

A review of the use of cyanobacterial metabolites in the treatment of viral and cancer diseases

Bahareh Nowruzi¹, Fatemeh Bagheri²

¹ Associate Professor, Department of Biotechnology, Faculty of Converging Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran

² Department of Microbiology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Many medical and non-medical research laboratories around the world are constantly trying to produce an effective vaccine or antiviral medicine. Current medical knowledge of the world has made significant progress in line with the corona virus and cancer treatment. Meanwhile, many natural compounds found in cyanobacteria have attracted the attention of many physicians due to their durability and high reliability. Cyanobacteria are rich in bioactive compounds that exhibit diverse biological activities including anti-proliferative, cytotoxic and anti-neoplastic properties. Many of these compounds are currently being studied in clinical trials. In this review article, newly discovered bioactive compounds from different cyanobacteria species that have strong antiviral activity against respiratory infections and also compounds such as apratoxin, simplostatin 1, bartolosides, chylobolid, bisbromoamides, carmaphysins and anamides that have anticancer activity on numerous cancer cell lines are introduced. The studies show that currently, there are no clear guidelines on the approval of bioactive compounds derived from cyanobacteria for the treatment of diseases. Although the use of these compounds is not usually accompanied by side effects, more research should be focused on these compounds to increase their safety and effectiveness. In this review article, by studying the latest available articles, the effectiveness of natural compounds in cyanobacteria in the treatment of viral and cancer diseases is discussed.

Keywords: *Antiviral drugs, Corona virus, Cyanobacteria, Anticancer compounds.*

Cited as: Nowruzi B, Bagheri F. A review of the use of cyanobacterial metabolites in the treatment of viral and cancer diseases. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(1): 1-13.

Correspondence to: Bahareh Nowruzi

Tel: +98 9113710956

E-mail: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir

ORCID ID: 0000-0001-6656-777X

Received: 23 Jun 2024; **Accepted:** 14 Aug 2024

مروری بر کاربرد متابولیت‌های سیانوباکتری‌ها در درمان بیماری‌های ویروسی و سرطانی

بهاره نوروزی^۱، فاطمه باقری^۲

^۱ دانشیار گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۲ گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

بسیاری از آزمایشگاه‌های تحقیقاتی پزشکی و غیرپزشکی در سرتاسر دنیا، بی وقفه در تلاش هستند تا واکنشی موثر یا دارویی ضد ویروسی تولید کنند. دانش پزشکی حال حاضر دنیا در راستای ویروس کرونا و درمان سرطان پیشرفت‌های قابل توجهی داشتند. در این میان بسیاری از ترکیبات طبیعی موجود در سیانوباکتری‌ها، به دلیل ماندگاری و پایداری بالا، توجه بسیاری از پزشکان را به خود جلب کرده است. سیانوباکتری‌ها سرشار از ترکیبات زیست فعال هستند که فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی از جمله خواص ضدتکثیر، سیتوتوکسیک و ضد نئوپلاستیک را از خود نشان می‌دهند. بسیاری از این ترکیبات در حال حاضر در آزمایشات بالینی مورد مطالعه قرار می‌گیرند. در این مقاله مروری، ترکیبات زیست فعال تازه کشف‌شده از گونه‌های سیانوباکتری‌های مختلف که عملکرد ضد ویروسی قوی‌ای در برابر عفونت‌های قفسه سینه دارند و علاوه بر آن ترکیباتی از قبیل آپراتوکسین، سیمپلوستاتین ۱، بارتولوزیدها، کالوبولید، بیسبروموآمیدها، کارمافیسین‌ها و آنامیدها که دارای اثرات ضد سرطانی بر روی رده‌های سلولی سرطانی متعدد هستند بررسی می‌شوند. نتایج نشان می‌دهند که در حال حاضر، هیچ دستورالعمل روشنی در مورد تایید ترکیبات زیست فعال مشتق شده از سیانوباکتری‌ها برای درمان بیماری‌ها وجود ندارد. اگرچه مصرف این ترکیبات معمولاً همراه با عوارض جانبی نیست، اما تحقیقات بیشتری باید روی این ترکیبات برای افزایش ایمنی و اثربخشی این ترکیبات متمرکز شود. در این مقاله مروری با مطالعه آخرین مقالات موجود، کارایی ترکیبات طبیعی موجود در سیانوباکتری‌ها در درمان بیماری‌های ویروسی و سرطانی به چالش کشیده می‌شود.

واژگان کلیدی: داروهای ضد ویروسی، ویروس کرونا، سیانوباکتری‌ها، ترکیبات ضد سرطانی.

مقدمه

مبارزه با سرطان استفاده می‌شوند می‌توانند به سلول‌های سرطانی و سالم آسیب برسانند. ترکیبات طبیعی مشتق شده از منابع طبیعی، مانند موجودات دریایی، گیاهان و میکروارگانیسم‌ها، به کاندیدهای درمانی محبوبي برای درمان سرطان تبدیل شده‌اند، زیرا می‌توانند به طور موثر سلول‌های سرطانی را با اثرات مضر کمی بر روی سلول‌های سالم هدف قرار دهند (۲).

ویروس کرونا متعلق به خانواده کروناویریده (Coronaviridae) و زیر مجموعه کروناویرینه (Coronavirinae) است. این ویروس، بزرگ‌ترین خانواده ویروسی است که بر سیستم تنفسی و گوارشی انسان‌ها و حیوانات تاثیر می‌گذارد. در ابتدا

سرطان عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است که منجر به مرگ حدود ۱۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۰ شده است. علاوه بر این، ۱۹/۳ میلیون مورد جدید گزارش شده است. بیش از ۲۰۰ نوع سرطان وجود دارد که می‌تواند در سراسر بدن پخش شود و منجر به متاستاز و پیامدهای بالقوه کشنده شود (۱). بسیاری از داروهای شیمی‌درمانی که برای

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، دانشکده علوم و فناوری
های همگرا، گروه بیوتکنولوژی، دکتر بهاره نوروزی (email: bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir)

ORCID ID: 0000-0001-6656-777X

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۴/۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۵/۲۴

علاوه بر آن سیانوباکتری‌ها حاوی انواع ترکیبات فعال زیستی با وزن مولکولی کم تا بالا، مانند هاپالیندول A، اسیلاپتین A، مینوتیس آمید A، لینگیبیک اسید، کالیبولید B، آنابانوپتین E، لوبوسیکلامیدها، لینگیبایسیکلآمیدها A و B، همودولوستاتین، مالینگامیدها، گلیکوماکرولیدها، سوئینهلیدها، ماکرولاکتون‌ها و ویریدامیدها هستند (۶). تقریباً ۴۰ درصد از این ترکیبات را می‌توان به عنوان عوامل ضدسرطان و ضد میکروبی استفاده کرد و اکثر این ترکیبات در حال حاضر تحت بررسی‌های بالینی هستند (۷). ترکیبات زیست فعال مشتق شده از سیانوباکتری‌ها، فعالیت ضد سرطانی امیدوارکننده‌ای را علیه سلول‌های سرطانی نشان داده‌اند. این را می‌توان به مکانیسم‌های مختلفی مانند القای توقف چرخه سلولی در فاز G1، مهار پروتئازهای سرین مانند الاستاز و تریپسین، تکه تکه شدن DNA و استرس اکسیداتیو، اختلال در ریز رشته‌ها و حتی تغییر دینامیک غشای سلولی نسبت داد. در شکل ۲ مسیر بیوسنتز ترکیبات فعال زیستی سیانوباکتری‌ها نشان داده شده است (۸).

در این مقاله مروری، در این بررسی، سمیت سلولی بالقوه ترکیبات ضد ویروسی مشتق شده از سیانوباکتری‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

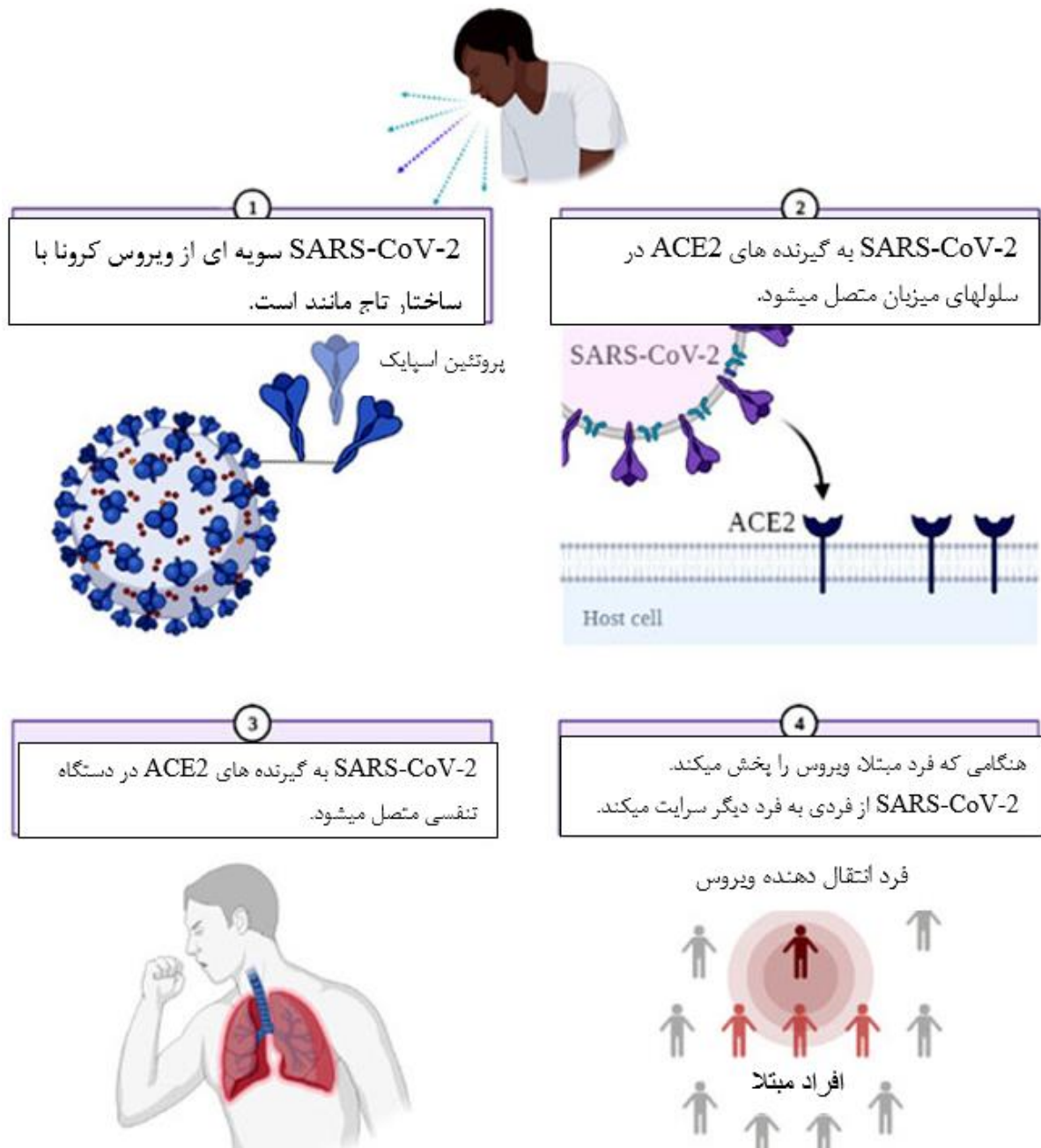
ترکیبات ضد سرطان سیانوباکتری‌ها

دپسی پپتیدهای حلقوی

آپراتوکسین‌ها: آپراتوکسین A یک ترکیب سیتوتوکسیک جدید است که از سیانوباکتری دریایی *Lyngbya majuscula* مشتق شده است. آپراتوکسین A سمیت سلولی قابل توجهی در برابر سلول‌های سرطانی KB (۵۲ نانومولار) و کولون LoVo (۳۶ نانومولار) نشان داد. آزمایش *In vivo* نشان داد که آپراتوکسین A باعث مهار متوسط تومور در روز ۹ شد. آپراتوکسین‌ها از طریق تنظیم گیرنده تیروزین کینازها و لیگاندهای آنها، از جمله اینترلوکین-۶ و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A (VEGF-A) فعالیت ضد سرطانی قوی از خود نشان می‌دهند. آپراتوکسین D یک سیکلودپسی پپتید استخراج شده از *Lyngbya sordida* و *L. majuscula* است. ساختار آن شبیه آپراتوکسین A است، اما حاوی یک زنجیره کربنی پلی کتیدی از اسید ۷،۳-دی هیدروکسی-۱۰،۸،۵،۲-پنتامیتیل اندکانوئیک است (۱۰). مشخص شده است که آپراتوکسین D دارای اثرات ضد سرطانی قوی علیه سلول‌های H-460، یک رده سلولی سرطان ریه انسان، با نیم حداکثر

به دلیل سرایت در میزبان‌های انسانی و پرندگان، این ویروس به عنوان ویروسی شایع بین حیوانات (epizoonotic) شناخته می‌شد. بر اساس یافته‌های تحقیقات پیشین، شش سویه از ویروس کرونا شناسایی شد. در بین این شش سویه، چهار سویه از ویروس کرونا، غشای مخاطی انسان‌ها را درگیر می‌کند و دو سویه دیگر منجر به سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV) و سندروم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) می‌شوند. در دو دهه اخیر، SARS-CoV و MERS-CoV بیش از ۲۵۱ میلیون نفر را در سرتاسر دنیا مبتلا کردند، و به ترتیب به نرخ مرگ و میری برابر با ۳۴/۴ درصد و ۹/۶ درصد رسیدند؛ به علاوه سرایت SARS-CoV باعث ذات‌الریه شدید می‌شود (۳).

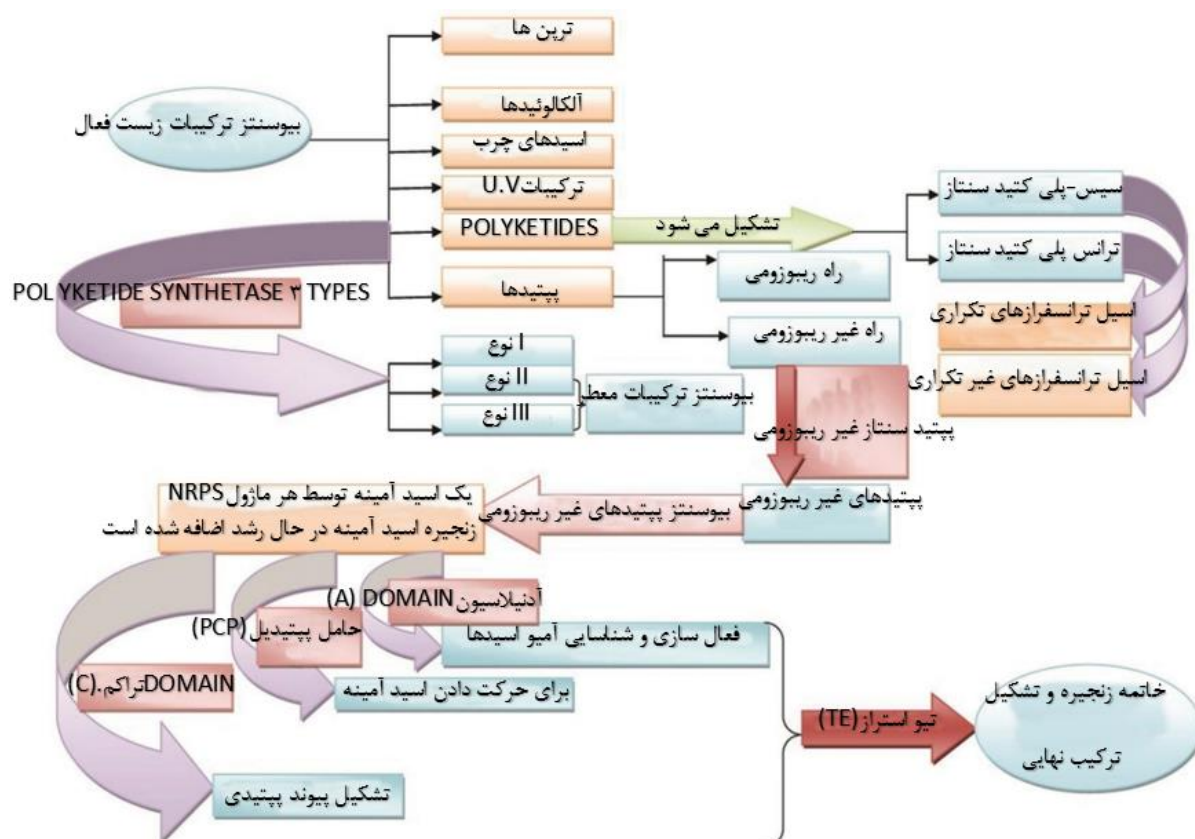
ویروس کرونای جدیدی (SARS-CoV-2) در سال ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) به عنوان بیماری همه‌گیر در سرتاسر دنیا در حال گسترش است. این بیماری در اثر ویروس کرونای جدید یا سویه گسترش یافته است. شیوع این ویروس، جمعیت جهان را با میزان مرگ و میر بالای خود مورد تهدید قرار داد. در ابتدا، افراد مبتلا از علائمی از جمله درد بدن، گلو درد، اسهال، التهاب ملتحمه، سر درد، از دادن احساس چشایی و بویایی، بثورات و تغییر رنگ پوست انگشتان دست یا پا رنج می‌بردند. در نهایت بیمارانی که در مراحل پایانی بودند، علائم تنگی نفس یا تنگی نفس و درد قفسه سینه را نشان دادند. در شکل ۱ علائم این ویروس نشان داده شده اند. از این رو، داروهای ضد ویروسی برای درمان افراد مبتلا فوراً نیاز است؛ چرا که این داروها نرخ مرگ و میر نژاد بشر را کاهش می‌دهند. در حال حاضر، سازمان بهداشت جهانی (WHO) گزارش داد که هیچ گونه واکسن یا داروی ضد ویروسی قابل توجهی برای کاهش و پیشگیری از ویروس جدید کووید-۱۹ به ویژه سویه دلتا وجود ندارد. به طور معمول افراد حتی پس از تزریق واکسن، به ویروس کرونای نوع دلتا مبتلا می‌شوند. بنابراین، تحقیقاتی به منظور شناسایی گزینه‌های ضد ویروسی نوین در حال آزمایش هستند که با توجه به توضیحات و یافته‌های مقاله‌های تحقیقاتی موجود، تایید می‌شوند (۴). درواقع فیتوکمیکال‌های سیانوباکتری‌ها، پتانسیل بالاتری در درمان بیماری‌های ویروسی دارند. تحقیقات پیشین به وضوح نشان داده‌اند که سیانوباکتری‌ها و متابولیت‌ها آن‌ها می‌توانند درمانی محتمل برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انسانی از جمله سرطان، دیابت، دستگاه عصبی مرکزی (CNS)، عفونتهای ویروسی و مواردی مانند آن باشند (۵).



شکل ۱. سرایت و علائم سویه SARS-CoV-2 که با سندرم حاد تنفسی شدید همراه است

ترتیب ۷۲، ۵۹ و ۲۱ نانومتر است. آپراتوکسین‌های F و G نیز از *L. bouillonii* مشتق شده‌اند. قسمت پلی کتید در آپراتوکسین‌های G و F مشابه آپراتوکسین A است. با این حال، آپراتوکسین‌های F و G دارای یک واحد N-متیل آلانین به جای یک واحد پرولین در آپراتوکسین‌های A تا E هستند. آپراتوکسین‌های G و F به ترتیب سمیت سلولی بالایی را برای سلول‌های H-460 با IC₅₀ ۱۴ و ۲ نانومولار نشان دادند. آپراتوکسین H و سولفوکسید آپراتوکسین A از *Moorea producens* به دست می‌آیند. هر دو آپراتوکسین H و

غلظت مهاري (IC₅₀) ۲/۶ نانومولار است. آپراتوکسین E، جدا شده از *Lyngbya bouillonii*، یک دامنه پلی پپتیدی است که شبیه آپراتوکسین A است. آپراتوکسین E به دلیل اثرات سیتوتوکسیک قوی خود بر روی رده‌های سلولی سرطانی مختلف، مانند سلول‌های سرطان دهانه رحم (HeLa)، سلول‌های استئوسارکوم انسانی (U-2 OS) شناخته شده است و سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال انسانی (HT29). مقادیر IC₅₀ آن برای سلول‌های HeLa، U-2 OS و HT29 به



شکل ۲. مسیر بیوسنتز ترکیبات فعال زیستی سیانوباکتری‌ها

ترکیبات فعالیت ضد سرطانی را در برابر رده های سلولی سرطانی مختلف نشان می دهند.

کوبامید A: کوبامید، یک سیانوتوکسین دپسی پپتید حلقوی مشتق شده از *Leptolyngbya sp* است که تأثیر قابل توجهی بر انواع مختلف سلول های سرطانی دارد. کوبامید A بیان گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی را در سلول های ریه و سرطان سینه کاهش می دهد. (۱)

پپتیدهای حلقوی و دپسی پپتیدها

دولاستاتین ها: دولاستاتین ها، نشان دهنده گروهی از پپتیدهای حلقوی و خطی، دپسی پپتیدها و ماکرولیدها هستند که حاوی هتروسیکل های اگزازول و تiazول هستند. این پپتیدها از *Symploca sp.* مشتق شده اند. Dolastatin می تواند میکروتوبول ها را پلیمریزه کند و همچنین قادر به القای آپوپتوز با توقف چرخه سلولی در فاز G2/M رده های سلولی سرطانی مختلف از جمله سلول های A549, KB, DU-145 و LoVo است. مقادیر IC50 آنها به ترتیب ۰/۹۷، ۰/۵۲، ۰/۵ و ۰/۷۶ نانومتر است (۱۲).

سولفوکسید آپراتوکسین A سمیت سلولی را در برابر سلول های H-460 با مقادیر IC50 به ترتیب ۳/۴ و ۸۹/۹ نانومتر نشان دادند. این تفاوت در فعالیت ضد سرطانی آپراتوکسین ها و آنالوگ های آن ممکن است به دلیل تفاوت در ساختار و پایداری آنها باشد (۱۱).

کوکوزامیدها: کوکوزامیدهای A و B که از *L. majuscula* به دست می آیند، این ترکیبات سمیت سلولی متوسطی را در برابر سلول های سرطانی MCF-7 (IC50 بین ۳۰ تا ۳۹ میلی مولار) و سلول های HT-29 (IC50 بین ۲۴ و ۱۱ میلی مولار) نشان می دهند.

اوریلیدها: اوریلیدها نوعی دپسی پپتید حلقوی هستند. این ترکیبات از *L. majuscula* جدا شده اند و سطوح بالایی از سمیت سلولی را علیه NCI-H460 (۵۰٪ غلظت کشنده (IC50) ۴۰ و ۱۳۰ نانومولار) و سلول های نوروبلاستوما موش Neuro-2a (IC50 از ۱۰ و ۵۰ نانومولار) نشان داده اند. (۱۲)

لارگازول: این ترکیبات از سیانوباکتریوم *Symploca spp.* جدا می شوند و مهارکننده قوی هیستون داستیلاز هستند. این

کارمافیسین‌ها: کارمافیسین‌های A و B که از *Symploca* sp مشتق شده‌اند، اثر ضد سرطانی قوی بر روی رده‌های سلولی NCI-H460، HCT-116 و NCI-60 با دامنه IC50 بین ۱ تا ۵۰ نانومتر نشان داده‌اند.

دپسی پپتیدها

آنامیدها: آنامیدهای A و B دپسی پپتیدهای خطی مشتق شده از *Hormosilla* sp. هستند. آنامیدهای A و B دارای خواص ضد سرطانی خفیفی در برابر رده سلولی HCT-116 با مقادیر IC50 به ترتیب ۴/۵ و ۸/۷ میکرومولار بودند.

لیپوپپتیدهای خطی

آلمیرامیدها: آلمیرامیدها لیپوپپتیدهای خطی هستند که به شدت N متیله هستند. آنها از *Oscillatoria nigroviridis* و *L. majuscula* مشتق شده‌اند. آلمیرامیدهای B و D اثرات سیتوتوکسیک قوی با IC50 ۱۳ میکرومولار نشان می‌دهند. آنها همچنین اثرات مشابهی را روی سلول‌های HeLa، با IC50 ۱۷ میکرومولار، و روی سلول‌های دیگر مانند A549، HT-29 و PC3، با IC50 بین ۱۸ تا ۱۰۷ میکرومولار نشان دادند (۱۳).

میکروکولین‌ها: میکروکولین‌ها، لیپوپپتیدهای خطی جدیدی هستند که از *L. polychroa* و *M. producens* جدا شده‌اند. این لیپوپپتیدها سمیت سلولی زیادی را در برابر NCI-H460 با IC50 بین ۶ نانومولار تا ۱ میکرومولار نشان داده‌اند. علاوه بر این، میکروکولین‌های A و B، همراه با دی استیل میکروکولین B، سمیت سلولی را در برابر IMR-32 و HT-29 با IC50 بین ۰،۲۸ و ۱۴ نانومولار نشان داده‌اند (۱۴).

ونچانگامیدها: ونچانگامید A لیپوپپتیدی است که اخیراً از سیانوباکتری رشته‌ای *Neolynghya* sp. جداسازی شده است و این ترکیب دارای خواص ضد سرطانی در برابر HCT-116 با IC50 ۳۸ میکرومولار است. این دارو با توقف چرخه سلولی در فاز G2/M یا القای آپوپتوز عمل می‌کند. نکته مهم این است که ونچانگامید A هیچ اثر سمی روی فیبروبلاستهای پوستی طبیعی انسان (NHDF) ندارد و این نشان می‌دهد که به طور خاص سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهد.

لیپوپپتیدهای حلقوی

هکتوکلرین‌ها: هکتوکلرین‌ها، لیپوپپتیدهای حلقوی جدا شده از *M. producens* هستند. هکتوکلرین‌ها فعالیت

سمپلوستاتین ۱: سمپلوستاتین ۱، آنالوگ دولاستاتین ۱۰ مشتق شده از سیانوباکتری دریایی *Symploca hydroides*، دارای اثرات سیتوتوکسیک قوی علیه MDA-MB-435 (سرطان سینه) و رده‌های سلولی سرطان تخمدان (IC50 به ترتیب ۰/۱۵ و ۰/۰۹ nM) است. یک مطالعه in vivo نشان داد که سمپلوستاتین ۱ می‌تواند به طور موثری رشد رده‌های سلولی پستان 16/C و کولون موشی را سرکوب کند.

ماکرولیدها

کایلوبولید: کایلوبولیدها گروهی از ماکرولیدهای (ماکرولاکتون‌ها) جدا شده از *Phormidium* sp. و *L. majuscula* هستند. کایلوبولید A خواص سیتوتوکسیک ویژه‌ای را در برابر سلول‌های HCT-116 (تومور کولون انسانی) با IC50 ۹/۹ میکرومولار نشان می‌دهد، در حالی که کایلوبولید B فعالیت ضد سرطانی در برابر سلول‌های HeLa و HT-29 با مقادیر IC50 به ترتیب ۱۲/۲ و ۴/۵ میکرومولار نشان می‌دهد.

سوئینهولید: سوئینهولید نوعی ماکرولید است که از *Phormidium* sp. مشتق شده است و مشخص شده است که دارای خواص ضد سرطانی در برابر سلول‌های فیبروسارکوم (HT-1080) و H-460، با مقادیر IC50 ۰/۰۱۷ میکروگرم بر میلی لیتر و بین ۱۷۰ تا ۹۱۰ نانومولار است.

گلیکولیپیدها

بارتولوسیدها: بارتولوسید یک نوع گلیکولیپید معطر کلردار تازه کشف شده است. سیانوباکتری‌های دریایی، *Synechocystis salina* و *Nodosilinea* sp، منابع اصلی این ترکیب هستند. بارتولوسید A دارای اثر ضد سرطانی بر روی سلول‌های استئوسارکوم انسانی (MG-63)، سرطان کولون (RKO) و سرطان پستان انسان (T-47D) با مقادیر IC50 به ترتیب ۲۲، ۴۰ و ۲۳ میکرومولار است. (۱۰)

پپتیدهای خطی

بیسبروموآمیدها: بیسبروموآمیدها پپتیدهای خطی هستند که از *Lyngbya* sp. مشتق شده‌اند و خواص ضد سرطانی را در برابر رده‌های سلولی سرطانی مختلف، از جمله HeLa S3، JFCR39 و سلول‌های سرطانی کلیه و HCT-116 نشان داده‌اند.

پلی کتیدها

آپلیزیاتوکسین‌ها: آپلیزیاتوکسین‌ها، متابولیت‌های پلی کتیدی هستند که از انواع مختلف سیانوباکتری‌ها مانند *Oscillatoria sp.*، *Oscillatoria nigroviridis*، *Schizothrix calcicola*، *Lyngbya sp.*، *majuscula*، *Trichodesmium erythraeum* و *M. producers* جد/سازی شده‌اند. این ترکیبات با مقادیر IC50 از ۴/۶ تا ۱۰ میکروگرم در میلی لیتر در برابر سلول‌های لوسمی موش سیتوتوکسیک هستند (۱۵).

کالدورازول: کالدورازول استخراج شده از *Caldora sp.* در برابر چند رده سلولی سرطانی مختلف، مانند CaSki و HT-1080 (به ترتیب با IC50 ۰/۰۶۸ و ۰/۰۷۴ میکرومولار) موثر است. همچنین نشان داده شده است که در برابر سه نوع رده سلولی HeLa (HeLa، HeLa S3Mer- و HeLa S3)، با مقادیر IC50 از ۰/۰۲۳ تا ۰/۰۴۸ میکرومولار، سیتوتوکسیک است. سمیت سلولی کالدورازول ممکن است از طریق مهار فعالیت کمپلکس I در میتوکندری انجام شود.

ایزوساید: ترکیب جدیدی به نام ایزوساید از سیانوباکتریوم دریایی *Leptochromothrix valpauliae* جدا شده است. ایزوساید خواص ضد سرطانی قوی در برابر سلول‌های HeLa با مقدار IC50 ۶/۷ نانومولار نشان می‌دهد، که باعث تاخیر در چرخه سلولی، ایجاد تغییرات مورفولوژیکی (شبیه دوک) و فعال کردن مسیرهای القای آپوپتوز می‌شود.

کالدورامید: کالدورامید یک ترکیب پنتاپتیدی است که از سیانوباکتریوم دریایی *Caldora penicillata* مشتق شده است. این ترکیب فعالیت سیتوتوکسیک قوی در برابر HCT116، HT-29، و MCF-7 با مقادیر IC50 به ترتیب $3/7 \pm 43/8$ ، $1/3 \pm 77/5$ و $1/3 \pm 33/9$ نشان می‌دهد (۱۶).

وضعیت فعلی داروهای ضد ویروسی و نیاز فوری به متابولیت‌های سیانوباکتری به عنوان

عوامل ضد ویروسی

در سرتاسر جهان، عصاره خام و متابولیت‌های ثانویه سیانوباکتری‌ها به عنوان درمان بسیاری از عوارض بیماری‌های انسانی شناخته می‌شوند که برای داروهای ضد سرطان، ضد ویروس، ضد میکروبی و غیره استفاده می‌شوند (۱۷).

سیتوتوکسیک قوی علیه انواع مختلف سلول‌های سرطانی، از جمله NCI-H 187، لنفوسیت CA46 B، و سلول‌های KB اپی‌تلیال دهان انسان، با مقادیر IC50 به ترتیب ۱/۲، ۰/۰۲ و ۰/۸۶ میکرومولار نشان دادند. همچنین مشخص شده است که سمیت سلولی بالایی برای رده‌های سلولی سرطان ملانوم، کولون و کلیه با IC50 ۵/۱ میکرومولار نشان می‌دهد. مطالعات قبلی همچنین گزارش کردند که هکتوکلرین‌ها علیه رده‌های سلولی NCI-H187 و KB با مقادیر IC50 به ترتیب ۰/۳۲ و ۰/۳۱ میکرومولار سیتوتوکسیک هستند.

لاکزافیسین‌ها: لاکزافیسین‌ها، لیپوپپتیدهای حلقوی هستند که از سیانوباکتریوم دریایی *Hormothamnion enteromorphoides* جدا شده‌اند. لاکزافیسین B4 اثرات سیتوتوکسیک را علیه سلول‌های HCT116 با IC50 ۱/۷ میکرومولار نشان داد. از سوی دیگر، لاکزافیسین A2 سمیت سلولی پایینی با IC50 ۲ میکرومولار نشان داد (۱۲).

پپتولیدها

لینگبیابلینز: لینگبیابلینز نشان دهنده گروهی از دپسی پپتیدها و لیپوپپتیدهای حلقوی هستند که از *L. bouillonii* و *L. majuscula* جدا شده‌اند. یکی از این ترکیبات، لینگبیابلینز A است که فعالیت ضد سرطانی متوسطی را در برابر رده‌های سلولی KB و LoVo با مقادیر IC50 به ترتیب ۰/۰۳ میکروگرم بر میلی لیتر و ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر نشان داد. مطالعات *in vivo* نشان داده است که لینگبیابلینز A برای موش‌ها در غلظت‌های بین ۰/۰۱ و ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر سمی است.

ماژوسکلامیدها: ماژوسکلامید C و D و دسمتوکسی ماژوسکلامید C سیکلوپپتولیدهایی هستند که از سیانوباکتریوم دریایی *L. majuscula* مشتق شده‌اند. ماژوسکلامید C سمیت سلولی قوی را در برابر سرطان تخمدان (OVCAR-3)، سرطان کلیه (A498) و سرطان کولورکتال (KM20L2) نشان داد (۱۵).

پنتلامیدها: پنتلامیدها، از سیانوباکتریوم *Prochloron didemni* به دست می‌آیند. پنتلامیدهای A، B و C فعالیت ضد سرطانی را در برابر رده سلولی L1210 با مقادیر IC50 بین ۲ تا ۳/۹ میکروگرم بر میلی لیتر نشان می‌دهند. علاوه بر این، پنتلامید A سمیت سلولی را در برابر سلول‌های لوسمی حاد CEM با IC50 ۰/۰۲۸ میکروگرم در میلی لیتر نشان داده است (۱۳).

ویژگی‌های دارویی با روش‌های درون رایانه‌ای، درون آزمایشگاهی و درون تنی شناسایی می‌شوند. در طی نیم قرن گذشته، کمبود دارو و واکسن علیه برخی از عفونت‌های ویروسی، مانند ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و ویروس هپاتیت سی (HCV)، فشارهای زیادی بر مردم جهان وارد کرده است. تا به امروز هیچ گزینه دارویی خاصی برای عفونت‌های ویروسی خاص، به خصوص ویروس‌های عفونی دستگاه تنفسی مانند ویروس‌های هرپس سیمپلکس (HSV-1 و HSV-2)، SARS-CoV، و MERS-CoV کشف نشده است. از این رو، در طی ۱۶ سال گذشته، سازمان ملل متحد (United Nations Millennium Development: UNMD)، به منظور کاهش نرخ ویروس‌های بیماری‌زا در کشورهای کم درآمد، حمایت‌های مالی بسیاری داشته‌است. علاوه بر این، داروهای ویروسی موجود در بازار، هنگامی که برای درمان افراد مبتلا به چنین ویروس‌هایی استفاده می‌شوند، اثرات نامطلوبی دارند. این شرایط محققان را بر آن داشته‌است که به دنبال جایگزین‌های ضد ویروسی جدیدی از منابع طبیعی باشند. بنابراین، محققان طیف وسیعی از استراتژی‌ها را برای جمع‌آوری مستقیم ترکیبات از سیانوباکتری‌ها و یافتن داروهای ضد ویروسی جدید اتخاذ می‌کنند. سویه‌های سیانوباکتری‌ها، فعالیت‌های بازدارنده ویروسی را در مقابل ویروس HIV و ازدیاد میلو بلاست‌ها در خون را از طریق فعالیت رونوشت بردار معکوس دارند (۴).

قابلیت ضد ویروسی سیانوباکتری‌ها و متابولیت‌های آن

جلبک‌ها را می‌توان در آب‌های شیرین و دریایی یافت که به دو دسته ماکروجلبک‌ها و ریزجلبک تقسیم می‌شوند. اکثر ماکروجلبک‌ها در محیط‌های دریایی و مقدار کمی از آن‌ها در آب‌های شیرین یافت می‌شوند. در بین آن‌ها سیانوباکتری‌ها به عنوان تولیدکننده‌های طبیعی متابولیت‌های اولیه و ثانویه، از جمله پروتئین‌ها، لیپیدها، آلکالوئیدها، فلاونوئیدها و غیره شناخته می‌شوند. این متابولیت‌ها، نقشی درمانی در برابر بیماری‌های انسان‌ها دارند. از زمان باستان، سویه‌های سیانوباکتری‌ها به دلیل متابولیت‌های ثانویه با قابلیت‌های درمانی، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۸).

در دو دهه گذشته، تمام توجهات بر روی سیانوباکتری‌ها بوده‌است تا داروهای ضد ویروسی جدیدی برای انواع عفونت‌های ویروسی از جمله ویروس کرونا پیدا شوند. برای مثال، جلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها پروتئین‌های طبیعی به نام لکترین را تولید می‌کنند که قابلیت ضد ویروسی امیدوار

کننده‌ای برای HIV، ویروس کرونا SARS و ویروس ابولا دارند (۱۹). به منظور تایید این موضوع، فعالیت ضد ویروسی با HIV و HSV آزمایش شده‌است؛ لکترین نیز ظرفیت بازدارنده و قابل توجهی را در برابر هر دوی این ارگانیزم‌های ویروسی نشان داده‌است. محققان گزارش‌هایی را در مورد جلبک‌ها و ویژگی‌های کلی مرتبط با آن‌ها را در تحریک ایمنی، آنتی‌اکسیدانی و ضدویروسی ارائه کرده‌اند (۲۰). به علاوه، متابولیت‌های سیانوباکتریایی مانند سیانووپرین-N، فیکوپیلی پروتئین، کلسیم اسپیرولینا، آلفیکوسیانین، نوستوفلان، دولاستاتین ۳، ایکتیول‌پتین‌های A/B، میکرووپرین، آل فیکوسیانین و لیپو پروتئین‌ها، قابلیت زیادی در پیشگیری از نفوذ ویروس در مجرای ادراری تناسلی اپیتلیال بدن، ویروس کشی، جلوگیری از چسبندگی ویروس به سلول‌های میزبان، جلوگیری از هم‌تاسازی ویروسی، بازدارندگی پروتئاز، ضد آپوپتوز، کاهش آسیب‌شناسی بافت، افزایش بیان اینترلوکین ۱ بتا ($IL-1\beta$)، دارد. جدول ۱ نشان می‌دهد که متابولیت‌های مختلف ضد ویروسی از گونه‌های مختلف سیانوباکتریایی جداسازی شدند (۳).

پلی ساکاریدهای سیانوباکتری‌ها به عنوان عوامل ضد ویروسی

برای به دست آوردن اجزای فعال ضد ویروسی، سیانوباکتری‌ها منابع مهمی محسوب می‌شوند. با توجه به این موضوع، محققان، پلی ساکاریدهای اسپیرولینا پلاتنسیس را به صورت سوپرناتانت جداسازی کردند تا قابلیت ضد ویروسی آن را برای کوی هرپس ویروس (Koi Herpes Virus: KHV) بررسی کنند. نتایج نشان داد که سوپرناتانت مانع از تکثیر ویروس‌ها در غلظت ۱۸ تا ۳۶ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌شود. به علاوه این ماده حاوی ترکیب کلسیم اسپیرولینا (Ca-SP) است که به عنوان پلی ساکارید شناخته می‌شود. در واقع پلی ساکاریدهای سیانوباکتریایی، حاوی فعالیت‌های ضد ویروسی موثری در ویروس‌های روکش‌دار و ویروس‌های بدون روکش، مانند HIV-1، HSV-1، سیتومگالوویروس انسانی (HCMV)، آنفولانزا نوع A، ویروس کوکساکسی، سرخک، فلج اطفال و اوریون هستند. این کار احتمالاً منجر به مهار ورود ویروس به سلول‌های میزبان می‌شود (۲۱).

اما یافته‌های مشخصی وجود ندارند که عملکرد ویروس‌کشی را تایید کنند، ولی شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند ویروس‌ها، با اجتناب از جذب ویرون و نفوذ به سلول‌های میزبان مسدود می‌شوند. در سرتاسر جهان، ویروس‌های آنفولانزا به‌عنوان اپیدمی‌های فصلی در سال گسترش هستند،

ژنوم آن‌ها آسیب برساند. ترکیبات ویروس کش به سطح سلول ویرون می‌چسبند و آن‌ها را کم فعالیت کرده و از چسبیدن آن‌ها به سلول‌های میزبان و آلوده کردن آن‌ها جلوگیری می‌کند. برخی از متابولیت‌های سیانوباکتریایی، هنگامی که از سیستم عروقی بدن عبور می‌کنند، تاثیرات ویروس‌کشی یا virustatic از خود نشان می‌دهند. این مواد که مانند مواد سمی وارد سلول‌های بدن می‌شوند، تکثیر پیشروی ویروس را کند می‌کنند و به عنوان دارویی ایده‌آل برای ویروس‌ها استفاده می‌شوند. براساس یکی از بررسی‌های اخیر، متابولیت‌های سیانوباکتریایی می‌توانند به صورت خوراکی نیز مصرف شوند، در نتیجه، از این‌رو، خواسته‌های پزشکان برای درمان بیماری‌های ویروسی را کاهش می‌دهد (۲۴).

سیانوویرین-N: سیانوویرین-N نوعی پروتئین ۱۰۱ اسید آمینه با وزن مولکولی ۱۱ کیلو دالتون است که با میل ترکیبی بالا به گلیکوپروتئین ۱۲۰ (gp120) HIV متصل می‌شود. همچنین در تحقیقات درون آزمایشگاهی، این پروتئین، چندین سویه آزمایشگاهی HIV را با مقادیر LC50 کمتر از ۵ نانومول در لیتر مهار می‌کند ($LC50 \text{ values} < 5 \text{ nmol/L}$). از همه مهم‌تر، این پروتئین به روشی برگشت ناپذیر، به گلیکوپروتئین ۱۲۰ ویروسی متصل شده و از پیوستن ویروس به سلول‌های هدف جلوگیری می‌کند.

سیتوویرین (Scytovirin): سیتوویرین ترکیب ۹۵ اسید آمینه‌ای است که به عنوان یک بازدارنده احتمالی ویروس HIV، ابولا ویروس زئیر، ویروس ماربورگ، و ویروس‌های SARS-CoV استفاده می‌شود. هنگامی که این ترکیب، هر شش ساعت یک‌بار برای موش‌های آلوده با ویروس ابولا (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) به کار برده شد، باعث شد که از بین ۱۰ موش، ۹ نفر آن‌ها زنده بمانند. این ترکیب با میل ترکیبی زیادی به احاطه شدن با الیگوساکاریدهای غنی از مانوز، از نفوذ به سلول هدف جلوگیری می‌کند. سیتوویرین با استفاده از حلال آبی، از گونه Scytonema متمایز شده‌است. محققان دیگر نشان دادند که سیتوویرین برای درمان عفونت ویروسی با پوشش مانوز بالا، به ویژه HCV بسیار موثر است (۲۵).

و عمدتاً بر روی دستگاه‌های تنفسی اثر می‌گذارند. گاهی اوقات این ویروس‌ها، عوارضی جدی را برای سلامتی به همراه دارند، برخی از این عواض ذات الریه، بیماری ریوی و بیماری قلبی هستند. با این حال، تنها اگزوپلی ساکاریدهای سیانوباکتریایی، تاثیرات پیشگیرانه و درمانی در برابر عفونت‌های ناشی از ویروس‌های آنفولانزا و ذات‌الریه دارند؛ بنابراین، چنین اگزوپلی ساکاریدهای سیانوباکتریایی باید به منظور تحقیقات داروشناختی بیشتر در معرض آزمایشات بالینی قرار گیرند تا داروی جدیدی برای بیماری‌های ویروسی یافته شود. نوستوفلان، نوعی پلی ساکارید اسیدی است که از نوستوک فلگلیفرم استخراج می‌شود و قابلیت ضد ویروسی در برابر ویروس‌هایی که کربوهیدرات‌ها را به عنوان گیرنده‌های سلولی استفاده می‌کنند، دارد (۲۲).

کلسیم اسپیرولینا مستخرج از عصاره‌های آب گرم اسپیرولینا پلاتنسیس، تاثیرات ضد ویروسی بر روی HIV-1، HSV-1 و HSP-1 دارد. این ماده از ورود ویروس به سلول‌های میزبان جلوگیری می‌کند. همچنین مشاهده شده‌است که این ماده، فعالیت ضد ویروسی در برابر ویروس‌های روکش‌دار و به ویژه ویروس آنفولانزای نوع A دارد (IAV). سیانوباکتری *Aphanthece halophytica* از مقدار زیادی اگزوپلی ساکارید سولفاته تشکیل شده‌است، که از آرایینوز، رامنوز، فوکوز، مانوز، گلوکز، گالاکتوز، گلوکورونیک و اسیدهای سولفوریک تشکیل شده است. محققان تاثیر اگزوپلی ساکارید را بر روی موش‌های آزمایشگاهی آلوده به ویروس آنفولانزا نوع AFM (H1N1) مطالعه کردند. نتایج نشان داد که اگزوپلی ساکاریدها توانایی ضد ویروسی زیادی در برابر ویروس‌های HSV-1، HSV-2، سیتومگالوویروس انسانی و IAV دارند؛ به علاوه، این ماده از سرایت ویروس در مراحل اولیه پیشگیری کرده و از اتصال و درونی‌سازی ویروس جلوگیری می‌کند (۲۳).

پروتئین‌های سیانوباکتری‌ها به عنوان عوامل ضد ویروسی

پروتئین‌ها همانند پلی ساکاریدها، توانایی پیشگیری از تکثیر ویروس‌ها را دارند. ذرات ویرون در حالت آزاد خود، از طریق مواد ویروس‌کش مورد حمله قرار می‌گیرند، که این کار یکپارچگی سطح آن‌ها را ناپایدار می‌کند یا حمله می‌کند تا به

جدول ۱. عملکرد های بیولوژیکی متنوع متابولیت‌های سیانوباکتری‌ها به عنوان عوامل ضد ویروسی

متابولیت‌ها	گونه‌ها	ویروس‌ها	روش مطالعه	مکانیسم عملکرد
لکترین‌ها	نوستوک الیپسوس	HSV-2, HVP	In vitro	جلوگیری از ورود ویروس‌ها به بدن از طریق اپیتلیوم ادراری تناسلی
سیانوویرین - N	نوستوک الیپسوس	HIV	In vitro	ویروسیدال
فیکوبیلی پروتئین	اسپیروولینا پلاتنسیس	MS-2 ΦX-174	In vitro	ویروسیدال
اسپیروولینا کلسیم	آرتروسپیرا پلاتنسیس	HSV-1, CTMV, MeV	In vitro	جلوگیری از چسبندگی ویروس به سلول‌های میزبان
آلفوکوسیانین	آرتروسپیرا پلاتنسیس	MuV, IAV, H	In vitro	جلوگیری از چسبندگی ویروس به سلول‌های میزبان
عصاره اسپیرولینا خام	آرتروسپیرا پلاتنسیس	انتروویروس-۷۱ (EV71)	In vitro	جلوگیری از چسبندگی ویروس به سلول‌های میزبان
نوستوفلان	نوستاک فلج‌لیفرم	HSV	In vitro	جلوگیری از چسبندگی ویروس به سلول‌های میزبان
دولاستاتین ۳	لیمبیا مجسکیولا	HSV	سنجش آنزیم	ضد HIV-1 اینتگراز (ممانعت از تکثیر چرخه ویروسی)
عصاره های سیانوباکتریایی	نوستوک، فورمیدیوم، اسیلاتوریا، کروکوکوس، اسکیزوتریکس، آفانوکاپسا، سینکوکوکوس، آفانوتیس، زنووکوکوس	AMVHIV-1	سنجش آنزیم	مهار چرخه تکثیر ویروسی
ایکتیو پپتین‌های A/B	میکروسپستیز اکتیو بلیل	IAV	In vitro	مهار پروتئاز (ممانعت از پردازش ویروسی پس از تکثیر)
سیانوویرین-N	نوستوک الیپسوسپوروم	HIV-1	In vitro	ممانعت از انتشار ویروس
سیانوویرین-N	گزارش نشده	HIV-1	In vitro	ممانعت از انتشار ویروس
سایتوویرین	سایتونما وریوم	EVD	In vitro	جلوگیری از نفوذ ویروس به سلول میزبان
میکرو ویرین	میکروسپستیس آئروژینوزا	HIV-1	In vitro	ممانعت از انتشار ویروس
لیپو پروتئین	آرتروسپیرا پلاتنسیس	IAV	In vitro	کاهش هیستوپاتولوژی

است که با تغییر شکل کپسیدهای ویروسی و ممانعت از ادغام با اشریشیا کلی، تاثیر ویروس کشی (ویروسیدال) و قابل توجهی را بر روی هر دو فاژ نشان داده‌است (۲۶).

همانند بسیاری از ویروس‌ها که پیش از این مورد بررسی قرار گرفتند، هیچ یک از فاژهای بررسی شده در این آزمایش پوشش لپیدی نداشتند. در نتیجه مشخص شد که فیکوبیلی پروتئین‌ها مستقیماً با کپسید پروتئین در تعامل هستند تا عمل ویروس کشی را انجام دهند. این فعالیت‌های ویروس کشی رشد ویروس را از بین برده و تکثیر ویروس‌ها را کاهش می‌دهند. بنابراین، بر اساس بررسی اخیر، فیکوبیلی پروتئین‌ها می‌توانند درمانی مطمئن برای ویروس‌های بدون روکش مانند فلج اطفال و ویروس سرماخوردگی انسانی باشد (۲۷).

فیکوبیلی پروتئین‌ها: فیکوبیلی پروتئین‌ها، پروتئین‌های محلول در آب هستند که رنگدانه‌های اضافه فتوسنتزی و ضروری در سیانوباکتری‌های هستند. در سال ۲۰۱۹، محققان آزمایش درون آزمایشگاهی را انجام دادند که در آن فعالیت ضد ویروسی عصاره اسپیرولینا پلاتنسیس را در برابر باکتریوفاژها یعنی MS-2 و ΦX-174 بررسی کردند. MS-2 نوعی ویروس RNA تک رشته‌ای است که به طور گسترده و به عنوان مدلی برای ویروس فلج اطفال انسانی، هپاتیت نوع A، و انتروویروس استفاده می‌شود. ΦX-174 نیز یک ویروس DNA تک رشته‌ای است که به عنوان مدلی برای ویروس هپاتیت B، HCV و HIV استفاده می‌شود. بر اساس یافته‌های آن‌ها، عصاره اسپیرولینا پلاتنسیس حاوی فیکوبیلی پروتئین‌ها

جدید در طول شرایط اضطراری کمک کرده و مراقبت‌های درمانی مناسب را برای افراد مبتلا ارائه می‌دهد (۳).

نتیجه گیری

سیانوباکتری‌ها حاوی ترکیبات فعال زیستی مختلفی هستند، از جمله آپراتوکسین، سیمپلوستاتین ۱، بارتولوزیدها، کالوبولید، بیسبروموآمیدها، کارمافیکسین ها، آنامیدها، کوکوزامیدها، اوریلیدها، ونچانگامیدها، کوپامید A، لارگازول، آل‌میرامیدها، میکروکولورها، دولاکتینز ماژوسکل‌امیدها، آپلیزباتوکسین‌ها، کالدورازول، لاکزافیسین‌ها، ایزوزید و کالدورامید. این ترکیبات را می‌توان در گونه‌های مختلف سیانوباکتری یافت که دارای خواص ضد سرطانی در برابر طیف وسیعی از رده‌های سلولی سرطانی مانند سرطان کولون انسانی، استئوسارکوم، سرطان سینه، سرطان ریه، سرطان دهانه رحم و سلول‌های فیبروسارکوم هستند.

از طرف دیگر ترکیبات ضد ویروسی موجود در سیانوباکتری‌ها می‌تواند گزینه مناسبی برای تهیه واکسن‌های نوین برای پیشگیری از شیوع همه‌گیری ویروس کرونا باشد که نه تنها منجر به کاهش شدت بیماری می‌شود، بلکه منجر به شکستن زنجیره سرایت سویه های SARS-CoV و MERS-CoV، نیز خواهد شد.

در حال حاضر بسیاری از آرزیم‌های احتمالی و مسیرهای سیگنالی که مخصوص سویه SARS-CoV-2 هستند با کمک فناوری پیشرفته ایجاد شده‌اند. با این حال، تنها چند مانع در توسعه دارو برای سویه دلتا SARS-CoV-2 وجود دارند. موانع اصلی در این راه در دسترس بودن گزینه‌های دارویی موثر و بودجه کافی برای انجام تحقیقات است. امروزه راهبردهای مهم کشف دارو در صنعت داروسازی، به ویژه تحقیقات ویروسی در اولویت قرار دارند. حتی با وجود این شرایط هنوز درمان دارویی خاصی وجود ندارد. در حال حاضر، داروهای مورد تایید FDA مانند CQ و HCQ، به عنوان گزینه درمانی جایگزین برای افراد آلوده به سویه SARS-CoV-2 استفاده می‌شوند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای تعیین ایمنی و اثربخشی این ترکیبات در مدل‌های حیوانی و کاربردهای بالینی مورد نیاز است. یافتن تعادل مناسب بین ایمنی دارو و اثربخشی این ترکیبات در درمان سرطان و بیماری‌های ویروسی بسیار مهم است. اگرچه قاعده کلی این است که هر گونه تحقیقات بیشتر در مورد ترکیبات کمی مؤثر که عوارض جانبی شدید ایجاد می‌کنند متوقف شود، اما هنوز هیچ دستورالعمل روشنی در

لیپیدهای سیانوباکتری‌ها و پتانسیل ضد ویروسی آن‌ها مانند پلی ساکاریدها و لیپیدها، لیپیدهای سیانوباکتری‌ها نیز دارای خواص ضد ویروسی هستند. از نظر ساختاری، لیپیدها به عنوان دی اسیل گلیسریدهای سولفوکوئینوزیل (SQDGs)، دی اسیل گلیسریدهای مونوگالاکتوزیل (MGDGs)، دی گالاکتوزیل دی اسیل گلیسریدها (DGDGs) طبقه بندی می‌شوند، اما آنها شبیه سولفولیپیدها و گلیکولیپیدها هستند (۲۸). محققان گزارش دادند که لیپیدهای SQDGs و *Lyngbya lagerheimii* و *Phormidium tenue* قابلیت بازدارنده بیشتری را در مورد ویروس HIV دارند. محققان دیگر ثابت کردند که لیپیدهای MGDGs و DGDGs در *Phormidium tenue* نسبت به لیپیدهای SQDGs، فعالیت‌های بازدارنده بیشتری در برابر ویروس‌ها دارند. محققان دیگر نشان دادند که ویژگی‌های ضد HIV، به دلیل عصاره چربی دوست لیپید SQDGs مستخرج از *Scytonema sp* است. محققان دیگر گزارش کردند که عصاره متانولی اسپیرولینا، فعالیت‌های بازدارنده‌ای را در مقابل HSV-1 با مقدار IC₅₀ ۲۵/۱ میکروگرم در میلی لیتر نشان می‌دهد. محققان دیگر نشان داد که قابلیت ضد ویروسی، به دلیل وجود SQDG حاوی اسیدهای چرب، مانند اسید پالمیتیک و اسید لینولئیک است. در واقع اسیدهای چرب سیانوباکتریایی نیز تا حدی تأثیرات ضد ویروسی دارند (۲۹).

طراحی دارو به کمک رایانه (CADD): Computer-aided drug design

در بحبوحه اپیدمی کنونی، شرکت‌های داروسازی در حال تلاش برای کشف درمان‌های ضد ویروسی جدید برای SARS-CoV-2 هستند. CADD برای کشف مسدودکننده‌های ویروس‌های احتمالی و برای مسائل مربوط به ویروس‌ها، بدون اتلاف وقت و هزینه، بسیار مفید است. CADD به عنوان روش طراحی منطقی دارو در نظر گرفته می‌شود که نقش اساسی در بهبود کشف دارو دارد. این روش، شاخه‌ای امیدوار کننده از بیوانفورماتیک است که در آن از سیستم رایانه‌ای با قابلیت نشان دادن استدلالی استفاده می‌شود تا کارایی دقیق دارو شناسایی شود. به منظور بهبود کیفیت مراقبت از بیمار، از سوابق پزشکی الکترونیکی، همراه با اطلاعات ژنوم خاص بیمار، استفاده می‌شود. با وجود تمام داده‌ها، هنوز هیچ داروی دقیقی برای کووید-۱۹ معرفی نشده است. آزمایشگاه‌های فعال در حوزه محاسباتی و کامپیوتری، به جستجوی روش‌های درمانی

کنندگان دارو همواره چالش ایجاد می‌کند.

مورد اینکه آیا این ترکیبات عوارض جانبی قابل توجهی ایجاد کنند یا خیر وجود ندارد. این عدم قطعیت برای تولید

REFERENCES

1. Hussein HA, Khaphi FL, Saeed ZK. Cytotoxicity of bioactive compounds derived from cyanobacteria. *INNOSC Theranostics and Pharmacological Sciences* 2024; 7: 1388.
2. Nowruzi B, Hashemizaveh N. A Review of New Anticancer Nanoformulations based on Cyanobacteria and Microalgae and its Application in Medical Sciences, Dentistry and Pharmacy. *SSU_Journals* 2024; 31:7070-89. [In Persian]
3. Prabhu S, Vijayakumar S, Praseetha P. Cyanobacterial metabolites as novel drug candidates in corona viral therapies: A review. *Chronic Dis Transl Med* 2022;8:172-83.
4. Jafari Porzani S, Konur O, Nowruzi B. Cyanobacterial natural products as sources for antiviral drug discovery against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* 2022;40:7629-44.
5. Anvar SAA, Nowruzi B. A review of microalgae as dietary and medicinal useful complements. *Journal of Food Technology and Nutrition* 2022; 2: 55-74. [In Persian]
6. Nowruzi B, Adelkhani M, Anvar A. A review of the cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activity of nanoparticles biosynthesized from cyanobacteria. *Journal of Comparative Pathobiology* 2023; 20: 4039-52. [In Persian]
7. Nowruzi B, Beiranvand H. A review of medical applications of cyanobacteria. *Journal of Isfahan Medical School* 2024; 42: 69-83.
8. Eghtedari M, Jafari Porzani S, Nowruzi B. Anticancer potential of natural peptides from terrestrial and marine environments: A review. *Phytochem Lett* 2021;42:87-103.
9. Nowruzi B, Sarvari G, Blanco S. Applications of cyanobacteria in biomedicine. In: Konur O, Ed. *Handbook of algal science, technology and medicine*. Cambridge, Massachusetts, United States: Academic Press; 2020. p.441-53.
10. Baig MS, Rajpoot S, Ohishi T, Savai R, Seidel S, Kamennaya NA, et al. Anti-lung cancer properties of cyanobacterial bioactive compounds. *Arch Microbiol* 2022;204:603.
11. Nowruzi B, Hashemi N. A Review on the Antimicrobial Effects of Nanoparticles and Atmospheric Cold Plasma Technology. *Journal of Isfahan Medical School* 2023; 41: 631-42. [In Persian]
12. Baig MS, Rajpoot S, Ohishi T, Savai R, Seidel S, Kamennaya NA, et al. Anti-lung cancer properties of cyanobacterial bioactive compounds. *Arch Microbiol* 2022;204:603.
13. Wijewickrama M, Greene A, Cock I. Therapeutics from Cyanobacteria: A Review of Cyanobacteria-Derived Compounds as Anti-cancer Drug Leads. *Pharmacognosy Reviews* 2023; 17: 230-246.
14. Nawaz T, Gu L, Fahad S, Saud S, Jiang Z, Hassan S, et al., A comprehensive review of the therapeutic potential of cyanobacterial marine bioactives: Unveiling the hidden treasures of the sea. *Food and Energy Security* 2023; 12: p. e495.
15. Mandal S, Rath J. Anticancer drug development from cyanobacteria. In: Mandal S, Rath J, Eds. *Extremophilic cyanobacteria for novel drug development*. Berlin, Germany: Springer; 2015. p.63-78.
16. Tiwari AK, Tiwari BS. Cyanotherapeutics: An emerging field for future drug discovery. *Applied phycology* 2020; 1: 44-57.
17. Golizadeh Z, Nowruzi B, Falsafi S. A Study of Antimicrobial Activity of Biosynthesized Nanoparticles via Two Different Methods by Freshwater Cyanobacteria *Nostoc* sp. *Biological Journal of Microorganism* 2023;12: 51-68. [In Persian]
18. Saad MH, El-Fakharany EM, Salem MS, Sidkey NM. The use of cyanobacterial metabolites as natural medical and biotechnological tools: review article. *J Biomol Struct Dyn* 2022;40:2828-50.
19. Nowruzi B, Khoshnood N, Sory S, Gharooni Fard S, Rezaei MR, Ayoub Nejad F. Microbial Secondary Metabolites to Control Disease: A Mini-Review. *Biotechnological Journal of Environmental Microbiology* 2022; 1: 165-176.
20. Sami N, Ahmad R, Fatma T. Exploring algae and cyanobacteria as a promising natural source of antiviral drug against SARS-CoV-2. *Biomed J* 2021;44:54-62.

21. Khalifa SAM, Shedid ES, Saied EM, Jassbi AR, Jamebozorgi FH, Rateb ME, et al. Cyanobacteria-From the Oceans to the Potential Biotechnological and Biomedical Applications. *Mar Drugs* 2021;19:241.
22. Sangtani R, Ghosh A, Jha HC, Parmar HS, Bala K. Potential of algal metabolites for the development of broad-spectrum antiviral therapeutics: Possible implications in COVID-19 therapy. *Phytother Res* 2021;35:2296-316.
23. Shawon J, Akter Z, Hossen MM, Akter Y, Sayeed A, Junaid M, et al. Current Landscape of Natural Products against Coronaviruses: Perspectives in COVID-19 Treatment and Anti-viral Mechanism. *Curr Pharm Des* 2020;26:5241-60.
24. Anvar SAA, Nowruzi B, Afshari G. A review of the application of nanoparticles biosynthesized by microalgae and cyanobacteria in medical and veterinary sciences. *Iranian Journal of Veterinary Medicine* 2023;17:1-18.
25. Vougianniopoulou K, Corona A, Tramontano E, Alexis MN, Skaltsounis AL. Natural and Nature-Derived Products Targeting Human Coronaviruses. *Molecules* 2021;26:448.
26. Frediansyah A, Sofyantoro F, Alhumaid S, Al Mutair A, Albayat H, Altaweil HI, et al. Microbial Natural Products with Antiviral Activities, Including Anti-SARS-CoV-2: A Review. *Molecules* 2022;27:4305.
27. Pradhan B, Nayak R, Patra S, Bhuyan PP, Dash SR, Ki JS, et al. Cyanobacteria and Algae-Derived Bioactive Metabolites as Antiviral Agents: Evidence, Mode of Action, and Scope for Further Expansion; A Comprehensive Review in Light of the SARS-CoV-2 Outbreak. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:354.
28. Singh U, Gandhi HA, Nikita, Bhattacharya J, Tandon R, Tiwari GL, et al. Cyanometabolites: molecules with immense antiviral potential. *Arch Microbiol* 2023;205:164.
29. Mazur-Marzec H, Ceglowska M, Konkel R, Pyrc K. Antiviral Cyanometabolites-A Review. *Biomolecules* 2021;11:474.