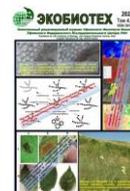




# ЭКОБИОТЕХ

ISSN 2618-964X

<http://ecobiotech-journal.ru>

Обзор

## БИОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНГЛЮКАНОТРАНСФЕРАЗАМИ

Мильман П.Ю.\*., Гильванова Е.А.

Уфимский Институт биологии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа  
\*E-mail: [milman.polina@gmail.com](mailto:milman.polina@gmail.com)

Циклодекстринглюканотрансфераза (ЦГТаза, КФ 2.4.1.19) – уникальный фермент, который осуществляет обратимое межмолекулярное, а также внутримолекулярное трансгликозилирование и выполняет циклизацию, связывание и диспропорционирование мальтоолигосахаридов. Характер и интенсивность трансформаций зависит от генетической разновидности фермента. Благодаря широкому спектру биохимических реакций, катализируемых ЦГТазами, улучшается растворимость в воде, биодоступность, абсорбция и биологическая активность синтезированных продуктов, которые широко используются в пищевых добавках, моющих средствах, медицинских и косметических продуктах. В данном обзоре представлено описание ферментативных реакций, осуществляемых ЦГТазами.

*Ключевые слова:* циклодекстринглюканотрансфераза ♦ ЦГТаза ♦ циклизация ♦ трансгликозилирование ♦ связывание ♦ диспропорционирование

## BIOCHEMICAL REACTIONS CATALYZED BY CYCLODEXTRINGLUCANOTRANSFERASES

Milman P.Yu.\*., Gilvanova E.A.

Ufa Institute of Biology of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa  
\*E-mail: [milman.polina@gmail.com](mailto:milman.polina@gmail.com)

Cyclodextringlucanotransferase (CGTase, CF 2.4.1.19) is a unique enzyme that performs reversible intermolecular as well as intramolecular transglycosylation and executes cyclization, binding and disproportionation of maltooligosaccharides. The nature and intensity of transformations depends on the genetic variety of the enzyme. Thanks to a wide range of biochemical reactions catalyzed by Lipases, the solubility in water, bioavailability, absorption and biological activity of synthesized products, which are widely used in food additives, detergents, medical and cosmetic products, are improved. This review describes the enzymatic reactions carried out by CGTases.

*Keywords:* cyclodextringlucanotransferase ♦ CGTase ♦ cyclization ♦ transglycosylation ♦ binding ♦ disproportionation

*Поступила в редакцию: 11.11.2021*

DOI: [10.31163/2618-964X-2021-4-4-240-248](https://doi.org/10.31163/2618-964X-2021-4-4-240-248)

Многие микроорганизмы используют крахмал в качестве источника углерода и энергии. Но крупные молекулы остаются неспособными пересекать бактериальные мембраны и преобразуются бактериями в пригодные для использования более мелкие субъединицы с помощью внеклеточных ферментов, которые переносятся в клетки посредством облегченной диффузии специфическими транспортерами. После попадания в клетку эти молекулы играют свою роль в метаболизме глюкозы или действуют как осмолиты [Aroob et al., 2021]. Идентифицировано и охарактеризовано большое количество ферментов, гидролизующих крахмал, таких как альфа-амилаза, бета-амилаза, глюкоамилаза и др. (рис. 1). Любая реакция гидролиза крахмала сопровождается разрывом альфа-D-гликозидных связей в молекулах амилозы или амилопектина и приводит к присоединению молекул воды к образовавшимся концам углеводных цепей [Sunna et al, 1996; Грачева, 2009; Robyt, 2009]. В частности, действие альфа-амилазы характеризуется накоплением в реакционной смеси линейных и разветвленных декстринов с различной степенью полимеризации.

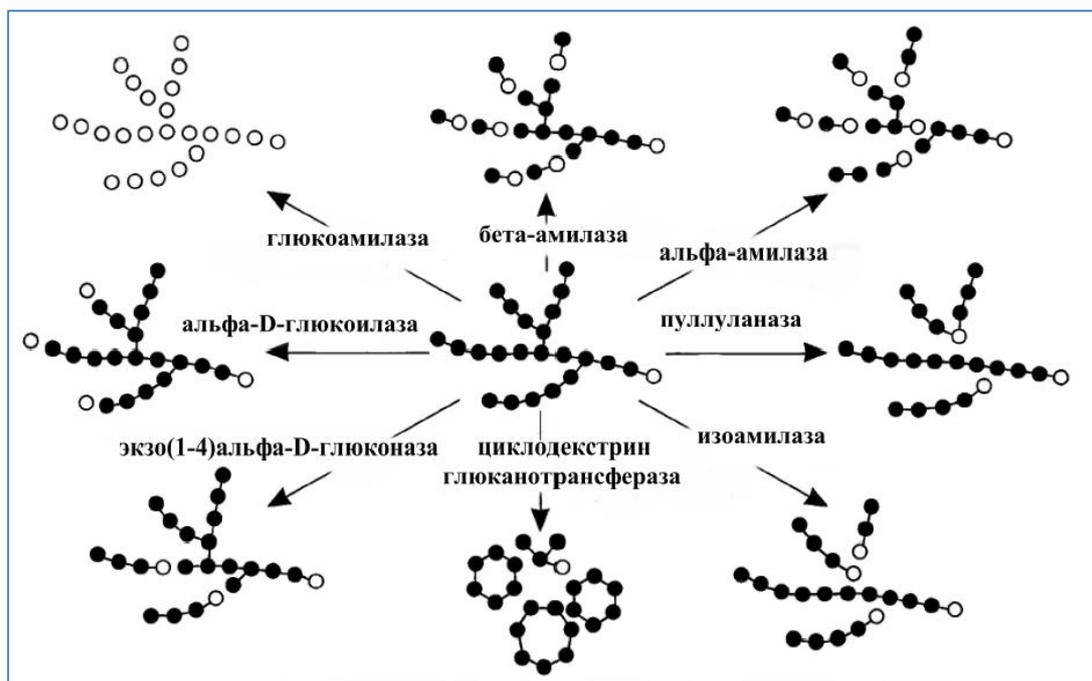


Рис. 1. Ферменты, гидролизующие крахмал.

Существует и другой тип ферментативной деградации крахмала, осуществляемый микробным ферментом циклодекстринглюканотрансферазой (ЦГТазой, КФ 2.4.1.19). Она катализирует несколько типов биохимических трансформаций, характер и интенсивность которых зависит от генетической разновидности рассматриваемого фермента. ЦГТаза уникальный фермент, который осуществляет обратимое межмолекулярное, а также внутримолекулярное трансгликозилирование и выполняет циклизацию, связывание и диспропорционирование мальтоолигосахаридов (рис. 2) [Biber et al., 2002; Грачева и Иванова, 2006].

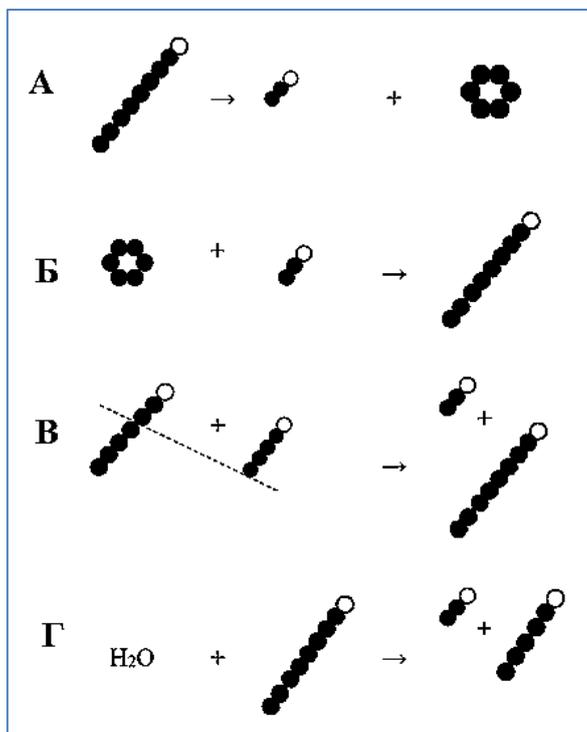
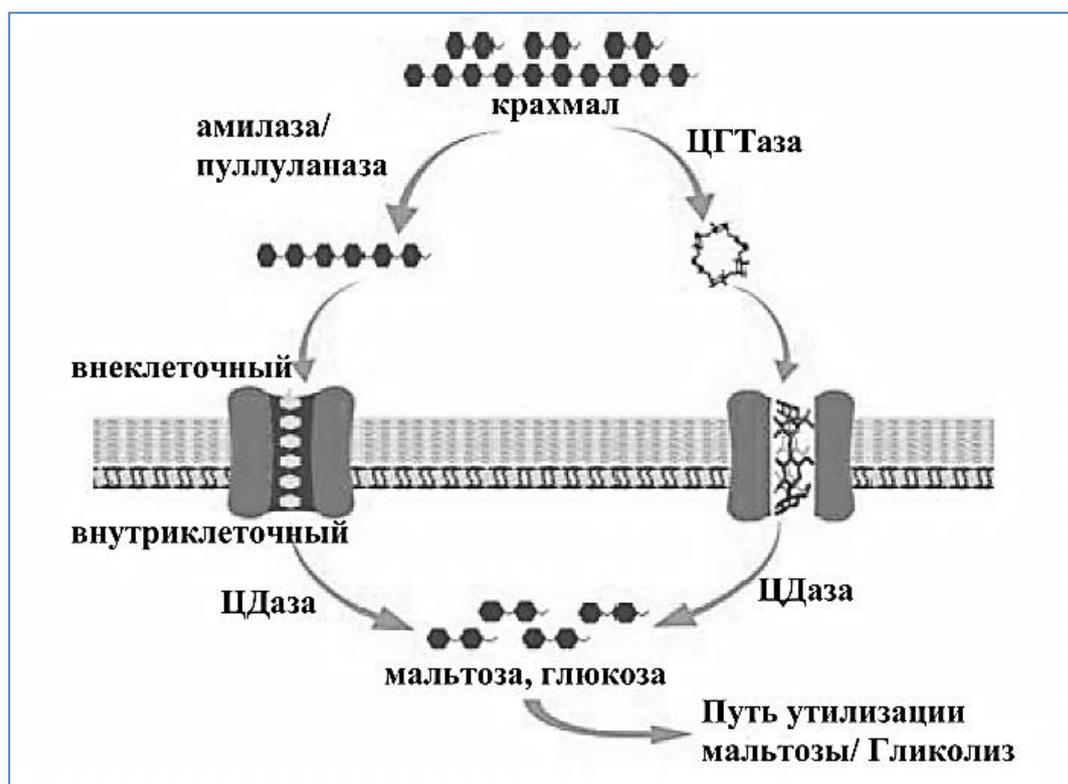


Рис. 2. Превращения, катализируемые ЦГТазой: А – реакция циклизации; Б – реакция связывания; В – реакция диспропорционирования; Г – реакция гидролитического расщепления (гидролиза).

При циклизации, которая является наиболее важной с практической точки зрения реакцией ЦГТаз, крахмал превращается в циклические невосстанавливающие олигосахариды, состоящие из шести, семи или восьми единиц глюкозы, соответственно называемых альфа-, бета- и гамма-циклодекстринами (ЦД). При циклизации происходит атака нередуцирующего конца молекулы крахмала. В этом отношении поведение фермента схоже с действием бета-амилазы, вследствие чего ЦГТазы относят к ферментам экзо-типа [Tonkova, 1998; Van der Veen et al., 2000]. ЦД обладают внутренней гидрофобной полостью и гидрофильной поверхностью, которые могут образовывать комплексы включения с гостевыми молекулами, изменяя их физические и химические свойства [Astray et al, 2009]. Таким образом, они находят широкое применение в таких отраслях, как пищевая промышленность, косметика и туалетные принадлежности, сельское хозяйство, фармацевтика, текстильная промышленность, надмолекулярная химия, охрана окружающей среды, мембранная и аналитическая химия и во многих других областях [Del Valle, 2004; Szejtli, 2013; Czinkoczky and Nemeth, 2019].

ЦГТаза – это внеклеточный фермент, который был обнаружен у ряда бактерий, главным образом *Bacillus*, но также *Paenibacillus*, *Brevibacterium*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Thermoanaerobacterium*, *Thermoanaerobacter* и *Actinomycetes* [Endo et al., 2002; Biwer et al., 2002; Li et al., 2014]. Секвенирование генома показывало, что ЦГТазы могут также существовать в штаммах *Xanthomonas*, *Streptococcus* и *Nostoc* [Ferretti et al., 2001; da Silva et al., 2002; Wouters et al., 2003].

ЦГТаза разлагает крупные молекулы крахмала в небольшие молекулы, такие как ЦД и олигосахариды, которые могут быть использованы бактериями. Исследования *K. oxytoca* показали наличие системы утилизации ЦД, в которой ЦД образуются вне бактериальных клеток и транспортируются через клеточную мембрану с помощью специфического транспортного белка. ЦД затем гидролизуются цитоплазматической цикломальтодекстриназой (ЦДазой) внутри клеток [Fiedler et al., 1996; Pajatsch et al., 1998]. Результаты других исследований показывают, что эта система также существует у *Paenibacillus sp.* A11, алкалофильной *Bacillus sp.* I-5 и *Bacillus sp.* A2-5a [Kim et al., 2000; Ohdan et al., 2000; Kaulpiboon and Pongsawasdi, 2003] и у гипертермофильного штамма *Thermococcus sp.* B1001 [Hashimoto et al., 2001]. Предположительно, существование внеклеточной системы синтеза и поглощения ЦД обеспечивает этим бактериям преимущество по сравнению с другими, которые не могут импортировать и использовать ЦД, используя их в дальнейшем как субстратные депо по мере необходимости [Park, 2006; Shim et al., 2009]. На рисунке 3 показана схематическая иллюстрация физиологической роли ферментов у бактерий.



**Рис. 3. Схематическая иллюстрация физиологической роли ферментов у бактерий [Aroob et al., 2021].**

ЦГТаза катализирует образование ЦД (рис. 2А) при внутримолекулярном трансгликозилировании  $\alpha$ -1,4-D-глюканов, атакуя исключительно внешние связи нередуцирующих концов боковых цепей [Kitahata et al., 1995].

Образование ЦД возможно даже из коротких цепей мальтоолигосахаридов. ЦГТаза сначала катализирует межмолекулярное трансгликозилирование до получения мальтоолигосахаридов длиннее, чем  $G_7$  и затем из них производит ЦД [Bender et al., 1990; Kuriki and Imanaka, 1999].

Предполагается, что образование ЦД при действии ЦГТаза на амилозу в качестве субстрата, где фермент распознает от шести до восьми единиц глюкопиранозы с невосстанавливающего конца глюкановой цепи, атакует соседние 1,4-сцепление и переводит уменьшающий конец в положение  $C_4$  не уменьшающего конца промежуточного звена, чтобы произвести ЦД<sub>6</sub>, ЦД<sub>7</sub> или ЦД<sub>8</sub>. Недавние результаты показали, что ЦГТаза с большей вероятностью атакует любую  $\alpha$ -1,4-связь в молекуле амилозы, а затем переносит вновь образованный восстанавливающий конец олигосахарида на свой собственный невосстанавливающий конец. Эта случайная реакция циклизации первоначально приводит к образованию широкого спектра циклических  $\alpha$ -1,4-глюканов с DP от 6 до >60. В течение более длительного времени реакции более крупные ЦД будут впоследствии преобразованы в небольшие ЦД (ЦД<sub>6</sub>-ЦД<sub>8</sub>) из-за их чувствительности к взаимодействию и гидролитическим реакциям фермента [Terada et al., 1997, 2001].

Циклизующей активности ЦГТаза способствует естественная спиральная конформация крахмала, а также добавление в конверсионную смесь агентов, способствующих сохранению этой пространственной структуры у  $\alpha$ -глюканов, например, ПАВ [Bender et al., 1990].

В процессе многочисленных исследований было показано, что ход реакций трансгликозилирования зависит как от природы фермента и субстрата, так и от состава

реакционной смеси, непрерывно изменяющейся во времени. Существует множество факторов в той или иной степени влияющих на течение, химизм и кинетику описываемого процесса. Совокупность протекающих реакций в системе ЦГТаза – коллоидный раствор крахмала (смесь амилозы и амилопектина) достаточно многообразна и находится в постоянном изменении.

Ряд исследователей продемонстрировали, что циклические продукты, образовавшиеся в первый момент реакции, продолжают участвовать в ней непрерывно трансформируясь друг в друга, причем этот процесс может происходить и в отсутствие крахмала [Sabioni and Park, 1992; Bovetto, 1992; Абелян и др., 1995]. Появление в системе ациклических углеводов (особенно олигосахаридов – хороших акцепторов для ЦГТаза) приводит к снижению выхода ЦД, концентрация которых за счет реакции межмолекулярного трансгликозилирования начинает уменьшаться во времени при продолжающемся действии ЦГТаза [Abelyan et al., 2000].

Реакции связывания и диспропорционирования, катализируемые ЦГТазой, также играют жизненно важную роль в ферментативном синтезе соединений, которые широко используются в пищевых добавках, моющих средствах, медицинских и косметических продуктах.

Реакция связывания (рис. 2Б), относится к межмолекулярному трансгликозилированию и сопровождается трансформациями, в которых одновременно участвуют два сахара – циклический и ациклический. После разрыва кольца и одновременного объединения глюкозидных остатков двух декстринов образуется новая молекула. При реакции диспропорционирования (рис. 2В) ЦГТаза катализирует взаимодействие пар молекул линейных олигосахаридов, вызывая расщепление многозвенных декстринов с последующим соединением образовавшихся фрагментов в новые молекулы. В присутствии подходящего акцептора (такого как глюкоза или сахароза) фермент катализирует межмолекулярное трансгликозилирование, при котором глюкозные остатки транспортируются с  $\alpha$ -1,4-глюкана или ЦД на акцепторы. Фермент катализирует также гидролиз и беспорядочную деградацию  $\alpha$ -1,4-глюканов и ЦД, образуя при этом серию мальтоолигосахаридов (рис. 2Г).

ЦГТаза переносит также на акцепторы глюкозные единицы крахмала – декстрины. В ходе реакций диспропорционирования возникают мальтоолигосахариды, которые также могут в свою очередь служить акцепторами [Kitahara et al., 1995]. Многие производные углеводов и другие соединения могут быть использованы в качестве акцепторов в реакциях, катализируемых ЦГТазой. Пиранозы с той же конфигурацией, что и глюкопираноза, являются эффективными акцепторами. ЦГТаза переносит глюкозильный остаток в гидроксильную группу в положение C<sub>4</sub> D-глюкозы и D-ксилозы, но к 3-ОН L-сорбозы. Производные моносахаридов, такие как метил- $\alpha$ -D-глюкозид, также являются эффективными акцепторами. Напротив, D-галактоза, D-рибоза, D-манноза, D-арабиноза и D-фруктоза являются плохими акцепторами. Было установлено, что ЦГТаза также может переносить группы глюкозы в положения C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>6</sub> глюкозы с образованием нетрехалозы, нигерозы, кожибиозы и изомальтозы [Kobayashi, 1996].

ЦГТаза также может быть использована для синтеза линейных олигосахаридов и их производных за счет реакций связывания и диспропорционирования. Было показано, что ЦГТаза в качестве акцепторов может использовать различные углеводы и другие соединения [Kobayashi et al., 1996]. Сообщалось о синтезе ряда гликозилированных соединений

ЦГТазой. Например, ЦГТаза катализирует гликозилирование стевиозида, тем самым уменьшая горечь соединения и увеличивая его растворимость [Komietani et al., 1994]. Синтез стевиозида лучше всего достигался при использовании ЦГТаза из *Bacillus macerans* по сравнению с другими ферментами, такими как пулланаза,  $\beta$ -галактозидаза и изомальтаза [Abelyan et al., 2004].

ЦГТаза из алкалофильных видов *Bacillus* продуцировала неогесперидин моноглюкозид и ряд его мальтоолиглюкозидов путем трансгликозилирования неогесперидином в качестве акцептора и растворимым крахмалом в качестве донора. Реакция с использованием ЦД<sub>7</sub> в качестве донора при щелочном pH была очень эффективной для солюбилизации неогесперидина и приводила к высокому выходу гликозидов. Растворимость неогесперидинового моноглюкозида в воде была примерно в 1500 раз выше, чем у неогесперидина, в то время как его горечь была примерно в десять раз меньше, чем у неогесперидина [Komietani et al., 1996].

Новое трансгликозилированное производное тиамин также было синтезировано реакцией ЦГТаза из *B. stearothermophilus* и глюкоамилаза из *Rhizopus sp.* со смесью декстрина и тиамин. Полученный О- $\alpha$ -глюкозилтиамин не имеет запаха и слегка сладковат, без привкуса, от которого покалывает язык; было обнаружено, что он более стабилен, чем гидрохлорид тиамин в водных растворах при pH 7,0 и pH 9,3 [Uchida and Suzuki, 1998]. В результате реакций улучшается растворимость в воде [Lepak et al., 2015], биодоступность [Makino et al., 2009], абсорбция [Vrba et al., 2012] и биоактивность [Nieto-Domínguez et al., 2017] акцепторов.

Последовательная комбинация различных реакционных событий, например, нескольких реакций диспропорционирования, может привести к синтезу длинных олигосахаридных фрагментов, являющихся материалом для синтеза новых циклических продуктов. В целом же, процесс конверсии крахмала сопровождается, сначала накоплением ЦД, а затем их распадом до сравнительно коротких линейных мальтоолигосахаридов. Обобщенная схема реакционного процесса, катализируемого ЦГТазами весьма сложна, что усугубляется обратимостью протекающих биохимических процессов.

Таким образом, ЦГТаза являются важными промышленными ферментами, катализирующие четыре типа биохимических трансформаций: циклизацию, диспропорционирование, связывание и гидролиз. Специфичной для ЦГТаз является реакция циклизации, лежащей в основе синтеза ЦД. Благодаря уникальной молекулярной структуре, ЦД способны образовывать комплексы включения с широким спектром органических соединений, при этом меняя их физико-химические свойства. В результате ЦД широко используются в фармацевтической, пищевой, сельскохозяйственной и косметической промышленности. ЦГТаза также могут быть использованы для синтеза линейных олигосахаридов и их производных, путем катализируемых ею реакций связывания и диспропорционирования, в результате которых улучшается растворимость в воде, биодоступность, абсорбция и биоактивность гликозилированных соединений и, следовательно, расширяется область применения полученных соединений.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

При проведении исследований использовали оборудование ЦКП "Агидель" УФИЦ РАН. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России № 075-

00326-19-00 по теме № АААА-А18-118022190098-9 «Экологические и генетико-физиологические особенности взаимодействия видов в природных и искусственных сообществах микроорганизмов».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грачева И.М., Иванова Л.А. Биотехнология биологически активных веществ. Москва: НПО «Элевар», 2006. 453 с.
2. Абелян В.А., Адамян М.О., Абелян Л.А., и др. Новая циклодекстринглюканотрансфераза из галофильных бацилл // Биохимия. 1995. Т. 60, № 6. С. 891-897.
3. Abelyan V.A., Afyan K.B., Manukyan L.S. New cyclomaltodextrin glucantransferases produced by *Bacillus macerans* // Applied Biochemistry and Microbiology. 2000. V. 36(4). P. 338-343. DOI: [10.1007/BF02738040](https://doi.org/10.1007/BF02738040)
4. Abelyan V.A., Balayan A.M., Ghochikyan V.T., Markosyan A.A. Transglycosylation of stevioside by cyclodextrin glucanotransferases of various groups of microorganisms // Applied Biochemistry and Microbiology. 2004. V. 40 (2). P. 129-134. DOI: [10.1023/B:ABIM.0000018914.08571.50](https://doi.org/10.1023/B:ABIM.0000018914.08571.50)
5. Astray G., Gonzalez-Barreiro C., Mejuto J., Rial-Otero R. A review on the use of cyclodextrins in foods // Food Hydrocolloids. 2009. V. 23. P. 1631-41. DOI: [10.1016/j.foodhyd.2009.01.001](https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2009.01.001)
6. Aroob I., Ahmad N., Rashid N. Cyclodextrin-preferring glycoside hydrolases: properties and applications // Amylase. 2021. V. 5: 23–37. DOI: [10.1515/amyase-2021-0003](https://doi.org/10.1515/amyase-2021-0003)
7. Bender H. Studies of the mechanism of the cyclization reaction catalyzed by the wildtype and a truncated alpha-cyclodextrin glycosyltransferase from *Klebsiella pneumoniae* strain M 5 al and the beta-cyclodextrin glycosyltransferase from *Bacillus circulans* strain 8 // Carbohydrate Research. 1990. V. 206(2). P. 257-268. DOI: [10.1016/0008-6215\(90\)80065-b](https://doi.org/10.1016/0008-6215(90)80065-b)
8. Biwer A., Antranikian G., Heinzle E. Enzymatic production of cyclodextrins // Applied Microbiology and Biotechnology. 2002. V. 59. P. 609-617. DOI: [10.1007/s00253-002-1057-x](https://doi.org/10.1007/s00253-002-1057-x)
9. Bovetto L.J., Backer D.V., Vilette J.R., et al. Cyclomaltodextrin glucanotransferase from *Bacillus circulans* E192. I Purification and characterization of the enzyme // Biotechnology and Applied Biochemistry. 1992. V. 15. P. 48-58. DOI: [10.1111/j.1470-8744.1992.tb00196.x](https://doi.org/10.1111/j.1470-8744.1992.tb00196.x)
10. Czinkoczky R., Nemeth A. Production of the enzyme cyclodextrin glycosyltransferase using different fermentation techniques // Hungarian Journal of Industry and Chemistry. 2019. V. 47(2). P. 5-10. DOI: [10.33927/hjic-2019-14](https://doi.org/10.33927/hjic-2019-14)
11. Del Valle E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review // Process Biochemistry. 2004. V. 39(9). P. 1033-1046. DOI: [10.1016/S0032-9592\(03\)00258-9](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00258-9)
12. Endo T., Zheng M., Zimmermann W. Enzymatic synthesis and analysis of large-ring cyclodextrins // Australian Journal of Chemistry. 2002. V. 55. P. 39-48. DOI: [10.1071/CH01189](https://doi.org/10.1071/CH01189)
13. Ferretti J.J., McShan W.M., Ajdic D., et al. Complete genome sequence of an M1 strain of *Streptococcus pyogenes* // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. V. 98. P. 4658-4663. DOI: [10.1073/pnas.071559398](https://doi.org/10.1073/pnas.071559398)
14. Fiedler G., Pajatsch M., Böck A. Genetics of a novel starch utilisation pathway present in *Klebsiella oxytoca* // Journal of Molecular Biology. 1996. V. 256. P. 279-291. DOI: [10.1006/jmbi.1996.0085](https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0085)
15. Hashimoto Y., Yamamoto T., Fujiwara S., et al. Extracellular synthesis, specific recognition, and intracellular degradation of cyclomaltodextrins by the hyperthermophilic archaeon

- Thermococcus* sp. strain B1001 // Journal of Bacteriology. 2001. V. 183. P. 5050-5057. DOI: [10.1128/JB.183.17.5050-5057.2001](https://doi.org/10.1128/JB.183.17.5050-5057.2001)
16. Kaulpiboon J., Pongsawasdi P. Identification of essential histidines in cyclodextrin glycosyltransferase isoform 1 from *Paenibacillus* sp. A11 // Journal of biochemistry and molecular biology. 2003. V. 36. P. 409-416. DOI: [10.5483/BMBREP.2003.36.4.409](https://doi.org/10.5483/BMBREP.2003.36.4.409)
  17. Kim M.J., Park W.S., Lee H.S., et al. Kinetics and inhibition of cyclomaltoextrinase from alkalophilic *Bacillus* sp. I-5 // Archives of biochemistry and biophysics. 2000. V. 373. P. 110-115. DOI: [10.1006/ABBI.1999.1471](https://doi.org/10.1006/ABBI.1999.1471)
  18. Kitahata S. Catalytic reaction mechanism of amylases and related enzymes. In: Amylase Research Society of Japan. Enzyme chemistry and molecular biology of amylase and related enzymes. CRC, Boca Raton. USA, 1995. P. 6-17.
  19. Kobayashi S., Watanabe N., Nakashima K., et al. Action of cyclodextrin producing enzyme (CGTase) and diglucosyl-cyclodextrins // Journal of Applied Glycoscience. 1995. V. 42 (2). P. 203-210. DOI: [10.11541/jag1994.42.203](https://doi.org/10.11541/jag1994.42.203)
  20. Kobayashi S. Cyclodextrin producing enzyme (CGTase). In: Enzymes for carbohydrate engineering. Elsevier, Amsterdam. 1996. P. 23-41.
  21. Kometani T., Terada Y., Nishimura T., et al. Transglycosylation to hesperidin by cyclodextrin glucanotransferase from an alkalophilic *Bacillus* species in alkaline pH and properties of hesperidin glycosides // Bioscience, Biotechnology and Biochemistry. 1994. V. 58. P. 1990-1994. DOI: [10.1271/BBB.58.1990](https://doi.org/10.1271/BBB.58.1990)
  22. Kometani T., Nishimura T., Nakae T., et al. Synthesis of neohesperidin glycosides and naringin glycosides by cyclodextrin glucanotransferase from an alkalophilic *Bacillus* species // Bioscience, Biotechnology and Biochemistry. 1996. V. 60. P. 645-649. DOI: [10.1271/bbb.60.645](https://doi.org/10.1271/bbb.60.645)
  23. Kuriki T., Imanaka T. The concept of the  $\alpha$ -amylase family: Structural similarity and common catalytic mechanism // Journal of Bioscience and Bioengineering. 1999. V. 87(5). P. 557-565. DOI: [10.1016/S1389-1723\(99\)80114-5](https://doi.org/10.1016/S1389-1723(99)80114-5)
  24. Lepak A., Gutmann A., Kulmer S.T., Nidetzky B. Creating a water-soluble resveratrol-based antioxidant by site-selective enzymatic glucosylation // Chembiochem. 2015. V. 16(13). P. 1870-1874. DOI: [10.1002/cbic.201500284](https://doi.org/10.1002/cbic.201500284)
  25. Li C., Ahn H.J., Kim J.H., Kim Y.W. Transglycosylation of engineered cyclodextrin glucanotransferases as O-glycoligases // Carbohydrate Polymers. 2014. V. 99. P. 39-46. DOI: [10.1016/j.carbpol.2013.08.056](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.08.056)
  26. Makino T., Shimizu R., Kanemaru M., et al. Enzymatically modified isoquercitrin,  $\alpha$ -oligoglucosyl quercetin 3-O-glucoside, is absorbed more easily than other quercetin glycosides or aglycone after oral administration in rats // Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2009. V. 32(12). P. 2034-2040. DOI: [10.1248/bpb.32.2034](https://doi.org/10.1248/bpb.32.2034)
  27. Nieto-Domínguez M., de Eugenio L.I., Peñalver P., et al. Enzymatic Synthesis of a novel neuroprotective hydroxytyrosyl glycoside // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2017. V. 65. P.10526-10533. DOI: [10.1021/acs.jafc.7b04176](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04176)
  28. Ohdan K., Kuriki T., Takata H., et al. Cloning of the cyclodextrin glucanotransferase gene from alkalophilic *Bacillus* sp. A2-5a and analysis of the raw starch-binding domain // Applied Microbiology and Biotechnology. 2000. V. 53. P. 430-434. DOI: [10.1007/s002530051637](https://doi.org/10.1007/s002530051637)
  29. Pajatsch M., Gerhart M., Peist R., et al. The periplasmic cyclodextrin binding protein CymE from *Klebsiella oxytoca* and its role in maltodextrin and cyclodextrin transport // Journal of Bacteriology. 1998. V. 180. P. 2630-2635. DOI: [10.1128/JB.180.10.2630-2635.1998](https://doi.org/10.1128/JB.180.10.2630-2635.1998)

30. Park K.H. Function and tertiary-and quaternary-structure of cyclodextrin-hydrolyzing enzymes (CDase), a group of multisubstrate specific enzymes belonging to the  $\alpha$ -amylase family // Journal of Applied Glycoscience. 2006. V. 53. P. 35-44. DOI: [10.5458/jag.53.35](https://doi.org/10.5458/jag.53.35)
31. Robyt J.F. Enzymes and Their Action on Starch. In: Starch (Third Edition). Macmillan Publishing Solutions. USA, 2009. P. 237-292. DOI: [10.1016/B978-0-12-746275-2.00007-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-746275-2.00007-0)
32. Sabioni J.G., Park Y.K. Production and characterization of cyclodextrin glycosyltransferase from *Bacillus lentus* // Starch/Starke. 1992. V. 44. P. 225-229. DOI: [10.1002/STAR.19920440607](https://doi.org/10.1002/STAR.19920440607)
33. Shibuya T., Miwa Y., Nakano M., et al. Enzymatic synthesis of a novel trisaccharide, glucosyl lactoside // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 1993. V. 57. P. 56-60. DOI: [10.1271/bbb.57.56](https://doi.org/10.1271/bbb.57.56)
34. Shim J.H., Park J.T., Hong J.S., et al. Role of maltogenic amylase and pullulanase in maltodextrin and glycogen metabolism of *Bacillus subtilis* 168 // Journal of Bacteriology. 2009. V. 191. P. 4835-4844. DOI: [10.1128/JB.00176-09](https://doi.org/10.1128/JB.00176-09)
35. Silva A.C. da, Ferro J.A., Reinach F.C., et al. Comparison of the genomes of two *Xanthomonas pathogens* with differing host specificities // Nature. 2002. V. 417. P. 459-463. DOI: [10.1038/417459A](https://doi.org/10.1038/417459A)
36. Sunna A., Moracci M., Rossi M. Glycosyl hydrolases from hyperthermophiles // Extremophiles. 1996. V. 1. P. 2-13. DOI: [10.1007/s007920050009](https://doi.org/10.1007/s007920050009)
37. Szejtli J. Cyclodextrin technology – topics in inclusion science. Netherlands: Springer Science & Business Media, 2013. DOI: [10.1007/978-94-015-7797-7](https://doi.org/10.1007/978-94-015-7797-7)
38. Terada Y., Yanase M., Takata H., et al. Cyclodextrins are not the major cyclic alpha-1,4-glucans produced by the initial action of cyclodextrin glucanotransferase on amylose // The Journal of Biological Chemistry. 1997. V. 272. P. 15729-15733. DOI: [10.1074/jbc.272.25.15729](https://doi.org/10.1074/jbc.272.25.15729)
39. Terada Y., Sanbe H., Takaha T., et al. Comparative study of the cyclization reactions of three bacterial cyclomaltodextrin glucanotransferases // Applied and Environmental Microbiology. 2001. V. 67. P. 1453-1460. DOI: [10.1128/AEM.67.4.1453-1460.2001](https://doi.org/10.1128/AEM.67.4.1453-1460.2001)
40. Tonkova A. Bacterial cyclodextrin glucanotransferase // Enzyme and Microbial Technology. 1998. V. 22(8). P. 678-686. DOI: [10.1016/S0141-0229\(97\)00263-9](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(97)00263-9)
41. Uchida K., Suzuki Y. Enzymatic synthesis of a new derivative of thiamin, O-alpha-glucosylthiamin // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 1998. V. 62. P. 221-224. DOI: [10.1271/bbb.62.221](https://doi.org/10.1271/bbb.62.221)
42. Van der Veen B.A., Uitdehaag J.C.M., Dijkstra B.W., Dijkhuizen L. Engineering of cyclodextrin glycosyltransferase reaction and product specificity // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology. 2002. V. 1543(336). P. 336-360. DOI: [10.1016/S0167-4838\(00\)00233-8](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00233-8)
43. Vrba J., Kren V., Vacek J., et al. Quercetin, quercetin glycosides and taxifolin differ in their ability to induce AhR activation and CYP1A1 expression in HepG2 cells // Phytotherapy Research. 2012. V. 26(11). P. 1746-1752. DOI: [10.1002/ptr.4637](https://doi.org/10.1002/ptr.4637)
44. Wouters J., Bergman B., Janson S. Cloning and expression of a putative cyclodextrin glucosyltransferase from the symbiotically competent cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 9229 // FEMS Microbiology Letters. 2003. V. 219. P. 181-185. DOI: [10.1016/S0378-1097\(02\)01204-1](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(02)01204-1)