

β-GLUKANY, HISTORIE A SOUČASNOST

MIROSLAV NOVÁK

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická
5, 166 28 Praha 6
novaks@vscht.cz

Došlo 16.1.07, přijato 15.5.07.

Klíčová slova: polysacharidy, β-glukan, imunomodulátory, houby, buněčná stěna, makrofágy, receptory, aktivace makrofágů

Obsah

1. Úvod
2. Historie
3. Zdroje a struktura β-glukanů
4. Mechanismus účinku
5. Nežádoucí účinky
6. Možné alternativy dalšího výzkumu
7. Závěr

1. Úvod

β-Glukan je chemické označení polymeru β-glukosy; takových polymerů, lišících se polohou glykosidové vazby je známo více (příkladem je celulóza – (1→4)-β-D-glukan). Následující údaje se budou týkat homopolymerů glukosy s lineární molekulou obsahující (1→3)-β-D-glykosidové vazby, případně s větvenou molekulou, obsahující navíc ještě postranní řetězce, vázané (1→6)-β-D-glykosidovými vazbami. Ačkoliv jde o chemicky dosti heterogenní skupinu, obvykle se tyto polysacharidy označují společným názvem β-glukany. Je třeba zdůraznit, že jde o označení celé řady podobných látek, které sice vyvolávají v makroorganismu – byť s rozdílnou intenzitou – podobné nebo téměř identické imunitní reakce, ale jsou různého původu, mohou se lišit primární, sekundární i terciární strukturou a některými dalšími vlastnostmi, především rozpustností ve vodě, v alkáliích za chladu a za tepla atd. Z toho vyplývají četné diskrepance, které lze nalézt v pracích různých autorů; tento fakt je třeba mít stále na mysli. Několik zdrojů β-glukanů je uvedeno v tabulce I.

Významnou vlastností β-glukanů a důvodem, proč jim je věnováno tolik pozornosti, jsou jejich fyziologické účinky. β-Glukany patří do skupiny fyziologicky účinných látek, které se souborně označují jako modifikátory biolo-

gické odpovědi (biological response modifiers, BRMs). Modifikátory biologické odpovědi lze podle mechanismu účinku dělit v zásadě na dvě skupiny – cytokiny, které zprostředkovávají komunikaci mezi buňkami imunitního systému a regulaci, a imunomodulátory, ovlivňující funkci imunitního systému, buď pozitivně (imunopotenciace) nebo negativně (imunoprese). Imunomodulátorů je známa celá řada a je možné je zhruba rozdělit do několika skupin^{1,2}:

1. intaktní mikroby, např. tzv. bacil Calmettův a Guérinův (BCG), a složky mikrobiálních buněk, např. endotoxin gramnegativních mikroorganismů (lipopolysacharid, LPS), muramyl-dipeptid (MDP), fungální polysacharidy, polynukleotidy, bestatin;
2. přirozené složky normálního imunitního systému, např. thymové hormony, lymfokiny, monokiny;
3. syntetické látky, např. levamisol, isoprinosin, diethyl-dithiokarbamat.

Mezi mnoha dosud známými a vyzkoušenými imunomodulátory prvé skupiny zaujímají významné místo polysacharidy izolované z různých rostlinných druhů. Takovýchto polysacharidů, vesměs fungujících imunopotenciačně, existuje velké množství³; do této skupiny náleží i β-glukany.

2. Historie

Již někdy od počátku osmnáctého století bylo známo, že některá infekční onemocnění vykazovala určitý terapeutický efekt na maligní bujení. Cílené použití takovéto terapie se datuje zhruba od poloviny devatenáctého století, kdy Busch⁴ prováděl pokusy o léčbu sarkomu infekcí erysipelu, tedy β-hemolytickými streptokoky skupiny A. Tyto léčebné postupy opakoval koncem devatenáctého století Coley⁵, který nakonec přešel od infikování pacientů kulturami bakterií k bezpečnějším extraktům z jejich kultur, konkrétně z kultury *Bacillus prodigiosus* (nyní *Serratia marcescens*); je to své doby známý Coleyův toxin (který byl později určen jako interleukin IL-12, cit.⁶). V bakteriologii bylo totiž známo již dávno, že některé složky mikroorganismů způsobují v těle vyšších organismů, především savců, prudké reakce, analogické patofyziologickým stavům při infekci intaktními mikroby. V tomto směru Coley ale nemá prvenství. Pravděpodobně první takto zkoumanou látkou byly endotoxiny (lipopolysacharidy, LPS) gramnegativních bakterií (jako jsou *Escherichia coli*, rody *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *Neisseria*, *Haemophilus* a další); o LPS byla publikována zmínka před více než 140 lety⁷. Lipopolysacharidy jsou komplexní sloučeniny, skládající se z lipidické složky (lipid A), obsahující C12 a C14 mastné kyseliny, navázané glykosidovými vazbami na jádrový polysacharid, který je spojen s výrazně imunogenním O-antigenem proměnlivého složení, tvořeným

Tabulka I
Některé β -glukany s imunomodulačním účinkem

Název	Zdroj	Charakter polymeru
Curdlan	<i>Alcaligenes faecalis</i>	lineární
Laminaran	<i>Laminaria sp.</i>	lineární
Pachyman	<i>Poria cocos</i>	větvený
Lentinan	<i>Lentinus edodes</i>	větvený
Pleuran (HA-glucan)	<i>Pleurotus ostreatus</i>	větvený
Schizophyllan	<i>Schizophyllum commune</i>	větvený
Sclerotinan (SSG)	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	větvený
Scleroglucan	<i>Sclerotium glaucanicum, S. rolfsii</i>	větvený
Grifolan	<i>Grifola frondosa</i>	větvený
T-4-N, T-5-N	<i>Dictyophora indusiata</i>	větvený
Yeast glucan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	větvený

opakujícími se oligosacharidovými jednotkami. U člověka a experimentálních zvířat LPS vyvolávají zvýšenou fagocytosu, která může mít pro hostitele protektivní efekt, ale toxické účinky (horečka, průjem, hypotenze, šok, intravaskulární koagulace, mnohočetná orgánová selhání) zcela převažují. Principem toxicity LPS je jeho lipidická část, zatímco polysacharidová složka, s převažujícím obsahem glukosy, galaktosy a mannosy⁸, je netoxická a má výrazné imunomodulační vlastnosti. Je patrné, že i samotné polysacharidy mohou fungovat jako imunomodulátory, přičemž jejich toxicita je nepatrná.

Tabulka II
Začlenění mikrobiálních polysacharidů v historii imunomodulátorů

Rok	
1865	endotoxin (LPS)
1894	erysipelové toxiny, <i>B. prodigiosus</i>
1936	mykobakteriální adjuvancia (BCG)
1941	zymosan
1943	polysacharid ze <i>S. marcescens</i>
1963	<i>Corynebacterium parvum</i>
1964	thymové hormony
1967	picibanil (OK-432)
1968	kvasničný glukán
1969	lentinan
1967	dvojvláknové polynukleotidy
1970	tuftsin
1971	levamisol
1975	MDP

Vlastní historie použití polysacharidů jako imunomodulátorů sahá do čtyřicátých let minulého století, kdy Shear se spolupracovníky⁹ popsal látku – opět z kultury *Serratia marcescens* – která způsobovala nekrozu tumorů. Později tato látka (tzv. Shearův polysacharid) byla identifikována jako směs tří polysacharidů, obsahujících hlavní řetězec z D-glukosových a D-mannosových zbytků vázaných (1→3) glykosidovými vazbami¹⁰.

Postupně byly hledány další polysacharidové imunomodulátory pocházející z různých zdrojů a tak se objevily na scéně β -glukany. Počátky výzkumu β -glukanů spadají do šedesátých a sedmdesátých let minulého století. V historii β -glukanů lze vystopovat dvě linie, vycházející z odlišných východisek, ale postupně konvergující: první probíhala především v USA a také v Evropě, druhá v Asii, především v Japonsku. Výzkum β -glukanů v euroamerickém prostředí vycházel z poznatků o imunomodulačním účinku zymosanu, což je směs polysacharidů, izolovaná ze stěn kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*. Zymosan byl připraven a zkoumán nejprve Pillemerem ve čtyřicátých letech minulého století¹¹; od té doby byl použit v řadě fyziologických a imunologických studií. Jde o potentní stimulátor především alveolárních makrofágů, který mj. indukuje uvolňování řady cytokinů, především IL-8, z lidských neutrofilů. Ačkoliv zymosan byl schopen stimulovat nespecifickou imunitní odpověď, nebylo zpočátku jasné, která složka této poněkud hrubé kompozice je za tuto stimulaci odpovědná. Při hlubším zkoumání zymosanu byl jako primární účinná složka identifikován právě β -glukan, který byl izolován a zkoumán jeho imunomodulační účinek. Pionýrské práce v tomto směru provedl Nicholas R. DiLuzio^{12,13} z Tulane University v New Orleans.

V Japonsku k β -glukanu dospěli poněkud odlišným způsobem. V asijské medicíně má velmi dlouhou tradici konzumace různých léčivých hub (shiitake, maitake, reishi ad.). Podrobným zkoumáním biologických efektů, zejména antikancerogenních účinků těchto hub byl opět jako hlavní příčina nespecifické imunomodulace zjištěn β -glukan. Po-

čátky tohoto výzkumu jsou spojeny se jménem Goro Chiha-ry z Teikyo University v Kawasaki, který izoloval β -glukan, nazvaný jím lentinan, z houby shiitake (*Lentinus* (nyní *Lentinula edodes*)¹⁴.

Všechny dostatečně purifikované polysacharidové imunomodulátory se vyznačují velmi nízkou toxicitou (např. u lentinanu je pro myš $LD_{50} > 1600 \text{ mg kg}^{-1}$, cit.¹⁵). Časové začlenění β -glukanů v historii rozličných imunomodulátorů je uvedeno v tabulce II.

Výzkum chemického složení β -glukanů má rovněž dlouhou, i když nikoliv přímočarou historii. Složení stěn různých mikrobiálních producentů β -glukanu, především kvasinek, bylo zkoumáno již v devatenáctém století. Van Wisselingh¹⁶ již v roce 1898 publikoval názor, že v buněčné stěně hub může převažovat buď chitin nebo celulosa.

Na příkladu β -glukanu ze stěn *Saccharomyces cerevisiae* je možné ilustrovat, jak obtížné bylo v první polovině minulého století exaktní stanovení chemické struktury. V padesátých a šedesátých letech minulého století byl β -glukan, izolovaný ze stěn *Saccharomyces cerevisiae* podroben zkoumání s využitím tehdy běžného aparátu analýzy sacharidů, tj. parciální kyselý hydrolyzy, enzymové hydrolyzy, methylační analýzy, jodistanové oxidace, Smithovy degradace (tj. jodistanové oxidace, redukce NaBH_4 a parciální hydrolyzy) ad., zpočátku ovšem se značně diskrepantními výsledky^{17,18}. Teprve zjištění, že ve stěně kvasinek se může vyskytovat několik různých typů β -glukanu¹⁹, vedlo k detailní frakcionaci komponent stěn sacharomycet a k chemické charakterizaci nalezených složek²⁰ a ustálil se názor, že hlavní složkou β -glukanu ze stěn sacharo-

mycet je mírně větvený (1 \rightarrow 3)- β -D-glukan s vysokou molekulární hmotností (DP kolem 1500, molekulová hmotnost ca 240 kDa), s obsahem kolem 3 % větvení β -(1 \rightarrow 6); je to běžný partikulární „kvasničný β -glukan“.

Značná heterogenita všech přírodních β -glukanů, nejenom ze sacharomycet, ale i z různých dalších zdrojů, pochopitelně byla a dosud stále je příčinou řady vzájemně si odporujících závěrů. V nedávné době se tento problém začal řešit přípravou semisyntetických a syntetických sond, vhodných pro exaktní imunologický výzkum²¹.

3. Zdroje a struktura β -glukanů

V přírodě se β -glukany vyskytují v různých zdrojích, ovšem nejčastěji byly a jsou připravovány z buněčných stěn hub. β -Glukan se nalézá také v mořských řasách (lineární (1 \rightarrow 3)- β -D-glukan, laminaran z rodu *Laminaria sp.*)²², produkují jej i bakterie (curdlan z *Alcaligenes faecalis*)²³ a je obsažen rovněž v obilovinách; tam má poněkud odlišné složení než fungální (obsahuje ještě β -(1 \rightarrow 4) vázanou glukosu).

Taxonomicky se pojem „houby“ vyvíjel a řada organismů, dříve řazených mezi *Fungi*, je dnes zařazována do jiných říší; hovoříme-li dále o houbách, bude tento taxonomický delikt zmírněn uváděním tohoto slova v uvozovkách. Příklady složení stěnových polysacharidů u různých „hub“ jsou uvedeny v tabulce III, z níž je patrné, že významnými producenty β -glukanů jsou především askomycety, kam náležejí kvasinky a některé vláknité plísně,

Tabulka III
Složení stěnových polysacharidů některých „hub“

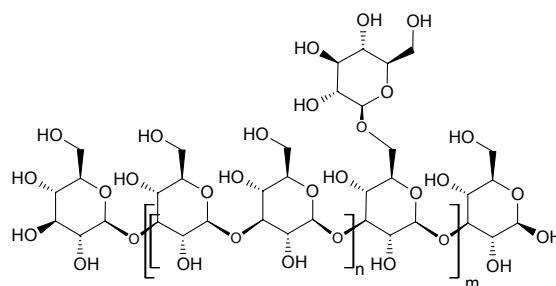
Říše	Třída	Příklad		Převažující stěnové polysacharidy vegetativních buněk
		řád	rod a druh	
Protista	<i>Acrasiomycetes</i>	<i>Dictyosteliales</i>	<i>Dictyostelium discoideum</i>	celulosa – glykogen
	<i>Oomycetes</i>	<i>Perenosporales</i>	<i>Plasmopara viticola</i> <i>Phytophthora infestans</i>	celulosa – β -glukan
Chromista	<i>Hyphochytridiomycetes</i>	<i>Hyphochytriales</i>	<i>Rhizidiomyces parasiticus</i>	celulosa – chitin
	<i>Zygomycetes</i>	<i>Mucorales</i>	<i>Mucor mucedo</i>	chitosan – chitin
	<i>Chytridiomycetes</i>	<i>Chytridiales</i>	<i>Blastocladiella emersonii</i>	chitin – β -glukan
	<i>Ascomycetes</i>	<i>Eurotiales</i>	<i>Aspergillus niger</i>	
	<i>Homobasidiomycetes</i>	<i>Agaricales</i>	<i>Agaricus bisporus</i> <i>Lentinula edodes</i> <i>Pleurotus ostreatus</i>	
Fungi		<i>Stereales</i>	<i>Grifola frondosa</i> <i>Schizophyllum commune</i>	
	<i>Hemiascomycetes</i>	<i>Saccharomycetales</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Schizosacch. octosporus</i>	mannan – β -glukan
	<i>Hypomycetes</i>	<i>Sporobolomycetaceae</i>	<i>Sporobolomyces roseus</i>	mannan – chitin

a basidiomycety, kam mj. náleží většina makromycet, tedy hub – jedlých či nejedlých – v původním slova smyslu, ať již nalézáných v přírodě, nebo uměle pěstovaných.

Buněčná stěna tvoří podstatnou část hmotnosti fungálních buněk; u kvasinek je to mezi 15 až 25 %. Nejde o inertní strukturu, ale živou organelu, která plní řadu funkcí – mechanickou ochranu, zajištění osmotické stability, vazbu sloučenin, vzájemnou adhezi buněk apod. Buněčná stěna rovněž funguje jako nosič enzymů a selektivně permeabilní bariéra.

Výzkum buněčné stěny různých druhů „hub“ nevedl přímočaře k jasnému modelu její struktury a představy o jejím uspořádání prošly určitým vývojem. Buněčná stěna kvasinek podle Stratforda²⁴ připomíná armovaný beton – armaturu představují fibrily v alkáliích nerozpustného (1→3)-β-D-glukanu, tvořící kolem 35 % hmotnosti stěny, a výztuž je obklopena výplní mannoproteinů (kolem 25–35 % stěny), vázanou k ní amorfním β-glukanem a chitinem; podobně je konstruována buněčná stěna i dalších „hub“. V zásadě stejný model fungální stěny publikoval Selitrennikoff²⁵. V nedávné době publikoval Grün²⁶ model buněčné stěny askomycet a basidiomycet, podle něž se buněčná stěna většiny „hub“ skládá z pěti hlavních složek: (1→3)-β-D-glukanu, (1→6)-β-D-glukanu, (1→3)-α-D-glukanu, chitinu a glykoproteinů. (1→3)-α-D-Glukan chybí v kvasinkách (např. u *Saccharomyces cerevisiae* a *Candida albicans*), ale je nalézán u celé řady dalších příslušníků třídy *Ascomycetes* a *Basidiomycetes*, kde tvoří 9–46 % hmotnosti buněčné stěny. Chitin u sacharomycet je přítomen pouze v zárodečných jizvách.

I když se různé modely buněčné fungální stěny poněkud liší, shodují se v tom, že (1→3)-β-D-glukan neleží přímo na povrchu stěny, ale je do ní více méně vnořen. Z toho vyplývá významná skutečnost, týkající se jak imunologického výzkumu, tak farmaceutického využití β-glukanů. V makroorganismu β-glukany fungují především jako markery fungální invaze, tedy aktivita preparátů se vzhledem k lokalizaci β-glukanů bude zvyšovat se stupněm obnažení glukanových fibril; zde se projeví efektivnost různých způsobů izolace a purifikace.



Obr. 1. Obecná struktura větveného β-glukanu; hodnoty m a n závisí na původu β-glukanu; u lineárních β-glukanů postranní řetězec chybí

β-Glukany jakéhokoliv původu lze obecně dělit do dvou velkých skupin:

A. β-Glukany tvořící ve vodě gel („rozpuštěné“), které lze ještě dělit dále:

- vysokomolekulární větvené β-glukany (např. grifolan, schizophyllan, scleroglucan – viz tab. I);
- lineární β-glukany (např. laminaran z hnědých mořských řas);
- chemicky modifikované β-glukany (např. karboxymetylované, sulfonované či fosforylované β-glukany).

B. Partikulární („nerozpuštěné“) β-glukany (např. kvasničný glukan).

β-Glukany první skupiny jsou kromě toho obvykle kompletně rozpustné v alkáliích. V novější době byl vysloven předpoklad, že (alespoň u některých β-glukanů) rozpustnost nebo nerozpustnost v alkáliích je dána pouze rozsahem, v jakém jsou provázány s chitinem²⁷.

Názory na vztah struktury a biologické účinnosti prošly vývojem. Donedávna se předpokládalo, že biologicky účinné β-glukany mají podobnou strukturu – skládají se z hlavního řetězce z β-D-glukopyranosových jednotek spojených vazbou (1→3), na který je v náhodných místech navázáno vazbou (1→6) po jedné β-D-glukopyranose (obr. 1). Ovšem detailní struktura těchto polysacharidů z různých zdrojů se liší, podobně jako jejich biologická

Tabulka IV

Stupeň větvení (DB) u různých β-glukanů

β-Glukan	Zdroj	DB
Pachyman	<i>Poria cocos</i>	0,015–0,02
Kvasničný glukan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,03–0,2
Lentinan	<i>Lentinula edodes</i>	0,23–0,33
Pleuran	<i>Pleurotus ostreatus</i>	0,25
Grifolan	<i>Grifola frondosa</i>	0,31–0,36
Skleroglukan	<i>Sclerotium glaucanicum</i>	0,3
Schizophyllan	<i>Schizophyllum commune</i>	0,33
SOG	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	0,5

aktivita^{28–32}. Molární stupeň větvení (degree of branching, DB) některých β -glukanů je uveden v tabulce IV. V nativním β -glukanu se skládají fibrily z organizovaných částí, kdy hlavní řetězce jsou stočeny do trojitě šroubovice; tyto oblasti jsou kombinovány s jednoduchými nebo dvojitými vlákny z (1 \rightarrow 3)- β -D-glukopyranos^{33,34}. Trojnásobný helix, stabilizovaný postranními řetězci, se ovšem pravděpodobně vyskytuje pouze u β -glukanů s velkou molekulovou hmotností (>90 kDa)³⁵; tento konformer je tvořen vždy třemi vodíkovými vazbami v poloze C-2 (cit.³⁶). Vodíkové vazby lze přerušit zvýšenou teplotou, vysokým pH nebo určitými rozpouštědly.

V otázkách vztahu struktury, velikosti molekuly a biologické účinnosti se literární údaje dosti liší. Například antitumorová aktivita schizophyllanu se údajně projevuje pouze tehdy, vyskytuje-li se ve formě trojitěho helixu a při molekulové hmotnosti větší než 100 kDa (cit.³⁷). Obecně si lze ovšem představit, že trojnásobná helikální struktura pravděpodobně nebude jedinou účinnou formou β -glukanu, neboť působením alkalického prostředí, které se používá ve většině izolačních postupů, dochází k jejímu rozvolňování^{38–40}. Nejnovější náhledy rovněž nepotvrzují vžitě představy o nutnosti velké molekulové hmotnosti a větvení biologicky účinných β -glukanů – zdá se, že zřejmě nejsou nutnou podmínkou pro účinek β -glukanů. U antigenních polysacharidových determinantů již před třiceti lety zjistil Kabat⁴¹, že velikost vazebného místa na protilátce odpovídá šesti nebo sedmi monosacharidovým jednotkám. Zdá se, že i u β -glukanu velikost vazebného místa – tentokrát na receptoru imunokompetentní buňky, např. makrofágu – může zhruba odpovídat tomuto počtu glukosových zbytků^{21,42}.

4. Mechanismus účinku

Hlavní imunofarmakologické aktivity β -glukanů zahrnují zvýšení rezistence hostitele vůči virovým⁴³, bakteriálním^{35,44}, fungálním a parazitárním infekcím⁴⁵, protinádorový efekt a prevenci karcinogeneze^{46,47,78} a radioprotektivní účinky^{49–51}; v Japonsku se již využívá fungálních β -glukanů (lentinan, schizophyllan) při léčbě rakoviny klinicky⁵². Je známa protektivní role β -glukanů vůči genotoxickým účinkům některých protirakovinných léčiv (cyklofosfamid, adriamycin, cisplatina)^{53,54}. Kvasničný β -glukan je schopný absorbovat mykotoxiny (zearalenon, aflatoxin B1, deoxynivalenol, ochratoxin A, patulin), pravděpodobně prostřednictvím vodíkových můstků a van der Waalových sil; tento efekt β -glukanů je významný zejména u hospodářských zvířat⁵⁵. V poslední době se rovněž prokázalo, že β -glukan může mít významný efekt při profylaxi následků použití biologických zbraní, především nákazy anthraxem⁵⁶. Významný je účinek obilovin (ječmen, oves) a jedlých hub (*Grifola frondosa*, *Lentinula edodes* a *Flammulina velutipes*⁵⁷; *Pleurotus ostreatus*⁵⁸; *Agaricus bisporus*⁵⁹), daný obsahem β -glukanů, na snižování hladiny

serového cholesterolu a jaterního lipoproteinu s nízkou hustotou (LDL), vedoucí ke snižování rizika aterosklerózy a onemocnění srdce. Je známo, že obilniny, houby a kvasinky podporují střevní motilitu a mohou být využity k zlepšení intestinálních potíží, zejména obstipace^{60,61}; nestravitelné β -glukany představující významnou složku těchto látek, mohou rovněž modulovat mukosální imunitu střevního traktu⁶². V centrálním nervovém systému β -glukany aktivují mikrogliové buňky⁶⁵; mikroglia hrají významnou úlohu při ochraně před onemocněním typu Alzheimerovy nemoci nebo AIDS⁶⁶.

Možné účinky β -glukanů v makroorganismu jsou tedy velmi rozmanité a zasahují nejen imunitní systém, pravděpodobně je však většina popsáných účinků určitým způsobem s funkcí imunitního systému více či méně spojena. Nejvýrazněji se účinek β -glukanů projevuje zvýšením fagocytární a proliferativní aktivity profesionálních fagocytů. Mezi tyto buňky náleží neutrofilní granulocyty, monocyty, makrofágy a dendritické buňky. V projevech biologické aktivity β -glukanů se nejvíce uplatňují makrofágy^{14,63,64}, které jsou považovány za základní výkonné buňky v obraně hostitele proti bakteriím, prvokům, virům, vícebuněčným parazitům, nádorovým buňkám a chybným vlastním buněčným klonům.

Makrofágy jsou součástí nespecifického (vrozeného, neadaptivního), evolučně staršího imunitního systému, který kromě fagocytů, tj. buněk pohlcujících mikroorganismy, zahrnuje složitou soustavu sérových proteinů zvaných souhrnně komplement a celou řadu dalších rozpustných rozpoznávacích a efektorových molekul⁶⁷. Vrozená imunita je založena na neklonových receptorech (pattern recognition receptors, PRRs, znaky rozpoznávající receptory), které rozeznávají určité molekuly na povrchu invadujícího mikroorganismu, souhrnně označované jako molekulární znaky asociované s patogeny (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs); navzdory názvu nejsou unikátní pouze pro patogeny, pro přežití a patogenitu daného organismu jsou ovšem zásadní. PAMPs se odlišují od molekul hostitele, nepodléhají antigenní proměnlivosti, jsou evolučně vysoce konzervované a invariantní u všech mikroorganismů určité třídy. Náleží k nim mj. různé biopolymery, tedy i β -glukany, které – jak bylo zmíněno výše – jsou obligátní složkou povrchu většiny „hub“.

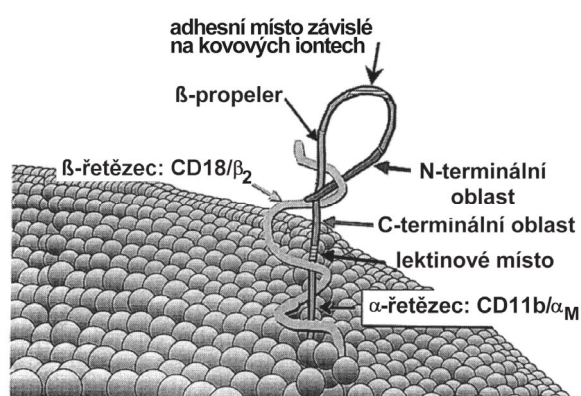
Makrofágy detegují PAMPs prostřednictvím celé řady receptorů. K rozpoznávání β -glukanu mají makrofágy k dispozici několik receptorů: TLR-2 (toll-like receptor 2), dectin-1, CR3 (complement receptor 3), laktosylceramid a pravděpodobně i další. Receptory nejsou ovšem příliš specifické a detegují obvykle několik různých PAMPs.

Toll-like receptory (TLRs) byly objeveny relativně nedávno, ačkoliv jde o možná nejdůležitější receptorové molekuly neadaptivní složky imunitního systému. Jsou to typické znaky rozpoznávající receptory (PRRs), které se váží s molekulárními znaky asociovanými s patogeny (PAMPs); u obratlovců napomáhají aktivaci adaptivního

Tabulka V

Příklady makrofágových receptorů a odpovídajících molekulárních znaků asociovaných s patogeny (PAMPs)

Charakter receptoru	Receptor	Primární PAMP
Transmembránové proteiny	CR3	iC3b opsonizované částice, LPS, β -glukan, <i>Candida albicans</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>
	dectin-1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , β -glukan, <i>C. albicans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
	TLR-2	bakteriální lipoproteiny, LPS, zymosan, β -glukan
Glykosfingolipid	laktosylceramid	β -glukan, <i>C. neoformans</i> , <i>C. albicans</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
Glykoproteiny	scavengerové receptory	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>H. pylori</i> , LPS, bakteriální DNA

Obr. 2. Schematické znázornění receptoru CR3 (podle⁴⁷); β -glukan se váže na lektinové místo

imunitního systému⁶⁹. TLRs odvozuji své jméno od sekvenční homologie s proteinem, kódovaným genem Toll nalezeným u mušek rodu *Drosophilla*, kde hraje roli při embryogenezi a, jak bylo později nalezeno, u dospělců napomáhá ochraně před fungální infekcí^{70,71}. TLRs jsou transmembránové proteiny s extracelulárními repetitivními sekvencemi bohatými na leucin; dosud je jich známo asi 10, přičemž β -glukan (ale i zymosan, intaktní kvasinky, LPS a další) se váže především na TLR-2 (cit.^{72,73}).

Dectin-1 je lektin nalézající se na povrchu makrofágů, který se speciálně účastní detekce a fagocytózy fungálních patogenů; v určitých případech spolupracuje s TLR-2. Je to rovněž transmembránový protein a plní řadu funkcí, zahrnujících vazbu fungálního PAMP, pohlcení a usmrcení invadujících buněk a indukci tvorby cytokinů a chemokinů.

Komplementový receptor 3 (CR3, také označovaný jako integrin CD11b/CD18, α M β 2 a MAC1) je jedním

z nejvíce promiskuitních PR receptorů. Rozpoznává totiž kromě komplementových komponent celou řadu dalších ligandů, mezi nimi i β -glukan. Receptor CR3 se skládá z několika domén, rozpoznávání sacharidů zprostředkovává lektinová doména⁴⁷ (obr. 2). Pokud dojde k současné vazbě fragmentu komplementu iC3b, spouští navázání β -glukanu fagocytosu a degranulaci.

Laktosylceramid (také označovaný CDw17 nebo Gal β 4Glc β 1Cer) je glykosfingolipidový PRR, který se nalézá v plasmatické membráně. Rozpoznávání β -glukanu zprostředkované laktosylceramidem vyvolává různé buněčné odpovědi, včetně produkce cytokinů a respiračního vzplanutí⁷⁴. Příklady makrofágových receptorů a odpovídajících PAMPs jsou uvedeny v tabulce V.

Navázání β -glukanu na receptor makrofágy aktivuje. Aktivace zahrnuje několik souvisejících pochodů:

- zvýšený pohyb (chemokinesi) makrofágů,
- směrově orientovaný pohyb (chemotaxi), migraci makrofágů k částicím, které mají být fagocytovány,
- degranulaci vedoucí ke zvýšené expresi adhesivních molekul na povrchu makrofágů, k podpoře adheze k endoteliu, a k migraci makrofágů do tkání,
- intracelulární procesy, charakterizované oxidativním (respiračním) vzplanutím po fagocytose invadující buňky (tvorba cytotoxických reaktivních kyslíkatých intermediátů a volných radikálů (peroxid vodíku, hydroxylový radikál, superoxidový radikál, NO, HClO, HIO ad.)), zvýšením obsahu a aktivity hydrolytických a metabolických enzymů,
- signalizační procesy, které vedou k aktivaci dalších fagocytů a sekreci cytokinů a jiných látek vyvolávajících zánětlivé reakce (např. interleukiny IL-1, IL-6, tumor nekrotizující faktor TNF- α).

Pro farmakologický efekt β -glukanu je důležité, že účinek aktivovaných makrofágů nesměřuje pouze proti aktivátoru, ale také proti jakémukoliv přítomnému antigenu, mikroorganismu nebo nádorové buňce. Vzhledem k tomu,

že savci postrádají ve své enzymové výbavě β -glukanasy, představují současně makrofágy pravděpodobně jediný nástroj likvidace β -glukanu v těle; fagocytovaný β -glukan je v nich degradován oxidativní cestou⁶⁸.

5. Nežádoucí účinky

Převažující imunofarmakologický účinek β -glukanů je pozitivní, nelze však přehlédnout ani určité nepříznivé vedlejší účinky, které tyto látky mají. V současné době je popsáno poměrně málo nežádoucích efektů β -glukanů, nicméně lze předpokládat, že s postupujícím prohlubováním znalostí o širokospektrých účincích těchto látek se tato oblast bude rozšiřovat.

Intramuskulárně podávaný partikulární β -glukan působí v místě vpichu zánětlivou reakci a tvorbu granulomů, a především je tento způsob aplikace značně bolestivý⁸⁷.

Samotný fakt, že β -glukan je příčinou vzniku zánětlivé reakce, sebou přináší určité nebezpečí. Fyziologický zánět probíhá v rozsahu i tempu odpovídajícím vyvolávající noxe, tedy přítomnosti β -glukanu. Pokud však působení noxy přetrvává – a to vzhledem k obtížné odbouratelnosti β -glukanu je možné – může dojít k patologickému zánětu s nadměrným tkáňovým poškozením, s přechodem do chronicity, poruchami imunoregulace a rozvojem imunopatologického (např. autoimunitního) procesu. Nejzávažnější hrozbu představuje generalizace zánětlivých dějů s rozvojem šoku a fatálním multiorgánovým selháním (multiple organ dysfunction syndrome, MODS); takový případ byl popsán u zymosanů⁷⁵.

Dvoječetná je funkce oxidu dusnatého. Oxid dusnatý, „molekula roku 1992“, za objev jehož fyziologických účinků byla v roce 1998 udělena Nobelova cena za fyziologii a lékařství, je v makrofázích produkovan inducibilní syntasou oxidu dusnatého (iNOS); její syntéza je spouštěna navázáním β -glukanu na PRR. Produkovaný oxid dusnatý působí cytotoxicky na nádorové buňky^{76,77} a má výrazný antimikrobní účinek na řadu patogenů^{78,79}, na druhé straně ale působí poškození tkání a DNA⁸⁰ a ve vysokých koncentracích může působit septický šok: přetrvávající působení aktivátoru indukuje expresi iNOS a zvýšená tvorba NO, která má likvidovat infekci, působí vasodilatačně na cévy, čímž dochází k silnému poklesu cévního odporu a tlaku krve⁸¹; u β -glukanu zatím takovýto efekt nebyl popsán, ale je představitelný.

Inhalace intaktních buněk nebo buněčného detritu plísní nebo kvasinek, což jsou součástí domácího prachu⁸² nebo různých zemědělských a průmyslových prachů⁸³, způsobuje tzv. syndrom toxického organického prachu (TODS), který je charakterizovaný plicními reakcemi, včetně zánětu plic, kašle a chronické bronchitidy⁸⁴, dále rhinitidou, bolestmi hlavy a drážděním očí a krku⁸⁵. Podstatou těchto potíží je β -glukan, který prostřednictvím aktivace makrofágů, monocytů a leukocytů působí zvýšenou sekrecí prozánětlivých složek (mj. TNF- α a IL-8).

Vzhledem k tomu, že aplikace β -glukanů v lidském

těle vyvolává prozánětlivé pochody, lze předpokládat, že může dojít ke kompetitivní interakci s protizánětlivými léčivy. Skutečně byl popsán letální efekt, způsobený deregulací cytokinového systému, u myši, kterým byl podáván β -glukan (Sonifilan) a indometacin⁸⁶, nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID).

6. Možné alternativy dalšího výzkumu

Přírodní původ z různých zdrojů, polymerní charakter, způsoby izolace, nerozpustnost nebo omezená rozpustnost preparátů, jejichž frakcionace je pak nereálná, to vše vede k tomu, že každý preparát β -glukanu, zejména partikulárního, je nutně heterogenní. I když v řadě případů heterogenita β -glukanu z hlediska velikosti molekuly, větvení a krystalické nebo amorfní struktury zásadním způsobem nemění účinky β -glukanu *in vivo*, pro seriózní farmakologický výzkum i pro schvalovací řízení je to značnou komplikací. Není divu, že většina preparátů obsahujících β -glukan – aby se tyto komplikace obešly – je zařazena jako potravina pro zvláštní výživu nebo potravní doplněk. Tímto způsobem se ovšem na trh dostává nepřeberné množství různých výrobků, obsahujících větší či menší množství β -glukanu, mnohdy značně pochybného původu, s nejistým účinkem a klamavou reklamou.

Problém heterogenity a nestandardnosti různých přírodních β -glukanů na solidní výzkumné úrovni lze řešit různě. Především se naskytá možnost zdokonalování izolačních postupů k získání produktů s co možná úzce vymezeným chemickým složením, a využití moderních metod fyzikálně-chemické analýzy k jejich spolehlivé identifikaci. Další možností je příprava chemicky modifikovaných glukanů, které díky své značné rozpustnosti je možné poměrně úspěšně frakcionovat; u některých takovýchto produktů ale klesá biologická účinnost. V nedávné době se tento problém začal řešit přípravou semisyntetických a syntetických sond, vhodných pro exaktní imunologický výzkum²¹. Obecným řešením je navázání krátkých oligomerů glukosy obsahujících β -(1→3) a β -(1→6) vazby na polymerní nosič s definovanou velikostí a strukturou. Lze důvodně předpokládat, že takovýto „syntetický“ β -glukan bude interagovat s receptory imunokompetentních buněk a vyvolávat analogické reakce, jako β -glukan přirozený; z imunofarmakologického hlediska by jej mohl konečně zcela nahradit.

Všechny tyto kroky jsou vedeny snahou zajistit β -glukanům adekvátní pozici, která primárně vyplývá z jejich mohutných imunofarmakologických účinků, ale díky problémům zmíněným na počátku odstavce je někdy obtížně hájitelná.

7. Závěr

Mezi mnoha dosud známými a vyzkoušenými imunomodulátory zaujímají významné místo polysacharidy izo-

lované z různých přírodních zdrojů. Významnou skupinu těchto polysacharidů představují homopolymery glukosy, označované stručně jako β -glukany, s lineární molekulou obsahující (1 \rightarrow 3)- β -D-glykosidové vazby, případně s větvenou molekulou, obsahující ještě (1 \rightarrow 6)- β -D-glykosidové vazby. β -Glukany se staly na určitou dobu téměř módní záležitostí, k čemuž jistě přispěla jejich významná vlastnost – nízká až zanedbatelná toxicita, což se o řadě dalších imunomodulátorů nedá tvrdit. Byl testován jejich účinek na nejrůznější onemocnění – infekce, choroby z ozáření a především na neoplastické bujení. Pozůstatkem těchto pionýrských let je záplava různých potravních doplňků a „alternativních“ léčiv, nabízených obvykle chabě poučenými neodborníky. Samozřejmě, že po určité době vlna nadšení opadla a β -glukany byly naopak řadou odborníků vystaveny – mnohdy neoprávněné – kritice. Důvodem byly především málo definované preparáty, a nespecifický a příliš komplexní účinek. V prvotním nadšení byly přezírány i možné nežádoucí účinky β -glukanů. Zhruba v posledním desetiletí dospěl výzkum β -glukanů na renomovaných pracovištích do stadia, kdy jsou známy základní mechanismy jejich účinku, a souvislosti mezi strukturou a účinkem dostávají jasné obrysy. β -Glukanům se tak reálně rýsují ty možnosti, které jim byly dávány do vínku při jejich debutu před téměř půlstoletím. Značnou pozornost věnuje příbuzné problematice i tento časopis^{87,88}.

Práce na této publikaci byla financována z grantu GA ČR 521/07/J039 a 525/05/0273.

LITERATURA

- Werner G. H., v knize: *Immunostimulants: Now and Tomorrows*, s. 3. Japan Sci. Soc. Press 1987.
- Franěk J., Nouza K.: *Vesmír* 67, 89 (1988).
- Whistler R. L., Bushway A. A., Singh P. P., Nakahara W., Tokuzen R.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 32, 235 (1976).
- Busch W.: *Berl. Klin. Wochenschr.* 5, 137 (1868).
- Coley W. B.: *Am. J. Med. Sci.* 108, 50 (1894).
- Tsunga K., Norton J. A.: *Surgic. Oncol.* 15, 25 (2006).
- Billroth T.: *Arch. Klin. Chir.* 6, 372 (1865).
- Nowotny A.: *Bact. Rev.* 33, 72 (1969).
- Shear M. J., Turner F. C., Perrault A., Shovelton T.: *J. Natl. Cancer Inst.* 4, 81 (1943).
- Srivastava H. C., Adams G. A.: *Can. J. Chem.* 40, 1415 (1962).
- Pillemer L., Ecker E. E.: *J. Biol. Chem.* 137, 139 (1941).
- DiLuzio N. R., Hoffmann E. O., Cook J. A., Browder W., Mansell P. W. A., v knize: *Progress in Cancer Research and Therapy*, s. 475. Raven Press 1977.
- Williams D. L., Al-Tuwajri A., DiLuzio N. R.: *Internat. J. Immunopharmacol.* 2, 189 (1980).
- Chihara G., Maeda Y. Y., Hamuro J., Sasaki T., Fukuo F.: *Nature* 222, 687 (1969).
- Chihara G., Maeda Y. Y., Hamuro J.: *Int. J. Tis. React. IV*, 207 (1982).
- van Wisselingh C.: *Jahrb. Wiss. Botan.* 31, 619 (1898).
- Manners D. J., Patterson J. C.: *Biochem. J.* 105, 19c (1966).
- Bell D. J., Northcote D. H.: *J. Chem. Soc.* 1950, 1944.
- Bacon J. S. D., Farmer V. S.: *Biochem. J.* 110, 34P (1968).
- Manners D. J., Masson A. J., Patterson J. C., Bjorndal H., Lindberg B.: *Biochem. J.* 135, 19 (1973).
- Jamois F., Ferrières V., Guégan J.-P., Yvin J.-C., Plusquellec D., Větvicka V.: *Glycobiol.* 15, 393 (2005).
- Black W. A. P., Cornhill W. J., Dewar E. T., Woodward F. N.: *J. Appl. Chem.* 1951, 505.
- Harada T., Misaki A., Saitô H.: *Arch. Biochem. Biophys.* 124, 292 (1968).
- Stratford M.: *Yeast* 10, 1741 (1994).
- Selitrennikoff C. P.: *Appl. Environ. Microbiol.* 67, 2883 (2001).
- Grün Ch. H.: *Structure and Biosynthesis of Fungal α -Glucans*. Proefschrift Universiteit, Utrecht 2001.
- Brown J. L., Kossaczka Z., Jiang B., Bussey H.: *Genetics* 133, 837 (1993).
- Rees D. A., Scott W. E.: *J. Chem. Soc. (B)* 1971, 469.
- Wagner H., Stuppner H., Schafer W., Zenk M.: *Phytochem.* 27, 119 (1988).
- Jamas S., Easson D. D. Jr., Ostroff G. R., Onderdonk A. B.: *ACS Symp. Ser.* 1469, 44 (1991).
- Kraus J., Franz G.: *Adv. Exp. Med. Biol.* 319, 299 (1992).
- Bohn J. A., BeMiller J. N.: *Carbohydr. Polym.* 28, 3 (1995).
- Saitô H., Tabeta R., Yoshioka Y., Hara Ch., Kiho T., Ukai S.: *Bull. Chem. Soc. Japan* 60, 4267 (1987).
- Ohno N., Adachi Y., Yadomae T.: *Chem. Pharmacol. Bull.* 36, 1198 (1988).
- Saitô H., Ohki T., Takasuka N., Sasaki T.: *Carbohydr. Res.* 58, 293 (1977).
- Chuah C. T., Sarko Y., Deslandes Y., Marchessault R. H.: *Macromol.* 16, 375 (1983).
- Kojima T., Tabata K., Itoh W., Yanaki T.: *Agr. Biol. Chem.* 50, 231 (1986).
- Young S.-H., Jacobs R. R.: *Carbohydr. Res.* 310, 91 (1998).
- Saitô H., Yoshioka Y., Uehara N., Aketagawa J., Tanaka S., Shibata Y.: *Carbohydr. Res.* 217, 181 (1991).
- Miura N. N., Ohno N., Adachi Y., Aketagawa J., Tamura H., Tanaka S., Yadomae T.: *Biol. Pharmacol. Bull.* 18, 185 (1995).
- Kabat E. A.: *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, kap. 2. Holt, Rinehart a Winston, New York 1976.
- Větvicka V., osobní sdělení.
- Song M., DiLuzio N. R., v knize: *Lysosomes in Biology and Pathology*, (Dingle J. T., Jacques P. J., Shaw I. B., ed.), s. 533. Elsevier, Amsterdam 1979.

44. Hetland G., Lovik M., Wiker H. G.: *Scand. J. Immunol.* **47**, 548 (1998).
45. Goldman R., Jaffe C. L.: *Parasite Immunol.* **13**, 137 (1991).
46. Sherwood E. R., Williams D. L., DiLuzio N. R.: *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **8**, 157 (1986).
47. Ross G. D., Větvička V., Yan J., Xia Y., Větvičková J.: *Immunopharmacol.* **42**, 61 (1999).
48. Williams D. L., Sherwood E. R., McNamee R. B., Jones E. L., DiLuzio N. R.: *Hepatology* **5**, 198 (1985).
49. Patchen M. L., MacVittie T. J.: *Int. J. Immunopharmacol.* **7**, 923 (1985).
50. Patchen M. L., MacVittie T. J.: *J. Biol. Respon. Mod.* **5**, 45 (1986).
51. Baker W. H., Nold J. B., Patchen M. L., Jackson W. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **201**, 180 (1992).
52. Kaneko Y., Chihara G., Taguchi T.: *Int. J. Immunother.* **4**, 203 (1989).
53. Tohamya A. A., El-Ghor A. A., El-Nahas S. M., Noshay M. M.: *Mutat. Res.* **541**, 45 (2003).
54. Chorvatovičová D., Navarová D.: *Mutat. Res.* **282**, 147 (1992).
55. Yiannikouris A., André G., Poughon L., François J., Dussap C.-G., Jeminet G., Bertin G., Jouany J.-P.: *Biomacromol.* **7**, 1147 (2006).
56. Větvička V., Terayama K., Mandeville R., Brousseau P., Kournikakis B., Ostroff G.: *J. Am. Nutraceut. Assoc.* **5**, 1 (2002).
57. Fukushima M., Ohashi T., Fujiwara Y., Sonoyama K., Nakano M.: *Exp. Biol. Med. (Maywood)* **226**, 758 (2001).
58. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L.: *Nahrung* **40**, 222 (1996).
59. Fukushima M., Nakano M., Morii Y. T., Fujiwara Y., Sonoyama K.: *J. Nutr.* **130**, 2151 (2000).
60. Dongowski G., Huth M., Gebhardt E., Flamme W.: *J. Nutr.* **132**, 3704 (2002).
61. Battilana P., Ornstein K.: *Eur. J. Clin. Nutr.* **55**, 327 (2001).
62. Tsukada C., Yokoyama H., Miyaji C., Ishimoto Y., Kawamura H., Abo T.: *Cell. Immunol.* **221**, 1 (2003).
63. DiLuzio N. R.: *Trends Pharmacol. Sci.* **4**, 344 (1983).
64. Quinn P. J.: *Adv. Veter. Sci. Comp. Med.* **35**, 43 (1990).
65. Muller C. D., Bocchini V., Giaimis J., Guerrieri P., Lombard Y., Poindron P.: *Res. Immunol.* **145**, 267 (1994).
66. Haga S., Akai K., Ishii T.: *Acta Neuropathol.* **77**, 569 (1989).
67. Hořejší V., Bartůňková J.: *Základy imunologie*, 2. vydání, s. 158. Triton 2002.
68. Nono I., Ohno N., Masuda A., Oikawa S., Yadomae T.: *J. Pharmacobiol. Dyn.* **14**, 9 (1991).
69. Imler J.-L., Zheng L.: *J. Leukoc. Biol.* **74**, 1 (2003).
70. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J. M., Hoffmann J. A.: *Cell* **86**, 973 (1996).
71. Bilak H., Tauszig-Delamasure S., Imler J.-L.: *Biochem. Soc. Trans.* **31**, 648 (2003).
72. Underhill D. M., Ozinsky A., Hajjar A. M., Stevens A., Wilson C. B., Bassetti M., Aderem A.: *Nature* **401**, 811 (1999).
73. Hořejší J.: *Vesmír* **83**, 134 (2004).
74. Brown G. D.: *Nat. Rev. Immunol.* **6**, 33 (2006).
75. Tanriverdi P., Yuksel B. C., Rasa K., Guler G., Iskit A. B., Guc M. O., Korkmaz A.: *J. Surgic. Res.* **124**, 67 (2005).
76. Hibbs J. B. Jr., Taintor R. R., Vavrin Z.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **157**, 87 (1988).
77. Stuehr D. J., Nathan C. F.: *J. Exp. Med.* **169**, 1543 (1989).
78. Granger D. L., Hibbs J. B. Jr., Perfect J. A.: *J. Clin. Invest.* **81**, 1129 (1988).
79. James S., Claven J.: *J. Immunol.* **143**, 4208 (1989).
80. Billar T. R.: *Ann. Surg.* **221**, 339 (1995).
81. Vincent J. L., Zhang H., Szabo C., Preiser J.-C.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **161**, 1781 (2000).
82. Beijer L., Thorn J., Rylander R.: *Mediators Inflamm.* **11**, 149 (2002).
83. Rylander R., Thorn J., Attefors R.: *Eur. Respir. J.* **13**, 1151 (1999).
84. Sato M., Sano H.: *J. Immunol.* **171**, 417 (2003).
85. Alwis K. U., Mandryk J., Hocking A. D.: *Appl. Occupat. Environment Hyg.* **14**, 598 (1999).
86. Yoshioka S., Ohno N., Miura T., Adachi Y., Yadomae T.: *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **21**, 171 (1998).
87. Zajoncová L., Šebela M.: *Chem. Listy* **101**, 36 (2007).
88. Mazán M., Mazánová K., Farkaš V.: *Chem. Listy* **100**, 433 (2006).

M. Novák (*Department of Carbohydrate Chemistry and Technology, Institute of Chemical Technology, Prague, Czech Republic*): **β -Glucan, Its History and Present**

β -Glucan, a naturally occurring polysaccharide, is found mostly in the cell wall of fungi. In macroorganisms it acts as a potent biological response modulator. Its history began in the sixties of the last century, when it was found as a main component of zymosan as well as of extracts from medicinal Asian mushrooms. The review itemizes sources, structure, mechanisms of biological effects and adverse reactions of β -glucan and proposes alternatives of the future research.