

酵母生物活性物质及其化妆品功效研究进展

鲍佳生, 潘丙珍, 乔栖梧, 刘慧智, 潘素华

广州海关技术中心, 广州 510623

摘要: 随着《化妆品监督管理条例》及其配套文件的实施,对化妆品原料安全性和功效性都提出了更具体的要求。酵母能够合成多种生物活性物质且安全性高,利用酵母来获取化妆品功效原料已成为化妆品行业的创新突破口。概述了酵母作为细胞工厂生产活性糖类、多肽类、萜类、维生素、多酚类等天然产物方面的研究进展,梳理总结了酵母提取物以及酵母相关生物活性物质的美白、保湿、舒缓、防晒、抗皱等多种化妆品功效,并展望了酵母在化妆品原料领域的开发和应用前景。

关键词: 酵母;生物活性物质;化妆品功效

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0013

中图分类号:Q939.97, TS974 文献标志码:A

Advances in Yeast Bioactive Substances and Their Cosmetic Efficacy

BAO Jiasheng, PAN Bingzhen, QIAO Qiwu, LIU Huizhi, PAN Suhua

Guangzhou Customs Technology Center, Guangzhou 510623, China

Abstract: With the implementation of *Cosmetic Supervision and Administration Regulation* and its supporting documents, there are more specific requirements for the safety and efficacy of cosmetics. Because yeast can synthesize various bioactive substances with high safety, using yeast to obtain effective raw materials for cosmetics has become an innovation breakthrough in the industry. In this review, the research progress of yeast as a cell factory to produce bioactive sugars, peptides, vitamins, terpenoids and other natural products was summarized. The effects of yeast extract and bioactive substances in yeast on whitening, moisturizing, sunscreen, anti-aging and other cosmetics were introduced. The development and application of yeast as raw material of cosmetics were also prospected.

Key words: yeast; bioactive substances; cosmetic efficacy

酵母中富含活性糖类、多肽、核苷酸、氨基酸、维生素等天然成分,广泛应用于生物医药、保健食品及化妆品等领域。Kurtzman等^[1]主编的《酵母菌的分类研究》第五版收录了149个属和将近1500个种,因此酵母菌中有待开发的物种资源十分丰富。工业中常用的酵母种类包括酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)、巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)、粘红酵母(*Rhodotorula glutinis*)、无名假丝酵母(*Candida famata*)等。酿酒酵母作为研究较为透彻的模式菌株,除了用于传统酿酒工业和食品烘焙外,

常作为工程菌株用于高品质天然产物的生物合成。近年来,解脂耶氏酵母因具有安全性高、抗逆性强、底物广泛等特性,在萜类、多酚类等天然产物生物合成方面有明显的优势^[2-3]。

随着《化妆品监督管理条例》及其配套文件相继出台和施行,我国化妆品安全和功效宣称监管体系日趋完善。通过安全性评估是化妆品原料使用的基础,而化妆品功效评价是对功效性宣称进行科学支持地有效手段。化妆品功效评价主要运用生物化学、细胞生物学、临床评价等多种方法进行综合测试和分析^[4]。可见,筛选安全高效的原

收稿日期:2023-02-13; 接受日期:2023-03-10

基金项目:广州海关科研项目(2022GZCK06)。

联系方式:鲍佳生 E-mail: gasheng@163.com

料是保障化妆品品质的前提条件。酵母安全性高且可用于生产多种生物活性物质,这使得利用酵母细胞工厂获取生物活性物质成为化妆品原料开发的创新突破口。本文重点介绍了酵母相关生物活性物质及其在化妆品功效应用方面的研究进展,旨在为促进酵母在化妆品工业领域的开发应用提供参考。

1 酵母相关的生物活性物质

1.1 活性糖类

酵母中主要的生物活性糖类包括 β -葡聚糖、甘露聚糖和海藻糖,其中甘露聚糖和 β -葡聚糖属于酵母细胞壁多糖,具有抗氧化、降血糖、改善肠道环境、预防癌症等作用^[5-6]。人体衰老及多种疾病都与抗氧化自由基能力相关。

近年来,有关 β -葡聚糖和甘露聚糖抗氧化作用的研究较多,Guo等^[7]研究表明 β -葡聚糖和甘露聚糖通过提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等活性来发挥其抗氧化作用。甘露聚糖和 β -葡聚糖的抗氧化活性受其分子量大小和化学衍生物的影响。例如,马霞等^[8]以产朊假丝酵母为原料,发现不同的提取方法会影响 β -葡聚糖的重均分子质量,进而影响其抗氧化和保湿性能。 β -葡聚糖作为长链多糖分子,采用不同的破壁方法会引起不同程度的水解,因此,在提取酵母 β -葡聚糖时,不仅要关注产物得率,还需要考虑不同提取方法对其理化性质和生物活性的影响。有研究表明,低分子量的酵母甘露聚糖抗氧化活性明显高于未经降解处理的甘露聚糖^[9]。对酵母细胞壁中提取的甘露聚糖和 β -葡聚糖进行化学修饰研究发现,羧甲基化-磷酸化甘露聚糖的抗脂质过氧化能力比原甘露聚糖提高了25%^[10]。同样地,在对酵母 β -葡聚糖进行化学修饰的6种衍生物中,磷酸化葡聚糖衍生物表现出最强的羟基自由基清除活性和抗脂质过氧化作用^[11]。这表明化学修饰 β -葡聚糖和甘露聚糖是提高其抗氧化活性的一种手段,但是化学修饰后活性多糖的安全性尚需进一步评估,特别是作为保健食品和化妆品原料时。在提高酵母 β -葡聚糖产量方面,李茜等^[12]选择酿酒酵母为底盘细胞,分别过表达 β -葡聚糖合

成酶基因*fks1*、*rho1*和前体UDP-葡萄糖合成基因*hxl1*、*ugp1*、*pgm2*,同时敲除了*alg5*基因,以此阻断UDP-葡萄糖的其他消耗途径,提高了UDP-葡萄糖至 β -葡聚糖的代谢通量,使 β -葡聚糖的产量达到86.09 mg·g⁻¹。

海藻糖是由2个葡萄糖分子通过半缩醛羟基缩合而成的非还原性二糖,是一种生物应激代谢产物。通过筛选高产海藻糖的酵母菌株,优化培养条件后可大量合成海藻糖。例如,用分离自海水的红酵母(*Rhodotorula* sp.)作为产海藻糖的菌株,通过优化培养条件,在5 L发酵罐中海藻糖产量可达2.45 g·L⁻¹^[13]。张敏倩等^[14]利用蜂蜜接合酵母LGL-2可耐受高糖浓度、应激代谢合成海藻糖的特性,在优化发酵工艺参数条件下,海藻糖的产量可达92.32 mg·g⁻¹。这些研究都是利用酵母的耐高渗特性来提高酵母细胞内的海藻糖含量。洪厚胜等^[15]通过优化后的微波-浸提法提取活性干酵母胞内海藻糖,得到的海藻糖含量为280.15 mg·g⁻¹,比优化前提高了15.2%。该方法能充分提取酵母中的海藻糖,可用于科学筛选高产海藻糖酵母。随着对海藻糖生物合成途径的深入了解,利用基因过表达或缺失可以提高酵母细胞内海藻糖的含量。此外,有研究者尝试通过微生物细胞表面展示技术来构建工程菌株,如在解脂耶氏酵母细胞表面展示了来自嗜热古生菌(*Picrophilus torridus*)海藻糖合成酶,展示合成酶的酵母细胞作为全细胞催化剂将麦芽糖原料直接转化为海藻糖,在最佳发酵条件下,海藻糖产量达到219 g·L⁻¹^[16]。这也是一种经济可行的海藻糖生产工艺。

1.2 多肽和超氧化物歧化酶

多肽是由2个及2个以上的氨基酸以肽键连接具有多种生物学功能的化合物,其分子量一般小于10 000 Da。多肽具有抗高血压、抗氧化和抗菌等活性,可广泛用于食品、药品及化妆品等领域^[17-18]。例如,从酿酒酵母发酵液中提取的特定六肽(hexapeptide-11),其含有丙氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸和缬氨酸残基,属于化妆品的抗衰老成分。在工业化生产应用中,为了提高产率和纯度多采用固相合成法来制备hexapeptide-11。酵母抽提物的抗氧化和抑制酪氨酸酶活性与其富含分子量为180~1 000 Da的活性肽相关^[19]。酿酒酵母是谷胱甘肽(GSH)的主要来源,在提高GSH产量方面,方聪明等^[20]在研究GSH合成关键酶 γ -谷氨酰

半胱氨酸合成酶的酶活特征基础上,对补料分批发酵中pH控制和温度进行实验优化,最终酿酒酵母GSH产量提高了18.17%。有研究发现,通过构建谷胱甘肽毕赤酵母工程菌可大幅提高GSH的产量^[21]。酵母中蛋白质含量较高,可作为活性多肽的潜在来源,选用不同的蛋白酶水解可以得到多种活性肽,付豪等^[22]利用碱性蛋白酶水解酵母蛋白制备多肽,制得的酵母多肽具有抗氧化作用和对酪氨酸酶的抑制作用。这为酵母多肽在化妆品功效中的应用提供了可供借鉴的数据,但有关酵母多肽氨基酸组成、分子量大小与其生物活性的关系还需进一步研究。有研究报道,从富硒酵母蛋白酶解制备的富硒多肽和正常酵母多肽相比,具有更好地抗氧化和抑制酪氨酸酶活性,且富硒多肽的抗氧化活性随分子量降低而提高^[23]。可见,硒和酵母多肽的结合对生物活性具有协同提升作用,可作为理想的天然抗氧化剂用于化妆品中。

超氧化物歧化酶(SOD)是一类金属酶,能催化超氧阴离子自由基 O_2^- 歧化为 H_2O_2 和 O_2 ,从而发挥抗氧化和抗衰老作用。Pinmanee等^[24]报道了高产菌株酿酒酵母TBRC657在没有任何化学诱导的情况下,在由糖蜜和酵母提取物组成的优化培养基上,SOD产量比原合成培养基提高了3.97倍。该工艺具有操作简便、生产成本低、不需要任何诱导剂等优点,适用于酵母SOD的规模化生产。通过优化提取工艺可有效地保持SOD酶活力,例如,以啤酒活性干酵母为原料,利用响应面法优化异丙醇结合超声波振荡提取SOD,在最佳提取条件下SOD的提取量可达 $0.53\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 湿菌体,SOD酶活力达 $1\ 705.11\text{ U}^{[25]}$ 。

1.3 维生素

维生素是维持生物体新陈代谢所必需的一类有机化合物,在食品、医药、化妆品等行业都有广泛的应用。酵母中维生素尤其是B族维生素含量相当丰富,且酵母作为底盘细胞生物合成维生素也取得了显著进展。例如,利用代谢工程方法在无名假丝酵母中构建了一株核黄素高产菌株AF-4,核黄素产量达到 $(1\ 026\pm50)\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1[26]}$,为在酵母中实现核黄素商业化生产奠定基础。生育三烯酚具有抗氧化、抗炎、降低胆固醇等作用,只在植物或光合细菌中天然合成,通过过表达尿黑酸牻牛儿牻牛儿基转移酶(homogentisate geranylgeranyl transferase, HGCT)、4-羟基丙酮酸二加氧

酶(4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase, HPPD)及 γ -生育酚甲基转移酶(γ -tocopherol methyltransferase, γ -TMT)等关键酶基因,可强化植物体内生育三烯酚的合成^[27]。Shen等^[28]将来自光合生物的异源基因与内源莽草酸途径和甲羟戊酸途径相结合,构建了生物合成生育三烯酚的酿酒酵母工程菌株。通过识别和消除代谢瓶颈并增强前体供应,产量高达 $320\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,这是工程酵母合成生育三烯酚的首次报道。为了实现在酿酒酵母中生产高纯度的视黄醇,首先引入 β -胡萝卜素双加氧酶基因 blh ,通过在工程菌株中共表达 $crtE03M$ 和 $tpo5$,增强前体香叶基香叶基焦磷酸(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide-phosphate, NADPH)供应,通过补料分批发酵,最终视黄醇的产量高达 $2\ 479.34\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1[29]}$,这项研究为利用生物技术生产视黄醇奠定了坚实的基础。此外,近年来,在酵母发酵生产维生素B₃方面开展了一些基础研究,但尚未达到商业化生产的条件。

在酵母底盘细胞中,烟酰胺核糖转运蛋白Nrt1的缺失会导致烟酰胺核糖输出,这一发现可被用来设计烟酰胺核糖(nicotinamide ribose, NR)高产菌株^[30]。NR是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的前体物质,有研究报道了酿酒酵母中一种介导NAD⁺生成的新型代谢因子Pof1,氨基酸序列显示Pof1是一种烟酰胺单核苷酸腺苷酸转移酶(nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase, NMNAT), $pof1$ 的缺失显著降低了NAD⁺水平,同时增加了NR水平^[31],这表明 $pof1$ 在NR/NAD⁺代谢中起着重要作用,可作为NAD⁺合成的调控基因。

1.4 萜类和多酚类化合物

1.4.1 角鲨烯 角鲨烯是由6个异戊二烯单元作为基本碳骨架组成的高度不饱和长链三萜类化合物,具有较强的抗氧化活性。通过启动子调控关键基因的表达是提高目标产物合成效率的重要策略。有研究利用酿酒酵母的萜类途径生产角鲨烯,通过13种新的组成型启动子来调控角鲨烯生物合成途径中的基因表达,同时用特比萘芬抑制角鲨烯单加氧酶,角鲨烯产量可达 $304.16\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1[32]}$ 。Liu等^[33]利用解脂耶氏酵母作为微生物底盘细胞,通过过表达角鲨烯合成酶、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶、甘露醇

脱氢酶或ATP-柠檬酸裂解酶,进一步优化了培养基C/N比和pH,最终解脂耶氏酵母菌株角鲨烯的产率可达 $502.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。可见,利用解脂耶氏酵母作为酵母工厂能实现角鲨烯的经济高效生产。

1.4.2 类胡萝卜素 类胡萝卜素主要是由植物和微生物合成的四萜类化合物,包括番茄红素、 β -胡萝卜素和虾青素等。酿酒酵母、解脂耶氏酵母是研究生物合成类胡萝卜素的常用酵母,而在解脂耶氏酵母中主要通过引入裂殖壶菌属(*Schizochytrium* sp.)多功能胡萝卜素合成酶的表达生产 β -胡萝卜素^[34]。在解脂耶氏酵母中引入 β -胡萝卜素生物合成基因的基础上,Kildegaard等^[35]进一步优化了工程菌株中3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶Hmg1和香叶基香叶基二磷酸合酶crtE的活性,通过下调竞争性角鲨烯合酶Sqs1的表达,引入 β -胡萝卜素酮酶CrtW和羟化酶CrtZ,将 β -胡萝卜素转化为虾青素,最终构建的菌株虾青素产率达 $54.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,这是首次在解脂耶氏酵母中实现虾青素的生物合成。此外,有研究通过融合虾青素生物合成途径的关键酶CrtW和CrtZ,并将融合的酶定位到脂质体、内质网和过氧化物酶体等亚细胞器中,解脂耶氏酵母的虾青素产量达到 $858.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[36],表明解脂耶氏酵母在发酵生产虾青素方面具有巨大的潜力。

1.4.3 番茄红素 通过调整番茄红素的关键生物合成酶基因(八氢番茄红素脱氢酶基因crtI、八氢番茄红素合酶基因crtB和GGPP合酶基因crtE)的拷贝数,敲除内源性旁路基因,增加前体乙酰辅酶A供应等,构建了高产番茄红素的酿酒酵母菌株,在补料分批发酵中产生的番茄红素达 $3.28 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[37]。Zhang等^[38]发现在高产甘油三酯(triglyceride, TAG)的解脂耶氏酵母菌株中过表达番茄红素生物合成基因,与TAG产量不变的菌株相比,番茄红素浓度增加了2倍。这表明脂质体的增加导致解脂耶氏酵母中番茄红素储存能力增加,这为提高酵母中番茄红素产量提供了一种可行的技术路线。

1.4.4 白藜芦醇 白藜芦醇是天然有效的抗氧化物质,从植物中提取白藜芦醇的成本较高,酵母在生物合成多酚类化合物白藜芦醇方面取得了显著进展。有研究利用酿酒酵母构建了生产白藜芦醇的工程菌株,包括过表达白藜芦醇生物合成途径关键酶基因,优化细胞色素P450单加氧酶电子传递以及增加前体供应等,最终工程菌株进行分批

补料发酵后产生的白藜芦醇达 $800 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[39]。通过系统地消除莽草酸途径的限制步骤,在解脂耶氏酵母中实现了芳香化合物的从头合成。最终,工程菌株在摇瓶发酵中获得了 $(2\,426.22 \pm 48.33) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 2-苯基乙醇、 $(593.53 \pm 28.75) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对香豆酸以及 $(12.67 \pm 2.23) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 白藜芦醇等天然产物^[40]。这些结果显示了解脂耶氏酵母的代谢多样性,可用于生产多种具有经济价值的天然产物。表1汇总了利用酵母细胞工厂合成生物活性物质的实例。

2 酵母在化妆品功效中的开发和应用

酵母提取物富含蛋白质、氨基酸、活性多肽、维生素、多糖等活性成分,受到化妆品生产商和消费者的青睐。酵母提取物具有保湿、美白和修复等功效,广泛用于SK-II、资生堂、雅诗兰黛等多种品牌化妆品中。罗春红等^[43]通过体外试验和人体试验对一款酵母水的美白功效进行评价,发现使用酵母提取物后可以有效减少皮肤黑色素,提高皮肤个体类型角(individual type angle, ITA[°]),从而验证了该酵母水具有显著的美白功效。通过在酵母生长过程中加入无机锌,利用其对锌元素的吸收和转化得到了富含锌的酵母,并通过生物酶解技术制得富锌酵母提取物。有研究报道富锌酵母提取物可显著促进成纤维细胞的增殖和促迁移作用,表明其对损伤皮肤有较好的修复效果^[44]。Dhurat等^[45]报道了一种通过新提取工艺获得的酿酒酵母提取物具有优异的抗痒特性。因此,通过提取工艺改进和优化可提高酵母提取物潜在的功效。

近年来,酵母相关的生物活性物质具有的化妆品功效不断被开发应用,例如,甘露聚糖、 β -葡聚糖、海藻糖等具有保湿功效^[46-48],可有效地缓解皮肤干燥的问题,作为保湿功效成分添加在化妆品中。目前,市售化妆品部分配方中有甘露聚糖作为保湿成分。体外试验和人体试验证实酵母多肽、白藜芦醇等具有较好的美白功效^[49-52]。部分酵母生物活性物质的化妆品功效见表2,这些生物活性物质具有美白、保湿、防晒、抗皱、抗衰老等多种功效,所用功效评价方法包括生物化学法、动物实验法、细胞生物法以及人体试验法等,多种体外功效评价方法的应用将有助于对化妆品功效成分作用机制的研究。

表1 多种活性物质在酵母中的生物合成

Table 1 Biosynthesis of various bioactive substances in yeast

活性物质	酵母种类	合成生物学改造策略	产量/(mg·L ⁻¹)	参考文献
海藻糖	解脂耶氏酵母	解脂耶氏酵母细胞表面展示海藻糖合成酶TreS	219 000.0	[16]
谷胱甘肽	毕赤酵母	整合串联表达来源于酿酒酵母的 <i>Scgsh1</i> 和 <i>Scgsh2</i> 基因	2 000.0	[21]
核黄素	无名假丝酵母	过表达 <i>sef1</i> 和 <i>imh3</i> 基因,并利用经典的诱变方法	1 026.0±50.0	[26]
生育三烯酚	酿酒酵母	将来自光合生物的异源基因与内源莽草酸途径和甲羟戊酸途径相结合	320.0	[28]
视黄醇	酿酒酵母	引入β-胡萝卜素双加氧酶基因 <i>blh</i> ,增强前体GGPP和辅酶因子NADPH供应,共表达具有视黄醇还原能力的内源性酶Env9与异源性酶ybbO	2 479.3	[29]
角鲨烯	酿酒酵母	通过组成型启动子来调控角鲨烯生物合成途径中的基因表达	304.2	[32]
角鲨烯	解脂耶氏酵母	过表达角鲨烯合成酶、HMG-CoA还原酶、甘露醇脱氢酶或ATP柠檬酸裂解酶	502.7	[33]
β-胡萝卜素	酿酒酵母	表达来自解脂耶氏酵母的脂肪酶基因(<i>lip2</i> 、 <i>lip7</i> 和 <i>lip8</i>),引入红法夫酵母中β-胡萝卜素生物合成途径的 <i>crtI</i> 、 <i>crtYB</i> 和 <i>crtE</i> 基因	477.9	[41]
虾青素	解脂耶氏酵母	融合来自副球菌属(<i>Paracoccus</i> sp.)的CrtW和雨生红球藻(<i>Haematococcus pluvialis</i>)的CrtZ,定位到脂质体、内质网和过氧化物酶体等亚细胞器中	858.0	[36]
番茄红素	酿酒酵母	过表达 <i>crtI</i> 、 <i>crtB</i> 和 <i>crtE</i> ,敲除内源性旁路基因,增加前体乙酰辅酶A的供应	3 280.0	[37]
番茄红素	解脂耶氏酵母	导入异戊二烯醇利用途径,增加前体异戊烯基焦磷酸和二甲基烯丙基焦磷酸供应,过表达异戊烯基焦磷酸异构酶Idi、法尼基焦磷酸合成酶Erg20	4 200.0	[42]
白藜芦醇	酿酒酵母	过表达白藜芦醇苯丙氨酸解氨酶AtPAL2、肉桂酸羟化酶AtC4H、对香豆素-CoA连接酶At4CL2和白藜芦醇合成酶VvVST1、优化细胞色素P450单加氧酶电子传递	800.0	[39]

表2 部分酵母生物活性物质的化妆品功效

Table 2 Cosmetic efficacy of yeast bioactive substances

活性成分	具有功效	评价方法或模型	参数指标	参考文献
β-葡聚糖	保湿	人体功效试验	水合率	[47]
酵母多肽	美白	生化酶法	抑制酪氨酸酶活性	[49]
白藜芦醇	美白	尤卡坦猪/豚鼠模型	色素减退和皮肤变亮程度	[50-51]
多肽	淡化黑眼圈	人体功效试验	角质层水分含量值、皮肤ITA°值	[53]
富硒多肽	修复	细胞模型	H ₂ O ₂ 诱导的细胞毒性保护作用	[54]
类胡萝卜素	防晒	细胞模型	乳酸脱氢酶活性和丙二醛含量	[55]
角鲨烯、维生素E	抗衰老	离体猪皮组织法	SOD、GSH-Px、CAT等酶活力	[56]
酵母多肽	防脱发作用	人体临床评估	头发密度、掉发数量	[57]

人体皮肤除了内源性老化外,还易遭受外界紫外线带来的氧化应激伤害,而抗氧化物质可用于预防和缓解氧化应激引起的皮肤老化和色素沉着等皮肤问题。抗氧化活性是化妆品功效原料筛选评价的重要指标,β-葡聚糖、角鲨烯、白藜芦醇、

酵母多肽及虾青素等抗氧化物质常被作为化妆品功效成分用于开展应用研究。SOD是重要的自由基清除剂,可促进细胞增殖并控制细胞内活性氧的水平,从而具有修复、抗衰老等化妆品功效。富硒酵母多肽具有良好的抗氧化能力和抑制酪氨酸

酶活性,能缓解中波长紫外线(ultraviolet radiation B, UVB)辐射引起的皮肤损伤和氧化应激^[54]。白藜芦醇在化妆品中可用作预防皮肤老化和色素沉着。白藜芦醇的美白、抗衰老作用机制主要包括抑制人体酪氨酸酶的催化活性、直接清除活性氧、激活 Nrf2/ARE 通路增强细胞抗氧化能力、抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的催化活性^[58]。虽然抗氧化物质具有很好的化妆品功效,但也普遍存在性质不稳定、易被氧化等问题,如角鲨烯是一种有效的单线态氧淬灭剂,但由于角鲨烯易被氧化,主要是以其衍生物角鲨烷的形式发挥保湿功效。目前,抗氧化物质主要是以制剂的形态以及包裹等方式改善功效发挥。

酵母特定多肽和视黄醇在抗衰老、去皱方面表现出良好的功效。从酿酒酵母中提取的六肽(hexapeptide-11)是一种公认的天然紧致六肽,可以减少细纹的出现。Gorouhi 等^[59]发现 hexapeptide-11 可以增加皮肤胶原蛋白的合成,上调生长因子、跨膜蛋白、基质蛋白以及热休克蛋白的表达,从而起到延缓皮肤老化的功效。弹性蛋白纤维是由成纤维细胞产生的细胞外基质蛋白复合物,与皮肤老化密切相关。研究显示,视黄醇不仅可以增强表皮增殖和增加胶原蛋白的产生,还能增加弹性蛋白的产生和组装,从而发挥抗衰老作用^[60],视黄醇作为抗衰老成分常见于 Olay、欧莱雅、露得清、丸美及百雀羚等多种品牌护肤品的配方中。此外,视黄醇还可抑制 MMPs 并增强其抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)的合成^[61],而 MMPs 属于锌内肽酶家族,皮肤细胞中活化的 MMPs 会降解细胞外基质,损害皮肤结构的完整性,导致皮肤老化。

β -葡聚糖因具有多种生物活性而成为化妆品领域的研究热点,其多种化妆品功效和皮肤治疗作用也被不断挖掘出来。例如, β -葡聚糖能抑制脂多糖激活的 RAW264.7 细胞系中肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的产生^[47],可改善皮肤刺激症状,从而发挥舒缓敏感皮肤的功效。 β -葡聚糖还兼具修复皮肤屏障^[62]、促进皮肤创面愈合^[63]等作用。随着对酵母 β -葡聚糖制备工艺和生物活性研究的不断深入,酵母 β -葡聚糖在化妆品中的应用将会有更广阔的前景。

3 展望

与传统的植物提取和化学合成方法相比较,酵母生物合成法具有安全环保、底物广泛、易规模化生产等优点,在化妆品功效原料开发和应用领域具有广阔的前景。以酵母为来源的生物活性物质包含生物活性糖类、多肽、萜类化合物及多酚类化合物等。随着合成生物学的快速发展,利用基因工程、代谢工程来构建酵母工程菌株,通过进一步优化发酵工艺条件,可实现生物活性物质产量的提升。近年来,有关生物合成研究比较多的酵母主要是酿酒酵母和解脂耶氏酵母,其中解脂耶氏酵母由于具有丰富的脂质体积聚,利于番茄红素、 β -胡萝卜素、虾青素等类胡萝卜素的储存,使解脂耶氏酵母成为类胡萝卜素异源生成的理想选择。通过体外和体内功效评价试验表明,酵母相关生物活性物质具有美白、保湿、舒缓、防晒、抗皱等多种功效,部分生物活性物质兼具多种化妆品功效,如 β -葡聚糖具有保湿、舒缓、抗皱等功效,超氧化物歧化酶、酵母多肽及白藜芦醇等具有防晒、抗衰老、美白的功效。

酵母在化妆品功效原料的开发应用中虽然取得了良好进展,但是也存在一些制约因素,如目标物产量低、提纯工艺不完善及功效评价方法不科学等。要实现酵母相关生物活性物质在化妆品行业中的商业化应用,需要进一步改进技术来提高生物活性物质的产出。构建高产的工程菌株是提高产量一个关键环节,随着 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的逐渐成熟,利用基因编辑技术对关键的合成基因进行挖掘,对酵母基因的改造将变得更加高效,从而提升酵母细胞工厂的产能。另一方面,当前大部分研究主要侧重于已有化妆品功效原料的生物合成,因此,如何利用丰富的酵母物种资源,特别是一些非常规酵母来开发化妆品功效新的原料,是科研人员需攻克的难题。不同提取工艺会影响目标产物的产量和生物活性,根据目标产物特性来选择温和且有效的提取工艺也是重点关注的研究方向。在化妆品实际应用中,甘露聚糖、 β -葡聚糖及多肽等大分子活性物质需要通过降低分子量、化学改性等方法来发挥更稳定、有效的作用,如酵母 β -葡聚糖在实际应用中,需对其进行羧甲基化来提高水溶性。在化妆品功效评

价方面,人体功效试验存在周期长、成本高、皮肤科医生资源紧缺等问题,不利于化妆品行业的创新发展,而利用生物化学、细胞生物学及分子生物学等先进技术可以实现多维度、多指标的评估。目前,除了保湿、美白、防晒等功效评价外,化妆品多数功效评价未制定出统一的国家与行业标准,因此,如何建立起科学的化妆品功效评价方法和标准也是未来亟需解决的问题。

参 考 文 献

- [1] KURTZMAN C P, FELL J W, BOEKHOUT T. The yeast-a taxonomic study[M]. 5th ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 2011.
- [2] 宋以梅,贾秀伟,李树标,等.工业微生物解脂耶氏酵母及其应用研究[J].中国生物工程杂志,2020,40(9):77-86.
- [3] 李玲玲,刘雪,邱泽天,等.植物多酚的微生物合成[J].生物工程学报,2021,37(6):2050-2076.
- [4] 丁梅华,程琳,赵华.《化妆品监督管理条例》颁布背景下化妆品功效宣称的科学支持[J].轻工学报,2021,36(5):102-109.
- [5] LIU Y, WU Q, WU X, *et al.* Structure, preparation, modification, and bioactivities of β -glucan and mannan from yeast cell wall: a review[J]. Int. J. Biol. Macromol., 2021, 173: 445-456.
- [6] YEHA R S, SALEH A M, ISMAIL B M, *et al.* Isolation and characterization of anti-proliferative and anti-oxidative mannan from *Saccharomyces cerevisiae*[J/OL]. J. King Saud Univ. Sci., 2022, 34(2): 101774[2022-09-15]. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101774>.
- [7] GUO W Y, GU X L, TONG Y Q, *et al.* Protective effects of mannan/ β -glucans from yeast cell wall on the deoxynivalenol-induced oxidative stress and autophagy in IPEC-J2 cells[J]. Int. J. Biol. Macromol., 2019, 135: 619-629.
- [8] 马霞,刘蓝天,沈丽,等.提取方法对产朊假丝酵母 β -葡聚糖性质的影响[J].食品科学,2018,39(11):119-125.
- [9] 赵国群,崇宇,季小莉,等.低分子量酵母甘露聚糖的制备及其抗氧化性研究[J].食品工业科技,2020,41(13):202-206.
- [10] LIU Y, HUANG G. The derivatization and antioxidant activities of yeast mannan[J]. Int. J. Biol. Macromol., 2018, 107: 755-761.
- [11] TANG Q, HUANG G, ZHAO F, *et al.* The antioxidant activities of six (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glucan derivatives prepared from yeast cell wall[J]. Int. J. Biol. Macromol., 2017, 98: 216-221.
- [12] 李茜,于文文,吕雪芹,等.代谢工程改造酿酒酵母高效合成 β -葡聚糖[J].食品与发酵工业,2022,48(23):1-7.
- [13] DU Y, ZHAO Y. Optimization of fermentation conditions for trehalose production by a marine yeast[J]. Afr. J. Biotechnol., 2012, 11(14): 3352-3357.
- [14] 张敏倩,刘功良,费永涛,等.利用蜂蜜接合酵母合成海藻糖[J].食品与发酵工业,2021,47(3):107-113.
- [15] 洪厚胜,窦冰然,郭会明.基于面包酵母中海藻糖提取工艺优化及菌株筛选的高密度培养工艺[J].食品科学,2018,39(6):122-129.
- [16] LI N, WANG H, LI L, *et al.* Integrated approach to producing high-purity trehalose from maltose by the yeast *Yarrowia lipolytica* displaying trehalose synthase (TreS) on the cell surface[J]. J. Agric. Food Chem., 2016, 64(31): 6179-6187.
- [17] 沈侨,张美,张丛兰,等.酵母活性肽及其应用的研究进展[J].食品与发酵科技,2019,55(2):63-69.
- [18] OLIVEIRAA S, FERREIRAC, PEREIRAJ O, *et al.* Spent brewer's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) as a potential source of bioactive peptides: an overview[J]. Int. J. Biol. Macromol., 2022, 208: 1116-1126.
- [19] 彭颖,吕江波,陈法科,等.酵母抽提物抗氧化和美白活性及其应用[J].香料香精化妆品,2022,2:14-17.
- [20] 方聪明,刘联杰,周安盛.基于酶活性调节的酿酒酵母谷胱甘肽发酵调控研究[J].中国酿造,2014,33(6):79-84.
- [21] 高宇豪,吴勇杰,朱亚鑫,等.产谷胱甘肽毕赤酵母工程菌的构建及能量调控[J].食品与发酵工业,2021,47(7):21-26.
- [22] 付豪,刘平平,朱剑锋,等.酵母多肽的分离纯化及其化妆品功效研究[J].湖北农业科学,2020,59(7):184-187.
- [23] GUO H, GUO S, LIU H. Antioxidant activity and inhibition of ultraviolet radiation-induced skin damage of selenium-rich peptide fraction from selenium-rich yeast protein hydrolysate[J/OL]. Bioorg. Chem., 2020, 105: 104431[2022-09-15]. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104431>.
- [24] PINMANEE P, SOMPINIT K, ARNTHONG J, *et al.* Enhancing the productivity and stability of superoxide dismutase from *Saccharomyces cerevisiae* TBRC657 and its application as a free radical scavenger[J/OL]. Fermentation, 2022, 8(4): 169[2022-09-15]. <https://doi.org/10.3390/fermentation8040169>.
- [25] 田小海,常亮,王莘.响应面优化活性干酵母SOD提取工艺及抗氧化性能[J].中国老年学杂志,2021,41:5074-5078.
- [26] DMYTRUK K V, YATSYSHYN V Y, SYBIRNA N O, *et al.* Metabolic engineering and classic selection of the yeast *Candida famata* (*Candida flareri*) for construction of strains with enhanced riboflavin production[J]. Metab. Eng., 2011, 13(1): 82-88.
- [27] 李彦娇,高媛,王磊,等.三烯生育酚研究进展[J].生物技术进展,2021,11(6):668-675.
- [28] SHEN B, ZHOU P P, JIAO X, *et al.* Fermentative production of vitamin E tocotrienols in *Saccharomyces cerevisiae* under cold-shock-triggered temperature control[J/OL]. Nat. Commun., 2020, 11(1): 5155[2022-09-15]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18958-9>.
- [29] HU Q Y, ZHANG T, YU H, *et al.* Selective biosynthesis of retinol in *S. cerevisiae*[J/OL]. Bioresour. Bioprocess, 2022, 9(1): 22[2022-03-12]. <https://doi.org/10.1186/s40643-022-00512-8>.
- [30] BELENKY P, STEBBINS R, BOGAN K L, *et al.* Nrt1 and Tna1-independent export of NAD⁺ precursor vitamins promotes NAD⁺ homeostasis and allows engineering of vitamin production[J/OL]. PLoS ONE, 2011, 6(5): 19710[2022-09-15]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019710>.
- [31] KATO M, LIN S J. YCL047C/POF1 is a novel nicotinamide mononucleotide adenyltransferase (NMNAT) in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. J. Biol. Chem., 2014, 289(22): 15577-15587.
- [32] RASOOL A, ZHANG G, LI Z, *et al.* Engineering of the terpenoid pathway in *Saccharomyces cerevisiae* co-overproduces squalene and the non-terpenoid compound oleic acid[J]. Chem.

- Eng. Sci., 2016, 152: 457-467.
- [33] LIU H, WANG F, DENG L, *et al.* Genetic and bioprocess engineering to improve squalene production in *Yarrowia lipolytica*[J/OL]. *Bioresour. Technol.*, 2020, 317: 123991[2022-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123991>.
 - [34] GAO S L, TONG Y Y, ZHU L, *et al.* Production of β -carotene by expressing a heterologous multifunctional carotene synthase in *Yarrowia lipolytica*[J]. *Biotechnol. Lett.*, 2017, 39(6): 921-927.
 - [35] KILDEGAARD K R, PEREZ B A, BELDA D D, *et al.* Engineering of *Yarrowia lipolytica* for production of astaxanthin[J]. *Synth. Syst. Biotechnol.*, 2017, 4: 287-294.
 - [36] MA Y, LI J, HUANG S, *et al.* Targeting pathway expression to subcellular organelles improves astaxanthin synthesis in *Yarrowia lipolytica*[J]. *Metab. Eng.*, 2021, 68: 152-161.
 - [37] SHI B, MA T, YE Z, *et al.* Systematic metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for lycopene overproduction[J]. *J. Agri. Food Chem.*, 2019, 67: 11148-11157.
 - [38] ZHANG X K, NIE M Y, CHEN J, *et al.* Multicopy integrants of crt genes and co-expression of AMP deaminase improve lycopene production in *Yarrowia lipolytica*[J]. *J. Biotechnol.*, 2019, 289: 46-54.
 - [39] LI M, SCHNEIDER K, KRISTENSEN M, *et al.* Engineering yeast for high-level production of stilbenoid antioxidants[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2016, 6: 36827[2022-07-10]. <https://doi.org/10.1038/srep36827>.
 - [40] GU Y, MA J, ZHU Y, *et al.* Engineering *Yarrowia lipolytica* as a chassis for de novo synthesis of five aromatic-derived natural products and chemicals[J]. *ACS Synth. Biol.*, 2020, 8: 2096-2106.
 - [41] FATHI Z, TRAMONTIN L R R, EBRAHIMPOUR G, *et al.* Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for production of β -carotene from hydrophobic substrates[J/OL]. *FEMS Yeast Res.*, 2021, 21(1): foaa068[2022-10-16]. <https://doi.org/10.1093/femsyr/foaa068>.
 - [42] LUO Z, LIU N, LAZAR Z, *et al.* Enhancing isoprenoid synthesis in *Yarrowia lipolytica* by expressing the isopentenol utilization pathway and modulating intracellular hydrophobicity[J]. *Metab. Eng.*, 2020, 61: 344-351.
 - [43] 罗春红,吴双,龙德权,等.一款酵母水的美白功效评价[J]. *香料香精化妆品*, 2020, 2:33-35.
 - [44] 王欢,彭宁,张海波,等.富锌酵母提取物对成纤维细胞修复作用的研究[J]. *日用化学科学*, 2021, 44(4):36-39.
 - [45] DHURAT R, SHARMA A, SURVE R, *et al.* Novel yeast extract is superior to colloidal oatmeal in providing rapid itch relief[J]. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2021, 20(1): 207-209.
 - [46] 季小莉,赵国群,刘金龙.酿酒酵母甘露聚糖的理化性质及吸湿保湿性[J]. *精细化工*, 2018, 35(2):284-289.
 - [47] KRISDAPHONG T, TOIDA T, POPP M, *et al.* Evaluation of immunological and moisturizing activities of β -glucan isolated from molasses yeast waste[J]. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2018, 80(5): 795-801.
 - [48] 秦允荣,王昌涛,何聪芬,等.单一保湿剂体外保湿功能的评价[J]. *日用化学工业*, 2006, 36(3):199-201.
 - [49] 吴悦,刘学,唐蔚,等.具有酪氨酸酶抑制作用的酵母多肽的分离纯化及分子量分布[J]. *应用化工*, 2014, 43(6):1093-1096.
 - [50] LINC B, BABIAR Z L, LIEBEL F, *et al.* Modulation of microphthalmia-associated transcription factor gene expression alters skin pigmentation[J]. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, 119: 1330-1340.
 - [51] LEET H, SEO J O, BAEK S H, *et al.* Inhibitory effects of resveratrol on melanin synthesis in ultraviolet B-induced pigmentation in Guinea pig skin[J]. *Biomol. Ther.*, 2014, 22(1): 35-40.
 - [52] WU Y, JIA L L, ZHENG Y N, *et al.* Resveratrate protects human skin from damage due to repetitive ultraviolet irradiation[J]. *J. Eur. Acad. Dermatol.*, 2013, 27(3): 345-350.
 - [53] 梁嘉宜,欧婷婷,邱志勇.含多肽成分眼霜淡化黑眼圈功效研究[J]. *日用化学品科学*, 2021, 44(11):25-29.
 - [54] GUO H, GUO S, LIU H. Antioxidant activity and inhibition of ultraviolet radiation-induced skin damage of selenium-rich peptide fraction from selenium-rich yeast protein hydrolysate[J/OL]. *Bioorg. Chem.*, 2020, 105: 104431[2022-08-15]. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104431>.
 - [55] 陈晓晨,白曼利,陈昭华,等.法夫酵母类胡萝卜素对UVA氧化损伤HSF细胞的保护作用[J]. *激光生物学报*, 2022, 31(1): 61-69.
 - [56] 雷茜茜,赵松林,陈卫军,等.角鲨烯和维生素E抗皮肤衰老作用的比较研究[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(13): 91-93, 98.
 - [57] COIRIER M, LASJAUNIAS E, CLOSS B. 酵母多肽:一种真实有效的防脱生发成分[J]. *日用化学品科学*, 2018, 41(4):40-43.
 - [58] BOO Y C. Human skin lightening efficacy of resveratrol and its analogs: from in vitro studies to cosmetic applications[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 332[2022-08-15]. <https://doi.org/10.3390/antiox8090332>.
 - [59] GOROUHI F, MAIBACH H I. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin[J]. *Int. J. Cosmetic Sci.*, 2009, 31: 327-345.
 - [60] ROSSETTI D, KIELMANOWICZ M G, VIGODMAN S, *et al.* A novel anti-ageing mechanism for retinol: induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation[J]. *Int. J. Cosmetic Sci.*, 2011, 33: 62-69.
 - [61] ZASADA M, BUDZISZ E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments[J]. *Postep. Derm. Alergol.*, 2019, 36(4): 392-397.
 - [62] CAO Y, WANG P, ZHANG G, *et al.* Administration of skin care regimens containing β -glucan for skin recovery after fractional laser therapy: a split-face, double-blinded, vehicle-controlled study[J]. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2021, 20(6): 1756-1762.
 - [63] 刘灿,姜燕飞,李勇. β -葡聚糖对创面愈合过程中细胞作用的研究进展[J]. *中国预防医学杂志*, 2016, 17(1):64-68.