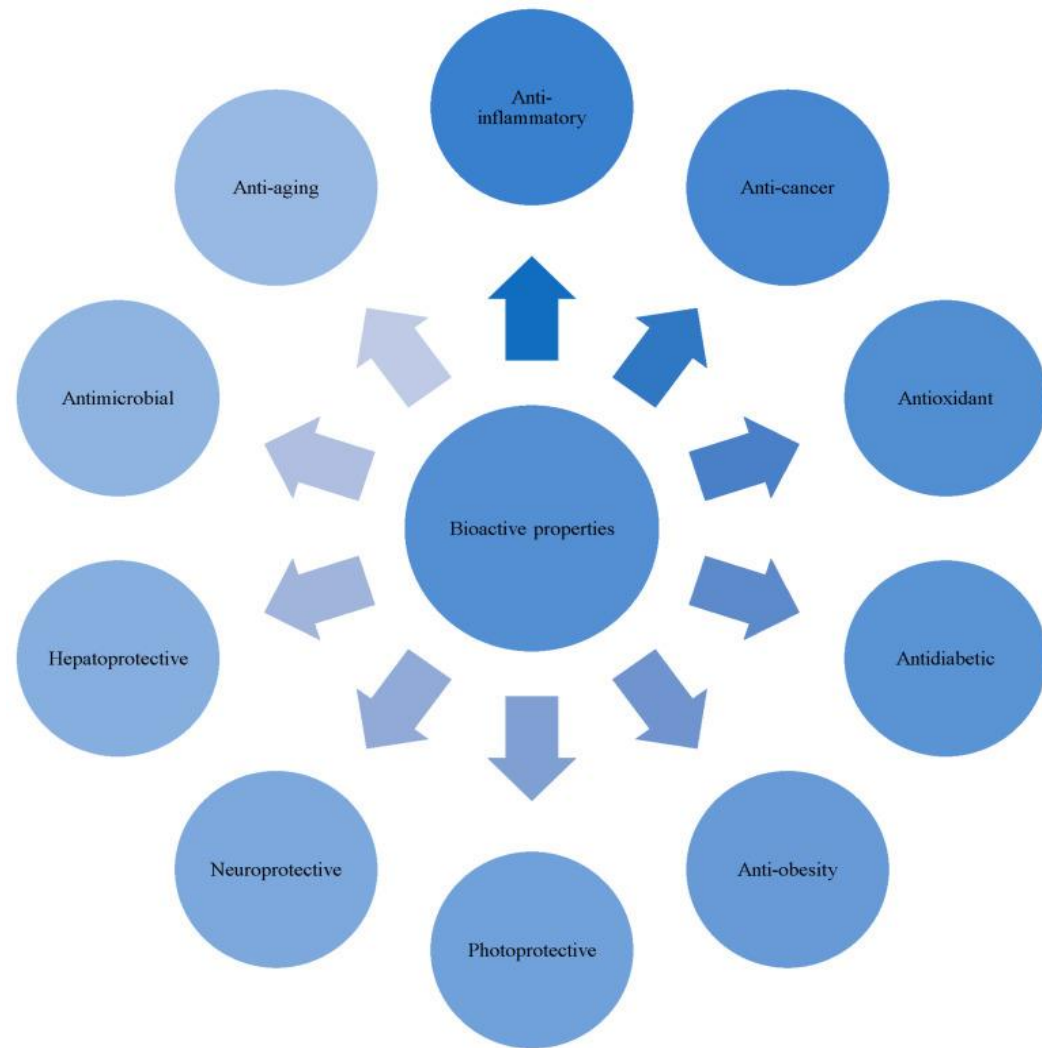


**МИКРОВОДОРОСЛИ В
ТЕРАПИИ РАКА:
СОВРЕМЕННЫЕ ОТКРЫТИЯ**

Сандыбаева Сандуғаш

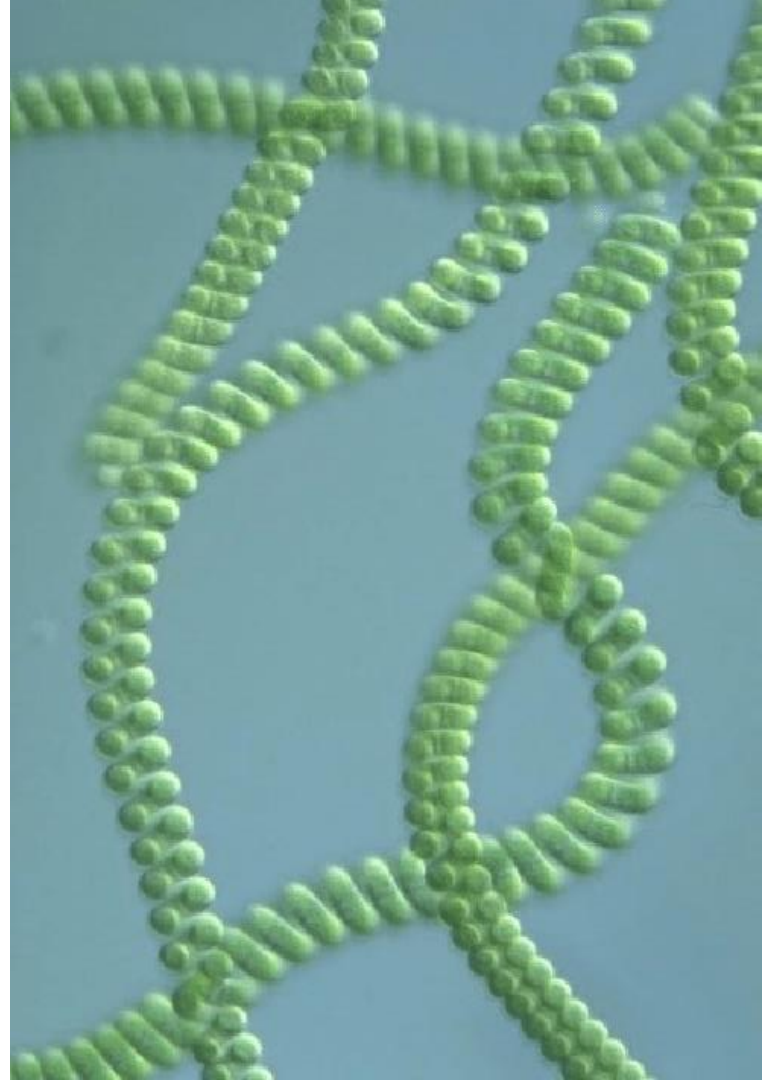
Биоактивные соединения, выделенные из цианобактерий, состоят из соединений с противовоспалительным, противораковым, антибактериальным, противопаразитарным, противодиабетическим, противовирусным действием, антиоксидантная, антивозрастная, борьба с ожирением, гепатопротекторная, иммуномодулирующая, фотопротекторная и нейропротекторная активности. На сегодняшний день идентифицировано более 2000 вторичных метаболитов цианобактерий, включая виды морских цианобактерий, такие как *Moorea*, *Lyngbya* и *Okeania* spp.



Противовоспалительные свойства

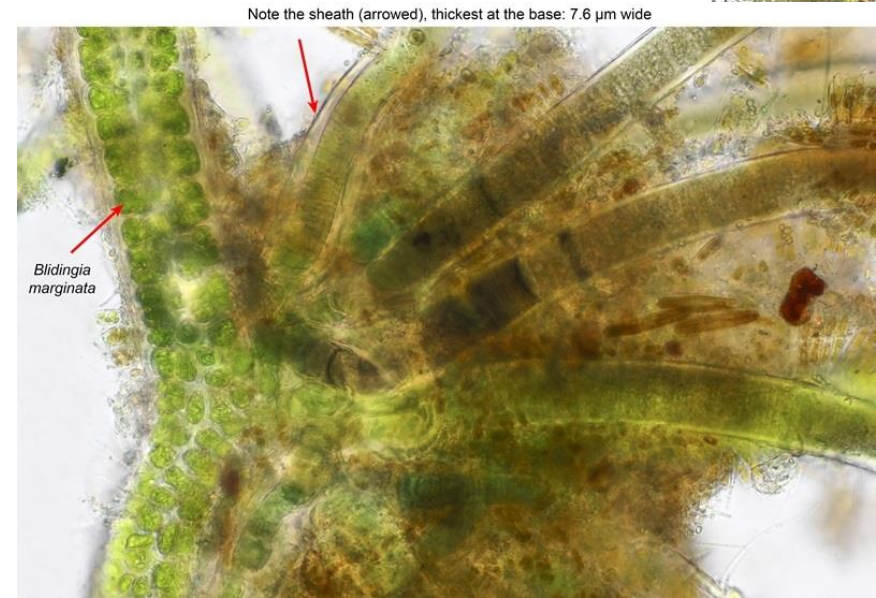
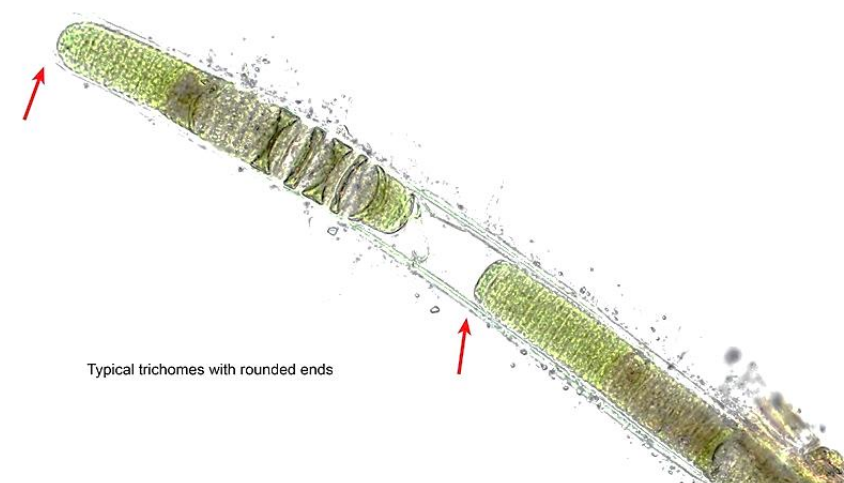
Воспаление может вызывать острые и хронические реакции в различных органах, приводящие к повреждению тканей и иммуноопосредованным заболеваниям.

Spirulina содержит сулфохиновозилдиацилглицерин (SQDG), природную молекулу сульфогликолипида с противовоспалительными, противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Ирландская морская цианобактерия *Spirulina subsalsa* является богатым источником гликолипидов, включая SQDG, моногалактозилдиглицериды (МГДГ) и гликофинголипиды (цереброзиды и церамиды). Он также содержит фосфолипиды, такие как молекулы фосфатидилхолина (PC) и фосфатидилэтаноламина (PE).



Биоактивные пептиды (фракции с молекулярной массой <3 кДа), выделенные из *Synechococcus* sp. продемонстрировал противовоспалительные свойства за счет снижения уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов iNOS, TNF- α , COX-2 и IL-6 в LPS-стимулированных макрофагах.

Малингламид — еще один тип биоактивной молекулы, присутствующей в морских цианобактериях, которая проявляет противовоспалительные свойства. Малингламид F был выделен из морской цианобактерии *Lyngbya majuscula* и подвергнут скринингу на противовоспалительную активность на крысиных моделях. Данные, полученные в результате этого исследования, продемонстрировали, что Малингламид F способен снижать уровни IL-6 и TNF- α в моделях крыс, индуцированных воспалением, с каррагинаном, формалином, ксилолом, АК и ватными шариками.



Гепатопротекторные свойства

C-фикоцианин (C-PC), выделенный из цианобактерии *Phormidium versicolor*, обладает гепатопротекторной активностью против вызванного кадмием повреждения печени у крыс.

На повреждение печени, вызванное кадмием, указывают индуцированные уровни ферментов сыворотки печени, таких как аланинтрансаминаза (АЛАТ), аспаратаминотрансфераза и общий билирубин. Лечение фикоцианином привело к снижению уровней АЛАТ, АСАТ и билирубина у крыс с повреждением печени, вызванным кадмием.

Кадмий подавляет ферменты, поглощающие радикалы, такие как супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и глутатионпероксидаза (GPx), что приводит к увеличению выработки АФК.

Spirulina freeze-thawing

Storage at freezer
- 38 °C (Liobras FV500)



Spirulina cell disruption

Analytical mill
(IKA A11 Basic)



C-PC Solid-Liquid Extraction

8 g of *Spirulina* into
50 ml of distilled water
(60 min - in the dark)



Centrifugation

10 °C, 4 replicates of 30
min. at 10,000 g
(Thermo Sorvall Legend
Mach 1.6R Centrifuge)



C-PC recovery and filtration

Qualitative filter papers
and 0.22 µm hydrophilic
syringe filters



Purification and dialysis

Saturation of 20% and
50% (ammonium
sulfate) and pH of 7.0

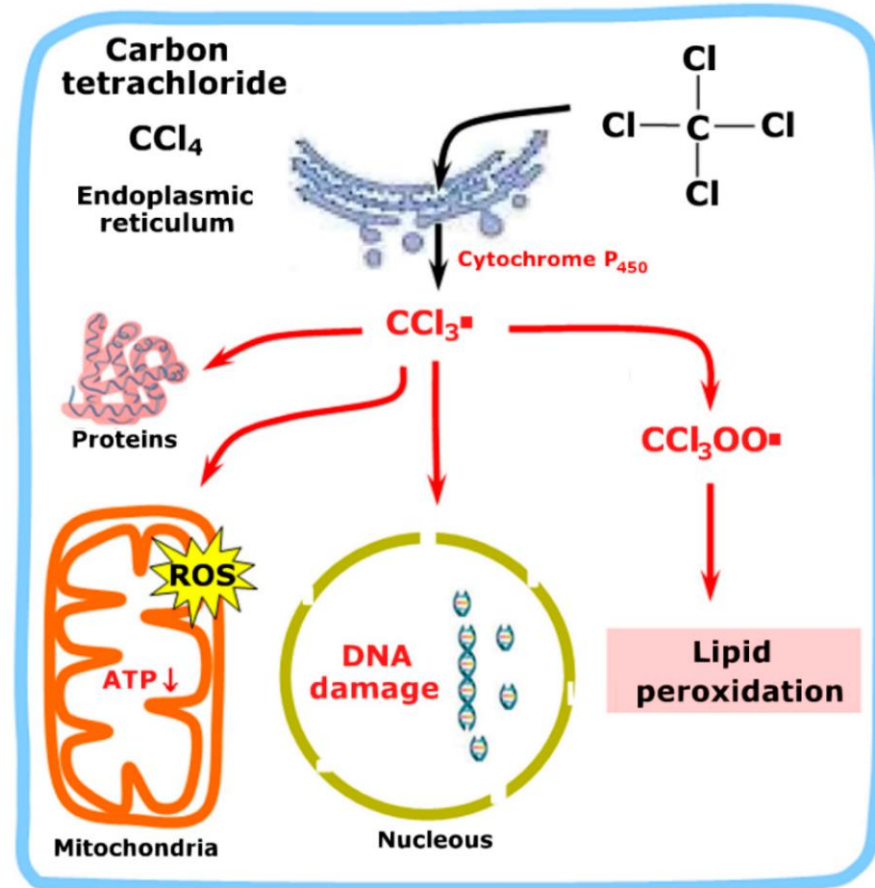


Food grade C-PC

фикоцианин, выделенный из *S. Platensis*, обладает гепатопротекторной активностью против крыс-альбиносов, получавших четыреххлористый углерод (CCL_4).

Согласно результатам, крысы, которым вводили концентрацию фикоцианина 200 мг/кг, показали наибольшее снижение концентрации АЛТ, АСТ, креатинина и мочевины по сравнению с положительным контролем.

Кроме того, было замечено, что *S. Platensis* снижает окислительный стресс, вызванный CCL_4 , у самцов крыс за счет повышения активности антиоксидантных ферментов, включая содержание GPx, СОД, КАТ и глутатиона, одновременно ингибируя продукты перекисного окисления липидов и уровень оксида азота в печени крыс

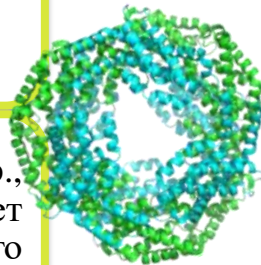


Противодиабетические свойства

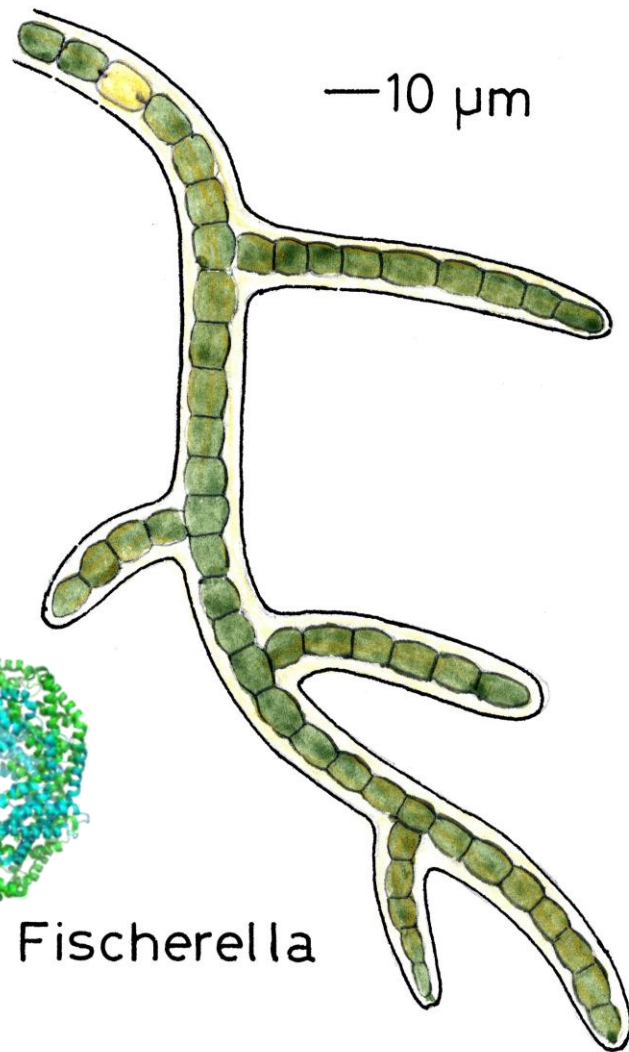
Это тип метаболического нарушения, при котором у человека в течение некоторого времени наблюдается высокий уровень глюкозы в крови из-за недостаточности секреции инсулина или недостаточности инсулиновой активности организма. Противодиабетическая активность морских цианобактерий делает их полезными в качестве потенциальных источников противодиабетических препаратов.

Фикоцианин, водорастворимый белок, выделенный из *S. Platensis*, проявил противодиабетическую активность за счет ингибирования ферментов α -амилазы и β -глюкозидазы.

Согласно исследованию, проведенному Ахмедом и др., *Fischerella* sp. Было доказано, что BS1-EG обладает антидиабетической активностью за счет потенциального ингибирования α -глюкозидазы на 7,56%.



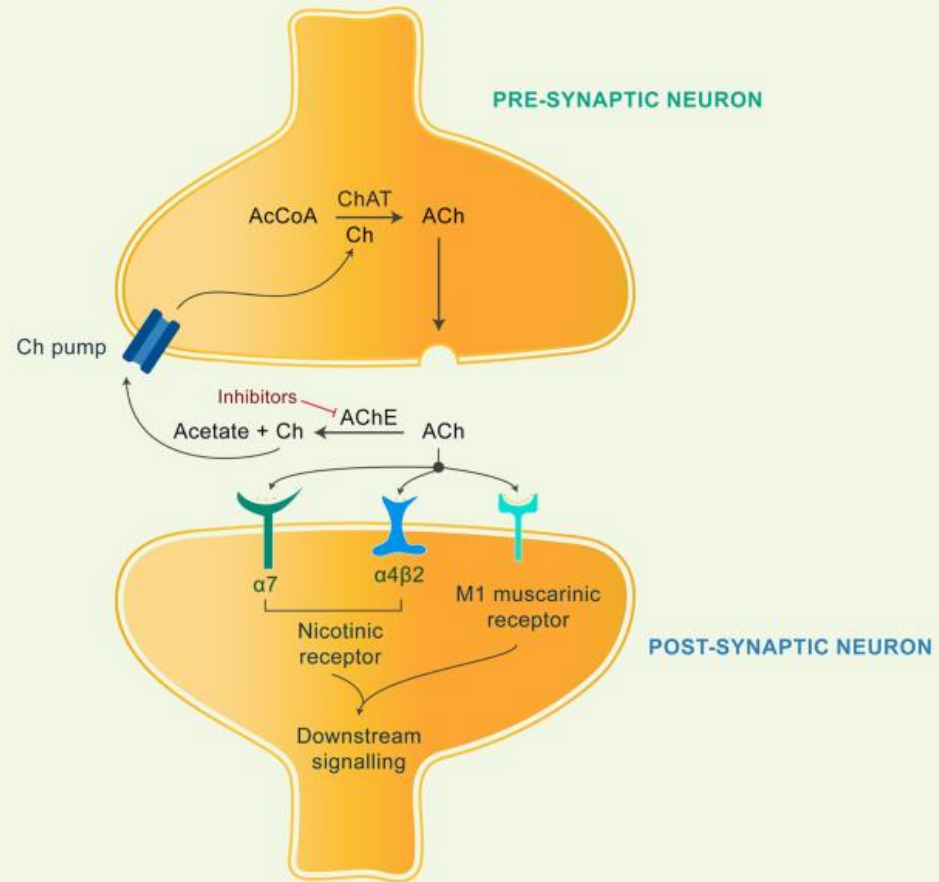
Fischerella



Нейропротекторная активность

Общие нейродегенеративные заболевания включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и прионную болезнь.

Фермент ацетилхолинэстераза (АХЭ) является целевой молекулой для применения лекарств при лечении. Пациенты с А имеют дефицит ацетилхолина из-за активности фермента АХЭ. Поскольку синтетические препараты, используемые для ингибирования активности, имеют неблагоприятные побочные эффекты, исследователи сейчас сосредотачивают внимание на соединениях, извлеченных из природных ресурсов.

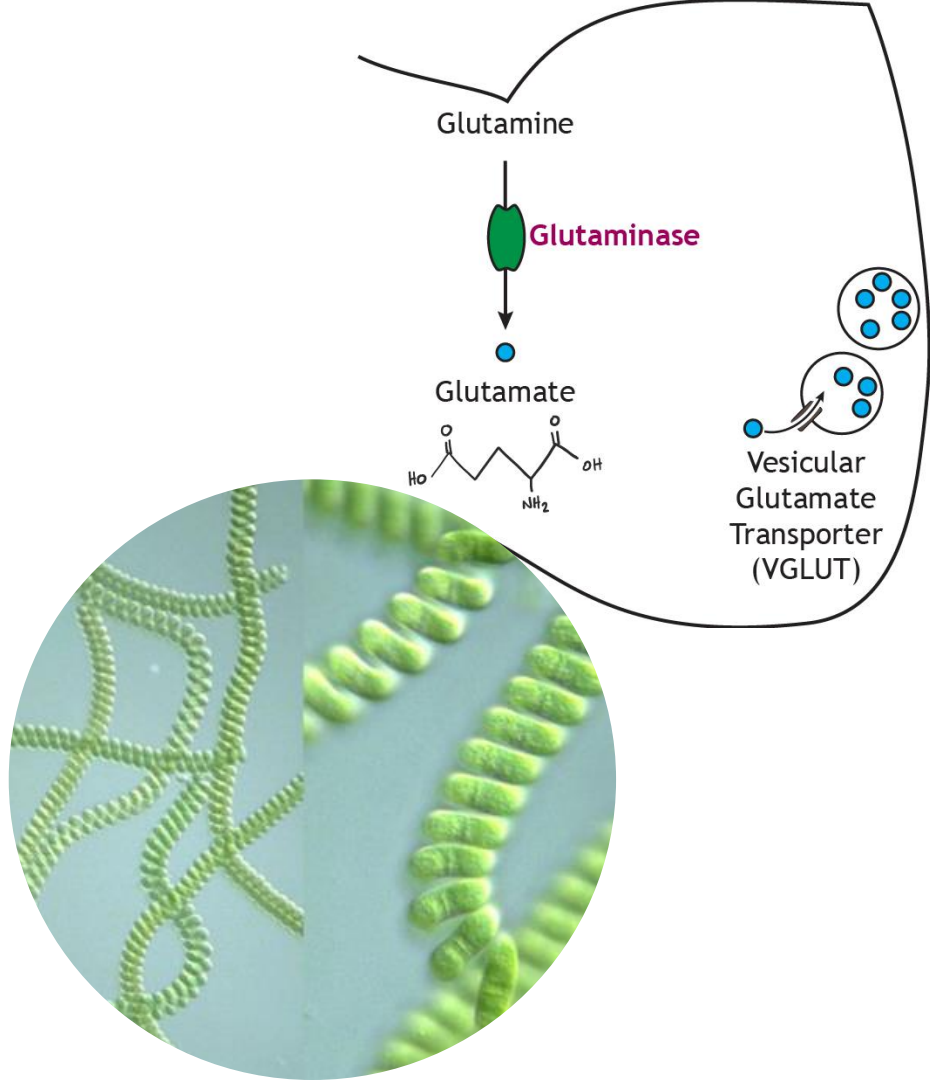


Было проведено исследование по оценке ингибирующего АХЭ потенциала цианобактерии *Oscillatoria Sancta*. Согласно полученным результатам, экстракты *O. Sancta* значительно снижают активность АХЭ, что позволяет предположить их потенциальное использование при лечении болезни Альцгеймера. Одной из отличительных особенностей болезни Альцгеймера (БА) является отложение нерастворимых агрегатов амилоидного β -пептида ($A\beta$) в головном мозге и его кровеносных сосудах.



Глутамат — это нейромедиатор, который находится в центральной нервной системе. Когда присутствует чрезмерное количество глутамата, это вызывает гибель нейронов, что является основным причинным фактором нейродегенеративных заболеваний.

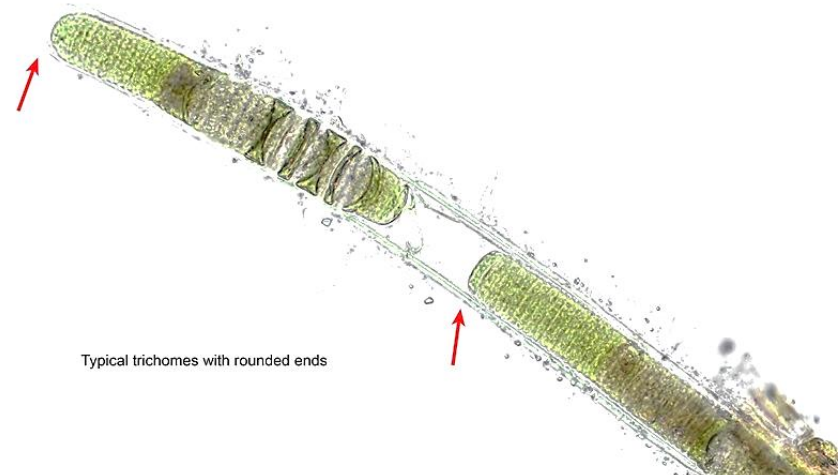
Ли и др. исследовали нейропротекторный эффект экстрагированной водой *Spirulina maxima* на вызванную глутаматом гибель нейронов в клетках HT22 гиппокампа мыши. В исследовании сообщалось, что концентрации *S. maxima* 10 и 100 мкг/мл обладают потенциалом снижения гибели клеток HT22, вызванной глутаматом. В другом исследовании изучалась нейропротекторная активность ферментированного *S. maxima* на клетках HT22, обработанных глутаматом.



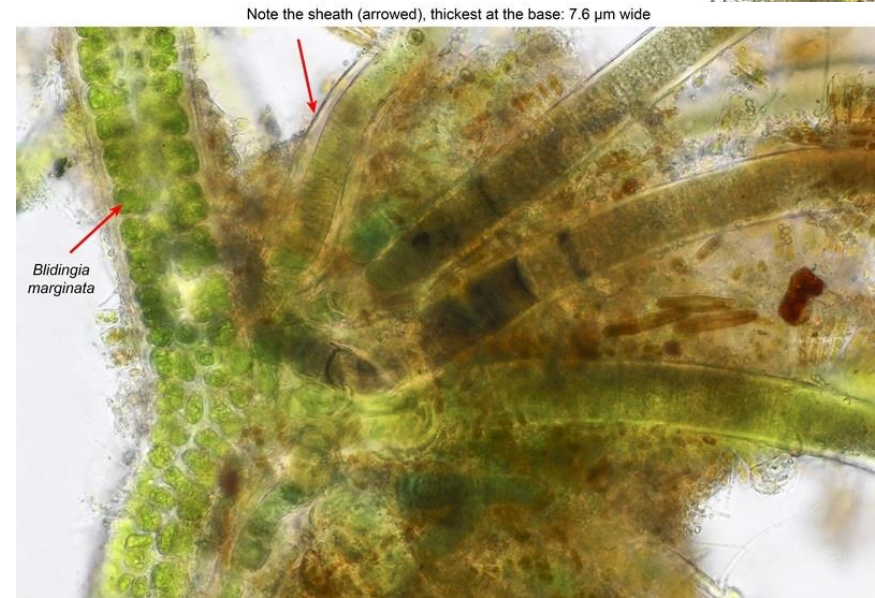
Антимикробная активность

Природные пептиды, полученные из цианобактерий, обладают антибиотической активностью. Эти пептидные антибиотики делятся на четыре группы; депсипептиды, липопептиды, цикламиды и циклические пептиды.

Три новых циклических депсипептида, тиахурамиды А, В и С, из французской полинезийской коллекции морской цианобактерии *Lyngbya majuscula* были протестированы на антибактериальную активность против трех условно-патогенных морских бактерий: *Aeromonas Salmonicida*, *Vibrio anguillarum* и *Shewanella baltica*. Тиахурамид С обладает самой высокой антибактериальной активностью со значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 7, 7 и 16 мкМ против *A. Salmonicida*, *V. anguillarum* и *S. baltica* соответственно.



Typical trichomes with rounded ends



Note the sheath (arrowed), thickest at the base: 7.6 μm wide

Blidingia marginata

Противоопухолевая активность микроводорослей

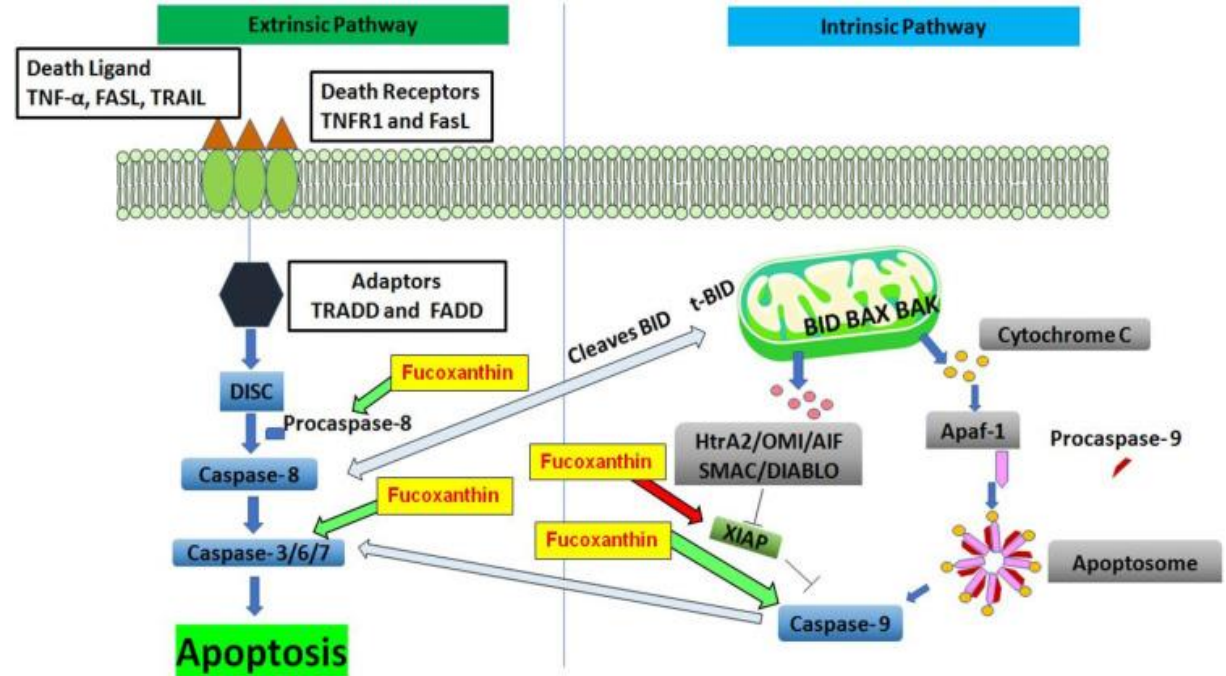
Противораковые свойства некоторых ресурсов, полученных из водорослей, модулируют несколько клеточных механизмов

клеточная
цитотоксикация

подавление
инвазии
опухолевых
клеток

усиление
апоптоза
раковых клеток

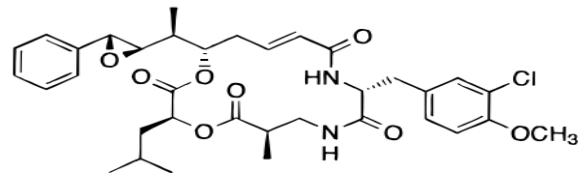
Фукоксантин - каротиноид, присутствующий в микроводорослях, диатомовых водорослях и бурых морских водорослях, который показал мощные противораковые свойства посредством предотвращения роста злокачественных клеток, стимуляции генов-супрессоров рака и остановки клеточных циклов, при этом он не влияет на апоптоз опухолевых клеток



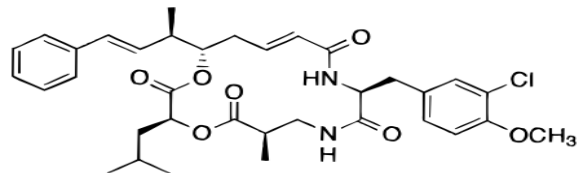
Противоопухолевая эффективность биопрепаратов сине-зеленых микроводорослей (Cyanophyceae)

Сине-зеленые микроводоросли — известные организмы, из которых выделено множество активных биопродуктов.

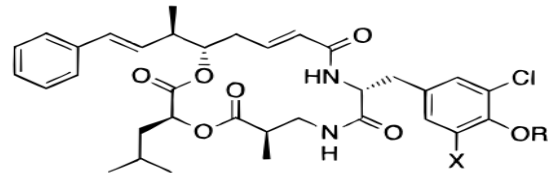
Криптофицин 1 экстрагирован из *Nostoc sp* GSV 224. Он также проявляет противоопухолевую активность в отношении солидных опухолей и линий опухолевых клеток человека ; было обнаружено, что Криптофицин-8 (полусинтетическая форма Криптофицина) проявляет более эффективное антипролиферативное действие *in vivo*



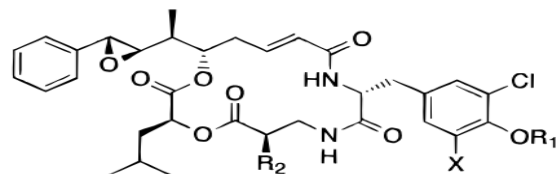
cryptophycin-1 1

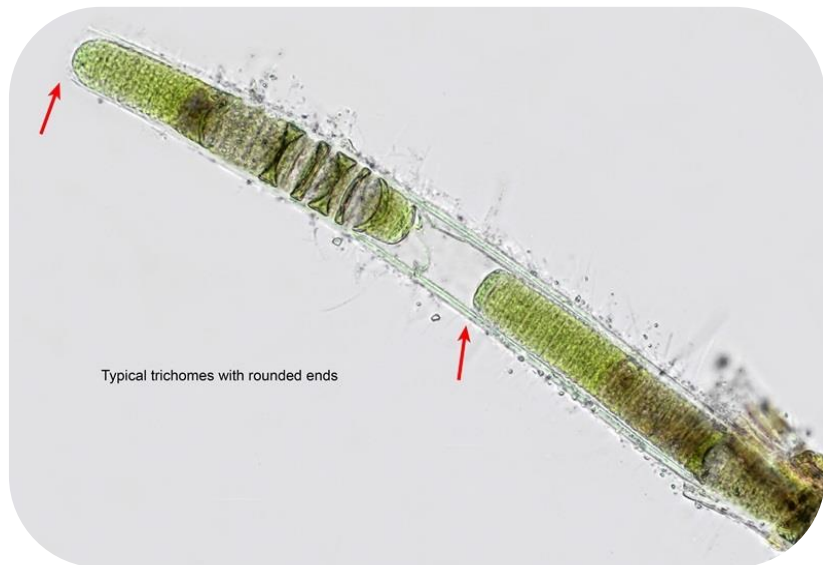


cryptophycin-46 2

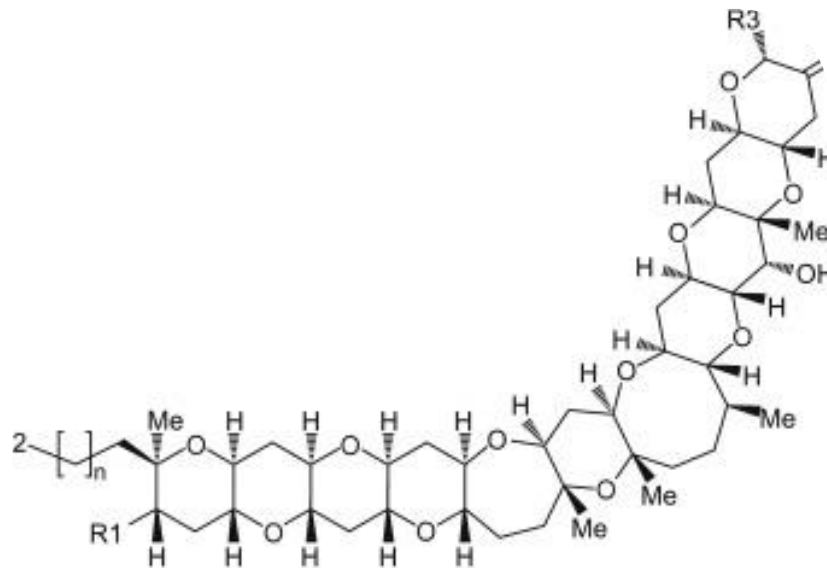


cryptophycin-175 3 R = CH₃ X = Cl
cryptophycin-3 5 R = CH₃ X = H
cryptophycin-45 6 R = H X = Cl

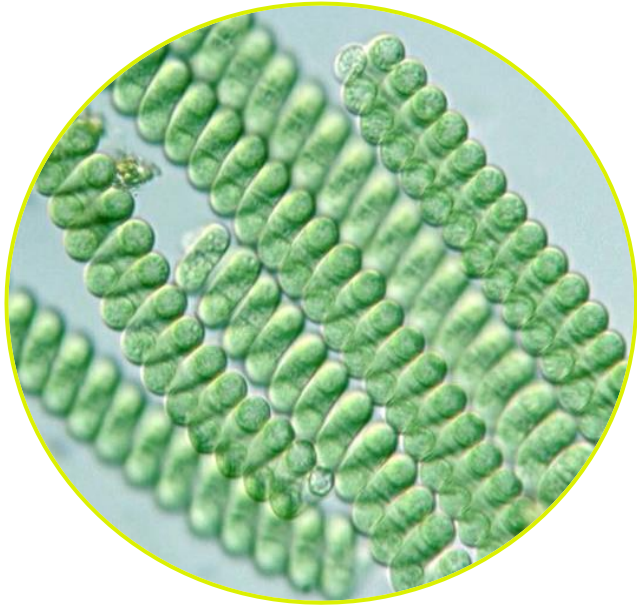




Выделенный из *Lynghya majuscula* **Кукарин-А**, способен избирательно подавлять различные типы опухолевых клеток, таких как линии клеток почек, толстой кишки и молочной железы ; Действие Кукарина-А основано на подавлении связывающей способности полимеризации тубулина в кармане связывания колхицина .

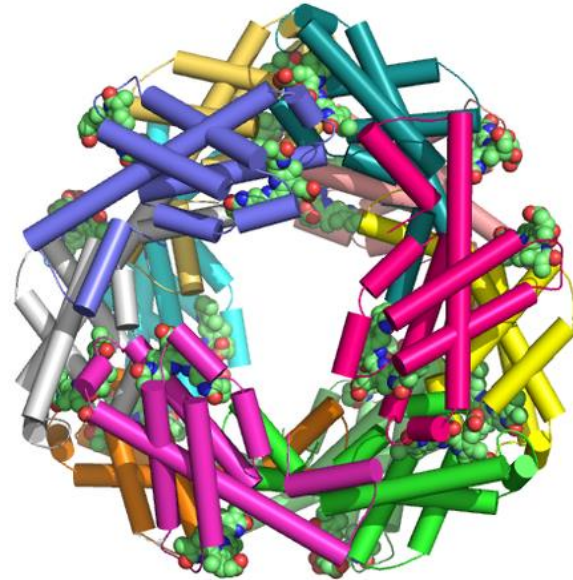


Из *Rotoceratium reticulatum* были экстрагированы **иессотоксины** ; он обладал способностью усиливать апоптотическую гибель клеток *HeLa*, вызывая патологические изменения тканей и фрагментацию ДНК , а также изменения мембранного потенциала митохондрий



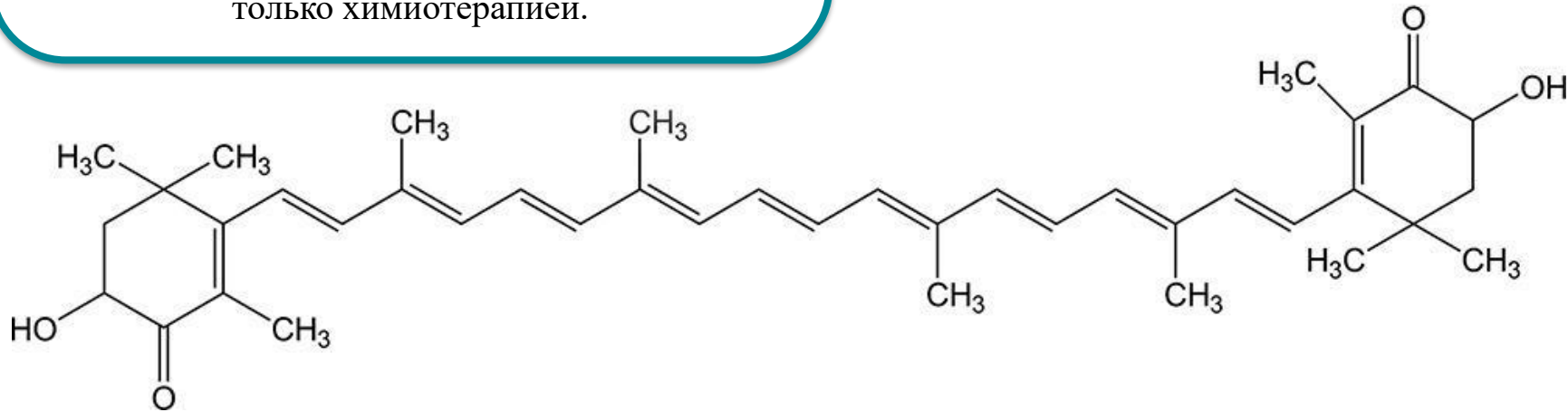
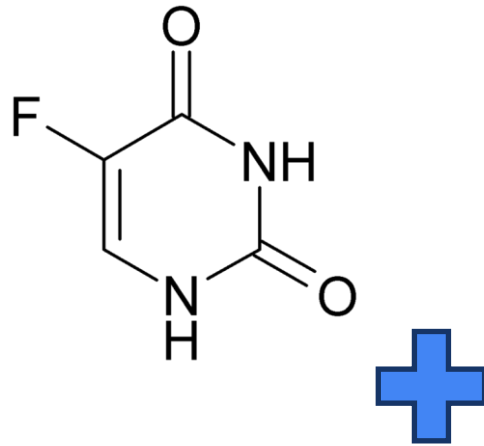
С-фикоцианин извлекается
из микроводорослей
Spirulina Platensis

Он обладает способностью вызывать патологические изменения и фрагментацию ДНК, усиливает экспрессию Fas и ICAM , подавляет экспрессию Vcl-2, а также активирует каспазы 2,3,4,6,8,9,10 в клеточных линиях HeLa и MCF7.



Противоопухолевый потенциал каротиноидов микроводорослей

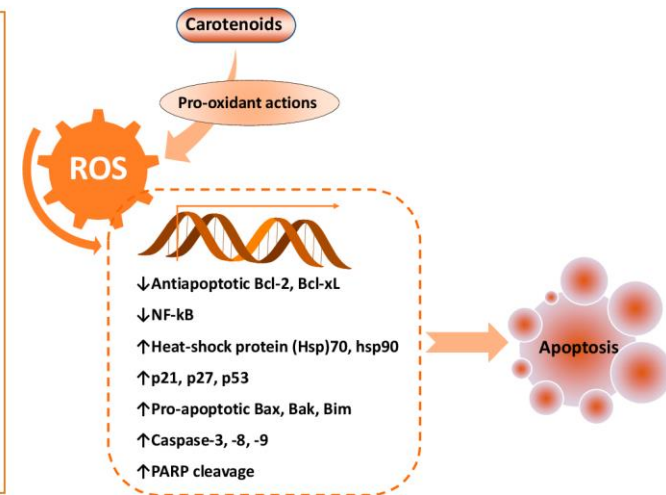
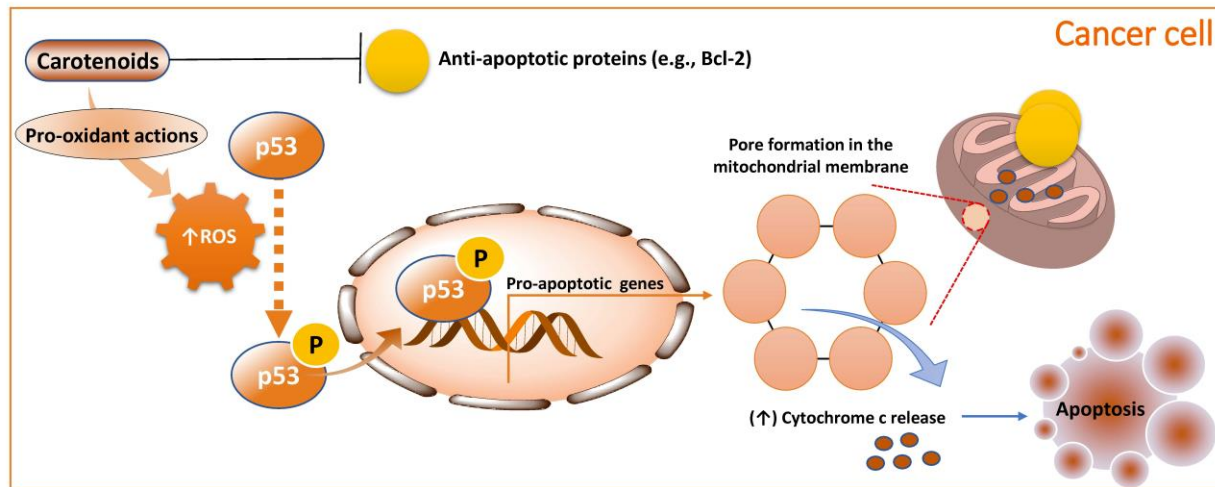
Некоторые виды микроводорослей богаты антиоксидантами; **каротиноиды** — хорошо известный тип антиоксидантов, обладающий противоопухолевой активностью. В последнее время их используют при лечении колоректального рака в сочетании с химиотерапевтическим агентом 5-фторурацилом для облегчения полной ремиссии, тогда как частичная ремиссия наблюдалась после лечения только химиотерапией.



Активность основана на стабилизации интермедиатов ДНК-топорасщепляемых комплексов (Vox 2) в каталитических циклах топоизомераз, что приводит к последующему апоптозу. Каротиноиды, полученные из микроводорослей, включая многие типы, такие как **астаксантин**, обладающий характерной противоопухолевой способностью;

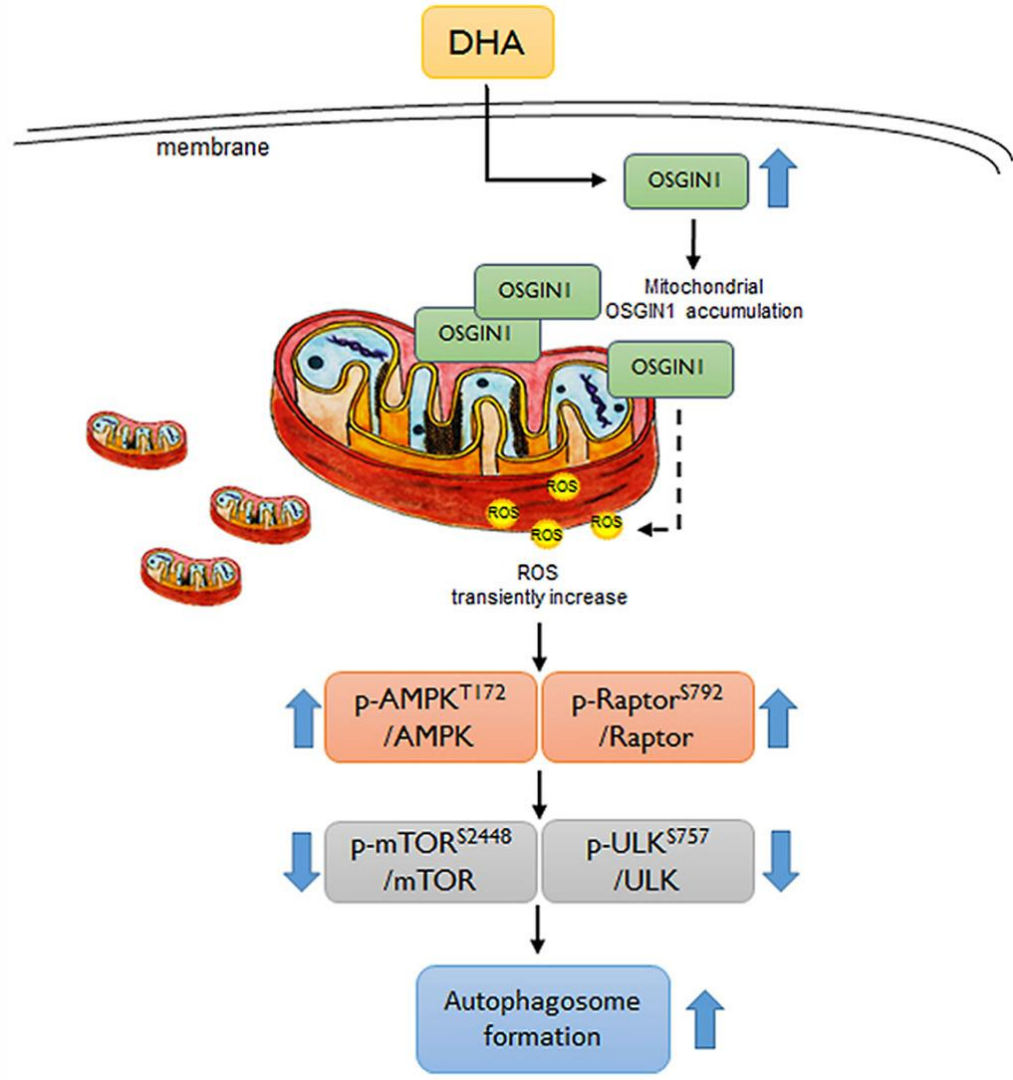
Механизм действия основан на остановке клеточного цикла на фазе G0/G1. Кроме того, он способен увеличивать экспрессию p27 в таких клеточных линиях желудка за счет модуляции внеклеточной киназы, регулируемой сигналом (ERK) и белков механизма клеточного цикла.

Более того, в клинических исследованиях, касающихся гиперплазии предстательной железы астаксантин способен эффективно регенерировать патологические поражения, связанные с клеточной пролиферацией и васкуляризацией.

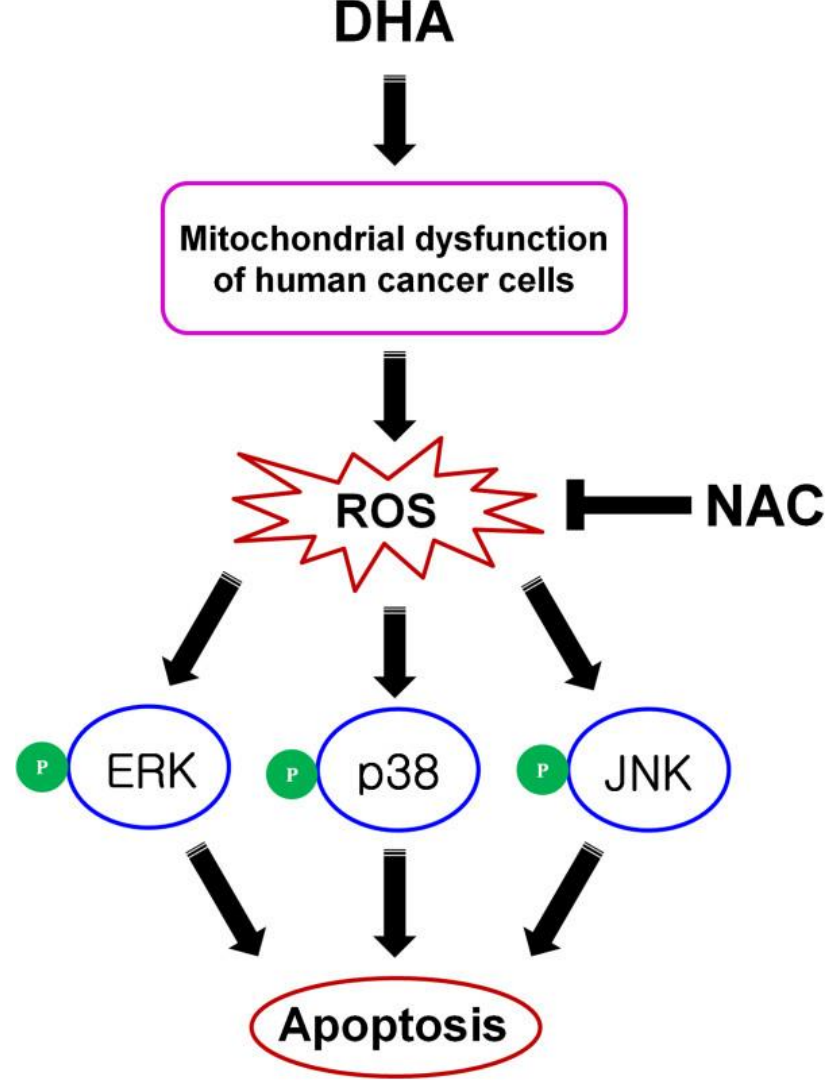


Противоопухолевые возможности ПНЖК микроводорослей

Микроводоросли богаты соединениями докозагексаеновой кислоты (ДГК), которые вызывают цитотоксичность и активируют перекисное окисление липидов. Они проявили противоопухолевый эффект за счет воздействия на ядро и митохондрии; реакция митохондрий на стресс путем структурных и/или функциональных изменений с последующей индукцией апоптоза.



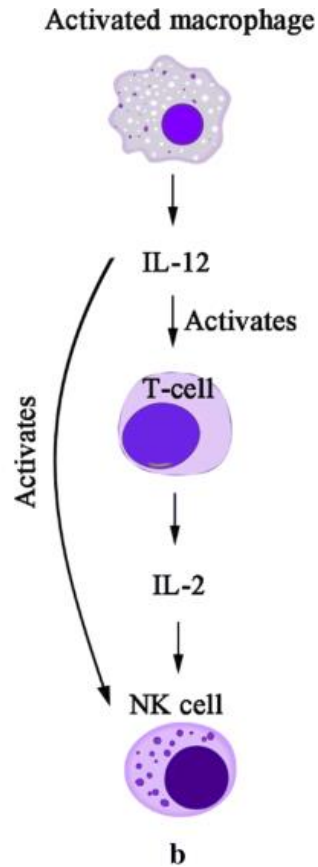
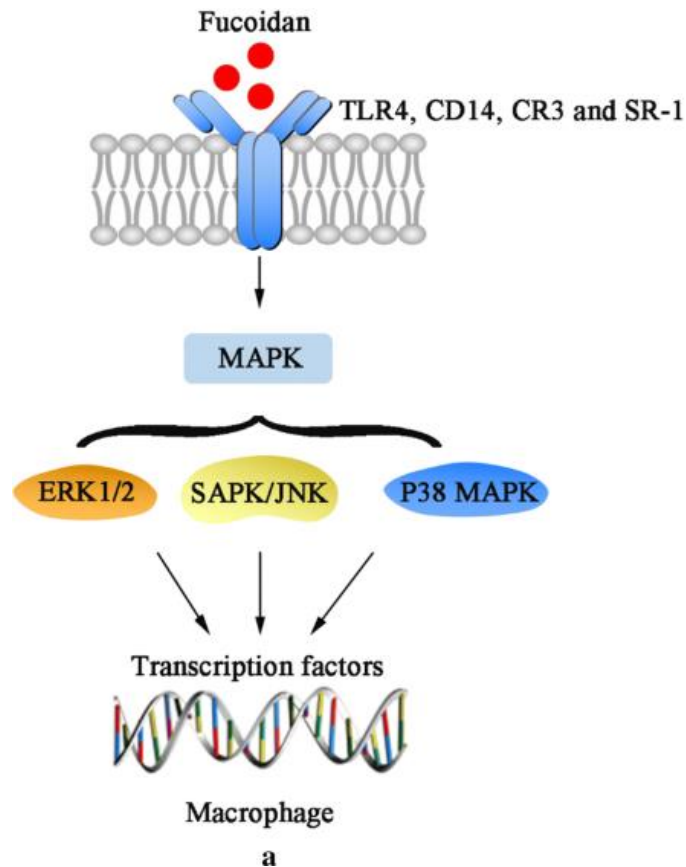
Пришли к выводу, что ДНА преимущественно накапливается в митохондриальном кардиолипине (CL), который находится во внутренней митохондриальной мембране и в местах межмембранных контактов. Окислительное фосфорилирование приводит к образованию АФК, что, в свою очередь, приводит к перекисному окислению CL. Более того, этому перекисному окислению ХЛ способствует изменение структуры мембраны;



Противоопухолевые возможности полисахаридов микроводорослей.

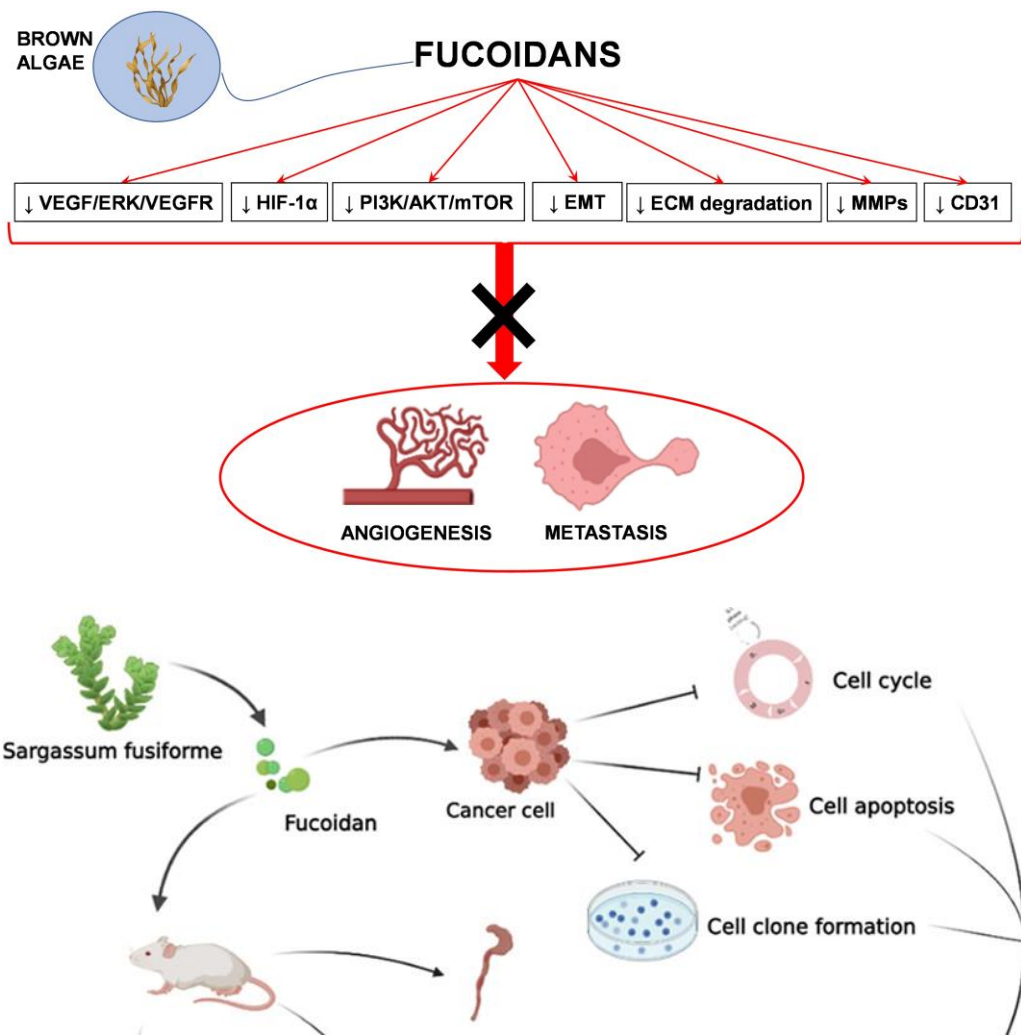
Недавно был сделан вывод о том, что **ГАЗР** (ГАЗР, D -галактансульфат, связанный с 1 - (+)-молочной кислотой) является потенциальным противоопухолевым внеклеточным полисахаридным агентом; он был выделен из токсичной морской динофлагелляты *Gymnodinium* sp. Аз. Кроме того, он проявлял сильный ингибирующий эффект на ДНК топо I и топо II; такое ингибирование ферментов усиливается за счет стабилизации расщепляемого комплекса

Фукоидан относится к числу сульфатированных полисахаридов, которые обогащены фукозой и экспрессируются в интерстициальном матриксе бурых водорослей.



Как хемотаксическая, так и митогенная активность фактора роста эндотелия сосудов 165 (VEGF165) подавляется на HUVEC либо природными, либо сверхсульфатированными фукоиданами. Это может быть связано с антагонистическим действием на способность связывания VEGF165 с его рецептором клеточной мембраны. Однако более сильное восстановление было связано с сверхсульфатированным фукоиданом, что указывает на важную роль сульфатных групп в молекуле фукоидана.

Более того, противораковые свойства фукоидана были изучены на мышах как при карциноме легких Льюиса, так и при меланоме В16, результаты показали, что антипролиферативное, антиангиогенное и, следовательно, противоопухолевое воздействие фукоидана коррелирует с количеством сульфатных групп в его молекуле



Источники:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218370318>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10301180/#:~:text=The%20bioactive%20compounds%20isolated%20from,%5D%2C%20photoprotective%20%5B19%5D%2C>

<https://www.intechopen.com/chapters/59469>