

УДК 582.284.3:577.1

Вплив сульфатів та цитратів металів на вуглеводний склад біомаси лікарського гриба *Trametes versicolor* (Polyporales, Polyporaceae)

Г.А. Аль-Маалі¹, Н.А. Бісько¹, А.М. Остапчук²

¹Інститут ботаніки імені М.Г. Холодного НАН України, Київ, Україна

²Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України, Київ, Україна

Досліджено вплив цитратів і сульфатів міді, марганцю та цинку на вуглеводний склад біомаси цінного лікарського гриба *Trametes versicolor* (L.) Lloyd., що зростає на рідкому живильному середовищі в умовах глибинної культури. До складу фракції загальних вуглеводів міцелію *T. versicolor* 353, культивованому на контрольному середовищі без досліджених металів, входили глюкоза (91,5%), маноза (5,4%), галактоза (1,9%), ксилоза (0,7%), фукоза (0,6%). Єдиним моносахаридом, на процентну частку якого не впливав жоден із досліджених металів, була галактоза. Цитрат цинку стимулює накопичення глюкози у біомасі *T. versicolor* 353 за рахунок зменшення концентрації манози. Фукоза та ксилоза на середовищі із цитратом цинку не виявлені. У міцелії *T. versicolor* 353, культивованого на середовищі із цитратом або сульфатом марганцю, ідентифіковано рибозу. Цитрат марганцю діє протилежним чином, порівняно з цитратом цинку: стимулює синтез манози та зменшує процентну частку глюкози в міцелії *T. versicolor* 353. Додавання до живильного середовища цитрату міді індукуює синтез манітолу, сорбітолу та рибози у *T. versicolor* 353. Наявність поліолів у міцелії *T. versicolor* 353, культивованому на середовищі із цитратом міді, вказує на залежність їх синтезу від присутності у живильному середовищі іонів міді. Результати експерименту свідчать про те, що сульфати цинку, міді та марганцю суттєво не впливають на вуглеводний склад біомаси *T. versicolor* 353, на відміну від цитратів аналогічних металів.

Ключові слова: марганець; мідь; цинк; моносахариди; манітол

The effect of citrate and sulfate of different metals on carbohydrates composition of medicinal mushroom *Trametes versicolor* (Polyporales, Polyporaceae)

G.A. Al-Maali¹, N.A. Bisko¹, A.M. Ostapchuk²

¹Kholodny Institute of Botany of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim of our research was to study the influence of citrate and sulfate of copper, manganese and zinc on the carbohydrates composition of biomass of the medicinal mushroom *Trametes versicolor* (L.) Lloyd. cultivated in a liquid medium. The studied strain of *Trametes versicolor* 353 was obtained from the Culture Collection of Mushrooms (IBK) from the M. G. Kholodny Institute of Botany, National Academy of Sciences of Ukraine. Citrates of copper, manganese and zinc were obtained from the Institute of Nanobiotechnologies and Resource Conservation of Ukraine, Kyiv. In this study we used glucose-peptone-yeast extract medium (GPY) with the following composition of (g/L): glucose – 25, peptone – 3, yeast extract – 3, K₂HPO₄ – 1, KH₂PO₄ – 1, MgSO₄ · 7H₂O – 0.25, distilled water – 1,000 ml; pH 6,5 (control medium). Cu²⁺ (sulfate form or citrate form) were added to control medium in concentration 4 mg/L, Zn²⁺ and Mn²⁺ (sulfate form or citrate form) were added to control medium in concentration 1 mg/L. Mycelium was grown in a submerged culture on a rotary shaker (120 rpm) at 26 °C in 250 ml Erlenmeyer flasks, containing 50 ml of liquid medium. The biomass was harvested after 9 days of cultivation in the liquid medium. Monosaccharides and sugar alcohols was analyzed by high-performance liquid chromatography Agilent

Інститут ботаніки імені М.Г. Холодного НАН України, вул. Терещенківська, 2, Київ, 01601, Україна
Kholodny Institute of Botany of NAS of Ukraine, Tereshchenkivska Str., 2, Kyiv, 01601, Ukraine

Інститут мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України, вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, 03680, Україна
Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of NAS of Ukraine, Acad. Zabolotny Str., 154, Kyiv, 03680, Ukraine
Tel.: +38-067-497-49-20. E-mail: galeb.almaali@gmail.com

1200 (Agilent technologies, USA). The results of our research demonstrated that the fraction of total carbohydrates from *T. versicolor* 353, which were cultivated on the control medium, consists of glucose (91.5%), galactose (1.9%), mannose (5.4%), fucose (0.6%) and xylose (0.7%). The adding of sulfate of zinc or copper to the liquid medium didn't change the content of monosaccharides of *T. versicolor* 353 biomass relative to the control medium. At the same time, in the medium with citrate of zinc the amount of glucose increased and the amount of mannose decreased relative to the control medium. Xylose and fucose were not detected in this case. In mycelium of *T. versicolor* 353 that was cultivated in the medium with manganese sulfate or manganese citrate we detected a small amount of ribose. But the content of other monosaccharides didn't change in the medium with sulfate of manganese. At the same time, the addition of citrate of manganese to the medium raised the amount of mannose and reduced the amount of glucose in the biomass of *T. versicolor* 353 relative to the control medium. Also copper citrate reduced the content of glucose in mycelium of *T. versicolor* 353 relative to the control medium. But in this case we detected mannitol and sorbitol in the biomass. This data indicates that synthesis of sugar alcohols in *T. versicolor* 353 depend on copper ions in bioactive forms of citrate.

Keywords: manganese; copper; zinc; monosaccharides; mannitol

Вступ

Біологічну активність більшості видів грибів здебільшого визначають сполуки вуглеводної природи, вміст яких у міцелії досягає 60% сухої біомаси грибів (Wasser and Wais, 1999). Вони представлені вільними та зв'язаними моносахаридами, полісахаридами та цукровими спиртами. Ці речовини виконують резервну, осморегуляторну, регуляторну, протекторну та інші функції (Bisko, 2012).

Після виявлення у 1970-х роках онкостатичних властивостей полісахаридних екстрактів із плодкових тіл та міцелію деяких базидієвих грибів почалося активне вивчення цих сполук, а також пошук продуцентів, дослідження процесів стимулювання їх синтезу (Wasser, 2014). Серед найперспективніших продуцентів біологічно активних речовин, у тому числі полісахаридів, треба згадати *Trametes versicolor* (L.) Lloyd. (Hobbs, 2004). Сучасні дослідження демонструють, що гриби роду *Trametes* мають численні лікувальні властивості, серед яких протипухлинні, гепатопротекторні, антибактеріальні та противірусні (Cai et al., 2010; Maehara et al., 2012; Patel, 2012). Ці лікарські властивості пов'язують насамперед із різними фракціями полісахаридів (Standish et al., 2008; Zong et al., 2012; Kuan et al., 2013).

Регулюючи склад живильних середовищ для культивування лікарських базидієвих грибів, можна збільшити вихід як біомаси, так і її окремих компонентів, у тому числі вуглеводної природи (Montoya et al., 2013; Wang et al., 2013; Zhang et al., 2015). Різні автори зазначають, що під час культивування деяких видів лікарських грибів додавання до живильного середовища мікроелементів позитивно впливає на біосинтез екзо- та ендополісахаридів (Zou et al., 2005; Xiao et al., 2006; Zhi-ling, 2009). Відмітимо особливу роль міді у фізіології живлення *T. versicolor*, пов'язану з тим що іони міді входять до активного центру лакази. Крім того, мідь входить до складу низки ферментів електронотранспортного ланцюга та супероксиддесмутази (Banci, 2013; Kroneck and Sosa Torres, 2015). Цинк – один із найбільш значущих мікроелементів у живленні грибів. Він залучений у більшість метаболічних шляхів, включаючи синтез амінокислот, метаболізм РНК і ДНК, а також експресію генів. Цинк – єдиний метал, який зустрічається в усіх класах ферментів (Broadley et al., 2007). Марганець не менш важливий для грибної фізіології. Він абсолютно необхідний для функціонування низки ферментів, включаючи оксидоредуктази, трансферази, гідролази, ліази, ізомерази та лігази (Low et al., 1998). Зазвичай під час культивування грибів використовують неорганічні солі

металів, які мають низьку хімічну чистоту та невисоку біологічно активність порівняно з органічними сполуками металів. Перспективні з цього погляду солі карбонових кислот, у тому числі цитрати металів, дозволені до використання у харчовій промисловості. Проте традиційні методи отримання карбоксилатів трудомісткі та енергозатратні. У попередньому дослідженні ми вивчали вплив різних концентрацій цитратів і сульфатів низки металів (залізо, марганець, мідь та цинк) на ріст міцелію *T. versicolor* 353 на рідкому живильному середовищі (Al-Maali, 2015). Отримані результати свідчать, що цитрати цинку, марганцю та міді ефективніше збільшували продуктивність біомаси *T. versicolor* 353 порівняно із сульфатами відповідних металів.

Це дослідження виконується в рамках комплексного аналізу впливу цитратів різних металів на метаболізм *T. versicolor*. Мета нашої статті – оцінити вплив цитратів і сульфатів міді, марганцю та цинку на моносахаридний склад біомаси лікарського гриба *T. versicolor*.

Матеріал і методи досліджень

Об'єкт дослідження – штам *T. versicolor* 353 з Колекції культур шапинкових грибів Інституту ботаніки імені М.Г. Холодного НАН України (Buchalo et al., 2011). Штам обрано за результатом скринінгу біотехнологічно цінних штамів *T. versicolor*, проведених Л.О. Антоненко (Antonenko, 2013).

Міцелій вирощували 9 діб у глибинній культурі (120 об./хв) за температури 26 ± 1 °C у колбах Ерленмейєра об'ємом 250 мл, що містили 50 мл живильного середовища такого складу (контрольне середовище, г/л): глюкоза – 25, пептон – 3, дріжджовий екстракт – 3, K_2HPO_4 – 1, KH_2PO_4 – 1, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ – 0,25, дистильована вода – 1 дм³, рН 6,5 (ГПД). Інокулом отримували упродовж п'яти діб за тих самих умов. Інокулом додавали з розрахунку 10% від об'єму живильного середовища. У досліджуваних варіантах до середовища додавали цитрат або сульфат міді (у концентрації 4 мг/л Cu^{2+}), марганцю (1 мг/л Mn^{2+}) або цинку (1 мг/л Zn^{2+}). Концентрації досліджуваних металів, оптимальні для накопичення біомаси цього штаму, визначені у попередньому дослідженні (Al-Maali, 2015).

Цитрати міді, марганцю та цинку отримані методом авквананотехнології в Українському державному науковому дослідному інституті нанобіотехнології і ресурсозбереження при Державному агентстві резерву України (Patent of Ukraine for utility model number 39392). Моносахаридний склад визначали за допомогою високоефективної

рідинної хроматографії з мас-спектрометрією на Agilent 1200 (Agilent Technologies, USA).

Дослідження проводили у трьох повторностях. Дані виражені як середні значення \pm похибка. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм OriginPro 8.5.1 (Origin-Lab Corporation, USA). Статистично достовірною порівняно з контролем вважали різницю $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз вуглеводного складу біомаси *T. versicolor* 353, культивованого на середовищі із солями міді, марганцю та цинку в органічній і неорганічній формі, свідчить про

те, що цитрати та сульфати досліджених металів різною мірою впливають на якісний та кількісний склад моносахаридів і поліолів міцелію (табл.). До складу фракції загальних вуглеводів міцелію *T. versicolor* 353, культивованого на контрольному середовищі, входили такі моносахариди: фукоза, ксилоза, маноза, глюкоза, галактоза (табл.). У разі додавання до живильного середовища сульфату цинку жодних змін у співвідношенні Моносахаридів не виявлено. Присутність цитрату цинку в середовищі суттєво впливала на моносахаридний склад міцелію *T. versicolor* 353. Зафіксовано достовірне зростання процентної частки глюкози, зменшення кількості манози та галактози. Ксилоза та фукоза не були виявлені зовсім (табл.).

Таблиця

Вуглеводний склад міцелію *T. versicolor* 353, культивованого в умовах глибинної культури на ГПД середовищі з додаванням цитратів або сульфатів різних металів

Вуглеводи, % від загальної кількості	Контроль	Сульфат марганцю	Цитрат марганцю	Сульфат цинку	Цитрат цинку	Сульфат міді	Цитрат міді
Рибоза	–	0,53 \pm 0,05 ^{ab}	0,28 \pm 0,04 ^{ab}	–	–	–	0,63 \pm 0,05 ^{ab}
Фукоза	0,56 \pm 0,10	0,58 \pm 0,05	0,74 \pm 0,05 ^a	0,64 \pm 0,05 ^b	–	0,76 \pm 0,06 ^a	0,66 \pm 0,05
Ксилоза	0,66 \pm 0,12	0,66 \pm 0,06	0,68 \pm 0,04	0,67 \pm 0,07 ^b	–	0,86 \pm 0,07 ^a	0,78 \pm 0,07
Маноза	5,39 \pm 0,59	5,94 \pm 0,51	7,59 \pm 0,61 ^{ab}	5,66 \pm 0,59 ^b	2,94 \pm 0,48 ^{ab}	6,02 \pm 0,58	6,18 \pm 0,51
Глюкоза	91,52 \pm 1,21	90,30 \pm 1,04	88,92 \pm 0,97 ^a	91,10 \pm 1,12 ^b	95,65 \pm 0,88 ^{ab}	90,40 \pm 0,99	89,00 \pm 1,00 ^a
Галактоза	1,87 \pm 0,40	1,98 \pm 0,37	1,79 \pm 0,23	1,93 \pm 0,41	1,42 \pm 0,40	1,97 \pm 0,28	1,91 \pm 0,26
Манітол	–	–	–	–	–	–	0,42 \pm 0,03 ^{ab}
Сорбітол	–	–	–	–	–	–	0,41 \pm 0,04 ^{ab}

Примітки: а – достовірна ($P < 0,05$) різниця порівняно з контролем; б – достовірна ($P < 0,05$) різниця порівняно з дослідом із сульфатом/цитратом відповідного металу; «–» – відповідний моносахарид чи поліол не виявлено в міцелії *T. versicolor* 353.

У міцелії *T. versicolor* 353, культивованому на середовищі із цитратом або сульфатом марганцю, крім вищезгаданих моносахаридів, виявлено рибозу. Але її вміст у міцелії *T. versicolor* 353, культивованому на середовищі із сульфатом марганцю, майже удвічі вищий, порівняно з біомасою, отриманою на середовищі із цитратом марганцю. Додавання сульфату марганцю у середовище достовірно не впливало на кількість інших виявлених моносахаридів. За умов культивування *T. versicolor* 353 на середовищі із цитратом марганцю відбувалось зменшення концентрації глюкози та збільшення кількості манози порівняно з контрольним середовищем (табл.).

Сульфат міді, як і сульфат цинку, суттєво не впливав на якісний моносахаридний склад міцелію *T. versicolor* 353. Натомість у міцелії, культивованому на середовищі із цитратом міді, зменшувалась частка глюкози та виявлено рибозу. Крім того, виявлено поліоли манітол і сорбітол, не відмічені ані в контрольному досліді, ані в досліді з іншими цитратами та сульфатами (табл.).

Отримані результати свідчать про те, що в усіх дослідних варіантах домінуючий моносахарид у складі загальних вуглеводів *T. versicolor* 353 – глюкоза. У праці Kazarski et al. (2012) відмічено, що глюкоза – домінуючий компонент полісахаридів *T. versicolor*. Наші дані підтверджують результати аналізу вуглеводного складу інших видів грибів, проведеного В.Г. Бабицькою зі співавторами (Bisko, 2012). У спирторозчинній фракції вільних вуглеводів цитозоллю *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst., *Lentinus edodes* (Berk.) Singer, *Crinipellis schevczenkovi* Buchalo глюкоза складає 61,4%, 70,4% та 54,8% відпо-

відно. У фракції водорозчинних ендополісахаридів міцелію тих самих видів вона складає 73,3–93,6%.

Зазначимо, що жоден із сульфатів досліджених металів не впливає на процентну частку глюкози в міцелії *T. versicolor* 353 (табл.). Цитрати цих металів змінювали її вміст у біомасі, що свідчить про активізацію внутрішньоклітинних енергетичних процесів. Це узгоджується із попередньо отриманими даними, які продемонстрували, що цитрати марганцю, міді та цинку ефективніше стимулюють синтез біомаси *T. versicolor* 353, ніж відповідні сульфати металів (Al-Maali, 2015).

Низка авторів відмічає наявність манози та галактози в різних фракціях вуглеводів деяких цінних лікарських макроміцетів, у тому числі *T. versicolor* (Bisko, 2012; Kazarski et al., 2012). Вміст манози та галактози, за цими даними, може коливатися у широкому інтервалі (від присутності у незначних кількостях до десятків процентів), що збігається з нашими даними (табл.).

Галактоза – єдиний моносахарид, на процентну частку якого в міцелії *T. versicolor* 353 не впливає жоден досліджений цитрат або сульфат. Цитрат марганцю збільшував вміст манози на 40%, а цитрат цинку зменшував кількість цього моносахариду майже удвічі. Гриби синтезують *de novo* манозу із глюкози (рис. 1) (Valentine and Bainbridge, 1978). Зменшення синтезу манози та збільшення концентрації глюкози в міцелії *T. versicolor* 353 за дії цитрату цинку можна пояснити впливом останнього на активність ферментів, залучених до шляху біосинтезу манози (рис. 1).

Ці дані узгоджуються також із тим, що у біомасі *T. versicolor* 353, культивованого на середовищі із цитра-

том цинку, не виявлено фукози, біосинтез якої пов'язаний із манозою (рис. 2) (Ren et al., 2010). Таким чином, цитрат цинку пригнічує синтез манози із глюкози, що зумовлює накопичення останньої та зниження концентрації як манози, так і фукози. Одночасно спостерігаємо протилежну картину у дослідях із цитратом марганцю: зменшення концентрації глюкози викликає накопичення манози та незначне збільшення концентрації фукози порівняно з контролем (табл.). Підкреслимо, що сульфат цинку та сульфат марганцю не викликали аналогічних змін, що свідчить про різну біологічну активність цитратної та сульфатної форми цих металів.

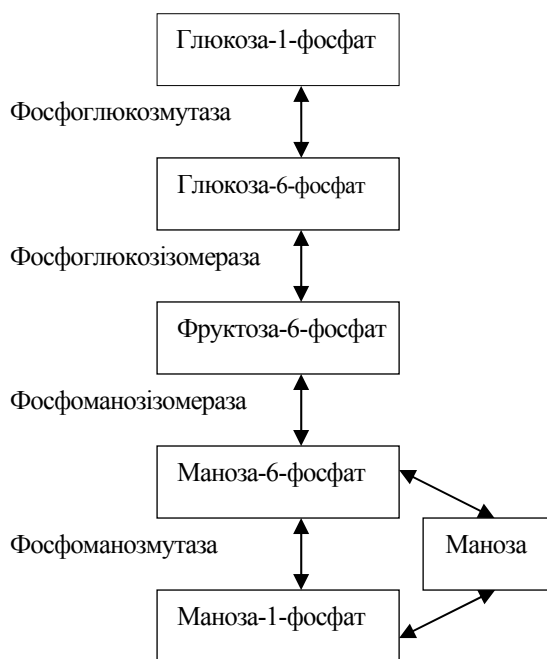


Рис. 1. Шлях біосинтезу манози у грибів (за Valentine and Bainbridge, 1978)

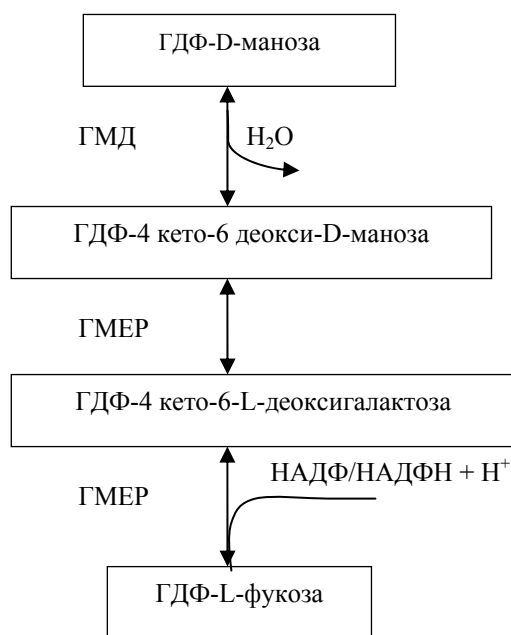


Рис. 2. Шлях біосинтезу фукози у грибів: ГМД – ГДФ-Д-маноза 4,6-дегідротаза, ГМЕР – ГДФ-кетто-6-деоксиманоза 3,5-епімераза/4-редуктаза (за Ren et al., 2010)

Накопичення глюкози в міцелії *T. versicolor* 353, культивованому на середовищі із цитратом міді, корелює з появою цукрових спиртів манітолу та сорбітолу. За літературними даними, біосинтез манітолу у грибів відбувається у процесі відновлення фруктозо-6-фосфату (Song and Vieille, 2009). У свою чергу, фруктозо-6-фосфат утворюється із глюкози у процесі гліколізу шляхом Ембдена – Майєргофа – Парнаса (Kamzolkina and Dunaevskaya, 2015). У працях Lee et al. (2007) показано, що додавання до живильного середовища для культивування *Candida magnoliae* (Lodder and Kreger) S.A. Mey. and Yarrow іонів Cu^{2+} підвищує активність манітолдегідрогенази, яка бере участь у процесі синтезу манітолу. Гриби використовують манітол як осморегуляторний компонент в умовах абіотичного стресу (Jannings, 1984, Stoop et al., 1996), а також як енергетичне та вуглецеве депо (Smiley et al., 1967; Pharr et al., 1995). Це пов'язано з тим, що в умовах окиснення манітолу утворюється НАДФН, яка напряду конвертується в АТФ. Таким чином, манітол – ефективний ресурс для дихання, його метаболізм дозволяє ефективно регулювати внутрішньоклітинний баланс НАДФ/НАДФН (Stoop and Mooibroek, 1998). У попередньому дослідженні ми виявили, що цитрат міді стимулював приріст біомаси *T. versicolor* 353 на 70% порівняно з контролем, і це – найвищий показник стимулювання росту серед досліджених цитратів і сульфатів металів (Al-Maali, 2015). За умов додавання до живильного середовища сульфату міді біомаса збільшувалась тільки на 49%, і не відбувалось накопичення цукрових спиртів, що свідчить про іншу біологічну активність та вищу біодоступність цитрату міді порівняно із сульфатною формою.

Висновки

Уперше оцінено вплив цитратів і сульфатів марганцю, міді та цинку на моносахаридний склад міцелію *T. versicolor* 353. Показано, що цитрат цинку, на відміну від сульфату, стимулює накопичення глюкози у біомасі *T. versicolor* 353 за рахунок зменшення концентрації манози, фукози та ксилози. Цитрат марганцю, порівняно із сульфатом марганцю, стимулює синтез манози та зменшує частку глюкози в міцелії *T. versicolor* 353. Додавання до живильного середовища цитрату міді індукує синтез манітолу у *T. versicolor* 353. Уперше доведено, що вплив цитратів марганцю, цинку та міді на вуглеводний склад міцелію *T. versicolor* 353 суттєво відрізняється від впливу сульфатів відповідних металів.

Подяка

Ми дякуємо д-ру біол. наук професору В.Г. Каплуненку з Українського державного науково-дослідного інституту нанобіотехнологій і ресурсозбереження при Державному агентстві резерву України за надання цитратів міді, використаних у цьому дослідженні.

Бібліографічні посилання

Al-Maali, G.A., 2015. The influence of metal citrates obtained by aquananotechnology on growth of the strains of medical

- macromycetes *Ganoderma lucidum* 1900 and *Trametes versicolor* 353. Ukr. Bot. J. 72(4), 393–397.
- Antonenko, L.A., 2013. Biotechnolohiia otrymmanii biomasy vyshchyykh bazydialnykh hrybiv rodu *Coriolus* [Biotechnology of biomass higher basidiomycetes of the genus *Coriolus*]. NUHT, Kyiv (in Ukrainian).
- Banci, L., 2013. Metallomics and the cell. Springer, Dordrecht.
- Bisko, N.A., Babickaya, V.G., Buchalo, A.S., Krupoderova, T.A., Lomberg, M.L., Mikhajlova, O.B., Puchkova, N.A., Solomko, E.F., Shcherba, V.V., 2012. Biologicheskie svoystva lekarstvennykh makromicetov v kul'ture [Biological properties of the medicinal macromycetes in the culture]. Laposhshenko LTD, Kyiv (in Russian).
- Broadley, M.R., White, P.J., Hammond, J.P., Zelko, I., Lux, A., 2007. Zinc in plants. New Phytol. 173(4), 677–702.
- Buchalo, A.S., Mytropolska, N.Y., Mykchaylova, O.B., 2011. Catalogue of the culture collection of mushrooms IBK. Al-terpress, Kiev.
- Cai, X., Pi, Y., Zhou, X., Tian, L., Qiao, S., Lin, J., 2010. Hepatoma cell growth inhibition by inducing apoptosis with polysaccharide isolated from Turkey tail medicinal mushroom, *Trametes versicolor* (L.: Fr.) Lloyd (Aphyllphoromycetidae). Int. J. Med. Mushr. 12(3), 257–263.
- Hobbs, C., 2004. Medicinal value of Turkey tail fungus *Trametes versicolor* (L.:Fr.) Pilát (Aphyllphoromycetidae). Int. J. Med. Mushr. 6(3), 195–218.
- Jannings, D.H., 1984. Polyol metabolism in fungi. Adv. Microbiol. Physiol. 25, 149–193.
- Kamzolkina, O.V., Dunaevskaya, J.A., 2015. Fungal cell biology [Biologiya gribnoj kletki]. KMK, Moscow (in Russian).
- Kozarski, M., Klaus, A., Nikšić, M., Vrvić, M.M., Todorović, N., Jakovljević, D., Van Griensven, L.J., 2012. Antioxidative activities and chemical characterization of polysaccharide extracts from the widely used mushrooms *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* and *Trametes versicolor*. J. Food Compos. Anal. 26(1), 144–153.
- Kroneck, P.M.H., Sosa Torres, M.E. (eds.), 2015. Sustaining life on planet Earth: Metalloenzymes mastering dioxygen and other chewy gases. Springer International Publishing, Switzerland.
- Kuan, Y.C., Wu, Y.J., Hung, C.L., Sheu, F., 2013. *Trametes versicolor* protein YZP activates regulatory B lymphocytes – gene identification through de novo assembly and function analysis in a murine acute colitis model. PloS One, 8(9), e72422.
- Law, N., Caudle, M., Pecoraro, V., 1998. Manganese redox enzymes and model systems: Properties, structures, and reactivity. Adv. Inorg. Chem. 46, 305–440.
- Lee, J.K., Oh, D.K., Song, H.Y., Kim, I.W., 2007. Ca²⁺ and Cu²⁺ supplementation increases mannitol production by *Candida magnoliae*. Biotechnol. Lett. 19, 291–294.
- Maehara, Y., Tsujitani, S., Saeki, H., Oki, E., Yoshinaga, K., Emi, Y., Baba, H., 2012. Biological mechanism and clinical effect of protein-bound polysaccharide K (Krestin®): Review of development and future perspectives. Surgery Today 42(1), 8–28.
- Montoya, S., Sanchez, O.J., Levin, L., 2013. Polysaccharide production by submerged and solid-state cultures from several medicinal higher Basidiomycetes. Int. J. Med. Mushr. 15(1), 71–79.
- Patel, S., Goyal, A., 2012. Recent developments in mushrooms as anti-cancer therapeutics: A review. 3 Biotech. 2(1), 1–15.
- Pharr, D.M., Stoop, J.M.H., Williamson, J.D., Feusi, M.E.S., Massel, M.O., Conkling, M.A., 1995. The dual role of mannitol as osmoprotectant and photoassimilate in celery. Hort Sci. 30, 1182–1188.
- Ren, Y., Perepelov, A.V., Wang, H., Zhang, H., Knirel, Y.A., Wang, L., Chen, W., 2010. Biochemical characterization of GDP-L-fucose *de novo* synthesis pathway in fungus *Mortierella alpina*. Biochem. Bioph. Res. Co. 391(4), 1663–1669.
- Smilley, K.L., Cadmus, M.C., Liepins, P., 1967. Biosynthesis of D-mannitol from D-glucose by *Aspergillus candidus*. Biotechnol. Bioeng. 9, 365–374.
- Song, H.S., Vieille, C., 2009. Recent advances in the biological production of mannitol. Appl. Microbiol. Biotechnol. 84, 55–62.
- Standish, L.J., Wenner, C.A., Sweet, E.S., Bridge, C., Nelson, A., Martzen, M., Torkelson, C., 2008. *Trametes versicolor* mushroom immune therapy in breast cancer. J. Soc. Integr. Oncol. 6(3), 122–128.
- Stoop, J.M., Mooibroek, H., 1998. Cloning and characterization of NADH-mannitol dehydrogenase cDNA from the button mushroom, *Agaricus bisporus*, and his expression in response to NaCl stress. Appl. Environ. Microbiol. 64, 4689–4696.
- Stoop, J.M.H., Williamson, J.D., Pharr, D.M., 1996. Mannitol metabolism in plants: Method for coping with stress. Trends Plant Sci. 1, 139–144.
- Valentine, B.P., Bainbridge, B.W., 1978. The relevance of a study of a temperature-sensitive ballooning mutant of *Aspergillus nidulans* defective in mannose metabolism to our understanding of mannose as a wall component and carbon/energy source. Microbiology 109(1), 155–168.
- Wang, F., Zhang, J., Hao, L., Jia, S., Ba, J., Niu, S., 2012. Optimization of submerged culture conditions for mycelial growth and extracellular polysaccharide production by *Coriolus versicolor*. J. Bioprocess Biotech. 2(4), 124–129.
- Wasser, S.P., 2014. Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. Biomed. J. 37(6), 345–356.
- Wasser, S.P., Weis, A.L., 1999. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: A modern perspective. Crit. Rev. Immunol. 19(1), 65–96.
- Xiao, J.H., Chen, D.X., Wan, W.H., Hu, X.J., Qi, Y., Liang, Z.Q., 2006. Enhanced simultaneous production of mycelia and intracellular polysaccharide in submerged cultivation of *Cordyceps jiangxiensis* using desirability functions. Process Biochem. 41(8), 1887–1893.
- Zhang, H., Li, Q., He, P., Xu, C., 2015. Effect of carbon source on properties and antioxidant potential of exopolysaccharides produced by *Trametes robiniophila* (Higher Basidiomycetes). Int. J. Med. Mushrooms 17(2), 179–186.
- Zhi-ling, C., 2009. Effect of some trace elements and vitamins on contents of polysaccharide and acid of *Ganoderma lucidum*. Journal of Anhui Agricultural Sciences 5, 078.
- Zong, A., Cao, H., Wang, F., 2012. Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. Carbohydr. Polym. 90(4), 1395–1410.
- Zou, X., 2005. Effects of Zn supplementation on the growth, amino acid composition, polysaccharide yields and anti-tumour activity of *Agaricus brasiliensis*. World J. Microb. Biot. 21(3), 261–264.

Надійшла до редколегії 09.03.2016