

固氮蓝藻药理活性物质研究进展

卢玉真, 徐丹妮, 周伊薇, 包江桥, 黎华寿, 贺鸿志*

华南农业大学, 农业部华南热带农业环境重点实验室, 广东 广州 510642

摘要: 固氮蓝藻作为可以固氮的蓝藻类群, 组成类别多样, 可适应各种生境, 能产生化学结构独特、性质各异、生物活性效果显著的大量初级和次级代谢物质。念珠藻等固氮蓝藻作为营养不良人群的营养补充品在我国有着悠久的食用历史。近年来国内外研究表明固氮蓝藻产生的生物活性物质在疾病防治方面应用前景广阔, 其保健和疾病预防作用的物质基础和机制逐步揭示。对国内外近5年关于固氮蓝藻产生的具有抗氧化、清除自由基、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗凝血等功能的药理活性物质及其作用机制的研究进展进行综述和展望, 以期为国内相关领域的发展提供借鉴。

关键词: 固氮蓝藻; 药理活性物质; 抗氧化活性; 清除自由基活性; 抗菌活性

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)18-4453-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.034

Research progress of pharmacological active substances from diazotrophic cyanobacteria

LU Yu-zhen, XU Dan-ni, ZHOU Yi-wei, BAO Jiang-qiao, LI Hua-shou, HE Hong-zhi

Key Laboratory of Agro-Environment in Tropics, Ministry of Agriculture, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China

Abstract: As cyanobacteria with nitrogen-fixing ability, diazotrophic cyanobacteria can adapt to all kinds of habitat and produce many primary and secondary metabolic materials with unique chemical structures, diverse properties, and biological activities. As a nutritional supplement, diazotrophic cyanobacterium such as *Nostoc* has a long edible history in indigenous populations in China. In recent years, research results have shown that the bioactive substances produced by nitrogen-fixing cyanobacteria are promising candidates for the prevention and control of some human diseases, and the mechanisms of nitrogen-fixing cyanobacteria to achieve health and disease prevention are gradually revealed. This paper reviewed the progress in research and its mechanism of nitrogen-fixing cyanobacteria in anti-oxidation, scavenging free radicals, antibiosis, antiviral, antitumor, antiinflammation, and anticoagulation in the past five years (2013—2017) at home and abroad. Moreover, the existing problems and the development directions in future were also discussed. We expect that it can provide reference for the further development of the related field in China.

Key words: diazotrophic cyanobacteria; pharmacological active substances; anti-oxidation activity; scavenging free radicals activity; antibiosis activity

蓝藻也称蓝细菌, 是已知唯一的光合原核生物, 而固氮蓝藻是具有固氮能力蓝藻的总称, 具有重要的生态和经济价值^[1]。固氮蓝藻具有极强的生态适应能力, 可在许多生境中以游离态存在或与其他生物形成共生体^[2], 目前已发现20多个属150余种。固氮蓝藻含有丰富的蛋白质、多不饱和脂肪酸、维生素和人体必需的多种氨基酸等, 与小球藻

Chlorella、螺旋藻 *Spirulina* 等微藻一样可以作为人类所需多种重要营养物质的来源, 是受到推崇的功能食品^[1]。如葛仙米 *Nostoc sphaeroids* Kutz、发菜 *Nostoc flagelliforme* Born. et Flah. 和地木耳 *Nostoc commune* Vauch 在我国有着悠久的食用历史, 早在2000年前我国就有食用念珠藻 *Nostoc* 补充营养的记载, 在智利、墨西哥、秘鲁、菲律宾等国家也被

收稿日期: 2018-06-04

基金项目: 广东省科技计划项目(2015A020209152, 2016A030303050); 中山市社会公益科技研究项目(2018B1013); 华南农业大学群体微生物研究中心开放课题(IM20170301)

作者简介: 卢玉真(1994—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事农业资源利用研究。E-mail: 649495645@qq.com

*通信作者 贺鸿志(1977—), 男, 副教授, 硕士生导师, 主要从事微藻生物技术研究。E-mail: scauhhz@scau.edu.cn

作为营养食品食用^[1-2]。与此同时,固氮蓝藻也是许多其他高价值和生物活性物质的重要来源^[1-2],如酶类、肽类、脂类、多糖、多酚、色素、抗生素等。近年来,国内外研究发现其所含化合物具有抗氧化、清除自由基、抗菌、抗病毒、抗癌、抗紫外线、预防和治疗心血管疾病等活性,因而可能在食品、医药和化妆品行业中具有应用潜力^[1-3]。近年来已有很多蓝藻源活性化合物或合成的类似物被证明活性显著,部分已经进入临床前甚至临床试验阶段^[3]。因此,本文对国内外关于固氮蓝藻药理活性物质的研究进展进行综述,以期国内相关领域的研究和应用提供借鉴。

1 抗氧化和清除自由基活性物质

近年来研究发现氧化应激和自由基与糖尿病、癌症、衰老以及其他神经退行性疾病的发生和发展相关^[4]。研究表明固氮蓝藻产生多类具有抗氧化和清除自由基的物质,如多糖、藻蓝蛋白质、类胡萝卜素、伪枝藻素、类菌胞素氨基酸、酚类等,可能在预防这些疾病方面具有应用潜力^[4]。Wang 等^[5]从地木耳中提取了质量分数为 96.7%的水溶性多糖,在质量浓度为 10 mg/mL 时显示很高的羟基自由基清除活性(92.71%)和还原能力(对铁氰化钾还原能力为 0.445)。程超等^[6]研究表明葛仙米藻蓝蛋白对清除超氧阴离子自由基、羟基自由基和过氧化氢具有较好的活性并具有量效关系。在体外实验中,葛仙米藻蓝蛋白能显著地降低丙二醛生成及血和肝中过氧化物的含量,起到保护细胞膜和红血球的作用。此外,固氮蓝藻产生的类菌胞素氨基酸也具有清除自由基的能力^[7]。Babić 等^[8]研究发现眉藻 *Calothrix* M2 的乙醇初提物对苯基-1-苦基肼自由基具有很强的抑制活性,半数抑制浓度(IC₅₀)为(30.72±3.31) μg/mL。席藻 *Phormidium* M1 在血浆铁还原能力测试中显示最高的抗氧化活性[(22.48±2.18) mg/g],该藻含有 12 种多酚类物质,主要为酚酸和黄酮苷,酚酸类物质含量较高,其中奎尼酸、没食子酸和香草酸质量分数分别达 502、84.9 和 50 μg/g,这可能是其具有强抗氧化活性的主要原因。

2 抗菌活性物质

研究表明许多固氮蓝藻具有抗菌活性,如 Silva-Stenico 等^[9]发现 411 株蓝藻对 11 种常见致病微生物具有抗性,藻细胞提取物分别对其中 49% 的革兰阴性菌和 35% 的革兰阳性菌具有生长抑制作用。Najdenski 等^[10]研究了 9 种蓝藻对 8 种重要食源

性致病菌的体外抑制活性,结果表明鱼腥藻 *Anabaena* sp. 培养液对革兰阳性菌显示最高的抑制活性,最小抑菌浓度(MIC)为 0.39 mg/mL。9 种蓝藻的乙醇提取物则对酿脓链球菌 *Streptococcus pyogenes* 和金黄色酿脓葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 具有活性。其中,粘球藻 *Gloeocapsa* sp. 和集胞藻 *Synechocystis* sp. 细胞水提物和培养液的抗菌谱最宽。Pham 等^[11]筛选发现 11 株念珠藻提取物对金黄色酿脓葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923、枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633、伤寒沙门氏菌 *Salmonella typhi* ATCC 14028 和弗氏志贺菌 *Shigella flexneri* ATCC 12022 具有抗菌活性。

2.1 抗真菌活性物质

研究表明在念珠藻目(Nostocales)和真枝藻目(Stigonematales)的固氮蓝藻中普遍存在抗真菌物质,且属于多肽、多酮、生物碱、脂肪酸、多糖、蛋白等物质,这些次级代谢物种类繁多,在作用菌种、作用机制和化学结构上都存在差异^[10,12]。Shishido 等^[12]在鱼腥藻 *Anabaena* sp. HAN21/1、*A. cf. cylindrica* PH133、念珠藻 *Nostoc* sp. HAN11/1 和伪枝藻 *Scytonema* sp. HAN3/2 中检测到强抗真菌(白色念珠菌、吉利蒙念珠菌和黄曲霉菌)活性的大环内酯类物质 scytophycin。

近 5 年研究报道最多的抗真菌化合物是糖肽脂类物质。Shishido 等^[12]在鱼腥藻 *Anabaena* sp. BIR JV1、HAN7/1 和念珠藻 *Nostoc* sp. 6sf Calc、CENA 219 中检测到抗真菌化合物为糖肽脂类物质 hassallidin。Bui 等^[13]则从柱胞鱼腥藻 *A. cylindrica* Bio33 中分离纯化到 7 种有强抗真菌活性的新抗菌糖脂肽。Vestola 等^[14]发现鱼腥藻 *Anabaena* sp. SYKE748A90 能产生多种 hassallidin 类物质,其对白色念珠菌具有拮抗作用,与已报道的 hassallidin A、B 差异明显,其中 hassallidin D 对该菌的 IC₅₀ 为 0.29~1.0 μmol/L,而束丝藻 *Aphanizomenon*、拟柱胞藻 *Cylindrospermopsis raciborskii*、念珠藻和单岐藻 *Tolypothrix* 也能产生大量新的糖脂环肽。说明具有异形胞的固氮蓝藻普遍能够产生此类化合物。

此外, Najdenski 等^[10]研究发现集胞藻 *Synechocystis* sp. 产生的脂肪酸和藻胆蛋白能抑制白色念珠菌 *Candida albicans* 生长,而粘球藻的胞外多糖在低质量浓度(0.125~1.000 mg/mL)即可抑制白色念珠菌生长。

2.2 抗菌活性物质

研究表明固氮蓝藻产生的许多物质如糖脂、芳烷、酮、酚、羧酸、脂肪酸、多糖、蛋白等对致病细菌具有拮抗作用。鱼腥藻 *Anabaena* sp. SYKE748A90 产生的抗真菌糖脂环肽 hassallidins 具有抗菌活性^[14]。Luo 等^[15]发现从念珠藻 *Nostoc* sp. UIC102742 分离的环芳烷类物质 carbamidocyclophanes F 对结核杆菌 *Mycobacterium tuberculosis*、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 和粪肠球菌 *Enterococcus faecalis* 有抗菌活性。而 Preisitsch 等^[16]也发现念珠藻 *Nostoc* sp. CAVN2 含有 16 种对环芳烷类物质对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 *S. aureus* 和肺炎链球菌 *S. aureus* 具有抗性, 其对前者的抗性与伦甲酰基团有关。Cheel 等^[17]从念珠藻 *Nostoc* sp. str. Luke08ová 27/97 分离的酚基环戊烯二酮类物质 nostotrebin 6 能显著抑制 3 种革兰阳性菌和 3 种多重耐药性菌的生长。对革兰阳性菌具有最强的抑制效应, MIC 为 6.250~15.602 $\mu\text{g/mL}$ 。Preisitsch 等^[18]研究发现从静水柱孢藻 *Cylindrospermum stagnale* PCC 7417 中分离的新环芬间苯二酚类化合物 cylindrofridin A 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌 *Streptococcus pneumonia* 具有抑制活性。从地木耳中分离的邻苯二酚类物质 nostocionone(Nost)和其衍生物 Nost D3 可显著抑制痤疮丙酸杆菌 *Propionibacterium acnes* 的生长, 通过抑制一氧化氮合酶的表达, 使核转录因子- κB 失活, 其中 Nost D3 抑制效果比 Nost 更强。表明这类化合物可能用于寻常痤疮的治疗^[19]。Niveshika 等^[20]从念珠藻 *Nostoc* sp. MGL001 中纯化的复杂邻苯二酚类化合物 9-乙基氨基甲基-12-(吗啉-4-基甲氧基)-5,8,13,16-四氮杂-并六苯-2,3-二羧酸 (EMTAHDCA) 对革兰阴性菌具有拮抗效应, 在 150 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度时具有最大活性, 比常用抗生素具有更强的 30 S 核糖体片段和 OmpF 孔蛋白的结合能力, 对多种多重耐药性菌也有抑制活性, 具有作为抗生素的潜力。Najdenski 等^[10]研究发现集胞藻 *Synechocystis* sp. 产生的脂肪酸和藻胆蛋白能抑制蜡样芽孢杆菌和大肠杆菌生长, 粘球藻 *Gloeocapsa* sp. 的胞外多糖在低质量浓度 (0.125~1.000 mg/mL) 下对所有供试菌株产生抑制活性。Gacheva 等^[21]也发现粘球藻 *Gloeocapsa* sp. Gacheva 200721/R-06/1 产生的脂肪酸对酿脓链球菌具有活性, 其产生的多糖可抑制革兰阳性菌和阴性菌及白

色念珠菌的生长。Bhatnagar 等^[22]发现鱼腥藻 *Anabaena* sp. 的胞外多糖对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌显示很强的抗菌活性。

3 抗病毒活性物质

研究表明很多固氮蓝藻能产生具有抗病毒活性的物质, 近几年研究较多的是蛋白和缩肽类物质。蛋白可以阻止病毒进入宿主靶细胞, 从而防止感染。抗病毒凝集素识别病毒包膜蛋白 (GP) 的机制可用于药物开发和预防病毒传播^[23]。固氮蓝藻产生的天然凝集素在治疗因病毒引起的疾病方面具有应用价值。Takebe 等^[24]研究发现从多形伪枝藻 *Scytonema varium* 中分离的凝集素 scytovirin 在低浓度下对丙型肝炎病毒具有抑制活性, 主要通过与其膜蛋白结合, 阻止病毒进入人体肝细胞。固氮蓝藻产生的植物凝集素也可以与艾滋病病毒 GP120 结合产生抗性。同时, 对其他病毒也有同样的应用价值, 如蓝藻凝集素与埃博拉病毒 GP 结合, 抑制埃博拉病毒复制的活性, 对马尔堡病毒安哥拉株也有抑制作用, 蓝藻凝集素对 2 种病毒复制的 IC_{50} 相近, 约为 50 nmol/L , 并在小鼠体内实验中验证了其效果^[25]。而在缩肽类物质方面, Gupta 等^[26]从红海束毛藻 *Trichodesmium erythraeum* 中发现了海兔毒素、脱溴海兔毒素、脱水脱溴海兔毒素和 2 个新的类似物 3-甲氧基海兔毒素、3-甲氧基脱溴海兔毒素 (化合物 1~5)。化合物 2、3 和 5 在 0.1~10.0 $\mu\text{mol/L}$ 浓度对基孔肯雅病毒产生剂量依赖的抑制作用, 其中化合物 2 和 5 表现出显著的抗病毒活性, EC_{50} 分别为 1.3、2.7 $\mu\text{mol/L}$, 选择性指数分别为 10.9 和 9.2。

4 抗肿瘤活性物质

蓝藻产生的活性物质在抗肿瘤方面具有应用潜力, 部分从蓝藻中发现的抗肿瘤活性物质或合成的类似物已经进入临床试验^[3]。近几年有不少固氮蓝藻抗肿瘤活性物质的筛查研究, Pham 等^[11]发现 3 株稻田念珠藻提取物对乳腺癌 MCF7 细胞和结肠癌 HCT116 细胞具有细胞毒性, IC_{50} 值为 47.8~232.0 $\mu\text{g/mL}$ 。此外, 研究发现波罗的海底栖鱼腥藻 *Anabaena* sp. 可能是潜在的急性髓性白血病 (AML) 细胞凋亡诱导器^[3]。Silva-Stenico 等^[9]筛查了 24 株藻提取物对鼠结肠癌 CT-26 细胞和肺癌 3LL 细胞的抗癌活性, 结果表明拟柱胞藻 *C. raciborskii* CYP011K 和念珠藻 *Nostoc* sp. CENA69 甲醇提取物对 2 种癌细胞具有抑制活性。固氮蓝藻源的抗肿瘤活性物质从化学结构上看类型非常多样化, 包括脂

肪酸、多糖、生物碱类、环肽类、环芬类、聚酮类及一些特殊的有机化合物等。

4.1 脂肪酸和多糖类

Gacheva 等^[21]研究发现粘球藻 *Gloeocapsa* sp. Gacheva 2007/R-06/1 产生的脂肪酸和多糖均可明显降低人子宫癌 HeLa 细胞的活性。Guo 等^[27]研究表明地木耳多糖可显著抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞和结肠癌 DLD1 细胞的生长和繁殖,其机制是同时引发了癌细胞固有、非固有和内质网的应激介导的凋亡信号路径。

4.2 生物碱类

Itoh 等^[28]发现地木耳中的还原型伪枝藻素 scytonemin (吡啶生物碱类物质)可以抑制 T 淋巴细胞中白血病细胞生长。经伪枝藻素处理后细胞出现多个空泡及微管相关蛋白轻链 3-I (LC3-I) 向 LC3-II 转化,大量活性氧自由基 (ROS) 使线粒体功能出现紊乱。因此,抑制白血病细胞生长应归因于 II 型细胞程序死亡。但用 *N*-acetyl-*L*-cystein 清除还原型伪枝藻素所致的 ROS 可显著逆转 II 型细胞程序死亡,这说明 ROS 在还原型伪枝藻素诱导 II 型细胞程序死亡过程中起重要作用。Zhang 等^[29]研究了不同剂量伪枝藻素抑制 3 种脊髓瘤细胞 (U266、RPMI8226 和 NCI-H929) 增殖的差异。其中 U266 细胞最敏感,经 3、4 $\mu\text{mol/L}$ 伪枝藻素处理后,在 48~72 h 内 U266 细胞 G₂/M 期比例逐渐增加,与 polo 样激酶 1 (Plk1) 活性的下调有关,但并不影响 Plk1 的表达。说明伪枝藻素通过降低 Plk1 活性以抑制细胞生长,引起细胞周期阻滞。

4.3 环肽类

Luo 等^[30]从 *Trichormus* sp. UIC 10339 中分离的环肽类物质 trichormamide B 对人黑色素瘤 MDA-MB-435 细胞和人结肠腺癌 HT-29 细胞具有细胞毒性,IC₅₀ 值分别为 0.8、1.5 $\mu\text{mol/L}$ 。Audoin 等^[31]探究秋水席藻 *Phormidium autumnale* 产生环肽 autumnalamide 对神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的钠和钙流量的影响,发现环肽 autumnalamide 可能起到干扰细胞器对钙的吸收作用,如打开线粒体通透性转换孔,间接堵塞储存操作通道。

4.4 环芬类

Preisitsch 等^[16]研究表明念珠藻 *Nostoc* sp. CAVN2 细胞甲醇提取物对人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞和人膀胱癌 5637 细胞具有毒性,可能与对环芳烷类物质有关。念珠藻 *Nostoc* sp. CAVN10 产生脲基

环芬类物质对恶性胶质瘤 LN18 细胞和 5637 细胞均有细胞毒性,IC₅₀ 分别为 2.1~3.1 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.8~2.1 $\mu\text{mol/L}$ ^[32]。May 等^[33]从 *Nostoc* sp. UIC 10110 分离的环芬类物质 merocyclophane C、D 具有抗 MDA-MB-435 细胞增生的活性,IC₅₀ 分别为 1.6 和 0.9 $\mu\text{mol/L}$ 。

4.5 聚酮类

Belisle 等^[34]从束毛藻 *Trichodesmium* sp. 中分离的嵌有噻唑的氯化聚酮类物质 trichothiazole A 对小鼠神经母细胞瘤 Neuro-2A 细胞具有中等细胞毒性,EC₅₀ 为 (13.3±1.1) $\mu\text{mol/L}$ 。Bertin 等^[35]从铁氏束毛藻 *T. thiebautii* 中分离的线形多聚酮类物质 trichophycin A 对 Neuro-2A 细胞和人结肠癌 HCT-116 细胞具有中等毒性,EC₅₀ 值分别为 6.5、11.7 $\mu\text{mol/L}$ 。

4.6 其他有机物

Costa 等^[36]研究了 8 种海洋蓝藻 (含 4 种固氮蓝藻粘球藻 *Gloeocapsa* sp. gacheva 2007/R-06/1、细鞘丝藻 *Leptolyngbya* cf. *halophila* LEGE 06102、*L. fragilis* LEGE 07167、*L. mycoidea* LEGE 06118) 提取物的抗癌潜力,结果表明部分藻细胞的二氯甲烷-甲醇粗提物及 3 种柱色谱馏分分别对 8 种人类癌细胞 (肝癌 HepG2 细胞,结肠癌 RKO、HT-29 细胞,骨肉瘤 MG-63 细胞,乳腺癌 SKBR-3、T47D、SH-SY5Y 细胞,前列腺癌 PC-3 细胞) 具有细胞毒性,其中 8.9% 的提取物显示强毒性,17.8% 的提取物显示中等毒性。Voráčková 等^[37]从念珠藻、节球藻 *Nodularia* 和鱼腥藻中检测了噁二嗪类化合物 nocuolin A (NoA)。发现 NoA 诱导细胞死亡具有半胱天冬酶依赖的细胞凋亡特征。NoA (0.7~4.5 $\mu\text{mol/L}$) 对几种人类癌细胞 (肺癌 A549 细胞和 H460 细胞,胰腺癌 BxPC 细胞,乳腺癌 MCF-7、JIMT1、KBR-3 细胞,神经胶质瘤 U87 和 U251 细胞,卵巢癌 OVCAR5 细胞) 具有抗增殖活性,p53 突变细胞系更加敏感,说明 NoA 提供了开发不依赖于 p53 状态而锚定肿瘤细胞药物的新思路。此外,而前述从念珠藻 *Nostoc* sp. MGL001 中纯化的抗菌物质 EMTAHDCA 对道尔顿淋巴瘤细胞也具有显著的毒性 (24 h 的 IC₅₀ 为 372.4 ng/mL) ^[38]。

5 抗炎活性物质

Ku 等^[39]研究发现地木耳藻细胞及其脂提取物均具有抗炎作用,抗炎作用一部分是通过抑制核转录因子- κB 的核转运介导的。此外,还可能通过改

变组蛋白脱乙酰酶和染色质结构产生抗炎作用。Kapuścik 等^[40]研究发现从念珠藻 *Nostoc* sp. Luke08ová 30/93 分离的糖肽类活性物质铜绿菌素 aeruginosin-865 可显著减少人肿瘤坏死因子- α 刺激人肺微血管内皮细胞中的促炎介质白细胞介素-8 (IL-8) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的产生, 且该化合物没有显示细胞毒性。

6 止血和抗凝血活性物质

快速启动凝血是治疗创伤患者的关键。Bhatnagar 等^[22]评估了小单歧藻 *Tolypothrix tenuis*、鱼腥藻 *Anabaena* sp.、*Anabaena anomala* 和 *Anabaena oryzae* 胞外多聚物作为生物止血材料的应用潜力。结果表明胞外多聚物分别使部分凝血活酶时间和凝血酶原时间减少 16%~41%和 12%~65%。除了加速血液凝固之外, 每克藻细胞胞外多聚物能吸收 7.1~25.9 g 水且具有 7.1%~18.1% 的疏水性。它们没有细胞毒性且可生物降解。固氮蓝藻作为光合自养微生物可在简单的矿物培养基中快速生长, 具有生产廉价的伤口止血敷料的潜力。Shishido 等^[41]的研究表明念珠藻 *Nostoc* sp. CENA543 能同时产生具有抗凝血效果的 2 类环肽类物质 anabaenopeptin 和 namalide。

7 护肤活性物质

水溶性的类菌胞素氨基酸类物质 (MAAs) 可以吸收 UV-A 和 UV-B 辐射并将能量以热的形式耗散。在许多生物中提取 MAAs 可以作为抗紫外辐射物质^[7]。Rastogi 等^[42]发现念珠藻 *Nostoc* sp. R76DM 产生的 4 种 MAAs 具有体外抗氧化和清除体内 ROS 能力。Ishihara 等^[43]研究发现从圆球念珠藻 *Nostoc sphaericum* 中分离的 MAAs 可保护人类角质细胞免受紫外线伤害。这都表明藻源 MAAs 可作为化妆品的活性成分使用。

8 治疗其他疾病的活性物质

研究表明固氮蓝藻产生的活性物质在阿尔茨海默病治疗方面具有潜在应用价值, Carvalho 等^[44]研究发现眉藻 *Calothrix* sp. CCIBt 3320、单歧藻 *Tolypothrix* sp. CCIBt 3321、席藻 *Phormidium* sp. CCIBt 3265、席藻 *Phormidium* cf. *amoenum* CCIBt 3412 和盖丝藻 *Geitlerinema splendidum* CCIBt 3223 的酸溶液和甲醇提取物均可以抑制乙酰胆碱酯酶活性, 体外实验结果表明其与现有的抗乙酰胆碱酯酶药物效果相近。除了盖丝藻和单歧藻以外, 所有提取物在小鼠体内均可产生可逆的抗乙酰胆碱酯酶效

应。其中, 单歧藻 *Tolypothrix* sp. CCIBt 3321 甲醇提取物中可能存在潜在的抗乙酰胆碱酯酶药物。Cheel 等^[45]从念珠藻 *Nostoc* sp. 中分离的高纯度二酮类物质 nostotrebin 6 具有抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的活性, 在阿尔茨海默病治疗方面具有潜在应用价值。Liu 等^[46]发现从念珠藻 *Nostoc* sp. FSN 水提物中分离的短肽 nostosin A 具有抑制猪胰蛋白酶的活性, IC_{50} 值分别为 0.35、55 $\mu\text{mol/L}$, 与商业化应用的蛋白酶抑制剂亮抑酶肽相当, 在治疗血栓症方面具有潜在应用价值。Singh 等^[47]从细鞘丝藻 *Leptolyngbya* sp. 中分离的完整的六聚藻蓝蛋白, 发现其在以转基因秀丽隐杆线虫模拟的阿茨海默症模型中具有显著的保护作用。此外, 固氮蓝藻产生的聚合物、酮类、酶类、蛋白等或其人工修饰物具有一定的药理活性, 可能在多种特殊疾病的防治方面具有应用潜力, Šutovská 等^[48]研究发现 *Wolleea saccata* 产生的黏液状高分子生物聚合物具有止咳和抑制支气管扩张的作用, 可用于防治呼吸道疾病。Inuzuka 等^[49]从鞘丝藻 *Leptolyngbya* sp. 中分离的吡喃酮类物质 yoshinones A 可以抑制脂肪前体细胞 3T3-L1 分化为脂肪细胞且没有细胞毒性, 可能在治疗肥胖症方面具有应用潜力。Bell 等^[50]研究发现用聚乙二醇修饰的多变鱼腥藻苯丙氨酸氨裂解酶 (AvPAL) 处理小鼠能维持低苯丙氨酸水平, 且能保持聚乙二醇化酶活性。目前, 正在对重组的聚乙二醇化 AvPAL 双变异体 rAvPAL-PEG 正在进行 III 期临床试验, 以评估其对苯基丙酮酸尿症的治疗效果。此外, 本课题组研究报道了从富硒的念珠藻 *Nostoc* sp. 中分离纯化的富硒藻蓝蛋白可以缓解百草枯诱导的肾细胞损伤^[51]。

9 展望

固氮蓝藻作为可以固氮的蓝藻类群, 组成类别多样, 既有单细胞也有丝状, 既有具异形胞也有无异形胞的种类, 是很多生态系统中重要的初级生产者。适应各种生境的固氮蓝藻可以产生化学结构独特、性质各异、生物活性效果显著的初级和次级代谢物质。除了作为食品或保健品直接进入市场销售以外, 部分活性物质已经进入临床试验阶段, 市场前景令人期待。但当前对固氮蓝藻尚未有系统的活性物质筛查和活性机制研究, 特别是来自特殊生存环境如荒漠、温泉、盐碱地等及与其他生物共生的固氮蓝藻产生的潜在活性物质尚待发掘, 其中可能蕴藏着在人类疾病防治方面具有应用价值的活性物

质。而通过固氮蓝藻细胞工程、基因工程技术与成熟的人工大规模培养技术的结合可能为固氮蓝藻生物活性物质的研究与开发提供高效费比的药源解决方案。除了提供可以直接应用的物质以外,这些活性物质的筛选与结构鉴定也可为研发新的合成药提供先导化合物。今后需要进一步加大不同生境中固氮蓝藻的分离纯化、活性物质的系统筛查及活性物质作用机制的研究。

参考文献

- [1] Hamed I. The evolution and versatility of microalgal biotechnology: A review [J]. *Compr Rev Food Sci F*, 2016, 15(6): 1104-1123.
- [2] Gupta V, Ratha S K, Sood A, *et al*. New insights into the biodiversity and applications of cyanobacteria (blue-green algae)-prospects and challenges [J]. *Algal Res*, 2013, doi: 10.1016/j.algal.2013.01.006.
- [3] Humisto A, Herfindal L, Jokela J, *et al*. Cyanobacteria as a source for novel anti-leukemic compounds [J]. *Curr Pharm Biotech*, 2016, 17(1): 78-91.
- [4] Sonani R R, Rastogi R P, Madamwar D. Chapter 5-natural antioxidants from algae: A therapeutic perspective [A] // Rastogi R P, Madamwar D, Pandey A. *Algal green chemistry-recent progress in biotechnology* [M]. USA: Elsevier, 2017.
- [5] Wang H B, Wu S J, Liu D. Preparation of polysaccharides from cyanobacteria *Nostoc commune* and their antioxidant activities [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 99(1): 553-555.
- [6] 程超, 薛峰, 李伟, 等. 3种处理方式对葛仙米藻胆蛋白清除超氧阴离子自由基能力的影响 [J]. *食品科学*, 2014, 35(13): 26-31.
- [7] Naoki W, Toshio S, Seiichi M. Mycosporine-like amino acids and their derivatives as natural antioxidants [J]. *Antioxidants*, 2015, 4(3): 603-646.
- [8] Babić O, Kovač D, Rašeta M, *et al*. Evaluation of antioxidant activity and phenolic profile of filamentous terrestrial cyanobacterial strains isolated from forest ecosystem [J]. *J Appl Phycol*, 2016, 28(4): 2333-2342.
- [9] Silva-Stenico M E, Kaneno R, Zambuzi F A, *et al*. Natural products from cyanobacteria with antimicrobial and antitumor activity [J]. *Curr Pharm Biotech*, 2013, 14(9): 820-828.
- [10] Najdenski H M, Gigova L G, Iliev I I, *et al*. Antibacterial and antifungal activities of selected microalgae and cyanobacteria [J]. *Int J Food Sci Tech*, 2013, doi: 10.1111/ijfs.12122.
- [11] Pham H T L, Nguyen L T T, Duong T A. *et al*. Diversity and bioactivities of nostocacean cyanobacteria isolated from paddy soil in Vietnam [J]. *Syst Appl Microbiol*, 2017, doi: 10.1016/j.syapm.2017.08.001.
- [12] Shishido T K, Humisto A, Jokela J, *et al*. Antifungal compounds from cyanobacteria [J]. *Mar Drugs*, 2015, doi: 10.3390/md13042124.
- [13] Bui T H, Wray V, Nimtz M, *et al*. Balticidins A-D, antifungal hassallidin-like lipopeptides from the Baltic Sea cyanobacterium *Anabaena cylindrica* Bio33 [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(6): 1287-1296.
- [14] Vestola J, Shishido T K, Jokela J, *et al*. Hassallidins, antifungal glycolipopeptides, are widespread among cyanobacteria and are the end-product of a nonribosomal pathway [J]. *PNAS*, 2014, 111(18): E1909-E1917.
- [15] Luo S W, Krunić A, Kang H S, *et al*. Carbamidocyclophanes F and G with anti-mycobacterium tuberculosis activity from the cultured freshwater cyanobacterium *Nostoc* sp [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(3): 686-689.
- [16] Preisitsch M, Harmrolfs K, Pham H T, *et al*. Anti-MRSA-acting carbamidocyclophanes H-L from the Vietnamese cyanobacterium *Nostoc* sp. CAVN2 [J]. *J Antibiot*, 2015, 68(3): 165-177.
- [17] Cheel J, Bogdanová K, Ignatova S, *et al*. Dimeric cyanobacterial cyclopent-4-ene-1,3-dione as selective inhibitor of Gram-positive bacteria growth: bio-production approach and preparative isolation by HPLC [J]. *Algal Res*, 2016, 18: 244-249.
- [18] Preisitsch M, Niedermeyer T H J, Heiden S E, *et al*. Cyliandrofridins A-C, linear cylindrocyclophane-related alkylresorcinols from the cyanobacterium *Cylindrospermum stagnale* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(1): 106-115.
- [19] Itoh T, Tsuchida A, Muramatsu Y J, *et al*. Antimicrobial and anti-inflammatory properties of nostocionone isolated from *Nostoc commune* Vauch and its derivatives against *Propionibacterium acnes* [J]. *Anaerobe*, 2014, doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.03.006.
- [20] Niveshika, Verma E, Mishra A K, *et al*. Structural elucidation and molecular docking of a novel antibiotic compound from cyanobacterium *Nostoc* sp. MGL001 [J]. *Front Microbiol*, 2016, doi: 10.3389/fmicb.2016.01899.
- [21] Gacheva G, Gigova L, Ivanova N, *et al*. Suboptimal growth temperatures enhance the biological activity of cultured cyanobacterium *Gloeocapsa* sp. [J]. *J Appl Phycol*, 2013, 25(1): 183-194.
- [22] Bhatnagar M, Parwani L, Sharma V, *et al*. Exopolymers from *Tolypothrix tenuis* and three *Anabaena* sp.

- (Cyanobacteriaceae) as novel blood clotting agents for wound management [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 99(1): 692-699.
- [23] Koharudin L M I, Gronenborn A M. Antiviral lectins as potential HIV microbicides [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, doi: 10.1016/j.covivo.2014.05.006.
- [24] Takebe Y, Saucedo C J, Lund G, *et al.* Antiviral lectins from red and blue-green algae show potent *in vitro* and *in vivo* activity against hepatitis C virus [J]. *PloS One*, 2013, 8(5): e64449.
- [25] Garrison A R, Giomarelli B G, Lear-Rooney C M, *et al.* The cyanobacterial lectin scytovirin displays potent *in vitro* and *in vivo* activity against Zaire Ebola virus [J]. *Antivir Res*, 2014, doi: 10.1016/j.antiviral.2014.09.012.
- [26] Gupta D K, Kaur P, Leong S T, *et al.* Anti-Chikungunya viral activities of aplysiatoxin-related compounds from the marine cyanobacterium *Trichodesmium erythraeum* [J]. *Mar Drugs*, 2014, doi: 10.3390/md12010115.
- [27] Guo M, Ding G B, Guo S J, *et al.* Isolation and antitumor efficacy evaluation of a polysaccharide from *Nostoc commune* Vauch [J]. *Food Funct*, 2015, 6(9): 3035-3044.
- [28] Itoh T, Tsuzuki R, Tanaka T, *et al.* Reduced scytonemin isolated from *Nostoc commune* induces autophagic cell death in human T-lymphoid cell line Jurkat cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, doi: 10.1016/j.fct.2013.07.016.
- [29] Zhang G J, Zhang Z, Liu Z G, *et al.* Scytonemin inhibits cell proliferation and arrests cell cycle through downregulating Plk1 activity in multiple myeloma cells [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(4): 2241-2247.
- [30] Luo S W, Kronic A, Kang H S, *et al.* Trichormamides A and B with antiproliferative activity from the cultured freshwater cyanobacterium *Trichormus* sp. UIC 10339 [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(8): 1871-1880.
- [31] Audoin C, Sánchez J A, Genta-Jouve G, *et al.* Autumnalamide, a prenylated cyclic peptide from the cyanobacterium *Phormidium autumnale*, acts on SH-SY5Y cells at the mitochondrial level [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(10): 2196-2205.
- [32] Preisitsch M, Bui H T N, Backer C, *et al.* Impact of temperature on the biosynthesis of cytotoxically active carbamidocyclophanes A-E in *Nostoc* sp. CAVN10 [J]. *J Appl Phycol*, 2016, 28(2): 951-963.
- [33] May D S, Chen W L, Lantvit D D, *et al.* Merocyclophanes C and D from the cultured freshwater cyanobacterium *Nostoc* sp. (UIC 10110) [J]. *J Nat Prod*, 2017, doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b01175.
- [34] Belisle R S, Via C W, Schock T B, *et al.* Trichothiazole A, a dichlorinated polyketide containing an embedded thiazole isolated from *Trichodesmium* blooms [J]. *Tetrahedron Lett*, 2017, 58(43): 4066-4068.
- [35] Bertin M J, Wahome P G, Zimba P V, *et al.* Trichophycin A, a cytotoxic linear polyketide isolated from a *Trichodesmium thiebautii* bloom [J]. *Mar Drugs*, 2017, doi: 10.3390/md15010010.
- [36] Costa M, Garcia M, Costa-Rodrigues J, *et al.* Exploring bioactive properties of marine cyanobacteria isolated from the Portuguese coast: High potential as a source of anticancer compounds [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12(1): 98-114.
- [37] Voráčová K, Hájek J, Mareš J, *et al.* The cyanobacterial metabolite nocuolin A is a natural oxadiazine that triggers apoptosis in human cancer cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0172850.
- [38] Niveshika, Verma E, Maurya S K, *et al.* The combined use of *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* analyses to assess anti-cancerous potential of a bioactive compound from cyanobacterium *Nostoc* sp. MGL001 [J]. *Front Pharmacol*, 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00873.
- [39] Ku C S, Pham T X, Park Y, *et al.* Edible blue-green algae reduce the production of pro-inflammatory cytokines by inhibiting NF- κ B pathway in macrophages and splenocytes [J]. *BBA-Gen Subjects*, 2013, 1830(4): 2981-2988.
- [40] Kapuścik A, Hrouzek P, Kuzma M, *et al.* Novel aeruginosin-865 from *Nostoc* sp. as a potent anti-inflammatory agent [J]. *Chem Bio Chem*, 2013, 14(17): 2329-2337.
- [41] Shishido T K, Jokela J, Fewer D P, *et al.* Simultaneous production of anabaenopeptins and namalides by the cyanobacterium *Nostoc* sp. CENA543 [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(11): 2746-2755.
- [42] Rastogi R P, Sonani R R, Madamwar D, *et al.* Characterization and antioxidant functions of mycosporine-like amino acids in the cyanobacterium *Nostoc* sp. R76DM [J]. *Algal Res*, 2016, doi: 10.1016/j.algal.2016.03.009.
- [43] Ishihara K, Watanabe R, Uchida H, *et al.* Novel glycosylated mycosporine-like amino acid, 13-O-(β -galactosyl)-porphyra-334, from the edible cyanobacterium *Nostoc sphaericum*-protective activity on human keratinocytes from UV light [J]. *J Photoch Photobiol B*, 2017, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.05.019.
- [44] Carvalho L R, Costa-Neves A, Conserva G A A, *et al.* Biologically active compounds from cyanobacteria extracts: *In vivo* and *in vitro* aspects [J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2013, 23(3): 471-480.
- [45] Cheel J, Kučerová P, Garrard I, *et al.* Two-Step separation of nostotrebin 6 from cultivated soil cyanobacterium

- (*Nostoc* sp.) by high performance countercurrent chromatography [J]. *Molecules*, 2014, 19(7): 8773-8787.
- [46] Liu L W, Jokela J, Wahlsten M, *et al.* Nostosins, trypsin inhibitors isolated from the terrestrial cyanobacterium *Nostoc* sp. Strain FSN [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(8): 1784-1790.
- [47] Singh N K, Hasan S S, Kumar J, *et al.* Crystal structure and interaction of phycocyanin with β -secretase: A putative therapy for Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurol Disord-Dr*, 2014, 13(4): 691-698.
- [48] Šutovská M, Kočmálová M, Pappová L, *et al.* The chemical profile and pharmacodynamic properties of extracellular *Wollea saccata* biopolymer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.05.014.
- [49] Inuzuka T, Yamamoto K, Iwasaki A, *et al.* An inhibitor of the adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells, yoshinone A, and its analogs, isolated from the marine cyanobacterium *Leptolyngbya* sp [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(49): 6711-6714.
- [50] Bell S M, Wendt D J, Zhang Y, *et al.* Formulation and PEGylation optimization of the therapeutic PEGylated phenylalanine ammonia lyase for the treatment of phenylketonuria [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173269.
- [51] He H Z, Liu S J, Li H S, *et al.* Selenium-phycocyanin from selenium-enriched cultures of *Nostoc* sp. isolated from rice field prevents human kidney cells from paraquat-induced damage [J]. *RSC Advances*, 2017, doi: 10.1039/C7RA08250A.