

海藻生物制药推动海洋强国建设研究进展

任子安,陈俊任,王渤,谭凤训,张立杰

(山东建筑大学市政与环境工程学院 济南 250101)

摘要:海藻细胞内含有丰富的多糖,是未来海洋生物医药研究领域的前沿热点。目前,海藻多糖积累主要聚焦于大型海藻,与大型海藻相比,海洋微藻具有种类繁多、操作简单、测定精准等优势,是亟待挖掘的有潜力的海洋生物医药的种质资源。文章从药用海藻资源的开发、药用海藻资源的培养、海藻生物制药的环境保障分析入手,分析海洋生物制药存在的瓶颈,挖掘切实可行的解决途径,提出“海洋微藻生物制药全链条”新理念,为助推海洋强国建设、提升海洋生物医药的经济效益和市场竞争能力奠定基础。

关键词:海藻;多糖;海洋生物制药;微藻

中图分类号:P745

文献标志码:A

文章编号:1005-9857(2023)04-0079-09

Research Progress of Marine-algae Biopharmaceutical Promoting the Construction of Maritime Power

REN Zian, CHEN Junren, WANG Bo, TAN Fengxun, ZHANG Lijie

(School of Municipal and Environmental Engineering, Shandong Jianzhu University, Ji'nan 250101, China)

Abstract: The rich polysaccharides in marine algae cells are the frontier hotspots in the field of marine biomedicine in the future. At present, the accumulation of polysaccharides in marine algae mainly focuses on macroalgae. Compared with macroalgae, marine microalgae have the advantages of wide variety, simple operation, and accurate measurement. They are potential marine biomedical germplasm resources that need to be tapped urgently. This paper started with the development of medicinal marine algae resources, the cultivation of medicinal marine algae, and the environmental assurance analysis of marine biopharmaceuticals, to find out the bottlenecks existing in marine biopharmaceuticals, and to explore feasible solutions. The new concept of “The whole chain of marine microalgae biopharmaceuticals” would lay the foundation for boosting maritime power and enhancing the economic benefits and market competitiveness of marine biomedicine.

Keywords: Marine algae, Polysaccharides, Marine biopharmaceuticals, Microalgae

收稿日期:2022-09-04;修订日期:2023-02-17

基金项目:中国博士后科学基金第67批面上资助项目(2020M672086);山东建筑大学博士科研基金项目(X20005Z);山东省大学生创新创业训练计划项目(S202110430040)。

作者简介:任子安,硕士研究生,研究方向为微藻资源化

通信作者:张立杰,副研究员,硕士生导师,博士,研究方向为污水资源化和微藻生物能源

0 引言

国家生态文明建设和“十四五”规划对“提高海洋资源开发能力”“积极拓展海洋经济发展空间”做出新部署。我国海域辽阔,海洋生物资源丰富,发展海洋经济具有得天独厚的优势^[1]。海藻作为丰富的海洋生物资源,种类超过 15 000 种,主要分为蓝藻、绿藻、红藻、褐藻四大类,以其生长周期短、不占用农业耕地、可生物合成多种天然活性产物等竞争性优势进入能源研究的主流^[2-3]。因此,研究和开发利用海藻资源成为发展海洋经济的新突破点。

海藻细胞内含有丰富的多糖(占干重的 30%左右),具有较高的药理活性^[2,4],是抗肿瘤、预防心血管疾病、提高机体免疫力的天然化合物^[5-6]。因此,实现海藻细胞内多糖的高效积累是未来海洋生物医药研究领域的的前沿热点。然而随之带来的是大量海洋生物制药废水源源不断排入海洋,对海洋生态环境产生一定影响,成为海洋生物制药业亟待解决的攻关难题^[7-9]。关于这方面的综述很少报道,对面临的难题及技术瓶颈讨论较少。本研究从药用海藻资源的开发、药用海藻资源的培养、海藻生物制药的环境保障分析入手,分析海洋生物制药存在的瓶颈,挖掘切实可行的解决途径,提出“海洋微藻生物制药全链条”新理念,构建海洋生物制药废水利用—海洋微藻培养—海洋微藻多糖制药的生物地球化学循环全链条网络,促进壮大海洋生物医药战略性新兴产业,带动海洋传统产业绿色转型升级,对于助力海洋强国建设、提升海洋生物医药的经济效益和市场竞争能力具有显著的科学意义和社会效益。

1 药用海藻资源的开发

海藻独特的化学成分及其快速生长为生物提炼提供许多机会。然而,在利用海藻进行化学生产方面仍然存在许多挑战,如海藻化学成分的季节性变化很大。凭借海藻巨大的潜力和独特的化学成分,海藻可以为可持续的环保化学和燃料工业做出巨大贡献^[10],实现海藻生物制药推动海洋强国建设。截至目前,海藻多糖积累主要聚焦于大型海藻^[11],如海带、龙须菜、海葡萄。

1.1 海带

海带属于褐藻,含有多种生物活性物质,如多糖、琼脂、卡拉胶。多糖是一类生物大分子,常以糖蛋白、糖脂和蛋白聚糖等形式存在和参与生命活动。海带产生的多糖有非常高的药用价值,其炎症调节、抗肿瘤、抗菌、抗病毒等功能在医药行业中具有应用潜力^[12]。海带体积较大,培养体系单一,培养海带一般采用水平海带绳栽培法种植在浮筏上^[13]。近年来对于典型的多糖提取方法进行大量的研究,其中包括加热法、溶剂法、超声法、酶法和微波法。褐藻中的多糖(包括海带)常采用 4 种技术提取:热水提取(HWE)、超声波辅助提取(UAE)、酶辅助提取(EAE)和酸辅助提取(AAE)。Yin 等^[14]通过实验发现 UAE 提取的多糖具有更高的产率(9.73%)。与传统的加热和微波辅助提取方法相比,超声波辅助固液提取在较短时间内提取率较高且绿色环保,但仍然需要 75 min。Dai 等^[15]采用高效液相色谱法从海带中分离提取多糖,提取过程比较复杂且耗能较高;发现超声波辅助固液提取 2 种多糖的最佳工艺条件为:温度 40℃、乙醇为溶剂、pH 值为 6、提取时间 40 min、质量比 1:30,在此条件下褐藻糖和层聚糖的回收率分别为 94.29%和 88.90%。

此外,Yu 等^[16]用 100 mL 的锥形烧瓶培养被高速粉碎机研磨好的海带,实验得到的多糖产率为 1.26%;采用基于统计的响应面法对海带多糖的提取工艺进行优化,沉淀物用无水乙醇洗涤 6 次;最佳条件为:pH 值 3.4、温度 83℃、提取时间 3.95 h、水与海带的比例为 1:23。此方法提取时间较长,能耗较高。

1.2 龙须菜

龙须菜是可食用的经济红藻,富含多糖、藻胆蛋白、色素、矿物质等营养成分和功能成分。龙须菜比较硬,从海洋中采集龙须菜后必须用机械粉碎成粉末才能充分提取,提取方式复杂、耗时长且培养体系单一。对龙须菜产糖的研究如今愈发成熟,Long 等^[17]从提取、纯化、结构特征和生理活性等层面简要概述龙须菜多糖(GLP)的特征。从龙须菜中提取多糖的方法有热水提取法、超声波提取法、柠

柠檬酸提取法。柠檬酸提取法是近年来常用的提取方法,与热水和超声波提取方法相比,柠檬酸能有效提高多糖的产率^[17]。Yang等^[18]采用毛细管区带电泳安培检测法对龙须菜中性糖进行分析,采用壁喷式CZE-AD法测定芦笋多糖的组成并制备多糖,发现多糖由岩藻糖、半乳糖、葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖、果糖和木糖组成,摩尔比为0.2:16.2:5.0:1.0:15.5:0.6:18.8。

此外,超声循环法也是研究者常用的方法。Zhao等^[19]通过超声循环提取技术提取龙须菜多糖,采用Sevag法先对粗多糖进行脱蛋白处理,处理3次,采用乙醇浓度梯度(40%、60%和80%)分级沉淀得到3个主要多糖组分即AOP-4、AOP-6和AOP-8。Zhao等^[20]使用超声波循环提取技术从龙须菜中提取多糖,该过程需用脱水乙醇提取6次,操作起来较为复杂;最佳提取条件为:超声功率600W,提取时间46min,液固比35mL/g;得到的多糖实验产率为3.134%,多糖由葡萄糖、岩藻糖、阿拉伯糖、半乳糖和鼠李糖组成,比例为2.18:1.86:1.50:0.98:1.53。

1.3 海葡萄

海葡萄是可食用的绿藻,用消化容器培养,富含维生素、蛋白质和多糖物质^[21]。宋伟康^[22]采用的海葡萄取自文昌龙楼海藻养殖场,研究发现用超声波辅助NaOH溶液对海葡萄进行多糖提取,在液料比为42:1、提取温度为72℃、提取时间为6h的最优提取条件下,重复提取3次,得到海葡萄多糖(CLP)的最高提取率11.8%。

传统水提醇沉提取法的海葡萄多糖得率为30.21%。为研究海葡萄多糖提取工艺条件,王小兵等^[23]从海南琼海龙湾港采集海葡萄,以蒽酮-浓硫酸法测定粗多糖中的总糖含量为指标,采用正交实验L9结合加速溶剂萃取技术(ASE)对海葡萄多糖提取工艺进行优化;结果显示海葡萄多糖的最佳提取工艺条件为:温度120℃、静态提取2次、每次35min,提取温度对多糖提取率具有极显著影响;在最优条件下,海葡萄多糖得率为51.03(±0.62)%。与传统水提醇沉提取法相比,该提取工艺具有操作简便、缩短提取时间、节能

耗、多糖得率高等优点,是快速经济实用的新型工艺。

综上所述,海带、龙须菜、海葡萄等大型海藻由于体积庞大,只能利用池塘或锥形瓶等简单容器培养,培养体系单一、传统;由于大型海藻细胞壁厚而硬,提取多糖时需要进行脱蛋白、乙醇浓度梯度分级沉淀等前处理,提取次数多、提取时间长、操作复杂、能耗高,且难以对多糖积累进行精准调控。此外,大型海藻种类较少,以海洋微藻为着眼点进行多糖生产是亟待挖掘和开发的有潜力的海洋生物医药的种质资源。

1.4 海洋微藻

微藻是小型的单细胞生物,因其生长速度快、多糖含量高、不占用耕地、碳中等优良的特性,被认为是很有前景的生物医药种质资源,并且微藻在环境保护、生物修复和能源生产方面有巨大的潜力。Yap等^[24]采用光生物反应器培养微藻,其不仅用于生物修复过程,还可以通过结合清洁和绿色技术从微藻中获得收入,以实现长期可持续性和环境效益。不同种类的微藻具有不同的化学结构和生物活性。

硫酸化多糖(TSP)是主要由半乳糖组成的杂多糖,是从丝状微藻(*Tribonema* sp.)中提取的,能刺激巨噬细胞显示出显著的免疫调节活性和抗癌活性。Chen等^[25]从T核糖体(TSP)中提取硫酸多糖,TSP的抗癌活性主要是诱导细胞凋亡,不是影响细胞周期和有丝分裂。Sun等^[26]使用鞭藻用f/2培养基在锥形烧瓶中培养,采用阴离子交换柱层析和重复凝胶层析相结合的方法,成功从鞭藻中分离3种多糖即IPSI-A、IPSI-B和IFSII,这3种多糖被证明对超氧化物和羟基自由基具有中度清除活性,并且其中度还原能力与浓度有关。Huo等^[27]将微藻培养在灭菌BG11培养基中,在恒温摇床(温度25℃,转速150rpm)中生长;富糖丝状微藻在2%CO₂下的总多糖含量高达50%;热水萃取-乙醇沉积提取多糖的最佳条件为:温度80℃、提取时间30min、pH值9、液料比0.5:1,多糖的最大产率为27.25%。

海洋微藻多糖是海洋微藻的生物活性物质之

一,其中微藻的提取比大型海藻简单。海洋微藻多糖提取率随温度的升高而显著提高,而且提取时间能够影响海洋微藻多糖的提取^[27]。红藻多糖 SCSIO-45730 是多糖和 β -葡聚糖的极好来源。Wang 等^[28]从南海西沙群岛提取微藻,培养在 1 500 mL 垂直鼓泡柱光生物反应器中,当归多糖 (ASP) 的提取率为 5.6%,萃取时间 10 min,萃取温度 100℃,萃取次数 2 次;基于 Box-Behnken 设计 (BBD) 的响应面法 (RSM),对 SCSIO-45730 多糖 (RSP) 的热水提取进行优化,在最佳提取条件下 RSP 的产率最高为 9.29%,萃取温度为 84℃,提取时间 25 min;理化表征结果表明,RSP 具有较高的硫酸盐和糖醛酸含量,分别为 19.58% 和 11.57%,层次结构粗糙,主要含有葡萄糖、半乳糖、木糖和半乳糖醛酸,质量分数分别为 34.08%、28.70%、12.46% 和 12.10%。

与大型海藻相比,已发现的海洋微藻有上万种,种类繁多;可以采用光生物反应器培养,培养工艺先进,多糖生产成本低。然而目前以海洋微藻为着眼点进行多糖生产的研究还十分匮乏,其培养条件和影响因素还需要更深层次的研究。

传统海藻资源的培养成本普遍偏高,且培养体系单一、传统、耗时较长。其中,采用高效液相色谱法从海带中分离提取多糖,提取过程比较复杂且耗能较高;龙须菜、海葡萄的提取方式复杂、耗时长且培养体系单一,会造成资源的浪费。海洋微藻培养工艺先进,多糖生产成本低,因此建立海藻制药—制药废水培养微藻的全链条机制,构建海洋生物制药废水利用—海洋微藻培养—海洋微藻多糖制药的生物地球化学循环全链条网络,不仅可以降低微藻培养成本,还能大大节约自然资源(表 1)。

表 1 海藻多糖提取成本

Table 1 Marine-algae Polysaccharide extraction cost

种类	提取次数/次	时间/min	提取所用材料	成本/元
海带 ^[13]	3	185	羧甲基纤维素钠 Mw=90 000 g/mol、高锰酸钠 Mw=213.89 g/mol、乙二醇(EG)、苯胺 Mw=60.10 g/mol、盐酸水溶液、氢氧化钠、乙醇和 N,N-二甲基甲酰胺	345.86

续表 1

种类	提取次数/次	时间/min	提取所用材料	成本/元
海带 ^[14]	3	237	无水乙醇、 α -羟基酸、硫酸亚铁(FeSO ₄)、过氧化氢(H ₂ O ₂)、甲醇、氯化钙(CaCl ₂)、 β -羟基酸、邻苯三酚、HCL、NaOH	210.52
龙须菜 ^[15]	3	180	丙酮、乙醇、二氯甲烷、甲醇、氯仿	150.00
龙须菜 ^[16]	3	—	硝基蓝四唑(NBT)、1,1-二苯基-2-苦肟基(DPPH)、吩嗪硫酸甲酯(PMS)、二甲基亚砜(DMSO)、3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑、RPMI 1640 培养基、胎牛血清、FeSO ₄ 、H ₂ O ₂	160.35
海葡萄 ^[20]	3	300	NaOH 溶液、氯仿、NaCl 溶液、正丁醇、甲醇、过氧化氢抗坏血酸	98.00
海葡萄 ^[21]	2	70	葡萄糖、萘酮、浓硫酸(98%)、无水乙醇、丙酮、乙醚	277.00
海洋微藻 ^[26]	—	25	NaNO ₃ 、K ₂ HPO ₄ 、碳酸氢钠、FeCl ₃ 、MnCl ₂	68.00
海洋微藻 ^[25]	—	30	抗坏血酸、1,1-二苯基-2-苦肟基自由基(DPPH)	87.50

注: Mw 表示摩尔质量。

2 药用海藻资源的培养

目前利用基因工程与细胞工程等生物技术手段提高海藻多糖含量是海洋生物医药领域的攻关热点,其中聚焦于基因调控、氮源饥饿、底部沉积物组分调整等有效手段^[29-37](表 2)。

表 2 海藻多糖调控手段及生化组分积累

Table 2 Regulation of algal polysaccharide and accumulation of biochemical components

手段	微藻	多糖	油脂	蛋白
基因调控	—	—	—	—
氮源饥饿 ^[31]	在 N 缺乏的前 4 天,藻类的 NH ₄ ⁺ 含量从 543.48 μ g/g 变为 929.85 μ g/g	可溶性多糖在缺氮期间从 2.85 mg/g 变为 4.03 mg/g,在 N 恢复 48 h 逐渐增加到 5.2 mg/g	—	前 4 天不受影响,在缺氮的第 10 天,蛋白质显著下降 23.6%
氮源饥饿 ^[32]	—	—	—	断氮 2 天后,中性脂质高出 2.4 倍,与 24.13% 的脂质含量基本一致
氮源饥饿 ^[33]	缺氮条件下可获得具有高水溶性多糖产量的大型藻类生物质	缺氮第 3 天多糖含量增加 2 倍,实验结束时增加 3.5 倍	—	—
底部沉积物组分调整 ^[34]	—	可溶性多糖在底部沉积物时含量为 3.38%,有底部沉积物时为 5.45%	无底部沉积物: 0.82%;有底部沉积物: 0.78%	无底部沉积物: 13.91%;有底部沉积物: 14.08%

续表 2

手段	海藻	多糖	油脂	蛋白
底部沉积物组分调整 ^[35]	当底部沉积物在转速不高于 300 rad/min 的平衡条件下,有利于海藻的运动和生长,在转速为 400 rad/min 时,不利于海藻的运动和生长	—	—	—

2.1 基因调控

海藻对海洋生态系统至关重要,具有重大的经济价值。537-Mb 组装的基因组序列覆盖估计基因组的 98.5%,预测和注释 18 733 个蛋白质编码基因,与细胞壁合成、发育和防御系统相关的基因家族得到扩展。实验表明,控制多糖合成是一大类基因簇,因此通过基因调控可以促进多糖的积累^[29]。

双高- γ -亚麻酸(DGLA)具有极强的抗炎活性,但人们知之甚少。研究发现在细菌脂多糖(LPS)刺激下,DGLA 对白细胞介素、一氧化氮和总活性氧的产生具有抑制作用,以协同方式减弱 LPS 诱导的关键炎症基因的表达;结果表明,海藻衍生的富含 DGLA 的乙酯(30%)表现出与 DGLA 乙酯类似的活性,有利于多糖的积累,增强海藻作为这种罕见抗炎脂肪酸的有效来源的潜力^[30]。代谢组与转录组分析的结合有助于了解基因功能及其在各种代谢途径中的调节,mRNA(基因)和靶向代谢产物之间的共表达匹配决定其同源表达,通过基因调控促进多糖的积累,这导致基因调控网络与特定代谢途径之间关系被发现,为代谢工程在海藻中产生特定代谢产物开辟新途径,有利于药用海藻资源的培养^[31]。通过研究暴露于不同波长的光和 CO₂ 有效性下的海藻的光合作用机制,发现在 CO₂ 浓度高时,编码 C₃ 和 C₄ 酶的基因被转录,这表明碳代谢途径可能发生改变,或者这些基因参与适应性生理过程,这都会促进多糖的积累,从而提高多糖产量,可被用于海洋生物制药行业;这项研究有助于理解红藻光合碳代谢的调节机制,并对这些具有经济价值的大型藻类的培养和商业生产具有重要意义^[32]。

2.2 氮源饥饿

氮是最重要的营养元素之一,是植物和藻类生

长发育所必需的。Liu 等^[33]通过实验发现氮缺乏是有效的环境胁迫,用于增加藻类代谢产物的积累;生理指标表明,氮胁迫降低氨基酸和蛋白质的生物合成,提高内源 NH₄⁺ 和可溶性多糖水平,为多糖积累奠定基础。

氮限制可以诱导海藻中性脂质积累,并抑制其生长。Yang 等^[34]用不含 NaNO₃ 的 f/2-Si 培养基清洗海藻 2 次,完全去除氮,然后再转移到烧瓶中培养;实验发现在缺氮条件下,1 213 个基因(包括关键的碳固定、TCA 循环、甘油酯代谢和氮同化基因)的表达水平增加。因此,利用氮源饥饿原理,采取基因调控方式可以改善海藻生化组分的生产,可以调控编码多糖酶的基因来促进多糖的积累。

褐藻水溶性多糖作为重要的生物技术高分子材料,越来越受到研究者的关注。Skriptsova^[35]通过光生物反应器进行丝状褐藻(*Streblonema* sp.)的培养,提出水溶性多糖的新来源;在氮源饥饿的条件下,其可以获得较高的多糖积累和生物质含量,从而积累大量的水溶性多糖(WSPs);氮源的限制可以刺激海藻具有高水溶性多糖产量的积累。

2.3 底部沉积物组分调整

底部沉积物对海藻资源的培养有一定的影响,即对海藻营养成分积累有一定的影响。

Long 等^[36]分析和比较在有和没有底部沉积物的情况下生长的海藻样品中的蛋白质、氨基酸、脂类、脂肪酸、碳水化合物和矿物质以及多糖的单糖组成,结果表明海底沉积物的存在增加海藻中灰分、矿质元素和多糖的含量,对蛋白质、脂质、饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸的含量和多糖的单糖组成没有显著影响,这为海藻作为药用资源的进一步开发利用提供科学依据。Huang 等^[37]通过实验室实验和现场观测相结合,在实验室用 M11 培养基培养铜绿微囊藻,并置于照明培养箱中,研究发现对底部沉积物进行低到中浓度的扰动有利于多糖的积累。

3 海藻生物制药的环境保障

3.1 海洋生物制药废水对环境的威胁

海洋生物制药废水的特点是成分复杂,污染物具有浓度高、浊度高、生物降解性低、毒性强等特

点。其中,进水水质中 COD 的浓度大约为 6 000 mg/L,氨氮的浓度大约为 200 mg/L,TN 的浓度大约为 250 mg/L,TP 的浓度大约为 10 mg/L^[38],具有高 COD、高氨氮与 TN、高色度、成分复杂等特点。Tiwari 等^[39]通过研究发现海洋生物制药过程中会排放废水和污染物进入环境,会使地表水和地下水的水质恶化。

制药行业通过使用有机和无机化合物作为原料生产各种各样的物质,从而产生大量有毒和复杂的有机液体废水,会对环境造成一定的破坏^[40]。可吸附有机卤素(AOX)是含有有机键合卤素的化合物总量的一般指标,存在于海洋生物制药废水中。Xie 等^[41]通过研究中国 4 家大型制药厂中 AOX 的浓度和组分,发现这 4 家工厂废水的 AOX 浓度在 4.6~619.4 mg/L 之间;如果将这些制药废水直接排放,会对环境造成严重的破坏。

3.2 海洋生物制药废水利用

海洋生物制药废水产生的富含碳的液体废物一般被认为是有害的。Hosseini 等^[42]通过研究发现大部分废液可以用于生物脱氮,作为生活污水处理中反硝化的碳源,也可用于厌氧沼气的生产。

Liang 等^[43]以某制药厂二次生物处理流出物为研究对象,通过混凝、超滤、反渗透处理等水回用试验的核心技术对废水进行处理,结果表明反渗透在高水通量下运行平稳,海水淡化效果逐步优化,混凝、超滤、反渗透在医药废水回用工程中的应用有效,反渗透的流出物可用于最先进的制药工艺。

Zhang 等^[44]在一系列类似 Fenton 的系统中对生物制药废水进行批量实验,为达到 20% 的 COD 去除率,最佳条件是 pH 值为 3.0、 Fe_3O_4 用量为 1.0 g/L、 H_2O_2 用量为 10 mg/L、 FeO 和 Fe^{2+} 不仅提高 COD 的去除率、减少铁污泥,而且促进催化剂的再利用,实现海洋生物制药废水的再利用。抗生素制药废水的排放造成严重的环境问题,Guo 等^[45]通过好氧工艺、厌氧工艺、厌氧-好氧工艺和其他组合工艺对抗生素废水进行降解,做到对废水的重复利用。

海洋生物制药行业产生的 VOCs 和恶臭可分为 4 类:发酵尾气、回收废气、车间废气和废水恶臭。

通常用冷凝法作为预处理对高浓度废气进行净化处理,从而降低有机负荷,达到回收有机物的目的^[46]。

综上所述,目前海洋生物制药废水的处理主要依赖于混凝、超滤、反渗透、厌氧、好氧等处理工艺,程序复杂,能耗较高。能否利用海洋生物制药废水中丰富的有机碳源、氮源作为微藻培养的营养源,实现海洋生物制药废水的资源化利用,成为制药废水利用领域的攻关热点;海洋生物制药废水中丰富的有机碳源如何有效调控海洋微藻细胞内的多糖积累,成为海洋生物制药领域的攻关难题。

3.3 建立海藻制药—制药废水培养微藻的全链条机制

海洋生物制药废水除可以作为污水处理中反硝化的碳源、经处理成为回用水之外,其含有海藻生长所必需的碳氮磷等营养元素。因此,可利用海藻制药产生的废水反过来继续培养海藻,实现海藻培养产糖与海藻制药废水处理的有效集成,构建海洋生物制药废水利用—海洋微藻培养—海洋微藻多糖制药的生物地球化学循环全链条网络(图 1)。



图 1 海洋微藻生物制药全链条

Fig.1 Schematic diagram of the whole chain of marine microalgae biopharmaceutical

4 结语

与大型海藻相比,海洋微藻具有种类繁多、培养工艺先进、多糖生产成本低等优势,是亟待挖掘

和开发的有潜力的海洋生物医药的种质资源。

利用基因调控、氮源饥饿、底部沉积物组分调整等手段的研究主要聚焦于海藻细胞内多糖化合物的积累,其背后的调控机制很少涉及。针对海洋生物制药废水处理成本高的问题,可构建海洋生物制药废水利用—海洋微藻培养—海洋微藻多糖制药的生物地球化学循环全链条网络,切实推动海洋强国建设;针对调控海洋微藻细胞内多糖积累研究的局限,探明海洋生物制药废水中的丰富碳源对多糖积累的调控机制,对实现多糖产出最大化提供重要的理论指导。

参考文献(References):

- [1] YINON M B O, MILO R. The biomass composition of the oceans: a blueprint of our blue planet[J]. *Cell*, 2019, 179(7): 1451—1454.
- [2] BARZKAR N, JAHROMI S T, PORSANELI H B, et al. Metabolites from marine microorganisms, micro, and macroalgae: immense scope for pharmacology[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17(8): 464.
- [3] 耿银银, 尹媛红, 沈宏. 海藻功能物质的提取工艺、理化性质以及在农业领域中的应用[J]. *生态学杂志*, 2017, 36(10): 2951—2960.
GENG Yinyin, YIN Yuanhong, SHEN Hong. Process technologies and chemical-physical properties of seaweed extracts as well as their application in agriculture[J]. *Journal of Ecology*, 2017, 36(10): 2951—2960.
- [4] 吴黄铭, 郑艳, 曹晓荣, 等. 基于海藻产业链分析的海洋药物与生物制品产业发展思路[J]. *海洋开发与管理*, 2021, 38(5): 3—8.
WU Huangming, ZHENG Yan, CAO Xiaorong, et al. Development suggestions of chinese marine industry of biomedicine and products based on seaweed industry chain analysis[J]. *Ocean Development and Management*, 2021, 38(5): 3—8.
- [5] REISKY L, PRECHOUX A, ZUEHLKE M K, et al. A marine bacterial enzymatic cascade degrades the algal polysaccharide ulvan[J]. *Nature Chemical Biology*, 2019, 15(8): 803—812.
- [6] NGO D H, KIM S K. Sulfated polysaccharides as bioactive agents from marine algae[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2013, 62: 70—75.
- [7] CYBULSKI J D, HUSA S M, DUPREY N N, et al. Coral reef diversity losses in China's Greater Bay Area were driven by regional stressors[J]. *Science Advances*, 2020, 6(40): eabb1046.
- [8] VALE F, SOUSA C A, SOUSA H. Parabens as emerging contaminants: environmental persistence, current practices and treatment processes[J]. *Journal of Cleaner Production*, 2022, 347: 131244.
- [9] EL-NAGGAR N E A, HUSSEIN M H, SHAABAN-DESSUUKI S A, et al. Production, extraction and characterization of *Chlorella vulgare* soluble polysaccharides and their applications in AgNPs biosynthesis and biostimulation of plant growth[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 3011.
- [10] HAL J W V, HUIJGEN W J J, LOPEZ-CONTRERAS A M. Opportunities and challenges for seaweed in the biobased economy[J]. *Trends in Biotechnology*, 2014, 32(5): 231—233.
- [11] 王先磊, 杨俊杰, 赵中华, 等. 基于专利分析的我国大型海藻开发技术研究[J]. *海洋开发与管理*, 2021, 38(2): 30—35.
WANG Xianlei, YANG Junjie, ZHAO Zhonghua, et al. Study on macroalgae development technology in China based on patent analysis[J]. *Ocean Development and Management*, 2021, 38(2): 30—35.
- [12] YU Ping, SUN Haisen. Purification of a fucoidan from kelp polysaccharide and its inhibitory kinetics for tyrosinase[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 99: 278—283.
- [13] ZHANG Yang, CHANG Zongyu, ZHENG Zhongqiang, et al. Harvesting machine for kelp culture in floating raft[J]. *Aquacultural Engineering*, 2017, 78: 173—179.
- [14] YIN Dafang, SUN Xiaojie, LI Na, et al. Structural properties and antioxidant activity of polysaccharides extracted from *Laminaria japonica* using various methods[J]. *Process Biochemistry*, 2021, 111: 201—209.
- [15] DAI Yunliang, ROW K H. Application of Schiff bases derived from carboxymethylcellulose sodium in the separation of polysaccharides from kelp[J]. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 2020, 95(6): 1808—1814.
- [16] YU Ping, CHAO Xiaoyin. Statistics-based optimization of the extraction process of kelp polysaccharide and its activities[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 91(1): 356—362.
- [17] LONG Xiaoshan, HU Xiao, LIU Shucheng, et al. Insights on preparation, structure and activities of *Gracilaria lemaneiformis* polysaccharide[J]. *Food Chemistry*, X, 2021, 12: 100153.
- [18] YANG Zhiyong, WANG Huan, ZHANG Wen, et al. Analysis of neutral sugars of asparagus officinalis linn. polysaccharide by CZE with amperometric detection[J]. *Chromatographia*, 2012, 75(5—6): 297—304.
- [19] ZHAO Qingsheng, XIE Bingxian, YAN Jun, et al. In vitro antioxidant and antitumor activities of polysaccharides extracted from *Asparagus officinalis* [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 87(1): 392—396.
- [20] ZHAO Qingsheng, KENNEDY J F, WANG Xiaodong, et al.

- Optimization of ultrasonic circulating extraction of polysaccharides from *Asparagus officinalis* using response surface methodology[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2011, 49(2): 181–187.
- [21] PREEZ R D, MAJZOUB M E, THOMAS T, et al. *Caulerpa lentillifera* (Sea Grapes) improves cardiovascular and metabolic health of rats with diet-induced metabolic syndrome[J]. Metabolites, 2020, 10(12): 500.
- [22] 宋伟康. 叶托马尾藻及海葡萄多糖的提取、结构、抗氧化性以及藻渣吸附性能研究[D]. 海口: 海南大学, 2018.
- SONG Weikang. Extraction, structure and antioxidant of polysaccharides from *Sargassum carpophyllum* and *Caulerpa lentillifera* and adsorption properties of the seaweed residues to metal ions[D]. Haikou: Hainan University, 2018.
- [23] 王小兵, 罗蕊琪, 黄勃. 海葡萄藓藻多糖 ASE 提取工艺研究[J]. 广东农业科学, 2013, 40(16): 104–106.
- WANG Xiaobing, LUO Ruiqi, HUANG Bo. Study on ASE extraction technology of polysaccharide from *Caulerpa lentillifera* [J]. Guangdong Agricultural Sciences, 2013, 40(16): 104–106.
- [24] YAP J K, SANKARAN R, CHEW K W, et al. Advancement of green technologies; a comprehensive review on the potential application of microalgae biomass [J]. Chemosphere, 2021, 281: 130886.
- [25] CHEN Xiaolin, SONG Lin, WANG Hui, et al. Partial characterization, the immune modulation and anticancer activities of sulfated polysaccharides from filamentous microalgae *Tribonema* sp. [J]. Molecules, 2019, 24(2): 322.
- [26] SUN Yingying, WANG Hui, GUO Ganlin, et al. The isolation and antioxidant activity of polysaccharides from the marine microalgae *Isochrysis galbana* [J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 113: 22–31.
- [27] HUO Shuhao, WANG Huiying, CHEN Jing, et al. A preliminary study on polysaccharide extraction, purification, and antioxidant properties of sugar-rich filamentous microalgae *Tribonema minus* [J]. Journal of Applied Phycology, 2022, 34(6): 2755–2767.
- [28] WANG Na, DAI Lumei, CHEN Zishuo, et al. Extraction optimization, physicochemical characterization, and antioxidant activity of polysaccharides from *Rhodospirillum rubrum* sp. SCSIO-45730 [J]. Journal of Applied Phycology, 2022, 34(1): 285–299.
- [29] YE Naihao, ZHANG Xiaowen, MIAO Miao, et al. *Saccharina genomes* provide novel insight into kelp biology [J]. Nature Communications, 2015, 6(1): 6986.
- [30] NOVICHKOVA E, CHUMIN K, ERETZ-KDOSHA N, et al. DGLA from the microalga *lobosphaera incisa* P127 modulates inflammatory response, inhibits iNOS expression and alleviates NO secretion in RAW264.7 murine macrophages [J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2892.
- [31] GUPTA V, THAKUR R S, BAGHEL R S, et al. Seaweed metabolomics; a new facet of functional genomics [J]. Sea Plants, 2014, 71: 31–52.
- [32] THIEN V Y, RODRIGUES K F, CHRISTOPHER L Y V, et al. Comparative transcriptome profiling of *Kappaphycus alvarezii* (Rhodophyta, Solieriaceae) in response to light of different wavelengths and carbon dioxide enrichment [J]. Plants, 2021, 10(6): 1236.
- [33] LIU Xiaojuan, WEN Jinyan, CHEN Weizhou, et al. Physiological effects of nitrogen deficiency and recovery on the macroalga *Gracilariopsis lemaneiformis* (Rhodophyta) [J]. Journal of Phycology, 2019, 55(4): 830–839.
- [34] YANG Zhikai, NIU Yingfang, MA Yuhan, et al. Molecular and cellular mechanisms of neutral lipid accumulation in diatom following nitrogen deprivation [J]. Biotechnology for Biofuels, 2013, 6(1): 67.
- [35] SKRIPTSOVA A V. Nitrogen effect on water-soluble polysaccharide accumulation in *Streblonema* sp. (Ectocarpales, Phaeophyceae) [J]. Marine Biotechnology, 2017, 19(4): 410–419.
- [36] LONG Hairong, GU Xiaoyu, ZHU Zhenjun, et al. Effects of bottom sediment on the accumulation of nutrients in the edible green seaweed *Caulerpa lentillifera* (Sea grapes) [J]. Journal of Applied Phycology, 2020, 32(1): 705–716.
- [37] HUANG Jian, XI Beidou, XU Qiuji, et al. Experiment study of the effects of hydrodynamic disturbance on the interaction between the cyanobacterial growth and the nutrients [J]. Journal of Hydrodynamics, 2016, 28(3): 411–422.
- [38] 卢毅明. 生物制药废水处理站提标改造工程实例 [J]. 工业用水与废水, 2020, 51(4): 61–64.
- LU Yiming. An example of upgrading and reconstruction project of a biopharmaceutical sewage treatment station [J]. Industrial Water and Waste Water, 2020, 51(4): 61–64.
- [39] TIWARI B, SELLAMUTHU B, OUARDA Y, et al. Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach [J]. Bioresource Technology, 2018, 224: 1–12.
- [40] CHANGOTRA R, RAJPUT H, GUIN J P, et al. Techno-economical evaluation of coupling ionizing radiation and biological treatment process for the remediation of real pharmaceutical wastewater [J]. Journal of Cleaner Production, 2020, 242: 118544.
- [41] XIE Yawei, CHEN Lujun, LIU Rui. AOX contamination

- status and genotoxicity of AOX-bearing pharmaceutical wastewater[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2017, 52: 170–177.
- [42] HOSSEINI A M, BAKOS V, JOBBAGY A, et al. Co-treatment and utilisation of liquid pharmaceutical wastes[J]. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 2011, 55(1): 3.
- [43] LIANG Wenjuan, YAN Yong. Pilot test of water reuse technology on pharmaceutical wastewater[J]. *Advances in Engineering Research*, 2015, 22: 114–117.
- [44] ZHANG Nan, ZHANG Guangming, HUANG Ting, et al. Fe^3O_4 and $\text{Fe}^3\text{O}_4/\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^0$ catalyzed fenton-like process for advanced treatment of pharmaceutical wastewater [J]. *Desalination and Water Treatment*, 2017, 93: 100–108.
- [45] GUO Wanqian, YIN Renli, ZHOU Xianjiao. Current trends for biological antibiotic pharmaceutical wastewater treatment [J]. *Advanced Materials Research*, 2013, 726–731: 2140–2145.
- [46] DU Zhao, YUAN Xiangling, REN Ailing, et al. Typical pharmaceutical process VOCs and stench pollution characteristics and control techniques [J]. *Advanced Materials Research*, 2013, 726–731: 2017–2021.