

功能食品藻蓝蛋白的生理活性研究进展

郝帅^{1,2}, 秦玉^{1,2}, 王成涛^{*1,2}

(1. 北京工商大学 北京食品营养与人类健康高精尖创新中心,北京 100048;2. 北京工商大学 北京市食品添加剂工程技术研究中心,北京 100048)

摘要:藻蓝蛋白是一种存在于蓝藻、螺旋藻细胞中的色素蛋白复合体,除了能够捕获光能为藻类细胞提供能量外,藻蓝蛋白还具有抗炎性、抗肿瘤、抗氧化等多种生理功能,全面了解和掌握藻蓝蛋白的生理调控功能以及作用机制对藻蓝蛋白的开发与利用有着重要的指导意义。作者以藻蓝蛋白的研究现状出发,分别从抗肿瘤、抗炎、抗氧化以及免疫调节活性几个方面对藻蓝蛋白的生理功能和作用机制进行了阐述,对藻蓝蛋白提取过程中关键瓶颈——藻毒素的去除方法进行了总结和分析,并进一步提出了研究藻蓝蛋白调控机制的新筛选方法。作者为深入研究藻蓝蛋白的调控机理以及进一步开发安全性药物提供参考。

关键词:藻蓝蛋白;功能性食品;生理活性

中图分类号:R 151.1;R 282.77 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-1689(2017)12-1233-08

Research Progress of the Physiological Activity of Functional Food Phycocyanin

HAO Shuai^{1,2}, QIN Yu^{1,2}, WANG Chengtao^{*1,2}

(1. Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, Beijing Technology & Business University, Beijing 100048, China; 2. Beijing Engineering and Technology Research Center of Food Additives, Beijing Technology & Business University, Beijing 100048, China)

Abstract: Phycocyanin is a kind of light-harvesting compound existed in Spirulina. In addition to providing energy for the survival of algae cells by capturing light, phycocyanin possesses many physiological functions such as anti-tumor, anti-inflammatory and antioxidant. Fully understanding the physiological function and regulation mechanism of phycocyanin has important guiding significance to its development and utilization. This paper reviews the anti-tumor, anti-inflammatory, antioxidant and immunoregulatory activity functions of phycocyanin, analyzes the removal method of the key bottlenecks in the process of phycocyanin extraction-microcystin, and also puts forward a novel method of studying phycocyanin regulation mechanism. This present paper

收稿日期: 2016-09-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(31701575,31571801);北京市科技计划项目(Z171100002217019);北京市优秀人才培养资助青年骨干个人项目(2016000020124G025);北京工商大学青年教师科研启动基金项目(QNJJ2016-31)。

作者简介: 郝帅(1988—),男,四川绵阳人,理学博士,讲师,硕士研究生导师,主要从事功能性蛋白质与色素的调控机制以及蛋白质组学方面的研究。E-mail:shmilyhs321@163.com

* 通信作者: 王成涛(1969—),男,山东巨野人,工学博士,教授,博士研究生导师,主要从事食品微生物与发酵技术、天然色素生物转化技术方面的研究。E-mail:ctwangtbu@163.com

引用本文: 郝帅,秦玉,王成涛. 功能食品藻蓝蛋白的生理活性研究进展[J]. 食品与生物技术学报,2017,36(12):1233-1240.

provides references for further investigation into regulation mechanisms of phycocyanin and development of safety drugs.

Keywords: phycocyanin, functional food, physiological activity

1 藻蓝蛋白的抗肿瘤活性研究

1.1 抗肺癌活性

肺癌是我国第一大癌症,具有极高的发病率和死亡率,严重威胁我国人民的健康。藻蓝蛋白对肺癌细胞活性的抑制作用已有文献报道。Baudelet^[1]等人采用 100 $\mu\text{g/mL}$ 的藻蓝蛋白处理体外培养的 A549 肺鳞癌细胞后,发现 A549 细胞的体外增殖能力出现了显著降低;同时,藻蓝蛋白处理细胞 72 h 后通过镜下观察发现,与对照组相比,处理组细胞出现明显的凋亡小体,进一步证实了藻蓝蛋白对肺腺癌细胞的体外促凋亡作用。Li^[2]等人进行了体内和体外实验,并检测了细胞内相应的指标,发现藻蓝蛋白能够在体内和体外抑制肺癌细胞 A549 的生长,并且降低细胞周期蛋白依赖性激酶-4(DK4)的表达,上调半胱天冬酶-3(caspase3)的表达,进而诱导细胞凋亡;同时肿瘤坏死因子(TNF)的表达量也在藻蓝蛋白处理后出现了增加,而 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)与细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)出现了下调,说明藻蓝蛋白能够通过细胞周期的阻滞而引起肺癌细胞的凋亡。Madamwar^[3]等人发现肺癌细胞 A549 的活性高低、细胞线粒体膜电势大小以及乳酸脱氢酶释放量的大小与藻蓝蛋白的处理剂量呈现明显的依赖效应,高浓度的藻蓝蛋白能够大大降低肺癌细胞的体外存活率,并且引起染色质的固缩;同时,流式细胞术检测发现藻蓝蛋白能够导致肺癌细胞 G0/G1 期的阻滞,暗示藻蓝蛋白抑制肺癌细胞可能的一种调控机制。

1.2 抗黑色素瘤活性

恶性黑色素瘤是由皮肤或其他器官黑色素细胞产生的肿瘤^[4],虽然其发病率较低,但恶性程度非常高,且极易发生转移,对放疗、化疗等均不敏感,因此黑色素瘤的致死率很高^[4]。寻找一种安全有效的抑制黑色素瘤活性的方法对黑色素瘤的靶向治疗有着重要的意义,而藻蓝蛋白则成为了黑色素瘤治疗的潜在功能性产品。Chen^[5]等人发现藻蓝蛋白能够明显抑制人类黑色素瘤细胞 A375 的体外增殖

能力。流式细胞术检测显示利用 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 的藻蓝蛋白处理 A375 细胞后,Sub-G1 期的比例分别为 16.8%、26.2%以及 42%,表明藻蓝蛋白能够以浓度依赖效应的方式引起黑色素瘤细胞不同程度的凋亡;原位末端转移酶标记(TUNEL)实验结果显示,藻蓝蛋白处理后的细胞 TUNEL 阳性率占 15% \pm 5%,与对照组相比(3% \pm 1%)出现了明显上调,进一步表明细胞在处理后的出现了凋亡。Baudelet^[1]等人发现藻蓝蛋白也对另一种黑色素瘤细胞 A-2058 具有明显抑增殖作用。Wu^[6]等人则对藻蓝蛋白抑制黑色素瘤细胞的机制进行了深入的研究,他们采用小鼠黑色素瘤细胞系 B16F10 为模型,利用 0.05、0.1、0.2 mg/mL 的藻蓝蛋白处理细胞,发现细胞活性随着处理剂量的增大而降低,这与 Chen^[5]等人的研究结果一致。同时,酪氨酸酶的活性也与藻蓝蛋白的处理浓度呈现负相关效应,Western 与 RT-PCR 结果显示酪氨酸酶的蛋白表达量与 mRNA 转录水平均随着藻蓝蛋白处理剂量得增加而降低。为了进一步探究其中的机制,他们对藻蓝蛋白处理后细胞中胞外调节蛋白激酶(ERK)与丝裂原活化蛋白激酶(p38-MAPK)信号通路进行了检测,发现藻蓝蛋白能够显著增加 ERK1/2 蛋白的磷酸化水平,同时降低小眼相关转录因子(MITF)的表达,进而改变酪氨酸酶的活性,影响黑色素瘤细胞的生理活动。

1.3 抗结肠癌活性

结肠癌是目前发病率较高的消化道恶性肿瘤,由于肿瘤细胞形成于结肠壁内,癌细胞能够沿着肠壁环形发展,并且通过肠壁血管进行转移,因此发病率和死亡率很高。藻蓝蛋白是一种优良的抗结肠癌功能性食品。Saini^[7]等人利用二甲胂作为诱导物建立大鼠结肠癌动物模型,采用吡罗昔康(一种传统的抗癌药物)与藻蓝蛋白分别处理结肠癌动物,发现藻蓝蛋白对结肠癌的抑制效果显著高于吡罗昔康,虽然两者的联合用药能够更进一步抑制结肠癌的活性,但与藻蓝蛋白单独处理结果并不存在显著差异,此研究表明藻蓝蛋白在抑制结肠癌活性上具有非常显著的效果。随后,Saini 团队对藻蓝蛋白

抗结肠癌的机理进行了深入的研究^[8],他们发现藻蓝蛋白能够通过下调癌基因 *Bcl-2* 以及上调 *Bcl-2* 相关 X 蛋白基因(*Bax*)的表达而刺激细胞色素 C 的释放,进而激活凋亡相关蛋白 *caspase-9*、*caspase-3* 以及凋亡酶激活因子-1(*Apaf-1*)的表达引起肿瘤细胞的凋亡。磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(*PI3K/Akt*)信号通路也被证实与结肠癌的调控有关^[9],藻蓝蛋白处理结肠癌大鼠后,能够通过调控 *PTEN* 与糖原合成酶激酶-3(*GSK-3 β*)显著降低细胞中 *PI3K* 与 *Akt* 的表达,进而引起细胞凋亡。另外, β -链蛋白(*Wnt/ β -catenin*)信号通路也参与了藻蓝蛋白的调控过程^[10],研究表明,藻蓝蛋白能够降低 *Wnt/ β -catenin* 信号通路的活性而抑制结肠癌细胞的增殖能力,同时上调钙蛋白酶 9 与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (*PPAR γ*)的表达影响细胞膜的结构,也在一定程度上抑制了结肠癌细胞的活性。

1.4 抗肝癌活性

肝脏是人体的解毒器官,对人体生理活动的正常调节有着重要的作用,是非常关键并且不可取代的组织器官。肝癌的发生严重影响了肝脏的代谢调节,也是一种高死亡率的恶性肿瘤。关燕清等人^[11]发现采用固定化法将藻蓝蛋白固定至组织培养聚苯乙烯基板上所得到的生物材料,能够对体外培养的肝癌细胞 7402 起到明显抑制作用,藻蓝蛋白的添加量在 20 μg 以及 0.5~1 mg 时对肝癌细胞的抑制率均能达到 55%~66%左右,初步证实了藻蓝蛋白的体外抗肝癌能力。Roy 等人^[12]采用肝癌细胞 HepG2 为研究模型,发现藻蓝蛋白处理后能够显著降低细胞的体外增殖能力,显微镜观察发现处理后的细胞出现了明显的 DNA 碎片、细胞膜空泡等凋亡特征;流式细胞术检测结果显示,藻蓝蛋白能够使 HepG2 细胞 sub-G1 期的比例增加,并且增加的比例与处理浓度呈现明显的正相关效应;通过进一步探究其中可能的机制,发现藻蓝蛋白能够促进 HepG2 细胞色素 C 的释放,引起细胞中 *caspase 3* 以及 DNA 修复酶(*PARP*)的断裂,同时降低 *Bcl-2* 基因的表达,这些现象均表明细胞出现了明显的凋亡特征,也为藻蓝蛋白抑制肝癌细胞的活性提供了必要的理论基础。另外,有研究表明藻蓝蛋白对另一种肝癌细胞 SMMC-7721 同样具有生长抑制作用^[13],使用 120 mg/L 藻蓝蛋白处理后,细胞的存活率仅有 47%,大大低于对照组细胞(70%存活率)。Nishanth

等人^[14]进一步对藻蓝蛋白的抗肝癌机制进行了研究,结果显示藻蓝蛋白能够通过降低多耐药基因-1(*MDR1*)蛋白的表达而增加肝癌细胞 HepG2 对抗癌药物阿霉素的敏感性,并且环氧酶-2(*COX-2*)与核受体- κB (*NF- κB*)信号通路也参与了其中的调控,此研究为藻蓝蛋白与抗癌药物联合治疗肝癌提供了一定的理论基础。

1.5 其他抗肿瘤活性

除以上提到的恶性肿瘤外,藻蓝蛋白对乳腺癌^[5,15-17]、卵巢癌^[18-19]、白血病等血液肿瘤^[20]都有明显的抑制作用。有研究表明,藻蓝蛋白能够在体内和体外抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖,并且通过诱导细胞色素 C 的释放而促进细胞的凋亡^[15];另外,藻蓝蛋白能够通过介导血管内皮生长因子(*VEGF*)以及癌基因 *p53* 信号通路抑制卵巢癌 SKOV-3 细胞的增殖^[18]。

藻蓝蛋白抗肿瘤功能的发现为多种恶性肿瘤的治疗提供了重要的研究方向,为寻找靶向、安全、高效的肿瘤治疗手段提供了新的研究思路,也为功能性食用色素食品的开发和应用提供了广阔的市场前景。

2 藻蓝蛋白的抗炎活性研究

早在 1998 年,Romay 等人首次发现藻蓝蛋白能够有效清除细胞内的 OH 基团并降低由葡萄糖氧化酶诱导所产生的炎症反应,表现出显著的抗氧化和抗炎作用^[21]。他们通过 4 种不同的炎症模型进行实验,发现藻蓝蛋白也具有体内抗炎效果^[22],并且证实藻蓝蛋白对生物体不具有毒性效应,是一种安全的抗炎类功能性食品。Remirez 等人^[23]采用 100、200、300 mg/kg 体重的藻蓝蛋白剂量处理炎性小鼠,作用后 1 h 检测小鼠的炎性指标,发现细胞组织胺的释放显著降低,并且与藻蓝蛋白的处理剂量呈现浓度梯度效应,进一步证实藻蓝蛋白的抗炎作用。Reddy 等人^[24]采用藻蓝蛋白处理脂多糖(LPS)诱导的小鼠炎性巨噬细胞,发现炎症细胞出现了凋亡现象。非酒精性肝炎是一种潜在的肝脏疾病,具有引发肝癌的风险,Pak 等人^[25]则对藻蓝蛋白在非酒精性肝炎的调控功能进行了研究,发现藻蓝蛋白的处理能够通过阻断肝细胞的氧化应激反应而显著降低非酒精性肝炎引发的 *NF- κB* 激活、淋巴细胞表面抗原 CD4(+)/CD8(+)表达等效应,进而降低炎症

反应的程度。此外, Hwang 等人通过研究发现藻蓝蛋白的抗炎活性能够帮助降低小鼠耳鸣症相关基因 *NR2B*、肿瘤坏死因子- α (*TNF- α*)、白介素- 1β (*IL-1 β*)以及 *COX-2* 等的转录水平,从而改善耳鸣症状^[26]。Zhu 等人^[27]采用结肠炎小鼠为研究模型,利用藻蓝蛋白处理后发现小鼠的炎症症状出现显著降低,同时改善了体重减轻、炎性腹泻等症状,他们进一步发现 *IL-6*、*TNF- α* 、单核细胞趋化蛋白-1 (*MCP-1*)以及 *IL-10* 等多种转录因子均参与了藻蓝蛋白的抗结肠炎的调控过程。

3 藻蓝蛋白的抗氧化活性研究

氧化损伤能够改变细胞或组织中的重要蛋白结构,影响正常的生命活动,目前的研究表明,藻蓝蛋白具有一定程度的抗氧化调控作用。阿霉素是一种有效的抗肿瘤药物,但具有极大的副作用,能够对心肌细胞产生氧化损伤,进而可能引发原发性心肌症和充血性心脏病,因此也是一种限制性药物。Khan 等人^[28]建立阿霉素诱导的氧化损伤小鼠模型,采用藻蓝蛋白处理模型小鼠,与对照组相比,处理组的活性氧水平出现了显著降低;TUNEL 与流式细胞术 BrdU-FITC/碘化丙啶双染技术检测结果显示,细胞凋亡水平与 DNA 损伤程度均显著下降;同时,与对照组相比,藻蓝蛋白处理后降低了心肌细胞中凋亡基因 *Bax* 的表达以及细胞色素 C 的释放量。Chen 等人^[9]利用联胺盐 (ABTS)、1,1-二苯基-2-苦肟基 (DPPH) 以及超氧化物阴离子清除实验等对藻蓝蛋白的抗氧化性进行了检测,发现藻蓝蛋白具有较强的 ABTS、DPPH 自由基以及超氧阴离子清除能力。此外,藻蓝蛋白对 H_2O_2 诱导的 DNA 氧化损伤具有一定的保护作用。Ou 等人^[29]利用四氯化碳处理人肝癌细胞 L02 以及动物小鼠,分别建立了体外与体内肝病模型,随后采用藻蓝蛋白进行处理,结果显示细胞或组织中由四氯化碳诱导产生的活性氧以及丙二醛的含量均得到了明显的抑制,超氧化物歧化酶 (SOD) 活性与谷胱甘肽的含量也出现了显著增加,表明藻蓝蛋白抗氧化性在保肝调节中的作用。此外,最新的研究报道表明藻蓝蛋白的抗氧化性能够抑制机体的衰老^[30], Li 等人采用半乳糖刺激雌性小鼠建立衰老模型,通过藻蓝蛋白处理小鼠后发现细胞中 SOD 的活性出现了明显增加,丙二醛含量显著降低,并且抑制了小鼠体内活性氧的产生,进而

减缓了由半乳糖刺激的小鼠衰老现象。

4 藻蓝蛋白的免疫调节活性研究

Liu 等人^[31]采用藻蓝蛋白处理过敏性小鼠后发现,小鼠体内 IgE 与组织胺的水平出现了降低,细胞因子 *IL-4* 与 *IL-13* 的释放量也出现了下调,表明藻蓝蛋白能够通过其免疫调节活性降低小鼠的过敏性反应。Chang 等人^[32]证实藻蓝蛋白能够降低细胞的内吞作用,增加细胞共刺激分子的表达,上调小鼠骨髓树突状细胞中 *IL-12* 的表达,同时藻蓝蛋白能够通过免疫调节作用刺激 CD4 阳性 T 细胞的产生,进一步上调干扰素 γ 的表达。

5 藻毒素问题的策略分析

虽然蓝藻能够为我们提供丰富的有营养价值的藻蓝蛋白,但同时也会产生一类有毒次级代谢产物:藻毒素。如果在提取藻蓝蛋白时没有对其进行充分的脱毒处理,那么藻毒素的残留会严重威胁人类的健康,最终造成人力和财力的多重损失。因此,如何有效而充分地去毒藻毒素,获得安全可食用的藻蓝蛋白,也是目前人们面临的重要问题之一。

根据去除藻毒素的原理,目前主要有物理法、化学法以及生物去除法 3 种。Huang 等人^[33]在 2007 年研究了不同吸附材料对微囊藻素的吸附效果,他们发现,相比于椰壳与烟煤,木炭对微囊藻素的吸附效果最好。除此之外,粉末活性炭由于其较大的比表面积,对藻毒素的吸附效率能够达到 90% 以上^[34-35]。Chang 等人^[36]通过研究发现,从粘土中提取的纳米硅酸盐 (NSP) 可以作为一种新型代替性吸附剂,在适当的条件下,其吸附效率可达到 99% 左右,极大地改善了藻毒素的去除效果,也是一种潜在的藻蓝蛋白纯化介质。但是,虽然物理吸附法是一种“清洁无公害”的去毒方法,其作用效果并不稳定,容易受到 pH、天然有机物含量以及氧化物浓度等因素的影响^[37],因此,研究者们也尝试着进一步开发藻毒素去除的新方法。

近年来,化学方法也逐渐被用于藻毒素的去除。传统的化学氧化剂如高锰酸钾、臭氧、氯化氧等虽然能够有效清除溶液中的藻毒素^[38-39],但也可能与藻蓝蛋白发生氧化反应,改变其结构并影响藻蓝蛋白的功能,因此并不适合藻蓝蛋白体系中藻毒素的清除。电化学降解法是近年来逐渐发展并成熟起

来的新型藻毒素去除方法,Tran 等人^[40]通过研究发现,由于电极阳极的氧化作用,藻毒素的清除效率能够达到 98%以上,并且较化学氧化试剂法相比,电化学法对其他物质的功能没有显著影响,可以作为一种高效实用的藻毒素去除手段。

此外,研究者们也对藻毒素的微生物降解进行了一系列的探索。Valeria 等人^[41]早在 2006 年就分离出了一株能够降解藻毒素的鞘氨醇单胞菌,他们发现,在适当条件下,这株菌能够在 36 h 内完全除去周围环境中的藻毒素。这一研究为藻毒素的生物降解提供了有力的理论基础。Ramani 等人^[42]在随后的研究中也发现了降解藻毒素的新菌种。

笔者认为,虽然去除藻毒素的方法有很多,但选择合适以及有效的方法对藻蓝蛋白的提取和纯化效果有重要的影响。化学氧化方法虽然具有高效的特点,但氧化反应必然会对藻蓝蛋白的结构和功能产生不利的影响,因此在藻蓝蛋白溶液体系中并不适宜采用;物理吸附法则是一种典型的清除杂质方法,但由于微生物发酵体系成分复杂、代谢产物多样、pH 不稳定,这些不稳定因素对藻毒素的吸附效率也会产生一定影响。纵观目前的研究现状,微生物降解法是藻蓝蛋白提取过程中藻毒素去除的最佳方法。作为蓝藻的次级代谢产物,藻毒素会伴随着蓝藻的生长不断产生并积累,而此时引入有效的微生物对藻毒素进行利用和降解,不仅提高了藻毒素的去除效率,同时缩短了藻蓝蛋白的纯化时间,能够形成“连续型”的培养模式,具有明显的优势与潜在的应用前景。

6 展望

藻蓝蛋白作为一种无毒的天然食用蓝色素,兼有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种生理调节功能,是一种重要的功能性食品。欧赆等人^[43]通过研究发现,以螺旋藻藻蓝蛋白制成的活性肽具有显著的抗氧化活性,同时具有营养丰富、易吸收、无毒副作用的优良特点。此外,于光等人^[44]将藻蓝蛋白提取纯化对其活性进行了检测,他们发现藻蓝蛋白对多种肿瘤细胞如 A375、U251 的生长具有明显抑制作用,但对非肿瘤细胞并没有影响,这一研究充分证实了藻蓝蛋白的功效特异性。由此可见,藻蓝蛋白既可以广泛应用于食品添加剂、安全染料、化妆品等行业,也能够作为功能性成分应用于生物医药领域,在肿瘤治

疗、抗炎等过程中能够与目前的传统药物相结合,具有极大的开发为药物的潜力。

藻蓝蛋白虽然生理功能多样化,但是其来源单一,生产成本较高,纯化难度较大,因此目前并没有被广泛使用。笔者认为,采用高能混合离子场对蓝藻细胞进行诱变处理,筛选出高产藻蓝蛋白的菌株,利用转录组学技术对藻蓝蛋白合成调控过程中的重要调控靶基因进行筛查,利用基因工程技术获得高产藻蓝蛋白的工程菌株,是提高藻蓝蛋白产量,降低生产成本的一个可行的方法。

对于藻蓝蛋白的调控机制,纵观目前的研究现状,凋亡相关基因 *Bcl-2*, *Bax*, *caspase 3*^[2,8]、核受体信号通路 *NF-κB*^[45]、蛋白激酶调节信号通路 *ERK1/2*^[4]等都被证实参与了藻蓝蛋白的调控过程,但这些调控因子都位于相对下游的位置,具有一般性,并不能真实反映藻蓝蛋白其特异的调控规律。笔者在前期的研究中,优化并改进了实验室创立的“动态蛋白质组学技术(35S in vivo/vitro Labeling Analysis for Dynamic Proteomics, SiLAD)”^[45-47],该技术能够通过含 35S 氨基酸对待测样本进行 30 min 的脉冲标记,并利用磷屏成像技术(Phosphor Imaging, PI)特异性地显示标记时间内新合成的蛋白质分子,与传统筛选技术相比,极大提高了检测的灵敏度与时间分辨率,该技术的独特优势见图 1。若某蛋白质的累积量为 100,在时间 1(t_1)和时间 2(t_2)下,蛋白质的合成量分别为 1 和 5。传统蛋白质组学技术显示这两个时间点下蛋白的差异为 101:105,因此认定为“稳定表达的蛋白质”;而在 SiLAD 技术中,原有的蛋白累积量(100)被特异性地排除,蛋白质表达差异显示为 1:5,因此认定为“差异表达的蛋白质”。因

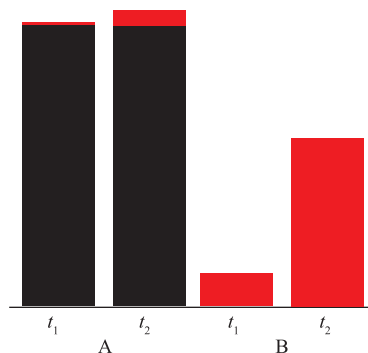


图 1 SiLAD 技术提高蛋白质表达差异检测灵敏度图解
Fig. 1 Diagram of SiLAD improving the detection sensitivity of protein expressions

此,若将该技术引入藻蓝蛋白调控的研究中,则能够以“新合成的靶分子”为筛选指标,尽可能获得直接受到藻蓝蛋白所调控的关键因子,为全面研究其调控机制提供有力的技术支持。

因此,笔者认为,采用藻蓝蛋白处理肿瘤细胞或炎症细胞,结合新型动态蛋白质组学 SiLAD 技术

对其中的关键靶点进行分析,能够筛选出藻蓝蛋白抗肿瘤、抗炎、抗氧化等调控过程中尽可能早期的靶分子,进而精确反应其独特的调控机理,弥补了传统筛选手段的不足,为疾病的联合用药以及靶向治疗提供了新的方向,是目前研究藻蓝蛋白的重要途径,最终以便更好地为人类服务。

参考文献:

- [1] BAUDELET P H, GAGEZ A L, Berard J B, et al. Antiproliferative activity of cyanophora paradoxa pigments in melanoma, breast and lung cancer cells[J]. *Marine Drugs*, 2013, 11(11):4390-4406.
- [2] LI B, GAO M H, CHU X M, et al. The synergistic antitumor effects of all-trans retinoic acid and C-phycoyanin on the lung cancer A549 cells in vitro and in vivo[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2015, 749: 107-114.
- [3] MADAMWAR D, PATEL D K, DESAI S N, et al. Apoptotic potential of C-phycoerythrin from *Phormidium* sp. A27DM and *Halomicronema* sp. A32DM on human lung carcinoma cells[J]. *EXCLI Journal*, 2015, 14:527-539.
- [4] FLAHERTY K T. Targeting metastatic melanoma[J]. *Annual Review of Medicine*, 2012, 63:171-183.
- [5] CHEN T, WONG Y S. In vitro antioxidant and antiproliferative activities of selenium-containing phycocyanin from selenium-enriched *Spirulina platensis*[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(12):4352-4358.
- [6] WU L C, LIN Y Y, YANG S Y, et al. Antimelanogenic effect of c-phycoyanin through modulation of tyrosinase expression by upregulation of ERK and downregulation of p38 MAPK signaling pathways[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2011, 18(1):74.
- [7] SAINI M K, VAIPHEI K, SANYAL S N. Chemoprevention of DMH-induced rat colon carcinoma initiation by combination administration of piroxicam and C-phycoyanin[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2012, 361(1-2):217-228.
- [8] SAINI M K, SANYAL S N, VAIPHEI K. Piroxicam and C-phycoyanin mediated apoptosis in 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride induced colon carcinogenesis; exploring the mitochondrial pathway[J]. *Nutrition and Cancer*, 2012, 64(3):409-418.
- [9] SAINI M K, SANYAL S N. PTEN regulates apoptotic cell death through PI3-K/Akt/GSK3beta signaling pathway in DMH induced early colon carcinogenesis in rat[J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2012, 93(1):135-146.
- [10] SAINI M K, SANYAL S N. Piroxicam and C-phycoyanin prevent colon carcinogenesis by inhibition of membrane fluidity and canonical Wnt/beta-catenin signaling while up-regulating ligand dependent transcription factor PPARgamma[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2014, 68(5):537-550.
- [11] GUAN Yanqing, GUO Baojiang. Inhibition activity of phycocyanin immobilization biomaterial on proliferation of liver cancer cells 7420[J]. *Ion Exchange and Adsorption*, 2000, 16(6):547-552. (in Chinese)
- [12] ROY K R, ARUNASREE K M, REDDY N P, et al. Alteration of mitochondrial membrane potential by *Spirulina platensis* C-phycoyanin induces apoptosis in the doxorubicinresistant human hepatocellular-carcinoma cell line HepG2[J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2007, 47(Pt 3):159-167.
- [13] WANG Yuan, CAI Chuner, LI Bolin, et al. Photodynamic effect of two kinds of phycobiliproteins on human liver cancer cell line SMMC-7721 in vitro[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2009, 25:1417-1423. (in Chinese)
- [14] NISHANTH R P, RAMAKRISHNA B S, JYOTSNA R G, et al. C-Phycocyanin inhibits MDR1 through reactive oxygen species and cyclooxygenase-2 mediated pathways in human hepatocellular carcinoma cell line[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2010, 649(1-3):74-83.
- [15] LI B, CHU X, GAO M, et al. Apoptotic mechanism of MCF-7 breast cells in vivo and in vitro induced by photodynamic therapy with C-phycoyanin[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, 2010, 42(1):80-89.
- [16] RAVI M, TENTU S, BASKAR G, et al. Molecular mechanism of anti-cancer activity of phycocyanin in triple-negative breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:768.
- [17] LI B, GAO M H, ZHANG X C, et al. Molecular immune mechanism of C-phycoyanin from *Spirulina platensis* induces apoptosis in HeLa cells in vitro[J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2006, 43(Pt 3):155-164.

- [18] PAN R W, LU R M, ZHANG Y, et al. Spirulina phycocyanin induces differential protein expression and apoptosis in SKOV-3 cells[J]. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2015, 81:951-959.
- [19] YING J, WANG J, JI H J, et al. Transcriptome analysis of phycocyanin inhibitory effects on SKOV-3 cell proliferation[J]. **Gene**, 2016, 585(1):58-64.
- [20] SUBHASHINI J, MAHIPAL S V, REDDY M C, et al. Molecular mechanisms in C-phycocyanin induced apoptosis in human chronic myeloid leukemia cell line-K562[J]. **Biochemical Pharmacology**, 2004, 68(3):453-462.
- [21] ROMAY C, ARMESTO J, REMIREZ D, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of C-phycocyanin from blue-green algae[J]. **Inflammation Research**, 1998, 47(1):36-41.
- [22] ROMAY C, LEDON N, GONZALEZ R. Further studies on anti-inflammatory activity of phycocyanin in some animal models of inflammation[J]. **Inflammation Research**, 1998, 47(8):334-338.
- [23] REMIREZ D, LEDON N, GONZALEZ R. Role of histamine in the inhibitory effects of phycocyanin in experimental models of allergic inflammatory response[J]. **Mediators of Inflammation**, 2002, 11(2):81-85.
- [24] REDDY M C, SUBHASHINI J, MAHIPAL S V, et al. C-Phycocyanin, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages[J]. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2003, 304(2):385-392.
- [25] PAK W, TAKAYAMA F, MINE M, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of *spirulina* on rat model of non-alcoholic steatohepatitis[J]. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, 2012, 51(3):227-234.
- [26] HWANG J H, CHEN J C, CHAN Y C. Effects of C-phycocyanin and *Spirulina* on salicylate-induced tinnitus, expression of NMDA receptor and inflammatory genes[J]. **PLoS One**, 2013, 8(3):e58215.
- [27] ZHU C, LING Q, CAI Z, et al. Selenium-Containing phycocyanin from Se-enriched *Spirulina platensis* reduces inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting NF-kappaB activation[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2016, 64(24):5060-5070.
- [28] KHAN M, VARADHARAJ S, SHOBHA J C, et al. C-phycocyanin ameliorates doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in adult rat cardiomyocytes[J]. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, 2006, 47(1):9-20.
- [29] OU Y, ZHENG S, LIN L, et al. Protective effect of C-phycocyanin against carbon tetrachloride-induced hepatocyte damage in vitro and in vivo[J]. **Chemico-Biological Interactions**, 2010, 185(2):94-100.
- [30] LI Y J, HAN Z, GE L, et al. C-phycocyanin protects against low fertility by inhibiting reactive oxygen species in aging mice[J]. **Oncotarget**, 2016, 7(14):17393-17409.
- [31] LIU Q M, WANG Y Z, CAO M J, et al. Anti-allergic activity of R-phycocyanin from *Porphyra haitanensis* in antigen-sensitized mice and mast cells[J]. **International Immunopharmacology**, 2015, 25(2):465-473.
- [32] CHANG C J, YANG Y H, LIANG Y C, et al. A novel phycobiliprotein alleviates allergic airway inflammation by modulating immune responses[J]. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 2011, 183(1):15-25.
- [33] HUANG W J, CHENG B L, CHENG Y L. Adsorption of microcystin-LR by three types of activated carbon[J]. **Journal of Hazardous Materials**, 2007, 141(1):115-122.
- [34] HO L, LAMBLING P, BUSTAMANTE H, et al. Application of powdered activated carbon for the adsorption of cylindrospermopsin and microcystin toxins from drinking water supplies[J]. **Water Research**, 2011, 45(9):2954-2964.
- [35] DROGUI P, DAGHRIR R, SIMARD M C, et al. Removal of microcystin-LR from spiked water using either activated carbon or anthracite as filter material[J]. **Environmental Technology**, 2012, 33(4-6):381-391.
- [36] CHANG S C, LI C H, LIN J J, et al. Effective removal of microcystis aeruginosa and microcystin-LR using nanosilicate platelets[J]. **Chemosphere**, 2014, 99:46-55.
- [37] HO L, MEYN T, KEEGAN A, et al. Bacterial degradation of microcystin toxins within a biologically active sand filter[J]. **Water Research**, 2006, 40(4):768-774.
- [38] LIANG S, LI X, YANG Y L. Effect and mechanism of microcystin removal by potassium permanganate loaded zeolite[J]. **Advanced Materials Research**, 2010, 113-116:521-524.
- [39] LIU X, CHEN Z, ZHOU N, et al. Degradation and detoxification of microcystin-LR in drinking water by sequential use of UV and ozone[J]. **Journal of Environmental Sciences**, 2010, 22(12):1897-1902.

- [40] TRAN N, DROGUI P. Electrochemical removal of microcystin-LR from aqueous solution in the presence of natural organic pollutants[J]. **Journal of Environmental Management**, 2013, 114: 253-260.
- [41] VALERIA A M, RICARDO E J, STEPHAN P, et al. Degradation of microcystin-RR by *Sphingomonas* sp. CBA4 isolated from San Roque reservoir (Córdoba - Argentina)[J]. **Biodegradation**, 2006, 17(5): 447-455.
- [42] RAMANI A, REIN K, SHETTY K G, et al. Microbial degradation of microcystin in Florida's freshwaters[J]. **Biodegradation**, 2012, 23(1): 35-45.
- [43] OU Yun, QIAO Yanyan, WANG Weiyu, et al. Antioxidative peptides prepared from *Spirulina platensis* and its antioxidative activities in vitro[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2014, 33(1): 22-26.
- [44] YU Guang, MA Yuxiang, ZHANG Chengwu, et al. Isolation and purification of C-phycoerythrin from *Spirulina subsalsa* [J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2009, 28(4): 521-524.
- [45] ZHANG Z, CHEN J, GUO F Z, et al. A high-temporal resolution technology for dynamic proteomic analysis based on 35S labeling[J]. **PLoS One**, 2008, 3(8): e2991.
- [46] HE J J, HAO S, ZHANG H, et al. Chronological protein synthesis in regenerating rat liver[J]. **Electrophoresis**, 2015, 36(14): 1622-1632.
- [47] HAO S, LUO C L, ABUKIWAN A, et al. miR-137 inhibits proliferation of melanoma cells by targeting PAK2[J]. **Experimental Dermatology**, 2015, 24(12): 947-952.

会 议 消 息

会议名称(中文): 第十届全国核糖核酸学术讨论会

所属学科: 生物物理学、生物化学及分子生物学, 细胞生物学, 生物技术与生物工程

开始日期: 2018-06-15

结束日期: 2018-06-17

所在城市: 浙江省 宁波市

主办单位: 中国生物化学与分子生物学会核糖核酸专业委员会

承办单位: 宁波大学医学院

联系人: 蔡江佳

联系电话: 0574-87609593

E-MAIL: caijiangjia@nbu.edu.cn

会议网站: <http://www.csmb.org.cn/newsmore.asp?id=1358>

会议背景介绍: 继 2016 年在上海生命科学院生化与细胞所成功举办第九届全国核糖核酸(RNA)学术讨论会后, 中国生物化学与分子生物学会核糖核酸专业委员会决定于 2018 年 6 月 15 日-6 月 17 日在宁波举办第十届全国核糖核酸(RNA)学术讨论会, 承办方为宁波大学医学院。

本次会议主题是“核糖核酸与生命调控”, 围绕核糖核酸(RNA)领域最新发展趋势和我国 RNA 领域科学的研究动态, 拟从 6 个专题开展学术交流:

1、RNA 信息学与结构生物学: 新的非编码 RNA(ncRNA)的发现, RNA 功能模块与结构的预测, RNA 与 RNA、脱氧核糖核酸(DNA)、蛋白质相互作用的调控网络; RNA 的三维结构与动力学、RNA 与蛋白质/DNA/小分子复合物的三维结构及功能意义。

2、RNA 代谢与调控: ncRNA 生成、加工、降解、修饰和定位等的分子机理及其功能意义。

3、RNA 生理与遗传: ncRNA 对细胞命运决定、生殖、发育和遗传等重要生命活动的调控。

4、ncRNA 与医学: ncRNA 在肿瘤、心血管疾病、代谢性疾病、神经系统疾病等疾病发生、发展中作用的分子机理; ncRNA 在疾病诊断中的意义, 病原体中 RNA 与宿主的相互作用等。

5、ncRNA 与农学: ncRNA 在植物生长、发育、抗逆等生理过程中调控的分子机理。

6、RNA 研究前沿技术: RNA 操控、RNA 成像、单分子技术、单细胞技术等。