



BIOTECHNOLOGIE A PRAKTICKÉ VYUŽITÍ ŘAS A HUB

Úvod do biotechnologií • Kultivace sinic, řas a hub

- Sinice a řasy jako doplňky stravy • Výroba biopaliv pomocí sinic a řas
 - Genové a metabolické inženýrství sinic a řas
- Jedlé houby a jejich pěstování • Jedovaté houby a otravy
- **Léčivé látky hub a využití ve farmacii** • Houby v potravinářských technologiích
 - Kvasinky jako expresní systém v molekulárních biotechnologiích
- Využití hub v zemědělství, biocontrol agents • Další způsoby využití hub
 - Hospodářské škody působené houbami

LÉČIVÉ LÁTKY HUB A VYUŽITÍ VE FARMACII

Již od starověku jsou houby, resp. látky z nich získané, využívány jako **léčebné prostředky**.

Příslušníci řady národů záměrně infikovali rány plísněmi (*Aspergillus*, *Penicillium* – příkládáním plesnivých substrátů nebo foukáním "prášku" = konidií) nebo kvasinkami (ze starého vína, z droždí).

Jako zásyp na krvácející rány se účinně používal výtrusný prach břichatek, zejména z rodu *Bovista* – využití došel např. za 2. světové války, z Bulharska je znám jako "partyzánský prach" (sypání výtrusů přímo do ran). Též v Německu byl zásyp z prášivek užíván ještě během 20. století a účinným lidovým přípravkem na hnisající rány byla „jezevčí mast“ s přimíchanými výtrusy.



Bovista sp.

Dalšími břichatkami, používanými v lidovém lékařství, byly vatovec obrovský (moučka z gleby na zastavení krváčení; Indiáni používali vatovce k léčení bolesti zad u koní) a pýchavka obecná (na vše možné: kožní vyrážky, střevní katar, astma, bušení srdce, diuretikum).

K lokálnímu zastavení krvácení byl používán *Fungus chirurgorum* = plátky z dužniny *Fomes fomentarius* – výborně saje a má i adstringentní = stahující účinky, může tedy pomoci zúžit porušené cévy (nedávno z ní byly izolovány účinné látky – obsahuje anti-B aglutinin /shlukuje krevní tělíčka u skupiny B/, kyselinu listovou – vitamín B₉, potřebný k tvorbě červených krvinek, a ergosterol – provitamín B). Ve středověku (od 13. století) byly k zastavení krvácení používány plátky dužniny namočené do vinného lihu nebo terpentýnového oleje a k navození narkózy byla přikládána k nosu „houbička“ napuštěná narkotickým roztokem.

Troudinatec byl používán k zastavení krvácení nejen při zranění, ale též například po aplikaci pijavic. Kromě běžného přikládání na rány byla aplikována zapálená dužnina troudnatce k vypalování ran na kůži – přiložila se a nechala doutnat => vznikaly popáleniny a puchýře, s nimiž měla odejít bolest (v Evropě od antického Řecka místy až do 19. století; někteří severoameričtí Indiáni dodnes aplikují přikládání zapálené dužniny při bolestech různých částí těla).



Fomes fomentarius



Fomitopsis officinalis

Foto John W. Schwandt, <http://zipcodezoo.com/photographers/John%20W.%20Schwandt.asp>

Fomitopsis officinalis (tradičně znám jako *Laricifomes officinalis*, historicky též *Agaricon* (řecky) nebo *Fungus laricis*, česky verpáník lékařský) je znám od starověku v Evropě, Rusku i střední Asii. Proti různým chorobám užívali verpáník i severoameričtí Indiáni (druh roste v celé Holarktidě, ale všude je extrémně vzácný).

Prášek z dužniny je používán při plicních chorobách (astma, tuberkulóza), chorobách ledvin a vylučovací soustavy, k podpoře trávení (projímadlo, přidáván do žaludečních likérů) a proti pocení (účinnou látkou je kyselina agaricinová => zablokuje funkci nervových zakončení potních žláz => ustane sekrece potu).

Pro zajímavost: Taxa pharmaceutica Posoniensis (1745, nejstarší slovenský lékopis) uvádí užívání této houby a dále též *Auricularia auricula-judae*, *Elaphomyces granulatus* a *Calvatia (Langermannia) gigantea*.

- Jako lék na kdeco se u nás používala *Amanita muscaria* – prášek nebo tinktura ze spodku třeně známé jako *Fungus muscaris* (střevní křeče, epilepsie, srdeční záchvaty, pocení, tanec svatého Víta, revmatismus, nervová onemocnění, zduření žláz, tuberkulóza).
- Jako lék proti tuberkulóze se používal i prášek z ryzců nebo houby vonící po anýzu (stejně jako anýz sám).
- Prášek ze syrových hub rodu pečárka (*Agaricus*) má účinek na alergická onemocnění kůže, příp. i alergické astma (ve 20. století pak vyráběn přípravek Campestryl a prášek psalliotin).
- Výrazné močopudné účinky mají plodnice *Polyporus tuberaster* (viz dále), dále byly k tomuto účelu užívány *Laetiporus sulphureus* a ryzce (*Lactarius torminosus*, *L. piperatus*).
- *Auricularia auricula-judae* byla používána proti otokům a vodnatelnosti nebo při léčbě kýly. Otoků po bodnutí včelou zbavovala *Mycetinis scorodonius*.
- Jako afrodiziakum (pro lidi i zvířata) byly používány různé houby, připomínající penis nebo koule (hadovky, jelenky). Jelenky byly též užívány pro usnadnění menstruace, ulehčení porodu a podporu tvorby mléka.

- V Rusku byl používán extrakt z *Boletus pinophilus* k urychlení regenerace pletiva při léčbě omrzlin a třepenitky (*H. lateritium*, *H. fasciculare*) k vyvolání zvracení a průjmu.

- Již 4 tisíce let je v Asii léčivou „houbou na všechno“ *Ganoderma lucidum*.

- *Ophiocordyceps sinensis* byla v Číně od starověku užívána jako posilující prostředek, aplikovaný i proti tuberkulóze nebo žloutence, chorobám ledvin, srdce a plic, vyčerpanosti i impotenci.

- V tradiční čínské medicíně je dále používán např. smrž (žaludeční obtíže, uvolnění hlenu), václavka (posílení zraku), hnojník obecný (při hemoroidech) nebo hadovka (posílení krevního oběhu, léčba revmatismu).



Cordyceps sinensis (冬虫夏草)

Photo: N. Hywel-Jones

Date: Jun./2002

Place: Bhutan

Host: Lepidopteran larva (コウモリガの幼虫)

- Jako potravina i v lidové medicíně byla užívána *Wolfiporia cocos* v Číně, Nigérii i Americe (evropští osadníci nazvali „indiánský chléb“ placky z rýže a prášku ze sušených sklerocií).



Pleurotus tuber-regium, sklerocium s plodnicemi a kamerunské děti se sklerocii.

Kenneth Anchang Yongabi,
[http://www.plantbyplant.com
/pages/moringayongabi.htm](http://www.plantbyplant.com/pages/moringayongabi.htm)

- Sklerocium (až 30 cm velké) druhu *Pleurotus tuber-regium* je v Nigérii

"houbou na všechno" (horečka a nachlazení, bolet hlavy a žaludku, čištění zubů, neštovice a vředy, astma, úprava krevního tlaku). Léčivé účinky různých druhů hlív byly nezávisle objeveny v Asii, Evropě, Africe i Jižní Americe.

- Příslušníci indiánských národů v Americe zasypávali krvácející rány práškem z plodnic *Sarcoscypha coccinea* nebo *Hericium erinaceus* nebo na rány přikládali plesnivé kukuřičné placky.
- V sub-/tropicích Ameriky a Austrálie je k léčení vyrážek používán nožník *Podaxis pistillaris* a ocasník *Lysurus mokusin*.
- Extrémem je aplikace *Amanita phalloides* proti choleře (má stejné počáteční příznaky jako otrava muchomůrkou zelenou) a v Argentině léčení rakoviny preparátem z této muchomůrky.

- Různé lišejníky jsou používány k léčení plicních chorob (*Lobaria pulmonaria*), odkašlávání a uvolňování hlenu (*Usnea*) nebo proti průjmům a trávicím obtížím (*Cetraria islandica*).

Foto Peter Schönfelder, <http://www.medizinalpflanzen.de/schfld/Cetraria.jpg>



Foto Josef Hlášek, http://www.hlasek.com/lobaria_pulmonaria_8417.html



ANTIBIOTIKA

jsou houbové metabolity, které inhibují metabolismus jiných organismů, typicky bakterií – mohou působit **baktericidně** (usmrcují bakterie) nebo **bakteriostaticky** (omezují jejich množení).

Antibioticky působící látky produkují nejen houby (zejména *Ascomycota*, resp. *Deuteromycota*), ale též některé bakterie a aktinomycety ("hyfobakterie"), zejména z rodu *Streptomyces* (např. proti tuberkulóze).

Je známo asi 6000 antibioticky působících látek, ale jen zlomek z nich je možno použít; většina látek pro užití v lékařství nevyhovuje, protože

- mají omezenou účinnost,
- mají toxické účinky na lidský organismus nebo vyvolávají alergické reakce,
- nelze je průmyslově vyrábět, aby jejich výroba byla rentabilní.

Antibiotika jsou běžně využívána k léčbě bakteriálních infekcí; problémem posledních dekád je vývoj rezistentních kmenů patogenních bakterií – vedle nadměrného užívání antibiotik k tomu může přispět i nedobírání předepsaných dávek (nejsou-li bakterie zlikvidovány úplně, dojde k selekci odolných jedinců). Vzhledem ke stále se zrychlujícím „závodům“ (člověk vyvíjí antibiotika, bakterie rezistenci) je dnes spíše snahou nevyvíjet látky baktericidní (které zvyšují selekční tlak ve prospěch rezistentních mutantů), ale takové, které „jen“ eliminují určité metabolické procesy, jež jsou příčinami nemocí (inaktivují schopnost patogena kolonizovat lidská pletiva a překonávat nebo obcházet imunitní odezvu organismu). V tomto směru jsou v centru pozornosti monoklonální protilátky (vedle souběžného vývoje nových baktericidů, zejména peptidů, a možností využití bakteriofágů).

Mimo léčebné procesy jsou antimikrobiálně působící látky využívány k zamezení kontaminace tkáňových kultur nebo k selekci buněk při genovém inženýrství.

Účinky „plísni“ byly zřejmě vypořádány již dávno – v Číně (2500 let př. n. l.) zřejmě používali k léčbě infekcí obklady z plesnivého sójového mléka, z Egypta (1500 let př. n. l.) je záznam o pokrytí hnisající rány plesnivým ječmenným chlebem, podobně byl používán plesnivý chléb později v jihovýchodní Evropě a kukuřičné placky (viz též výše) na rány přikládali Mayové.

V novodobé historii bylo v 19. století experimentálně ověřeno antagonistické působení různých bakterií k zamezení rozvoje smrtelných nemocí (Louis Pasteur, Rudolf Emmerich) a Ernest Duchesne potvrdil odumírání bakterií v kontaktu s houbami rodu *Penicillium* (anamorfní *Eurotiales*). Při studiu příčin pelagry (avitaminóza B₃ = PP) též Gosio (1896) zjistil omezení růstu *Bacillus anthracis* látkou z plesnivé kukuřice a Alsberg a Blag (1913) obdobné působení látek z *Penicillium* sp. a plesnivé kukuřice na *Escherichia coli*.

Objev **antibiotického působení hub** tak pochází z konce 19. století, nicméně „zapadl“ a dnes je běžně přisuzován Alexandru Flemingovi, který prokázal inhibici *Staphylococcus aureus* v přítomnosti *Penicillium notatum* (pozorováno 1928, publikováno 1929).

Izolace penicilínu se pak zadařila r. 1940 (Florey & Chain) a r. 1941 byla v USA zahájena průmyslová výroba (pro zajímavost: uvedené kmeny *P. notatum* byly později přeřazeny pod *P. chrysogenum* a dnes je molekulární studie řadí k *P. rubens*).

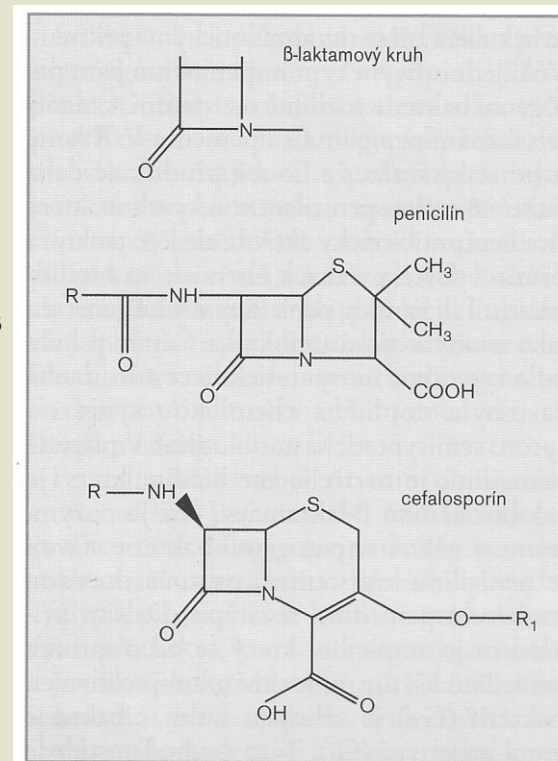
Produkce byla zpočátku velmi nákladná – jen v povrchové kultuře s výnosem 2 mg na litr kultivační tekutiny => zlom přišel s vyšlechtěním kmene produkujícího antibiotikum v submerzní kultuře, tedy uvnitř média (150 mg/l). Od té doby byla vyšlechtěna řada kmenů s výrazně vyšší produkcí účinných látek (30 g/l) a širším antibiotickým spektrem vůči různým bakteriím.

Penicilíny (patří mezi β -laktamy, stejně jako cefalosporiny, viz dále) působí na grampozitivní bakterie – inhibují syntézu mureinu (složka buněčné stěny) => buněčná stěna se rozpadá, buňky se přestanou množit.

Vladimír Antonín, Ivan Jablonský, Václav Šašek,
Zuzana Vančurčíková: Houby jako lék. Ottovo nakladatelství, Praha, 2013

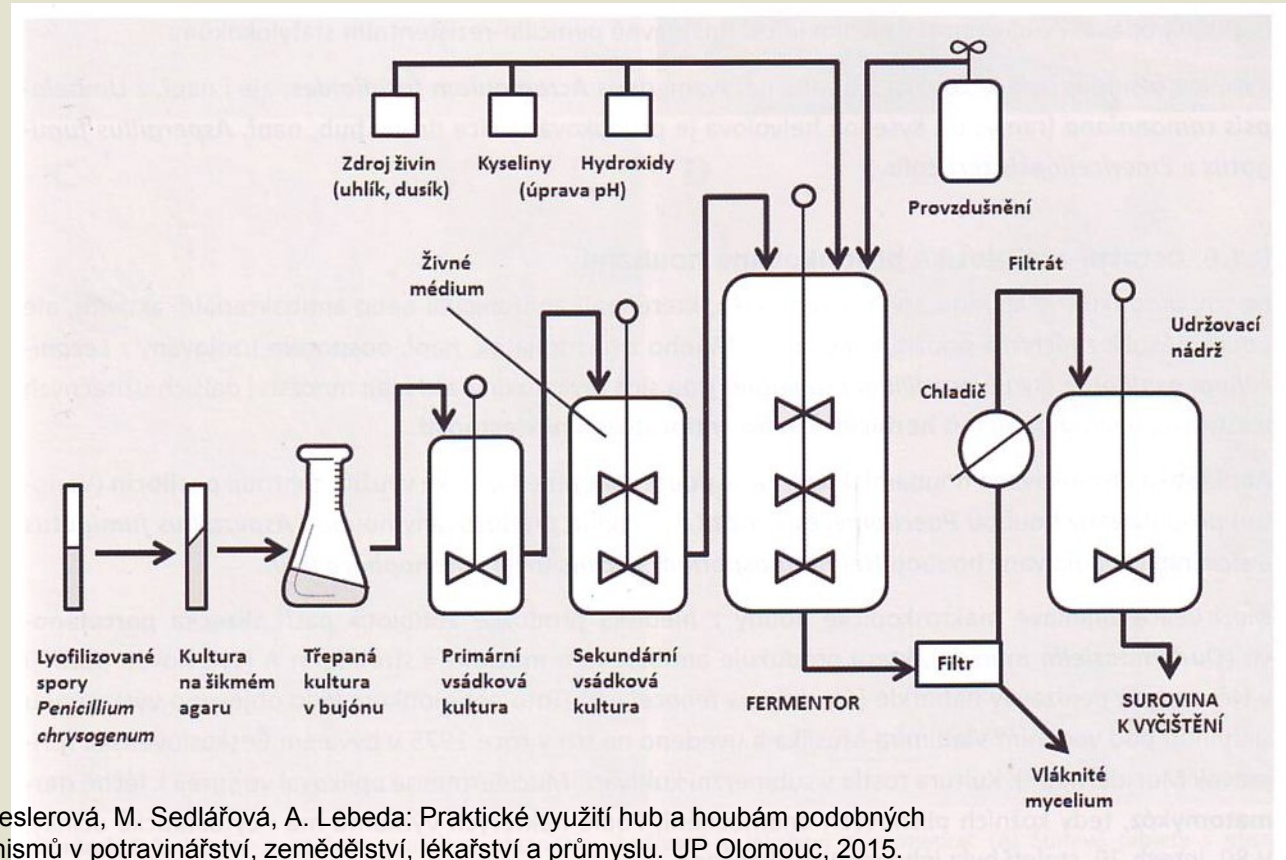
Biosyntéza β -laktamových antibiotik vychází z valinu, cysteinu a kyseliny α -aminoadipové. Kmeny pro **průmyslovou výrobu** penicilínů jsou uchovávány ve formě lyofilizovaných spor nebo zmraženého mycelia => na nutričně bohatém médiu je pak připraveno inokulum. Recentně jsou využívány vysokoprodukční průmyslové kmeny, jejichž výtěžnost není tolik ovlivněna zpětnou inhibicí (např. vyšší koncentrací lysinu, který je koncovým produktem dráhy z kyseliny α -aminoadipové stejně jako β -laktamy) jako přírodní kmeny.

Produkční médium obsahuje zdroje uhlíku (sacharidy, oleje, etanol), dusíku a síry (tekutý škrob, kukuřičné zbytky, sójové boby) spolu s vitamíny a stopovými prvky; pro konkrétní přirozené penicilíny je třeba dodat prekurzory (kyselinu fenyloctovou pro penicilín G, kys. fenoxyoctovou pro penicilín V). Do fermentoru (nerezové tanky 2–100 m³) se kultura dostává vsádkovou kultivací („batch“) nebo přítokovou kultivací („fed-batch“) => během několika desítek hodin dochází k nárůstu biomasy a následně k nejvyšší produkci penicilínu ve fázi zpomaleného růstu a stacionární fázi (jde o sekundární metabolit).



Obr. 36. β -laktamový kruh (nahoře) je základem struktur penicilinů (uprostřed) i cefalosporinů (dole).

Jelikož jde o aerobní houby, je v průběhu procesu důležité udržení potřebné koncentrace kyslíku; jeho dostatečný přísun představuje největší problém při fermentaci ve větším měřítku (obecně čím větší je fermentor, tím obtížnější je zabezpečení rovnoměrného provzdušnění a přísunu živin).

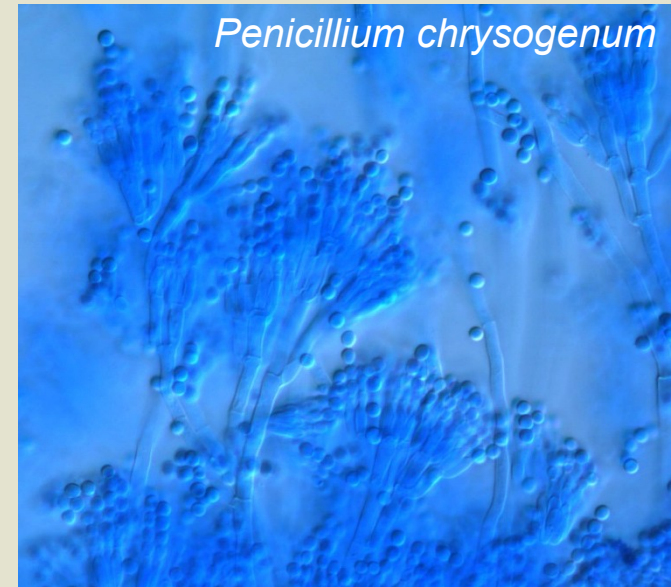


B. Mieslerová, M. Sedlářová, A. Lebeda: Praktické využití hub a houbám podobných organismů v potravinářství, zemědělství, lékařství a průmyslu. UP Olomouc, 2015.

Obrázek 8.1. Technologické schéma výroby penicilínu. Překresleno: B. Mieslerová a M. Sedlářová (upraveno podle old.vscht.cz).

Po ochlazení kultivačního média (na 0-4 °C pro zamezení rozkladu β -laktamázami), snížení pH (na 3-4) a oddělení mycelia na rotačním filtru následuje izolace penicilínu – ten bývá extrahován do organického rozpouštědla a po odstranění příměsí (s využitím aktivního uhlí) a zvýšení pH roztoku na 5-7 krystalizuje v podobě sodné nebo draselné soli (penicilíny jsou kyseliny, které jsou vyráběny ve formě soli) => následuje purifikace do konečné formy (injekční pro penicilín G, tabletové pro penicilín V).

Problémy byly s orální aplikací přirozených penicilínů (rozkládají se v kyselém prostředí v žaludku) a **rezistencí bakterií**, která se objevila zhruba po 10 letech – ponejvíce došlo k vytvoření β -laktamáz, inaktivujících penicilín (G– bakterie), případně omezení vstupu těchto sloučenin do buněk (např. *Pseudomonas*, kmeny se slizovým obalem obsahujícím algináty, chránící je proti látkám s antibiotickým nebo antiseptickým účinkem) nebo změny proteinů, na které se penicilíny vázaly (G+ bakterie) => přišla nutná změna => od 60. let jsou houby běžně využívány jen k produkci "polotovarů" – látek, ze kterých jsou pak chemicky vyráběny tzv. **polosyntetické penicilíny** (polosyntetické = semisyntetické proto, že část jejich molekuly je produkt houby a část připravena chemicky). Zatímco původní přirozené penicilíny měly úzké spektrum bakterií, na které působily, v současnosti jsou vyráběny typy širokospektré (účinné i proti gramnegativním bakteriím) a obsahující inhibitory β -laktamáz.



<http://top-10-list.org/2009/10/11/ten-types-important-fungus/>

Syntetické analogy přirozených antibiotik jsou označovány jako **chemoterapeutika**.

Dalšími antibiotiky užívanými **proti bakteriálním infekcím** jsou:

- **Cefalosporiny** (z anamorf *Hypocreales*, např. *Cephalosporium acremonium*) patří mezi β -laktamy (stejně jako penicilíny, jejich biosyntetické dráhy vycházejí ze stejného základu; přelomem v produkci cefalosporinů bylo získání kmenů nezávislých na dodávkách metioninu do kultivačního média).

V současnosti jde o nejrozšířenější typ antibiotik na světě (světová produkce penicilínů má hodnotu zhruba 8 miliard dolarů, cefalosporinů 10 miliard – to je kolem 30 % světového trhu antibiotik; veškeré β -laktamy pak představují 65 %).

Většinou nejde o extra silná antibiotika, ale jejich výhodou je široké spektrum **G+ i G- bakterií**, na které působí (původce meningitidy, infekcí dýchacích cest, močové soustavy aj.), odolnost vůči štěpení β -laktamázu a možnost z nich připravit další polosyntetické cefalosporiny. Od 70. let do dneška bylo vyvinuto

5 generací těchto látek; pátou generaci představuje ceftobiprol, který působí i na multirezistentní kmeny *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Enterococcus* spp.

Recentně se do centra pozornosti dostávají **carbapenemy** – další typ β -laktamových antibiotik, odolných proti β -laktamázám (jsou tedy potenciálně i dobrými zdroji pro vývin inhibitorů β -laktamázy) a účinných i na bakterie rezistentní k penicilínům a cefalosporinům.

Frank-Rainer Schmidt: The β -lactam antibiotics.
In: The Mycota X, pp. 101–121.

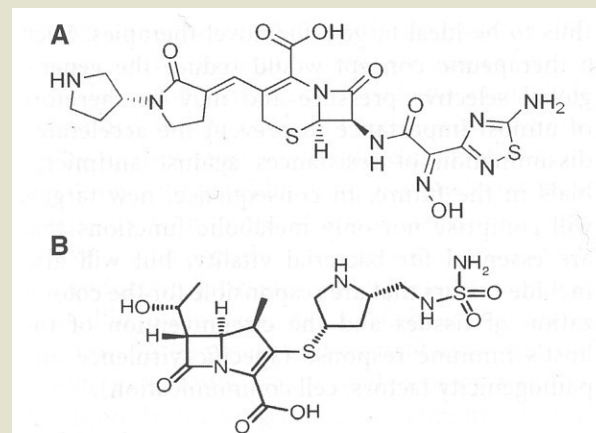
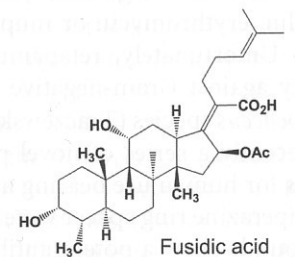
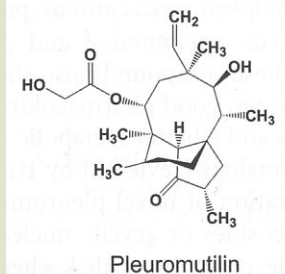


Fig. 5.4. New β -lactam compounds recently introduced into therapy: ceftobiprole (A), the first fifth-generation cephalosporin, administered as a water soluble prodrug, and doripenem (B), an ultra-broad-spectrum carbapenem

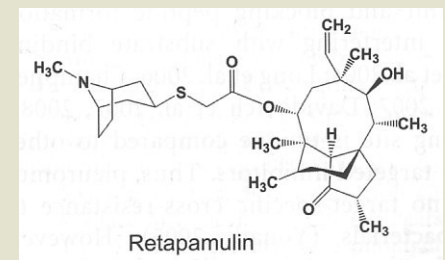
- Souhrnným názvem **fusidany** jsou označovány látky obsahující tzv. fusidanovou kostru (kyselina fusidová byla původně izolována z *Fusidium coccineum*; dnes je známo že tyto látky produkují různé anamorfní *Hypocreales*, *Eurotiales*, ale i *Mucor*). Kyselina fusidová je úzkospektré antibiotikum užívané **proti stafylokokům**, které získaly rezistenci na penicilín (inhibuje biosyntézu proteinů u bakterií díky interferenci s elongačním faktorem G; nepůsobí na eukaryota, která mají více elongačních faktorů), ale bylo popsáno i její působení na virus HIV.



- Nejvýznamnější z terpenů (viz níže) je diterpen **pleuromutilin** z makromycetů *Omphalina mutila* a *Clitopilus passeckerianus* (ztotožněný s drosofilinem B z *Parasola* = *Psarhyrella conopilus*) a jeho deriváty; tyto látky též brzdí syntézu proteinů u G+ bakterií (přičemž jsou účinné i na bakterie rezistentní na jiná antibiotika), ale největší význam má jejich působení na **mykoplazmy**.



Semisyntetické analogy tiamulin a valnemulin jsou užívány ve veterinárním lékařství proti onemocněním prasat; v humánní medicíně se uplatňuje analog retapamulin proti *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pyogenes* (též s vysokou účinností i na jinak rezistentní kmeny, ale není účinný proti G– bakteriím nebo *Enterococcus*).



Gerhard Erkel: Non-β-lactam antibiotics.

V posledních 30 letech dramaticky vzrostl počet případů invazivních houbových infekcí v souvislosti s rozšířením AIDS. Smrtné případy mají na svědomí zejména zástupci rodů *Candida*, *Cryptococcus* nebo *Aspergillus*, ale i další oportunní houby z různých skupin, jako *Fusarium*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Malassezia* nebo některé spájivé houby. Antibiotika tradičně užívaná proti houbám mají svá negativa – amfotericin B poškozuje ledviny, flukonazol může mít nepříznivé interakce s jinými léčivými, navíc nepůsobí na *Aspergillus* a v poslední době vzrůstá počet rezistentních kmenů *Candida* spp.

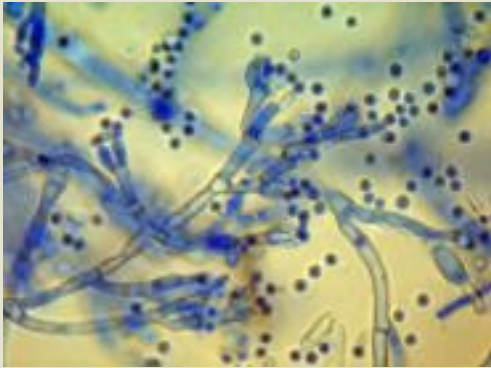
Recentně jsou **proti houbovým infekcím** používána další antibiotika:

- Jako protihoubové antibiotikum působí **cyklosporin A** (z *Tolypocladium inflatum*, anamorfy od *Elaphocordyceps subsessilis*), který potlačuje ekzémy, ale zejména je užívaný jako imunosupresivum při transplantacích orgánů (viz dále); v kombinaci s cyklofilinem zabíjí *Cryptococcus*, ale zmíněná imunosuprese představuje takové riziko, že pro léčení kryptokokózy nelze tento komplex použít. Výhodou je možnost kombinace s dalšími imunosupresivními léky – je tak možno podávat nižší dávky a tak snížit případné nežádoucí účinky (viz imunosuprese).

Tolypocladium inflatum

<http://alwaysyiting.tumblr.com/post/78050703965/tolypocladium-inflatum-source-of-cyclosporine>



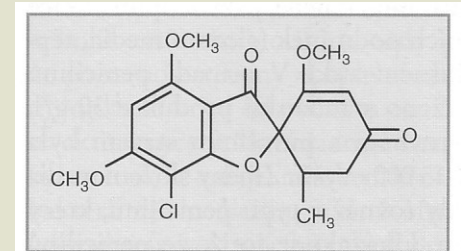


Penicillium griseofulvum

<http://www.schimmel-schimmelpilze.de/penicillium-griseofulvum.html>

• Fungistatickým antibiotikem houbového původu je též **griseofulvin** (z *Penicillium griseofulvum*, mimoto též z *Aspergillus versicolor* a *Nematospora coryli*) – působí na původce dermatomykóz (anamorfy vřeckatých hub). Griseofulvin se váže na vytvářený keratin v kůži, nehtovém lůžku nebo vlasovém váčku, kde pak u patogenní houby blokuje funkci dělicího vřeténka => zastaví dělení buněk => houba postupně odpadne, jak napadená struktura odrůstá.

Vladimír Antonín, Ivan Jablonský, Václav Šašek, Zuzana Vančuríková: Houby jako lék. Ottovo nakladatelství, Praha, 2013.



Obr. 37. Molekula griseofulvinu

- Selektivně účinné jsou látky inhibující funkci chitin-syntáz a glukán-syntáz, jež tak **znemožňují biosyntézu buněčné stěny hub** (bez vedlejších účinků v tělech savců, kde není obdobná struktura):

- Echinocandiny (lipopeptidy z *Aspergillus* spp.) působí na různé vláknité houby a dokonce i cysty *Pneumocystis carinii*, ale nejsou účinné na spájkivé houby, *Fusarium* nebo kvasinkovité *Cryptococcus* a *Trichosporon*. Nevýhodou je, že přirozené echinocandiny jsou podávány pouze intravenózně, rozkládají se v játrech a slezině a mohou mít hemolytické účinky – proto jsou dnes vyvíjeny semisyntetické deriváty používané proti různým houbám, zejména z rodů *Candida* a *Aspergillus* (i když již byly zaznamenány případy rezistence *Candida albicans* a *Aspergillus fumigatus*).

- Podobnými lipopeptidy jsou aculeaciny (*Aspergillus aculeatus*, *Coleophoma empetri*) a pneumocandiny (např. z *Zalerion arboricola*).

- Papulacandiny jsou glykolipidy úspěšně testované in vitro proti různým druhům rodu *Candida*, ale na druhou stranu nepůsobí např. na *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* ani *Candida guilliermondii*.

- Z různých hub (z nepříbuzných skupin, včetně endofytů) jsou izolovány triterpeny, účinné proti houbám z rodů *Aspergillus*, *Trichophyton* a jen některým druhům rodu *Candida*.

- Další skupinou účinných látek jsou **inhibitory syntézy sfingolipidů**, které mají klíčovou roli ve struktuře membrán a při kontrole různých procesů v eukaryotické buňce. Ačkoli základní kroky v syntéze sfingolipidů jsou shodné u hub i živočichů, následně došlo k divergenci a tvorbě strukturně odlišných typů. =>

Na biosyntetických drahách byly nalezeny tři typy enzymů jedinečné pro houbovou biosyntézu, které tak jsou vhodným cílem pro působení antibiotik:

- Inhibitory serin-palmitoyltransferázy (v endoplasmatickém retikulu): Sfingofunginy (*Aspergillus fumigatus*, *Paecilomyces variotii*) a příbuzné látky potlačují růst kvasinek rodu *Candida* a *Cryptococcus neoformans*, ale nepůsobí na vláknité houby. Širší záběr (na výše uvedené kvasinky, ale třeba i *Aspergillus fumigatus*) mají viridiofunginy z *Trichoderma viride*. K inhibitorům SPT patří i myriocin (*Myriococcum albomyces*, *Isaria sinclairii*) a příbuzné mycestericiny, které inhibují množení savčích T-lymfocytů a indukují jejich apoptózu (hrají tedy roli v imunopresi, viz dále).
- Inhibitory ceramid-syntázy (v mitochondriích) jsou hlavně fumonisiny z *Fusarium verticillioides* (známé jako silné mykotoxiny; navíc účinky na ceramid-syntázu fungují hlavně in vitro, v živých buňkách je účinnost slabá); větší naději dává australifungin ze *Sporormiella australis* (*Pleosporales*), látka s širokým záběrem proti houbám rodů *Candida*, *Cryptococcus* a *Aspergillus*.
- Jedinečným enzymem v syntetických drahách hub je inositol-fosforylceramid-syntáza; jeho inhibitory jsou významné zejména k potlačení patogenity *Cryptococcus neoformans*. Patří mezi ně aureobasidiny (z *Aureobasidium pullulans*), galbonolidy a jejich analogy (z *Micromonospora* spp.) a khafrefungin (z neznámého sterilního endofytu), které působí hlavně proti různým kvasinkovitým organismům (*Cryptococcus*, *Candida*, *Saccharomyces*); recentně vyvíjené pleosporiny (z *Phoma* sp.) navíc účinně potlačují i *Aspergillus fumigatus* (účinek předchozích na *Aspergillus* je mizivý).

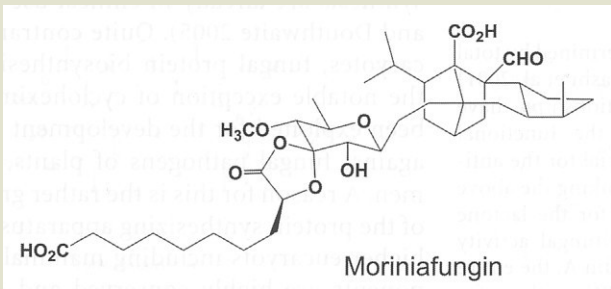
Na okraj: Funkční homolog houbového genu pro IPC-syntázu je u prvoků rodů *Trypanosoma*, *Leishmania* nebo *Toxoplasma* – pokud se podaří vyvinout účinné látky, mohou být použity k likvidaci těchto patogenů bez poškození buněk hostitele.

- **Inhibice syntézy proteinů** je u hub problém, aby zároveň nedocházelo k poškození lidských buněk (zatímco biosyntézu proteinů bakterií ovlivňují chloramfenikol nebo tetracykliny, tak v rámci eukaryot je proteosyntéza dost podobná).

Specifické látky lze získat z hub třídy *Sordariomycetes* – sordarin, neosordarin, zofimarin, xylarin ale působí jen na *Cryptococcus* a některé druhy rodu *Candida*, širší záběr na candidy má moriniafungin. Na druhou stranu ruku v ruce s omezeným záběrem může jít výhoda specifického působení na konkrétní houby – v současnosti jsou testovány semi-syntetické deriváty sordarinu (sordaricin) proti kandidózám, kokcidiomykózám, histoplazmózám a pneumocystózám.

Gerhard Erkel: Non- β -lactam antibiotics.

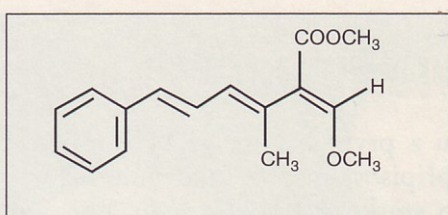
In: Martin Hofrichter (ed.), *The Mycota X. Industrial applications* (2nd ed., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010), pp. 123–149.



- **Calcineurin** je látka, která hraje významnou roli v imunitním systému jako aktivátor T-lymfocytů, ale má i významnou úlohu ve virulenci některých patogenních hub a jejich rezistenci k antibiotikům. Jeho působení je inhibováno cyklosporinem A nebo FK 506 – při aplikaci těchto látek mohou být *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* nebo *Trichophyton mentagrophytes* (původce dermatomykóz) náchylné k dostupným protihoubovým antibiotikům. Vážnou nevýhodou je imunosupresivní působení uvedených látek (viz dále); lepší účinky pro klinickou praxi vykazují jejich syntetické analogy.

- Českým objevem (Musílek, Semerdžieva a kol.) na léčení dermatomykóz je **mucidin** (antibiotikum z *Oudemansiella mucida*), přesněji preparát mucidermin aplikovaný jako masť nebo sprej na kůži.

Vladimír Antonín, Ivan Jablonský, Václav Šašek, Zuzana Vančurčíková: Houby jako lék. Ottovo nakladatelství, Praha, 2013.



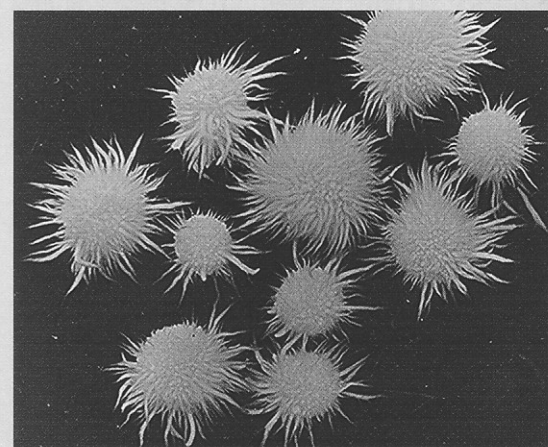
Obr. 46. Struktura molekuly mucidinu



Obr. 47. Poslední dochované vzorky mucidinu – Mucidermin spray a Mucidermin masť



Oudemansiella mucida



Obr. 45. Při submerzní kultivaci vytváří kultura slizečky porcelánové (stejně jako i jiné kultury bazidiomycetů) kulaté útvary (velikosti brášků), často ježaté. (Fotografováno pod binokulární lupou.)

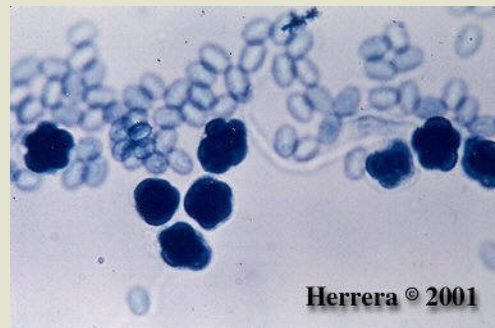
Později byla tato látka izolována v Německu jako strobilurin A (ze *Strobilurus tenacellus*); další strobiluriny a oudemansiny (tyto látky **inhibují funkci mitochondrií**) jsou dnes produkovány nejen farmaceutickým průmyslem, ale především jako fungicidy pro zemědělství (viz „*Biologický boj*“ proti houbovým „škůdcům“).

Z makroskopických hub byly izolovány i další látky, působící antibioticky proti bakteriím i houbám:

- polyacetylenová antibiotika (diatretin z *Clitocybe diatreta*, biformin z *Trichaptum biforme*, agrocybin z *Agrocybe dura*, drosofilin C a nemotin z *Perenniporia tenuis*, odissin z *Poria* sp.) – prakticky však nejsou využitelná, neb se jedná o labilní látky s toxickými účinky;
- **terpeny**: sesquiterpeny (illudiny M a S z druhů rodu *Omphalotus*, kyselina marasmiová z *Strobilurus stephanocystis*, coriolin z *Coriolus consors*, lactarioviolin z *Lactarius deliciosus*), diterpeny (pleuromutilin viz výše, striatiny z *Cyathus* spp.) i triterpeny (polyporenové kyseliny z *Piptoporus betulinus* a *Ischnoderma benzoinum* působí proti mykobakteriím); z různých terpenů jsou dnes připraveny semisyntetické deriváty;
- **aromatické látky** (kalvatová kyselina z *Calvatia* spp., pleurotin z *Hohenbuehelia grisea*, teleforová kyselina z hub čeledi *Thelephoraceae*; mimoto sparassol ze *Sparassis crispa*, popsány již 1923-4, je účinný proti dřevomorce);
- další antibiotika lze získat z pečárek (žampionů): campestrin z plané *Agaricus campestris*, agaricin z pěstované *A. bisporus*.

Obecnou nevýhodou antibiotik z makromycetů (ve srovnání s mikromycety a aktinomycety), díky které moc nejsou průmyslově vyráběna, je (vedle výše uvedené nízké stability, slabší antibiotické aktivity a toxicity některých z nich) vyšší technologická náročnost kultivace makroskopických hub.

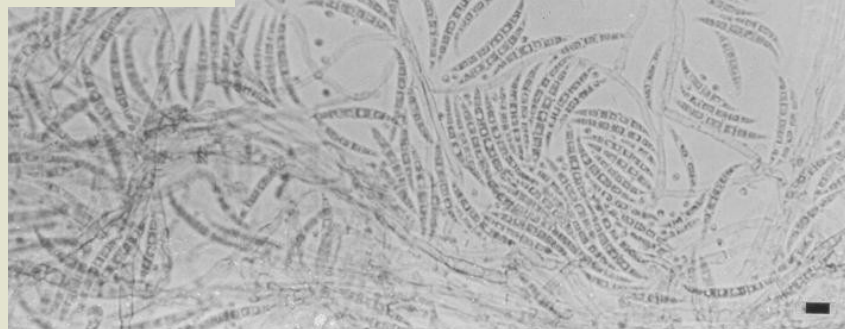
Proti prvokům působí vermiculin (z *Penicillium vermiculatum*) a bikaverin (z *Gibberella fujikuroi*, resp. anamorfy *Fusarium oxysporum*).



Penicillium vermiculatum

Fusarium oxysporum

<http://www.brown.edu/Research/Primate/LPN39-4-4.jpg>



Z hub byly izolovány též látky s **antivirovými účinky**:

- nukleosidy z *Ophiocordyceps sinensis* brání množení virů (inhibují reverzní transkriptázu);
- gliotoxin (z druhů r. *Aspergillus*, *Penicillium*, *Trichoderma*) a chaetomin (z *Chaetomium cochliodes*) inhibují namnožení RNA virů (chřipkové viry, polioviry);
- funikulosin (z *Talaromyces funiculosus*) inhibuje DNA i RNA viry;
- triterpenoidy z *Ganoderma lucidum* potlačují vývoj virů způsobujících chřipku nebo mononukleózu (mimoto mají extrakty z plodnic i antibakteriální účinky na stafylokoky a streptokoky).

CYTOSTATIKA

Dalšími významnými látkami izolovanými z hub jsou látky zastavující nádorové bujení, které byly objeveny u mikromycetů i makromycetů (ale jen zhruba 1/8 známých cytostatik pochází z hub, skoro stejně z bakterií a 3/4 z aktinomycet). Obvykle nejsou užívány přímo jako léky, ale jako **doplňky stravy** (nutraceutika = součásti stravy, nutriceutika = výtažky s léčivými účinky).

Účinky některých hub jsou již u nás dlouhodobě známé:

- Na obou stranách Šumavy je historicky známé příkládání plátků *Boletus edulis* na kožní nádory – extrakty z hřibů skutečně zpomalují růst nádorů, ale nelze je průmyslově pěstovat (v čisté kultuře pomalu rostou a navíc při umělé kultivaci netvoří cytostaticky aktivní polypeptid).

Calvatia (Langermannia) gigantea

Foto Andres Alandi,

<http://www.agraria.org/funghi/langermanniagigantea.htm>



- **Calvacin** (*Calvatia gigantea* a příbuzné druhy) je cytostatikum i antibiotikum; vatovec je používán již dávno v lidovém léčitelství, ale i jeho nevýhodou je obtížná kultivace (i když byla vypracována metodika hloubkové kultury, využitelná od laboratorních fermentorů po 600litrové tanky) a zejména riziko silných alergických reakcí.

Čága je anamorfa ***Inonotus obliquus*** tvořící „nádory“ na břízách (dlouho známá v Rusku, Pobaltí a Polsku, na Sibiři dodnes užívaná jako univerzální lék). Extrakty z čágy jsou užívány při rakovině prsu, žaludku, jater nebo dělohy; potlačení růstu nádorů je účinné v počáteční fázi rakoviny, v pozdějším stadiu zlepšuje tělesný i psychický stav, i když nádory již nezničí. Působí jako podpůrný prostředek při nemocech lymfatického systému nebo kůže (ekzémy, lupénka) a je užívána též k léčbě otoků, hnisavých ran a chorob trávicího ústrojí (žaludečních vředů, chronických gastritid).

Inonotus obliquus, anamorfa

Rezavec obsahuje řadu biologicky aktivních látek – fenoly, triterpeny, organické kyseliny, β -D-glukany. Cytostaticky účinnou látkou je hlavně kyselina čágová (název pro komplex huminových kyselin) spolu s triterpeny (inotodiol, obliquol a betulin). Betulin zřejmě vzniká v interakci rezavce s dřevem (kolonizace myceliem, tvorba „nádoru“), protože se vyskytuje i ve dřevě (dokonce i v plodnicích jiných hub rostoucích na témže stromě), ale netvoří se v čisté kultuře.

V posledních letech jsou intenzivně analyzovány látky, jež lze získat buď přímo z čágy nebo ze submerzní kultury *Inonotus obliquus* – byl popsán mechanismus působení na rakovinné buňky (selektivní apoptóza; příčinou smrti buněk je štěpení proteinů, fragmentace látek v jádrech, napadení mitochondrií) a prokázány i další účinky protizánětlivé, analgetické, imunostimulační a zejména snížení oxidativního stresu (vlivem volných radikálů), jenž může vést k poškození buněk i celých orgánů. (Negativní působení volných radikálů eliminuje melanin, jako antioxidant působí též germanium.)



Jako oficiální léčiva jsou v současnosti aplikovány β -glukany:

- **Lentinan** (*Lentinula edodes*) je obsažen v LEM (Lentinula edodes mycelium, produkované v práškové formě) a zvyšuje aktivitu cytotoxických T-lymfocytů a makrofágů (aktivuje imunitní systém => následně může být člověk více odolný proti různým druhům nádorů); při injekční aplikaci vyvolá rozklad buněk nádoru.
- **Schizophyllan** (*Schizophyllum commune*) má podobné složení a aktivitu jako lentinan, pomáhá obnovovat imunitu organismu po radioterapii.
- **Krestin** (polysacharid-proteinový komplex z *Trametes versicolor*, též známý jako PSK = polysacharid Kureha podle firmy, která jej izolovala) je povolen v Číně a Japonsku, nikoli v Evropě (zdejší legislativa povoluje pouze léky s jasně definovanou účinnou látkou, ne komplexní sloučeniny). Kromě cytostatické aktivity (rakovina tlustého střeva, žaludku, jícnu, prsu a plic; potlačuje novotvorbu cév, které zásobují nádory, a brzdí i tvorbu metastáz) má antioxidační vlastnosti, které snižují následky chemoterapie a radioterapie (ale při léčbě se vyplatí kombinace, samotný krestin není zcela účinný).



Foto Dendrofil; <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Klanosl%C3%ADstka09115.JPG>



Protirakovinné účinky mají látky z dalších hub:

- ***Agaricus bisporus*** produkuje látku blokující enzym aromatázu (syntetizuje estrogeny) => brzdí rozvoj rakoviny prsu a prostaty.

- **Flammulin** (***Flammulina velutipes***, viz foto) je využíván k léčbě nádorů trávicího traktu, posiluje též játra a slinivku.

- ***Ganoderma lucidum*** (viz též dále) obsahuje asi 50 karcinostatických polysacharidů (hlavně glukany v kombinaci s germaniem, viz dále); spíše než přímé ničení nádorů zvyšují imunitní reakci organismu (aktivace makrofágů k produkci interleukinů a TNF- α – tumor nekrotizujícího faktoru) a eliminují úbytek bílých krvinek (negativní vedlejší účinek chemoterapie).



- Široké spektrum glukánů (širší než jiné léčivé houby) obsahuje ***Grifola frondosa*** – jeho β -glukany inhibují růst tumorů a metastáz (aktivace imunity, zvýšená aktivita T-lymfocytů => ničení rakovinných buněk putujících tělem v krvi), přičemž účinně působí na rakovinu plic, prsu, tlustého střeva, žaludku, jater, prostaty a mozku (v kombinaci s chemoterapií též potlačují její vedlejší účinky).

- Ergon (ergosterolový derivát z *Polyporus umbellatus*) má účinnost na nádory tlustého střeva a žaludku, PPS z téže houby (*Polyporus polysacharid*) pomáhá při léčbě rakoviny žaludku a plic; extrakty z oříše pomáhají při podpůrné léčbě nádorových onemocnění, která se šíří lymfatickým systémem (rakovina prsu, dělohy, prostaty), a nádorů močového měchýře.
- Triterpenoidy z *Wolfiporia cocos* (= *W. extensa*) inhibují růst nádorů plic, vaječníků, konečníku a kůže (mají též protizánětlivé a imunostimulační účinky – aktivují makrofágy a lymfocyty), látky z této houby pomáhají i při léčbě leukemie a rakoviny žaludku.

Rozlomené sklerocium *Wolfiporia cocos*.

Foto Martin Huss,

http://clt.astate.edu/mhuss/intro_to_the_fungi1.htm



Vlevo *Piptoporus betulinus* (viz další stranu).

Foto Richard Nadon,

http://www.mushroomexpert.com/piptoporus_betulinus.html



Richard Nadon

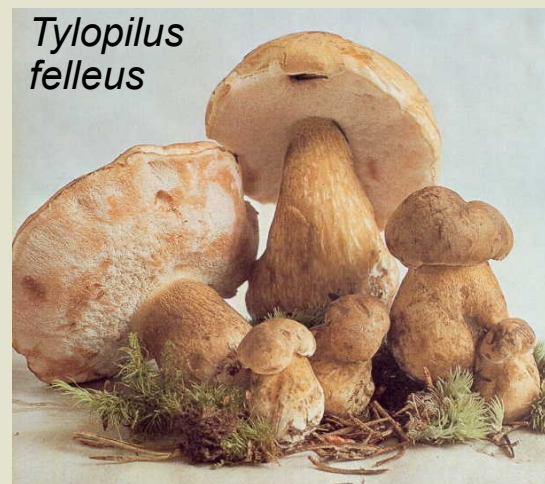
Dále cytostaticky působí polysacharidy z *Ganoderma applanatum*, pleuran a další látky (glykoproteiny, bílkoviny i nukleové kyseliny) z *Pleurotus ostreatus* (více u jedlých hub), coriolin (*Irpex consors*), betulin (z březové kůry i plodnic *Piptoporus betulinus*), feligriny (triterpenoidy z *Phellinus linteus*), manallin (*Amanita phalloides*), illudin (*Omphalotus olearius*), látky z *Tylopilus felleus*, cytostatika z dalších pěstovaných hub (*Pholiota nameko*, *Tricholoma matsutake*, *Tremella fuciformis*, *Coprinus comatus*).

Mnohé látky ale obvykle nesplňují podmínky pro zavedení do farmaceutické výroby – nepůsobit toxicky na buňky živočichů (nebularin z *Clitocybe nebularis*, ač selektivně napadá především rakovinné buňky) a nepůsobit alergické reakce (to je při dlouhodobé aplikaci i případ kalvacinu), případně se jejich získávání nevyplatí.

Z vřeckatých hub byly izolovány kyselina mykofenolová (viz dále) a hadacidin (z druhů rodu *Penicillium*), sterigmatocystiny (*Aspergillus versicolor*), fumigatin (*Aspergillus fumigatus*) nebo auguidin (*Fusarium*); cytostatické účinky má i glykoproteinový komplex z kvasinek rodu *Candida*. Kordycepin z *Ophiocordyceps sinensis* posiluje organismus po chemo- a radioterapii.



Ganoderma applanatum



Tylopilus felleus

<http://home.powertech.no/claude/sopper/galle.jpg>

IMUNOMODULÁTOŘY

Mnohé houby obsahují glukany působící jako modifikátory biologické reakce (BRM), které pomáhají adaptaci organismu na stresové faktory v prostředí.

Mezi BRM patří cytokiny (zprostředkují

Table 8.1. Immunomodulator polysaccharides from mushrooms

Mushroom species	Polysaccharide source	Active component	References
<i>Coriolus versicolor</i>	Mycelium, Culture broth	Polysaccharopeptide	Cui and Chisti 2003
<i>Cordyceps sinensis</i>	Fruiting body, Mycelium, Culture broth	Glucan, heteroglycan, Cordyglucan	Yalin et al. 2005 Russell and Paterson 2008
<i>Flammulina velutipes</i>	Fruiting body, Mycelium	Glucan-protein complex, glycoprotein	Leung et al. 1997
<i>Ganoderma lucidum</i>	Fruit body, Culture broth	Heteroglycan, mannoglucan, glycopeptide	Miyazaki and Nishijima 1981 Gao and Zhou 2003
<i>Grifola frondosa</i>	Fruiting body, Culture broth	Proteoglycan, glucan, heteroglycan, galactomannan, grifolan	Cun et al. 1994 Yang et al. 2007
<i>Hericum erinaceus</i>	Fruiting body, Mycelium	Heteroglycan, Heteroglycan-peptide	Mizuno 1992
<i>Inonotus obliquus</i>	Fruiting body, Mycelium	Glucan	Kim et al. 2005b
<i>Lentinus edodes</i>	Fruiting body, Culture broth	Mannoglucan, glucan, Lentinan, polysaccharide protein complex	Chihara et al. 1970b Hobbs 2000
<i>Peziza veruculosa</i>	Fruiting body	Glucan, Proteoglycan	Mimura et al. 1985
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Fruit body, Mycelium, Culture broth	Heteroglactan, Proteoglycan	Sarangi et al. 2006
<i>Polyporus umbellatus</i>	Mycelium	Glucan	Yang et al. 2004
<i>Polystictus versicolor</i>	Fruiting body, Mycelium, Culture broth	Heteroglycan, glycopeptides, krestin (PSK)	Cui and Chisti 2003
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	Sclerotium	Glucan, scleroglucan (SSG)	Palleschi et al. 2005 Survase et al. 2007
<i>Tremella aurantialba</i>	Fruiting body	Heteroglycan	Liu et al. 2003
<i>Tricholoma lobayense</i>	Culture broth	Polysaccharide- protein complex	Liu et al. 1996

komunikaci mezi buňkami imunitního systému) a imunomodulátory – tyto látky aktivují imunitní systém proti infekcím (urychlení tvorby lymfocytů, protizánětlivé účinky) nebo rakovinnému bujení, ale mohou též působit na symptomy autoimunitních onemocnění nebo alergické reakce (pomáhají vyrovnat rovnováhu mezi lymfocyty Th-1 a Th-2).

Imunostimulační účinky látek z různých hub jsou známé z tradiční asijské medicíny, v posledních desetiletích však získávají značnou popularitu i v Evropě a Americe.

Různé houby obsahují **lektiny** – látky bílkovinné povahy schopné specificky vázat cukry (izolované z *Aspergillus oryzae*, *Aleuria aurantia*, *Peziza arvernensis*, *Agaricus bisporus*, *Marasmius oreades*, *Psathyrella velutina*, *Volvariella volvacea*, *Tricholoma mongolicum*, *Pleurotus ostreatus*, *Boletus satanas*, *Polyporus squamosus*, *Grifola frondosa*) s antiproliferativními (brání pomnožení buněk v tkáni) a antitumorovými účinky.

Stopkovýtrusné houby (zejména *Polyporaceae* a *Ganodermataceae*, typicky *Ganoderma lucidum*) produkují **terpenoidy** s imunostimulačními a cytotoxickými účinky (antitumorová aktivita) – kyselinu ganoderovou (těch je dnes známo 130 typů) a další příbuzné látky lze extrahovat z plodnic organickými rozpouštědly (v myceliu se prakticky nevyskytují).

Recentně jsou studovány možnosti využití imunomodulačních účinků **proteinů** z *Ganoderma lucidum*, *G. tsugae*, *Wolfiporia cocos*, *Flammulina velutipes* nebo *Volvariella volvacea*.

Zásadní význam jako imunostimulátory mají polysacharidy, které nebývají toxické a ve srovnání s jinými látkami mají zanedbatelné vedlejší účinky.

Výsadní pozici mají **β-glukany**, které aktivují makrofágy k fagocytóze, zachycují volné radikály a působí jako antioxidanty (chrání tak tělo proti degenerativním změnám – degenerace očního pozadí, neurodegenerativní onemocnění), snižují hladinu cholesterolu a cukru v krvi a při společném užití zvyšují efekt antibiotik (*další účinky viz u cytostatik*).

Účinné glukany lze nalézt v kvasinkách i vláknitých houbách (ale třeba též v hnědých řasách, např. laminaran); lze je izolovat z buněčných stěn v plodnicích makromycetů i myceliu v kultuře, do určité míry i z filtrátů kultur.

Oficiálně mají statut **doplňků stravy** (potravinové doplňky = nutraceuticals, ne oficiální léky); důvodem jsou vysoké náklady na proces ověřování léku v kombinaci s nemožností vždy prokázat přesně definované chemické vlastnosti předmětné látky (častěji se prodává prášek z plodnic, přičemž v buněčných stěnách hub mohou být různé glukany v různém poměru – to se navíc projeví i při izolaci čistých glukanů).

Z látek posilujících imunitu lidského organismu můžeme zmínit:

- **β -1,3-D-glukan (*Pleurotus ostreatus*)**, testovány jsou i účinky hlívočných glukánů na nositele viru HIV; glukany jsou v plodnicích hlív obsaženy více ve třeních než v kloboucích;

- **lentinan (*Lentinula edodes*)** – další glukan, který podněcuje k aktivitě T-lymfocyty a další prvky imunitního systému, může příznivě působit při napadení některými viry, bakteriemi nebo houbami (takže něco na tom je, že tato houba "prodlužuje život" – je používán k léčbě chronické žloutenky, proti *Mycobacterium tuberculosis* nebo viru HIV); v Japonsku byl lentinan masově využíván po radioaktivním ozáření z atomových výbuchů (glukany urychlují zotavení organismu po ozáření);

- k nejsilnějším imunostimulátorům patří **β -D-glukan z *Agaricus subrufescens* (= *A. brasiliensis*, ABM)**; z tohoto druhu jsou známy také proteoglukany známé pod zkratkou ATOM (posilují působení imunitního systému na nádory) a má pozitivní účinky při léčbě žloutenky B a C;



- polysacharidy z *Ganoderma lucidum* a schizophyllan ze *Schizophyllum commune*, stimulující tvorbu pomocných T-lymfocytů (T-helper, buňky zvyšující účinnost makrofágů);
- krestin z *Trametes versicolor* funguje jako imunomodulátor (v užším významu látka, která udržuje imunitní systém v rovnováze, ne jen posiluje), díky čemuž může být použit i k eliminaci autoimunitních chorob (revmatická artritida, lupénka); mimo humánní medicíny se mycelium outkovky přidává do krmiva koní a jiných domácích zvířat jako podpurný prostředek proti únavě a při virových onemocněních;
- polypeptidy a polysacharidy z *Hericium erinaceus* (eliminují negativní účinky chemoterapie při rakovině žaludku, jícnu nebo kůže);

Phellinus linteus

<http://www.thehealingknowledge.com/foods/phellinus-linteus-cancer/>

- látky z různých druhů ohňovců (zejména *Phellinus linteus* s. l. – zřejmě jde o komplex více druhů) mají imunostimulační (aktivita makrofágů a B-lymfocytů ve slezině), antibakteriální (i proti *Staphylococcus aureus*), antioxidační i cytotoxické účinky; extrakt z *P. linteus* též podporuje růst mléčných bakterií v trávicí soustavě;



- glukomannany z *Tremella fuciformis* potlačují imunodeficienci (včetně případů AIDS), podporují krvetvorbu a stimulují buňky cévního epitelu, vyvolávají produkci inzulínu a stimulují metabolismus glukózy.

Imunostimulanty

Ophiocordyceps sinensis

jsou glukany, manany a arabinoxylany (obsahuje ale i cyklosporiny, viz níže); dále tato houba obsahuje nukleosidy (kordycepin posiluje vylučování testosteronu => zvýšení sexuální aktivity) a látky užívané k léčbě chorob jater, ledvin, srdce a plic. Stimuluje též imunitu při onemocnění AIDS nebo při chemoterapii a radioterapii a působí jako adaptogen eliminující únavu (zvyšuje aktivitu ATP v buňkách), který využívají i sportovci.

Chceš být jako Pakonen?
Tak dlabej čínskou housenicí!

Sam Pakonen
2005 Muscle Mania Champion!
June 5th 2005, Chicago, Illinois



"I have NO doubt that Crouching Tiger gave me the competitive edge that helped me take first place in the Musclemania competition. What a product!"

Sam Pakonen - Crouching Tiger User



only \$24.95
100 capsules



Cordyceps attracted the attention of the general public and the health profession in 1993 when a group of Chinese runners broke nine world records in the World Outdoor Track and Field Championships in Germany. Afterwards the coach attributed those results to the athletes regular use of a cordyceps based tonic. Because Cordyceps helps increase stamina, energy levels, and endurance, it has become one of the top selling sports supplements amongst the worlds' elite competitive athletes. It has also been revered for its amazing ability to restore libido,erectile function and virility in men.

For more info call - 1-800-641-6802



Oblast rozšíření
Ophiocordyceps sinensis
(zelené území).

Zdroj: Ivan Jablonský: Léčivé houby, jejich použití a pěstování (přednáška Brno 2009).

Naše *Cordyceps militaris* obsahuje látky účinné při léčbě AIDS, tuberkulózy, boreliózy, leukémie, stimuluje tvorbu erytrocytů (tento druh lze i snáze pěstovat na obilovinách obohacených práškem z kukel bource, zatímco housenice čínská při umělém pěstování jen zřídka tvoří stromata).

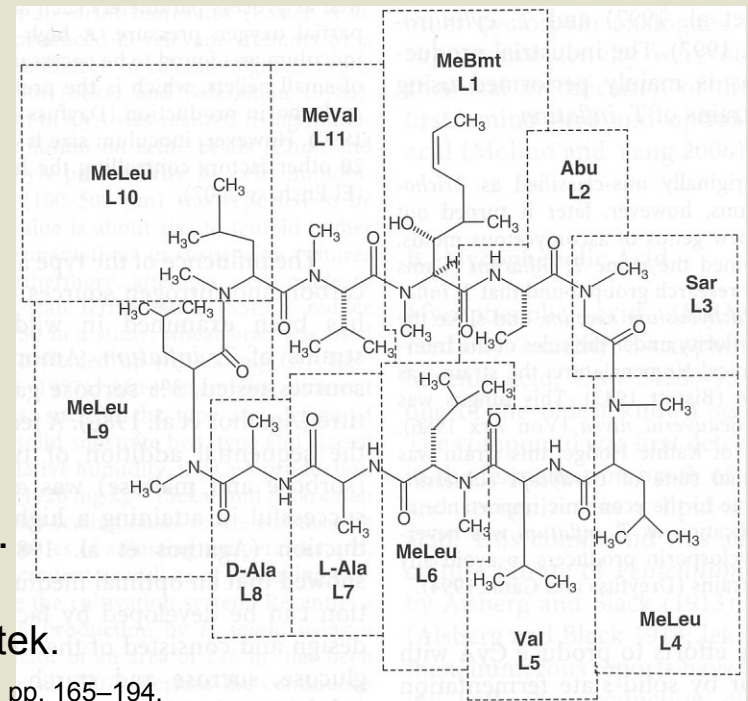
Jak vidno, leckteré druhy obsahují kombinaci látek, které mohou mít různé účinky – imunostimulační, cytostatické, antibiotické, ...

Vyšší účinnost než přirozené β -glukany mohou mít jejich uměle (resp. semisynteticky) připravené deriváty (karboxymetylované, hydroxylované aj.).

Houby, ze kterých jsou získávány účinné látky, patří mezi lignikolní nebo detritokolní saprotrofy (vyjma housenic) – historicky byly pěstovány zejména dřevní druhy na špalcích, v moderní době se prosazuje solid-state fermentace; základem je inokulace substrátu ve sklenících, kde je možno snáze dosáhnout stabilních podmínek (a kontrolovat jejich udržení), jakož i zajistit kvalitu substrátu, sterilitu a stabilní výtěžek žádaných látek. Ještě lépe lze zajistit výtěžek a sterilitu v submerzní kultuře v bioreaktorech (po roce 2000), kde lze též přesně dávkovat potřebné živiny v závislosti na typu látek, které chceme získat (jako intra- nebo extracelulární produkty).

K **imunopresi** organismu příjemce při transplantacích orgánů (zejména jater, slinivky, ledvin a srdce) nebo kostní dřeně lze s úspěchem využít účinky látek, které potlačují funkci imunitního systému.

- Nejznámější jsou **cyklosporiny**, kterých je dnes známo přes třicet; zejména cyklosporin A je účinný proti T-lymfocytům. Přirozeně cyklosporiny produkují *Tolypocladium inflatum*, *T. cylindrosporum*, *Cylindrocarpon lucidum*, *Fusarium solani*, *Neocosmospora vasinfecta* a *Gliomystix luzulae* (vše anamorfy *Hypocreales*; cyklosporin byl zjištěn též ve stromatech rodu *Cordyceps*); průmyslově je získáván cyklosporin A ze submerzní kultury *Tolypocladium inflatum* v bioreaktorech (zkouší se i solid-state fermentace *T. inflatum* nebo *Fusarium solani* na pšeničných otrubách, což může být levnější, ale zatím je problém s udržením optimálních podmínek /teplota, vlhkost, pH, kyslík/). Cyklosporin A má bohužel i negativní vedlejší účinky (zejména poškození ledvin), proto jsou dnes zkoušeny jeho analogy se srovnatelným imunopresivním účinkem a nižší nefrotoxicitou (především cyklosporin G).

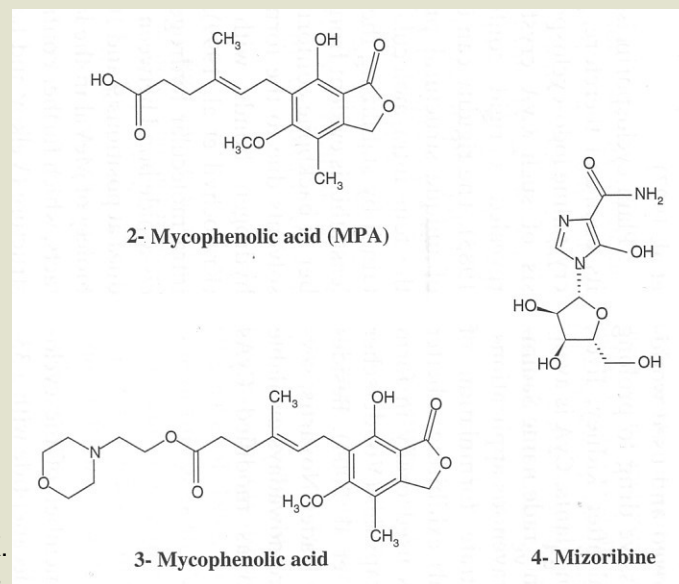


Struktura cyklosporinu A z 11 aminokyselinových jednotek.

- **Mykofenolová kyselina** (MPA, známá již přes sto let z *Penicillium glaucum* a *P. stoloniferum*) působí antibioticky (proti houbám, prvokům, bakteriím i virům, ale dost jich už vyvinulo rezistenci), potlačuje vývin nádorů a rozvoj zánětů, ale dnes má největší význam právě imunosupresivní působení MPA a jejích derivátů (CAM) k potlačení autoimunitních onemocnění (psoriáza = lupénka, uveoretinitida) s menšími vedlejšími účinky než mají cyklosporiny. Tuto kyselinu lze získávat ze submerzní kultury i solid-state fermentací (různé kmeny tvoří mycelium nebo pelety též v závislosti na složení substrátu a podmínkách prostředí); nejvyšší produktivitu mají *Penicillium brevicompactum* a *P. stoloniferum*.

Hesham El-Enshasy: Immunomodulators. In: Martin Hofrichter (ed.), *The Mycota X. Industrial applications* (2nd ed., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010), pp. 165–194.

- V současnosti je upřena pozornost na dost selektivně působící **mizoribin** (též bredinin) z *Eupenicillium brefeldianum* a *E. javanicum* – potlačuje autoimunitní onemocnění ledvin a revmatoidní artritidu, přičemž má malé vedlejší účinky na jiné orgány a zdravé buňky.



Výše uvedené tři typy látek jsou klinicky schválené; další látky jsou předmětem studií a klinických testů:

- gliotoxin (*Gliocladium fimbriatum* /*Hypocreales*/, *Aspergillus fumigatus* aj. *Eurotiales*) tlumí buněčnou aktivitu (až k apoptóze) a inhibuje množení některých typů buněk, zapojených v imunitním systému;
- ovaliciny (*Pseudeurotium ovalis*, *Metarhizium*, *Sporothrix*) a fumagilliny (*Penicillium jensenii* aj.) kromě imunoprese působí i antiangiogenicky – potlačují tvorbu cév, což má význam při růstu nádorů (nádor není zásobován živinami => větší šance na vyléčení);
- myriocin (*Melanocarpus* = *Myriococcum albomyces* /*Sordariales*/, *Isaria sinclairii* /*Hypocreales*/) působí na T-lymfocyty silněji než cyklosporin A, ale při aplikaci u člověka působí toxicky na trávicí soustavu; jeho chemickou modifikací lze získat nejedovatý fingolimod, který může indukovat apoptózu lymfocytů (zatím jde jen o hypotézu);
- tvorbu lymfocytů ve slezině tlumí kobiiny (*Gelasinospora kobei* /*Sordariales*/; čisté kobiiny jsou neúčinnější imunopresory) a terpeniny (*Aspergillus candidus*; potlačují tvorbu imunoglobulinu E bez negativních vedlejších účinků);
- množení lymfocytů též tlumí trichopolyny (*Trichoderma polysporum*), mycetericiny (z vláknitých *Mycelia sterilia*) a flaviduloly (z *Lactarius flavidulus*, imunopresivně působící látky lze získat i ze stopkovýtrusných hub);
- nadějně se jeví ještě silné imunopresní působení colutellinu A (*Colletotrichum dematium*) nebo FR901483 (*Cladobotryum* sp. /*Hypocreales*/) při testech in vitro.

NÁMELOVÉ ALKALOIDY

jsou využívány v různých oblastech medicíny – endokrinologii, gynekologii, neurologii, psychiatrii. Působení na organismus je založeno na jejich afinitě k receptorům přenašečů nervových vzruchů, jako jsou serotonin, dopamin, adrenalin a noradrenalin. Různé typy alkaloidů mohou působit jako agonisté nebo antagonisté těchto neurotransmiterů. Ergothamin má zklidňující účinky na sympatické nervstvo – je proto používán proti migréně, bolestem hlavy a při poruchách neurovegetativní soustavy.

Prášek nebo odvar z námele (malé množství, 2–3 sklerocia) je používán v ženském lékařství, k prohloubení stahů dělohy před porodem (dříve byl tento účinek využíván též k vyvolání potratu) a zastavení krvácení při nebo po porodu – tyto účinky mají zejména léky na bázi ergometrinu, v menší míře ergothaminu. V Americe byla ke stejným účelům (vyvolání porodních stahů) používána sněť kukuřičná, obsahující alkaloid ustilagin (s podobnými, jen slabšími účinky).

Uvedené působení námellových alkaloidů znali již staří Asyřané, Peršané i Číňané, v Evropě je prášek (uchovávaný pod názvem *Secale cornutum*) v porodnictví používán od poloviny 18. století.

Milníky v historii přípravy námellových alkaloidů představují izolace prvního z nich (ergotinin, 1875) a později i klinicky využitelného ergothaminu (1918); průmyslově jsou vyráběny zhruba od poloviny 20. století.

V dnešní době je námel pěstován na uměle **infikovaných žitných klasech** a jsou používány vyšlechtěné kmeny ***Claviceps purpurea*** a ***C. paspali***, v menší míře *C. fusiformis* (druhé dva druhy obsahují zejména klaviny a amidy kyseliny lysergové, tedy ergotoxiny a ergothaminy, zatímco *C. purpurea* v hojně míře i peptidové deriváty). Využití planého námele je limitováno obsahem látek, které jsou pro lidský organismus toxické nebo mohou mít různé vedlejší účinky; kolem pěstebních ploch nesmí být rostliny (trávy), z nichž by mohl být přenesen planý námel a kontaminovat pěstovanou kulturu.

Kultivací houby na tekuté živné půdě (submerzně v bioreaktoru nebo povrchově v kultivačních vacích) naroste mycelium s množstvím konidií => usušení a rozemletí => očkovací stroj jehlami infikuje vyvíjející se obilky => asi po 4 týdnech sklizeň narostlých sklerocií. Alkaloidy jsou následně **chemicky izolovány ze sklerocií** (extrakce, zahuštění, krystalizace) – pěstuje se ergotoxinový námel a ergotoxiny jsou pak převáděny na ergothaminy (nižší náklady na tento způsob výroby).

Produkce touto cestou je pořád nejlevnější, ale na druhou stranu s nepředvídatelnými vlivy počasí. Recentně jsou rozvíjeny technologie saprotrofní **kultivace v bioreaktoru**; i v tomto případě jde o kmeny výše uvedených druhů coby producentů alkaloidů nebo jejich prekurzorů. Náročnost procesu spočívá v tom, že je třeba v médiu navodit podmínky, odpovídající fyziologickému stavu rostliny napadené parazitem (zastoupení živin, zvýšení osmotického tlaku média, vyšší koncentrace CO₂).

Další alternativou k submerzním kultivacím je získávání alkaloidů z imobilizovaného mycelia *Claviceps* v alginátu.

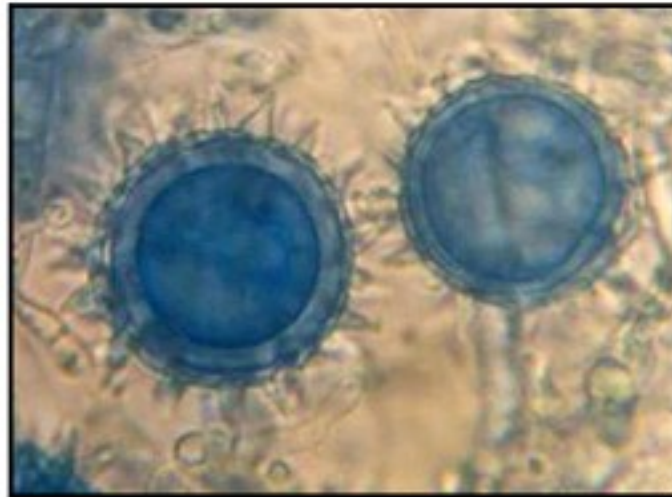
S ohledem na možné vedlejší účinky jsou recentně užívány i jiné látky, lze-li jimi alkaloidy nahradit: triptany (též jde o indolové deriváty) pro léčbu migrény, oxytocin v porodnictví.

Hydrolýzou ergothaminu lze získat **kyselinu lysergovou** => zdroj pro výrobu dimethylamidu LSD – halucinogenu, používaného k léčbě některých duševních poruch, migrény nebo Parkinsonovy nemoci (v 60. letech šlo o oblíbenou drogu, kterou zkoušela i CIA jako "drogu pravdy" aplikovanou při výslechu zadržených špiónů – to ale moc nefungovalo, spíš šlo LSD použít jako "drogu zmatení" pro vlastní špióny, aby v případě zajetí nic podstatného nevyzradili, a uvažovalo se i o nasazení na nepřítel za účelem dezorientace a snížení bojeschopnosti :o). V současnosti se LSD vyrábí synteticky.

DALŠÍ MOŽNOSTI VYUŽITÍ HUB V LÉKAŘSTVÍ

V současné době je v prostředcích proti mykózám využíván běžný saprotrof (který může být i mykoparazitem) *Pythium oligandrum* – tento oomycet je možno aplikovat proti vláknitým houbám i kvasinkám působícím kožní mykózy; vedle humánní medicíny je *Pythium* užíváno i veterináři při léčení např. plísni kopyt.

Chytrá houba má nové uplatnění



Pythium oligandrum. Ilustrační foto

foto: [globe-bio.cz](http://www.globe-bio.cz)

Český biologický preparát s chytrou houbou má nové uplatnění. Ve stomatologickém zařízení Stonefekt v Praze ho s úspěchem vyzkoušeli při léčení zánětů sliznice ústní dutiny.

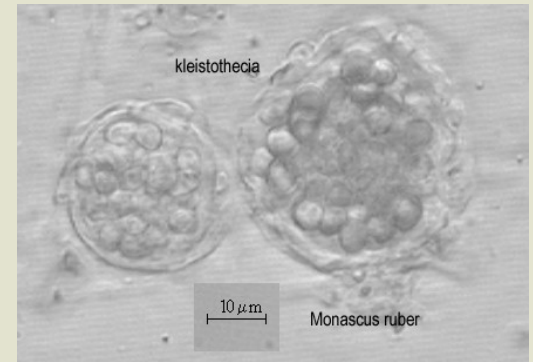
Převzato z

http://botany.natur.cuni.cz/koukol/ekologiehub/EkoHub_6.ppt

Hladinu cholesterolu snižují (inhibicí jeho syntézy) látky označované jako **statiny**:

- **lovastatin** = **monakolin K** je obsažen v *Monascus ruber* a *M. purpureus* (*Eurotiales*), užívaných v asijské kuchyni, resp. tradiční medicíně při přípravě fermentované rýže, tzv. „red yeast rice“; komerčně je vyráběn s využitím *Aspergillus terreus*, ale kromě uvedených mikromycet tuto látku obsahují i pěstované makromycety *Pleurotus ostreatus* (lovastatin je obsažen v myceliu a zárodcích plodnic, u dospělých plodnic jen v lupenech), *Agrocybe aegerita*, *Volvariella volvacea*, *Agaricus bisporus* nebo *Trametes versicolor*;
- **citrinin**, **kompaktin** a mevastatin (z *Penicillium citrinum*), mevinolin (*Aspergillus* spp.).

Další látky, snižující hladinu chlesterolu, obsahují *Lentinula edodes* (alkaloid eritadenin) a *Tremella fuciformis*.



Nahoře *Monascus ruber*,
dole *Penicillium citrinum*.



Všestranné účinky má (v Číně již dlouho užívaná a dnes v Asii na veliko pěstovaná) **lesklokorka lesklá** (reishi, *Ganoderma lucidum*). Kyseliny ganoderová a lucidenová kromě imunostimulačních účinků (viz výše) eliminují lipoproteiny a snižují krevní tlak, dále lesklokorka obsahuje látky působící cytostaticky a antibioticky (též viz výše), využití má i při

- poruchách krevního oběhu: brání srážení krve a snižuje viskozitu krve (u pacientů s hypertenzí),
- chronické bronchitidě nebo astmatu (ve srovnání s kortikoidy bez vedlejších účinků na funkci nedledvinek),

- chorobách jater (zejména hepatitida B, brzdí též cirhózu jater), dále vyšší hladině cholesterolu, revmatismu, epilepsii, lupénce, potíží s menstruací či prostatou (inhibuje produkci testosteronu).

Pozitivní efekt má i na nervovou soustavu (uklidnění, soustředění, zlepšení paměti, pomáhá při nespavosti), může působit jako adaptogen (eliminace horské nemoci) a zpomalovat stárnutí (regulace metabolismu).

Mimoto *Ganoderma lucidum* obsahuje hodně organického germania, které pomáhá zvýšit příjem kyslíku krví (až 1,5x) a má antiischemické a antiamyloidní účinky (brzdí ukládání bílkovin, jejichž hromadění může poškozovat orgány a vést např. k Alzheimerově chorobě).



Mladé plodnice
Ganoderma lucidum.

Zdroj: Ivan Jablonský: Léčivé houby, jejich použití a pěstování (přednáška Brno 2009).

Na okraj: Hodnota světové produkce lesklokorky se dnes odhaduje na 10-30 miliard dolarů (srovnej s produkcí β -laktamových antibiotik).

Další makroskopické houby využívané v současné medicíně:

- Erinaciny (z *Hericium erinaceus*) stimulují tvorbu proteinu NGF (nervový růstový faktor) => myelinizace, regenerace nervových buněk a mozkové tkáně => zpomalení průběhu neurodegenerativních chorob (Parkinson, Alzheimer).

Korálovec též napomáhá regeneraci sliznic a epitelu trávicí soustavy – nachází proto využití při zánětech žaludku a střev nebo žaludečních vředech.



Hericium erinaceus

Foto Dan Dvořák

- Plátky *Fomitopsis officinalis* (zmíněn na začátku kapitoly o léčivých látkách hub) se používají jako obklad při bolestech svalů a kostí, jeho výtrusy mají výrazně projímavé účinky (ve větším množství ale vyvolají zvracení) a ve větším množství mají silné adstringentní účinky (v ráně mohou zastavit žilní i tepenné krvácení), ale také dráždí sliznice (zejména oční a nosní).

Studovány jsou též účinky antibakteriální, cytostatické, imunostimulační a byla zjištěna aktivita extraktů proti viru černých neštovic a herpes viru (bohužel nestálá), nicméně pro vzácnost této houby není využívána ani víc testována (pokud se nezačne uměle pěstovat).

- Jako diuretikum (močopudné) jsou využívány *Polyporus tuberaster*, *Polyporus umbellatus*, *Wolfiporia cocos* (ta často v kombinaci s *P. umbellatus*; posiluje též funkci sleziny a pomáhá vylučovat vlhkost z těla při otocích a zahlenění organismu); *P. umbellatus* pomáhá také při léčbě urogenitální soustavy (inhibuje *Chlamydia trachomatis*) a jako prevence ledvinových kamenů.

(Poznámka: Vzhledem k vzácnosti oříše jsou činěny pokusy s jeho pěstováním, avšak oříš je sekundární saprotrof, který potřebuje dřevo „natrávené“ jinými houbami – používá se „vyplozený“ substrát šii-také nebo lesklokorky.)



Vlevo *Polyporus tuberaster*, vpravo *P. umbellatus*, dole jeho sklerocium.

Foto Josef Hlásek,
http://www.hlasek.com/polyporus_tuberaster_aa7802.html.

Foto Jiří Polčák a Vladimír Kunca (sklerocium),
<http://www.nahuby.sk/atlas-hub/Polyporus-umbellatus/trudnik-klobuckaty/choros-oris/ID753>



Josef Hlásek
 v.hlasek.com
 polyporus-tuberaster-aa7802





Xerula radicata



- Oudenon (z *Xerula radicata*) snižuje krevní tlak, podobně jako látky z dalších makromycet (*Auricularia auricula-judae*, *Lentinula edodes*) i alkaloidy mikroskopických hub (*Penicillium oxalicum*, *Aspergillus amstelodami*, *Dipodascus geotrichum*).
- *Coprinus comatus* má silné antidiabetické účinky – na odbourávání krevního cukru má podíl vysoký obsah vanadu (ten mohou živočichové přijímat z biomasy např. plodnic, ale ne v minerální formě), který též hraje roli při tvorbě kostí a zubů a metabolismu cholesterolu.
- Prášek z klobouků *Amanita muscaria* (Agaric, Aga) je používán jako homeopatikum při léčbě otoků, omrzlin nebo šedého zákalu.

Coprinus comatus

Foto Jana Beneschová, <http://www.sci.muni.cz/botany/mycology/coprinus-comatus.htm>



A beautiful dried Muscaria.



Nahoře *Lepista nuda*,
dole *Calocybe gambosa*.

- *Lepista nuda* a *Calocybe gambosa* též obsahují látky snižující hladinu cukru v krvi; *Lepista nuda* má kromě látek s hypoglykemickým účinkem též kyselinu nudovou (antibiotikum proti bakteriím).
- Lentin (bílkovina z *Lentinula edodes*) inhibuje množení leukemických buněk; látky obsažené v této houbě též pomáhají při léčbě impotence (snížení viskozity krve /pozor, zároveň i srážlivosti/ => odstranění poruchy erekce, je-li cévního původu; vysoký obsah zinku zvyšuje hladinu testosteronu).
- Extrakty z hlív (používá se zejména *Pleurotus ostreatus*) mají protizánětlivé účinky, snižují srážlivost krve, pomáhají při léčbě aterosklerózy (souvisí se snižováním hladiny cholesterolu, viz výše), upravují krevní tlak, obsah cukru v krvi a pomáhají uvolňovat svalové křeče.
- Tremellin (z *Tremella mesenterica*) se používá ve formě obkladů na zanícené oči.

Další možnosti využití produktů metabolismu mikroskopických „plísňí“ a kvasinek:

- sušené kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* jsou účinné při nedostatku vitamínů B-komplexu; kromě vitamínů obsahují i hodně enzymů a stopových prvků, proto jsou doporučovány pro celkové posílení organismu (například při rekonvalescenci);
- syntéza adenokortikoidních hormonů přeměnou steroidů (druhy rodů *Rhizopus*, *Fusarium*, *Curvularia*, *Aspergillus*, *Purpureocillium*);
- transformace akroninu (protirakovinná, leč toxická látka z brčálu) na aktivní, leč méně toxické deriváty (*Aspergillus*);
- náhrady enzymů při výpadku jejich přirozené tvorby v těle – lipázy, laktáza, β -galaktosidáza, urát oxidáza (různé druhy rodu *Aspergillus*, *Candida*);
- levany jako náhrada krevní plazmy (též *Aspergillus*, *Candida*);
- roquefortin A jako anestetikum a antidepresivum (*Penicillium roqueforti*);
- v posledních letech i využití mycelia jako záplaty na rány (*Mucor mucedo*, *Rhizomucor meihei*).

Na závěr zmiňme historicky prověřené účinky směsných kultur hub s bakteriemi:

Kombucha se vyrábí z oslazeného vařeného čaje přidáním kultury, ve které lze nalézt řadu druhů bakterií i hub (zejména kvasinek). Kultura se rozrůstá na hladině (7–10 dní v nádobě překryté čistou látkou), kvasí cukry z tekutiny a uvolňuje do ní své metabolity => výsledná tekutina obsahuje množství vitamínů (hlavně ze skupiny B), enzymů a dalších látek, které posilují imunitní systém a napomáhají detoxikaci organismu (včetně odbourávání alkoholu). Dále jsou kombuše připisovány preventivní účinky proti rakovině, cukrovce, zánětům, kožním nemocem, zažívacím obtížím, vysokému tlaku, odbourávání cholesterolu, ...



Příznivé účinky na organismus (úprava látkové výměny, krevního tlaku a hladiny cukru, odbourávání cholesterolu, pozitivní vliv na nervovou soustavu) má též kvašený mléčný nápoj, do kterého se přidává **“jogo”** (též **tibetský** nebo **hindúkušský hříbek**, i když receptura pochází z Kavkazu, kde tuto směsku používali k uchování mléka v kožených vacích) – je to květákovitá hmota obsahující kvasinky a bakterie mléčného kvašení. Ta se propláchně vodou, přidá do kravského mléka a nechá 24 hodin fermentovat; každý den by měla být propláchnuta, scezena přes plastový cedník (nesmí přijít do styku s kovem) a dána do čerstvého mléka (jinak hrozí, že se začne kazit); scezená mléčná tekutina je určena k vypití. Měla by se pít 20 dnů (pak 10 dnů přestávka) a spektrum pozitivních účinků je ještě širší než u kombuchy ...