

УДК 606:61

Валентина МОТРОНЕНКО, доктор філософії, доцент,

Марія ОТРОДА, студент,

Дарина ШИКЕТА, студент

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
м. Київ, Україна, e-mail: motronenkovalya@gmail.com, masha.otroda6@gmail.com, mvakuluk0@gmail.com

ЦІАНОБАКТЕРІЇ, ЯК ДЖЕРЕЛО ЦІННИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У МЕДИЦИНІ

Анотація. Ціанобактерії в процесі своєї життєдіяльності здатні синтезувати ряд речовин, які володіють специфічною біологічною активністю, включаючи антимікробну, імунодепресивну, протипухлинну, протівірусну (в тому числі, вірус імунодефіциту людини, SARS-CoV-2), антибактеріальну, антикоагулянтну, протигрибкову, протизапальну, протималярійну, протипротозойну, протитуберкульозну дію. Тому, використання ціанобактерій можливо в багатьох сферах медицини для вирішення нагальних потреб людства, а саме лікування раку, вірусних та бактеріальних інфекцій, тощо.

На сьогоднішній день проводиться спектр досліджень для застосування ціанобактерій при лікуванні різноманітних захворювань, проте, вони потребують більш детального вивчення для використання фармацевтичних та медичних цілях.

Ключові слова: ціанобактерії, ціанотоксини, біоактивні сполуки, метаболіти, ліки.

Ціанобактерії – це кисневі фотосинтезуючі бактерії, які можуть виробляти різні вторинні метаболіти. Вони поширені у різних середовищах: ґрунт, прісноводні та солоні водойми, екстремальні умови. Мають високі адаптаційні можливості, синтезують велику кількість різноманітних продуктів. Ціанобактерії широко відомі виділенням ціанотоксинів, що завдають шкоди навколишньому середовищу, в тому числі організму людини. Особливий інтерес учених до даних мікроорганізмів викликаний здатністю використовувати сонячне світло та атмосферний вуглекислий газ (CO_2) як частину процесу відновлюваного фотосинтезу, завдяки цьому ціанобактерії вважаються стійкими господарями біовиробництва.

Насправді, разом із виробництвом потужних токсинів, ціанобактерії виробляють багато речовин, що цікаві своєю біологічною активністю, включаючи антимікробну, імунодепресивну, протипухлинну, протівірусну (вірус імунодефіциту людини, SARS-CoV-2), антибактеріальну, антикоагулянтну, протигрибкову, протизапальну, протималярійну, протипротозойну, протитуберкульозну дію (рис. 1) [1].

Усі бактерії виробляють два види метаболітів: первинні метаболіти, що необхідні для життєдіяльності організму, і вторинні метаболіти, що необхідні для допоміжних цілей, таких як реакції на стрес, захисні механізми, перенесення металів і передача сигналів. Вторинні метаболіти ціанобактерій включають: терпени, алкалоїди, полікетіди, нерибосомальні пептиди і рибосомно синтезовані та посттрансляційно модифіковані пептиди, які виробляються за допомогою біосинтетичних генних кластерів. BGC – це кластери генів, розташованих в приблизній близькості один від одного для виробництва та обробки сполуки.



Рис. 1. Фармацевтичний потенціал дій ціанобактерій

Ряд вторинних метаболітів, природно синтезованих ціанобактеріями, таких як каротиноїди, фікоціаніни та сквален, використовуються у фармацевтичній, косметичній і медичній промисловості. Крім того, завдяки їх швидкому зростанню, було докладено багато зусиль для використання ціанобактерій як господарів виробництва цінних біохімічних речовин шляхом введення гетерологічних шляхів [2].

Проте не усі вторинні метаболіти, синтезовані ціанобактеріями, здатні проявляти біологічну активність. Перелік деяких потенційно вигідних для медицини вторинних метаболітів, що використовуються у клінічних випробуваннях, наведений у таблиці 1.

Таблиця 1

Продукти, отримані з ціанобактерій, що використовуються в клінічних випробуваннях

Назва сполуки	Вид ціанобактерій	Вид діяльності
Доластин	<i>Symploca</i> sp.	Саркома, лейкемія, лімфома, рак печінки, рак нирок, рак простати, рак жовчної протоки, жовчного міхура та печінки, саркома раку яєчників, лейкоз, рак підшлункової залози
Цемадотин, тасідотин, синтадотин	<i>Dolabella auricularia</i> та ціанобактерії <i>Symploca</i>	Меланома, гормонорефлекторний рак передміурової залози, недрібноклітинна карцинома легень
Криптофіцин 52	<i>Nostoc</i> sp., наземні ціанобактерії	Шизофренія, артеріальна гіпертензія, порушення обміну речовин
Тойокаміцин	<i>Streptomyces toyocaensis</i>	Недрібноклітинна карцинома легені
Фітоалексин	<i>Scytonema ocellatum</i>	Цукровий діабет 2 типу
Соблідотин		Саркома, рак легенів
Фікоціанін	Спіруліна	Хронічний пародонтит, метаболічний синдром
Анатоксин-а	<i>Anabeana circinalis</i>	Бічний аміотрофічний склероз, ШВЛ-асоційована пневмонія, коліки, дитячий пробіотичний мікробом кишечника
Бактеріоцини	43 різні ціанобактерії, а саме <i>Prochlorococcus marinus</i> , <i>Synechococcus</i> sp., <i>Cyanothece</i> sp., <i>Microcystis aeruginosa</i> , <i>Synechocystis</i> , <i>Arthospira</i> , <i>Nostoc</i> , <i>Anabaena</i> , <i>Nodularia</i>	Біла пляма ураження зуба, довгострокові несприятливі наслідки, карієс, ускладнення ортодонтичного апарату
Курацин	<i>Lyngbya majuscula</i>	Рак молочної залози
Блок ціановірін-N	<i>Nostoc ellipsosporum</i>	Дуже специфічним чином пригнічує проникнення в клітини ВІЛ

Ціанобактеріальні препарати від раку. Побічні ефекти протипухлинних препаратів не тільки знижують ефективність хіміотерапії, але й погіршують якість життя пацієнта. Використання натуральних протипухлинних продуктів, наприклад, метаболітів ціанобактерій проти раку, може покращити протипухлинну терапію.

Наприклад, апратоксин та його похідні, отримані з різних різновидів ціанобактерій, мають потенціал проти ряду ліній ракових клітин. Курацин А, отриманий з *L. majusculata*, є потужним проти раку молочної залози. Криптофіцин вважається потужним протипухлинним препаратом, оскільки він розпізнає різні пухлини, такі як рак молочної залози, легенів, підшлункової залози, простати, яєчників, товстої кишки та мозку. Він також може припинити дію клітин пухлин, стійких до множинних лікарських засобів. Криптофіцин є природним аналогом, виділеним з *Nostoc* видів і в даний час тестується на фазі I клінічних випробувань [3].

Антиоксидантні добавки з ціанобактерій. Фікоціанобілін – це тетраспірольний хромофор синьо-зелених водоростей, який відповідає за блакитний колір спіруліни —

незважаючи на той факт, що він має майже таку ж структуру, як і білірубін, пігмент є більш розчинним, ніж білірубін, і має доведену зміцнюючу дію як ефективний гаситель різних похідних кисню і, таким чином, володіє високим антиоксидантним потенціалом, захищаючи живу клітину від екстремального окислювального стресу [4].

Спіруліна (*Arthrospira platensis*) – це ціанобактерія, яку можна вживати перорально, тобто без будь-якої обробки, і дуже корисна для здоров'я людини, включаючи підвищення активності імунної системи, антиоксидантну, протипухлинну та противірусну дію. Таким чином, спіруліна здатна регулювати гіперліпідемію та рівень холестерину та забезпечувати захист клітин від ряду станів, включаючи алергію, астму, діабет, гепатотоксичність, імунотуляцію, запалення та ожиріння [5].

Противірусна активність. Ціанобактерії містять значну кількість каротиноїдів: β -каротину, лікопіну, лютеїну, які мають антиоксидантні властивості. За рахунок гасіння дії на активні форми кисню ці каротиноїди також мають противірусну активність. Ця противірусна активність може бути пов'язана з наявністю фікоціаніну. Крім того, противірусний ефект є результатом пригнічення утворення лейкотрієнів фікоціаніном, запальним метаболітом арахідонової кислоти. Арбанізоменон флосакуае знижує рівень арахідонової кислоти. Крім того, *A. flosaquae* і спіруліна містять значну кількість омега-3-альфа ліноленової кислоти, яка пригнічує утворення запальних простагландинів та метаболітів арахідонату [6].

Противірусні натуральні продукти з потенціалом проти SARS-CoV-2. Спірулан кальцію, сульфатований полісахарид, виділений з *Arthrospira platensis*, є перспективним кандидатом для розробки противірусних препаратів широкого спектру дії з новими механізмами дії. Са-SP проявляє противірусну активність широкого спектру дії, яка характеризується сильним пригніченням реплікації *in vitro* вірусів людини, таких як HCMV, HSV-1, HHV-6 та ВЛІ-1. Полісахариди мають значні антифіброзні властивості в легених тканинах і вважаються корисними проти коронавірусних захворювань людини. Було виявлено, що полісахариди, отримані з різних видів спіруліни і особливо *Spirulina platensis*, виявляють відмінну противірусну активність проти різних вірусів з оболонкою. Іншим багатообіцяючим відкриттям було виділення противірусного полісахариду ностофлану з наземної ціанобактерії та *Nostoc flagelliforme*, оскільки він має потужну активність проти вірусу простого герпесу типу 1 (ВПГ-1) [7].

Висновки. Ціанобактерії є перспективними джерелами потенційно корисних біологічно активних речовин. Відкриття мікробних натуральних продуктів відкриває нову епоху досліджень. Обмежена кількість ідентифікованих біомолекул та аналогів ціанобактерій знаходиться в клінічних випробуваннях, і деякі з них пройшли різні фази клінічних випробувань, щоб довести свою кандидатуру як потенційні ліки. Щоб використати нові можливості, необхідно розробити нові методології, що дозволяють ізолювати та культивувати мікроорганізми, що виробляють натуральні продукти, унікальні для конкретних умов довкілля. Таким чином, існує гостра необхідність у великих дослідженнях у цій новій галузі, що розвивається.

Література

1. Status and Future Strategies to Increase Secondary Metabolite Production from Cyanobacteria / Y. Jeong et al. *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, no. 12. P. 1849. URL: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121849>.
2. Vijayakumar S., Menakha M. Pharmaceutical applications of cyanobacteria—A review. *Journal of Acute Medicine*. 2015. Vol. 5, no. 1. P. 15–23. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacme.2015.02.004>.
3. Cyanobacteria: Review of Current Potentials and Applications / Z. Zahra et al. *Environments*. 2020. Vol. 7, no. 2. P. 13. URL: <https://doi.org/10.3390/environments7020013>.
4. Phycocyanobilin, a bioactive tetrapyrrolic compound of blue-green alga *Spirulina*, binds with high affinity and competes with bilirubin for binding on human serum albumin / S. L. Minic et al. *RSC Advances*. 2015. Vol. 5, no. 76. P. 61787–61798. URL: <https://doi.org/10.1039/c5ra05534b>.

5. Vijay Pratap Singh P. M. Spirulina and its Nutritional Importance: A Possible Approach for Development of Functional Food. *Biochemistry & Pharmacology: Open Access*. 2014. Vol. 03, no. 06. URL: <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000e171>.

6. PHARMACEUTICAL POTENTIAL OF LABORATORY GROWN CULTURES OF BLUE-GREEN ALGAE: A COMPREHENSIVE REVIEW AND FUTURE POSSIBILITIES / R. Chauhan et al. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2021. Vol. 9, no. 5. P. 543–571. URL: [https://doi.org/10.18006/2021.9\(5\).543.571](https://doi.org/10.18006/2021.9(5).543.571).

7. Cyanobacteria–From the Oceans to the Potential Biotechnological and Biomedical Applications / S. A. M. Khalifa et al. *Marine Drugs*. 2021. Vol. 19, no. 5. P. 241. URL: <https://doi.org/10.3390/md19050241>.