

# 藻蓝蛋白抗肿瘤作用及其机制研究进展

刘攀<sup>1</sup>, 张玉典<sup>1</sup>, 左睿丰<sup>1</sup>, 梅珈彬<sup>1</sup>, 毕雅坤<sup>2</sup>, 陈峥宏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>贵州医科大学临床医学院; <sup>2</sup>贵州医科大学基础医学院, 贵阳 550000

**摘要:**藻蓝蛋白对肿瘤细胞的凋亡、侵袭、细胞周期等方面具有调控作用, 可以抑制一些肿瘤细胞的活性, 促进肿瘤细胞的凋亡。关于藻蓝蛋白抗肿瘤作用的机制尚处于探索阶段。本文就近年来藻蓝蛋白抗肿瘤作用及其机制的研究进行了综述。

**关键词:**藻蓝蛋白; 抗肿瘤; 肿瘤细胞; 细胞周期

中图分类号: R282.7

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)Suppl-0169-04

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.S.025

## Research progress on anti-tumor effect of phycocyanin and its mechanism

LIU Pan<sup>1</sup>, ZHANG Yu-dian<sup>1</sup>, ZUO Rui-feng<sup>1</sup>, MEI Jia-bing<sup>1</sup>, BI Ya-kun<sup>2</sup>, CHEN Zheng-hong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Guizhou Medical University;

<sup>2</sup>Department of Basic Medical College, Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China

**Abstract:** Phycocyanin can regulate the apoptosis, invasion and cell cycle of tumor cells. It can inhibit the activity of some tumor cells and promote the apoptosis of those cells. The mechanism of anti-tumor effect of phycocyanin is still under exploration. Here, we review the studies about anti-tumor effect and mechanism of phycocyanin in recent years.

**Key words:** phycocyanin; anti-tumor; tumor cell; cell cycle

2018年全球癌症统计数据显示, 癌症是人类死亡的主要原因之一, 多年来以手术为主的综合治疗并没有获得满意的生存率, 术后复发及远处转移是术后患者死亡的主要原因。针对晚期及复发患者, 化疗是其主要治疗手段<sup>[1]</sup>。目前, 临床常用的化疗药物的效果不尽人意, 许多化疗药物在杀伤肿瘤细胞时也同时损伤机体的正常免疫细胞。越来越多临床报道显示, 包括5-氟尿嘧啶在内的常用化疗药物存在不同程度的耐药问题, 导致患者化疗疗效不佳<sup>[2]</sup>。所以在天然药物中寻找有效的肿瘤辅助治疗药物, 以期其加强现有化疗药物的抗癌作用、减少毒副作用十分必要。

近年来, 许多海洋产品已被证实在抗癌方面具有很高的价值, 并且对人体几乎无毒副作用。藻蓝蛋白又名藻蓝素, 是从螺旋藻中分离纯化的天然海产品<sup>[3]</sup>, 已有报道藻蓝蛋白能够抑制人乳腺癌、肝

癌、结肠癌细胞增殖, 抑制宫颈癌细胞上皮-间充质转化等作用<sup>[4-9]</sup>, 还具有抗氧化、抗炎、抗衰老等多种生理活性功能<sup>[10,11]</sup>。越来越多的研究表明藻蓝蛋白对多种肿瘤细胞具有抑制作用, 因此藻蓝蛋白在抗癌药物或抗癌药物的辅助药物方面可能有良好的应用前景。本文基于近几年的研究成果, 对藻蓝蛋白在肿瘤细胞的凋亡和增殖方面的影响相关的研究进行综述, 探讨藻蓝蛋白的在抗肿瘤治疗中的应用前景。

### 1 藻蓝蛋白的来源和结构特点

藻胆体(phycobilisome, PBS)是一种重要的光收集复合体(light harvesting complex, LHC), 存在于微藻细胞内, 在捕捉光和传递能量中发挥关键作用<sup>[12]</sup>。藻胆体由多种藻胆蛋白(phycobiliproteins, PBP)按照一定的顺序通过连接蛋白非共价地组合在一起。藻蓝蛋白是一类具有水溶性和自发荧光特点的藻胆蛋白, 其主要类型是来自于蓝藻的C-藻蓝蛋白(C-phycocyanin), 来源于红藻的R-藻蓝蛋白(R-phycocyanin)和来源于聚球藻的R-藻蓝蛋白2(R-phycocyanin II)。构成藻蓝蛋白的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基

是藻蓝蛋白的基本单元, $\alpha$ 亚基分子量约为 12 000 ~ 20 000 Da, $\beta$ 亚基分子量约为 15 000 ~ 22 000 Da,其分子量根据它们的生物来源而不同。每个  $\alpha$  和  $\beta$  亚基自行组装成一个  $\alpha\beta$  单体,之后每三个  $\alpha\beta$  单体构成最小的稳定聚合体  $(\alpha\beta)_3$ ,而每两个  $(\alpha\beta)_3$  构成的六聚体形式  $(\alpha\beta)_6$  是藻蓝蛋白主要的存在形式<sup>[13,14]</sup>。

## 2 藻蓝蛋白的抗肿瘤作用机制

### 2.1 藻蓝蛋白介导癌细胞凋亡

近年来许多对藻蓝蛋白的体外研究实验表明,藻蓝蛋白在促进癌细胞凋亡方面有着显著的效果。Hao 等<sup>[7]</sup>在针对多种非小细胞肺癌细胞株(H1299、H460 和 LTP-A2 细胞)的研究中通过锚定蛋白 V 异硫氰酸荧光素/碘化丙(annexin V-FITC/7AAD)双染细胞凋亡检测的结果显示,藻蓝蛋白能够促使非小细胞肺癌细胞晚期凋亡和早期凋亡的数量增多,并呈现明显的时间和剂量依赖性;而在对非小细胞肺癌细胞的 NF- $\kappa$ B 信号通路的研究中发现,藻蓝蛋白可以明显抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的活性,并通过下调周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK2)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和 B 淋巴细胞瘤基因家族 Bcl-x1 蛋白水平和上调 bad 蛋白水平,从而抑制非小细胞肺癌细胞的迁移和增殖并激活细胞凋亡通路。以大鼠组织细胞肿瘤(AK-5)<sup>[8]</sup>和人乳腺癌细胞(MCF-7)等为研究对象的实验结果<sup>[9]</sup>表明,经藻蓝蛋白处理后的癌细胞可被激活 caspase-3、caspase-9 和其他 caspase 的表达来诱导细胞色素 C 的释放和降低 Bcl-2 的表达,从而促使 AK-5 和 MCF-7 的凋亡。此外在多种肿瘤细胞的研究中,发现环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和前列腺素(prostaglandins, PGs)的升高,这表明这些分子或许在癌细胞的存活中有着不可忽视的作用,而藻蓝蛋白可以抑制 COX-2 并使其产生的 PGs 水平降低,从而激活促凋亡信号通路,是藻蓝蛋白重要抗肿瘤机制<sup>[8]</sup>。上述研究藻蓝蛋白的抗肿瘤作用以及机制的结果表明,藻蓝蛋白能够影响细胞因子表达从而影响细胞凋亡,然而藻蓝蛋白的具体作用机制及靶标尚未被揭示,有必要进一步研究藻蓝蛋白在细胞因子表达过程中所作用的关键靶标,探明其作用机制。

### 2.2 藻蓝蛋白影响肿瘤细胞活性氧水平

众所周知,刺激肿瘤细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生是光动力学肿瘤疗法治疗

肿瘤的重要机制,过量的 ROS 会造成细胞膜内蛋白质等生物大分子的损伤,而到达一定阈值后细胞便会死亡<sup>[15]</sup>,同时,ROS 的产生可以中断细胞内部的代谢调节过程,并影响细胞增殖周期<sup>[16]</sup>。此外,经过 C-藻蓝蛋白处理的细胞在激光照射下会产生 ROS,从而可能攻击细胞内的膜器官,此外还造成了细胞核的破裂和染色体的凝缩从而诱导细胞的凋亡<sup>[17]</sup>。Ying 等<sup>[18]</sup>研究发现,不同浓度藻蓝蛋白处理喉癌 HEP-2 细胞后,能使细胞内 ROS 水平明显升高,呈现剂量依赖性,且与 Pan 等<sup>[19]</sup>在人卵巢腺癌细胞(SKOV-3)中的研究结果一致,藻蓝蛋白可以逆转 ROS 抑制剂 *N*-乙酰基半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)的作用效果。在大鼠组织细胞肿瘤 AK-5 细胞中,经藻蓝蛋白处理后细胞内 ROS 水平也显著提高<sup>[8]</sup>。

### 2.3 藻蓝蛋白调节细胞周期相关因子

肿瘤细胞可以使细胞周期、细胞增殖或细胞凋亡不同程度失衡,异常的细胞周期分布会导致肿瘤发生,这与细胞周期相关蛋白紧密相关,许多细胞周期相关蛋白已成为一组肿瘤的潜在治疗靶标<sup>[20-23]</sup>。多项研究表明,藻蓝蛋白在许多肿瘤的细胞周期调控中起着关键作用。Thangam 等<sup>[11]</sup>在结肠癌 HT-29 和肺腺癌 A549 细胞中进行了细胞周期研究,发现 C-藻蓝蛋白在两个细胞系的 G0/G1 期阻滞了细胞周期:C-藻蓝蛋白可能控制细胞进入 S 期并阻止 DNA 复制的 G1 检查点发挥功能<sup>[24]</sup>。另外,有关于胰腺癌细胞(PANC-1)的研究表明,藻蓝蛋白在 PANC-1 细胞中引起了 G2/M 细胞群的明显增加,并以剂量依赖的方式显著降低了 G0/G1 期群细胞数量<sup>[25]</sup>,说明藻蓝蛋白可以在 G2/M 期阻止胰腺癌细胞。另外,C-藻蓝蛋白下调了细胞中细胞周期相关蛋白 cyclin D1 和 CDK4 的表达<sup>[26]</sup>,表明 C-藻蓝蛋白介导的细胞周期分布变化可能与细胞周期相关蛋白的水平密切相关。Zhang 等<sup>[27]</sup>发现 C-藻蓝蛋白可显著抑制食管鳞癌的体内和体外生长,将细胞周期阻滞在 G0/G1 期诱导细胞凋亡并降低 ESCC 细胞的侵袭能力。其中最明显的是细胞周期的调控,这与细胞周期蛋白 D1、CDK4、Bax、Bcl-2、PARP、caspase-3、MMP-2 和 MMP-9 的表达密切相关。以上实验结果都提示了 C-藻蓝蛋白介导的细胞增殖抑制可能与细胞周期分布的变化密切相关,C-藻蓝蛋白可能是用于肿瘤治疗的新型靶向药物。

### 3 结论与展望

综上所述,已有研究证实藻蓝蛋白对人乳腺癌、肝癌、结肠癌细胞和宫颈癌等肿瘤细胞表现出抑制作用<sup>[49]</sup>,但在胃癌等肿瘤上的研究仍然是空白,因此基于藻蓝蛋白在上述恶性肿瘤中表现出的抑制结果,我们猜想藻蓝蛋白在治疗其他肿瘤上也有不俗的作用。目前虽然有恶性肿瘤化疗药物方案,但存在药物毒副作用大,且耐药率增加的趋势,因此研究藻蓝蛋白对恶性肿瘤的抑制作用及其可能机制,在天然海洋资源中寻找有效的恶性肿瘤辅助治疗药物,以期加强现有癌症化疗药物的抗癌作用、减少毒副作用具有重要意义。

#### 参考文献

- Freddie B, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca-cancer J Clin*, 2018, 68:394-424.
- Wang Q, et al. TAB1 promotes resistance to 5-FU in gastric cancer cells[J]. *J Shanxi Med Univ* (山西医科大学学报), 2020, 51(1):7-13.
- Madamwar D, et al. Apoptotic potential of C-phycoerythrin from *Phormidium* sp. A27DM and *Halomicronema* sp. A32DM on human lung carcinoma cells[J]. *EXCLI J*, 2015, 14:527-539.
- Safaei M, et al. Development of a novel method for the purification of C-phycoerythrin pigment from a local cyanobacterial strain *Limnospira* sp. NS01 and evaluation of its anticancer properties[J]. *Sci Rep*, 2019, 9:9474-9490.
- Saini MK, et al. Chemoprevention of DMH-induced rat colon carcinoma initiation by combination administration of piroxicam and C-phycoerythrin[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 361(1-2):217-228.
- Yang YP, et al. Carboxymethyl chitosan nanoparticles coupled with CD59-specific ligand peptide for targeted delivery of C-phycoerythrin to HeLa cells[J]. *Tumor Biol*, 2017, 39(3):1010428317692267.
- Hao S, et al. The in vitro anti-tumor activity of phycoerythrin against non-small cell lung cancer cells[J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(6):178-192.
- Pardhasaradhi BV, et al. Phycoerythrin-mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves down-regulation of Bcl-2 and generation of ROS[J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2:1165-1170.
- Li B, et al. Apoptotic mechanism of MCF-7 breast cells *in vivo* and *in vitro* induced by photodynamic therapy with C-phycoerythrin[J]. *Acta Bioch Bioph Sin* (生物化学与生物物理学报:英文版), 2010, 42(1):80-89.
- Liu HH, et al. Application status of C-phycoerythrin in anti-tumor[J]. *Canc Res Prev Treat* (肿瘤防治研究), 2018, 45:420-424.
- Thangam R, et al. C-Phycoerythrin from *Oscillatoria tenuis* exhibited an antioxidant and *in vitro* antiproliferative activity through induction of apoptosis and G0/G1 cell cycle arrest[J]. *Food Chem*, 2013, 140(1-2):262-272.
- Maccoll R. Cyanobacterial phycobilisomes[J]. *J Struct Biol*, 1998, 124(2-3):311-334.
- Eisenberg I, et al. Concentration-based self-assembly of phycoerythrin[J]. *Photosynth Res*, 2017, 134(1):39-49.
- Ming HL, et al. Phycoerythrin and phycoerythrin: Strategies to improve production yield and chemical stability[J]. *Algal Res*, 2019, 42:101600.
- Bai Y, et al. Expression of LKB1 in breast cancer cell with photodynamic treatment of phycoerythrin subunit liposome[J]. *Acta Laser Biol Sin* (激光生物学报), 2010, 19:736-741.
- Sena L. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(2):158-167.
- Bharathiraja S, et al. In vitro photodynamic effect of phycoerythrin against breast cancer cells[J]. *Molecules*, 2016, 21(11):1470.
- Ying J, et al. Effects of phycoerythrin on apoptosis of human laryngeal cancer HEP-2 cells[J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2015, 31:1189-1196.
- Pan RW, et al. Spirulina phycoerythrin induces differential protein expression and apoptosis in SKOV-3 cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 81:951-959.
- Ingham M, et al. Cell-cycle therapeutics come of age[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35:2949-2959.
- Zhou Q. Targeting cyclin-dependent kinases in ovarian cancer[J]. *Cancer Invest*, 2017, 35:367-376.
- Qie S, et al. Cyclin D1, cancer progression, and opportunities in cancer treatment[J]. *J Mol Med*, 2016, 94:1313-1326.
- Kanska J, et al. Cyclin E as a potential therapeutic target in high grade serous ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(1):152-158.
- Vermeulen K, et al. Cell cycle and apoptosis[J]. *Cell Proliferat*, 2003, 36(3):165-175.
- Liao G, et al. Phycoerythrin inhibits tumorigenic potential of pancreatic cancer cells; role of apoptosis and autophagy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:34564.
- Li B, et al. Study of the synergistic effects of all-transretinoic acid and C-phycoerythrin on the growth and apoptosis of A549 cells[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2016, 25(2):97-101.