

CORDYCEPS SINENSIS: LIEČIVÁ HUBA ČÍNSKEJ MEDICÍNY**LUCIA UNGVARSKÁ MALUČKÁ, ZDENKA
BEDLOVIČOVÁ a JARMILA HARVANOVÁ***Ústav farmaceutickej chémie, Katedra chémie, biochémie
a biofyziky, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie
v Košiciach, Komenského 73, 041 81 Košice
lucia.ungvarska.malucka@uvlf.sk*

Došlo 7.7.16, prijaté 10.11.16

**Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
urychleného publikování.**Kľúčové slová: *Cordyceps sinensis*; biologický účinok;
polysacharidy, nukleozidy, aminokyseliny, sterolyObr. 1. *Cordyceps sinensis*: prirodzený výskyt v prírode**Obsah**

1. Úvod
2. Chemická štruktúra biologicky zaujímavých látok a ich vplyv na ľudský organizmus
 - 2.1. Polysacharidy
 - 2.2. Nukleozidy
 - 2.3. Aminokyseliny a peptidy
 - 2.4. Alkoholy a polyoly
 - 2.5. Steroly
 - 2.6. Iné látky
3. Záver

1. Úvod

Druhy rodu *Cordyceps* (Fr.) Link sú huby, ktoré žijú na larvách, kuklách a imágach hmyzu, resp. na plodniciach hľuzoviek rodu *Elaphomyces*¹. Západná civilizácia spoznáva tieto huby len posledných 30 rokov, počas ktorých objavuje stále viac vedeckých dôkazov o možnostiach ich využitia v medicíne, ktoré sú v rámci tradičnej čínskej medicíny využívané už po stáročia². Názov *Cordyceps* pochádza z latinských slov *cord* (palica, kyjak) a *ceps* (hlava). Názov popisuje nezvyčajný spôsob rastu plodnice huby – z hlavy uhynutej larvy hmyzu, najmä himalájskeho nočného motýľa *Hepialis armoricanus* Oberthur (Lepidoptera). Jej tvar a význam dal aj základ slovenskému názvu tejto huby – žezlovka.

Najznámejším zástupcom tohto rodu je druh *Cordyceps sinensis* (CS, obr. 1) známy nielen z tradičnej čínskej medicíny, ale aj z najnovších výskumov v rámci objavova-

nia liečivých vlastností týchto húb. Prirodzene sa vyskytuje najmä na náhornej plošine Himaláji v nadmorskej výške od 3000 do 5500 metrov. Veľmi náročný spôsob zberu a významné liečivé schopnosti spôsobili, že huba mala vždy veľmi vysokú cenu a tak ju spočiatku mali právo využívať len na čínskom cisárskom dvore. Hoci liečivé vlastnosti žezlovky boli v Číne a iných krajinách Orientu známe už v staroveku, v Európe bola prvýkrát predstavená až v roku 1726. Žezlovky sa tradične využívajú na liečbu širokého spektra ľudských chorôb. Prví západní pozorovatelia písali, že CS má podobné vlastnosti ako ženšen, používali sa po vyčerpanosti a dlhodobej chorobe³. Tradične sa tiež využívali pri impotencii, neurasténii, bolesti chrbta⁴ a ako antidótum pri otrave ópium a odvykaní od ópia⁵.

V rámci tradičnej čínskej medicíny sa *Cordyceps* používal pri dýchacích ťažkostiach, chorobách obličiek, pečene a srdcovocievnych problémoch, hyposexualite, hyperlipidémii, pri oslabení imunitného systému. V súčasnosti aj ako doplnok pri moderných spôsoboch liečby rakoviny (chemoterapii, ožarovaní a po operáciách)⁶. Moderná veda potvrdila účinnosť liečby hubou *Cordyceps* vo väčšine používaných postupov z tradičnej medicíny⁷.

Moderné farmaceutické štúdie ukazujú, že *Cordyceps* má skutočne priaznivý účinok na niekoľko biologických systémov, napr. imunitný systém, kardiovaskulárny, respiračný, žľazový⁸. V mnohých vedeckých prácach je opísané klinické využitie tejto parazitujúcej huby^{9,10} s následným biologickým a farmakologickým účinkom⁵.

2. Chemická štruktúra biologicky zaujímavých látok a ich vplyv na ľudský organizmus

2.1 Polysacharidy

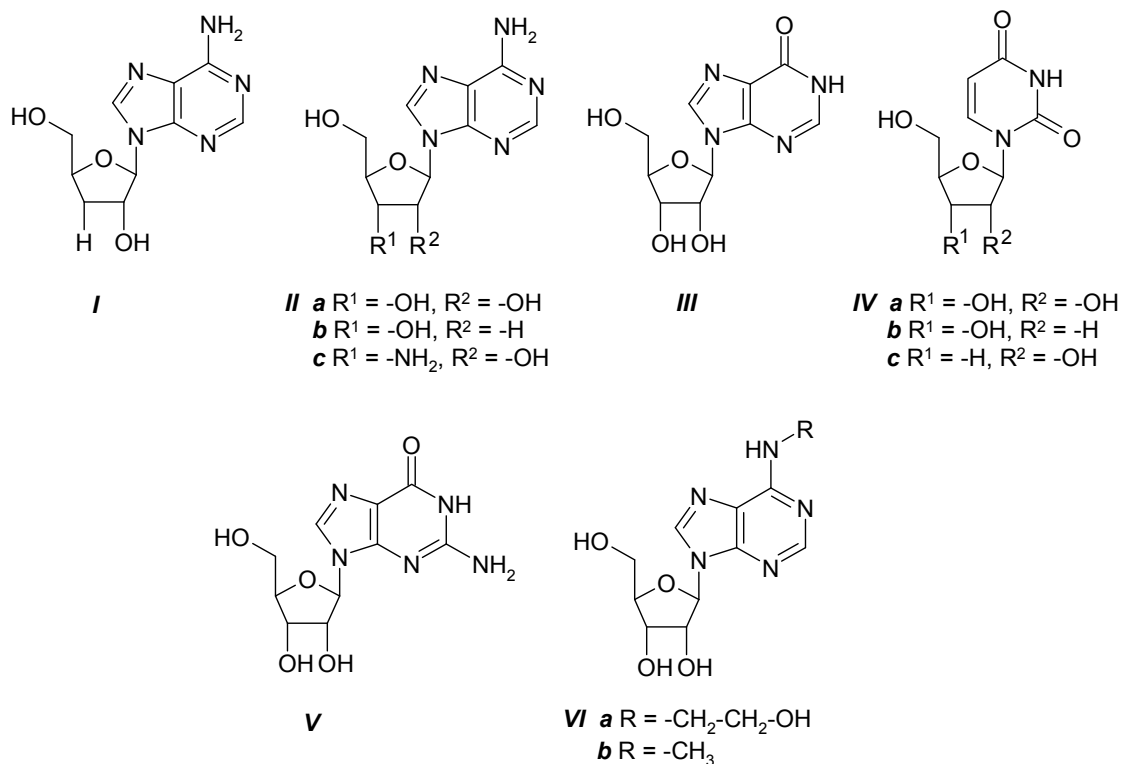
Cordyceps obsahuje veľké množstvo polysacharidov (približne 3–8 % z celkovej hmotnosti)¹¹. Polysacharidy predstavujú jednu z hlavných skupín chemických látok, u ktorých bol dokázaný výrazný imunostimulačný, hypoglykemický a antitumorový účinok. Mnohé štúdie preukázali, že farmakologická aktivita polysacharidov koreluje s ich molekulovou hmotnosťou. Napríklad polyglukány s molekulovou hmotnosťou 10–1000 kDa sú lepšie rozpustné vo vodnom prostredí a vyznačujú sa lepším antitumorovým účinkom¹². Z chemického hľadiska ide o štruktúrne odlišné polyméry D-glukopyranózy (D-Glcp). Na základe anomérnych štruktúr D-Glcp jednotiek sa delia do troch hlavných skupín: α -D-glukány, β -D-glukány a zmiešané α,β -D-glukány. Ďalšie delenie je podľa polohy glykozidickej väzby, resp. podľa molekulovej hmotnosti; napr. lineárne alebo rozvetvené glukány (1→3)-, (1→4)-, (1→6)-s vysokou, strednou alebo nízkou molekulovou hmotnosťou¹³. Zo surového materiálu CS sa podarilo izolovať niekoľko desiatok polysacharidov, v ktorých ako základné monosachridové jednotky boli najčastejšie identifikované glukóza, manóza, galaktóza a xylóza.

Štruktúra polysacharidu CPS-2 izolovaného extrakciou z vody bola určená na základe FTIR a NMR spektroskopie. Zistilo sa, že glukán CPS-2 je z väčšej časti tvorený α -(1→4)-D-glukózou a α -(1→3)-D-manózou, ktoré sú rozvetvené cez α -(1→4)-D-glukózu na každom dvadástom fragmente lineárneho reťazca. Ochranný efekt CPS-2 polysacharidu bol študovaný na modely buniek chronického obličkového ochorenia. Ako sa ukázalo, polysacharid významne pozitívne stimuloval renálne bunky obličiek a prispieval tak k ich zníženému poškodzovaniu¹⁴.

Heteropolysacharid označovaný ako PS-A, ktorý pozostáva z D-glukózy, D-galaktózy a D-manózy v pomere 2:1:1 s molekulovou hmotnosťou 460 kDa sa vyznačuje silnou inhibičnou aktivitou proti cholesterolesteráze a je potenciálnym glukánom kontrolujúcim hypercholesterolémiu. Polysacharid označovaný IPS s molekulovou hmotnosťou 8,1–460 kDa sa vyznačuje protizápalovým, imunomodulačným a hypoglykemickým účinkom. U tohto glukánu bola zistená aj schopnosť znižovať hladinu cholesterolu¹⁵.

2.2. Nukleozidy

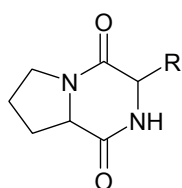
Nukleozidy sa považujú za jedny z kľúčových biologicky aktívnych zlúčenín, ktorých obsah zodpovedá za určovanie kvality druhov *Cordyceps*. Vo všeobecnosti je



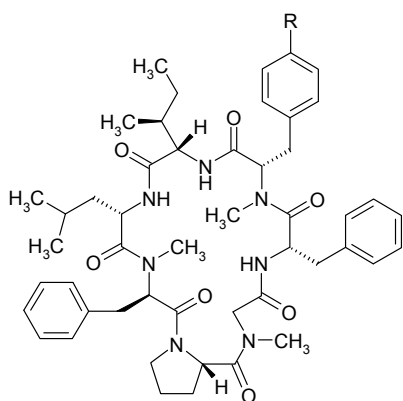
Obr. 2. Chemická štruktúra nukleozidov I–VI

zastúpenie týchto chemických látok vyššie u kultivovaných v porovnaní s prírodne sa vyskytujúcimi druhmi. Ich hlavný biologický účinok spočíva v ich výraznej antitumorovej aktivite. Za hlavných ukazovateľov kontroly kvality týchto húb sú zodpovedné dva typy nukleozidov: kordycepín **I** a adenosín **IIa** (obr. 2). Viac ako 10 nukleozidov a im príbuzným derivátov bolo izolovaných z *CS*, napr. inozín **III**, uridín **IVa**, guanozín **V**, *N*⁶-(2-hydroxyetyl)-adenozín **VIa** (obr. 2)¹⁶.

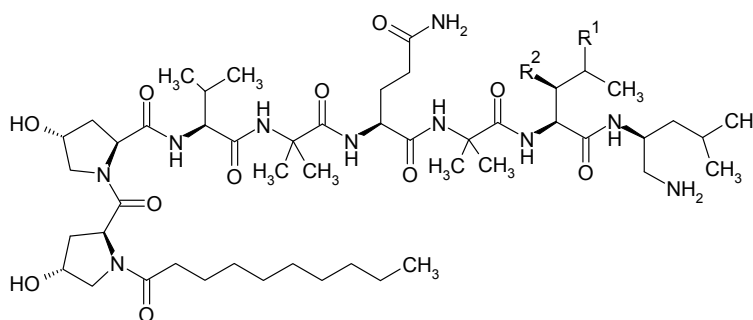
Kordycepín, 3-deoxyadenozín **I** je derivátom adenosínu **IIa**, ktorý na rozdiel od tohto nukleozidu **IIa** neobsahuje v polohe 3 sacharidovej jednotky hydroxyskupinu. Na základe tejto analógie niektoré enzýmy nedokážu rozpoznať – odlišiť tieto dva nukleozidy a môžu kordycepín **I** zabudovať do štruktúry RNA, čo spôsobí ukončenie syntézy tejto kyseliny. Z tohto dôvodu je kordycepín **I** zaradený do triedy chemických zlúčenín, ktoré majú antitumorový účinok. Okrem iného inhibuje rast *Clostridium paraputrificum* a *Clostridium perfringens*, ale nevlýva na *Bifidobacterium* spp. a *Lactobacillus* spp.¹⁷. Objavujú sa aj štúdie, kde je opísaný nový účinok tejto látky **I** v prevencii vzniku trombov¹⁸. V roku 2004 Yoshikawa zistil, že kordycepín **I** inhibuje rast myšacieho melanómu B16 (cit.¹⁹). Nukleozidy sú zodpovedné aj za reguláciu a moduláciu rozličných



VIIa R = -H
VIIb R = -CH₂CH(CH₃)₂
VIIc R = -CH(CH₃)₂

Obr. 3. Chemická štruktúra cyklických dipeptidov **VIIa-c**

VIIIa R = -OH
b R = -H



IXa R¹ = -CH₃, R² = -H
b R¹ = -H, R² = -CH₃

Obr. 4. Chemická štruktúra kordyceheptapeptidu A **VIIIa**, B **VIIIb** a cicapeptinov I **IXa** a II **IXb**

fyziológických procesov v centrálnom nervovom systéme (CNS).

Pre adenosín **IIa** je typická jeho schopnosť znižovať dráždivosť neurónov CNS a inhibovať uvoľňovanie rozličných neurotransmitérov v presynaptickej časti spojenia neurónov. Hlavným biochemickým metabolitom, ktorý vznikne oxidatívnou deamináciou nukleozidu **IIa**, je inozín **III**. Tento pozitívne vplýva na axón, stimuluje jeho rast *in vivo* v CNS (cit.²⁰).

2.3. Aminokyseliny a peptidy

Cordyceps sinensis obsahuje okolo 29,1–33,0 % proteínov²¹. Zistilo sa, že chemická štruktúra proteínov je tvorená 18 aminokyselinami. Najčastejšie vyskytujúce sú: kyselina asparagová, treonín, serín, kyselina glutámová, prolín, glycín, valín, metionín, izoleucín, leucín, tyrozín, fenylalanín, lyzín, histidín, cysteín a tryptofán. Medzi aminokyseliny, ktoré sa vyznačujú zaujímavým farmakologickým účinkom, patria arginín, kyselina glutámová, tryptofán a tyrozín²². Okrem týchto základných aminokyselín boli v žezlovkách identifikované aj acyklické a cyklické dipeptidy, ako aj komplikovanejšie štruktúry, obsahujúce vo svojej molekule rádo vo aj 10 aminokyselín.

Medzi najznámejšie cyklické dipeptidy patrí cyklo-[L-glycyl-L-prolyl] **VIIa**, cyklo-[L-leucyl-L-prolyl] **VIIb**, cyklo-[L-valyl-L-prolyl] **VIIc** (obr. 3). U niektorých z týchto látok sa objavila antitumorová, antivirálna a antibiotická aktivita²³.

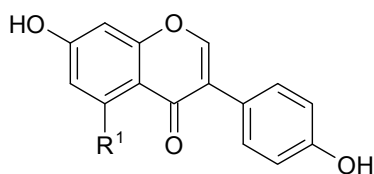
V *Cordyceps* boli identifikované aj zložitejšie peptidy, ako napr. kordyceheptapeptid A a B **VIII**. Kordyceheptapeptid A **VIIIa** sa vyznačuje antimalarickou aktivitou, kým peptid B **VIIIb** je inaktívny. V kombinácii však pôsobia mierne cytotoxicky.

Produkcii neribozomálneho peptidu s názvom cicapeptin I **IXa** a II **IXb** v roku 2005 prvýkrát opísal Krasnoff. U týchto látok bola zistená antibakteriálna a antifungálna aktivita (obr. 4)²⁴.

2.4. Alkoholy a polyoly

Medzi zlúčeniny obsahujúce alkoholovú skupinu patria izoflavóny **Xa,b** (obr. 5) izolované z *Cordyceps sinensis*. Sú to prirodzene sa vyskytujúce zlúčeniny v rastlinách i hubách patriace do skupiny fytoestrogénov, ktoré nemajú steroidnú štruktúru, ale majú afinitu k estrogénovým receptorom α a β , ale i k PPAR receptorom²⁵.

Pokusy uskutočnené na potkanoch dokázali, že ich možno využiť v terapii strát kostnej hmoty, najmä pri estrogénovej deficiencii u menopauzálnych žien. Zlepšenie osteoporózy je pripisované zníženiu vylučovania Ca, koncentrácie Ca a fosfátu v plazme, zníženiu aktivity enzýmov ALP a TRAP, hladiny INF- γ , zvýšeniu osteokalcínu a estradiolu, normalizuje aj hladinu hormónov estrogénu, FSH a LH. Okrem toho sa podieľajú aj na znížení rizika vzniku rakoviny, kardiovaskulárnych chorôb a na zvýšení antioxidantnej ochrany²⁵.

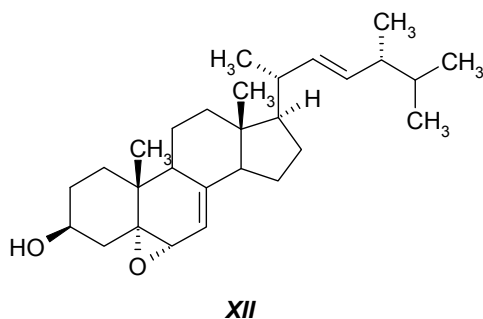


Xa R¹ = -H
b R¹ = -OH

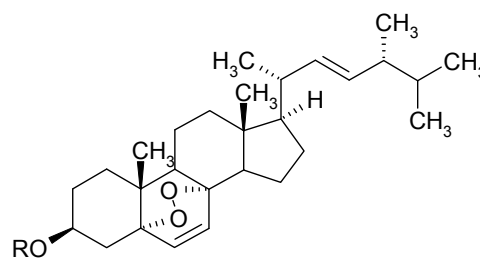
Obr. 5. Chemická štruktúra izoflavónov daidzeínu **Xa** a genisteínu **Xb**

2.5. Steroly

Steroly prítomné v bunkovej stene húb majú dôležitú fyziologickú funkciu a taktiež vykazujú biologickú aktivitu. Medzi najvýznamnejšie steroly patrí ergosterol **XI** (obr. 6), ktorý je pre tieto huby charakteristický a je významným zdrojom vitamínu D₂ (cit.²⁶).

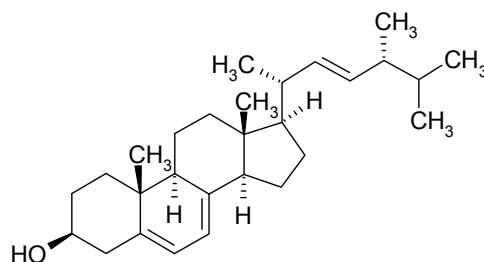


XII



XIII R = -Glukóza

Obr. 7. 5,6-epoxy-24(R)-metylcholesta-7,22-dién-3 β -ol (**XII**) a 5 α ,8 α -epidioxy-24(R)-metylcholesta-6,22-dién-3 β -D-glukopyranozid (**XIII**)



XI

Obr. 6. Štruktúra ergosterolu **XI**

Bola študovaná cytotoxicita a antimikrobiálna aktivita ergosterolu **XI**. Výsledky cytotoxických testov na bunkových líniiach sú pre HL-7702 (IC₅₀ = 37,10) a LX-2 (IC₅₀ = 55,51)²⁷. Taktiež bola sledovaná aj antimikrobiálna aktivita, ktorá však nepriniesla významné výsledky²⁸.

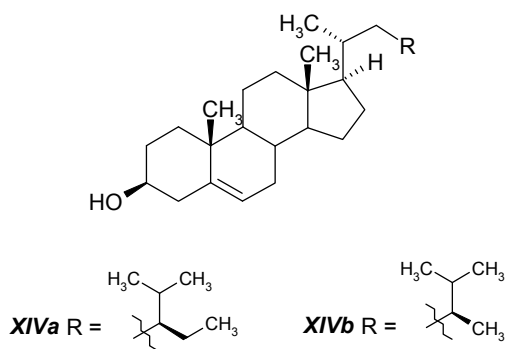
Deriváty ergosterolu **XII** a **XIII** izolované z metanového extraktu *CS*, ktorých štruktúra bola potvrdená pomocou NMR spektroskopie, 5,6-epoxy-24(R)-metylcholesta-7,22-dién-3 β -ol (**XII**) a 5 α ,8 α -epidioxy-24(R)-metylcholesta-6,22-dién-3 β -D-glukopyranozid (**XIII**), (obr. 7) boli študované na tumorových bunkových líniiach K-562, Jurkat, WM-1341, HL-60 a RPMI-8226.

Glykozylovaný derivát **XIII** vykazoval o 10–40 % vyššiu cytotoxickú aktivitu na spomenutých bunkových líniiach, ako derivát neobsahujúci vo svojej štruktúre sacharidovú zložku **XII**²⁹.

Fytosteroly najmä β -sitosterol **XIVa** a kampesterol **XIVb** (obr. 8) majú antitumorový efekt najmä v liečbe rakoviny hrubého čreva, prostaty a prsníka. β -Sitosterol **XIVa** má aj dôležitú úlohu v liečbe benígnej hypertrofiie prostaty³⁰.

2.6. Iné látky

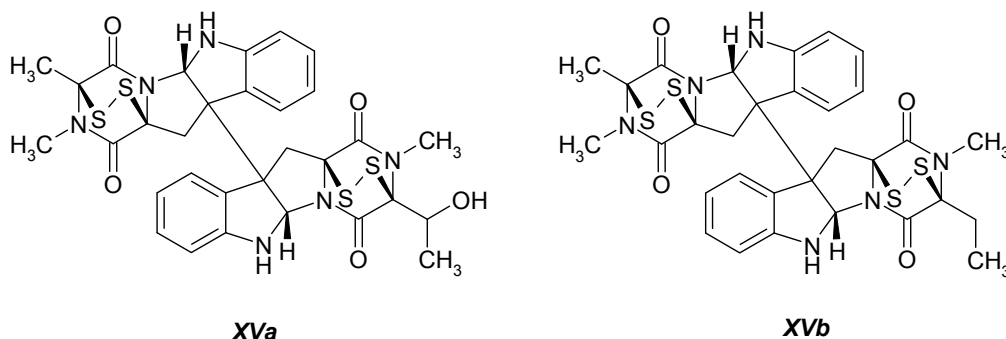
Z húb rodu *Cordyceps sinensis* bolo izolovaných 29 nasýtených a nenasýtených mastných kyselín a ich derivátov³¹.

Obr. 8. Chemická štruktúra fytoosterolov *XIVa* a *XIVb*

Lipidy, ako základné zložky živých organizmov, sú na jednej strane zložkou bunkovej membrány a na strane druhej energetickým zdrojom bunky.

K voľným masným kyselinám v študovaných hubách patria kyseliny: laurová (C12), myristová (C14), pentadekanová (C15), palmitolejová [(*Z*)-hexadek-9-énová (C16)], palmitová (C16), linolová (C18), olejová (C18), steárová (C18), dokosánová (C22) a lignocerová (C24), pričom uvádzajú, že majoritnými masnými kyselinami sú kyseliny palmitová a olejová³². Sú nevyhnutnou zložkou výživy, a okrem toho zabezpečujú viaceré bunkové funkcie cez svoje receptory spriahnuté s G proteínom, označujú sa ako GPR-40, 41, 43, 120, 84, nachádzajúce sa hlavne v pankrease, gastrointestinálnom trakte a imunitných bunkách. Podľa tkanivovej distribúcie cez ich aktiváciu sa sprostredkávajú tieto aktivity, uvoľňovanie glukóza – dependentného inzulínu, produkcia leptínu a protizápalová aktivita, inhibícia lipolýzy, sekrécia inzulínu a podobne (cit.^{33–35}).

Do tejto skupiny látok možno zaradiť aj gliokladicilíny – gliokladicilín A *XVa* a B *XVb* (obr. 9). Ich štruktúry boli identifikované pomocou hmotnostnej spektrometrie a NMR ako epipolytiodioxo-piperazíny. Ich hlavný účinok je protirakovinový, čo potvrdili *in vitro* aj *in vivo* štúdie. *In vitro* inhibujú rast MCF-7 buniek rakoviny prsníka, HepG2 buniek hepatocelulárneho karcinómu, HeLa buniek rakoviny krčka maternice a zastavujú bunkový cyklus vo

Obr. 9. Gliokladicilíny – gliokladicilín A *XVa* a B *XVb*

fáze G2/M a tiež indukujú apoptózu. *In vivo* štúdie ukazujú inhibičný efekt na rast bunkovej populácie B16 melanómu v imunodeficientných myšiach³⁶.

3. Záver

Uvedená práca sa zaoberá stručným prehľadom rozmanitej skupiny chemických látok zastúpených v parazitujúcej hube s názvom *Cordyceps sinensis*, opisuje ich chemickú štruktúru a hlavne pozitívny biologický účinok na ľudský organizmus. Ako najdôležitejšie možno spomenúť: pomáha v prevencii hyperglykémie, podporuje srdcový rytmus, znižuje hladinu cholesterolu, podporuje imunitný systém, selektívne inhibuje syntézu RNA – narúša tým syntézu proteínov v rakovinových bunkách, inhibuje metyláciu nukleových kyselín, je to silný antioxidant, chráni obličky pred poškodením, účinkuje ako antibiotikum – má baktériostatické účinky proti niekoľkým desiatkam patogénnych baktérií vrátane pneumokokov, streptokokov a zlatého stafylokoka, má protizápalové účinky, zvyšuje sexuálnu výkonnosť a pôsobí ako afrodisiakum, a mnoho ďalších iných.

LITERATÚRA

- Hobbs Ch.: Botanica Press 1995, 251.
- Holliday J., Cleaver M., Wasser S. P.: Cordyceps, v: *Encyclopedia of dietary supplements*, (Coates P. M., Blackman M. R., Cragg G., Levine M., Moss J., White J., ed.), str. 1. Marcel Dekker, New York 2005.
- Pereira J.: N. Y. J. Med. 1, 128 (1843).
- Huang K. C.: *The Pharmacology of Chinese Herbs*. CRC Press, Boca Raton 1993.
- Uphof J. C. Th.: *Dictionary of Economic Plants*, str. 152. Verlag von J. Cramer, New York 1968.
- Zhou J. S., Halpern G., Jones K.: J. Alt. Comp. Med. 4, 57 (1998).
- Holliday J., Cleaver P.: Int. J. Med. Mushrooms 10, 219 (2008).
- Lu Y. L., Weng K. M.: Chin. Pharmacist 6, 371 (2003).

9. Zhu J. S., Halpern G. M., Johns K.: *J. Alt. Comp. Med.* **4**, 289 (1998).
10. Zhu J. S., Halpern G. M., Johns K. J.: *Alt. Comp. Med.* **4**, 429 (1998).
11. Yue K., Ye M., Zhou Z., Sun W., Lin X.: *J. Pharm. Pharmacol.* **65**, 474 (2012).
12. Zhou X., Gong Z., Su Y., Lin J., Tang K.: *J. Pharm. Pharmacol.* **61**, 281 (2009).
13. Synytsya A., Novák M.: *Carbohydr. Polym.* **92**, 793 (2013).
14. Wang Y., Yin H., Lv X., Wang Y., Gao H., Wang M.: *Fitoterapia* **81**, 397 (2010).
15. Lo Ch.-H., Hsieh Ch., Lin F.-Y., Hsu T.-H.: *J. Trad. Complementary Med.* **3**, 24 (2013).
16. Li S. P., Yang F. Q., Tsim K. W. K.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* **41**, 1571 (2006).
17. Russel R., Paterson M.: *Phytochemistry* **39**, 1474 (2008).
18. Cho J., Kang J. S., Long P. H., Jing J., Back Y., Chung K. S.: *Arch. Pharmacol. Res.* **26**, 821 (2003).
19. Yoshikawa N., Nakamura K., Yamaguchi Y., Kagota S., Shinozuka K., Kunitomo M.: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **31**, 51 (2004).
20. Benowitz L. I., Goldberg D. E., Irwin N.: *Prog. Brain Res.* **137**, 389 (2002).
21. Hsu T. H.: *Food Chem.* **78**, 463 (2002).
22. Ji S.: *J. Fujian. Coll. Trad. Chin. Med.* **9**, 46 (1999).
23. Shashidhar M. G., Giridhar P., Udaya Sankar K., Manohar B.: *J. Funct. Foods* **5**, 1013 (2013).
24. Russell M., Paterson M.: *Phytochemistry* **69**, 1469 (2008).
25. Zhang D., Wang Z., Qi W., Zhao G.: *BMC Complement. Alter. Med.* **14**, 484 (2014).
26. Seitz L. M.: *Phytopathology* **69**, 1202 (1979).
27. Peng Y., Tao Y., Wang Q., Shen L., Yang T., Liu Z., Liu Ch.: *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 12 str. (2014).
28. Zheng J., Wang Y., Wang J. F., Liu P., Li J., Zhu W.: *Extremophiles* **17**, 963 (2013).
29. Bok J. W., Lerner L., Chilton J., Klingeman H. G., Neil Towers G. H.: *Phytochemistry* **51**, 891 (1999).
30. Awad A. B., Chan K. C., Downie A. C., Fink C. S.: *Nutr. Cancer* **36**, 238 (2000).
31. Hobbs Ch.: *Medicinal mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing and Cultures*, str. 251. Botanica Press, Santa Cruz (1995).
32. Yang F. Q., Feng K., Zhao J., Li S. P.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* **49**, 1172 (2009).
33. Rayasam G. V., Tulasi V. K., Davis J. A., Bansal V. S.: *Expert Opin. Ther. Targets* **11**, 661 (2007).
34. Hirasawa A., Hara T., Katsuma S., Adachi T., Tsujimoto G.: *Biol. Pharm. Bull.* **31**, 51 (2008).
35. Swaminath G.: *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **341**, 61 (2008).
36. Chen P. X., Wang S., Nie S., Marcone M.: *J. Funct. Food* **5**, 550 (2013).

L. Ungvarská Maľučká, Z. Bedlovičová, and J. Harvanová (Department of Chemistry, Biochemistry and Biophysics, Institute of Pharmaceutical Chemistry, The University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice): ***Cordyceps Sinensis*: Medicinal Fungus of Chinese Medicine**

The paper gives a brief overview of a diverse group of chemical compounds present in the parasitic fungus called *Cordyceps sinensis*. It focuses on the description of their chemical structure and their positive biological effects on the human body. Some of the key biological activities of *Cordyceps sinensis* are discussed: It helps to prevent hyperglycemia, supports heart function, decreases the level of cholesterol, supports the immune system, selectively inhibits the synthesis of RNA in cancer cells through disturbing the synthesis of some proteins, inhibits the methylation of the nucleic acid, proves to be a powerful antioxidant, protects kidneys from damage, acts as an antibiotic showing a bacteriostatic effect against several pathogenic bacteria, including pneumococci, streptococci and *Staphylococcus aureus*, as well as anti-inflammatory effects, improves sexual performance, acts as an aphrodisiac, and many more others.