



Antiviral Effects of Microalgae

Aybike Türkmen^{1,a,*}, İhsan Akyurt^{2,b}

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Adnan Menderes University, 09016 Aydın, Turkey

²Department of Biology, Faculty of Arts and Sciences, Giresun University, 28100 Giresun, Turkey

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 07/12/2020 Accepted : 09/02/2021</p> <p>Keywords: Microalgae Antiviral activity Bioactive compound COVID-19 Coronavirus</p>	<p>Microalgae, also called phytoplankton by biologists, are very small plant-like organisms with a diameter of 1-50 micrometers without roots, stem and leaves. Microalgae, which have hundreds of thousands of species in both fresh waters and seas, form the lowest link of the food chain in aquatic ecosystems. Most species contain chlorophyll, use sunlight as an energy source, and convert carbon dioxide into biomass (biomass). Because of their role in the photosynthesis process, microalgae produce most of the oxygen in the atmosphere. It has a very wide biodiversity and is reported to contain more than 200 thousand species. As a result of genetic analysis, a continuous increase in microalgae species is observed. More than 15 thousand new chemical compounds have been discovered from algae in recent years. It has been observed that most of the bio compounds obtained from microalgae have antiviral effects. However, although extensive research has been done on the antibacterial, antioxidant and antifungal effects of these bioactive compounds, there is limited research on their antiviral effects. In these limited number of studies on the antiviral effects of microalgae, it has been reported that some biocompounds isolated from algae may be effective against viruses that are the cause of diseases such as "HIV, SARS and AIDS". However, the number of researches on viruses that cause today's biggest pandemic, such as coronavirus, of different biocompounds isolated from microalgae, is very small. To date, no vaccine that can be effective against the COVID-19 virus or a drug that can inhibit the reproduction of the virus has not been found. It is thought that micro or macro algae may be one of the most promising natural resources in solving this global health problem. Because Spirulina, which is a microalgae, has antiviral, anticancer, antidiabetic, antibiotic, antioxidant, prebiotic, cardiovascular system protective and anti-allergic effects and these positive effects are caused by bioactive compounds found in high content (Rosales-Mendoza et al., 2020a). In this review, especially the antiviral effects of microalgae were tried to be summarized and it was tried to be emphasized that algae could be promising natural resources in the development of new antiviral drugs by our country's scientists.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 9(2): 412-419, 2021

Mikroalglerin Antiviral Etkileri

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makale</i></p> <p>Geliş : 07/12/2020 Kabul : 09/02/2021</p> <p>Anahtar Kelimeler: Mikroalg Antiviral aktivite Biyoaktif bileşik COVID-19 Koronavirüs</p>	<p>Biyologlar tarafından fitoplankton adı verilen mikroalgler köksüz, sapsız ve yapraksız 1-50 mikrometre çapında çok küçük bitki benzeri organizmalardır. Tatlı sularda ve denizlerde yüzbinlerce türü bulunan mikroalgler sucul ekosistemlerde besin zincirinin en alt halkasını oluştururlar. Klorofil içeren çoğu türler, enerji kaynağı olarak güneş ışığını kullanarak karbondioksidi biyomasa (biyokütle) dönüştürürler. Fotosentez prosesindeki rollerinden dolayı, atmosferdeki oksijenin büyük bir kısmını mikroalgler üretirler. Çok geniş bir biyoçeşitliliğe sahip olup, 200 binden fazla tür içerdikleri bildirilmektedir. Genetik analizler sonucu mikroalg türlerinde devamlı bir artış gözlenmektedir. Son yıllarda alglerden 15 binden fazla yeni kimyasal bileşik keşfedilmiştir. Mikroalglerden elde edilen biyobileşiklerin birçoğunun antiviral etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber bu biyoaktif bileşiklerin antibakteriyal, antioksidan ve antifungal etkileri üzerinde çok kapsamlı araştırmalar yapılmış olmasına rağmen antiviral etkileri üzerindeki araştırmalar sınırlı sayıdadır. Mikroalglerin antiviral etkileri üzerinde sınırlı sayıdaki bu araştırmalarda alglerden izole edilen bazı biyobileşiklerin "HIV, SARS ve AIDS" gibi hastalıkların etmeni olan virüslere etkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak, mikroalglerden izole edilen farklı biyobileşiklerin koronavirüs gibi günümüzün en büyük pandemisine yol açan virüslerle ilgili araştırma sayısı yok denecek kadar azdır. Bugüne kadar COVID-19 virüsüne karşı etkili olabilecek bir aşı veya virüsün üremesini inhibe edebilecek bir ilaç bulunamamıştır. Bu küresel sağlık sorununun çözümünde mikro veya makroalglerin ümit verici önemli doğal kaynaklardan biri olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede özellikle mikroalglerin antiviral etkileri özetlenmeye çalışılmış ve ülkemiz bilim insanlarının yeni antiviral ilaçların geliştirilmesinde alglerin ümit verici doğal kaynaklar olabileceği vurgulanmaya çalışılmıştır.</p>

^a aybiketurkmen95@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-4119-7490>

^c <https://orcid.org/0000-0001-8952-1301>



Giriş

Mikroalgler prokaryot veya ökaryot fotosentetik mikroorganizmalar olup, fotosentezin bir sonucu olarak karbonhidrat, protein ve lipid üretirler. Tek hücreli veya basit çok hücreli yapıları nedeniyle çok hızlı çoğalır ve her türlü su ortamlarında yaşayabilirler. Prokaryotik mikroalgler siyanobakteriler (Cyanophyceae), ökaryotik mikroalgler yeşil algler (Chlorophyta) ve diyatomeleler (Bacillariophyta) örnek olarak verilebilir. Mikroalgler yeryüzünün sadece sucül değil bütün ekosistemlerinde bulunurlar. Her türlü çevre şartlarında yaşayabilen çok sayıda türleri bulunmaktadır. Şimdiye kadar 30 binden fazla mikroalg türü üzerinde analizler ve çalışmalar yapılmıştır (Richmond, 2008; Rosales-Mendoza ve ark., 2020a). Mikro ve makro algler olarak iki temel gruba ayrılan algler Uzakdoğu ülkelerinde (Çin, Japonya, Kore, Tayland gibi) çok eski çağlardan beri gıda ve gübre şeklinde değerlendirilmiştir. Mikroalgler farklı morfolojik, fizyolojik ve genetik özelliklere sahip olup, biyolojik olarak aktif metabolitler üreten organizmalardır. Bu organizmalardan değişik biyolojik ürünler elde edilmektedir. Çevreye dost ve ekonomik üretim potansiyeline sahip mikroalg ve ürünleri çok farklı alanlarda değerlendirilmektedir (Musale ve ark., 2020). Bir mikroalg olan *Spirulina*'nın antiviral, antikanser, antidiyabetik, antibiyotik, antioksidan, prebiyotik, kardiyovasküler sistem koruyucu ve antialerjik etkilere sahip olduğu ve bu olumlu etkilerin içeriğinde yüksek oranda bulunan biyoaktif bileşiklerden kaynaklandığı belirlenmiştir (Rosales-Mendoza et al. 2020a). Son yıllarda özellikle mikroalgler özel metabolik ürünleri nedeniyle dikkat çekmeye başlamıştır. Alg ürünleri olarak karatenoidler, çoklu doymamış yağ asitleri, proteinler, fikobiliproteinler ve polisakkaritler ticari olarak önem kazanmaya başlamışlardır (Cardozo ve ark., 2007). Bu bileşiklerin birçoğunun antiviral ve anti-inflamatuvar aktiviteye sahip oldukları ve bu nedenle virüs hastalıklarına karşı mücadelede ilaç geliştirmede potansiyel kaynaklar arasında yer alabileceği vurgulanmaktadır (Rosales-Mendoza ve ark., 2020a). Son yıllarda genetik mühendisliğinin gelişmesine paralel olarak alg genotipi üzerinde yapılan araştırmalar rekombinant alg ürünlerinin antiviral etkiye sahip olduklarını göstermiştir (Hallmann, 2007; Rasala ve Mayfeld, 2015). Alg kültüründe tarım arazilerinin kullanılmaması ve bu organizmaların insan tüketimi için uygun olmayan su ve atık sularda kolayca ve ucuz bir şekilde üretilebilmeleri, kara tarımına rakip olmamaları, yüksek değerli bileşikler üreten mükemmel bir hücre fabrikası olmaları çok önemli avantajlardır (Christenson ve Sims, 2011; Siddiqui ve ark., 2019). Mikroalgler ve siyanobakteriler (mavi-yeşil algler) fotosentetik mikroorganizmalar olup, gezegenimizdeki hemen hemen her türlü sucül ekosistemde bulunurlar. Bu mikroorganizmalardan izole edilen biyobileşiklerden yeni antiviral ilaçlar üretilmektedir. Bunların viral enfeksiyonu inhibe eden veya virüsün çoğalmasını durduran önemli doğal kaynaklar olabileceği ileri sürülmektedir (Dewi ve ark., 2018). Mikroalglerin bazı türleri fonksiyonel gıda olarak geniş çapta kullanılmaktadır (Barrow ve Shahidi, 2008; Henrikson, 2009).

Son yıllarda virüslerin sebep olduğu çok sayıda salgın hastalıklar ortaya çıkmıştır. Birçok spesifik antiviral ilaçlar

geliştirilmiş olmasına rağmen virüslerin devamlı şekilde mutasyona uğramaları ve ilaca dayanıklı suşlar oluşturmaları yeni antiviral ilaçların geliştirilmesi zorunluluğunu yaratmıştır. Bu bağlamda antiviral potansiyel doğal kaynak olarak mikroalgere yönelme başlamıştır. Virüslerin çoğalmasında genellikle üç faza (safhaya) ayrılır. Antiviral etki ilk veya daha sonraki fazlarda meydana gelebilir. İlk fazda virüs hücreye saldırır ve hücreye girer. İkinci fazda hücrede kopyalanır (yani çoğalır). Üçüncü fazda virüs gelişimini tamamlayarak hücreden dışarıya bırakılır. Örneğin, antiviral bir bileşik olan acyclovir®'in HSV (herpes simplex virüsü)'ye karşı etkisi ikinci fazda görülürken, bir mikroalg olan *Dunaliella* sp.'nin etkisi birinci fazda gerçekleştirir (Mostafa, 2012). Mikroalglerden elde edilen karotenoidler antiviral bileşik olarak geniş çapta kullanılmaktadır. Basınç uygulanarak elde edilen alg ekstraktının HSV-1 enfeksiyonunu inhibe edebildiği bildirilmiştir (Santoyo ve ark., 2012). Bir çalışmada, liyofilize yeşil mikroalglerden tatlısularda yaşayan *Haematococcus pluvialis* ve denizlerde yaşayan *Tetraselmis suecica* türlerinin sitotoksik, antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktiviteleri invitro olarak test edilmiş ve bu alglerin kloroform ve metanol ekstraktlarının tümör hücreleri üzerinde önemli sitotoksik aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (Rosa ve ark., 2005). Yenebilen bir mikroskobik yeşil alg olan *Chlorella vulgaris*'ten elde edilen likit ekstraktlarının HSV-1'e karşı antiviral özelliklerinin in vitro olarak test edildiği bir çalışmada; su ve etanol ekstraktlarının virüsün replikasyonunu (çoğalmasını) önemli düzeyde inhibe ettiği bildirilmiştir (Santoyo ve ark., 2010). Yine, yapılan bir diğer çalışmada, mikroalg polisakkaritlerinin antiviral, antitümör, antioksidan ve anti-kolinesteraz potansiyele sahip olduğu, gelecekte bu mikroalglerin yeni ilaçların geliştirilmesinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (Singab ve ark., 2018). Lauritano ve ark. (2016), 32 farklı deniz mikroalg türünde yaptıkları çalışmada 21 diyatomele, 7 dinoflagellat ve 4 flagellat türünü farklı kültür koşullarında çoğaltmış ve bu türlerden elde ettikleri ekstraktların antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser, antidiyabet, antibakteriyel ve antibiyofilim aktivite gösterdiklerini ve bu mikroalglerin insan patojenlerinin tedavisinde ümit verici biyoaktif madde kaynağı olabileceğini bildirmişlerdir. Hasui ve ark. (1995), bir deniz mikroalgli olan *Cochlodinium polykrikoides* türünden izole ettikleri sülfatlı polisakkaritlerin 100 µg/mL düzeyindeki konsantrasyonunun konakçı hücreler için sitotoksik olmadığını, farklı virüslerin etkilerinin inhibe ettiğini, fakat kanın pıhtılaşma prosesine önemli bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Yim ve ark. (2004), deniz mikroalgli *Gyrodinium impudicum* tarafından üretilen sülfatlı ekzopolisakkaritin ensefalomiyocarditis virüsüne (EMCV) karşı invitro olarak çok etkili antiviral etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, üç tatlısu mikroalg türü gümüş nanopartikülleri içeren bir ortamda tutulmuş ve bu mikroalglerin etanolik ekstraktları elde edilmiştir. Bu ekstraktların 14 bakteri suşuna, mantara, heptoselüler karsinoma (HepG2), göğüs kanserine ve Newcastle hastalığı virüsüne (NDV) karşı önemli aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (Khalid ve ark., 2017). Becker (2003) tarafından yapılan bir çalışmada,

AIDS'in sebebi olan HIV-1 virüsünün sitopatik etkilerini alg bileşiklerinin inhibe ettiği bildirilmiştir. Kırmızı bir mikroalg olan *Porphyridium* sp.'nin HSV-1 ve HSV-2 ile *Varicella zoster* virüsü (VZV) üzerinde kuvvetli bir antiviral etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu antiviral etkinin kırmızı alglerin hücre duvarlarında bulunan sülfatlı polisakkaritlerden kaynaklandığı öne sürülmekte ve alglerin antiviral ilaçların geliştirilmesinde iyi bir doğal kaynak olduğu belirtilmektedir (Huleihel ve ark., 2001).

Amerika Milli Kanser Enstitüsünde (National Cancer Institute, USA) yapılan araştırmalarda *Spirulina platensis* dahil, mavi-yeşil alglerden elde edilen ekstraktların antiviral bileşikler içerdiği saptanmıştır. Bu çalışmalarda bir siyanobakteri olan *S. platensis* türünün antiviral özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir (Ramakrishnan, 2013). Genellikle karatenoit kaynağı olarak kullanılan *Haematococcus pluvialis* ve *Dunaliella salina* mikroalglerinden basınçla elde edilen ekstraktların antiviral bileşikleri üzerinde yapılan çalışmada, HSV-1 enfeksiyonunu etanol ekstraktının %85, hekzan ekstraktının %75 ve sulu ekstraktın ise %50 oranında inhibe ettikleri gözlenmiştir (Santoyo ve ark., 2012). İnsanların, hayvanların, bitkilerin, mantarların ve bakterilerin çeşitli patojenlere karşı kendilerini korumak için bir takım metabolit ürettikleri çok iyi bilinmektedir. Sucul organizmalar çok büyük bir biyoçeşitliliğe sahip olmalarına rağmen ürettikleri biyoaktif bileşiklerin antiviral etkilerine yönelik çok az sayıda araştırma yapılmış ve bu nedenle patent almış ürün sayısı sınırlı kalmıştır. Deniz mikroalgleri antikanser (Lauritano ve ark., 2016; Martinez Andrade ve ark., 2018), anti-mikrobiyal (Martinez ve ark., 2019), immünomodülatör (Riccio ve Lauritano 2020), anti-diyabet (Lauritano ve lanora 2016), anti-tüberküloz (Lauritano ve ark., 2018), anti-epilepsi (Brillatz ve ark., 2018), anti-hipertansif, anti-ateroskleroz, anti-osteoporoz (Giordano ve ark., 2018) ve anti-inflamatuvar (Lauritano ve ark., 2020) aktivite dahil, biyolojik aktiviteye sahip çok sayıda ikincil metabolit üretmelerine rağmen, son 10 yılda antiviral aktiviteleri üzerinde çok az sayıda çalışma yapılmıştır (Riccio ve ark., 2020). Şimdiye kadar alglerle yapılan çalışmalarda alglerin ve özellikle de mikroalglerin birçok viral hastalıkların önlenmesinde kullanılabileceği görülmüştür. Çok vakit kaybetmeden algler ve alglerden izole edilen biyoaktif bileşiklerin COVID-19' a neden olan virüslere karşı da etkili olabileceği dikkate alınarak, bir an önce araştırmalara başlanmalıdır. Bu derlemede özellikle mikroalglerin antiviral etkileri üzerinde yapılan araştırmalar özetlenmiş ve bu bileşiklerin SARS-COV-2' ye de etkili olabileceğine vurgu yapılmaya çalışılmıştır.

Alglerden Elde Edilen Antiviral Bileşikler

Mikroalgler, içerdikleri karotenoidler, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri ve fikokoloidler gibi değerli makromolekülleri nedeniyle ticari öneme sahiptirler. İçerdikleri bu değerli biyoaktif bileşikleri nedeniyle özellikle farmasötikal pazarlar tarafından talep edilmektedirler. Mikroalglerin fotoototrof olmaları onların çoğaltılmalarını kolaylaştırmakta ve yüksek değerlikli (katma değerli) bileşiklerin üretilmesinde cazibelerini artırmaktadır. Gerçekten de mikroalgler tarafından sentezlenen birçok bileşiğin anti-inflamasyon, antiviral,

antimikrobiyal ve antitümör özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Mikroalglerin verimliliği ve kimyasal kompozisyonları kültür şekline ve yetiştiği ortamın besin profiline bağlı olarak değişmektedir (Guedes ve ark., 2011). Günümüzde piyasalarda önemli sayıda antiretroviral ilaçlar bulunmasına rağmen (Zhang, 2018), pandemiye sebep olan virüsler için acil olarak yeni terapilere ve aşılar gereksinim vardır. Alglerden üretilen biyoaktif bileşiklerin en önemlileri arasında fukoidanlar, lektinler, polisakkaritler ve proteinler bulunmaktadır (Rosales-Mendoza ve ark., 2020a).

Pigmentler

Mikroalgler fotosentetik olup klorofil a, b ve c, β -karoten, astaksantin, ksantofil ve fikobiliproteinler gibi önemli pigmentleri üretirler. Günümüzde gıda, kozmetik, nutrasötik ve farmasötik endüstrilerinde sentetik renklendiriciler kullanılmaktadır. Pigmentler hücreyi rahatsız edici faktörlerden korur ve hücreye karakteristik rengini verir. Mikroalgal pigmentler zararsız oldukları için sentetiklere tercih edilirler. Mikroalglerde pigment üretimine etki eden besin, tuzluluk, pH, sıcaklık, ışık dalga boyu ve şiddeti gibi çok sayıda faktör vardır (Begum et al. 2016). Mikroalgler gıda ve ilaç endüstrisinde kullanılan karotenoitler, klorofiller ve fikobiliproteinler gibi pigmentleri üretirler (Borowitzka, 2013). Bu moleküller ticari amaçla geniş çapta kullanılırlar (Spolaore, 2006). Özel bir biyoreaktörde alg pigmentlerini belirlemek için 5 mikroalg test edilmiştir. Bu mikroalglerden, *Dunaliella primolecta* ve *Isochrysis* aff. *galbana* türlerinin sırasıyla %2,6 ve %2,0 düzeyinde klorofil içerdiği belirlenmiştir. Bu mikroalglerden elde edilen pigmentlerin yüksek değerlikli olduğu ve endüstrilerde değerlendirilebileceği vurgulanmaktadır (Ming-Der Bai ve ark., 2011).

Mikroalgler klorofil, karotenoid, ksantofil ve fikobiliprotein gibi ticari değeri yüksek olan değişik pigmentleri üretirler. Mikroalgler tarafından üretilen fotosentetik pigmentler gıda sektöründe doğal renklendirici ve fonksiyonel gıda olarak kullanılırlar (Koller ve ark., 2014; Nwoba ve ark., 2020). Bir mikroalg olan *Spirulina* sp.'nin klorofil a, ksantofil, betakaroten, ekinenon, miksokksantofil, zeaksantin, kantaksantin, diatoksantin, fikobiliprotein, C-fikosiyanın, 3-hidroksiekenon, beta-kriptoksantin, osilaksantin ve allokoksiyanın gibi çok çeşitli pigment maddeleri içerdiği ve bu biyoreaktif bileşiklerin tıp ve eczacılık alanında geniş kullanım alanına sahip olduğu bildirilmektedir (Hosseini ve ark., 2013). Dolayısıyla doğal pigmentlerin sürdürülebilir olmasında mikroalglerin önemi giderek artmaktadır.

Mikroalglerde bulunan pigmentler üç sınıfta toplanır ve bunlar fikobiliproteinler (kuru ağırlığın %8'i kadar), karotenoidler (kuru ağırlığın %0,1-0,2, bazı türlerde %14' e kadar) ve klorofildir (kuru ağırlığın %0,5-1.0' i kadar) (Silva ve ark., 2020). Mikroalglerden *Dunaliella salina* türünün ürettiği β -karoten ve *Haematococcus pluvialis* türünün ürettiği astaksantin önemli karotenoitlerdir (Chue ve ark., 2012). Astaksantin sitokin fırtınasını, akut akciğer tahribatını ve akut solunum sendromunu yavaşlattığı ve bu nedenle COVID-19 sendromunu da azaltabileceği düşünülmektedir (Talukdar ve ark., 2020). *Nostoc* sp., *Oscillatoria* sp., *Spirulina* sp. ve *Anabaena* gibi siyanobakteriler (mavi-yeşil algler) tarafından üretilen ve

biyoaktif özelliğe sahip fikobilinler proteinlere bağlanarak fikobiliproteinleri oluştururlar. Fikobiliproteinler antioksidan ve anti-inflamatik (iltihap önleyici) aktiviteleri nedeniyle farmasötik uygulamalarda kullanılırlar (Romy ve ark., 2000). Kırmızı algler ve siyanobakterilerde bol miktarda bulunan fikoeritrin, antitümör ve anti-ageing özelliklere sahiptir (Rosa ve ark., 2020). Fukoksantin, ksantofil benzeri bir karotenoit olup, anti-inflamatik etkileri yanında birçok biyolojik özelliklere de sahip olduğu bulunmuştur (Peng ve ark., 2011; Su ve ark., 2019). Mikroalglerden *Chlorella protothecoides*, *Dunaliella salina* ve *Spirulina* tarafından doğal olarak üretilen zeaksantin ve lutein' in anti-inflamatik etkileri vardır (Bule ve ark., 2018).

Polifenoller

Polifenoller suda çözünür halde veya organellerde selüloza bağlı olarak bulunur. Polifenoller; bitki hücresinde fotosentez sonucu endoplazmik retikulumda sentezlenmektedir. Suda çözünen fenoller hücre kofulunda, suda çözünmeyenler ise, hücre membranlarına bağlı fenollerden oluşmaktadır. Polifenoller, bitkilerin ikincil metabolizması sonucu sentezlenen bir ve daha fazla polimerize fenollerden ve fenol halkasına bağlı hidroksil (-OH) ve diğer fonksiyonel gruplardan oluşan, bitkiyi dış etkenlere karşı koruyan bileşiklerdir. Genellikle 6 temel gruba ayrılır, bunlar; 1) Fenolik asitler ve alkoller, 2) Flavonoidler, 3) Lignan bileşikler, 4) Stilbenler, 5) Kumarinler ve 6) Tanenler (Yıldız, 2010). Polifenollerin kimyasal yapıları çok büyük varyasyon gösterdiğinden etki mekanizmaları da çok farklıdır. Yapılan bir çalışmada siyanobakteriler ve mikroalglerin serbest radikalleri yok edici etkiye sahip olduğu ve bu aktivitesinin fenolik bileşiklerden kaynaklandığı belirtilmiştir (Jerez-Martel et al., 2017). Fenolik veya polifenolik bileşikler karasal ve sucul bitkilerde bulunurlar. Antioksidan kapasiteleri yüksek olduğundan insan ve hayvan diyetlerinde kullanılırlar. Doğal polifenollerin yapıları fenolik asitler gibi basit molekülden çok karmaşık moleküler yapı gösterebilir ve deniz mikroalglerinde de yüksek düzeyde bulunabilirler (Yolonda ve Robledo, 2014). Bazı çalışmalarda mikroalglerdeki fenolik madde içeriğinin kara bitkilerindekilerden daha az veya eşit olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber, son yapılan araştırmalar isoflavonlar, flavononlar, flavonoller ve dihidrokalkonlar gibi flavonoid türevlerinin mikroalglerde de bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle mikroalglerden yeni fenolik bileşikler bulunması düşüncesiyle araştırmaların bu organizmalar üzerinde yoğunlaştırılması önerilmektedir (Safafar ve ark., 2015). Polifenolik bileşiklerin HIV (Zhangve ark., 2017), herpes virüs (HV) ve kızamık virüsüne karşı antiviral aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (Stockfleth ve Meyer, 2012; Date ve Destache, 2016). Polifenollerin antioksidan, anti-inflamatik, antikanser, antialerjik, antidiyabetik, antiaging ve antimikrobiyal etkileri bulunduğu, bitkiler ve algler tarafından üretilen biyolojik özelliklere sahip oldukları saptanmıştır (Cai ve ark., 2019; Galasso ve ark., 2019). Çok farklı metabolik çeşitliliğe sahip olan alglerin daha önceki araştırmalarda antiviral etkiye sahip bileşikler içerdiği bilindiğinden, COVID-19 dahil tıbbi alanda kullanılabilecekleri vurgulanmaktadır (Rosales-Mendoza ve ark., 2020a).

Lektinler

Lektinler, doğada virüslerden bakterilere ve bitkilerden hayvanlara kadar pek çok organizmada bulunabilen spesifik olarak belirli monosakkaritleri ve oligosakkaritleri bağlayan ve immün kaynaklı olmayan proteinlerdir (Harmankaya ve ark., 2014). Lektinler, katalitik aktivite eksikliğinde mono ve oligosakkaritlere geri dönüşümlü olarak bağlanan proteinlerdir (Sharon ve Lis, 1989). Lektinler, tarım, tıp ve biyoteknolojik araştırmalarda kullanılmakta olup, farklı kan gruplarının teşhisinde önemli bir vasıta. Lektinler, mikroalgler gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. *Tetrademus obliquus* yeşil bir mikroalg olup, değerli biyoaktifler üretir. *T. obliquus* türünden iyon değişimi ve jel filtrasyon kromatografisi yöntemiyle yeni bir lektin izole edilmiştir (Silva ve ark., 2020). Algal lektinlerin antiviral tedavilerde kullanılabileceği düşünülmekte ve kullanılmaları önerilmektedir (Praseptianga, 2015). Bir siyanobakteri olan *Nostoc ellipsosporum*' dan izole edilen cyanovirin-N (CVN) bir lektin olup, HIV, ebola ve influenza virüslerinin hücreye girişini inhibe ettiği bildirilmiştir (Boyd ve ark., 1997; Barrientos ve ark., 2003; O'Keefe ve ark., 2003; Lotfi ve ark., 2018). Çok fazla türü bulunan mikroalglerin içerdiği lektinlerin antiviral aktiviteleri üzerinde daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Polisakkaritler

Polisakkaritler, kompleks yapıda polimerik karbonhidrat makromolekülleri olup, çeşitli fonksiyonel aktiviteye sahiptirler. Biyokimyasal ve yapısal olarak polisakkaritler bir türden diğerine büyük farklılıklar gösterirler. Sucul polisakkaritler ya virüsün hayat döngüsüne müdahale ederek ya virüsün replikasyonunu (üremesini) inhibe ederek ya da konakçının immün sistemini güçlendirerek etki ederler. Örneğin; sülfatlandırılmış mikroalg polisakkaritleri, anti-HSV ve anti-IAV (influenza A virüs) etkiye sahiptirler (Wang ve ark., 2012). Bir deniz mikroalg olan *Cochlodinium polykrikoides* türünün sülfatlı polisakkarit ürettiği ve bu bileşiğin (A1 ve A2 polisakkaritleri) mannoz, galaktoz, glukoz ve üronik asitle birlikte sülfatlı gruplardan oluştuğu belirlenmiştir. Hem A1 ve hem de A2 türevlerinin influenza A ve B virüslerinin sitopatik etkilerini inhibe ettiği gözlenmiştir (Hasui ve ark., 1995). Kırmızı alglerin içerdiği polisakkaritler retrovirüslerin üremesini önemli derecede önler. Hücre kültürüyle yapılan denemede, polisakkaritler virüs enfeksiyonundan 2 saat önce kültüre ilave edildiğinde virüs transformasyonunu da önlemiştir. Bununla beraber, virüsün hayat döngüsünün erken aşamasında polisakkaritlerin daha etkili olduğu bulunmuştur (Talyshinsky ve ark., 2002). Kırmızı mikroalg *Porphyridium* sp.'nin, hücre dışı sülfatlı polisakkaridi HSV-1, HSV-2 ve VZV' ye karşı güçlü bir antiviral etki göstermiştir. Bu nedenle alglerin antiviral ilaç geliştirmede iyi bir aday olduğu vurgulanmıştır (Huleihel ve ark., 2001). Sülfatlı polisakkaritler anti-HIV enfeksiyonu, herpes ve hepatit virüslerine karşı antiviral aktivite göstermiştir (Misurcova ve ark., 2012). Deniz alglerinden izole edilen asidik polisakkaritlerin HIV-1 (insan immün yetmezlik virüs tip 1), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve HTLV-1 (insan T-lenfotropik virüs tip 1) virüslerine etkili olduğu bulunmuştur (Ueno ve ark., 2019).

Çizelge 1. Siyanobakterilerden, *Spirulina platensis* türünün antiviral özellikleri (Ramakrishnan, 2013).

Table 1. Antiviral properties of *Spirulina platensis* species from cyanobacteria (Ramakrishnan, 2013).

Virüs Adı	Mekanizması	Bileşik Adı	Yazar/Yıl	Sistem
HSV-1	HSV-1' in replikasyonunu inhibe etme	Sulu ekstrak	Hayashi ve ark. 1993	Hamster
HCMV, kızamık virüsü, kabakulak virüsü, HIV-1, Influenza, HSV-1	Bazı zarflı virüslerin replikasyonunu inhibe etme	Ca-SP (kalsiyum spirulan)	Hayashi ve ark. 1996	Invitro
HIV-1 ve HSV-1' e benzer virüsler	Antiviral	Ca-SP	Hayashi ve ark. 1996	Invitro
HIV-1	İnsan T-hücresinde HIV-1'in replikasyonunu inhibe ve HIV-1 enfeksiyonunu inaktive etme	Sıvı ekstrak	Ayehunie ve ark. 1998	Invitro
Enterovirüs 71	Viral RVA sentezini geciktirme, apoptozis'i aktive etme	Allofikosyanin	Shih ve ark. 2003	Invitro
HSV-1	Anti HSV-1	Sülfokinovosil diaçilgliserol	Chirasuwan ve ark. 2007; 2009	Invitro
EBV	Antiviral	Spirulina	Kok ve ark. 2011	Invitro
Birçok zarflı virüs ve HCV (Hepatit C)	Interferon gammayı aktive eder, virüs absorpsiyonunu bloke eder	Spirulina takviyesi	Yakoot ve Salem, 2012	Klinik deney
Adenovirüs tip-40 HIV-1, HIV-2, Influenza virüsü, HSV-1	Antiviral	Sulu ve metanol ekstraktları, sülfatlı polisakkaritler	Singh ve ark. 2011 Sayda ve ark. 2012	Invitro
HIV	Immunostimulant	Spirulina takviyesi	Simpore ve ark. 2005; Theodore ve Georgios, 2013	İnsan

Şiddetli akut solunum sendromuna sebep olan koronavirüs (SARS-CoV-2) hastalığı günümüzde bütün dünyaya beklenmedik bir şekilde yayılmış ve COVID-19 pandemisi olarak tanımlanmıştır. Yapılan yeni bir çalışmada SARS-CoV-2' ye karşı 4 deniz sülfatlı polisakkaritlerin virüsleri önleyici aktiviteleri taranmıştır. Etkileri test edilen bu polisakkaritler; deniz hıyarı sülfatlı polisakkaridi (SCSP), kahverengi alg türünden izole edilen fukoidan, kırmızı alglerden izole edilen iyota-karragenan ve köpek balığından izole edilen kondroitin sülfatı (CS). Bunlardan SCSP, fukoidan ve karragenan' ın 3,90-500 µg ml⁻¹ konsantrasyonlarının çok ciddi antiviral etkilerinin bulunduğu gözlenmiştir (Song ve ark., 2020).

Algal Biyofarmasötikler

Bir biyofarmasötik (BF), biyolojik orijinli kompleks bir molekül olarak tarif edilir. Aşılar, antikorlar, hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler bu tip bileşikler arasında yer almaktadır. Yaşamı tehdit eden bulaşıcı olan ve olmayan birçok hastalıkta biyofarmasötikler anahtar bileşenlerdir. Üretim prosesi, yapısı ve etkisi bakımından geleneksel ilaçlardan farklıdır. Rekombinant DNA ve hibridoma teknolojilerinin gelişmesi biyofarmasötiklerin geniş çapta üretimi sağlamıştır. Bugüne kadar biyofarmasötik araştırmalarda en çok kullanılan algler şunlardır; *Chlorella sp.*, *Phaeodactylum tricornutum*, *Dunaliella salina*, *Chlamydomonas reinhardtii*, *Schizochytrium sp.*, *Spirulina sp.* (Rosales-Mendoza, 2016). Biyofarmasötik endüstrisi her geçen gün önem kazanmakta ve günümüzde 140 milyar dolar civarında bir pazar oluşturmaktadır. Biyofarmasötik ürünler monoklonal antikorlar, immünotoksinler, antijenler, hormaonlar, enzimler, pıhtılaşma faktörleri ve biyoaktif peptitleri kapsamaktadır (Taunt ve ark., 2017).

Kimyasal olarak sentezlenen bileşikler yerine, biyolojik yöntemlerle canlı organizmalardan elde edilen polipeptit ya da protein yapıları ürünlerdir. Rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar, immünolojik tıbbi ürünler, aşılar, kan ürünleri, alerjenler biyofarmasötik ürünlere birer örnektir (Rosales-Mendoza ve ark., 2020a). Alglerin ilaç olarak kullanılan bazı bileşikler içerdiği rapor edilmektedir. İlaç geliştirmek için alg kimyası üzerinde kapsamlı araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Bilim insanları mikroalglerden anti-kanser ilaçları geliştirmişlerdir. Örneğin; cryptophycin 1 adlı bileşik mavi-yeşil alglerden elde edilmiş doğal bir üründür ve kansere karşı etkili olduğu bulunmuştur. Mikroalglerden aşı geliştirme çalışmaları yapılmış ve bu aşının HIV' e etkili olabileceği görülmüştür. Aynı şekilde, mikroalgler monoklonal antikor üretimi için de kullanılmıştır (Jha ve ark., 2017). Birçok alg türü toksin üretmez ve insanlar için daha güvenle kullanılabilir. Alglerden üretilen bir diğer biyofarmasötik sitokindir (Xue ve ark., 2006; Rosales-Mendoza ve ark., 2020b). Yeni biyofarmasötiklerin endüstriyel üretiminde mikroalg kloroplastlarının ümit verici kaynaklardan biri olabileceği kabul edilmektedir. Örneğin, *Chlamydomonas reinhardtii* kloroplastlarında 40 farklı tedavi edici protein üretildiği bildirilmektedir. Bu nedenle algal kloroplastlar doğal biyofarmasötik üretim fabrikası olarak kabul görmeye başlamıştır (Dyo ve Purton, 2018). Mikroalgler ökaryotik ve fotosentetik organizmalar olup, biyoteknolojide yüksek katma değere sahip moleküller üretirler. Son yıllarda monoklonal antikorlar gibi biyofarmasötikler mikroalglerden başarıyla üretilmişlerdir. Bu rekombinant proteinlerin çoğu aslında glikozile olmuş proteinler olup biyofarmasötiklerin biyolojik aktiviteleri için esansiyeldirler (Dumontier ve ark., 2018).

Sonuç

Alglerle bugüne kadar yapılan araştırmalar, bu organizmaların ürettikleri biyoaktif bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antikanser, antidiyabet, antialerjik etkileri yanında antiviral etkiye de sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Özellikle mikroalgler ve ürettikleri biyobileşiklerin nutrasötik ve farmasötik özellikler içerdikleri ve bu nedenle büyük bir ekonomik öneme sahip oldukları anlaşılmaktadır. Çünkü algler karbonhidratlar, ekzopolisakaritler, lipitler, peptitler, antioksidanlar, pigmentler, alkaloidler, steroidler, poliketidler, terpenoidler, karotenoidler, luteinler gibi farklı sınıflarda biyoaktif özelliğe sahip bileşikler üretirler. Bu bileşiklerden önemli bir kısmının HIV virüsünden SARS-CoV-2 (COVID-19) virüsüne kadar çok geniş bir virütik etkiye sahip oldukları saptanmıştır (Riccio ve ark., 2020). Uzakdoğu ülkeleri alglerin önemini asırlar önce fark etmiş ve bu organizmalardan toksik etkiye sahip olmayanları gıda olarak tüketmiş ve halk hekimliğinde geniş çapta kullanmışlardır. Özellikle mavi-yeşil bir alg olan *Spirulina* türleri “harika ilaç” “mucize ilaç” olarak kabul görmüştür. Çünkü bu mikroalgın özellikle bağışıklık sistemini güçlendirdiği çok uzun yıllar önce anlaşılmıştır. Bugün COVID-19 pandemisinin Uzakdoğu ve özellikle de mikroalg ve ürünlerini bol miktarda tüketen ülkelerde daha yavaş yayılmasının sebebinin bu toplumların diyetlerinde alglere yer vermelerine bağlayan görüşler ortaya atılmaktadır. Sentetik ilaçlara karşı virüsler çok çabuk direnç kazanması ve aynı zamanda sentetik ilaçların ciddi yan etkiler göstermesi araştırmacıları doğal kaynaklara yönlendirmektedir. Son COVID-19 pandemi olayı, antiviral aktiviteye sahip mikroalglerin belirlenmesi ve bu konuda kapsamlı araştırmaların yapılmasını yönelik acilen daha fazla yatırım yapılması gerektiğini göstermiştir. Çünkü alglerde henüz yapıları ve etki mekanizmaları belirlenmemiş biyobileşiklerin bulunabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

Ayehunie S, Belay A, Baba TW, Ruprecht RM. 1998. Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*). Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology. 18: 7-12.

Barrientos LG, O'Keefe BR, Bray M, Sanchez A, Gronenborn AM, Boyd MR. 2003. Cyanovirin-N binds to the viral surface glycoprotein, GP1.2 and inhibits infectivity of Ebola virus. Antiviral Research. 58: 47-56

Barrow C, Shahidi F. 2008. Marine Nutraceuticals and Functional Foods; CRC Press: Boca Raton, FL, USA.

Becker EW. 2003. Microalgae: Biotechnology and Microbiology. Cambridge University Press. 250-260 pages.

Begum H, Yusoff FMD, Banerjee S, Khatoon H, Shariff M. 2016. Availability and Utilization of Pigments from Microalgae. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 56: 2209-2222. doi.org/10.1080/10408398.2013.764841.

Borowitzka MA. 2013. High-value products from microalgae-their development and commercialisation. Journal of Applied Phycology. 25: 743-756. doi.org/10.1007/s10811-013-9983-9.

Boyd MR, Gustafson KR, McMahon JB, Shoemaker RH, O'Keefe BR, Mori T, Gulakowski RJ, Wu L, Rivera MI, Laurecot CM et al. 1997. Discovery of cyanovirin-N, a novel human immunodeficiency virus-inactivating protein that binds viral surface envelope glycoprotein gp120: Potential applications to microbicide development. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 41: 1521-1530.

Brillatz T, Lauritano C, Jacmin M, Khamma S, Marcourt L, Righi D, Romano G, Esposito F, Ianora A, Queiroz EF et al. 2018. Zebrafish-based identification of the antiseizure nucleoside inosine from the marine diatom *Skeletonema marinoi*. PLOS ONE. 13 (4): e0196195. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196195.

Bule MH, Ahmed I, Maqbool F, Bilal M, Iqbal HMN. 2018. Microalgae as a source of high-value bioactive compounds. Frontiers in Bioscience. 10: 197-216. doi: 10.2741/s509.

Cai X, Chen Y, Xiaona X, Yao D, Ding C, Chen M. 2019. Astaxanthin prevents against lipopolysaccharide-induced acute lung injury and sepsis via inhibiting activation of MAPK/NF- κ B. American Journal of Translational Research. 11: 1884-1894.

Cardozo KH, Guaratini T, Barros MP, Falcao VR, Tonon AP, Lopes NP, Campos S, Torres MA, Souza AO, Colepicolo P et al. 2007. Metabolites from Algae with Economical Impact. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology, Pharmacology. 146: 60-78. doi:10.1016/j.cbpc.2006.05.007.

Christenson L, Sims R. 2011. Production and Harvesting of Microalgae for Wastewater Treatment, Biofuels, and Bioproducts. Biotechnology Advances. 29: 686-702. doi:10.1016/j.biotechadv.2011.05.015.

Chirasuwan N, Chaiklahan R, Ruengjitchachawalya M, Bunnag, B, Tanticharoen M. 2007. Anti HSV-1 activity of *Spirulina platensis* polysaccharide. Kasetsart Journal-Natural Science. 41: 311-318.

Chirasuwan N, Chaiklahan R, Kittakoop P, Chanasattru W, Marasri Ruengjitchachawalya M, Tanticharoen M, Bunnag, B. 2009. Anti HSV-1 activity of sulphoquinovosyl diacylglycerol isolated from *Spirulina platensis*. Science Asia. 35: 137-141. doi: 10.2306/scienceasia1513-1874.2009.35.137.

Chue KT, Ten LN, Oh YK, Woo SG, Lee M, Yoo SA. 2012. Carotenoid compositions of five microalga species. Chemistry of Natural Compounds. 48: 141-142.

Date AA, Destache CJ. 2016. Natural polyphenols: Potential in the prevention of sexually transmitted viral infections. Drug Discovery Today. 21: 333-341. http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.019.

Dewi IC, Falaise C, Hellio C, Bourgougnon N, Mouget JL. 2018. Microalgae in Health and Disease: Anticancer, Antiviral, Antibacterial, and Antifungal Properties in Microalgae. 235-261, Academic Press. 354 p.

Dumontier R, Mareck A, Mati-Baouche N, Lerouge P, Bardor M. 2018. Toward Future Engineering of the N-Glycosylation Pathways in Microalgae for Optimizing the Production of Biopharmaceuticals. Eduardo Jacob-Lopes; Leila Queiroz Zepka; Isabel Queiroz. Microalgal Biotechnology, IntechOpen, pp:177-193, 2018, 978-1-78923-332-2. doi:10.5772/intechopen.73401ff. fhal01834315.

Dyo YM, Purton S. 2018. The algal chloroplast as a synthetic biology platform for production of therapeutic proteins. Microbiology. 164: 113-121. doi 10.1099/mic.0.000599.

Galasso C, Gentile A, Orefice I, Ianora A, Bruno A, Noonan DM, Sanso C, Albini A, Brunet C. 2019. Microalgal derivatives as potential nutraceutical and food supplements for human health: A focus on cancer prevention and interception. Nutrients. 11: 1226. doi:10.3390/nu11061226.

Giordano D, Costantini M, Coppola D, Lauritano C, Núñez Pons L, Ruocco N, di Prisco G, Ianora A, Verde C. 2018. Biotechnological Applications of Bioactive Peptides from Marine Sources. Advances in Microbial Physiology. 73: 171-220. https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2018.05.002.

Guedes AC, Amaro HM, Malcata FX. 2011. Microalgae as sources of high added-value compounds-a brief review of recent work. Applied Cellular Physiology and Metabolic Engineering. 27: 597-613. doi 10.1002/btpr.575.

Hallmann A. 2007. Algal Transgenics and Biotechnology. Transgenic Plant Journal. 1: 81-98.

- Harmankaya A, Özcan A, Harmankaya S. 2014. Lektinler ve Glikobilimlerdeki Önemi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 7: 1-14.
- Hasui M, Matsuda M, Okutani K. 1995. In Vitro Antiviral Activities of Sulfated Polysaccharides from a Marine Microalga (*Cochlodinium polykrikoides*) Against Human Immunodeficiency Virus and Other Enveloped Viruses. *International Journal of Biological Macromolecules*. 7: 293-297.
- Hayashi K, Hayashi T, Morita N. 1993. An extract from *Spirulina platensis* is a selective inhibitor of *Herpes simplex* virus type 1 penetration into HeLa cells. *Phytotherapy Research*. 7: 76-80. <https://doi.org/10.1002/ptr.2650070118>.
- Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. 1996. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*: in vitro and ex vivo evaluation of anti-Herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 12: 1463-1471. doi.org/10.1089/aid.1996.12.1463.
- Henrikson, R. 2009. Earth Food Spirulina; Ronore Enterprises: Hana, HI, USA.
- Hosseini SM, Khosravi-Darani K, Mozafari MR. 2013. Nutritional and medical applications of spirulina microalgae. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 13: 1231-1237.
- Huleihel M, Ishanu V, Tal J, Arad S. 2001. Antiviral Effect of Red Microalgal Polysaccharides on *Herpes simplex* and *Varicella zoster* Viruses. *Journal of Applied Phycology*. 13: 127-134.
- Jerez-Martel I, García-Poza S, Rodríguez-Martel G, Rico M, Afonso-Olivares C, Gómez-Pinchetti JL. 2017. Phenolic Profile and Antioxidant Activity of Crude Extracts from Microalgae and Cyanobacteria Strains. *Journal of Food Quality*. ID 2924508: 8. <https://doi.org/10.1155/2017/2924508>.
- Jha V, Jain V, Sharma B, Kant A, Garlapati VK. 2017. Microalgae-based Pharmaceuticals and Nutraceuticals: An Emerging Field with Immense Market Potential. *ChemBioEng Reviews*. 4: 257-272. [doi: 10.1002/cben.201600023](https://doi.org/10.1002/cben.201600023).
- Khalid M, Khalid N, Ahmed I, Hanif R, Ismail M, Janjua HA. 2017. Comparative Studies of three Novel Freshwater Microalgae Strains for Synthesis of Silver Nanoparticles: Insights of Characterization, Antibacterial, Cytotoxicity and Antiviral Activities. *Journal of Applied Phycology*. 29: 1851-1863. [doi: 10.1007/s10811-017-1071-0](https://doi.org/10.1007/s10811-017-1071-0).
- Kok YY, Chu WL, Phang SM, Mohamed SM, Naidu R, Lai PJ, Ling SN, Mak JW, Lim PK, Balraj P, Khoo AS. 2011. Inhibitory activities of microalgal extracts against Epstein-Barr virus DNA release from lymphoblastoid cells. *Journal of Zhejiang University Science B*. 12: 335-45. [doi:10.1631/jzus.B1000336](https://doi.org/10.1631/jzus.B1000336).
- Koller M, Muhr A, Braunegg G. 2014. Microalgae as versatile cellular factories for valued products. *Algal Research*. 6: 52-63. doi.org/10.1016/j.algal.2014.09.002.
- Lauritano C, Andersen JH, Hansen E, Albrigtsen M, Escalera L, Esposito F, Helland K, Hanssen K, Romano G, Lanora M. 2016. Bioactivity Screening of Microalgae for Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anticancer, Anti-Diabetes, and Antibacterial Activities. *Frontiers in Marine Science*. 3: 68. [doi: 10.3389/fmars.2016.00068](https://doi.org/10.3389/fmars.2016.00068).
- Lauritano C, Ianora A. 2016. Marine organisms with anti-diabetes properties. *Marine Drugs*. 14: 220. [doi:10.3390/md14120220](https://doi.org/10.3390/md14120220).
- Lauritano C, Martín J, De La Cruz M, Reyes F, Romano G, Ianora A. 2018. First identification of marine diatoms with anti-tuberculosis activity. *Scientific Reports*. 8: 2284. [doi:10.1038/s41598-018-20611-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-20611-x)
- Lauritano C, Helland K, Riccio G, Andersen JH, Ianora A, Hansen EH. 2020. Lysophosphatidylcholines and chlorophyll-derived molecules from the diatom *Cylindrotheca closterium* with anti-inflammatory activity. *Marine Drugs*. 18: 166. [doi:10.3390/md18030166](https://doi.org/10.3390/md18030166).
- Lotfi H, Sheervalilou R, Zarghami N. 2018. An update of the recombinant protein expression systems of Cyanovirin-N and challenges of preclinical development. *BioImpacts*. 8: 139. [doi: 10.15171/bi.2018.16](https://doi.org/10.15171/bi.2018.16).
- Martinez Andrade KA, Lauritano C, Romano G, Ianora A. 2018. Marine Microalgae with Anti-Cancer Properties. *Marine Drugs*. 16: 165. [doi:10.3390/md16050165](https://doi.org/10.3390/md16050165).
- Martinez KA, Lauritano C, Druka D, Romano G, Grohmann T, Jaspars M, Martin J, Diaz C, Cautain B, De La Cruz M et al. 2019. Amphidinol 22, a New Cytotoxic and Antifungal Amphidinol from the Dinoflagellate *Amphidinium carterae*. *Marine Drugs*. 17: 385. [doi:10.3390/md17070385](https://doi.org/10.3390/md17070385).
- Ming-Der Bai, Chen-Hsi Cheng, Hsiao-Ming Wan, Yun-Huin Lin. 2011. Microalgal pigments potential as byproducts in lipid production. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 42: 783-786. [doi:10.1016/j.jtice.2011.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jtice.2011.02.003).
- Misurcova L, Skrovankova S, Samek D, Ambrozova J, Machu L. 2012. Health Benefits of Algal Polysaccharides in Human Nutrition. *Advances in Food and Nutrition Research*. 66: 75-143.
- Mostafa SSM. 2012. Plant Science; Microalgal Biotechnology: Prospects and Applications. <http://dx.doi.org/10.5772/53649>.
- Musale AG, Raja KK, Ajit S, Dasgupta S. 2020. Marine Algae as a Natural Source for Antiviral Compounds. *AJR Preprints Series: Coronavirus*.
- Nwoba EG, Ogbonna CN, Ishika T, Vadiveloo A. 2020. Microalgal Pigments: A Source of Natural Food Colors; Microalgae Biotechnology for Food, Health and High Value Products. Springer, Singapore. 81-123.
- O'Keefe BR, Smee DF, Turpin JA, Saucedo CJ, Gustafson KR, Mori T, Blakeslee D, Buckheit R, Boyd MR. 2003. Potent anti-influenza activity of cyanovirin-N and interactions with viral hemagglutinin. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 47: 2518-2525. [doi: 10.1128/AAC.47.8.2518-2525.2003](https://doi.org/10.1128/AAC.47.8.2518-2525.2003).
- Peng J, Yuan JP, Wu CF, Wang JH. 2011. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: Metabolism and bioactivities relevant to human health. *Marine Drugs*. 9: 1806-1828. [doi:10.3390/md9101806](https://doi.org/10.3390/md9101806).
- Praseptianga D. 2015. Algal lectins and their potential uses. *Squalen Bulletin of Marine and Fisheries Postharvest and Biotechnology*. 10: 89-98. [doi: http://dx.doi.org/10.15578/squalen.v10i2.125](https://doi.org/10.15578/squalen.v10i2.125).
- Ramakrishnan R. 2013. Antiviral Properties of Cyanobacterium, *Spirulina platensis*-A Review. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*. 3: 1-10.
- Rasala BA, Mayfield SP. 2015. Photosynthetic Biomanufacturing in Green Algae; Production of Recombinant Proteins for Industrial, Nutritional, and Medical Uses. *Photosynthesis Research*. 123: 227-239. [doi: 10.1007/s11120-014-9994-7](https://doi.org/10.1007/s11120-014-9994-7).
- Riccio G, Ruocco N, Mutalipassi M, Costantini M, Zupo V, Coppola D, De Pascale D, Lauritano C. 2020. Ten-Year Research Update Review: Antiviral Activities from Marine Organisms. *Biomolecules*. 10: 1007. [doi:10.3390/biom10071007](https://doi.org/10.3390/biom10071007).
- Riccio G, Lauritano C. 2020. Microalgae with immunomodulatory activities. *Marine Drugs*. 18: 2. [doi:10.3390/md18010002](https://doi.org/10.3390/md18010002).
- Richmond A. 2008. *Handbook of Microalgal Culture: Biotechnology and Applied Phycology*. Wiley-Blackwell, p: 584.
- Romay C, Ledon N, Gonzalez R. 2000. Effects of phycocyanin extract on prostaglandin E2 levels in mouse ear inflammation test. *Arzneimittelforschung*. 50: 1106-1109. [doi: 10.1055/s-0031-1300340](https://doi.org/10.1055/s-0031-1300340).
- Rosa A, Deidda D, Serra A, Deiana M, Desi MA, Pompei R. 2005. Omega-3 Fatty Acid Composition and Biological Activity of Three Microalgae Species. *Journal of Food, Agriculture and Environment*. 3: 120-124.
- Rosa GP, Tavares WR, Sousa P, Seca AM, Pinto DC. 2020. Seaweed secondary metabolites with beneficial health effects: An overview of successes in in vivo studies and clinical trials. *Marine Drugs*. 18: 8. [doi:10.3390/md18010008](https://doi.org/10.3390/md18010008).

- Rosales-Mendoza S. 2016. Algae-Based Biopharmaceuticals. Springer. doi:10.1007/978-3-319-32232-2.
- Rosales-Mendoza S, García-Silva I, González-Ortega O, Sandoval-Vargas JM, Malla A, Vimolmangkang S. 2020a. The Potential of Algal Biotechnology to Produce Antiviral Compounds and Biopharmaceuticals. *Molecules*, 25: 4049. doi:10.3390/molecules25184049.
- Rosales-Mendoza S, Solís-Andrade KI, Márquez-Escobar VA, González-Ortega O, Bañuelos-Hernandez B. 2020b. Current advances in the algae-made biopharmaceuticals field. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 20: 751-766. doi: 10.1080/14712598.2020.1739643.
- Safar H, Van Wagenen J, Møller P, Jacobsen C. 2015. Carotenoids, Phenolic Compounds and Tocopherols Contribute to the Antioxidative Properties of Some Microalgae Species Grown on Industrial Wastewater. *Marine Drugs*. 13: 7339-7356. doi:10.3390/md13127069.
- Santoyo S, Plaza M, Jaime L, Ibañez E, Reglero G, Señorans FJ. 2010. Pressurized Liquid Extraction as an Alternative Process to Obtain Antiviral Agents from the Edible Microalga *Chlorella vulgaris*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 58: 8522-8527. doi:10.1021/jf100369h.
- Santoyo S, Jaime L, Plaza M, Herrero M, Rodríguez-Meizoso I, Ibañez E, Reglero G. 2012. Antiviral Compounds Obtained from Microalgae Commonly Used as Carotenoid Sources. *Journal of Applied Phycology*. 24: 731-741. doi 10.1007/s10811-011-9692-1.
- Sayda MA, Hetta MH, El-Senousy WM, Salah EI Din RA, Ali GH. 2012. Antiviral activity of fresh water algae. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2: 21-25.
- Sharon N, Lis H. 1989. Lectins as cell recognition molecules. *Science*. 246: 227-234.
- Siddiqui A, Wei Z, Boehm M, Ahmad N. 2019. Engineering microalgae through chloroplast transformation to produce high-value industrial products. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 67: 30-40. doi: 10.1002/bab.1823.
- Silva AJ, Cavalcanti VLR, Porto ALF, Gama WA, Brandão-Costa RMP, Bezerra RP. 2020. The green microalgae *Tetradesmus obliquus* (*Scenedesmus acutus*) as lectin source in the recognition of ABO blood type: purification and characterization. *Journal of Applied Phycology*. 32: 103-110. <https://doi.org/10.1007/s10811-019-01923-5>.
- Silva SC, Ferreira ICFR, Dias MM, Barreiro MF. 2020. Microalgae-Derived Pigments: A 10-Year Bibliometric Review and Industry and Market Trend Analysis. *Molecules*. 25: 3406. doi:10.3390/molecules25153406.
- Simpore J, Zongo F, Kabore F, Dansou D, Bere A, Nikiema JB, Pignatelli S, Biondi DM, Ruberto G, Musumeci S. 2005. Nutrition rehabilitation of HIV-infected and HIV-negative undernourished children utilizing spirulina. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 49: 373-80. doi: 10.1159/000088889.
- Singab ANB, Ibrahim NA, El-Sayed AB, El-Senousy WM, Aly H, Elsamia ASA, Matlou AA. 2018. Antiviral, cytotoxic, antioxidant and anticholinesterase activities of polysaccharides isolated from microalgae *Spirulina platensis*, *Scenedesmus obliquus*, and *Dunaliella salina*. *Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University*. 2: 121-137. doi: 10.21608/aps.2018.18740.
- Singh RK, Tiwari SP, Rai AK, Mohapatra TM. 2011. Cyanobacteria: an emerging source for drug discovery. *The Journal of Antibiotics*. 64: 401-412. doi:10.1038/ja.2011.21.
- Song S, Peng H, Wang O, Liu Z, Dong X, Wen C, Ai C, Zhang Y, Wang Z, Zhu B. 2020. Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2. *Food and Function*. 11:7415-7420. DOI: 10.1039/d0fo02017f.
- Spolaore P, Joannis Cassan C, Duran E, Isambert A. 2006. Commercial Applications Microalgae. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 101: 87-96. DOI: 10.1263/jbb.101.87.
- Stockfleth E, Meyer T. 2012. The use of sinecatechins (polyphenon E) ointment for treatment of external genital warts. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 12: 783-793. doi: 10.1517/14712598.2012.676036.
- Su J, Guo K, Zhang J, Huang M, Sun L, Li D, Pang KL, Wang G, Chen L, Liu Z et al. 2019. Fucoxanthin, a marine xanthophyll isolated from *Conticribra weissflogii* ND-8: Preventive anti-inflammatory effect in a mouse model of sepsis. *Frontiers in Pharmacology*. 10: 906. doi: 10.3389/fphar.2019.00906.
- Talukdar J, Dasgupta S, Nagle V, Bhadra B. 2020. COVID-19: Potential of microalgae derived natural astaxanthin as adjunctive supplement in alleviating cytokine storm. *SSRN*.
- Talyshinsky MM, Souprun YY, Huleihel MM. 2002. Anti-viral activity of red microalgal polysaccharides against retroviruses. *Cancer Cell International*. 2: 8.
- Taunt HN, Stoffels L, Purton S. 2017. Green biologics: The algal chloroplast as a platform for making biopharmaceuticals, Bioengineered, doi: 10.1080/21655979.2017.1377867.
- Theodore GS, Georgios TS. 2013. Health aspects of Spirulina (Arthrospira) microalga food Supplement. *Journal of Serbian Chemical Society*. 78: 395-405. doi: 10.2298/JSC121020152 S.
- Ueno M, Nogawa M, Siddiqui R, Watashi K, Wakita T, Kato N, Ikeda M, Okimura T, Isaka S, Oda T, Ariumi Y. 2019. Acidic polysaccharides isolated from marine algae inhibit the early step of viral infection. *International Journal of Biological Macromolecules*. 124: 282-290.
- Xue L, Pan W, Jiang G, Wang J. 2006. Transgenic *Dunaliella salina* as a Bioreactor. U.S. Patent No. 7:081,567.
- Wang W, Wang SX, Guan HS. 2012. The Antiviral Activities and Mechanisms of Marine Polysaccharides: An Overview. *Marine Drugs*. 10: 2795-2816. doi:10.3390/md10122795.
- Yakoot M, Salem A. 2012. *Spirulina platensis* versus silymarin in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. A pilot randomized, comparative clinical trial. *BMC Gastroenterology*, 12: 32.
- Yıldız F. 2010. Advances in Food Biochemistry. CRC Press. Taylor and Francis Group, London, 239-289 and 313-339.
- Yim JH, Kim SJ, Ahn SH, Lee CK, Rhie KT, Lee HK. 2004. Antiviral Effects of Sulfated Exopolysaccharide from the Marine Microalga *Gyrodinium impudicum* Strain KG03. *Marine Biotechnology*. 6: 17-25. <https://doi.org/10.1007/s10126-003-0002-z>.
- Yolonda PF, Robledo D. 2014. Bioactive Phenolic Compounds from Algae: Plant and Animal Sources, First Edition. Edited by Blanca Hernandez-Ledesma and Miguel Herrero. John Wiley and Sons, Ltd. 113-129.
- Zhang X, Xia Q, Yang G, Zhu D, Shao Y, Zhang J, Cui Y, Wang R, Zhang L. 2017. The anti-HIV-1 activity of polyphenols from *Phyllanthus urinaria* and the pharmacokinetics and tissue distribution of its marker compound, gallic acid. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 4: 158-166. doi.org/10.1016/j.jtcms.2017.07.013.
- Zhang X. 2018. Anti-retroviral drugs: Current state and development in the next decade. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 8, 131-136. doi.org/10.1016/j.apsb.2018.01.012.