Food Hygiene, Vol. 13, No. 50, Summer 2023

"Review article" **DOI: 10.30495/JFH.2023.1984318.1397**

A review of the nutritional and medicinal potential of Phycobiliproteins extracted from cyanobacteria

Nutritional potential of Phycobiliproteins

Nowruzi, B.[1*], Gourani, Y.[2]

1. Department of Biotechnology, Faculty of Converging Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
2. M.Sc. Student of Industrial Microbiology, Faculty of Converging Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
[*]Corresponding author: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir
(Received: 2023/4/19 Accepted: 2023/7/2)

Abstract

Phycobiliproteins (PBPs) are colored and water-soluble biliproteins that are found in cyanobacteria and rhodophytes. Based on their spectral characteristics, PBPs are divided into three types: Allophycocyanin, phycocyanin and phycoerythrin. PBPs, apart from their special function as sunlight-receiving antennas in the photosynthesis process, can be used as food dyes, nutrients, cosmetics, pharmaceutical industries and fluorescent probes in immunofluorescence analysis. Since PBPs have antioxidant, anti-tumor effects, as well as potential anti-inflammatory and anti-diabetic properties, in this review article, an attempt was made to investigate the properties and medicinal potential of PBPs along with their structural features. The results of the review of recent articles showed that the PBP part of proteins is very sensitive to environmental stress and this issue limits their use in the food industry. Therefore, it is necessary to use protective and coating materials to preserve the color. Consequently, they can prevent the denaturation of the protein structure, which not only increases the antioxidant properties but also increases the half-life of the food.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Phycobiliproteins, Phycocyanin, Medicinal potential, Food pigments

«مقاله مروری» DOI: 10.30495/JFH.2023.1984318.1397

مروری بر پتانسیل غذایی و دارویی فیکوبیلی‌پروتئین‌های مستخرج از سیانوباکتری‌ها

پتانسیل غذایی فیکوبیلی پروتئین‌ها

بهاره نوروزی[1*]، یاسمین گورانی[2]

۱- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- دانشجوی میکروبیولوژی صنعتی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
نویسنده مسئول مکاتبات: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱/۳۰ پذیرش نهایی: ۱۴۰۲/۴/۱۱)

چکیده

فیکوبیلی‌پروتئین‌ها (Phycobiliproteins -PBPs)، بیلی‌پروتئین‌های رنگی و محلول در آب هستند که در سیانوباکتری‌ها و رودوفیت‌ها، یافت می‌شوند و براساس خصوصیات طیفی، به سه نوع آلوفیکوسیانین‌ها، فیکوسیانین و فیکواریترین تقسیم‌بندی می‌شوند. PBPs، جدا از عملکرد مخصوص خود به‌عنوان آنتن‌های دریافت‌کننده نور خورشید در فرایند فتوسنتز، می‌توانند به‌عنوان رنگ‌های مواد غذایی، مواد مغذی، مواد آرایشی، صنایع دارویی و پروب‌های فلورسنت در آنالیزهای ایمونوفلورسانس به‌کار گرفته شوند. ازآنجایی‌که PBPs دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد توموری، همچنین خاصیت‌های ضدالتهابی و ضد دیابتی بالقوه هستند، در این مقاله مروری سعی گردید تا خصوصیات و پتانسیل غذایی و دارویی PBPs به‌همراه ویژگی‌های ساختاری آن‌ها موردبررسی قرار گیرد. نتایج حاصل از بررسی مقالات اخیر نشان داد که بخش پروتئینی PBPs در برابر استرس‌های محیطی بسیار حساس است و همین موضوع کاربرد آن‌ها را در صنایع غذایی محدود می‌سازد. لذا لزوم کاربرد مواد محافظت‌کننده و پوشش دارسازی برای حفظ رنگ و جلوگیری از دناتوره شدن ساختار پروتئینی ضروری است که نه‌تنها باعث افزایش خواص آنتی‌اکسیدانی می‌شود، بلکه نیمه‌عمر ماده غذایی را نیز افزایش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: فیکوبیلی‌پروتئین‌ها، فیکوسیانین، پتانسیل دارویی، رنگ‌دانه‌های خوراکی

مقدمه

ترکیبات طبیعی مشتق‌شده از ریزجلبک‌ها، طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی را نشان می‌دهند. بسیاری از جلبک‌ها سال‌های زیادی است که به‌عنوان ماده غذایی یا مواد افزودنی در صنعت غذا، استفاده می‌شوند. در کشورهای آسیای شرقی که از ریزجلبک‌ها در پزشکی و آشپزی استفاده می‌شوند، شیوع بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های عروق کرونر قلب و دیابت و چربی خون بالا و سرطان در مقایسه با کشورهای غربی بسیار کمتر است (Kannaujiya *et al*., 2021).

ریزجلبک‌ها غنی از قندها/ فیبرها، پروتئین‌ها/ پپتیدها، لیپیدها/ اسیدهای چرب، موادمعدنی و ویتامین‌ها می‌باشند. آن‌ها همچنین منابعی غنی از متابولیت‌های ثانویه مانند پلی‌ساکاریدها، استرول‌ها، توکوفرول‌ها، ترپن‌ها، پلی‌فنول‌ها، فیکوبیلین‌ها و PBPs هستند. این ترکیبات فعالیت‌های‌آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی، ضدالتهابی، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، ضد فشارخون، حفاظت‌کننده نورونی و نیز فعالیت‌های ضدویروسی (Jafari Porzani *et al*., 2022) و ضدمیکروبی دارند (Mysliwa-Kurdziel and Solymosi, 2017).

در میان این ترکیبات زیست‌فعال، PBPs در چند دهه گذشته توجهات زیادی را به‌خود جلب کرده است. PBPs خانواده‌ای از بیلی‌پروتئین‌های محلول در آب و رنگی هستند که در سیانوباکتری‌ها و رودوفیت‌ها یافت می‌شوند. آن‌ها به‌عنوان دریافت‌کننده عمده نور به‌منظور جذب انرژی خورشیدی و انتقال آن به مراکز واکنش‌های فتوسنتزی عمل می‌کنند (Adir *et al*., 2020). جلبک‌ها بیش از ۹۰ درصد تولید اولیه در اقیانوس‌ها را تشکیل می‌دهند و نقش مهمی در زنجیره‌های غذایی اقیانوسی و چرخه جهانی کربن دارند. بقا و شکوفایی آن‌ها در زیستگاه‌هایی مختلف تا حد زیادی به تابش خورشید بستگی دارد. ازلحاظ فرایند فتوسنتزی، تشعشعات فعال فتوسنتزی در محدوده ۴۰۰ تا ۷۰۰ نانومتر از طریق PBPs جذب‌شده و برای حمایت از متابولیسم سلولی به انرژی شیمیایی تبدیل می‌شود (Qiang *et al*., 2021).

به‌منظور جذب نوری مؤثر، انواع مختلفی از PBPsبا طیف جذبی واضح و مجزا تکامل‌یافته است. PBPs به دلیل ضریب خاموشی و بازده فلورسانس بالای آن‌ها به‌عنوان پروب‌های فلورسنت در سنجش ایمونوفلورسانس توسعه‌یافته‌اند. آن‌ها همچنین به‌عنوان رنگ‌های طبیعی و افزودنی‌های غذایی در آدامس، بستنی میوه‌ای یخی، یخ در بهشت، آب‌نبات‌ها، محصولات لبنی و نوشیدنی‌های غیرالکلی و لوازم‌آرایشی مانند رژلب و خط‌چشم استفاده می‌شوند (Imchen and Singh, 2022; Shafaei Bejestani *et al*., 2023). علاوه‌براین، تعداد وسیعی از بررسی‌ها نشان دادند که PBPs، دارای پتانسیل‌های مختلف دارویی هستند (Nowruzi, 2022). قیمت PBPs به‌ازای هر گرم از این ماده در شرکت‌های بیوتکنولوژی از ۵۰۰۰ تا ۳۳۰۰۰ دلار است. ارزش بازار PBPs به میزان ۱۱۲/۳ میلیون دلار در سال ۲۰۱۸ بود و تخمین زده‌شده‌است که این میزان تا سال ۲۰۲۸ دو برابر خواهد شد. (Chen *et al*., 2022). دراین مقاله

مروری، انواع PBPs، ساختار، بیوسنتز، تولید و فعالیت‌های‌زیستی آن‌ها، با تأکید بر پتانسیل غذایی و دارویی رنگدانه‌های مستخرج از سیانوباکتری‌ها شرح داده می‌شود.

- **فیکوبیلی‌پروتئین‌ها** (PBPs)

واحدهای سازنده اصلی ساختمان PBPs، مونومرها هستند که هترودیمرهایی با دو زیرواحد آلفا و بتا (α و β) می‌باشند. زیرواحدهای بتا (β)، کمی بزرگ‌تر از زیرواحدهای آلفا (α) هستند. پیوستگی سه مونومر آلفا بتا ($\alpha\ \beta$)، تریمرهای 3 (αβ) را تشکیل می‌دهد که به‌شکل یک صفحه دایره‌ای مسطح و یکنواختی است (Anvar and Nowruzi, 2021). به‌غیراز آلوفیکوسیانین، این تریمرها بسیار پایدار هستند و در محلول‌های باقدرت‌یونی کم، تفکیک نمی‌شوند. تجمع دو تریمر منجربه تشکیل هگزامرهای 6 (αβ) می‌شود (Puzorjov and McCormick, 2020).

هرکدام از زیرواحدهای PBPs حامل یک تا سه کروموفور به‌شکل تتراپیرول خطی در باقی‌مانده‌های سیستئین است. طیف جذبی PBPs از طریق انواع فیکوبیلین‌ها که شامل فیکوسیانوبیلین (λmax= ۶۴۰nm)، فیکوواریتروبیلین (λmax= ۵۵۰nm)، فیکوروبیلین (λmax= ۴۹۰nm)و فیکوویلوبیلی (λmax= ۵۹۰nm) است، تعیین می‌شود (Dagnino-Leone *et al*., 2022). براساس ویژگی‌های طیفی آن‌ها، PBPs را می‌توان به سه نوع اصلی طبقه‌بندی کرد: آلوفیکوسیانین، فیکوسیانین و فیکواریترین. پیشوندهای PBPs، منبع طبقه‌بندی آن‌ها را نشان می‌دهد که شامل: *C*-سیانوباکتریال (*C-,Cyanobacterial*)، *B*-بانگیوفیسین (*B-Bangiophycean,*) و R-رودوفیت‌ها (*R-Rhodophytan,*) است و برای تفکیک و مشخص‌کردن ویژگی‌های طیفی PBPs آن‌ها استفاده می‌شوند(Dagnino-Leone *et al*., 2022).

- **آلوفیکوسیانین**

آلوفیکوسیانین در مرکز فیکوبیلی‌زوم‌ها قرار دارد و در تمام ارگانیسم‌های حاوی PBP یافت می‌شود. آلوفیکوسیانین معمولاً به‌صورت یک تریمر 3 (αβ) جدا و خالص می‌شود و حداکثر جذب را در ۶۵۰ nm با یک پیک در ۶۲۰ nm دارد. بااین‌حال، زمانی‌که غلظت‌ها رقیق‌تر می‌شود، آلوفیکوسیانین تریمری به‌مونومرهای βα تجزیه و گسسته می‌شود. درنتیجه، حداکثر جذب برای آلوفیکوسیانین از ۶۵۰ nm به ۶۱۸ nm تغییر می‌کند. به‌همین‌ترتیب حداکثر انتشار فلورسانس از ۶۶۰ nm به ۶۴۳ nm تغییر می‌کند (Li *et al*., 2019).

- **فیکوسیانین**

فیکوسیانین تقریباً در تمام ارگانیسم‌های حاوی PBP یافت می‌شوند که شامل سیانوباکتری‌ها، جلبک‌های قرمز، گلاکوفیت‌ها (glaucophytes) و برخی‌از کریپتوفیت‌ها است. براساس ویژگی‌های طیفی‌شان، فیکوسیانین‌ها به سه زیر واحد تقسیم‌می‌شود: (Basheva *et al*., 2018)

۱) C- فیکوسیانین (λmax~۶۱۵-۶۲۰nm) منحصراً در سیانوباکتری‌ها یافت می‌شوند.

۲) فیکواریتروسیانین (λmax~۵۷۵ nm) که در برخی‌از سیانوباکتری‌ها یافت می‌شود.

۳)R– فیکوسیانین (λmax~۶۱۵ nm) که در اصل در جلبک‌های قرمز یافت می‌شود.

فیکوسیانین‌ها، نور را در محدوده ۵۸۰ nm تا ۶۳۰ nm جذب‌می‌کند و فلورسانس را با حداکثر طول‌موج ۶۳۵–۶۴۵ nm ساطع می‌کند. فیکوسیانین از فیکوبیلی‌زوم جدا می‌شود و به‌صورت ساختارهگزامری 6(αβ) در pH=۵–۶ و به‌طور ساختار تریمری 3(αβ) در pH=۷ درمی‌آیند. فیکوسیانینC به‌خاطر تنوع بیولوژیکی و خواص دارویی آن‌ها در زمره پُرمطالعه‌ترین PBPs می‌باشند (Dagnino-Leone *et al*., 2022). فیکوسیانین عامل رنگ آبی– سبز اسپیرولینا است و ۲۰ درصد از جرم خشک کل پروتئین‌های سلولی را تشکیل می‌دهد. ازنظر مواد مغذی، این سیانوباکتری در دنیا موردتوجه است، چون دارای پروتئین و آنتی‌اکسیدان زیادی است و دارای خاصیت به‌دام‌انداختن اکسیژن فعال و فعالیت شلیت کردن فلزات است. فعالیت شلیت کردن آهن باعث حذف توکسین‌ها ازجمله فلزات سنگین (آهن، مس، کادمیوم) می‌شود و خواص آنتی‌اکسیدانی و سم‌زدایی آن در مواد آرایشی همچون ماسک‌ها، کرم‌ها و ژل‌ها کاربرد زیادی دارد (Kuddus *et al*., 2013).

فیکوسیانین، به‌عنوان رنگ طبیعی آبی در مواد غذایی (آدامس، فرآورده‌های لبنی، یخ و آب‌نبات ژله‌ای)، در لوازم‌آرایشی (رژ لب) و در پزشکی به‌عنوان مواد ردیاب بیوشیمیایی در سنجش‌های ایمنی بدن به‌علت خاصیت فلورسانس به‌کار می‌رود (Anvar *et al*., 2022). فیکوسیانین پتانسیل تولید دارو را دارد. این ترکیب اثر ضدتوموری دارد و ویژگی آپوپتوزی ازجمله، تجزیه DNA، چگالش هسته‌ای، تشکیل حباب‌غشایی و انقباض‌سلولی دارد. بعلاوه، کاربرد آن همراه با داروهای ضدالتهاب (پیروکسیکام) و ضدسرطان (توپوتکان و دکسوروبیسین) حتی در سلول‌های مقاوم به چند دارو امیدوارکننده است (Mysliwa-Kurdziel and Solymosi, 2017).

فعالیت آنتی‌اکسیدانی فیکوسیانین نیز در التیام بسیاری از بیماری‌ها ازجمله، در درمان التهاب، سرطان و دیگر اختلال‌های که براثر استرس اکسیداتیو حاصل می‌شود، بسیار مؤثر است. استخراج فیکوسیانین از اسپیرولینا، به‌صورت کمپلکس رنگ‌دانه پروتئینی به‌دلیل حلالیت بالای آن در آب بسیار آسان است. بااین‌حال، این مولکول نسبت‌به تنش‌های محیطی به‌ویژه نسبت‌به دما، pH و نور بسیار حساس است. این ناپایداری همچنین کاربرد آن را در حوزه موادغذایی و موادآرایشی برای تولید محصولات محدود می‌کند که به دلیل رسوب و تغییر رنگ جزئی آن از رنگ آبی به سبز و یا تغییر رنگ کامل است (Sekar and Chandramohan, 2008).

این تغییر می‌تواند باعث تأثیرات ناخواسته ازجمله، از دست دادن ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن شود. ازاین‌رو، بررسی‌های زیادی روی پایداری و شرایط بهینه به‌همراه ارزیابی پارامترهای سینتیک ازجمله، درجه واکنش، ثابت سینتیک، یا نیمه‌عمر انجام‌شده است (Nowruzi *et al*., 2022). برای جلوگیری از تخریب فیکوسیانین و بهبود زمان ماندگاری PBPs در تولید مواد غذایی و فرمولاسیون

موادآرایشی، استفاده از مواد تثبیت‌کننده یا کپسولاسیون موردبررسی قرار گرفت (Kannaujiya *et al.*, 2021).

- ویژگی‌های ساختاری، شیمیایی و فیزیکی فیکوسیانین

فیکوسیانین (۲۲۰ کیلو دالتون (kDa)) از زنجیره پلی‌پپتیدی و کروموفورهایی که فیکوسیانوبیلین نام دارند، تشکیل می‌شود. زنجیره پلی پپتیدی از واحدهای کوچک‌تر آلفا و بتا با جرم مولکولی بین ۱۸ تا ۲۰ کیلو دالتون تشکیل می‌شود. دو واحد کوچک، مونومر های (αβ) است که به‌صورت تریمر آلفا بتا (αβ) و سپس به هگزامرهای آلفابتا (αβ) تبدیل می‌شوند و هر مونومر دارای سه کروموفور است (Puzorjov and McCormick, 2020).

جذب اشعه ماوراءبنفش معمولاً برای ارزیابی خلوص و تخریب فیکوسیانین استفاده می‌شود، زیرا پروتئین با حداکثر جذب در طول‌موج ۶۲۰ نانومتر با دو باند ضعیف‌تر در طول‌موج‌های ۳۶۰ و ۶۵۰ نانومتر مشخص می‌شود. نسبت جذب در ۶۲۰ نانومتر به ۲۸۰ نانومتر (A620/A280) معمولاً برای ارزیابی خلوص فیکوسیانین پس از استخراج و خالص‌سازی استفاده می‌شود. این موضوع اهمیت خلوص پروتئین را نسبت‌به پروتئین آلوده‌کننده (جذب غیراختصاصی در ۲۸۰ نانومتر) نشان می‌دهد (Li *et al.*, 2019). به‌طورکلی، ضریب خلوص بین ۰/۷ و ۳/۹ نشان می‌دهد که فیکوسیانین دارای درجه مواد غذایی است و ضریب خلوص بالاتر نشان‌گر درجه آنالیتیکی یا معرف است و اگر ضریب خلوص بیش از ۴ باشد، نشان‌دهنده این است که خلوص فیکوسیانین بسیاربالا است. نسبت A620/A280 برای کنترل دناتوره شدن پروتئین به‌کار می‌رود. این دناتوره شدن با تغییر آرایش کروموفورهای تتراپیرول و به‌دلیل باز شدن ساختاری پروتئین رخ می‌دهد (Hsieh-Lo *et al.*, 2019).

اسیدیته محیط، عاملی مهم است که باعث ناپایدار شدن فیکوسیانین و تخریب آن می‌شود. pH محیط آزمایش نیز خواص ویژه و رنگ پروتئین را تغییر می‌دهد. محلول فیکوسیانین در pH خنثی، به‌رنگ آبی است و در pH اسیدی، سبزرنگ است. این کشف برای صنایع غذایی اهمیت دارد، چون محلول فیکوسیانین تحت pH اسیدی (۳ و ۴ در دمای اتاق) در طول‌موج ۶۲۰ نانومتر جذب کم‌تر و در طول‌موج ۲۸۰ نانومتر در مقایسه با همان غلظت پروتئین در pH ۵، ۶ و ۷ و در دمای ۵۵ و ۶۵ درجه سلسیوس، جذب بیشتری دارد. دلیل این امر، رسوب پروتئین است (Romay *et al.*, 2003).

شاید این پدیده با تغییر آرایش پروتئین رخ می‌دهد. در مقادیر pH بیش از ۴ تا ۶، بخش کروموفور شکل هندسی بسیط خود را حفظ می‌کند و وقتی pH کم می‌شود، آرایش آن لوله مانند می‌شود و خواص طیفی آن بهبود می‌یابد. همچنین پایداری به سویه سیانوباکتری که فیکوسیانین از آن استخراج می‌شود هم بستگی دارد. وقتی از سویه اسپیرولینا استفاده شد، بهترین شرایط پایدارکننده پروتئین در pH برابر ۵/۵ و ۶ بود (Freitas *et al.*, 2022).

مطالعات متعدد نشان داد پایداری فیکوسیانین تابعی از دما و pH است. در دمای بین ۵۰ و ۵۵ درجه سلسیوس و pH=۶ فیکوسیانین، پایدار باقی می‌ماند. همچنین بین دمای ۵۷ و ۶۵ درجه سلسیوس در pH=۵ هم پایدار است. اگرچه، بین دمای ۵۰ و ۶۵ درجه سلسیوس و pH=۷ فیکوسیانین دناتوره شده و ناپایدار می‌شود (Li *et al.*, 2019).

مطالعات کمی تأثیر نور را بر تجزیه فیکوسیانین در محلول در دمای ثابت (۲۵ درجه سلسیوس) بررسی کرده‌اند. در مطالعه‌ای، اثرات نور با شدت ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول بر مترمربع در ثانیه را بر غلظت فیکوسیانین سنجیدند، نتایج نشان داد که غلظت فیکوسیانین به‌صورت وابسته‌به دوز و به‌عنوان تابعی از زمان کم شد. درشدت نور یکسان، محلول فیکوسیانین که در pH برابر ۶ تنظیم شد، تخریب کم‌تری نسبت‌به محلول‌هایی با pH برابر ۵ و ۷ حاصل شد (Kannaujiya *et al.*, 2019).

علاوه‌برآن، غلظت نهایی پروتئین تقریباً تا ۲۰ درصد بعد از درمعرض‌قرارگیری مداوم نور با شدت ۱۰۰ میکرومول بر مترمربع در ثانیه و به‌مدت ۳۶ ساعت کاهش یافت و pH محیط آزمایش تأثیری نداشت. محققان سطح کمی بالاتر از تخریب را بعد از درمعرض‌قرارگیری نور با شدت ۱۰۰ میکرومول بر مترمربع در ثانیه در مقایسه با نور با شدت ۵۰ میکرومول بر مترمربع در ثانیه مشاهده کردند. نتایجی مشابه توسط محققان دیگر درحالی‌که پروتئین در دمای ۴۰ درجه سلسیوس و ۴ درجه سلسیوس نگهداری می‌شد و تخریب سریع‌تر بود گزارش شد؛ بنابراین، بهترین شرایط ذخیره و نگهداری در تاریکی است (Romay *et al.*, 2003). فیکوسیانین در برابر استرس محیطی بسیار حساس است. تخریب بخش پروتئینی به‌طور قابل‌توجهی بر حفظ رنگ و فعالیت زیستی فیکوسیانین تأثیر دارد. این‌ها عوامل عمده در صنعت مواد غذایی هستند و لزوم کاربرد مواد حفاظت‌کننده و کپسوله‌سازی را برای حفظ رنگ و جلوگیری از دناتوره‌شدن ضروری می‌سازد. ساختار شیمیایی و غلظت موادحفاظتی مورداستفاده مهم است چون مخلوط حاصل باید برای انسان بی‌خطر باقی بماند (Kissoudi *et al.*, 2018). این مواد نباید باعث دناتوره شدن پروتئین یا تغییر خواص نوری و آنتی‌اکسیدانی آن شوند. بنابراین، برخی از مواد مانند آزیدسدیم و دی‌تیوتریتول به‌دلایل ایمنی بهداشتی یا به‌علت القای رسوب پروتئینی (مانند، نمک طعام ۵ درصد) حذف می‌شوند. به‌همین‌دلیل، معمولاً از منوساکاریدها و دی‌ساکاریدها (گلوکز، فروکتوز، ساکاروز، ترهالوز، لاکتوز، مالتوز و سوربیتول)، نمک‌های معدنی (کلرید سدیم و کلرید کلسیم) و اسیدهای‌آلی (اسیدسیتریک، اسید آسکوربیک و اسید بنزوئیک) به‌این منظور استفاده می‌شود. این ترکیب‌ها قادرند پایداری پروتئین را بهبود دهند و برخی از این ترکیب‌ها از بقیه بهتر هستند (Pagels *et al.*, 2019). به‌عنوان مثال، گلوکز ۲۰ درصد (درصدجرمی) یا سوربیتول ۵۰ درصد (درصدجرمی) باعث افزایش دو برابر نیمه‌عمر پروتئین نسبت‌به نمونه‌های شاهد می‌شود. علاوه‌برافزایش پایداری پروتئین فیکوسیانین، هدف

تولید بسته‌بندی فعال برای حفظ موادغذایی است، چون خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد و نیمه‌عمر ماده غذایی را افزایش می‌دهد و از تخریب تدریجی فیکوسیانین پایدار شده، جلوگیری می‌کند (Kannaujiya *et al.*, 2019). فرمولاسیون کپسوله‌سازی فیکوسیانین بسیار چالش‌برانگیز است چون این ماده پروتئین است (ویژگی فولد شدن که قابل اصلاح است یا حتی می‌تواند تجزیه شود) و بسیار در آب محلول است و نسبت‌به دما و pH حساس است (که ممکن است باعث محدودیت استفاده از برخی پروتکل‌های فرمولاسیون شود (Grover *et al.*, 2021).

نتایج تحقیق‌های بسیار نشان داد راندمان کپسوله‌سازی پروتئین با روش اسپری الکترونی بالا است یعنی تا ۷۵ درصد کپسوله‌سازی موفقیت‌آمیز است. درصورت میکروکپسوله‌سازی این کارایی به ۱۰۰ درصد می‌رسد و گزارشی تاکنون در مورد احتمال تخریب پروتئین در خلال فرآیند فرموله سازی وجود ندارد. علاوه‌برآن، پایداری پروتئین کپسوله شده با دما و pH افزایش نیز می‌یابد (Saini *et al.*, 2018).

بعلاوه، بررسی‌های آزمایشگاهی روی کپسول‌های پلیمری به‌کاررفته در کپسوله سازی فیکوسیانین در شرایط شبیه مایعات موجود در معده و روده انجام شد. نتایج نشان داد محافظت پروتئین در برابر شیره اسیدی معده، تابعی از نوع پلیمر به‌کاررفته است (آلژینات، کیتوزان و کاراژینان) (Khazi *et al.*, 2018).

- فیکواریترین

فیکواریترین‌ها فراوان‌ترین PBPs در بسیاری از جلبک قرمز و در برخی سیانوباکتری‌های تک‌سلولی است. در مقایسه با آلوفیکوسیانین، فیکوسیانین و فیکواریترین، فیکوبیلین‌های بیشتری را حمل می‌کند و بنابراین نور بیشتری را جذب می‌کند. فیکواریترین ها به‌شدت نور را در محدوده‌ای از ۴۸۰ nm تا ۵۸۰ nm جذب می‌کنند و فلورسانس را در بازه ۵۸۰ nm – ۵۷۵ منتشر می‌کند (Basheva *et al.*, 2018). بر اساس نوع فیکوبیلین‌ها و خواص طیفی‌شان، فیکواریترین به سه زیر واحد تقسیم می‌شود:

۱)B- فیکواریترین: (λmax~۵۴۰-۵۶۰nm,sholder~۴۹۵nm)

۲)R- فیکواریترین: (λmax~۵۶۵،۵۴۵،۴۹۵)

۳)C- فیکواریترین: (λmax~۵۶۳،۵۴۳،۴۹۲nm)

C- فیکواریترین‌ها فراوان‌ترین فیکواریترین در سیانوباکتری‌ها می‌باشند و می‌توانند به دو زیر واحد C-فیکواریترین-I و C-فیکواریترین-II طبقه‌بندی شوند. در بعضی از گونه‌های سیانوباکتری‌ها، ترکیب کروموفور در فیکواریترین می‌تواند در پاسخ به کیفیت نور تغییر یابد. این ویژگی‌های طیفی شگرف، فیکواریترین را به یک پروب فلورسانس فوق‌العاده و فراتر از فلوورسئین و رودامین تبدیل می‌کند (Sauer *et al.*, 2021).

- عوامل مؤثر در تولید و استخراج PBPs

تولیدکنندگان اصلی PBPs، سیانوباکتری به‌نام *آرتروسپوریک پلاتنسیس* (*Arthrosporic platensis*) (قبلاً بنام *اسپیرولینا پلاتنسیس* (*Spirulina platensis*)) و ریزجلبک‌های قرمز

(*Rhodophyta*) *پورفیریدیوم* (*Porphyridium*) *(ردوفیتا)* می‌باشند. سایر گونه‌های جلبکی مانند گونه *سینکوکوکوس* (*Synechococcus* sp.) و گونه *لیمنوتریکس* (*Limnothrix* sp.) (Cyanobacteria) و *نئوپیروپی‌ئوزنیس* (*Neopyropia yezoensis*) همچنین منابع تهیه PBPs هستند (Kuddus *et al.*, 2013).

فاکتورهای محیطی، به‌ویژه نور، نیتروژن و منبع کربنی، بر روی رشد جلبک‌ها و تولید PBPs اثر می‌گذارد. در کشت و پرورش سیانوباکتری‌ها در مقیاس بزرگ، نفوذ ضعیف نور به لایه‌های عمیق‌تر آب، مشکل عمده و اصلی است که از کشت و پرورش تراکم بالای سلول ممانعت می‌کند (Freitas *et al.*, 2022).

در استخرهای روباز، نور موردنیاز برای فتوسنتز و رشد سلولی جلبک در لایه سطحی بیش از مقدار موردنیاز است و در لایه‌های عمقی، رشد جلبکی ازطریق نور کم محدود می‌شود. این مشکل را می‌توان تا حدودی از طریق به‌کاربردن فتوبیوراکتورهایی که به‌خوبی طراحی‌شده‌اند، حل کرد و توزیع نوری یکسانی را در محیط کشت میکربی فراهم کرد (Hsieh-Lo *et al.*, 2019).

نیتروژن، عنصر مهم دیگری در تولید PBPs است که به‌عنوان ذخیره اصلی نیتروژن سلول‌های جلبکی تحت شرایط استرس عمل می‌کند. منابع نیتروژن معمول برای کشت و پرورش جلبکی، نیترات، آمونیوم و اوره است. اگرچه، منابع نیتروژن ممکن است از گونه‌ای به گونه دیگر فرق کند. نتایج نشان داده است که بعضی از گونه‌ها مانند گونه *فورمیدیوم* (*Phormidium* sp.) و گونه *سودوسیلاتوریا* (*Pseudoscillatoria* sp.) (Cyanobacteria) آمونیوم را ترجیح می‌دهند درحالی‌که *آرتروسپیرا پلاتنسیس* (*A. platensis*)، وقتی‌که نیترات به محیط کشت اضافه می‌شود، بهتر رشد می‌کند. منبع کربنی همراه با سایر فاکتورها شامل دما، pH، شوری همچنین بر روی تولید PBPs اثر می‌گذارد (Khazi *et al.*, 2018).

ازآنجایی‌که PBPs به‌شدت نور مرئی را جذب می‌کند، میزان خلوص آن‌ها می‌تواند از طریق نسبت جذب ماکزیمم به جذب در ۲۸۰ nm تعیین شود. در مورد فیکوسیانین‌C، وقتی‌که این نسبت بالای ۰/۷ باشد قابل‌استفاده در مواد غذایی (food grade) است، اگر این نسبت بالای ۱/۵ باشد، قابل‌استفاده در لوازم‌آرایشی (cosmetic) است و در نسبت‌های بالای ۳/۹، دارای درجه واکنشی (reactive grad) و در نسبت بالای ۴ دارای درجه خلوص آزمایشگاهی (analytical grade) است (Kissoudi *et al.*, 2018).

به‌طورکلی، تخلیص PBPs دارای دو مرحله است: مرحله اول، استخراج PBPs از سلول‌های جلبکی است. روش‌های مختلفی در عمل برای از هم گسیختن و شکستن سلول‌های جلبک بکار گرفته می‌شود که شامل اعمال شیمیایی، اعمال فیزیکی (انجماد، ذوب و یخ‌زدایی)، خرد کردن، هموژنیزاسیون تحت‌فشار بالا، اولتراسونیک و غیره) و روش‌های آنزیمی (هضم لیزوزیمی) هستند (Sauer *et al.*, 2021). تکنیک‌های نوین استخراج مانند استخراج به کمک اولتراسوند، استخراج به

کمک مایکروویو، فراوری تحت‌فشارهای بالا، استخراج با کمک میدان‌های الکتریکی پالسی و استخراج با کمک سیال فوق‌بحرانی در سال‌های اخیر توسعه‌یافته است. در میان این روش‌ها، روش انجماد – ذوب نشان داده‌شده است که در تخریب و ازهم‌گسستن سیانوباکتری‌ها مؤثر است (Pagels *et al.*, 2019).

مرحله دوم، تخلیص PBPs از مواد استخراج‌شده ناخالص از طریق فرایندهای جداسازی چندگانه شامل ته‌نشینی و رسوب سولفات‌آمونیوم، کروماتوگرافی، فیلتراسیون غشایی یا استخراج آبی دوفاز است. ته‌نشینی یا رسوب سولفات‌آمونیوم فرایندی ساده است که در مرحله خالص‌سازی اولیه به‌جهت تغلیظ نمونه‌های PBPs و حذف اکثر مواد نامطلوب اجرا می‌شود (Safaei *et al.*, 2019).

به‌طورکلی، سولفات آمونیوم منجربه رسوب ۳۰-۲۰ درصد از پروتئین‌های نامطلوب می‌شود که از طریق سانتریفیوژ حذف می‌شوند. سوپرناتانت (فاز مایع رویی پس از فرایند رسوب‌دهی) با سولفات‌آمونیوم به میزان ۶۰-۷۰ درصد تیمار می‌شود که منجربه ته‌نشینی و رسوب PBPs می‌شود (Galetović *et al.*, 2020).

برای اینکه میزان خلوص را بالاتر ببریم، جداسازی کروماتوگرافی موردنیاز است. کروماتوگرافی تعویض یونی برای خالص‌سازی PBPs مؤثر است. شستشوی PBPs از طریق شستشوی گرادیانی به‌سبب قدرت یونی یا شیبی از pH برای جداسازی PBPs مؤثر است. سایر تکنیک‌های کروماتوگرافی مانند کروماتوگرافی هیدروکسی‌آپاتیت، کروماتوگرافی هیدروفوبی و کروماتوگرافی ژل‌فیلتراسیون نیز در جداسازی PBPs بکار گرفته می‌شوند. درواقع فیلتراسیون غشایی می‌تواند عصاره خام PBPs را تغلیظ کند و میزان خلوص PBPs را افزایش دهد (Fratelli *et al.*, 2021).

- PBPs در سیانوباکتری‌های ترموفیل

دما تأثیر عمده‌ای بر عملکرد و کارایی اجزای واکنش‌های نوری فتوسنتزی دارد. سیانوباکتری‌های هایپرترموفیل موجود در چشمه‌های آب گرم قلیایی که در محدوده دمایی بالایی (~۷۳ درجه سلسیوس)، زندگی فتوتروفیک دارند، ساختارهای متفاوتی را ایجاد می‌کنند. چهار سویه هایپرترموفیل سیانوباکتریوم تک‌سلولی *Synechococcus* spp.، OH28، OH29، و OH30 (جداشده از چشمه‌های آب گرم ایالات متحده آمریکا) و (جداشده از حوضه آبفشان پایین در پارک ملی یلوستون ایالات متحده)، دمای رشد بهینه بالای ۶۰ درجه سلسیوس دارند و در حال حاضر رکورد حفظ رشد اتوتروفیک طولانی در دمای ۷۰ درجه سلسیوس را دارند (Ferraro *et al.*, 2020).

در آزمایشی، پایداری حرارتی PBPs گونه‌های گرمادوست مورد بررسی قرارگرفت. در ترموفیل‌ها، جفت شدن فیکوبیلی‌زوم به فتوسیستم‌ها قوی‌تر از مزوفیل‌ها است، به‌طوری‌که ترموفیل‌ها برای تنظیم کارایی جذب نور بیشتر به خاموش کردن غیر فتوشیمیایی متکی هستند تا انتقال حالت (Sharma *et al.*, 2021).

بااین‌حال، قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض دماهای شدید می‌تواند منجر به تفکیک برگشت‌پذیر فیکوبیلی‌زوم‌ها از فتوسیستم‌ها یا دناتوره شدن غیرقابل‌برگشت اجزای PBPs شود. غلظت فیکوسیانین استخراج‌شده از گونه مزوفیل *آرتروسپیرا پلاتنسیس* (*A. platensis*) با افزایش دما به‌مدت ۳۰ دقیقه با ۲۲ درصد و ۴۸ درصد تلفات پس از انکوباسیون در ۵۰ درجه سلسیوس و ۶۰ درجه سلسیوس همراه است. در مقابل، فیکوسیانین استخراج‌شده از گونه ترموفیل *S. lividus* PCC ۶۷۱۵ تنها ۱۵ درصد تلفات را در ۶۰ درجه سلسیوس به‌مدت ۵ ساعت داشت و هیچ تلفاتی در ۵۰ درجه سلسیوس به مدت ۴ ساعت در محدوده pH =۴–۸ نشان نداد (Puzorjov *et al*., 2021).

اندازه‌گیری‌های مبتنی‌بر فلورسانس فیکوسیانین استخراج‌شده از گونه ترموفیل *T. elongatus* TA-1 همچنین حداقل تلفات فیکوسیانین (یعنی ۱۰٪) را پس از انکوباسیون در دمای ۵۰ درجه سلسیوس به‌مدت ۴ ساعت در محدوده pH وسیع‌تر ۴–۹ نشان داد، که نشان می‌دهد فیکوسیانین مستخرج از *T. elongatus* TA-1 ممکن است ثبات pH قوی‌تری در مقایسه با *S. lividus* PCC ۶۷۱۵ داشته باشد. فلورسانس روشی حساس‌تر برای اندازه‌گیری پایداری فیکوسیانین در مقایسه با جذب است. نتیجه کلی نشان داد که فیکوسیانین مستخرج از گونه‌های گرمادوست برای مدت طولانی‌تری در دماهای بالاتر و اغلب در محدوده pH گسترده‌تر پایدار است (De Morais *et al*., 2018).

برای درک بهتر سازگاری‌های پایداری فتوسیستم‌ها و فیکوبیلی‌زوم‌ها با محیط‌های حرارتی مختلف، تعاملات بین فتوسیستم و فیکوبیلی‌زوم‌ها را با استفاده از رویکردهای فلورسانس در شرایط (*in vivo*) بررسی کردند. تحت شرایط رشد استاندارد، فیکوبیلی‌زوم‌ها به‌طور محکم با PSII جفت می‌شوند، به‌طوری‌که انرژی برانگیختگی از نور به مرکز واکنش فتوسنتزی هدایت می‌شود (Khazi *et al*., 2018).

اما تغییرات محیطی مانند افزایش دما می‌تواند منجر به غیرفعال شدن PSII، جداسازی فیکوبیلی‌زوم‌ها، و درنهایت دناتوره شدن PBPs، با تغییرات در پیک‌های فلورسانس PBPs شود. PBPs در گونه‌های گرمادوست تا دمای ۶۴ درجه سلسیوس پایدار و بسیار فلورسنت می‌مانند، پس‌ازآن فلورسانس کاهش یافت که نشان‌دهنده دناتوره شدن پروتئین است (Zuorro *et al*., 2021). در مقابل، فلورسانس فیکوسیانین و آلوفیکوسیانین در گونه گرمادوست پس از انکوباسیون در دمای ۷۰ درجه سلسیوس به‌مدت ۵ دقیقه تغییری نکرد و افزایش فلورسانس که نشان‌دهنده جدا شدن فیکوبیلی‌زوم از PSII است تنها در ۸۰ درجه سلسیوس مشاهده شد. انکوباسیون در دمای ۹۰ درجه سلسیوس به‌مدت ۵ دقیقه درنهایت منجر به کاهش قابل‌توجهی در فلورسانس فیکوسیانین شد درحالی‌که فلورسانس آلوفیکوسیانین دیگر قابل‌تشخیص نبود. نتیجه اخیر می‌تواند نشان دهد که فیکوسیانین نسبت به آلوفیکوسیانین در برابر حرارت پایدارتر است (Puzorjov *et al*., 2021).

غیرفعال‌سازی PSII در دمای ۵۵ درجه سلسیوس آغاز گردید، اما فقط در دمای ۶۸ درجه سلسیوس به‌طور کامل غیرفعال شد. شایان‌ذکر است، سلول‌های *T. vulcanus* بهبود نسبی فعالیت PSII را پس از قرار گرفتن در معرض کوتاه‌مدت در دمای بالا (یعنی تا ۷۴ درجه سلسیوس به مدت ۵ دقیقه) هنگامی‌که تا دمای ۵۰ درجه سلسیوس سرد می‌شوند، نشان دادند (Khandual *et al*., 2021).

اندازه‌گیری‌های فلورسانس کل سلولی *Synechococcus* OH28 در شرایط *in vivo*، بیشترین سازگاری را در دماهای بالا با غیرفعال‌سازی فیکوبیلی‌زوم و PSII به ترتیب در دمای ۷۵ درجه سلسیوس و ۸۰ درجه سلسیوس نشان داد. پدیده مشابهی در جلبک قرمز گرمادوست *سیانیدیوم‌کالداریوم* (*Cyanidium caldarium*) مشاهده شد که در آن فیکوبیلی‌زوم در دمای ۳۸ درجه سلسیوس به PSII جفت شد اما در دماهای پایین‌تر (یعنی ۱۴ درجه سلسیوس) جدا شد و منجر به افزایش متعاقب فلورسانس PBPs شد (Liang *et al*., 2018).

- PBPs در ترمواسیدوفیل‌ها

تابه‌امروز، هیچ‌گونه سیانوباکتری در محیط‌هایی با pH < ۴ شناسایی نشده است. دو جنس جلبک قرمز *گالدیریا* (*Galdieria*) و *سیانیدیاسیزون* (*Cyanidioschyzon*) را به‌عنوان نمونه‌هایی از میکروارگانیسم‌های حاوی فیکوبیلی‌زوم که در شرایط ترمواسیدوفیل (یعنی pH=۰/۰۵ – ۵ در ۴۲-۵۶ درجه سلسیوس) رشد می‌کنند، موردبررسی قرار گرفتند (Liang *et al*., 2018).

به‌عنوان‌مثال، *گالدیریاسولفورااریا* (*Galdieria sulphuraria*) یک پلی‌اکسترومولفیل با توانایی چشمگیر برای زنده ماندن در pH پایین (pH=۱-۵)، دماهای بالا (تا ۵۶ درجه سلسیوس) نمک زیاد [حداکثر ۱۰ درصد NaCl(w/v)، ۳ برابر بیشتر از آب دریا] و در حضور فلزات سمی است (به‌عنوان‌مثال، کادمیوم، جیوه، آلومینیوم و نیکل) (Yuan *et al*., 2022).

علاوه‌براین، *G. sulphuraria* می‌تواند به‌صورت هتروتروف در بیش از ۵۰ منبع کربن مختلف، ازجمله قندها و الکل‌های قند رشد کند. (به‌عنوان‌مثال گلیسرول و دولسیتول). *سیانیدیاسیزون‌موراله* (*Cyanidioschyzon merolae*) علاوه‌بر یک کمپلکس فیکوبیلی‌زوم مرتبط باPSII، همچنین دارای یک کمپلکس برداشت نور مرتبط با PSI است که معادل کمپلکس برداشت نور موجود در جلبک‌های سبز و گیاهان عالی است (Sauer *et al*., 2021).

جلبک‌های قرمز ترمواسیدوفیل نیز PBPs با پایداری قوی در دمای بالا، قابل‌مقایسه با سیانوباکتری‌های گرمادوست، در خود تکامل داده‌اند. به‌عنوان‌مثال، جذب فیکوسیانین استخراج‌شده از *G. sulphuraria* پس از انکوباسیون در دمای ۷۰ درجه سلسیوس به مدت ۳۰ دقیقه در pH=۴/۵ تا ۲۰ درصد کاهش یافت، درحالی‌که جذب فیکوسیانین استخراج‌شده از *C. merolae*پس از انکوباسیون در دمای ۷۰ درجه سلسیوس به مدت ۳۰ دقیقه در pH=۵ کاهش پیدا نکرد و پس از انکوباسیون در دمای ۸۰ درجه

سلسیوس تنها ۳۰ درصد کاهش یافت (Ma *et al.*, 2022).

جالب‌توجه است که زیرواحد α در فیکوسیانین در *C. merolae* دارای دو باقی‌مانده سیستئین اضافی در موقعیت‌های ۲۷ و ۷۳ است که در هیپرترموفیل‌ها نیز وجود دارد. این باقیمانده‌ها ممکن است پیوندهای دی‌سولفیدکووالانسی تشکیل دهند و درنتیجه پایداری پروتئین را افزایش دهند (Qiang *et al.*, 2021).

اسیدوفیل‌ها، pH داخل سلولی را نزدیک به خنثی (مقایسه با گونه‌های مزوفیل) حفظ می‌کنند. این کار را با کاهش نفوذپذیری به پروتون‌ها، صادرات فعال پروتون وابسته به ATP از طریق سیمپورترها با آنتی پورترها انجام می‌دهند. بنابراین، PBPs اسیدوفیل‌ها معمولاً در معرض محیط‌های اسیدی قرار نمی‌گیرند، به‌طوری‌که PBPs استخراج‌شده از گونه‌های اسیدوفیل ویژگی‌های پایداری مشابهی با گونه‌های مزوفیل در شرایط pH پایین نشان می‌دهند (Yuan *et al.*, 2022).

PBPs گونه‌های مزوفیل معمولاً در دمای اتاق در محدوده pH=۴-۸ پایدار هستند و در ۵ =pHزمانی که در معرض دماهای افزایش‌یافته قرار می‌گیرند، پایدارترین هستند. بااین‌حال، انکوباسیون فیکوسیانین از *A. platensis* در pH<۴ منجر به تبدیل کروموفورهای بیلین به اشکال حلقوی و پروتوناسیون کروموفور شد که منجر به تغییر در پیک جذب از ۶۲۰ نانومتر به ۶۵۰-۷۰۰ نانومتر و تغییر رنگ رنگدانه از آبی به سبز می‌شود (de Morais *et al.*, 2018).

انکوباسیون در pH پایین (یعنیpH=۳) در دمای اتاق نیز منجر به دناتوره شدن سریع پروتئین‌ها شد، همان‌طور که با کاهش ۷۰ درصدی در جذب فیکوسیانین مشهود است. به‌طور مشابه، فیکوسیانین استخراج‌شده از *C. merolae* (رشد یافته در محیط‌های با pH=۲) در شرایط دمای اتاق در ۴ =pHپایدار بود، اما جذب فیکوسیانین به‌سرعت در pH=۳ به ۵۰ درصد کاهش یافت. نتایج مشابهی برای فیکوسیانین از دوسویه اسیدوفیل *Galdieria* spp. مشاهده شد (Sharma *et al.*, 2021).

بنابراین، به‌نظر می‌رسد که PBPs قادر به پاسخ به طیف وسیعی از طیف‌های دمایی هستند، اما ظرفیت محدودی برای انطباق با شرایط pH مختلف، به‌ویژه pH پایین نشان می‌دهند و این می‌تواند به دلیل محدودیت در ظرفیت تکاملی فیکوبیلی‌زوم‌ها باشد (Liang *et al.*, 2018).

- PBPs به‌عنوان رنگ‌های خوراکی

رنگ‌های خوراکی مصنوعی، به‌خاطر تأثیر منفی بالقوه‌شان بر سلامت انسان و بیش‌فعالی (ADHD) در کودکان، موردانتقاد قرارگرفته‌اند. فشارهای ایجادشده از سوی مصرف‌کنندگان، صنایع غذایی را به جایگزینی رنگ‌دانه‌های طبیعی مانند آنتوسیانین‌ها و کاروتنوئیدها با رنگ‌های مصنوعی ترغیب کرده است. تقاضای جهانی برای رنگ‌های خوراکی طبیعی در حال حاضر با سرعت قابل‌توجهی در حال افزایش است، به‌طوری‌که انتظار می‌رود کل درآمد بازار از ۱,۹۴ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۸ به میزان ۶ درصد در دوره ۲۰۱۵-۲۰۲۵ رشد کند (Imchen and Singh, 2022).

دو PBPs، فیکوسیانین و فیکواریترین به‌طور گسترده به‌عنوان رنگ آبی و قرمز استفاده‌شده‌اند. فیکوسیانین مستخرج از سیانوباکتری *A.platensis* برای صنایع غذایی بسیار مهم است، زیرا در حال حاضر تنها رنگ آبی طبیعی و محلول شناخته‌شده است. فیکوسیانین برای رنگ‌آمیزی بسیاری از انواع غذاها استفاده‌شده است، اما در درجه اول برای قنادی‌ها و محصولات لبنی، مانند بستنی و ماست کاربرد دارد (Galetović *et al*., 2020). بااین‌وجود، کاربردهای فیکوسیانین *A. platensis* در صنایع غذایی به دلیل پایداری نسبتاً پایین آن در برابر حرارت محدود است. به‌عنوان مثال، دمای پایین یا شرایط پاستوریزاسیون معمول برای محصولات لبنی (به‌عنوان‌مثال ۶۲ درجه سلسیوس به مدت ۳۰ دقیقه) منجر به تخریب قابل‌توجهی از فیکوسیانین *A. platensis* می‌شود. در مقابل، فیکوسیانین از جلبک قرمز ترمواسیدوفیل *C. merolae* تحت آن شرایط ۱۰۰ درصد پایدار خواهد بود (Vinothkanna and Sekar, 2020). استفاده از فیکوبیلی‌زوم‌ها در صنایع غذایی نیز با pH محدودشده است. به‌عنوان‌مثال، اکثر نوشیدنی‌ها در صنعت نوشیدنی و نوشیدنی دارای pHزیر ۴ هستند که در حال حاضر فراتر از محدوده پایداری طولانی‌مدت فیکوسیانین از گونه‌های مزوفیل و اکسترموفیل است. بااین‌وجود، تقاضا برای نوشیدنی‌هایی بارنگ‌های آبی طبیعی همچنان بالاست. امروزه، تلاش‌های زیادی برای بهبود پایداری PBPs مزوفیل با استفاده از طیف وسیعی از افزودنی‌ها مانند اسیدها، قندها، نمک‌ها و عوامل پیوند متقابل انجام‌شده است (Saini *et al*., 2018).

اکثر مطالعات از افزودنی‌هایی استفاده کرده‌اند که در حال حاضر به‌طور گسترده در صنایع غذایی استفاده می‌شود و با مقررات ایمنی FDA مطابقت دارد. به‌عنوان مثال، پایداری حرارتی فیکوسیانین *A. platensis* را می‌توان با افزودن قندهایی مانند فروکتوز یا گلوکز افزایش داد که پلیمریزاسیون پروتئین را از طریق تشکیل پیوندهای گلیکوزیدی N-پیوندی تسهیل می‌کند. همچنین ثابت‌شده است که نگهدارنده‌های رایج مواد غذایی، مانند اسیدهای سیتریک و بنزوئیک، پایداری حرارتی فیکوسیانین را بهبود می‌بخشند، که ممکن است با کاهش pH محلول (pH=۵/۵) به ثبات کمک کند (Mandal *et al*., 2020).

افزودنی‌های سمی، [مانند گلوتارآلدئید، فرمالدئید و دی‌تیوبیس (سوکسینیمیدیل‌پروپیونات)] می‌توانند به‌طور قابل‌توجهی پایداری PBPs را برای مصارف خارج از صنایع غذایی، مانند برچسب‌های فلورسنت مورداستفاده در تحقیقات زیست‌پزشکی بهبود بخشند. PBPs همچنین می‌توانند با تکنیک‌های ریزپوشانی (مانند استفاده از آلژینات و کیتوزان)، یا با تشکیل نانو الیاف با استفاده از پلیمرهای مصنوعی (مانند پلی‌اتیلن‌اکسید) تثبیت شوند (Renugadevi *et al*., 2018).

اخیراً، بهبود پایداری فیکوسیانین در pH=۲ با استفاده از میسل‌های SDS نشان داده‌شده است که از پروتونه شدن کروموفور(ها) جلوگیری می‌کند و بنابراین رنگ آبی را حفظ می‌کند. افزایش خواص برتر PBPs از گونه‌های گرمادوست با افزودنی‌های تثبیت‌کننده می‌تواند کاربردهای PBPs را در

صنایع‌غذایی و فراتر از آن به‌طور قابل‌توجهی گسترش دهد (García *et al*., 2021).

- PBPs **به‌عنوان رنگ‌های مورد استفاده در نساجی**

صنعت نساجی در درجه اول متکی‌به رنگ‌های مصنوعی است که از مواد شیمیایی، فرآورده‌های فرعی نفتی و موادمعدنی تولید می‌شود. اثرات زیست‌محیطی منفی رنگ‌های مصنوعی به‌خوبی شناخته‌شده است، به‌ویژه ازنظر آلودگی آب. مطالعات اخیر نشان داده است که پارچه‌های پنبه‌ای رنگ‌شده بارنگ‌های مبتنی بر فیکوواریترین از جلبک‌های قرمز مزوفیل *Gracilaria cornea* و *Gracilaria gracilis*با استانداردهای پذیرفته‌شده اروپایی (UNE-EN ISO) برای منسوجات ازنظر رنگ و پایداری در آزمایش‌های شستشو و مالش مطابقت دارند (به‌عنوان مثال اندازه‌گیری دوام یکپارچه) (Liang *et al*., 2018).

علاوه‌براین، فیکوسیانین از *A. platensis* و فیکوواریترین از ماکروجلبک قرمز مزوفیل *Gracilaria vermiculophylla* نیز با موفقیت برای رنگرزی پارچه‌های پنبه‌ای و پشمی استفاده‌شده است. در طول فرآیند رنگرزی، منسوجات اغلب در معرض دمای بالا در محلول رنگ قرار می‌گیرند (به‌عنوان مثال ۹۰ دقیقه در ۵۰ درجه سلسیوس). چسباندن رنگ به پارچه نیاز به خشک شدن در دمای ۸۰ درجه سلسیوس به مدت ۱۰ دقیقه دارد و سپس در دمای ۱۱۰ درجه سلسیوس به مدت ۲ دقیقه خشک می‌شود (Khandual *et al*., 2021).

فرآیند دوم منجر به کاهش شدت رنگ برای فیکوواریترین از *Gracilaria* sp. می‌شود که نشان‌دهنده تخریبPBPs است. به‌عنوان یک جایگزین، فیکوسیانین *از Synechococcus lividus PCC 6715*گرمادوست، تحت تنش دمایی طولانی‌مدت، پایداری قوی نشان داده است و ممکن است در مواجهه کوتاه‌مدت با دمای بالا پایدار بماند. استفاده از رنگ‌های طبیعی مانند PBPs در صنعت نساجی همچنان درحال‌توسعه است، چنانکه می‌توان با بهبود عملکرد PBPs سازگاربامحیط‌زیست، زیست‌تخریب‌پذیر، غیرسرطان‌زا و پایدار، جایگزینی برای رنگ‌های مصنوعی یافت (Vinothkanna and Sekar, 2020).

- **پتانسیل دارویی** PBPs

PBPs برای ده‌ها سال به‌عنوان افزودنی‌های غذایی و رنگ‌های طبیعی و پروب‌های فلورسنت برای ده‌ها سال مورداستفاده قرارگرفته‌اند و کارهای تحقیقاتی زیادی به‌منظور ارزیابی پتانسیل‌های دارویی آن‌ها انجام‌شده است. PBPs فعالیت‌های زیستی متعددی را مانند ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدتوموری و محافظت‌کننده عصبی و فعالیت‌های محافظت‌کنندگی از کبد و درمان تومور را نشان می‌دهند (Kannaujiya *et al*., 2021).

- **اثرات آنتی‌اکسیدانی**

استرس‌های اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن است (ROS). در مواردی که کاهشی در دفاع آنتی‌اکسیدانی یا افزایش در تولید گونه‌های فعال رخ می‌دهد، تجمع گونه‌های فعال سبب آسیب به ماکرو مولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها، DNA و چربی‌ها می‌شود و بنابراین منجر به متابولیسم‌های غیرطبیعی سلولی و حتی مرگ سلولی می‌شود.

فیکوسیانین C به‌دست‌آمده از *Arthospira maxima* قادر به حذف رادیکال‌های آلکوکسی ($RO•$, IC_{50} = ۷۶ mg/mL) و رادیکال‌های‌هیدروکسیل ($OH•$, IC_{50} = ۰.۹۱ mg/mL) می‌باشند (Chen *et al.*, 2022). محققان، در شرایط *in vitro* فعالیت آنتی‌اکسیدانی سه PBPs اصلی جداشده از سیانوباکتری دریایی *Lyngby* asp. A09DM را تحقیق کردند. نتایج فعالیت‌های‌آنتی‌اکسیدانی، نشان داد که به ترتیب فیکوواریترین، فیکوسیانین و آلوفیکوسیانین دارای بیشترین فعالیت آنتی‌اکسیدانی هستند. علاوه بر آن، فیکوسیانین و فیکوسیانوبیلین فعالیت‌های‌آنتی‌اکسیدانی بالقوه ای را در مقابل پراکسی‌نیتریت (ONOO-) از خود نشان می‌دهند (Li *et al.*, 2019).

نسبت آنتی‌اکسیدانی و مقدار IC50 نشان داد که فیکوسیانین در مهار ONOO- نسبت به فیکوسیانوبیلین مؤثرتر است. فیکوسیانین و فیکوسیانوبیلین مشتق‌شده از *آفانیزومنون‌فلوس‌آکوا* (*Aphanizomenon flosaquae*) نشان دادند که فعالیت‌های مشابهی را در مقابل رادیکال‌های پروکسیل دارند و فعالیت‌های بیشتری را نسبت به آنتی‌اکسیدان‌های معروف مانند اسیداسکوربیک و ترولوکس و گلوتاتیون احیاشده، دارند. این یافته‌ها نشان دادند که فیکوسیانوبیلین در اکثر موارد مسئول فعالیت‌های‌آنتی‌اکسیدانی فیکوسیانین است. (Patel *et al.*, 2022).

اثرات آنتی‌اکسیدانی تحت تأثیر عوامل متعددی مانند نور، pH و عوامل دناتوره‌کننده است. در هنگام در معرض بودن با نور، فیکوسیانین رادیکال‌های هیدروکسیل را تولید می‌کند، درحالی‌که در تاریکی، فیکوسیانین رادیکال‌های هیدروکسیل را مهار می‌کند. افزایش در میزان pH به مقادیر بالاتر از ۷، یا دناتوره شدن فیکوسیانین به‌وسیله سدیم‌دودسیل‌سولفات یا اوره، منجر به ازدست‌دادن توانایی تولید رادیکال‌های هیدروکسیل و به‌طور هم‌زمان سبب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود (Renugadevi *et al.*, 2018).

- اثرات ضدتوموری

سرطان یکی از مهم‌ترین بیماری‌ها است که منجر به مرگ در دنیا می‌شود. در سطح سلولی، سلول‌های سرطانی از طریق تکثیر نامحدود سلولی، ناتوانی در مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (apoptosis) و رشد تهاجمی سلول شناخته می‌شوند. بنابراین، درمان سرطان می‌تواند از طریق مهار تکثیر سلول‌های توموری، القا آپوپتوزیس (apoptosis) سلول توموری و توقف چرخه سلولی و محدود کردن مهاجرت سلول توموری به دست آید. شواهد روزافزونی از اثرات بازدارندگی PBPs بر روی انواع مختلف سرطان، شامل سرطان کبد، ریه و سرطان سینه و سرطان روده‌بزرگ و سرطان خون و سرطان مغزاستخوان تأکید کرده‌اند (Li *et al.*, 2019).

میزان و دوزهای مؤثر PBPs روی سرطان، بستگی به رده‌های سلولی تومور دارد. قابل‌ذکر است دوزهای بالای PBPs اثرات جانبی نامطلوب یا مرگ‌ومیر قابل‌توجهی را در آزمایش‌های حیوانی القا نمی‌کند. تنظیم چرخه سلولی در تکثیر سلولی، تفکیک و تشخیص مرگ پیش‌بینی‌شده سلول

(اپوپتوزیس) حیاتی است. گسترش سرطان ارتباط نزدیکی با اختلال در تنظیم چرخه سلولی دارد. PBPs می‌توانند بر چرخه سلولی تأثیر بگذارند که سبب توقف چرخه سلولی شوند. محققان اثر مهاری C–فیکوسیانین به‌دست‌آمده از *A.platensis* را بر رشد سلول‌های K562 لوسمی‌میلوژن‌مزمن (myelogenous leukemia-blast crisis K562) انسانی را گزارش نمودند. نتایج نشان داد که پیشروی این سلول‌ها از طریق فاز S متوقف شد و در فاز G1 جلوگیری شد (Eriksen, 2008). PBPs می‌توانند در ترکیب با داروهای شیمی‌درمانی برای بهبود ایمنی و اثربخشی استفاده شود. محققان اثرات سینرژیکی C–فیکوسیانین به‌دست‌آمده از *Limnothrix sp.* ۱-۲-۳۷ سیانوباکتری‌ها) را با توپوتکان بر روی رده‌سلولی پروستات بررسی کردند. نتایج نشان داد هنگامی‌که دوز پایین توپوتکان با C–فیکوسیانین ترکیب شد، سلول‌های سرطانی با سرعت بالاتری از بین رفتند (Safaei *et al.*, 2019). درواقع استفاده از دو ترکیب باهم، باعث افزایش سطح گونه‌های رادیکال اکسیژن و افزایش فعالیت‌های ۳-کاسپاز و ۹-کاسپاز و القا آپوپتوز سلول‌های توموری و کاهش اثرات جانبی توپوتکان شد. محققان دیگر گزارش نمودند که درمان ترکیبی، پروتئین ضد-آپوپتوزی Bcl-2 را کاهش داد، بیان پروتئین ۳-کاسپاز پرو-آپوپتوتیک را افزایش داد و Cyclin D1 و CDK-4 مرتبط با چرخه سلولی و بیان پروتئین تنظیمی CD59 را مهارنمود و موجب آپوپتوز سلول‌های HeLa شد (Qiang *et al.*, 2021).

محققان دیگر نشان دادند وقتی‌که سلول‌های سرطانی ریه A549 با ترکیبی بتائین و C-فیکوسیانین تیمار می‌شوند، کاهشی تا حدود ۶۰ درصد کاهش در زنده‌مانی مشاهده شد که در مقایسه با تیمار با بتائین (۵۰ درصد) یا C - فیکوسیانین به‌تنهایی بسیار قابل‌توجه است. در حال حاضر، PBPs احتمالاً به‌دلیل اثربخشی پایین در درمان بالینی سرطان، استفاده نمی‌شوند (Kannaujiya *et al.*, 2021).

بعلاوه، کوتاهی نیمه‌عمر PBPs در *in vivo* کاربرد آن‌ها را به‌عنوان داروهای ضدسرطان محدود می‌کند. از بررسی‌های اخیر واضح است که در فعالیت‌های ضد توموری بیشتر از C–فیکوسیانین ها به‌عنوان دارو استفاده می‌شود. این درحالی‌است که آلوفیکوسیانین و فیکواریترین ازنظر طیفی و تا حدودی ازلحاظ ساختاری متفاوت از C-فیکوسیانین می‌باشند که ممکن است فعالیت‌های جدیدی را در مقابل تومورها ارائه دهد. از این نظر، بررسی اقدامات آلوفیکوسیانین و فیکواریترین در درمان تومور در بررسی‌های آینده از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (Safaei *et al.*, 2019).

- اثرات ضدالتهابی

مطالعات نشان داده است که C–فیکوسیانین به‌دست‌آمده از *آرتروسپیرا ماکسیما* (*Arthospira maxima*) اثری ضدالتهابی را در موش کاهش می‌دهد. این فعالیت‌های ضدالتهابی ممکن است به خواص آنتی‌اکسیدانی و کاهش ترشح سیتوکینن و مکانیسم اسیدآراشیدونیک مربوط باشد (Mandal *et al.*, 2020).

ارزیابی خون کامل و آنزیم جداشده نشان دادند که C-فیکوسیانین به‌دست‌آمده *اسپیرولینا پلاتنسیس* (*Spirulina platensis*)، یک مهارکننده انتخابی ۲-سیکلواکسیژناز (COX-2) که در طی التهاب تنظیم می‌شود. C-فیکوسیانین و فیکوسیانوبیلین، مهارکننده‌های ضعیف COX-2 بدون قابلیت انتخاب می‌باشند به این معنی که آپوپروتئین، نقشی کلیدی در مهار انتخابی COX-2 دارد. در التهاب مثانه ناشی از سیکلوفسفامید (CYP) در موش،C-فیکوسیانین علائمی را با مهار التهاب مثانه به‌وسیلهٔ بیان COX-2 و EP4 نشان داد (Grover *et al*., 2021).

- اثرات ضددیابتی

دیابت شیرین یک اختلال متابولیک است که برافزایش قند خون و تغییر در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین مشخص می‌شود. در موش‌های مبتلا به دیابت تیپ ۲ ناشی ازاستریتوزوتوسین، C-فیکواریترین با کاهش استرس اکسیداتیو و آتروژنز ناشی از لیپوپروتئین‌های با چگالی کم عوارض دیابت را بهبود می‌بخشد. تجویز C- فیکواریترین باعث کاهش مصرف غذا، وزن اندام‌ها و غلظت سرمی گلوکز و کلسترول و افزایش وزن بدن، پروتئین کل، بیلی‌روبین و توانایی کاهش آهن در پلاسما شد (Chen *et al*., 2022).

علاوه‌براین، بافت‌های کبدی و کلیوی، کاهش چشمگیری را در TBARS، هیدرو پراکسید لیپید و افزایش سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون‌پراکسیداز، کاهش گلوتاتیون، ویتامینC و ویتامینE نشان دادند. تجویز فیکوسیانین به‌طور چشمگیری وزن بدن، میزان گلوکز ناشتای پلاسما و سطوح گلوکز خون تصادفی ۲۴ ساعته را کاهش داد و موجب بزرگ شدن غیرطبیعی جزایر پانکراس موش شد (Prabakaran *et al*., 2020).

اثر ضد دیابتی C-فیکوسیانین بر روی موش به توانایی آن در بهبود حساسیت و کاهش دادن مقاومت به انسولین در بافت‌های هدف محیطی و تنظیم متابولیسم گلوکولیپید مربوط می‌شود. در موش مبتلا به دیابت نوع ۲، نشان داده شد که تجویز خوراکی C-فیکوسیانین (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای ده هفته) در مقابل گسترش مزانشیال کلیه و آلبومینوری محافظت می‌کند و نشانگرهای استرس اکسیداتیو کلیوی و ادراری و بیان اجزای NAD(P)H اکسیداز را نرمال می سازد. بنابراین، نتایج نشان داد که تجویز خوراکی فیکوسیانین و فیکوسیانوبیلین ممکن است روش درمانی نوین و عملی در برابر نفروپاتی دیابتی را ارائه دهد (Eriksen, 2008).

- اثرات محافظت‌کننده کبدی و عصبی

فیکوسیانین در مغز موش های آسیب دیده توسط کاینیک‌اسید، نقش محافظت‌کنندگی بالقوه‌ای را داشت. تجویز خوراکی C-فیکوسیانین، باعث کاهش فعالیت آستروگلیالومیکروگلیال ناشی از کاینیک‌اسید می‌شود. C-فیکوسیانین می‌تواند در درمان آسیب‌های عصبی ناشی از استرس اکسیداتیو در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر استفاده شود (Imchen and Singh, 2022). در واقع فیکوسیانین می تواند حجم آنفارکتوس مغز را به‌میزان قابل‌توجهی کاهش دهد.

علاوه‌براین، C-فیکوسیانین اثر محافظتی در برابر مرگ سلول عصبی هیپوکامپ نشان داد و از پر اکسیداسیون لیپیدی و افزایش توانایی کاهش آهن پلاسما در سرم و هموژن‌های مغز را جلوگیری می‌نماید. این یافته‌ها نشان می‌دهد که C-فیکوسیانین ممکن است عامل دارویی بالقوه پیشگیرانه و بهبوددهنده بیماری حاد برای درمان سکته باشد (Grover *et al*., 2021).

ترت‌بوتیل‌هیدروپراکسید در سلول‌های عصبی SH-SY5Y، موجب کاهش چشمگیری در تعداد سلولهای سرطانی شد، علاوه‌برآن در هنگام استفاده ترکیبی با فیکوسیانینC، کاهش تعداد سلولهای سرطانی با تفاوت معناداری افزایش یافت. C-فیکوسیانین اثر بازدارندگی قوی در برابر واکنش فنتون تولیدشده به‌صورت الکتروشیمیایی از خود نشان داد. C-فیکوسیانین یک عامل محافظت‌کننده عصبی مهم در برابر سکته مغزی ایسکمیک است که منجر به کاهش آسیب اکسیداتیو نورونی و محافظت از اختلال میتوکندری می‌شود. به نظر می‌رسد که اثر محافظت‌کنندگی از سیستم عصبی فیکوسیانین با ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی آن مربوط می‌شود (Patel *et al*., 2022).

به‌هرحال ویژگی‌های ضدالتهابی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی می‌تواند در ویژگی‌های محافظت‌کنندگی از سیستم عصبی نقش داشته باشد. مصرف خوراکی C-فیکواریترین اثرات مطلوبی را بر بیومارکرهای سلولی کبد و کلیه از خود نشان می‌دهد. نتایج نشان داده است که C-فیکواریترین خوراکی می‌تواند در دستگاه گوارش توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک به پروتئین‌هایی با وزن مولکولی کم و بیلی‌روبین تجزیه شود و درنتیجه اثرات دارویی را میانجی‌گری کند (Kannaujiya *et al*., 2021).

- اثرات تعدیل‌کننده ایمنی

توانایی تنظیم ایمنی کلیدی برای بدن در برابر بیماری‌های مختلف است. اثرات PBPs در برابر بیماری‌ها را می‌توان به ویژگی‌های تعدیل‌کننده ایمنی آن‌ها نسبت داد. یک مطالعه اولیه نشان داد که نرخ بقای موش‌های دارای تومور که در رژیم غذایی‌شان فیکوسیانین به‌عنوان مکمل غذایی استفاده‌شده بود، به‌طور چشمگیری بیشتر از گروهی بود که تحت درمان قرار نگرفته بودند (Grover *et al*., 2021).

که این امر همراه با تغییراتی در فعالیت لنفوسیت در هر گروه است که نشان‌دهنده این است که فیکوسیانین، اثرات محرکی و تقویت‌کنندگی خاصی بر روی سیستم ایمنی دارد. محققان پیشنهاد کردند که فیکوسیانین فعالیت دفاع بیولوژیکی را در برابر بیماری‌های عفونی را از طریق حفظ عملکرد سیستم ایمنی مخاطی افزایش می‌دهد و با سرکوب آنتی‌ژن اختصاصی آنتی‌بادی IgE، التهاب آلرژیک را کاهش می‌دهد (Ashaolu *et al*., 2021).

فعالیت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی PBPs ممکن است مرتبط با خواص آنتی‌اکسیدانی آن‌ها باشد. محققان دریافتند که فیکوسیانین می‌تواند سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی لنفوسیتی افراد در معرض شغل را تحریک نماید. محققان دیگر نشان دادندکه PBPs ممکن است با تنظیم ایمنی بدن و

افـزایش توانـایی آن درتـرمیم آسـیب سـلولی، از سـلول‌ها در برابـر آسـیب‌های اکسـیداتیو محافظـت نمایـد. براین‌حـال، مطالعـات متعـددی در سـال‌های اخیر نشان دادند که مکانیسم ایمنی PBPs به فعالیـت ضدالتهابی آن‌ها در سـطح سـلول و حتـی در سـطح ژنتیکی مرتبط است (Chen *et al*., 2022).

- فتودینامیک‌درمانی

فتودینامیک‌درمانی، گزینه‌ای برای درمـان انـواع مختلف سرطان، مانند تومـور پوسـت (Asadollahi and Nowruzi, 2023)، تومورهای ریه، تومور دهان و تومورهای معده است. فتودینامیک درمانی با ایجاد آسـیب ناشـی از گونـه‌های فعـال اکسـیژن، موجـب آسیب عروق، و فعال‌سازی سیستم دفاع ایمنـی و در نهایت آسیب و مـرگ سـلول سـرطانی می‌شـود. در مقایسه با روش شـیمی‌درمانی متـداول، فتودینامیـک درمانی به‌طور انتخابی سلول‌های تومور را می‌کشد و به سلول‌های سـالم آسـیبی نمی‌رسـاند. فتودینامیـک درمانی به‌طور مستقیم در مرگ سلولی دخالـت دارد. مکانیسم‌های مهم شامل دو واکنش است (Qiang *et al*., 2021).

در نـوع اول بـه‌طور مسـتقیم ROS را تولیـد می‌کنند که سپس به O_2^- و OH^- یا H_2O_2 برای کشتن سلول‌های سـرطانی تغییـر شـکل می‌دهنـد. در نـوع دوم، با مولکول‌هـای اکسـیژن سـه‌گانه ($^3O_2$) بـرای تولید اکسیژن تک ($^1O_2$)، واکـنش می‌دهـد و سـپس سوبسترا را اکسیژن‌زدایی می‌کند (Dagnino-Leone *et al*., 2022).

اثر فتودینامیکی C-فیکوسیانین آزمایشگاهی در برابر سلول‌های سـرطانی پسـتان بـا تولیـد ROS در ارتباط است. در حضور نور،C-فیکوسیانین هیچ‌گونه سمیتی قابل‌مشاهده‌ای از خود نشان نداد. تحت نـور ۶۲۵ nm، ROS بـه وجـود آمـده از طریـق C-فیکوسیانین، سـلول‌های سـرطان سـینه MDA-MB-231 درروش وابسـته بـه دوز از بـین برد(Vinothkanna and Sekar, 2020).

- سایر فعالیت‌های بیولوژیکی

سایر فعالیت‌ها شامل فعالیت‌های ضدویروسـی، تعـدیل فلـور روده و تحریـک بهبودیـافتن زخـم گزارش‌شـده‌اند. آلوفیکوسـیانین از تکثیـر انترووویروس۷۱ و ویـروس آنفلـوانزا کـه در شـرایط آزمایشگاهی کشت داده شده بود، جلـوگیری نمـود. محققان نشان دادند که آلوفیکوسیانین استخراج‌شـده از *A. platensis* فعالیـت ضـد انترووویـروس ۷۱ را نشـان می‌دهـد و اشـاره کردنـد کـه مکانیسـم ضدویروسی آن با مهار تکثیر ویـروس و کـاهش در مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (apoptosis) از طریـق کاهش سنتز RNA ویروسی مرتبط اسـت (Ferraro *et al*., 2020).

بـا اسـتفاده از توالی‌یـابی 16S rDNA محققـان پاسخ میکروبیوتای روده را در موش‌های حامل H22 با افزودن مکمل فیکواریترین آزمایش نمودند. نتـایج نشان دادند که فیکـواریترین می‌توانـد میکروبیوتـای روده موش‌های حامل H22 از طریق افـزایش تعـداد باکتری‌های مفید و از طریق کاهش باکتری‌های مضر در میان باکتری‌های روده، اصلاح نماید. این یافتـه‌ها شـواهدی را بـرای مکانیسـم تـأثیر پروتئین‌هـای زیسـت‌فعال در تغذیـه روده و مقاومـت در برابـر بیماری در حیوانات تأثیر می‌گذارد. علاوه بر آن، C-

فیکوسیانین می‌تواند ترمیم زخم را از طریق مکانیسم وابسته به فعال‌کننده پلاسمینوژن‌اوروکیناز، تحریک و برانگیخته کند، اگرچه مکانیسم مولکولی دقیق هنوز روشن نشده است (Mandal *et al.*, 2020).

بحث و نتیجه‌گیری

PBPs نماینده خانواده بزرگی از بیلی‌پروتئین‌ها و دریافت‌کننده نور، می‌باشند که در سیانوباکتری‌ها، کریپتوموناداها و جلبک‌های قرمز یافت می‌شوند. آن‌ها به‌عنوان رنگ‌های غذایی، موادمغذی، پروب‌های فلورسنت در تجزیه‌وتحلیل ایمونوفلورسانس، برای سال‌های زیادی، مورداستفاده قرارگرفته‌اند. تحقیقات مختلف، پتانسیل دارویی این پروتئین‌های باارزش را ثابت می‌کند. علاوه بر آن PBPs در تحقیقات دارویی به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی شناخته‌شده‌اند. بااین‌حال، کاربردهای آن‌ها به دلیل از دست دادن عملکرد آنتی‌اکسیدانی در طول ذخیره‌سازی طولانی‌مدت محدود است. به‌عنوان‌مثال، فیکوسیانین ها به‌طور خاص به‌عنوان یک عامل ضدسرطان در برابر انواع مختلف سلول‌های سرطانی کاربرد وسیعی دارد.

علاوه‌برآن، PBPs مزیت‌های قابل‌توجهی را نسبت به سایر برچسب‌های فلورسنت دارند. ازجمله این مزیت‌ها می‌توان به‌اندازه کوچک آن‌ها یعنی ۱۸ کیلو دالتون برای یک زیر واحد آلفای فیکوسیانین در مقابل ۲۷ کیلو دالتون پروتئین فلورسنت سبز اشاره کرد. تاکنون بیشتر مطالعات روی C-فیکوسیانین به‌دست‌آمده از *اسپیرولینا* انجام‌شده است. انواع دیگری از PBPs (آلوفیکوسیانین و فیکواریترین) و PBPs مشتق‌شده از گونه‌های جلبکی دیگر مانند سیانوباکتری‌های *آنابنامارینا* (*Anabaena marina*)، *آفانیزومنون‌فلوس‌آکوا* (*Aphanizomenon flos-aquae*)، *اوسیلاتوریاتنیوس* (*Oscillatoria tenuis*) و جلبک‌های قرمز *نئوپیروپیایزوئنسیس* (*Neopyropia yezoensis*) و *پورفیریدیوم‌پورپورئوم* (*Porphyridium purpureum*) هستند. این پروتئین‌ها ازلحاظ ساختاری متفاوت ازC - فیکوسیانین می‌باشند و ممکن است حاوی ویژگی‌های بیولوژیکی جدیدی باشند. بااین‌حال، هنوز تحقیقی برای تولید PBPs ازاین‌گونه‌ها در مقیاس بزرگ انجام‌نشده است.

منابع

- Adir, N., Bar-Zvi, S. and Harris, D. (2020). The amazing phycobilisome. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 1861(4): 148047.
- Anvar, S.A.A. and Nowruzi, B. (2021). A review of phycobiliproteins of cyanobacteria: structure, function and industrial applications in food and pharmaceutical industries. Research and Innovation in Food Science and Technology, 10(2): 181-198.

- Anvar, S.A.A., Nowruzi, B. and Afshari, G. (2022). A Review of the Application of Nanoparticles Biosynthesized by Microalgae and Cyanobacteria in Medical and Veterinary Sciences. Iranian Journal of Veterinary Medicine, 17(1): 1-18.
- Asadollahi, A. and Nowruzi, B. (2023). A review of different methods of skin care using cyanobacteria. Journal of Dermatology and Cosmetic, 13(4): 285-299.
- Ashaolu, T.J., Samborska, K., Lee, C.C., Tomas, M., Capanoglu, E., Tarhan, Ö. *et al*., (2021). Phycocyanin, a super functional ingredient from algae; properties, purification characterization, and applications. International Journal of Biological Macromolecules, 193: 2320-2331.
- Basheva, D., Moten, D., Stoyanov, P., Belkinova, D., Mladenov, R. and Teneva, I. (2018). Content of phycoerythrin, phycocyanin, alophycocyanin and phycoerythrocyanin in some cyanobacterial strains: Applications. Engineering in Life Sciences, 18(11): 861-866.
- Chen, H., Qi, H. and Xiong, P. (2022). Phycobiliproteins—a Family of Algae-Derived Biliproteins: Productions, Characterization and Pharmaceutical Potentials. Marine Drugs, 20(7): 450.
- Dagnino-Leone, J., Figueroa, C.P., Castañeda, M.L., Youlton, A.D., Vallejos-Almirall, A., Agurto-Muñoz, A. et al., (2022). Phycobiliproteins: Structural aspects, functional characteristics, and biotechnological perspectives. Computational and Structural Biotechnology Journal, 20: 1506-1527
- De Morais, M.G., da Fontoura Prates, D., Moreira, J.B., Duarte, J.H. and Costa, J.A.V. (2018). Phycocyanin from microalgae: properties, extraction and purification, with some recent applications. Industrial Biotechnology, 14(1): 30-37.
- Eriksen, N.T. (2008). Production of phycocyanin—a pigment with applications in biology, biotechnology, foods and medicine. Applied microbiology and biotechnology, 80: 1-14.
- Ferraro, G., Imbimbo, P., Marseglia, A., Illiano, A., Fontanarosa, C., Amoresano, A. et al., (2020). A thermophilic C-phycocyanin with unprecedented biophysical and biochemical properties. International journal of biological macromolecules, 150: 38-51.
- Fratelli, C., Burck, M., Amarante, M.C.A. and Braga, A.R.C. (2021). Antioxidant potential of natures "something blue": something new in the marriage of biological activity and extraction methods applied to C-phycocyanin. Trends in Food Science & Technology, 107: 309-323.
- Freitas, M.V., Pacheco, D., Cotas, J., Mouga, T., Afonso, C. and Pereira, L. (2022). Red seaweed pigments from a biotechnological perspective. Phycology, 2(1): 1-29.
- Galetović, A., Seura, F., Gallardo, V., Graves, R., Cortés, J., Valdivia, C. *et al*., (2020). Use of phycobiliproteins from atacama cyanobacteria as food colorants in a dairy beverage prototype. Foods, 9(2): 244.
- García, A.B., Longo, E. and Bermejo, R. (2021). The application of a phycocyanin extract obtained from Arthrospira platensis as a blue natural colorant in beverages. Journal of Applied Phycology, 33(5): 3059-3070.
- Grover, P., Bhatnagar, A., Kumari, N., Bhatt, A.N., Nishad, D.K. and Purkayastha, J. (2021). C-Phycocyanin-a novel protein from Spirulina platensis-In vivo toxicity, antioxidant and immunomodulatory studies. Saudi journal of biological sciences, 28(3): 1853-1859.
- Hsieh-Lo, M., Castillo, G., Ochoa-Becerra, M.A. and Mojica, L. (2019). Phycocyanin and phycoerythrin: Strategies to improve production yield and chemical stability. Algal Research, 42: 101600.
- Imchen, T. and Singh, K.S. (2022). Marine algae colorants: Antioxidant, anti-diabetic properties and applications in food industry. Algal Research, 69: 102898.
- Jafari Porzani, S., Konur, O. and Nowruzi, B. (2022). Cyanobacterial natural products as sources for antiviral drug discovery against COVID-19. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 40(16): 7629-7644.

- Kannaujiya, V.K., Kumar, D., Pathak, J. and Sinha, R.P. (2019). Phycobiliproteins and their commercial significance, In: Mishra, A.K., Tiwari, D.N. and Rai, A.N. (Editors), Cyanobacteria, Academic Press, pp. 207-216.
- Khandual, S., Sanchez, E.O.L., Andrews, H.E. and de la Rosa, J.D.P. (2021). Phycocyanin content and nutritional profile of Arthrospira platensis from Mexico: efficient extraction process and stability evaluation of phycocyanin. BMC chemistry, 15(1): 1-13.
- Khazi, M.I., Demirel, Z. and Dalay, M.C. (2018). Evaluation of growth and phycobiliprotein composition of cyanobacteria isolates cultivated in different nitrogen sources. Journal of applied phycology, 30: 1513-1523.
- Kissoudi, M., Sarakatsianos, I. and Samanidou, V. (2018). Isolation and purification of food-grade C-phycocyanin from Arthrospira platensis and its determination in confectionery by HPLC with diode array detection. Journal of separation science, 41(4): 975-981.
- Kuddus, M., Singh, P., Thomas, G. and Al-Hazimi, A. (2013). Recent developments in production and biotechnological applications of C-phycocyanin. BioMed research international, 2013.
- Li, W., Su, H.N., Pu, Y., Chen, J., Liu, L.N., Liu, Q. et al., (2019). Phycobiliproteins: Molecular structure, production, applications, and prospects. Biotechnology Advances, 37(2): 340-353.
- Liang, Y., Kaczmarek, M.B., Kasprzak, A.K., Tang, J., Shah, M.M.R., Jin, P. et al., (2018). Thermosynechococcaceae as a source of thermostable C-phycocyanins: Properties and molecular insights. Algal research, 35: 223-235.
- Ma, J., Hu, J., Sha, X., Meng, D. and Yang, R. (2022). Phycobiliproteins, the pigment-protein complex form of natural food colorants and bioactive ingredients. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 1-19.
- Mandal, M.K., Chanu, N.K. and Chaurasia, N. (2020). Cyanobacterial pigments and their fluorescence characteristics: Applications in research and industry, In: Singh, P.K., Kumar, A., Singh, V.K and Shrivistava, A. (Editors), Advances in Cyanobacterial Biology, 1st Edition, Academic Press, pp. 55-72.
- Mysliwa-Kurdziel, B. and Solymosi, K. (2017). Phycobilins and phycobiliproteins used in food industry and medicine. Mini reviews in medicinal chemistry, 17(13): 1173-1193.
- Nowruzi, B. (2022). Cyanobacteria Natural Products as Sources for Future Directions in Antibiotic Drug Discovery.
- Nowruzi, B., Konur, O. and Anvar, S.A.A. (2022). The stability of the phycobiliproteins in the adverse environmental conditions relevant to the food storage. Food and Bioprocess Technology, 15(12): 2646-2663.
- Pagels, F., Guedes, A.C., Amaro, H.M., Kijjoa, A. and Vasconcelos, V. (2019). Phycobiliproteins from cyanobacteria: Chemistry and biotechnological applications. Biotechnology Advances, 37(3): 422-443.
- Patel, S.N., Sonani, R.R., Roy, D., Singh, N.K., Subudhi, S., Pabbi, S. *et al*., (2022). Exploring the structural aspects and therapeutic perspectives of cyanobacterial phycobiliproteins. 3 Biotech, 12(9): 224.
- Prabakaran, G., Sampathkumar, P., Kavisri, M. and Moovendhan, M. (2020). Extraction and characterization of phycocyanin from Spirulina platensis and evaluation of its anticancer, antidiabetic and antiinflammatory effect. International Journal of Biological Macromolecules, 153: 256-263.
- Puzorjov, A., Dunn, K.E. and McCormick, A.J. (2021). Production of thermostable phycocyanin in a mesophilic cyanobacterium. Metabolic engineering communications, 13: e00175.
- Puzorjov, A. and McCormick, A.J. (2020). Phycobiliproteins from extreme environments and their potential applications. Journal of Experimental Botany, 71(13): 3827-3842.
- Qiang, X., Wang, L., Niu, J., Gong, X. and Wang, G. (2021). Phycobiliprotein as fluorescent probe and photosensitizer: A systematic review. International Journal of Biological Macromolecules, 193: 1910-1917.

- Renugadevi, K., Nachiyar, C.V., Sowmiya, P. and Sunkar, S. (2018). Antioxidant activity of phycocyanin pigment extracted from marine filamentous cyanobacteria Geitlerinema sp TRV57. Biocatalysis and agricultural biotechnology, 16: 237-242.
- Romay, C.H., Gonzalez, R., Ledon, N., Remirez, D. and Rimbau, V. (2003). C-phycocyanin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects. Current protein and peptide science, 4(3): 207-216.
- Safaei, M., Maleki, H., Soleimanpour, H., Norouzy, A., Zahiri, H.S., Vali, H. *et al*., (2019). Development of a novel method for the purification of C-phycocyanin pigment from a local cyanobacterial strain Limnothrix sp. NS01 and evaluation of its anticancer properties. Scientific reports, 9(1): 9474.
- Saini, D.K., Pabbi, S. and Shukla, P. (2018). Cyanobacterial pigments: Perspectives and biotechnological approaches. Food and chemical toxicology, 120: 616-624.
- Sauer, P.V., Dominguez-Martin, M.A., Kirst, H., Sutter, M., Bina, D., Greber, B.J. *et al*., (2021). Structures of the cyanobacterial phycobilisome. BioRxiv, 2021-11.
- Sekar, S. and Chandramohan, M. (2008). Phycobiliproteins as a commodity: trends in applied research, patents and commercialization. Journal of Applied Phycology, 20: 113-136.
- Shafaei Bejestani, M., Anvar, A.A., Nowruzi, B. and Golestan, L. (2023). Production of cheese and ice cream enriched with biomass and supernatant of Spirulina platensis with emphasis on organoleptic and nutritional properties. Iranian Journal of Veterinary Medicine, DOI: 10.22059/IJVM.2023.355737.1005364
- Sharma, R., Nath, P.C., Vanitha, K., Tiwari, O.N., Bandyopadhyay, T.K. and Bhunia, B. (2021). Effects of different monosaccharides on thermal stability of phycobiliproteins from Oscillatoria sp. (BTA-170): Analysis of kinetics, thermodynamics, colour and antioxidant properties. Food Bioscience, 44: 101354.
- Vinothkanna, A. and Sekar, S. (2020). Diagnostic Applications of Phycobiliproteins. Pigments from Microalgae Handbook, 585-610.
- Yuan, B., Zhuxin, L., Honghong, S., Dashnyam, B., Xiao, X., McClements, D.J., *et al*., (2022). A review of recent strategies to improve the physical stability of phycocyanin. Current Research in Food Science, 5: 2329-2337.
- Zuorro, A., Leal-Jerez, A.G., Morales-Rivas, L.K., Mogollón-Londoño, S.O., Sanchez-Galvis, E.M., García-Martínez, J.B. et al., (2021). Enhancement of Phycobiliprotein Accumulation in Thermotolerant Oscillatoria sp. through Media Optimization. ACS omega, 6(16): 10527-10536.