

DOI: 10.13376/j.cblls/20240199

文章编号: 1004-0374(2024)12-1458-12

· 评述与综述 ·

微生物源性辐射防护剂的研究进展

阮迪^{1,2}, 张璐^{2,3,4}, 张怡洋^{2,3,4}, 刘阳^{2,3,5}, 王定坤⁶,
刘光琇^{2,4}, 张威^{2,4}, 张松林^{1*}, 章高森^{2,4*}

(1 西北师范大学地理与环境科学学院, 兰州 730070; 2 中国科学院西北生态环境资源研究院甘肃省极端环境微生物重点实验室, 兰州 730000; 3 中国科学院大学, 北京 100049; 4 中国科学院西北生态环境资源研究院干旱区生态安全与可持续发展重点实验室, 兰州 730000; 5 中国科学院西北生态环境资源研究院冰冻圈科学与冻土工程重点实验室, 兰州 730000; 6 华南农业大学生命科学学院, 广州 510642)

摘要: 随着辐射技术的广泛应用, 辐射损伤防护与医疗的研究与需求与日俱增。辐射损伤防护剂是救治与防护辐射损伤最为有效和直接的手段之一。以往的辐射损伤防护产品的研发都是从动植物着手或者化学合成获得, 少以微生物为研究对象。微生物是地球上抗辐射能力最强的生命形式之一, 是研发辐射损伤防护剂的理想对象和产品来源。为此, 本文聚焦微生物源性辐射损伤防护剂的研究进展, 系统综述了细菌、真菌和古菌源性辐射损伤防护剂的研究现状, 着重分析了伪枝藻素 (scytonemin)、黑色素 (melanin)、类菌胞素氨基酸 (MAAs)、锰卟吩抗氧化剂 (MDP)、CBLB502- 恩托莫德和类胡萝卜素等的抗氧化与抗辐射等功能, 并较为深入地分析了存在的问题, 进而提出了未来可能的研究方向, 以期研发新型微生物源性辐射防护剂提供参考依据。

关键词: 辐射损伤; 抗辐射; 辐射损伤防护; 辐射防护剂; 微生物

中图分类号: R142 **文献标志码:** A

Research progress of microbially derived radiation protection agents

RUAN Di^{1,2}, ZHANG Lu^{2,3,4}, ZHANG Yi-Yang^{2,3,4}, LIU Yang^{2,3,5}, WANG Ding-Kun⁶,
LIU Guang-Xiu^{2,4}, ZHANG Wei^{2,4}, ZHANG Song-Lin^{1*}, ZHANG Gao-Sen^{2,4*}

(1 College of Geography and Environmental Science, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China; 2 Key Laboratory of Extreme Environmental Microbial Resources and Engineering, Gansu Province, Northwest Institute of Eco-Environment and Resources, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China; 3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 4 Key Laboratory of Ecological Safety and Sustainable Development in Arid Lands, Northwest Institute of Eco-Environment and Resources, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China; 5 Key Laboratory of Cryospheric Science and Frozen Soil Engineering, Northwest Institute of Eco-Environment and Resources, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China; 6 College of Life Sciences, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China)

Abstract: The increasing prevalence of radiation technology has led to a parallel rise in the research and demand for radiation damage protection and medical treatments. Radiation damage protection agents represent one of the most effective and direct means of saving and protecting against radiation damage. In the past, research and development of radiation damage protection products has been based on plants, animals, chemical synthesis, and microorganisms. Nevertheless, microorganisms have seldom been employed as research subjects. It is certain that

收稿日期: 2024-07-08; 修回日期: 2024-08-16

基金项目: 甘肃省2024省级人才项目; 中国载人航天工程空间应用系统项目(KJZ-YY-WSM05); 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作专项(2019YFE0121100)

*通信作者: E-mail: zhangsonglin65@nwnu.edu.cn (张松林); gaosenzhang@hotmail.com (章高森)

one of the Earth's most radiation-resistant life forms is microorganism. Consequently, they are an ideal target and source for the development of radiation damage protection agents. The objective of this review is to provide insight into the current state of research in the field of radiation damage protection agents of microbial origin, with an emphasis on the specific research progress and current status of radiation damage protection agents of bacterial, fungal, and archaeal origin. In particular, functions of antioxidant and anti-radiation agents are analysed, including pseudohyphae, melanin, MAAs, MDP, CBLB502, and carotenoids. Furthermore, we present an in-depth analysis of the existing problems and targeted research directions, aiming to provide a scientific basis for the research and development of new microbial-derived radiation protection agents.

Key words: radiation damage; radiation resistance; radiation damage protection; radiation protective agents; microorganisms

辐射是指辐射体以波或粒子的形式向外传递能量,包括电离辐射和非电离辐射。 x 、 α 、 β 与 γ 射线等拥有足够高的能量以及能使物质电离的电离辐射,具有潜在的致癌性,被视为一类致癌物^[1]。非电离辐射的能量较低,虽然不足以使物质发生电离,但会使物质内粒子运动加速,从而导致物质温度升高。这种温度升高是辐射能量转化为物质内能的结果,也是非电离辐射对物质的一种重要影响,包括红外线、紫外线和微波等^[2-5]。当前,辐射在许多领域被广泛应用,如CT扫描^[6]、无线通讯^[7]与食品的病菌消杀^[8]等;但是,辐射的潜在性风险也不容忽视。

一般而言,高剂量辐射会对生物体造成损伤,如破坏细胞和组织、引起急性放射病、慢性放射病、癌症和免疫系统破坏等。孕期母亲接受10 mGy的盆腔 x 射线照射后,儿童患病或癌症的相对风险(relative risk, RR)增加1.3~1.5倍^[9]。长崎放射线影响研究所的成人健康研究计划发现,原子弹幸存者患甲状腺癌的风险远超健康人群^[10]。辐射对生物体的损伤主要为通过直接或间接途径破坏DNA与蛋白质的结构等,导致基因表达异常、蛋白质变性坏死与严重的组织细胞结构功能损伤等^[11]。

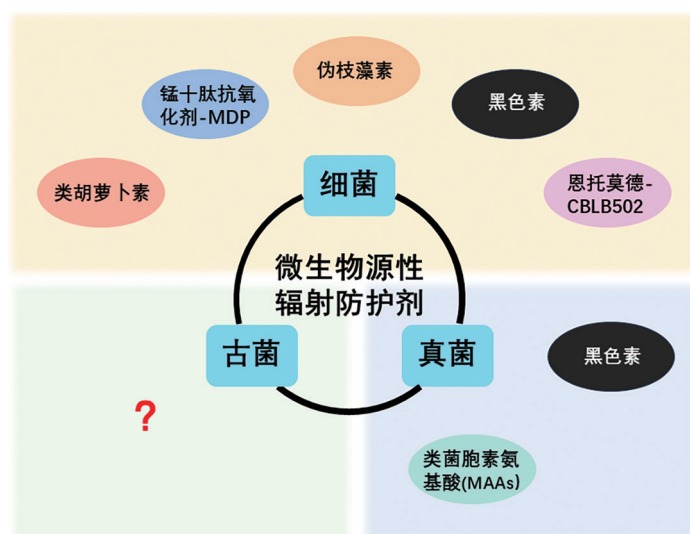
针对辐射可能带来的潜在危害,人们通过研究生物体的抗辐射现象,致力于研发辐射防护产品譬如氨磷汀与Entolimod (TLR5激动剂CBLB502)等^[12]。目前的辐射防护剂主要通过清除自由基、增强DNA修复、将细胞周期阻滞于S期、增强抗氧化作用、刺激造血干细胞成熟和分化以及放射性核素螯合等途径发挥作用^[13]。已有的生物源辐射防护剂可以按来源划分为植物源性辐射防护剂、动物源性辐射防护剂与微生物源性辐射防护剂。植物中含有多种具有辐射防护作用的成分,这些成分主要包括多糖类、皂苷类、多酚类、氨基酸类、酶类等。

这些物质通过不同的机制发挥辐射防护作用,如抗氧化、清除自由基、修复DNA损伤等^[14-15]。而动物源性辐射防护剂则较为少见,研究人员发现从动物体内提取的不同种类的多糖,如虾蟹动物的甲壳质、河蚌多糖、星虫多糖等,具有抗氧化、抗辐射等生物活性^[15-16]。

微生物作为地球上出现最早、存续时间最长、分布最广泛与生命力最顽强的生物形式,可以忍受各种强辐射环境,进而演化出了自己独特的防护机制,被视为理想的天然辐射防护剂来源,开发前景广阔,但相关研究却较少,且存在不少尚未解决的科学与工程问题,如:伪枝藻素确切的合成机制目前尚不清楚;黑色素具体大分子结构和聚合机理仍是谜团;类菌胞素氨基酸由于其化学结构而带来的合成困难和合成原料的稀缺性等问题。这些都阻碍了微生物源性辐射防护剂的商业化运用。有鉴于此,本文从生物合成、生物生产和潜在应用等方面系统综述了已有的微生物源性辐射防护剂的研究进展,归纳分析了可能存在的问题与挑战,并提出了初步研究建议,以期为微生物源性辐射防护剂研发和相应的抗辐射机制研究提供参考。

1 微生物源性辐射防护剂

氨磷汀是目前市面上销售的唯一具有成熟体系的辐射防护剂,但其存在明显的副作用(呕吐、恶心和低血压)而无法在常规放射治疗中使用。黑色素等微生物源辐射防护剂与化学合成的辐射防护剂相比成本更低、毒性更小且更加环保^[17-18],因此微生物源性辐射防护剂的研发工作开始受到关注。目前已有的微生物源性辐射防护剂大致分为细菌源性辐射防护剂、真核生物源性辐射防护剂和古菌源性辐射防护剂(图1)。目前,除了古菌源性辐射防护剂尚未被报道外,其余来源的微生物辐射防护剂都



已有产品进入工业化生产阶段^[19]。下面分别介绍几种典型微生物源性辐射防护剂的研究进展。

1.1 细菌源性辐射防护剂

1.1.1 伪枝藻素

伪枝藻素 (scytonemin) 是一种黄至棕色、脂溶性、非荧光和非常稳定的色素，常见于蓝藻的细胞外多糖鞘，因最初在伪枝藻 (*Scytonema*) 中被发现而得名^[20]。伪枝藻素能有效屏蔽紫外线和蓝光辐射，清除紫外线辐射诱导产生的活性氧 (ROS)，减少胸腺嘧啶二聚体的形成^[21-23]。

伪枝藻素具备抗紫外线、抗高温与抗氧化等多种能力，被认为是一种理想的绿色环保的防晒霜原料，既被用作化妆品的活性成分，又被用于附加化学修饰构建具有治疗价值的新型药物^[22, 24-25]。但是，生产效率不高限制了其在化妆品领域的应用。伪枝藻素既可以生物合成，又可以化学合成。以 3- 吡啶乙酸为底物，经 Heck 碳环化和交叉偶联等反应可以合成不同种类的伪枝藻素 (图 2)，但是步骤较长、成本较高，目前仍无法进行大规模的工业化生产^[24]。另外，伪枝藻素生物合成机制尚不明确，且合成效率受辐照、温度、氧胁迫、盐胁迫、干燥胁迫与氮源等环境因素的影响。紫外线辐照会诱导伪枝藻素的生物合成^[26]，其中 UV-A 辐射会触发伪枝藻素生物合成基因簇的表达，导致其在细胞外积累^[27-28]。Rastogi 等^[29] 和 Dillon 等^[30] 研究表明，温度升高和氧化应激与 UV-A 结合可诱导蓝藻合成伪枝藻素。Rath 等^[20] 指出，适当的盐胁迫可以提高丝状鞘丝藻 (*Lyngbya aestuarii*) 伪枝藻素的合成，

而盐浓度过低或过高则会抑制伪枝藻素的合成；Casero 等^[31] 研究发现，在 20 g/L NaCl 条件下，蓝藻菌株 *Chroococcidiopsis* sp. UAM571 的伪枝藻素含量比未加 NaCl 的菌株高 50 倍以上。伪枝藻素在 UV 和干燥胁迫下具有很高的稳定性^[32]。Fleming 等^[32] 发现，暴露于 UV-A 辐射下的周期性干燥可以使耐干燥蓝藻菌株 (*Nostoc punctiforme* PCC 73102、*Chroococcidiopsis* CCME 5056 和 *Chroococcidiopsis* CCME 246) 产生更多的伪枝藻素，而适当降低氮源含量也能促进伪枝藻素的生物合成^[33]。Madrahi 等^[34] 为提高蓝藻菌株 *Leptolyngbya mycodia* IBRC-M-5200 伪枝藻素的生产率，设计了一种附着式栽培系统，与浸没式生物反应器相比，生产率提高了 82%，该技术或许可为未来伪枝藻素的大规模合成提供一定的技术支持。不同环境因素对伪枝藻素合成的影响见表 1。

与黑色素、类胡萝卜素等被广泛运用的微生物源性辐射防护剂相比，伪枝藻素发现较早，但相关研究进展却较慢^[35]。伪枝藻素的合成及调控机制已在 *N. punctiforme* PCC 73102 等蓝藻中得到了初步解析，但确切的合成机制目前尚不清楚^[21]。为此，进一步研究伪枝藻素的合成机制及其异源合成技术，逐步建立起高效、稳定与可持续的伪枝藻素合成体系，有望为伪枝藻素的大规模工业化生产及商业化运用奠定基础。

1.1.2 黑色素

黑色素 (melanin)，源于 “melanos”，最早由瑞典化学家 Berzelius 用来描述从眼膜中提取的一种深

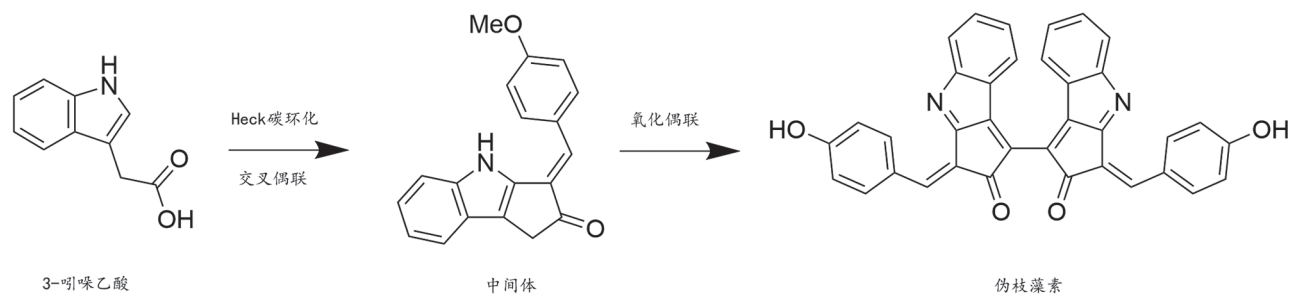


图2 伪枝藻素的合成^[24]

表1 不同环境因素对伪枝藻素合成的影响

环境因素	菌株	对伪枝藻素合成的影响	参考文献
温度	<i>Chroococcidiopsis</i> M88 VD-G	35℃ (亚致死温度), 产量提高1倍	[30]
氧胁迫	<i>Chroococcidiopsis</i> M88 VD-G	0.5 μmol/L 的亚甲基蓝, 产量提高1.5倍	[30]
盐胁迫	<i>Chroococcidiopsis</i> sp. UAM571	0.5 mol/L, 产量提高50倍以上	[31]
	<i>Chroococcidiopsis</i> M88 VD-G	0.25 mol/L, 产量提高4倍, 高于0.75 mol/L 则抑制	[30]
	<i>Lyngbya aestuarii</i>	0.625 mol/L, 产量达到最大值, 低于0.16 mol/L 与高于1.25 mol/L 时则抑制	[20]
干燥胁迫	<i>Chroococcidiopsis</i> CCME 5056	周期性干燥(水化:脱水时间=2:1时)第5天达到最大值, 产量比水化提高1倍	[32]
	<i>Nostoc punctiforme</i> ATCC 29133	周期性干燥, 在第4~6天达到最大值, 产量提高约0.5倍	
	<i>Chroococcidiopsis</i> CCME 246	周期性干燥第5天达到最大值, 为水化的0.65倍	
氮源	<i>Nostoc punctiforme</i> PCC 73102	低浓度氮源(≤0.4 mmol/L, 且包括NO ₃ ⁻ 、NH ₄ ⁺ 、NH ₄ NO ₃ 等形态氮源)会促进伪枝藻素合成, 浓度达到1 mmol/L 则抑制合成	[33]
光照	<i>Chroococcidiopsis</i> M88 VD-G	UV-A 促进伪枝藻素的合成	[30]
	<i>Chroococcidiopsis</i> CCME 246	无UV-A 则不产生伪枝藻素, UV-A 促进伪枝藻素合成	[32]

色色素^[36]。黑色素无定形,以深棕色到黑色为主,有时可见红色和黄色^[37]。黑色素种类繁多,合成底物和途径不同会产生不同种类的黑色素(表2)。黑色素可由植物、动物、细菌、真菌等合成,目前已知的生物合成途径有三种,其中细菌黑色素以真黑素(eumelanin)与棕黑素(pheomelanin)为主^[38-39]。真黑素产生于酪氨酸或苯丙氨酸氧化为邻二羟基苯丙氨酸(DOPA)和多巴醌的过程中,多巴醌进一步环化成5,6-二羟基吲哚(DHI)或5,6-二羟基吲哚-2-羧酸(DHICA)^[40-41]。棕黑素又称多巴黑色素,合成途径与真黑素几乎一致,但在棕黑素的合成过程中,多巴直接或通过介质进行半胱氨酸化,L-DOPA先氧化后聚合,生成含硫的色素^[42-43]。目前已发现可产黑色素的细菌有链霉菌(*Streptomyces* sp. RF-2)^[44]、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida* F6)^[45]、地衣芽孢杆菌(*Bacillus licheniformis*)^[46]和韦氏芽孢杆菌(*Bacillus weihenstephanensis*)^[47]等。黑色素的不同合成途径见图3。

黑色素的复杂共轭结构能吸收少量到达地面的

UV-B (280~315 nm) 紫外线,从而保护生物免受紫外线影响^[18]。Ye等^[50]从*Lachnum* YM404中提取出细胞外黑色素(LEM404),发现其能显著提高生物在紫外线照射下的存活率与抗氧化性:辐照功率30 W,辐照时间10 min时,实验组大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和酿酒酵母的存活率分别比对照组增加了117%、22.2%和22.6%;同时,实验组小鼠的超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性显著提高,丙二醛(MDA)含量显著降低,表明LEM404具有较强的抗紫外线损伤能力。同时,黑色素具有过滤紫外线和清除ROS的功能,可作为有效防晒成分^[51]。Kurian等^[52-53]的研究表明,细菌黑色素(BTKKS3和BTKKS1)存在时,市售防晒霜的防晒系数(SPF)分别增加了3.42和2.6倍。与其他来源黑色素相比,微生物黑色素的工业化提取不受季节变化影响,维护成本低,操作简便,反应条件温和,可根据发酵培养基和条件进行修饰,易获取和纯化^[54-55]。因此,目前黑色素被广泛应用于商用光防护霜的制造。

表2 黑色素的种类、来源、前体物质、合成途径和主要元素

黑色素种类	来源	前体物质	合成途径	主要元素	颜色	应用
真黑素 (Eumelanin)	细菌、真菌、 动物	酪氨酸 (Tyrosine)	L-DOPA	C、H、O、N	棕色、黑色	防晒霜、保健品等
棕黑素 (Pheomelanin)	细菌、动物	5-S-半胱氨酸多巴 (5-S-cysteinyl-dopa)	L-DOPA	C、H、O、N、S	黑色、红色、 棕色	防晒霜、抗辐射药物等
DHN-黑色素 (DHN-melanin)	真菌、动物	丙二酰辅酶A (Malonyl-CoA)	DHN	C、H、O	黄色、棕色、 黑色	防晒霜、食品添加剂等
脓黑素 (Pyomelanin)	真菌、动物	均质酸 (Homogentisic acid)	均质	C、H、O	棕黑色	防晒霜、染发剂等

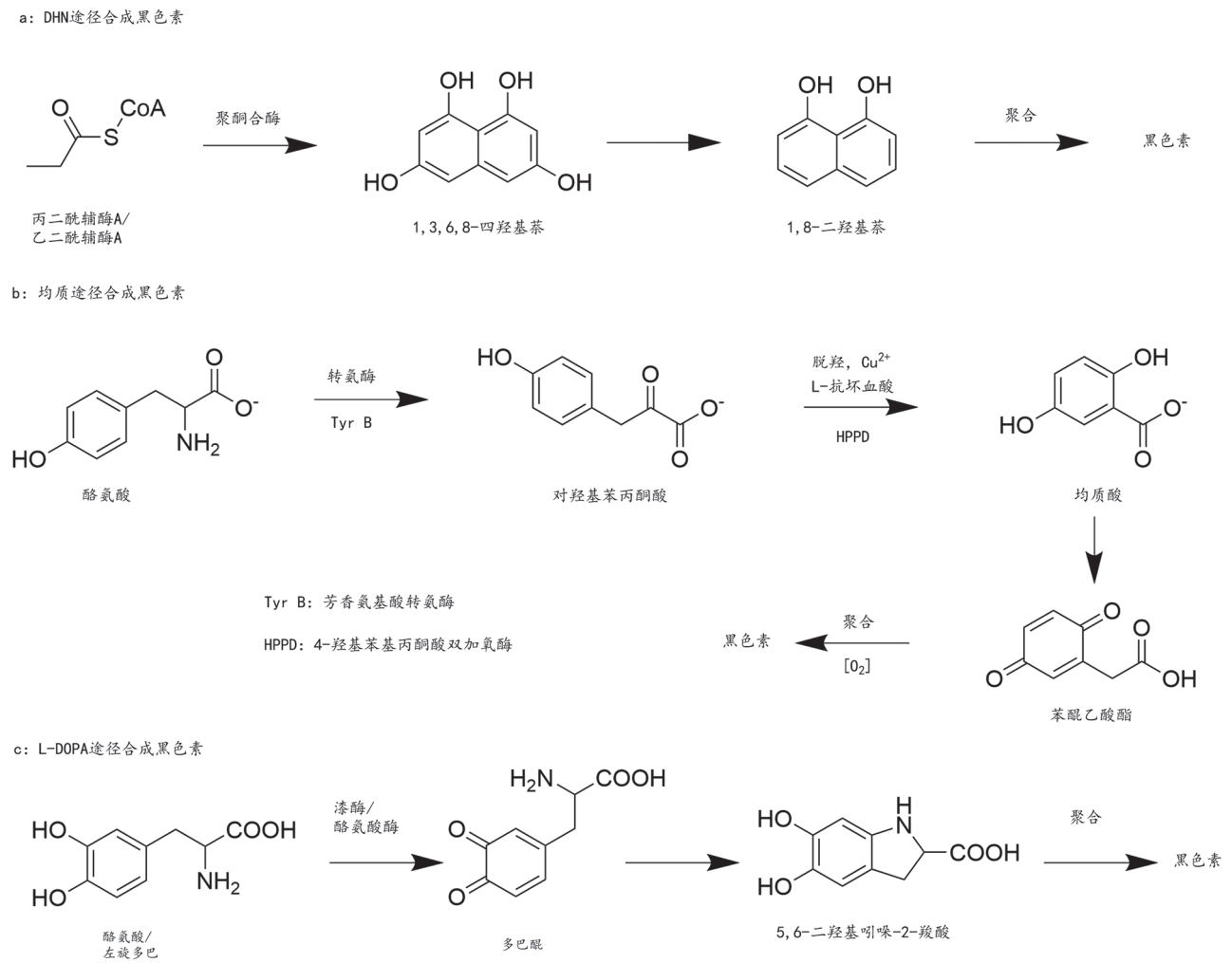


图3 黑色素的不同合成途径^[48-49]

黑色素结构复杂、特定溶剂溶解度低，且具体大分子结构和聚合机理尚不清楚，这都极大地限制了黑色素的进一步研究和应用。微生物已经成为黑色素的重要来源之一，未来可对相关微生物进行工程改造，对发酵条件进行优化，以此提高黑色素产量；也可对黑色素的结构进行进一步的研究，以提高

对黑色素的认识，使其在各种应用中得到有效利用。

1.1.3 锰十肽抗氧化剂-MDP

耐辐射奇异球菌 (*Deinococcus radiodurans*) 无蛋白细胞提取物可使暴露于 16 Gy 辐照下的人淋巴瘤细胞 Jurkat T 细胞存活率从低于 50% 提高到 80% 以上^[56]。Berlett 等^[57] 根据该提取物超滤液的组成

和结构设计并合成了一段短肽,与Mn结合后制备了具有抗氧化与抗辐射能力的化合物——锰十肽抗氧化剂(Mn-decapeptide, MDP)。在辐射毒性的经典模型中,DNA是受电离辐射影响最大的分子结构,而Daly等^[58]经过实验提出一个新的辐射毒性模型:蛋白质是受电离辐射影响的大分子层次结构中最重要的一部分。在抗辐射能力较强的细菌中,锰络合物的积累可以阻止铁依赖(iron-dependent)的ROS的产生,从而减少细胞受到的氧化应激和损伤,使受辐照的细胞能够保持足够的酶活性以修复DNA,这可能是细菌抵抗电离辐射的第一道防线。研究发现,*D. radiodurans*无蛋白提取物能够保护大肠杆菌免受电离辐射的致命影响^[59];此外,*D. radiodurans*的DNA抵御紫外线损伤的能力并不一定强于辐射敏感细菌^[60],但是其Mn²⁺积累高于辐射敏感菌,且Mn²⁺浓度降低会导致其在UV-C中的存活率显著降低^[61]。在限制锰积累的条件下,*D. radiodurans*的锰铁比急速下降,使其对红外和红外诱导的蛋白质氧化高度敏感^[62];此外,其积累的Mn²⁺代谢物可以保护DNA修复酶活性,避免细胞死亡^[58]。

1.1.4 CBLB502-恩托莫德

CBLB502(即前述Entolimod)是沙门氏菌鞭毛蛋白的多肽衍生物,通过激活TLR5与NLRC4信号通路降低辐射诱导的细胞凋亡与氧化损伤,保护生物体免受局部辐射引起的正常组织皮炎、口腔黏膜炎或肿瘤侵袭^[63-65]。Burdelya等^[66]将沙门氏菌鞭毛蛋白衍生物以0.2 mg/kg的剂量注射到实验小鼠体内,发现其可使小鼠在17 Gy全身照射(TBI)下的中位生存期延长5 d;随后,研究人员对该衍生物结构进行重组表达并命名为CBLB502。对恒河猴与小鼠进行辐射防护实验发现,9 Gy的x射线照射1 h后,注射CBLB502组小鼠存活率较对照提高了33%;恒河猴接受单次肌肉注射0.04 mg/kg剂量的CBLB502后可将同样剂量的辐射致死延迟10 d,存活率提高了36%^[66]。

与此同时,研究发现CBLB502具有明显的抗氧化能力,可有效清除多种自由基,包括超氧阴离子、羟基自由基和ABTS阳离子(ABTS^{•+}),是仅有的两种能提高非人灵长类动物存活率的辐射防护措施之一,也是美国食品和药品管理局(FDA)允许在新药研究申请下进行I期临床试验的仅有的三种辐射防护措施之一^[63, 67-68]。目前以CBLB502为基础的药物治疗正在进行^[69],且一种名为“恩托莫德

(Entolimod)”的药物已通过药代动力学、毒性和生物标志物临床评估,并被FDA认定为研究性新药和孤儿药,获得快速通道资格,这将有助于加速该药物的开发过程,并使其更早地进入市场^[19]。急性强辐射对造血系统的损伤是导致人死亡的主要原因,而“恩托莫德可减缓人体中性粒细胞与血小板减少,降低贫血严重程度^[70]。“恩托莫德”治疗的副作用很小,对诱发人体严重损伤乃至致死的辐射有较好的防护作用,具有较强的辐射损伤修复能力,被认为是理想的辐射防护药物^[19]。CBLB502可以在体外有效清除多种自由基,但是目前其清除机制尚未阐明,这或许将是今后研究的重点,通过提高对CBLB502作用机制的认识,加快以此为基础的相关抗氧化和辐射防护类产品的研发。

1.1.5 类胡萝卜素

类胡萝卜素是一类亲脂性四萜化合物,广泛存在于植物、动物及微生物中,可通过清除自由基和ROS来减少细胞的氧化损伤^[71],因此具有抗氧化和抗辐射功能^[72]。目前,市场上主要的类胡萝卜素,包括β-胡萝卜素、番茄红素、叶黄素、虾青素和角黄素等,一般通过生物提取或化学方法合成制得,提取自细菌的类胡萝卜素因安全性较高且具有抗氧化能力、抗菌特性和防紫外线功能,从而赢得了大众的认可^[73-74]。随着科技的进步,类胡萝卜素的制备从早期的人工合成和化学试剂提取逐步转向从微生物中分离^[75]。Mohana等^[76]从玫瑰微球菌(*Micrococcus roseus*)和黄体微球菌(*Micrococcus luteus*)中分离得到了类胡萝卜素,Araya-Garay等^[77]和Mussagy等^[78]利用重组菌株制备了番茄红素和β胡萝卜素,Gu等^[79]从球形圆霉细菌(*Rhodobacter sphaeroides*)中分离得到了类胡萝卜素。类胡萝卜素的细菌来源比较丰富,研发与商业化潜力巨大。Mussagy等^[78]指出,微生物源性类胡萝卜素也可作为抗氧化剂,保护细胞免受氧化损伤。细菌类胡萝卜素比膳食类胡萝卜素具有更好的抗脂质过氧化作用,在抗氧化、延缓衰老和增强免疫功能等方面受到广泛关注^[80-82]。目前,类胡萝卜素广泛用于食品、饲料、化妆品、药品等产品中^[83-85]。

类胡萝卜素传统的提取方法(如连续提取法等)是一个较为耗时的过程,且需要添加大量的溶剂,使得其成本较高。未来可对类胡萝卜素的提取方法进行进一步的改进(如自动化等),对相关产类胡萝卜素的微生物的发酵条件进行相应的优化,以提高类胡萝卜素的产量并降低其成本。

1.2 真核微生物源性辐射防护剂

1.2.1 黑色素

黑色素是目前研究最多的真菌源性辐射防护剂,以异黑素为主。异黑素通过二羟基萘(形成 DHN-黑色素)、均质酸(形成脓黑素(pyomelanin))或其他中间体的氧化和聚合反应形成^[18](图1)。另外,一些真菌也可以从 L-3,4-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)出发生成黑色素^[86]。DHN-黑色素是一种深色的聚合物,在真菌中含量丰富,通常以丙二酰辅酶 A(malonyl-CoA)为底物通过 DHN 途径合成(图1)。Sone 等^[87]指出,1,8-二羟基萘(1,8-DHN)是真菌特异性合成 DHN-1,8 黑色素的关键中间体,真菌合成 1,8-DHN 的途径由 I 型聚酮(PKS)、短链脱氢酶/还原酶(SDR)超家族的萘酚还原酶和西塔龙脱水酶组成。脓黑素是以 2-乙酰-对苯醌为基本单位,通过均质酸途径形成的多聚体^[88]。均质酸作为前体物质,经过一系列的代谢与分解生成富马酸酯和乙酰乙酸酯,由乙酰乙酸酯积累、氧化与聚合生成脓黑素^[89]。真菌黑色素是一种黑色的、不溶于大多数溶剂的聚合物,它只能通过氧化作用分解,且只能溶解于碱性溶剂中^[90-91]。Bárcena 等^[92]曾利用热解气相色谱-质谱联用(py-GC-MS)法对黑色素聚合物结构进行分析,Strycker 等^[93]则是利用拉曼光谱法对烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)产黑色素进行了表征,但目前真菌黑色素的具体化学结构式仍未阐明。

无论通过 DHN 还是 L-DOPA 途径产生黑色素,真菌黑色素的产生都需要铜离子^[94]。Saitoh 等^[95]研究表明,当敲除铜运输 ATP 酶基因(*BcCcc2*)时,灰绿葡萄孢霉菌(*Botrytis cinerea*)的黑化现象会减少,即细胞介质中 Cu^{2+} 的浓度可以改变黑色素的合成速度与比例。推测 Cu^{2+} 可能作为黑色素生物合成酶的辅助因子发挥作用,或者刺激相关基因的表达^[96-97]。

真菌黑色素因有保护微生物免受恶劣环境条件影响的能力,被誉为“真菌盔甲”^[48]。黑色素对紫外线的防护具有较好的作用^[98]。研究表明,黑化真菌对紫外线诱导和氧化介导的损伤的抵抗能力强于非黑化真菌^[99]。Ye 等^[50]发现黑色素可提高小鼠 SOD 和 GSH-Px 活性,降低 MDA 水平。Li 等^[100]通过提取辛格粒毛盘菌(*Lachnum singerianum* YM156)发酵液得到黑色素,经过精氨酸修饰提升了黑色素的水溶性,发现其可以作为一种治疗紫外线辐射损伤的药物。微波萃取法是一种较为先进的技术,且

在工业范围内被广泛使用,Ghadge 等^[101]通过微波辅助萃取法显著提高了辛格粒毛盘菌(*Lachnum singerianum* YM296)的黑色素产量,但该方法由于溶剂温度升高导致萃取过程提前结束,因此会降低黑色素的萃取率。以上研究提示,黑色素的萃取仍是制约黑色素应用的一大障碍。

真菌黑色素是一种可持续与可生物降解的天然色素,具有多种功能特性和生物活性,但是其在水、酸及部分有机溶剂中的不溶性阻碍了其商业化运用的进展。未来可对部分真菌黑色素的结构进行进一步研究,通过一定的修饰优化其功能特性及生物活性,使其具有更广阔的应用前景。

1.2.2 类菌胞素氨基酸

类菌胞素氨基酸(mycosporine-like amino acids, MAAs)是一种水溶性的无色天然产物,最早由 Leach 课题组从真菌中分离得到^[102],而后从蓝藻等其他大量微生物藻类及水生生物内发现^[103]。海洋生物与藻类微生物含有大量的 MAAs,但是海洋生物体内含有其他干扰物质,且干扰物质数量大于藻类微生物,因此 MAAs 大多数都是从藻类微生物体内分离得到的^[104-107]。一些蓝藻含有多种 MAAs,除了极少数已被阐明结构外,大部分的 MAAs 结构尚未知晓。微藻由于生长速度快且易培养,也被用于 MAAs 的生产^[108]。Karsten 等^[109]从原型微鞘藻(*Microcoleus chthonoplastes*)中检测到 4 种不同的 MAAs,其中一种结构已确定,其余三种仍未知。

MAAs 是以环己烯酮为基本骨架,与不同类型氨基酸通过胺缩合作用形成的一大类水溶性物质。不同种类的 MAAs 化学性质也不同,许多 MAAs 在酸性介质中是稳定的,用盐酸-甲醇处理后可以转化为甲酯;也有许多 MAAs 非常容易被水解,如 mycosporine-Gly 和 mycosporine-Gln 易被光敏水解^[104, 110-111]。由于共轭双键和不同侧链上活性基团的存在,MAAs 类化合物对紫外辐射具有较强的吸收能力^[112],因此对 MAAs 的保护作用研究多集中于紫外防护^[113]。MAAs 依赖于环己烯核心的共轭烯酮或烯胺部分的电子跃迁对紫外辐照进行吸收,这些跃迁有时被酮碳或亚胺碳内或附近的取代基影响,最终使 MAAs 以热的形式耗散而不产生 ROS^[114]。MAAs 具有多种生物活性,包括抗紫外线、抗炎、抗癌和抗衰老等,是一种理想的防晒产品^[115]。Oyamada 等^[116]和 Singh 等^[117]研究表明,MAAs 能够使人体细胞抗紫外线损伤,同时对人类皮肤成纤维细胞的增殖有促进作用。因此,MAAs 作为紫外

线防护剂在化妆品和洗漱用品中有较高的应用价值。自然界中由初级生产者合成的 MAAs 可以沿着食物链传递后被选择性地保存下来,然后在紫外线敏感的组织中积累^[18]。MAAs 在制药、美容和护肤品相关领域的份额正在逐年增加,关于 MAAs 的研究和相关专利产品也在日益增多^[118],目前含有 MAAs 的防晒霜产品 Helioguard 365a 已正式投产^[119]。

由于 MAAs 手性中心的化学结构带来的合成困难和合成原料的稀缺性,实现 MAAs 化合物的大规模合成仍然是一个挑战^[120],更低成本与更高效的工业化大规模生产是 MAAs 走向更广阔市场的重大前提^[121]。未来可对产 MAAs 微生物进行工程改造,优化其发酵条件,也可对 MAAs 的异源合成进行进一步的探索,以提高 MAAs 产量,促使更多以 MAAs 为基础的产品走向商业化。

1.3 古菌源性辐射防护剂

古菌存在于高盐、高温、高压和高辐射等各种极端环境中,进化出了独特的生理机制和分子结构来对抗各种环境压力。一些古菌被发现能够在高辐射环境中稳定存活,预示它们可能具有特殊形式的抗辐射机制^[122-124]。Jolivet 等^[122]对加利福尼亚湾瓜伊马斯 (Guaymas) 盆地热液烟囱样品中的厌氧有机营养型嗜热菌进行富集后得到了一株嗜热球菌 (*Thermococcus gammatolerans* EJ3), 研究发现它是地球上已知的抗辐射能力最强的生物之一,可承受高达 30 kGy 的 γ 射线辐射损伤^[125]。嗜盐古菌 (*Halophilic archaea*) 可以在高辐射与高盐的环境下生存,McCready 等^[124]指出嗜盐古菌对紫外线损伤的修复率非常高,经 50~100 J/m² 的短波紫外线照射后存活率高达 100%;Stantial 等^[123]探讨了嗜盐古菌中转录耦合 (TCR) 的紫外线损伤修复机制,推测嗜盐古菌可能采用一种不同于细菌和真核生物的新 TCR 机制。

虽然目前还不完全清楚这些古菌的抗辐射机制,但是它们可能是一种潜在的辐射防护剂来源。未来可以借鉴古菌的 DNA 修复机制来开发新型的辐射防护药物或治疗方法。虽然至今并无特定的古菌源性辐射防护剂被直接应用于实践或商业产品,但是通过研究古菌的抗辐射机制,可以深入了解其生物学特性和环境适应性,为开发和应用新的生物技术提供思路。

2 结论与展望

自然界与人类社会中的辐射无处不在,对人与

其他生物造成的辐射损伤也不可忽视。因此,深入研究辐射防护机制与产品具有重要意义。辐射防护剂的来源较广泛,其中极端环境中的微生物种类多、数量大,研究微生物源性辐射防护剂具有充分的科学依据与广阔的市场前景。为此,本文比较系统地综述了微生物源性辐射防护剂的研究进展,以期能为辐射防护剂的进一步研发提供较为系统的进展梳理和可行的对策建议,从而推动低成本与高效能的防护产品问世。

虽然微生物源性辐射防护剂研究工作取得了一定的进展,但是仍然存在诸多有待解决的科学与工程问题,建议深入开展以下几个方面的工作:

(1) 古菌可能具有特殊的抗辐射机制,是一种潜在的辐射防护剂来源;但是研究还较少,建议结合分子生物学、转录组学、代谢组学与基因工程等技术手段对古菌源性辐射防护剂进行深入挖掘。相关古菌类的辐射防护产品可能会在未来核辐射事故的修复及人类地外探索等领域发挥重要作用。

(2) 目前只有少部分 MAAs 的结构被成功解析,大部分 MAAs 的结构仍不清楚,有必要通过进一步的解析促进高效与廉价的辐射防护剂产品的研发。

(3) 微生物源性辐射防护剂的深度开发与市场推广需要大规模工业化生产,从而降低生产成本,确保产品质量。以黑色素为代表的微生物源性辐射防护剂的工业化提取、纯化与定型需要优化与标准化的微生物发酵等工艺,结合计算机工程学、分子生物学、转录组学与代谢组学等多学科优势进行工艺革新与优化,有望达到流程优化与降本增效的目的,也有助于获得高效且廉价的辐射防护剂产品,如防晒霜、抗辐射药物等。

[参 考 文 献]

- [1] Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J Radiat Res*, 2014, 55: 629-40
- [2] 伦博书, 李东, 刘金平, 等. 抗辐射中药及天然产物的研究进展. *国际药学研究杂志*, 2015, 42: 453-62
- [3] Chmielewski AG. Radiation technologies: the future is today. *Radiat Physics Chem*, 2023, 213: 111233
- [4] Neale R, Lucas R, Byrne S, et al. The effects of exposure to solar radiation on human health. *Photochem Photobiol Sci*, 2023, 22: 1011-47
- [5] Wang K, Tepper JE. Radiation therapy-associated toxicity: etiology, management, and prevention. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 437-54
- [6] Schultz CH, Fairley R, Murphy LSL, et al. The risk of cancer from CT scans and other sources of low-dose radiation: a critical appraisal of methodologic quality.

- Prehosp Disaster Med, 2020, 35: 3-16
- [7] Zeng Y, Zhang R, Lim TJ. Wireless communications with unmanned aerial vehicles: opportunities and challenges. *IEEE Commun Mag*, 2016, 54: 36-42
- [8] Kaminski A, Uhrynowska-Tyszkiewicz I, Stachowicz W. Sterilisation by irradiation [M]//Galea G, Turner M, Zahra S. *Essentials of tissue cells banking*. Cham: Springer, 2021: 127-42
- [9] Boice JJ, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology*, 1999, 59: 227-33
- [10] Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, et al. Thyroid dysfunction and autoimmune thyroid diseases among atomic bomb survivors exposed in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 2516-24
- [11] Zhang YR, Li YY, Wang JY, et al. Synthesis and characterization of a rosmarinic acid derivative that targets mitochondria and protects against radiation-induced damage *in vitro*. *Radiat Res*, 2017, 188: 264-75
- [12] 王坤平, 徐勇, 李长燕, 等. 抗辐射药物研发进展. *军事医学*, 2015, 39: 464-7
- [13] Mishra KN, Moftah BA, Alsbeih GA. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 610-7
- [14] Dowlath MJH, Karuppannan SK, Sinha P, et al. Effects of radiation and role of plants in radioprotection: a critical review. *Sci Total Environ*, 2021, 779: 146431
- [15] 姚一青, 方家豪, 马荟琳, 等. 抗辐射天然产物研究进展. *药与实践与服务*, 2022, 40: 427-32
- [16] 刘力源, 陈敏, 赵海田, 等. 天然产物抗辐射活性研究进展. *食品科学*, 2018, 39: 269-74
- [17] Liu Y, Simon JD. Isolation and biophysical studies of natural eumelanins: applications of imaging technologies and ultrafast spectroscopy. *Pigment Cell Res*, 2003, 16: 606-18
- [18] Gao Q, Garcia-Pichel F. Microbial ultraviolet sunscreens. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9: 791-802
- [19] Singh VK, Seed TM. Entolimod as a radiation countermeasure for acute radiation syndrome. *Drug Discov Today*, 2021, 26: 17-30
- [20] Rath J, Mandal S, Adhikary SP. Salinity induced synthesis of UV-screening compound scytonemin in the cyanobacterium *Lyngbya aestuarii*. *J Photochem Photobiol B*, 2012, 115: 5-8
- [21] 张爱娣, 崔金玉, 张亚宁, 等. 蓝细菌次级代谢产物伪枝藻素研究进展与展望. *中国生物工程杂志*, 2023, 43: 85-95
- [22] Rastogi RP, Sonani RR, Madamwar D. Cyanobacterial sunscreen scytonemin: role in photoprotection and biomedical research. *Appl Biochem Biotechnol*, 2015, 176: 1551-63
- [23] Pandey S, Kannaujiya VK. Photoprotective compounds: diversity, biosynthetic pathway and genetic regulation [M]//Kannaujiya VK, Sinha RP, Rahman MA, et al. *Photoprotective green pharmacology: challenges, sources and future applications*. Singapore: Springer Nature, 2023: 83-100
- [24] Ekebergh A, Karlsson I, Mete R, et al. Oxidative coupling as a biomimetic approach to the synthesis of scytonemin. *Org Lett*, 2011, 13: 4458-61
- [25] Rastogi RP, Sinha RP. Biotechnological and industrial significance of cyanobacterial secondary metabolites. *Biotechnol Adv*, 2009, 27: 521-39
- [26] Garcia-Pichel F, Castenholz RW. Characterization and biological implications of scytonemin, a cyanobacterial sheath pigment 1. *J Phycol*, 1991, 27: 395-409
- [27] Soule T, Palmer K, Gao Q, et al. A comparative genomics approach to understanding the biosynthesis of the sunscreen scytonemin in cyanobacteria. *BMC Genomics*, 2009, 10: 336
- [28] Sorrels CM, Proteau PJ, Gerwick WH. Organization, evolution, and expression analysis of the biosynthetic gene cluster for scytonemin, a cyanobacterial UV-absorbing pigment. *Appl Environ Microbiol*, 2009, 75: 4861-9
- [29] Rastogi RP, Sonani RR, Madamwar D. The high-energy radiation protectant extracellular sheath pigment scytonemin and its reduced counterpart in the cyanobacterium *Scytonema* sp. R77DM. *Bioresour Technol*, 2014, 171: 396-400
- [30] Dillon JG, Tatsumi CM, Tandingan PG, et al. Effect of environmental factors on the synthesis of scytonemin, a UV-screening pigment, in a cyanobacterium (*Chroococcidiopsis* sp.). *Arch Microbiol*, 2002, 177: 322-31
- [31] Casero MC, Herrero MÁ, Roche JP, et al. Effect of salinity on scytonemin yield in endolithic cyanobacteria from the Atacama Desert. *Sci Rep*, 2024, 14: 9731
- [32] Fleming ED, Castenholz RW. Effects of periodic desiccation on the synthesis of the UV-screening compound, scytonemin, in cyanobacteria. *Environ Microbiol*, 2007, 9: 1448-55
- [33] Fleming ED, Castenholz RW. Effects of nitrogen source on the synthesis of the UV-screening compound, scytonemin, in the cyanobacterium *Nostoc punctiforme* PCC 73102. *FEMS Microbiol Ecol*, 2008, 63: 301-8
- [34] Madrahi GS, Naeimpoor F. Overproduction of cyanosunscreen scytonemin by *Leptolyngbya mycodia* in two stage illuminated photobioreactor: from submerged to attached cultivation. *Algal Res*, 2023, 74: 103169
- [35] Sen S, Mallick N. Scytonemin: unravelling major progress and prospects. *Algal Res*, 2022, 64: 102678
- [36] Borovansky J. The history of melanosome research[M]//Borovansky J, Riley PA. *Melanins and melanosomes: biosynthesis, structure, physiological and pathological functions*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2011: 1-12
- [37] El-Naggar NEA, Saber WI. Natural melanin: current trends, and future approaches, with especial reference to microbial source. *Polymers (Basel)*, 2022, 14: 1339
- [38] Chatragadda R, Dufossé L. Ecological and biotechnological aspects of pigmented microbes: a way forward in development of food and pharmaceutical grade pigments. *Microorganisms*, 2021, 9: 637
- [39] Michael HSR, Subiramanian SR, Thyagarajan D, et al. Melanin biopolymers from microbial world with future

- perspectives--a review. Arch Microbiol, 2023, 205: 306
- [40] Del Marmol V, Beermann F. Tyrosinase and related proteins in mammalian pigmentation. FEBS Lett, 1996, 381: 165-8
- [41] Langfelder K, Streibel M, Jahn B, et al. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi. Fungal Genet Biol, 2003, 38: 143-58
- [42] Zaidi KU, Ali AS, Ali SA, et al. Microbial tyrosinases: promising enzymes for pharmaceutical, food bioprocessing, and environmental industry. Biochem Res Int, 2014, 2014: 854687
- [43] 陈海雁, 陈向东, 俞黎娜. 黑色素形成机理、生物学功能和应用开发的研究进展. 生物资源, 2020, 42: 652-9
- [44] Kazi Z, Hungund BS, Yaradoddi JS, et al. Production, characterization, and antimicrobial activity of pigment from *Streptomyces* species. J Nanomater, 2022, 2022: 3962301
- [45] Pavan ME, López NI, Pettinari MJ. Melanin biosynthesis in bacteria, regulation and production perspectives. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104: 1357-70
- [46] Ragab TI, Helal MM, Esawy MA. Optimization of *Bacillus licheniformis* MAL tyrosinase: *in vitro* anticancer activity for brown and black eumelanin. Heliyon, 2019, 5: e01657
- [47] Zdybel M, Pilawa B, Drewnowska JM, et al. Comparative epr studies of free radicals in melanin synthesized by *Bacillus weihenstephanensis* soil strains. Chem Phys Lett, 2017, 679: 185-92
- [48] Pombeiro-Sponchiado SR, Sousa GS, Andrade JCR, et al. Production of melanin pigment by fungi and its biotechnological applications. Melanin, 2017, 1: 47-75
- [49] Eisenman HC, Casadevall A. Synthesis and assembly of fungal melanin. Appl Microbiol Biotechnol, 2011, 93: 931-40
- [50] Ye M, Guo GY, Lu Y, et al. Purification, structure and anti-radiation activity of melanin from *Lachnum* YM404. Int J Biol Macromol, 2014, 63: 170-6
- [51] Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. Photochem Photobiol, 2008, 84: 539-49
- [52] Kurian NK, Bhat SG. Photoprotection and anti-inflammatory properties of non-cytotoxic melanin from marine isolate *Providencia rettgeri* strain BTKKS1. Biosci Biotech Res Asia, 2017, 14: 1475-84
- [53] Kurian NK, Bhat SG. Food, cosmetic and biological applications of characterized DOPA-melanin from *Vibrio alginolyticus* strain BTKKS3. Appl Biol Chem, 2018, 61: 163-71
- [54] Devi M, Ramakrishnan E, Deka S, et al. Bacteria as a source of biopigments and their potential applications. J Microbiol Methods, 2024: 106907
- [55] Kordjazi T, Mariniello L, Giosafatto CVL, et al. *Streptomyces* as microbial cell factories for the biotechnological production of melanin. Int J Mol Sci, 2024, 25: 3013
- [56] Otto M, Daly MJ, Gaidamakova EK, et al. Small-molecule antioxidant proteome-shields in *Deinococcus radiodurans*. PLoS One, 2010, 5: e12570
- [57] Berlett BS, Levine RL. Designing antioxidant peptides. Redox Rep, 2014, 19: 80-6
- [58] Daly MJ. A new perspective on radiation resistance based on *Deinococcus radiodurans*. Nat Rev Microbiol, 2009, 7: 237-45
- [59] Bruce A. Extraction of the radioresistant factor of *Micrococcus radiodurans*. Radiat Res, 1964, 22: 155-64
- [60] Setlow JK, Duggan D. The resistance of *Micrococcus radiodurans* to ultraviolet radiation: i. ultraviolet-induced lesions in the cell's DNA. Biochim Biophys Acta, 1964, 87: 664-8
- [61] Lebowitz P, Schwartzberg L, Bruce A. The *in vivo* association of manganese with the chromosome of *Micrococcus radiodurans*. Photochem Photobiol, 1976, 23: 45-50
- [62] Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova V, et al. Accumulation of Mn (II) in *Deinococcus radiodurans* facilitates γ -radiation resistance. Science, 2004, 306: 1025-8
- [63] Burdelya LG, Gleiberman AS, Toshkov I, et al. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: implications for head-and-neck cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83: 228-34
- [64] 段君昭, 王磊, 詹轶群, 等. 鞭毛蛋白衍生多肽CBLB502免疫反应对其抗辐射作用的影响. 军事医学, 2021, 45: 891-5
- [65] 张琳喆, 范丽菲, 刘亚萍. TLR5配体作为新型抗肿瘤靶点的研究进展. 中国细胞生物学学报, 2022, 44: 1812-21
- [66] Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. Science, 2008, 320: 226-30
- [67] Xiao M, Whitnall MH. Pharmacological countermeasures for the acute radiation syndrome. Curr Mol Pharmacol, 2009, 2: 122-33
- [68] Li W, Ge C, Yang L, et al. CBLB502, an agonist of toll-like receptor 5, has antioxidant and scavenging free radicals activities *in vitro*. Int J Biol Macromol, 2016, 82: 97-103
- [69] 王磊, 王治东, 郝玉娥, 等. Toll样受体5激动剂CBLB502蛋白的辐射防护作用. 国际药学研究杂志, 2012, 39: 225-31
- [70] Krivokrysenko VI, Toshkov IA, Gleiberman AS, et al. The Toll-like receptor 5 agonist entolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-human primates. PLoS One, 2015, 10: e0135388
- [71] Meléndez-Martínez AJ, Stinco CM, Mapelli-Brahm P. Skin carotenoids in public health and nutricosmetics: the emerging roles and applications of the UV radiation-absorbing colourless carotenoids phytoene and phytofluene. Nutrients, 2019, 11: 1093
- [72] Wagener S, Völker T, De Spirt S, et al. 3,3'-dihydroxyisorenieratene and isorenieratene prevent UV-induced DNA damage in human skin fibroblasts. Free Radic Biol Med, 2012, 53: 457-63
- [73] Aberoumand A. A review article on edible pigments

- properties and sources as natural biocolorants in foodstuff and food industry. *World J Dairy Food Sci*, 2011, 6: 71-8
- [74] Sundararajan P, Ramasamy SP. Current perspectives on industrial application of microbial carotenoid as an alternative to synthetic pigments. *Sustain Chem Pharm*, 2024, 37: 101353
- [75] Saini RK, Keum YS. Carotenoid extraction methods: a review of recent developments. *Food Chem*, 2018, 240: 90-103
- [76] Mohana D, Thippeswamy S, Abhishek R. Antioxidant, antibacterial, and ultraviolet-protective properties of carotenoids isolated from *Micrococcus* spp.. *Radiat Prot Environ*, 2013, 36: 168-74
- [77] Araya-Garay JM, Feijoo-Siota L, Rosa-dos-Santos F, et al. Construction of new *Pichia pastoris* X-33 strains for production of lycopene and β -carotene. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 93: 2483-92
- [78] Mussagy CU, Winterburn J, Santos-Ebinuma VC, et al. Production and extraction of carotenoids produced by microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 103: 1095-114
- [79] Gu Z, Deming C, Yongbin H, et al. Optimization of carotenoids extraction from *Rhodobacter sphaeroides*. *LWT-Food Sci Technol*, 2008, 41: 1082-8
- [80] Sy C, Dangles O, Borel P, et al. Stability of bacterial carotenoids in the presence of iron in a model of the gastric compartment--comparison with dietary reference carotenoids. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 572: 89-100
- [81] Sy C, Caris-Veyrat C, Dufour C, et al. Inhibition of iron-induced lipid peroxidation by newly identified bacterial carotenoids in model gastric conditions: comparison with common carotenoids. *Food Funct*, 2013, 4: 698-712
- [82] Sy C, Dangles O, Borel P, et al. Iron-induced oxidation of (all-E)- β -carotene under model gastric conditions: kinetics, products, and mechanism. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 195-206
- [83] Jaswir I, Noviendri D, Hasrini RF, et al. Carotenoids: sources, medicinal properties and their application in food and nutraceutical industry. *J Med Plants Res*, 2011, 5: 7119-31
- [84] Rapoport A, Guzhova I, Bernetti L, et al. Carotenoids and some other pigments from fungi and yeasts. *Metabolites*, 2021, 11: 92
- [85] Singh T, Pandey VK, Dash KK, et al. Natural bio-colorant and pigments: sources and applications in food processing. *J Agric Food Res*, 2023, 12: 100628
- [86] Koehler A, Heidrich D, Pagani DM, et al. Melanin and chromoblastomycosis agents: characterization, functions, and relation with antifungals. *J Basic Microbiol*, 2021, 61: 203-11
- [87] Sone Y, Nakamura S, Sasaki M, et al. Bacterial enzymes catalyzing the synthesis of 1,8-dihydroxynaphthalene, a key precursor of dihydroxynaphthalene melanin, from *Sorangium cellulosum*. *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84: e00258-18
- [88] Xiao M, Chen W, Li W, et al. Elucidation of the hierarchical structure of natural eumelanins. *J R Soc Interface*, 2018, 15: 20180045
- [89] Liu R, Meng X, Mo C, et al. Melanin of fungi: from classification to application. *World J Microbiol Biotechnol*, 2022, 38: 228
- [90] Nosanchuk JD, Casadevall A. The contribution of melanin to microbial pathogenesis. *Cell Microbiol*, 2003, 5: 203-23
- [91] Mattoon ER, Cordero RJB, Casadevall A. Fungal melanins and applications in healthcare, bioremediation and industry. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7: 488
- [92] Bárcena A, Medina R, Franco MEE, et al. Humicolopsis cephalosporioides synthesizes DHN-melanin in its chlamydospores. *Mycol Prog*, 2023, 22: 4
- [93] Strycker BD, Han Z, Bahari A, et al. Raman characterization of fungal DHN and DOPA melanin biosynthesis pathways. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7: 841
- [94] Suthar M, Dufossé L, Singh SK. The enigmatic world of fungal melanin: a comprehensive review. *J Fungi (Basel)*, 2023, 9: 891
- [95] Saitoh Y, Izumitsu K, Morita A, et al. A copper-transporting ATPase BcCCC2 is necessary for pathogenicity of *Botrytis cinerea*. *Mol Genet Genomics*, 2010, 284: 33-43
- [96] Williamson PR. Laccase and melanin in the pathogenesis of *Cryptococcus neoformans*. *Front Biosci*, 1997, 2: 99-107
- [97] Zhu X, Williamson PR. A clc-type chloride channel gene is required for laccase activity and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol*, 2003, 50: 1271-81
- [98] Singla S, Htut KZ, Zhu R, et al. Isolation and characterization of allomelanin from pathogenic black knot fungus--a sustainable source of melanin. *ACS Omega*, 2021, 6: 35514-22
- [99] Pacelli C, Cassaro A, Maturilli A, et al. Multidisciplinary characterization of melanin pigments from the black fungus *Cryomyces antarcticus*. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, 104: 6385-95
- [100] Li S, Yang L, Li J, et al. Structure, molecular modification, and anti-radiation activity of melanin from *Lachnum* YM156 on ultraviolet B-induced injury in mice. *Appl Biochem Biotechnol*, 2018, 188: 555-67
- [101] Ghadge V, Singh S. Extraction, purification, and characterization of microbial melanin pigments [M]// Ghadge Va, Singh S, Kumar P, et al. Melanins: functions, biotechnological production, and applications. Cham: Springer, 2023: 91-110
- [102] Trione ET, Leach CL. Light-induced sporulation and sporogenic substances in fungi. *Phytopathology*, 1969, 59: 1077-83
- [103] Zwerger M, Ganzera M. Fast and efficient separation of eleven mycosporine-like amino acids by UHPLC-DAD and their quantification in diverse red algae. *Mar Drugs*, 2022, 20: 395
- [104] Carreto JI, Carignan MO. Mycosporine-like amino acids: relevant secondary metabolites. *Mar Drugs*, 2011, 9: 387-446
- [105] Yamamoto R, Takizawa K, Miyabe Y, et al. Mycosporine-

- like amino acids from red alga dulse (*Devaleraea inkyuleei*): monthly variation and improvement in extraction. *Phycol*, 2023, 3: 394-404
- [106] Vega J, Bárcenas-Pérez D, Fuentes-Ríos D, et al. Isolation of mycosporine-like amino acids from red macroalgae and a marine lichen by high-performance countercurrent chromatography: a strategy to obtain biological UV-filters. *Mar Drugs*, 2023, 21: 357
- [107] Zwerger M, Schwaiger S, Ganzera M. Efficient isolation of mycosporine-like amino acids from marine red algae by fast centrifugal partition chromatography. *Mar Drugs*, 2022, 20: 106
- [108] Raj S, Kuniyil AM, Sreenikethanam A, et al. Microalgae as a source of mycosporine-like amino acids (MAAs): advances and future prospects. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 12402
- [109] Karsten U, Garcia-Pichel F. Carotenoids and mycosporine-like amino acid compounds in members of the genus *Scytonema* (Cyanobacteria): a chemosystematic study. *Syst Appl Microbiol*, 1996, 19: 285-94
- [110] Guillen PO, Jaramillo KB, Genta-Jouve G, et al. Marine natural products from zoantharians: bioactivity, biosynthesis, systematics, and ecological roles. *Nat Prod Rep*, 2020, 37: 515-40
- [111] Bernillon J, Parussini E, Letoublon R, et al. Flavin-mediated photolysis of mycosporines. *Phytochemistry*, 1990, 29: 81-4
- [112] 杜宁, 高天翔, 缪锦来, 等. 4种南极冰藻中抗紫外辐射活性化合物类菌胞素类氨基酸(MAAs)的初步研究. *中国海洋药物*, 2007, 26(4): 5-10
- [113] 高淑清, 单保恩. 条斑紫菜生物学作用的研究进展. *现代中西医结合杂志*, 2004, 13: 1661-2
- [114] Conde FR, Churio MS, Previtali CM. The deactivation pathways of the excited-states of the mycosporine-like amino acids shinorine and porphyra-334 in aqueous solution. *Photochem Photobiol Sci*, 2004, 3: 960-7
- [115] Kasanah N, Ulfah M, Imania O, et al. Rhodophyta as potential sources of photoprotectants, antiphotodaging compounds, and hydrogels for cosmeceutical application. *Molecules*, 2022, 27: 7788
- [116] Oyamada C, Kaneniwa M, Ebitani K, et al. Mycosporine-like amino acids extracted from scallop (*Patinopecten yessoensis*) ovaries: UV protection and growth stimulation activities on human cells. *Mar Biotechnol (NY)*, 2008, 10: 141-50
- [117] Singh A, Čížková M, Bišová K, et al. Exploring mycosporine-like amino acids (MAAs) as safe and natural protective agents against UV-induced skin damage. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 683
- [118] Görünmek M, Ballık B, Çakmak ZE, et al. Mycosporine-like amino acids in microalgae and cyanobacteria: biosynthesis, diversity, and applications in biotechnology. *Algal Res*, 2024, 80: 103507
- [119] Richa R, Kumari S, Singh K, et al. Biotechnological potential of mycosporine-like amino acids and phycobiliproteins of cyanobacterial origin. *Biotechnol Bioinf Bioeng*, 2011, 1: 159-71
- [120] Peng J, Guo F, Liu S, et al. Recent advances and future prospects of mycosporine-like amino acids. *Molecules*, 2023, 28: 5588
- [121] Geraldès V, Pinto E. Mycosporine-like amino acids (MAAs): biology, chemistry and identification features. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14: 63
- [122] Jolivet E, L'Haridon S, Corre E, et al. *Thermococcus gammatolerans* sp. nov., a hyperthermophilic archaeon from a deep-sea hydrothermal vent that resists ionizing radiation. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2003, 53: 847-51
- [123] Stantial N, Dumpe J, Pietrosimone K, et al. Transcription-coupled repair of UV damage in the halophilic archaea. *DNA Repair (Amst)*, 2016, 41: 63-8
- [124] McCready S. The repair of ultraviolet light-induced DNA damage in the halophilic archaeobacteria, *Halobacterium cutirubrum*, *Halobacterium halobium* and *Haloferax volcanii*. *Mutat Res*, 1996, 364: 25-32
- [125] Alpha-Bazin B, Gorlas A, Lagorce A, et al. Lysine-specific acetylated proteome from the archaeon *Thermococcus gammatolerans* reveals the presence of acetylated histones. *J Proteomics*, 2021, 232: 104044