

FICOBILINAS: USOS, APLICACIONES Y PERSPECTIVAS

D.E. Aguirre Cavazos, A.A. Orozco Flores, M.J. Ek Ramos
y J.H. Elizondo Luevano*

Universidad Autónoma de Nuevo León,
Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Inmunología y Microbiología
Ave. Pedro de Alba s/n, Cd. Universitaria,
San Nicolás de los Garza, N.L. México. 66455.

*joel.elizondolv@uanl.edu.mx

Resumen

Las algas (micro y macro) y cianobacterias son organismos fotosintéticos, procariotas o eucariotas, que viven en ambientes salinos o de agua dulce. Han sido reconocidas como valiosas fuentes de carbono, capaces de ser utilizadas para alimentos, piensos, productos químicos y farmacéuticos. De la gama de compuestos de valor biotecnológico producidos por estas células, algunos de los más interesantes son los pigmentos, incluidas las clorofilas, los carotenoides y las ficobiliproteínas. Las ficobiliproteínas son proteínas fotosintéticas solubles en agua que recogen la luz. En la presente revisión se enlistan de manera general las distintas actividades biológicas de las ficobilinas y los procesos para recuperar proteínas a partir de biomasa marina y de agua dulce y se discuten los disolventes y técnicas aplicados en la extracción y purificación, así como sus principales atribuciones. Finalmente, se ofrece una perspectiva sobre el aprovechamiento de las ficobiliproteínas en el desarrollo de nuevos fármacos potenciales, así como de su integración para el tratamiento de enfermedades.

Palabras clave: ficobilinas, algas, pigmentos.

Abstract

Algae (micro and macro) and cyanobacteria are prokaryotic or eukaryotic photosynthetic organisms, living in saline or freshwater environments. They have been recognized as valuable carbon sources, capable of being used for food, feed and production of chemi-

cals and pharmaceuticals. From the range of beneficial compounds produced by these cells, some of the most interesting are pigments, including chlorophylls, carotenoids, and phycobiliproteins. Phycobiliproteins are water-soluble photosynthetic proteins that harvest light. In the present review we list, in a general way, the different biological activities of phycobiliproteins and the processes that are being applied to recover proteins from marine and freshwater biomass, and discuss the solvents and techniques involved in their extraction and purification, as well as their main applications. Finally, a perspective is offered on how phycobiliproteins can be beneficial for their use and application in the development of new potential drugs and their integration into the treatment of diseases.

Keywords: phycobilins, algae, pigments.

Introducción

Las ficobilinas son un grupo de pigmentos naturales hidrosolubles que se encuentran ampliamente distribuidos en las cianobacterias (cianófitas), en las algas rodofitas, glaucófitas y en algunas criptófitas (Silva *et al.*, 2020). Estos pigmentos poseen una estructura química única y exhiben propiedades biológicas fascinantes ya que desempeñan un papel crucial en la captación de luz y la transferencia de energía en las algas en las que se presentan (Senge *et al.*, 2014), lo que ha generado un creciente interés en su estudio.

Anatómicamente, las ficobilinas se encuentran en el estroma de los cloroplastos y son pigmentos fotosintéticos unidos a proteínas hidrosolubles, dando pie a la formación de las llamadas ficobiliproteínas (ficocianina, la ficoeritrina y la aloficocianina), las cuales transmiten la energía de la luz recogida a las clorofilas para realizar la fotosíntesis (Senge *et al.*, 2014). Las ficobiliproteínas son las proteínas pigmentarias captadoras de luz de los ficobilisomas (complejos de antenas), que actúan como pigmentos fotosintéticos accesorios en las cianobacterias (Pan-utai *et al.*, 2022). Hay tres tipos de ficobiliproteínas (Figura 1 y Tabla 1), ficocianinas (pigmento azul), ficoeritrinas (pigmento rojo) y aloficocianinas (pigmento azul claro); siendo las ficoeritrinas las más abundantes en muchas especies de macroalgas rojas (Pan-utai *et al.*, 2022).

La biosíntesis de las ficobilinas se deriva del metabolismo del hemo, el cual es con la biliverdina por la hemo oxigenasa (HO) y, a continuación, la biliverdina puede ser reducida por la familia de las ficobifero reductasas (PcyA, PebA, PebB y PebS) (Kohchi *et al.*, 2001; Tooley *et al.*, 2001) y reducirse a su vez a otros tipos de ficobilinas (Li *et al.*, 2019). Y dado que el gen exógeno de la ferredoxina oxidorreductasa se encuentra relacionado con la ficocianina, puede expresarse en algunas bacterias, las ficobiliproteínas pueden producirse a gran escala mediante biosíntesis en *Escherichia coli* (Gambetta & Lagarias, 2001).

A lo largo de los años, diversas investigaciones han revelado sus aplicaciones potenciales en diversos campos, desde la biotecnología hasta la medicina (Sosa-Hernández *et al.*, 2019). En esta revisión, exploraremos de manera general los usos, las actividades biológicas, los métodos de extracción y las perspectivas futuras relacionadas con las ficobilinas.

Usos de las Ficobilinas

Las ficobilinas han encontrado una amplia gama de aplicaciones en diversos campos (Vera-López Portillo & Martínez-Jiménez, 2021). Su capacidad para absorber la luz en longitudes de onda específicas las convierte en

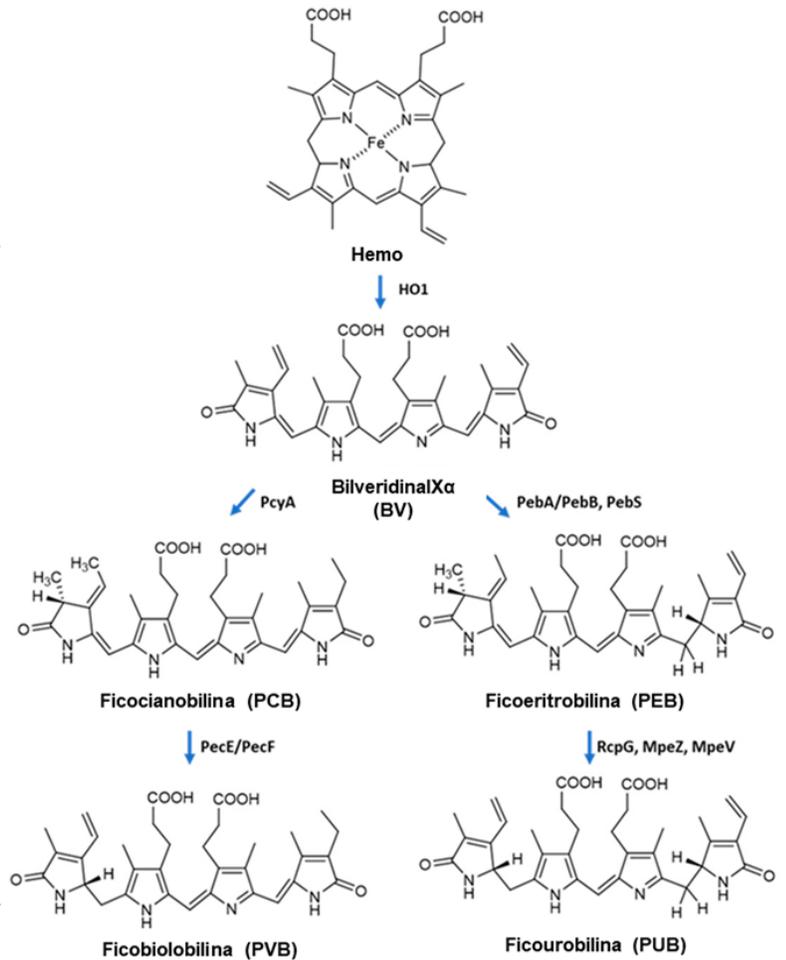


Figura 1. Estructura de las ficobilinas (Chen *et al.*, 2022; Kovaleski *et al.*, 2022).

valiosos colorantes y fluoróforos utilizados en varias disciplinas de la investigación biológica (Vargas-Rodríguez *et al.*, 2006), incluidas la inmunología, la biología molecular y la imagen celular, la microscopía de fluorescencia y la citometría de flujo (Pagels *et al.*, 2019). Su intensa fluorescencia y alto rendimiento cuántico las hacen ideales para visualizar estructuras celulares y monitorear procesos bioquímicos (Puzorjov & McCormick, 2020). Además, se han empleado en la industria de la cosmética y en la industria alimenticia como colorantes alimentarios, pues las ficobilinas poseen propiedades antioxidantes, lo que ha llevado a su uso en nutraceuticos o alimentos funcionales, ya que su capacidad para eliminar los radicales libres e inhibir el estrés oxidativo (Gallardo *et al.*, 2010), las convierte en candidatas potenciales para el desarrollo de suplementos beneficiosos para la salud (Patel *et al.*, 2022).

Tabla 1. Principales propiedades y características de las ficobilinas (Chen et al., 2022; Kovaleski et al., 2022).

Ficobilina	Ficoeritrina	Ficoeritrocianina	Ficocianina	Aloficocianina
Abs. max. (nm)	490 - 570	560 - 600	610 - 625	650 - 660
Estructura química	Complejo $(\alpha\beta)6\gamma$	$(\alpha\beta)_3$	$(\alpha\beta)_3$	$(\alpha\beta)_3$
Peso molecular (kDa)	240	240	30	104
Cromóforo	Ficoeritrobilina (PEB)	Ficoeritrobilina (PEB)	Ficocianobilina (PCB)	PCB y Ficobilibilina (PVB)

Actividades Biológicas de las Ficobilinas

Las ficobilinas presentan una amplia gama de actividades biológicas, lo que las hace interesantes para la investigación farmacéutica y biomédica (Chen et al., 2022). Su capacidad antioxidante ha despertado interés en la comunidad científica debido a su potencial para contrarrestar el estrés oxidativo y prevenir enfermedades asociadas con el envejecimiento y el daño celular. Además, las ficobilinas han mostrado propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y anticancerígenas en estudios in-vitro y en modelos animales, lo que sugiere su posible utilidad en el desarrollo de nuevos fármacos (Li, 2022).

Potencial farmacéutico

Estudios recientes han demostrado su potencial como agentes antimicrobianos contra diversos patógenos, entre ellos bacterias y hongos (Afzal et al., 2022). Además, las ficobilinas han demostrado propiedades anticancerígenas (Pagels et al., 2019). Las investigaciones han demostrado que estos pigmentos poseen efectos citotóxicos contra varias líneas celulares cancerosas, como el cáncer gástrico, de pulmón y cérvico uterino (Guzmán-Gómez et al., 2023; Hao et al., 2018; Rodríguez et al., 2006). Se ha descubierto que inducen la apoptosis, inhiben la proliferación celular y suprimen el crecimiento tumoral, lo que sugiere su potencial como agentes terapéuticos en el tratamiento del cáncer (Bottone et al., 2019; Liao et al., 2016). En la actualidad, las industrias han mostrado interés en la explora-

ción de las ficobilinas con fines terapéuticos; según un informe del Future Market Insights, el valor del mercado de estas fue de 112,3 millones de USD en 2018 y se estima que se duplique en 2028 (Chen et al., 2022).

Potencial antioxidante

El estrés oxidativo es el resultado de las especies reactivas del oxígeno (ROS) cuando se produce una disminución de defensa antioxidante o se produce un aumento de la producción de ROS. Estos compuestos causarán daños en macromoléculas, como proteínas, ADN y lípidos, dando lugar a un metabolismo celular anormal e incluso la muerte celular. La estructura de la ficobilina es similar a la de la bilirrubina, un antioxidante fisiológico (Strasky et al., 2013). Esta similitud puede explicar las actividades antioxidantes de las Ficobilinas. Sin embargo, varios estudios han demostrado que las apoficobilinas, que no llevan el cromóforo ficobilina, eran capaces de desactivar las ROS (Chen et al., 2022). Por otra parte, se cree que las ficobilinas quelan y reducen el ion ferroso (Fe^{3+}) de manera eficaz (Patel et al., 2018) (tabla 2), lo que implica la participación combinada de la capacidad donadora de electrones y quelante de iones metálicos de los aminoácidos constituyentes de las ficobilinas, en la expresión de la actividad antioxidante (Pendyala et al., 2021). Por ejemplo, un aminoácido con una cadena lateral hidrofóbica es un buen donante de protones y quelante de iones metálicos; del mismo modo, se supone que los aminoácidos ácidos, básicos y aromáticos secuestran iones metálicos; por

Tabla 2. Actividad antioxidante de las ficobilinas.

Ficobilina	Fuente	Mecanismo de acción	Referencia
Ficocianobilina	<i>Spirulina platensis</i>	Captación de radicales AAPH , e inhibición de la degradación del ADN mediada por ONOO ⁻ .	
	<i>Spirulina</i> sp.	Inhibición parcial de NADPH oxidasa.	(Pagels <i>et al.</i> , 2019)
	<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	Inhibición de los radicales ROO.	
Ficoeritrina	<i>Halomicronema</i> sp.	Reducción de los radicales DPPH, FRAP y Fe ³⁺ .	(Patel <i>et al.</i> , 2018)
Ficocianina	<i>Spirulina</i> sp., <i>Arthrospira maxima</i>	Captación y reducción de radicales libres.	(González <i>et al.</i> , 1999; Zhou <i>et al.</i> , 2005)

AAPH: 2,2'-Dihidrocloruro de azobis(2-amidinopropano), DPPH: 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo, FRAP: Poder antioxidante férrico-reductor, ONOO⁻: Peroxynitrito, ROO: Radicales peróxilo.

tal motivo, se plantea la hipótesis de que la acción antioxidante de las ficobilinas difiere en función de los distintos mecanismos asociados a las cadenas laterales de los diversos aminoácidos constituyentes (Pendyala *et al.*, 2021).

Potencial antitumoral

El cáncer es una de las principales enfermedades que causan la muerte en el mundo. A nivel celular, las células cancerosas se caracterizan por una proliferación celular indefinida, la inhibición de la apoptosis y el aumento del crecimiento celular. Por lo tanto, la terapia del cáncer con ficobilinas puede lograrse mediante la inhibición de la proliferación de las células tumorales (Hao *et al.*, 2019), la inducción de la apoptosis de las células tumorales, la detención del ciclo celular (Jiang *et al.*, 2018), y la limitación de la migración de las células tumorales (Braune *et al.*, 2021). La regulación del ciclo celular es crítica para la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. El desarrollo del cáncer está estrechamente relacionado con la disfunción de la regulación del ciclo celular (Jiang *et al.*, 2018); las ficobilinas han demostrado la capacidad de afectar al ciclo celular, provocando su detención (Jiang *et al.*, 2019). Cada vez hay más pruebas que confirman los efectos inhibidores de las ficobilinas en diferentes tipos de cáncer, así como en la proliferación de las mismas (Hao *et*

al., 2019). Las dosis efectivas de ficobilinas pueden diferir, dependiendo de las líneas celulares tumorales (Bottone *et al.*, 2019; Hao *et al.*, 2019). Cabe destacar que altas dosis de ficobilinas no demostraron efectos adversos significativos ni citotoxicidad y mortalidad en experimentos con animales (Naidu *et al.*, 1999).

Potencial antiinflamatorio e inmunomodulador

Los efectos de las ficobiliproteínas contra las enfermedades podrían atribuirse a sus propiedades inmunomoduladoras, ya que la regulación inmunitaria es clave para el organismo frente a diversas enfermedades (Chang *et al.*, 2011). Existen estudios en donde se ha demostrado que las ficobilinas presentaban actividad antiinflamatoria en modelos in-vivo (Romay *et al.*, 2010). Las ficobilinas han presentado ciertos efectos estimulantes y promotores sobre el sistema inmunitario, ya que se ha sugerido que mejoran la actividad biológica contra las enfermedades infecciosas, mediante el mantenimiento de las funciones del sistema inmunitario (Nemoto-Kawamura *et al.*, 2004). Las ficobilinas tienen la capacidad de inducir la secreción de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) (Chen *et al.*, 2014), también pueden suprimir la síntesis de citoquinas proinflamatorias, interferón- γ y factor de necrosis tumoral- α en ratones (Grover *et al.*, 2021).

Muchos estudios demostraron que el mecanismo inmunológico por parte de las ficobiliproteínas se relaciona con su actividad antiinflamatoria a nivel celular y genético (Lee *et al.*, 2017). La actividad inmunomoduladora, por parte de las ficobiliproteínas, puede estar asociada a sus propiedades antioxidantes; estas estimulan el sistema de defensa antioxidante de los linfocitos, también pueden proteger a las células del daño oxidativo, regulando la inmunidad del organismo y aumentando su capacidad para reparar el daño celular (Ivanova *et al.*, 2010).

Aplicaciones foto-ópticas

Las ficobiliproteínas pueden utilizarse en terapia fotodinámica y otros campos, ya que pueden emitir una fuerte fluorescencia tras ser irradiadas con láser: La terapia fotodinámica es una terapia oncológica basada en el enriquecimiento de una zona de lesión con fotosensibilizadores, que causan daño oxidativo al tejido tumoral mediante la generación de radicales libres y especies activas de oxígeno, tras la iluminación (Li *et al.*, 2019). Las ficobiliproteínas poseen mayor afinidad por las células tumorales que por las normales, y debido a que también pueden utilizarse como complemento alimenticio para mejorar la inmunidad, se intuye que las ficobilinas pueden tener el efecto de inhibir el crecimiento tumoral a través de una variedad de efectos sinérgicos (Levi *et al.*, 2018).

Potencial en otras actividades biológicas

Se han descrito otras actividades, como la actividad antiviral. Éstas moléculas actúan inhibiendo la replicación en cultivos in-vitro; el mecanismo antiviral está relacionado con la inhibición de la proliferación del virus, y una reducción de la apoptosis celular, mediante la reducción de la tasa de síntesis del ARN viral (Shih *et al.*, 2003). También se ha demostrado la modulación de la microbiota intestinal en ratones, mediante la suplementación dietética con ficobiliproteínas recombinantes; los resultados han mostrado el aumento en la abundancia de bacterias beneficiosas y la disminución de bacterias perjudiciales (Qi *et al.*, 2019). Estos hallazgos aportan pruebas del mecanismo por el que las pro-

teínas bioactivas afectan a la salud intestinal y a la resistencia a las enfermedades en los animales. Además de los efectos antes mencionados, las ficobilinas estimulan la cicatrización de heridas a través de un mecanismo dependiente del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (Dev *et al.*, 2020).

Se ha demostrado el papel neuroprotector de la ficobilinas en ratas, mediante la activación microglial y astrogial (Rimbau *et al.*, 1999) y prevención de la apoptosis inducida (Rimbau *et al.*, 2001). En modelos in-vivo, la administración de ficobilinas redujo las concentraciones séricas de glucosa y colesterol, y aumentó los valores de proteínas totales, bilirrubina y capacidad de reducción férrica de niveles de superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reducido, Vitamina E y C (Soni *et al.*, 2009).

Métodos de Extracción de las Ficobilinas

Las ficobilinas pueden extraerse de cianobacterias y algas rojas mediante distintos métodos, dependiendo de la fuente y los objetivos de estudio (Kovaleski *et al.*, 2022). Los enfoques más comunes incluyen la extracción con solventes orgánicos, como metanol o acetona, (extracción líquido-líquido), la extracción con fluidos supercríticos y la utilización de técnicas de cromatografía (Pan-utai *et al.*, 2022), como la cromatografía de columna o la cromatografía líquida de alta resolución; la extracción se complementa con pasos de purificación para obtener ficobilinas de alta calidad y pureza (Kovaleski *et al.*, 2022).

La extracción con solventes implica el uso de solventes orgánicos como metanol, etanol o acetona para disolver y extraer las ficobilinas de la biomasa, por otro lado, la extracción líquido-líquido utiliza dos solventes inmiscibles, para repartir los pigmentos en el solvente de extracción (Mittal *et al.*, 2019). Ya que las ficobiliproteínas son proteínas hidrófilas, se requiere además solventes convencionales, principalmente tampones (para controlar el pH del medio); para optimizar la extracción, estas soluciones pueden ser tampón fosfato, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), tampón aceta-

to o incluso agua (Hemlata *et al.*, 2018). La extracción con fluidos supercríticos emplea dióxido de carbono supercrítico como solvente, lo que ofrece ventajas, como un menor impacto ambiental y una mayor selectividad (Pan-utai *et al.*, 2022).

Conclusión

Las ficobilinas representan un grupo de pigmentos con usos versátiles, actividades biológicas prometedoras y perspectivas futuras emocionantes. Su capacidad para absorber la luz en longitudes de onda específicas, su potencial terapéutico y su relevancia en diversos campos hacen de ellas compuestos de gran interés científico y tecnológico. A medida que se profundiza en la comprensión de sus propiedades y se desarrollan nuevas técnicas de extracción y purificación, es probable que se encuentren aplicaciones aún más amplias para estos pigmentos en el futuro. Su potencial para mejorar la salud humana, contribuir a la industria y promover avances en la ciencia y la tecnología las convierte en un área de investigación en constante expansión. A medida que se desvelan sus secretos, las ficobilinas pueden convertirse en una herramienta invaluable para abordar desafíos médicos, medioambientales y tecnológicos del siglo XXI.

Perspectivas Futuras

Las ficobilinas ofrecen un inmenso potencial en diversos campos. Como colorantes naturales, constituyen una alternativa más segura y ecológica a los tintes sintéticos. El estudio de las ficobilinas está en constante evolución, y se vislumbran perspectivas emocionantes para el futuro. La investigación se centra en la búsqueda de nuevas fuentes de ficobilinas y en el desarrollo de métodos de extracción más eficientes y sostenibles. Además, se están explorando las aplicaciones terapéuticas de estos pigmentos, especialmente en el campo de la medicina regenerativa y la terapia fotodinámica para el tratamiento del cáncer. Asimismo, la ingeniería genética y la biotecnología podrían permitir la producción a gran escala de ficobilinas, lo que abriría nuevas

oportunidades en áreas como la medicina, la industria alimentaria, farmacéutica y la tecnología de pantallas. Las propiedades fluorescentes de las ficobilinas las hacen valiosas en aplicaciones de bioimagen y diagnóstico, permitiendo a los investigadores visualizar y seguir procesos biológicos. Por otra parte, las diversas actividades biológicas de las ficobilinas sugieren un papel prometedor en el descubrimiento y desarrollo de fármacos; sin embargo, se requieren más investigaciones para explorar los mecanismos subyacentes a sus actividades y optimizar sus posibles aplicaciones terapéuticas.

Email de autores: diana.aguirrecvz@uanl.edu.mx; aorozcof@uanl.edu.mx; maria.ekramos@uanl.edu.mx; joel.elizondolv@uanl.edu.mx.

Orcid: Diana E. Aguirre-Cavazos, (<https://orcid.org/0000-0001-9840-7455>), Alonso A. Orozco Flores, (<https://orcid.org/0000-0002-4891-2872>), María J. Ek-Ramos, (<https://orcid.org/0000-0002-1556-0823>), Joel H. Elizondo-Luevano (<https://orcid.org/0000-0003-2954-5939>).

Declaración de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos: Al CONAHCYT por el apoyo en las becas postdoctorales brindadas a la Dra. Diana E. Aguirre Cavazos (CVU 377977) y al Dr. Joel H. Elizondo Luevano (CVU 418935).

Referencias

- Afzal S., Yadav A.K., Poonia A.K., Choure K., Yadav A.N. & Pandey A. 2022. Antimicrobial therapeutics isolated from algal source: retrospect and prospect. *Biologia*, 78(2): 291-305. <https://doi.org/10.1007/s11756-022-01207-3>
- Bottone C., Camerlingo R., Miceli R., Salbitani G., Sessa G., Pirozzi G. & Carfagna S. 2019. Antioxidant and anti-proliferative properties of extracts from heterotrophic cultures of *Galdieria sulphuraria*. *Natural Product Research*, 33(11): 1659-1663. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1425853>
- Braune S., Krüger-Genge A., Kammerer S., Jung F. & Küpper J.H. 2021. Phycocyanin from *Arthrospira platensis* as Potential Anti-Cancer Drug: Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Life*, 11(2): 91. <https://doi.org/10.3390/life11020091>

- Chang C.J., Yang Y.H., Liang Y.C., Chiu C.J., Chu K.H., Chou H.N. & Chiang B.L. 2011. A Novel Phycobiliprotein Alleviates Allergic Airway Inflammation by Modulating Immune Responses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(1): 15-25. <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0009OC>
- Chen H.W., Yang T.S., Chen M.J., Chang Y.C., Wang E.I.C., Ho C.L., Lai Y.J., Yu C.C., Chou J.C., Chao L.K.P. & Liao P.C. 2014. Purification and immunomodulating activity of C-phycocyanin from *Spirulina platensis* cultured using power plant flue gas. *Process Biochemistry*, 49(8): 1337-1344. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.05.006>
- Chen H., Qi, H. & Xiong P. 2022. Phycobiliproteins—A Family of Algae-Derived Biliproteins: Productions, Characterization and Pharmaceutical Potentials. *Marine Drugs*, 20(7): 450. <https://doi.org/10.3390/md20070450>
- Dev A., Mohanbhai S.J., Kushwaha A.C., Sood A., Sardoiwala M.N., Choudhury S.R. & Karmakar S. 2020. κ -carrageenan-C-phycocyanin based smart injectable hydrogels for accelerated wound recovery and real-time monitoring. *Acta Biomaterialia*, 109: 121-131. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.023>
- Gallardo C.C.Á., Cano E.E., López G.G.E., Blas V.V., Olvera R.R., Franco C.M. & Ortiz Butrón R. 2010. Las ficobiliproteínas de *Spirulina maxima* y *Pseudanabaena tenuis* protegen contra el daño hepático y el estrés oxidativo ocasionado por el Hg²⁺. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 41(2): 30-35.
- Gambetta G.A. & Lagarias J.C. 2001. Genetic engineering of phytochrome biosynthesis in bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19): 10566-10571. <https://doi.org/10.1073/pnas.191375198>
- González R., Rodríguez S., Romay C., Ancheta O., González A., Armesto J., Ramirez D. & Merino N. 1999. Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats. *Pharmacological Research*, 39(1): 55-59. <https://doi.org/10.1006/phrs.1998.0409>
- Grover P., Bhatnagar A., Kumari N., Narayan Bhatt A., Kumar Nishad D. & Purkayastha J. 2021. C-Phycocyanin-a novel protein from *Spirulina platensis*- In vivo toxicity, antioxidant and immunomodulatory studies. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(3): 1853-1859. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.12.037>
- Guzmán-Gómez O., García-Rodríguez R.V., Pérez-Gutiérrez S., Rivero-Ramírez N.L., García-Martínez Y., Pablo-Pérez S.S., Pérez-Pastén-Borja R., Cristóbal-Luna J.M. & Chamorro-Cevallos G. 2023. Protective Effect of the Phycobiliproteins from *Arthrospira maxima* on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in a Rat Model. *Plants*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/plants12081586>
- Hao S., Li S., Wang J., Zhao L., Yan Y., Wu T., Zhang J. & Wang C. 2019. C-Phycocyanin Suppresses the In Vitro Proliferation and Migration of Non-Small-Cell Lung Cancer Cells through Reduction of RIPK1/NF- κ B Activity. *Marine Drugs*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/md17060362>
- Hao S., Yan Y., Li S., Zhao L., Zhang C., Liu L. & Wang C. 2018. The In Vitro Anti-Tumor Activity of Phycocyanin against Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Marine Drugs*, 16(6): 178. <https://doi.org/10.3390/md16060178>
- Hemlata Afreen S. & Fatma T. 2018. Extraction, purification and characterization of phycoerythrin from *Microchaete* and its biological activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 13(October 2017): 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2017.11.012>
- Ivanova K.G., Stankova K.G., Nikolov V.N., Georgieva R.T., Minikova K.M., Gigova L.G., Rupova I.T. & Boteva R.N. 2010. The biliprotein C-phycocyanin modulates the early radiation response: A pilot study. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 695(1-2): 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.11.002>
- Jiang L., Wang Y., Liu G., Liu H., Zhu F., Ji H. & Li B. 2018. C-Phycocyanin exerts anti-cancer effects via the MAPK signaling pathway in MDA-MB-231 cells. *Cancer Cell International*, 18(1): 12. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0511-5>
- Jiang L., Wang Y., Zhu F., Liu G., Liu H., Ji H., Zheng S. & Li B. 2019. Molecular Mechanism of Anti-Cancer Activity of the Nano-Drug C-PC/CMC-CD59sp NPs in Cervical Cancer. *Journal of Cancer*, 10(1): 92-104. <https://doi.org/10.7150/jca.27462>
- Kohchi T., Mukougawa K., Frankenberg N., Masuda M., Yokota A. & Lagarias J.C. 2001. The *Arabidopsis* HY2 Gene Encodes Phytochromobilin Synthase, a Ferredoxin-Dependent Biliverdin Reductase. *The Plant Cell*, 13(2): 425-436. <https://doi.org/10.1105/tpc.13.2.425>
- Kovaleski G., Kholany M., Dias L.M.S., Correia S.F.H., Ferreira R.A.S., Coutinho J.A.P. & Ventura S.P.M. 2022. Extraction and purification of phycobiliproteins from algae and their applications. *Frontiers in Chemistry*, 10 (December): 1-19. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1065355>
- Lee D., Nishizawa M., Shimizu Y. & Saeki H. 2017. Anti-inflammatory effects of dulse (*Palmaria palmata*) resulting from the simultaneous water-extraction of phycobiliproteins and chlorophyll a. *Food Research International*, 100(July): 514-521. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.06.040>
- Levi M., Sendersky E. & Schwarz R. 2018. Decomposition of cyanobacterial light harvesting complexes: NblA-dependent role of the bilin lyase homolog NblB. *The Plant Journal*, 94(5): 813-821. <https://doi.org/10.1111/tpj.13896>
- Li W., Su H.N., Pu Y., Chen J., Liu L. N., Liu Q. & Qin S. 2019. Phycobiliproteins: Molecular structure, production, applications, and prospects. *Biotechnology Advances*, 37(2): 340-353. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.01.008>
- Li Y. 2022. The Bioactivities of Phycocyanobilin from *Spirulina*. *Journal of Immunology Research*, 2022(Table 1): 4008991. <https://doi.org/10.1155/2022/4008991>
- Liao G., Gao B., Gao Y., Yang X., Cheng X. & Ou Y. 2016. Phycocyanin Inhibits Tumorigenic Potential of Pancreatic Cancer Cells: Role of Apoptosis and Autophagy. *Scientific Reports*, 6(1): 34564. <https://doi.org/10.1038/srep34564>
- Mittal R., Sharma R. & Raghavarao K. 2019. Aqueous two-phase extraction of R-Phycoerythrin from marine macro-algae, *Gelidium pusillum*. *Bioresource Technology*, 280(January): 277-286. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.02.044>
- Naidu K.A., Sarada R., Manoj G., Khan M.Y., Swamy M.M., Viswanatha S., Murthy K.N., Ravishankar G.A. & Srinivas L. 1999. Toxicity Assessment Of Phycocyanin - A Blue Colorant From

- Blue Green Alga *Spirulina platensis*. Food Biotechnology, 13(1): 51-66. <https://doi.org/10.1080/08905439609549961>
- Nemoto-Kawamura C., Hirahashi T., Nagai T., Yamada H., Katoh T. & Hayashi O. 2004. Phycocyanin enhances secretory IgA antibody response and suppresses allergic IgE antibody response in mice immunized with antigen-entrapped biodegradable micro-particles. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 50 (2): 129-136. <https://doi.org/10.3177/jnsv.50.129>
- Pagels F., Guedes A.C., Amaro H.M., Kijjoa A. & Vasconcelos V. 2019. Phycobiliproteins from cyanobacteria: Chemistry and biotechnological applications. Biotechnology Advances, 37(3): 422-443. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.02.010>
- Pan-utai W., lamtham S., Boonbumrung S. & Mookdasanit J. 2022. Improvement in the Sequential Extraction of Phycobiliproteins from *Arthrospira platensis* Using Green Technologies. Life, 12(11): 1896. <https://doi.org/10.3390/life12111896>
- Patel S.N., Sonani R.R., Jakharia K., Bhastana B., Patel H.M., Chaubey M.G., Singh N.K. & Madamwar D. 2018. Antioxidant activity and associated structural attributes of *Halomicronema phycoerythrin*. International Journal of Biological Macromolecules, 111: 359-369. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.170>
- Patel S.N., Sonani R.R., Roy D., Singh N.K., Subudhi S., Pabbi S. & Madamwar D. 2022. Exploring the structural aspects and therapeutic perspectives of cyanobacterial phycobiliproteins. 3 Biotech, 12(9): 224. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03284-2>
- Pendyala B., Patras A. & Dash C. 2021. Phycobilins as Potent Food Bioactive Broad-Spectrum Inhibitors Against Proteases of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses: A Preliminary Study. Frontiers in Microbiology, 12(June): 1-10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.645713>
- Puzorjov A. & McCormick A.J. 2020. Phycobiliproteins from extreme environments and their potential applications. Journal of Experimental Botany, 71(13): 3827-3842. <https://doi.org/10.1093/jxb/eraa139>
- Qi H., Liu Y., Qi X., Liang H., Chen H., Jiang P. & Wang D. (2019). Dietary Recombinant Phycoerythrin Modulates the Gut Microbiota of H22 Tumor-Bearing Mice. Marine Drugs, 17(12): 665. <https://doi.org/10.3390/md17120665>
- Rimbau V., Camins A., Pubill D., Sureda F., Romay C., González R., Jiménez A., Escubedo E., Camarasa J. & Pallàs M. 2001. C-Phycocyanin protects cerebellar granule cells from low potassium/serum deprivation-induced apoptosis. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 364(2): 96-104. <https://doi.org/10.1007/s002100100437>
- Rimbau V., Camins A., Romay C., González R. & Pallàs M. 1999. Protective effects of C-phycocyanin against kainic acid-induced neuronal damage in rat hippocampus. Neuroscience Letters, 276(2): 75-78. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00792-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00792-2)
- Rodríguez V., Lidia A., Gallegos R., Barrita V., Luisa M., Orea C., Ramírez O., Vargas-Rodríguez A.L., Ramón-Gallegos E., Vega-Barrita M.L., Cruz-Orea A. & Olvera-Ramírez R. 2006. Efecto in vitro de las ficobiliproteínas en el tratamiento del Carcinoma Cervicouterino. Revista Del Centro de Investigación, 7(25): 1-7. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=34202501>
- Romay C., Ledón N. & González R. 2010. Phycocyanin Extract Reduces Leukotriene B4 Levels in Arachidonic Acid-induced Mouse-ear Inflammation Test. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 51(5): 641-642. <https://doi.org/10.1211/0022357991772646>
- Senge M., Ryan A., Letchford K., MacGowan S. & Mielke T. 2014. Chlorophylls, Symmetry, Chirality, and Photosynthesis. Symmetry, 6(3): 781-843. <https://doi.org/10.3390/sym6030781>
- Shih S.R., Tsai K.N., Li Y.S., Chueh C.C. & Chan E.C. 2003. Inhibition of enterovirus 71-induced apoptosis by allophycocyanin isolated from a blue-green alga *Spirulina platensis*. Journal of Medical Virology, 70(1): 119-125. <https://doi.org/10.1002/jmv.10363>
- Silva A., Silva S.A., Carpena M., Garcia-Oliveira P., Gullón P., Barroso M.F., Prieto M.A. & Simal-Gandara J. 2020. Macroalgae as a Source of Valuable Antimicrobial Compounds: Extraction and Applications. Antibiotics, 9(10): 642. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9100642>
- Soni B., Visavadiya N.P. & Madamwar D. 2009. Attenuation of diabetic complications by C-phycoerythrin in rats: antioxidant activity of C-phycoerythrin including copper-induced lipoprotein and serum oxidation. British Journal of Nutrition, 102(1): 102-109. <https://doi.org/10.1017/S0007114508162973>
- Sosa-Hernández J.E., Romero-Castillo K.D., Parra-Arroyo L., Aguilar-Aguila-Isaías M.A., García-Reyes I.E., Ahmed I., Parra-Saldivar R., Bilal M. & Iqbal H.M.N. 2019. Mexican microalgae biodiversity and state-of-the-art extraction strategies to meet sustainable circular economy challenges: High-value compounds and their applied perspectives. Marine Drugs, 17(3). <https://doi.org/10.3390/md17030174>
- Strasky Z., Zemankova L., Nemeckova I., Rathouska J., Wong R.J., Muchova L., Subhanova I., Vanikova J., Vanova K., Vitek L. & Nachtigal P. 2013. *Spirulina platensis* and phycocyanobilin activate atheroprotective heme oxygenase-1: a possible implication for atherogenesis. Food & Function, 4(11): 1586. <https://doi.org/10.1039/c3fo60230c>
- Tooley A.J., Cai Y.A. & Glazer A.N. 2001. Biosynthesis of a fluorescent cyanobacterial C-phycocyanin holo- α subunit in a heterologous host. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(19): 10560-10565. <https://doi.org/10.1073/pnas.181340998>
- Vargas-Rodríguez A.L., Ramón-Gallegos E., Vega-Barrita M.L., Cruz-Orea A. & Olvera-Ramírez R. 2006. Efecto in vitro de las ficobiliproteínas en el tratamiento del Carcinoma Cervicouterino. Revista Del Centro de Investigación. Universidad La Salle, 7 (25): 5-12. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=34202501>
- Vera-López Portillo F. & Martínez-Jiménez A. 2021. Pigmentos en microalgas : funciones, aplicaciones y técnicas de reproducción. BioTecnología, 25(5): 35-51. <https://smbb.mx/wp-content/uploads/2021/12/Vera-Lopez-Portillo-y-Martinez-Jimenez-2021.pdf>
- Zhou Z.P., Liu L.N., Chen X.L., Wang J.X., Chen M., Zhang Y.Z. & Zhou B.C. 2005. Factors that effect antioxidant activity of C-Phycocyanins from *Spirulina platensis*. Journal of Food Biochemistry, 29(3): 313-322. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2005.00035.x>