovick // Advances in Applied Microbiology, 1989. – 183 p.
26. Aristidou, A. Metabolic engineering applications to renewable resource utilization / A. Aristidou, M. Penttila // Curr. Opin. Biotech., 2000. – V. 11, 187 p.

27. Дерягина, В.П. Экспериментальное изучение функциональной активности нейтрофилов и макрофагов в условиях воздействия нитрита натрия / В.П. Дерягина // Биомедицинская химия, 2003. – т. 49, 19 с.
28. Автономова, А.В. Полисахариды базидиомицетов: зависимость активности от структуры и практическое использование / А.В. Автономова, А.Р. Карапетян, М.С. Котелев // Башкир. хим. журнал, 2011. – Том 18, 32 с.
29. Asgher, M. Use of Basidiomycetes in Industrial Waste Processing and Utilization Technologies: Fundamental and Applied Aspects Bhatti / A. Asgher, H.N. Ashraf, R.L Legge // Biodegradation, 2008. – Vol. 19, 771 p.
30. Бондырева, Н.М. Особенности биосинтеза внеклеточных протеиназ *Proteus mirabilis* / Н.М. Бондырева, М.В. Ломоносова // Биологически активные вещества микроорганизмов: прошлое, настоящее, будущее, 2011. – 21 с.
31. Псурцева, Н.В. Биотехнология возможности использования коллекционных культур базидиомицетов / Н.В. Псурцева, Н.В. Белова // Биотехнология, 1994. – №7, 35 с.
32. Baldrian, P. Improved lignocellulose conversion to biofuels with thermophilic bacteria and thermostable enzymes / P. Baldrian, V. Valaskova // FEMS Microbiol. Rev., 2008. – V. 32, 501 p.
33. Asgher, M. Microbial xylanases and their industrial applications / M. Asgher, H.N. Bhatti, M. Ashraf // Bio degradation, 2008. – V. 19, 771 p.
34. Mizuno, T. The Extraction and Development of Antitumor-Active Polysaccharides from Medicinal Mushrooms in Japan / T. Mizuno // International Journal of Medicinal Mushrooms, 1999. – Vol.1, 9 p.
35. Wasser, S. P. General description of the most important medicinal higher mushrooms / S.P. Wasser, A.L. Weis // Int. J. Med. Mushr., 1999 – Vol. 1, 351 p.
36. Kobayashi, H. Purification and characterization of two milk-clotting enzymes *Irex lacteus* / H. Kobayashi, K. Murakami, I. Kusakabe // Agriculture and biological chemistry, 1983. – №47(3), 551 p.
37. Белова, Н.В. Базидиомицеты – источники биологически активных веществ / Н.В. Белова // Растительные ресурсы, 1991. – №2, 23 с.
38. Kawai, M. Productivity of proteolytic enzyme and distribution of its milk clotting activity among *Basidiomycetes* / M. Kawai // J. Agr. Chem. Soc. Japan., 1994. – №7, 35 p.
39. Нечаев, А. П. Пищевая химия : учеб.–метод. пособие / А. П. Нечаев. – СПб: ГИОРД., 2003. – 129 с.
40. Денисова, Н.П. Природа и биологическая роль протеиназ базидиальных грибов / Н.П. Денисова // Микология и фитопатология, 1984. – №18 116 с.
41. Kobayashi, H. Fiber-structured cheese making with *Irex lacteus* lacteus milk-clotting enzymes / H. Kobayashi, K. Murakami, I. Kusakabe // Agriculture and biological chemistry, 1988. – №52, 1277 p.
42. Федорова, Л.Н. Протеазы «сычужного» действия в культурах высших грибов / Л.Н. Федорова, А.Н. Шиврина // Микология и фитопатология – 1974. – 22 с.
43. Дмитриева, Т.А. Изучение молокосвертывающих ферментов высших базидиальных грибов / Т.А. Дмитриева, А.В. Корчмарева, М.М. Шамцян // Моск. междунар. конгр. «Биотех. : сост. и переспек. развития» – 2007.–163 с.
44. Dohmae, N. Purification and characterization of intracellular proteinases in *Pleurotus ostreatus* fruiting bodies / N. Dohmae, K. Hayashi, K. Miki // Bioscienc., Biotech. and Biochem.,1995. – Vol. 59, 2074 p.
45. Palmieri, G. Purification, characterization and functional role of novel extracellular protease from *Pleurotus ostreatus* / G. Palmieri, C. Bianco, G. Cennamo // Applied and Env.Microbiology, 2001. – Vol. 67, 2754 p.
46. Лебедева, Г.В. Выделение и характеристика фермента сычужного действия из плодовых тел вешенки обыкновенной / Г.В. Лебедева, М.Т. Проскуряков, М.А. Кожухова // Пищевая химия, 2008. – №1, 114 с.
47. Дьяконова, Г. В. Исследование некоторых физико-химических свойств молокосвертывающих ферментов вешенки обыкновенной: автореф. Диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. 03.01.04 ВАК РФ, биохимия. / Г.В. Дьяконова; Кубанский государственный аграрный университет. Ростов-на-Дону, 2010. – 44 с.



48. Salehi, M. Purification and characterization of a milk-clotting aspartic protease from *Withania coagulans* fruit / M. Salehi, H. Sajedi, S. Mohsen // International Journal of Biological Macromolecules .2017. – Vol. 98, 847 p.

49. Lemes, A.A new milk-clotting enzyme produced by *Bacillus* sp. applied in cream cheese development / A. Lemes [et al.] // Food Science and Technology, 2016. – Vol. 66, 217 p.

**SAKOVICH Valeria V.**  
**ZHERNOSSEKOV Dmitriy D.**

## **BASIDIOMYCETES AS SOURCES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

*30% of edible mushrooms belong to Basidiomycota. They are known for their good organoleptic and medicinal properties, vigorous growth and simple cultivation conditions. These mushrooms are used in medicine, waste management and food industry. Analysis of modern data on three main directions of basidiomycete application has been presented in this review.*

**Keywords:** polysaccharides, enzymes, proteolytic enzymes, mycelium, fruit body.

### **References**

1. Belova N.V. Sovremennye napravleniya issledovaniya i metody analiza macromicetov [Modern directions of research and methods of analysis of macromycetes]. *Sovremennye micologia v Rossii* [Modern Mycology in Russia], 2008, p.107. (In Russian)
2. On the priorities of NTD in the Republic of Belarus for 2016–2020: The Decree Of The President Of The Republic. Belarus, April 22 2015 г., № 166 // belarusian legislation / Nat.centre for legal inform. Resp. Belarus– Minsk, 2015. (In Russian)
3. Babichkaia V.G. Lobankov G., Plenina L.V. Biologicheskii aktivnaia dobavka k pische. [Biologically active additive to food]. *Uspexi medicinskoi mikologii* [The success of Medical Mycology], 2015, p.359. (In Russian)
4. Badaian S. M. Ximicheskoe i farmacologicheskoe issledovanie vyshich gribov [Chemical and pharmacological study of higher fungi] *Osnovy biochimicheskoi ingenerii* [Mycology and Phytopathology], 1996, V. 30, p.79. (In Russian)
5. Beily D, Ollys D. *Osnovy biochimicheskoi ingenerii* [Basics of biochemical engineering] M.:1. Mir [M.:1. World], 1989, p. 356. (In Russian)
6. Bisko N. A. Buchalo A.S., Vasser, S.P. Vyshie basidiomicety v poverchnostnoi i glubinnoi culture [Higher edible basidiomycetes in surface and deep culture]. *Kiev: Nauk. Dumka* [Kiev scientific thought], 1983, p. 312. (In Russian)
7. Gregori A., Pohleven J. Cultivation Techniques and Medicinal Properties of *Pleurotus* spp. *Food Tech. Biotech*, 2007, V.45, p. 238.
8. Badalian S.M., Mnauakaian V.L., Arutunian L.S. Ximicheskoe i farmacologicheskoe issledovanie vyshich basidialnykh gribov [Chemical and pharmacological study of higher basidiomycetes]. *Mikologia i fitopatologia* [Mycology and phytopathology], 1997, v. 31, p. 61. (In Russian)
9. Blinov N.P. *Ximia microbnykh polisaharidov* [Chemistry of microbial polysaccharides]. Moskva, vyshaia scola, 1984, p.256(In Russian)
10. Belova N. V. Priroda biologicheskoi aktivnosti vyshich gribov [Nature of biological activity of higher fungi]. *Uspexi medicinskoi mikologii* [Advances in medical mycology], 2006, v. 1, p. 230. (In Russian)
11. Rajarathnam S., Shashirekha M., Bano Z. Biodegraditive and biosynthetic capacities of mushrooms: present and future strategies. *Crit. Rev. biotechnol.*, 1998, Vol. 18, pp. 91–238.
12. Tamir S., Tanenbaum S.R. The role nitric oxide (NO.) in the carcinogenic process. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1996, Vol. 14, p.31.
13. Cleverston D.T., Hugo B., Leite B. Insights into milk-clotting activity of latex peptidases from *Calotropis procera* and *Cryptostegia grandiflora*. *Food Research International*, 2016, Vol.87, p.50.

14. Sun Q., Zhang B., Yan Q. Comparative analysis on the distribution of protease activities among fruits and vegetable resources. *Food Chemistry*, 2016, Vol.213, p.708.
15. Kumar R., Singh S. Bioconversion of lignocellulosic biomass: biochemical and molecular perspectives. *Ind. Microbiol. Biotech.*, 2008, V.35, p.377.
16. Yun, Y.H., Goetz D.J., Yellen P. Hyaluronan microspheres for sustained gene delivery and site-specific targeting. *Biomaterials*, 2004, p.147.
17. Francia C. Current research findings on the effects of selected mushrooms on cardiovascular diseases. *Int. J. Med. Mushr.*, 1999, Vol. 1, p.169.
18. Jong, S.C., Donovick R. Antitumour and antiviral substances from fungi. *Advances in Applied Microbiology*, 1989, p.183.
19. Zhang H., Gong F., Feng Y. Flammulin purified from fruit bodies of *Flammulina velutipes*. *Int. J. Med. Mushr.*, 1999, Vol. 1, p. 89.
20. Varfolomeev S.D. Gurevich K.G. *Biokinetika* [Biokinetics]. Moskva Prand,1999, p.14. (In Russian).
21. Erickson B., Nelson J.E. Perspective on opportunities in renewable chemicals. *Biotechnol. J.*, 2012, V. 7, p.176.
22. Beg Q.K., Kapoor M., Mahajan L. Microbial xylanases and their industrial applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2001, V. 56, p.326.
23. Gorlenko, M.V. *Gizn rastenii v.2 Griby* [Life of plants. T. 2 Mushrooms]. Moskva, Prosveschenie, 1976 p.11. (In Russian).
24. Dudka, I. A., Vasser S.P. *Spravochnik mikologa i gribnika* [Directory of mycologist and mycelium]. Kiev: naukovaia dumka, 1987, p.536. (In Russian).
25. Jong S.C., Donovick R. Antitumour and antiviral substances from fungi. *Advances in Applied Microbiology*, 1989, p.183.
26. Aristidou A., Penttila M. Metabolic engineering applications to renewable resource utilization. *Curr.Opin. Biotech.*, 2000, V. 11, p.187.
27. Degtiarina V.P. Experimentalnoe izuchenie funktsionalnoi aktivnosti neitrofilov i macrofagov v usloviach vozdeistvia nitrita natria [Experimental study of the functional activity of neutrophils and macrophages under the influence of sodium nitrite]. *Biom.ximia* [Biomed. Chemistry], 2003, v. 49, p. 19. (In Russian).
28. Avtonomova A.V., Karpetian A.P., Kotelev M.S. Polisaxaridy basidiomicetov: zavisimost' aktivnosti ot struktury i prakticheskoe ispolzovanie [Polysaccharides of basidiomycetes: dependence of activity on structure and practical use]. *Ximich. jurnal* [Chemic. Journal], 2011, v.18, p.32. (In Russian).
29. Asgher M., Ashraf H.N., Legge R.L. Use of Basidiomycetes in Industrial Waste Processing and Utilization Technologies: Fundamental and Applied Aspects Bhatti. *Biodegradation*, 2008, Vol. 19, p. 771 p.
30. Bondireva N.M., Lomonosova M.V. Osobennosti biosinteza vnekletochnyx proteinaz *Proteus mirabilis* [Peculiarities of the biosynthesis of extracellular proteinases of the *Proteus mirabilis*]. *Biol. Aktivnye veshstva mikroorganizmov: proshloe, nastoiashchee, budushee* [Biol. Active substances of microorganisms: past, present, future], 2011, p. 21. (In Russian).
31. Psurceva N.V., Belova N.V. Biotechnologia vozmognosti ispolzovania culture bazidiomicetov [Biotechnology of the possibility of using cultures of basidiomycetes]. *Biotechnologia* [Biotechnology], 1994, №7, p.35. (In Russian).
32. Baldrian P., Valaskova V. Improved lignocellulose conversion to biofuels with thermophilic bacteria and thermostable enzymes. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2008, V. 32, p.501.
33. Asgher M., Bhatti H.N. Microbial xylanases and their industrial applications. *Biodegradation*, 2008, V. 19, p.771.
34. Mizuno, T. The Extraction and Development of Antitumor-Active Polysaccharides from Medicinal Mushrooms in Japan. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 1999, Vol.1, p. 9.
35. Wasser S. P., Weis A.L. General description of the most important medicinal higher mushrooms. *Int. J. Med. Mushr.*, 1999, Vol. 1, p.351.
36. Kobayashi H., Murakami K., Kusakabe I. Purification and characterization of two milk-clotting enzymes *Irex lacteus*. *Agriculture and biological chemistry*, 1983, №47(3), p.551.
37. Belova N.V. Basidiomicety – istochniki biologicheskii aktivnykh veshstv [Basidiomycetes – sources of biologically active substances ]. *Rast. Resursy* [Plant resources], 1991, №2, p. 23. (In Russian).

38. Kawai M. Productivity of proteolytic enzyme and distribution of its milk clotting activity among *Basidiomycetes*. J. Agr. Chem. Soc. Japan., 1994, №7, p.
39. Nechaev A.P. *Pischevaia ximia* [Food chemistry]. SPB GIORD, 2003, p.129. (In Russian).
40. Denisova N.P. Priroda i biologicheskaja rol' proteinaz bazidialnyx gribov [The nature and biological role of proteinases basidiomycetes]. *Microbiologia i Phytopathologia* [Mycology and Phytopathology], 1984, №18, p. 116. (In Russian).
41. Kobayashi H., Murakami K., Kusakabe I. Fiber-structured cheese making with *Irex lacteus lacteus* milk-clotting enzymes. Agriculture and biological chemistry, 1988, №52, p. 1277.
42. Fedorova L.N., Shivrina A.N. Proteiny "sychuznogo" deistvia v kulturax vyshix gribov [Proteases of "rennet" action in cultures of higher fungi]. *Microbiologia i Phytopathologia* [Mycology and Phytopathology], 1974, p. 22. (In Russian).
43. Dmitrieva T.A., Korchmareva A.V., Shamtian M.M. Izuchenie molokosvertyvauschix fermentov vyshix basidialnyx gribov [The study of milk-clotting enzymes of higher basidiomycetes]. *Biotex. sostoianie i perspektivy* [Biotech: comp. and perspekt.], 2007, p. 163. (In Russian).
44. Dohmae N., Hayashi K., Miki K. Purification and characterization of intracellular proteinases in *Pleurotus ostreatus* fruiting bodies. Biosci., Biotech., and Biochem., 1995, Vol. 59, p. 2074.
45. Palmieri G., Bianco C., Cennamo G. Purification, characterization and functional role of novel extracellular protease from *Pleurotus ostreatus*. Applied and Env. Microbiology, 2001, Vol. 67, p. 2754.
46. Lebedeva G.V. Proskuriakov M.T. Vydelenie i charakteristika fermenta sychuznogo deistvia iz plodovyx tel veshenki obyknovennoi [Purification and characterization of the enzyme rennet action of fruit bodies of oyster mushroom]. *Pichev. Ximia* [Food chemistry], 2008, №1, p. 114.
47. Diakonova G.V. *Issledovanie nekotoryx fiziko-ximicheskix svoistv molokosvertyvauschix fermentov veshenki obyknovennoi* [Investigation of some physico-chemical properties of milk-clotting enzymes of common oyster mushroom]. Abstract of Ph. D. Thesis. Rostov-on-don, 2010, 44 p. (In Russian).
48. Salehi M., Sajedi H., Mohsen S. Purification and characterization of a milk-clotting aspartic protease from *Withania coagulans* fruit. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, Vol. 98, p. 847.
49. Lemes A., Pavón Y., Lazzaroni S. A new milk-clotting enzyme produced by *Bacillus* sp. applied in cream cheese development. Food Science and Technology, 2016, Vol. 66, p. 217.

Received 12 March 2018