

Экзометаболиты почвенных цианобактерий как стратегия выживания в естественных и техногенно нарушенных экосистемах

© 2019. Л. И. Домрачева^{1,2}, д. б. н., профессор,
А. И. Фокина³, к. б. н., доцент, А. Л. Ковина¹, к. б. н., доцент,
Т. Я. Ашихмина^{2,3}, д. т. н., профессор,
г. н. с., зав. лабораторией,

¹Вятская государственная сельскохозяйственная академия,
610017, Россия, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 133,

²Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН,
167982, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар,
ул. Коммунистическая, д. 28,

³Вятский государственный университет,
610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36,
e-mail: dli-alga@mail.ru

В обзоре проведён анализ литературных данных и результатов собственных исследований об экологической роли экзометаболитов (ЭМ) почвенных цианобактерий (ЦБ). Показано, что ЦБ способны синтезировать и выделять в окружающую среду широкий спектр разнообразных органических веществ, в число которых входят полисахариды, сахара, органические кислоты, пептиды, аминокислоты, алкалоиды, антибиотики, токсины. Эксудаты ЦБ становятся местом обитания прокариотных и эукариотных микроорганизмов, вступающих в сложные отношения с цианобактериальным партнёром и обеспечивая ему дополнительные возможности выживания в стрессовых условиях за счёт выделения гидролитических экзоферментов, разрушающих поллютанты. Формирование многовидовых микробных биоплёнок также во многом обусловлено выделением ЭМ. Доказана значимость ЭМ и в процессах обезвреживания токсикантов благодаря их сорбционной активности. Большое практическое значение имеет антимикробная активность ЭМ, что делает их перспективными для получения лекарственных препаратов противовирусной, антибактериальной, антигрибной и антикарцерной направленности.

Ключевые слова: цианобактерии, экзометаболиты, детоксикация поллютантов, обезвреживание патогенов, многовидовые микробные биоплёнки.

Exometabolites of soil cyanobacteria as a survival strategy in natural and technogenically disturbed ecosystems

© 2019. L. I. Domracheva^{1,2} ORCID: 0000-0002-7104-3337, A. I. Fokina³ ORCID: 0000-0001-8265-8882,
A. L. Kovina¹ ORCID: 0000-0003-0503-3402, T. Ya. Ashikhmina^{2,3} ORCID: 0000-0003-4919-0047

¹Vyatka State Agricultural Academy,

133, Oktyabrskiy Prospect, Kirov, Russia, 610017,

²Institute of Biology of Komi Science Center of the Ural Branch of RAS,
28, Kommunisticheskaya St., Syktывkar, Komi Republic, Russia, 167982,

³Vyatka State University,
36, Moskovskaya St., Kirov, Russia, 610000,
e-mail: dli-alga@mail.ru

Cyanobacteria (CB) is one of the oldest and most prosperous groups of prokaryotic microorganisms, autotrophic in carbon (photosynthesis) and nitrogen (nitrogen fixation). Found in any ecological niche, they play a significant role in the geochemical cycles on the planet. The review analyzes the literature data and the results of our own research on the ecological role of exometabolites (EM) of soil cyanobacteria. It is shown that CB are able to synthesize and release into the environment a wide range of various organic substances, including polysaccharides, sugars, organic acids, peptides, amino acids, alkaloids, antibiotics, toxins. Exometabolites of CB not only protect their cells from such abiotic factors as excessive insolation and dehydration, but prevent the penetration of pollutants of different chemical nature, sorbing and binding them. The presence of biologically active substances in the composition of EM, which have antiviral, antibacterial, antifungal activity, provides the CB with a competitive advantage in the settlement of new ecotopes. Exudates of CB become a habitat for prokaryotic

and eukaryotic microorganisms that enter into complex relationships with the cyanobacterial partner and provide it with additional opportunities for survival in stressful conditions due to the release of hydrolytic exoenzymes destroying the pollutants. The formation of multi-species microbial biofilms received practical use in bioremediation measures, is also largely due to the release of EM. Of great practical importance is the antimicrobial activity of EM, which makes them promising objects for obtaining antiviral, antibacterial, antifungal and anticarcinogenic drugs. The ability of the CB to synthesize EM having such properties, is the basis for the creation of multifunctional biological preparations.

Keywords: cyanobacteria, exometabolites, destroying pollutants, neutralization of pathogens, multi-species microbial biofilms.

Цианобактерии (ЦБ), возникшие на Земле более 3 млрд лет тому назад, до сих пор остаются своеобразным «колодцем в прошлое» [1]. Секвенированием ряда генов у 20 штаммов ЦБ было доказано, что эволюционная диверсификация ЦБ произошла между 2,45 и 2,10 млрд лет тому назад путём образования гетероцист, в которых происходит процесс азотфиксации, и акинет, способствующих переживанию неблагоприятных условий [2]. Процессы постепенного накопления кислорода в атмосфере и связанного азота в биосфере напрямую коррелируют с фотосинтезом и азотфиксацией ЦБ [3, 4]. Филогенетическая древность ЦБ, прошедших через все исторические временные катаклизмы, позволяет им и в настоящее время оставаться одной из наиболее процветающих групп клеточных организмов, выживающих в любых экстремальных условиях среды [5]. Являясь важнейшим компонентом не только водной, но и почвенной микробиоты, ЦБ способны к массовому размножению на поверхности почвы. При этом плотность цианобактериальных популяций при «цветении» почвы в различных экотопах варьирует в пределах от 20 до 92 млн кл./см², а длина цианобактериальных нитей может достигать свыше 8 км/см² [6–8].

В процессе эволюции ЦБ выработали различные механизмы детоксикации веществ, способных вызывать гибель других организмов [9, 10]. Конкурентоспособность почвенных ЦБ основана, в частности, и на такой их способности, как синтез биологически активных веществ, обеспечивающих подавление размножения других микроорганизмов (МО), в частности, патогенов [11].

Цель данного обзора – анализ многофункциональной роли внеклеточных метаболитов почвенных цианобактерий в формировании устойчивости к разнообразным факторам внешней среды.

Химическая природа цианобактериальных экзометаболитов

Большая часть исследований химической природы экзометаболитов (ЭМ) связана с во-

дными формами ЦБ. Непременными компонентами ЭМ являются углеводы. Установлено, что на различных фазах роста представители рр. *Nostoc*, *Anabaena*, *Spirulina* выделяют от 19 до 60% от количества внутриклеточных углеводных компонентов [12]. Среди экссудатов водных ЦБ отмечаются также азотсодержащие вещества (аминокислоты, амины, пептиды и полипептиды), витамины и разнообразные органические кислоты, алкалоиды, сапонины, фенольные соединения [13–17]. ЦБ выделяют много летучих органических соединений: терпеноидов, нор-каротиноидов и сульфидов [18]. Доказан цианобактериальный синтез антибиотиков, обладающих, например, альгицидным действием (цианобактерин ЛУ-2 у *Nostoc* sp.) [19]. Токсины, выделяемые ЦБ, могут быть белками, алкалоидами, гетероциклическими соединениями [20, 21]. Существуют данные, что ЦБ синтезируют токсины пептидной природы, контролирующие численность собственной популяции [18].

При действии на микроводоросли ЭМ могут парализовать их подвижность и вызывать их оседание. Эти прокариотно-эукариотные химические взаимодействия способны увеличивать конкурентно-свободную зону для ЦБ [22]. К числу цианотоксинов относятся и нейротоксины, являющиеся преимущественно алкалоидами, которые характеризуются необычно быстрым действием, приводящим к гибели людей или животных в течение нескольких секунд или минут после их потребления без антидотов [23]. Ряд видов ЦБ выделяют цилиндроспермопсин – потенциальный гепатотоксический алкалоид, широко распространённый в пресноводных водоёмах по всему миру [24].

Однако, несмотря на высокую токсичность, эти вещества могут иметь определённое терапевтическое действие, что даёт основания их возможного использования в качестве фармакологических средств [25].

Исследования внеклеточных выделений почвенных ЦБ показали, что среди них, также как и у водных форм, в составе ЭМ содержатся разнообразные органические соединения.

Так, в состав ЭМ природных БП с доминированием *N. commune* входят полисахариды (9,8%), содержащие глюкуроновую кислоту, ксилозу, галактозу, глюкозу, также протеины (до 18,2%) [26]. А в составе полисахаридных ЭМ у *N. muscorum* и *N. flagelliforme* преобладают моносахара: манноза, галактоза, глюкоза и ксилоза [27, 28]. У других ЦБ в составе экзополисахаридов обнаружены уроновые кислоты и их производные (глюкуроновая и галактуронозная), а также их производные, содержащие амино-, метильные и сульфатные группы [29, 30]. Поэтому можно провести аналогию между химическим составом и макромолекулярной организацией цианобактериальных экзополисахаридов и пектином клеточных стенок растений [31]. У некоторых видов ЦБ доказан синтез внеклеточных ростовых веществ (ИУК), что используется, например, для стимуляции прорастания семян табака и индуцирования образования корней из каллуса [32].

Среди других ЭМ значительный интерес представляет липопептид антигрибного действия ностофунгицидин, содержащий в своём составе бета-амино кислоту 3-амино-6-гидроксил стеариновую кислоту, выделенный из наземной ЦБ *N. commune* [33]. Доказана фунгицидная активность экстрактов ЭМ других почвенных ЦБ [34–36]. Из экскретов почвенной ЦБ *Fischerella ambigua* выделен циклический полимер парсигин и алкалоиды амбигол А и амбигол В, обладающие антибактериальной и антигрибной активностью [37–39]. Антимикробная активность отмечается и для других видов данного рода: антифунгальный алкалоид фишереллин выделяет *F. muscicola* [40–42]. Среди ЭМ почвенной ЦБ *N. paludosum* обнаружены такие органические соединения, как фитоин, фитофлуин, N-ацетил глюкозамин, антиоксиданты (ликопин и лютеин), а также гормоны, предшественники гиббереллинов (каурен), витамин А и провитамины, цианопептид борофицин [43].

Экзометаболиты цианобактерий как место обитания и размножения микробов-спутников

Постоянными спутниками ЦБ являются сапротрофные МО, динамика численности которых обусловлена физиологической активностью первичных продуцентов. Изменения активности роста и фотосинтеза ЦБ на различных фазах развития культур ведёт к изменению количественного и качественного

состава ЭМ. В зависимости от фаз роста ЦБ биомасса бактерий по отношению к биомассе цианопрокариот составляет от 3 до 12% [44].

Выделения ЭМ почвенными водорослями и ЦБ способствуют созданию экологически специфичной для обитания других МО зоны – альгосферы. Основными факторами её формирования выступает экскреция значительной части фотоассимилятов (59–89%) [45].

Экзометаболиты, выделяемые ЦБ, остаются в виде диффузной слизи вокруг клеток или формируют очень мощные капсулы и чехлы, которые служат основой возникновения симбиозов ЦБ с другими организмами, для которых цианобактериальные экскреты становятся убежищем, источником влаги и питания [46]. Размножаясь, микробы-спутники выполняют функции, во многом аналогичные функциям ризосферной микробиоты, которые включают: гидролиз полимерных соединений с высвобождением пула макро- и микроэлементов; уничтожение отходов ЦБ, которые могут вызвать процесс самоотравления; накопление дополнительного азота за счёт деятельности азотфиксаторов; выделение дополнительных факторов роста; синтез антибиотиков, усиливающих адаптационный потенциал ЦБ к патогенам [47].

Была выдвинута рабочая гипотеза, по которой физиолого-биохимические свойства, присущие современным ЦБ и их ЭМ, сформировались сопряжённо с эволюцией биосферы [48]. При этом ни одна другая группа МО не использовала в таком объёме симбиотические отношения, как ЦБ. Согласно [49], доказательством того, что свободноживущие ЦБ нельзя рассматривать как дискретные целостные организмы, являются многочисленные примеры того, что в природе ЦБ всегда находятся в единой, биологической системе с гетеротрофами, заселяющими структурированную слизь, окружающую одиночные клетки и чехлы ЦБ. Слизистые ЭМ играют роль инкубационной камеры для бактериальных спутников. Слизь повышает резистентность ЦБ к высыханию, является необходимой предпосылкой для скользящего движения, выполняет роль буфера между клеткой и ОС. Передвижение ЦБ ведёт за собой и перемещение в пространстве сопутствующих МО. Видовой состав бактерий-спутников не является постоянным как по численности клеток, так и по их видовому разнообразию, что определяется экологическими особенностями биотопа. Наиболее постоянными партнёрами ЦБ являются бесспорные грамтрицательные палочки

pp. *Pseudomonas* и *Chromobacterium*, а также грамположительные бактерии pp. *Mycobacterium*, *Micrococcus*, *Sarcina* и *Bacillus* [15].

Помимо прокариот, ЭМ ЦБ становятся местом размножения и жизни эукариотных партнёров – водорослей и микромицетов. Особенно показательны в этом плане природные биоплёнки (БП) с доминированием ЦБ. В частности, существенное внимание уделяют изучению природных БП *N. commune*, которое, в частности, показало, что численность водорослей и ЦБ в подобных консорциумах составляет миллиарды клеток на 1 г воздушно-сухой массы БП [8]. Видовой состав фототрофов, помимо доминанта, включал другие виды ЦБ, а также зелёные и жёлтозелёные водоросли. Сапротрофный комплекс представлен аммонификаторами, азотфиксаторами, актиномицетами и микромицетами, суммарная численность которых превышает 5 млн КОЕ/г БП. При этом складываются особенно благоприятные условия для развития грибов, суммарная длина мицелия которых в данной ассоциации может превышать 2 км/г. Благодаря нитям ЦБ и грибному мицелию, погружённому в цианобактериальную слизь, ностоковый ценоз приобретает структуру лишайниково-подобной «псевдоткани». Агрегация клеток в подобной псевдоткани чрезвычайно прочна и обеспечивается не только наличием мицелиальных и нитчатых форм, но и мощным выделением слизистых ЭМ.

Экзометаболиты цианобактерий в обезвреживании токсикантов и патогенов

Существенную роль в процессе связывания поллютантов, включая ионы тяжёлых металлов (ТМ), неорганических анионов и органических веществ играют экзополисахариды, липиды и тиолы [50–52]. Возможна деградация поллютантов под действием экзоферментов, в результате чего снижается концентрация загрязняющих веществ в ОС [53]. Экзометаболиты, вырабатываемые ЦБ в отсутствие поллютантов, уже обладают потенциалом связывать или разрушать загрязнители. Однако в присутствии токсикантов усиливается экскреция ЭМ. Например, возрастает скорость их выработки при наличии в среде ионов ТМ [54, 55].

Цианобактериальное обезвреживание токсикантов происходит и косвенно за счёт выработки веществ, стимулирующих развитие МО, осуществляющих непосредственную

утилизацию токсикантов [56–60]. Перспективны пути использования растительно-цианобактериальных комплексов для очистки почвы от ТМ. Так, ассоциация *Sinapis alba* + *F. muscicola*, созданная в результате предпосевной инокуляции семян горчицы белой фишереллой, способствует существенному выносу ионов меди из медьзагрязнённой почвы [61]. Вследствие этого подобный комплекс в дальнейшем можно использовать для разработки мероприятий по фиторемедиации почв с высоким содержанием ионов меди.

В целом, как показывает анализ литературных источников, ЦБ, благодаря способности к продуцированию широкого спектра ЭМ различной химической природы являются наиболее реальными потенциальными биоремедиационными агентами, по сравнению с другими МО [9].

Велика роль ЭМ ЦБ и в нарушении жизнедеятельности патогенных МО. Считают, что среди других прокариот по потенциальной способности синтезировать наиболее важные терапевтические агенты, обладающие антагонистической активностью, ЦБ можно сравнивать только с актиномицетами [62]. Экзометаболиты многих видов ЦБ обладают антивирусной, антибактериальной, антигрибной, антиопухоловой активностью [63]. Например, обнаружено, что ЭМ двух видов *Anabaena* ингибировали развитие *Staphylococcus aureus* [64]. Установлена роль ЭМ таких родов почвенных ЦБ, как *Phormidium* и *Microcoleus*, в ингибировании размножения *E. coli* и *Streptococcus enteritidis* [65]. Этилиминометил-12-(морфолин-4-ил-метокси)-5,8,13,16-тетрааза-гексацен-2,3-дикарбоновой кислоты, выделенный из ЦБ *Nostoc* sp., снижал синтез протеинов, отнесенных к репликации, транскрипции, переводу и транспорту в *E. coli* [66]. Селективный отбор 14 видов ЦБ показал, что ЭМ *Fisherella* sp., *Oscillatoria* sp. и *Anabaena* sp. обладают антагонистической активностью против грамотрицательных бактерий *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, грамположительных бактерий *S. aureus*, *B. cereus* и микромицетов *Aspergillus niger*, *Candida albicans* [11]. Дитерпеноид носкомин, выделенный из ЭМ *N. commune*, показал высокий уровень антагонистической активности против *B. cereus*, *St. epidermidis* и *E. coli* [67]. Экссудаты *Nostoc* sp. эффективны против *Cryptococcus* sp., который является причиной вторичной инфекции у пациентов с синдромом иммунодефицита [68]. ЭМ *Phormidium tenue* и *Pseudoanabaena schidlei* показали активность

против вируса гепатита В [69]. Антикарцерная активность обнаружена у этанольных экстрактов ЭМ нескольких штаммов одноклеточных ЦБ, выделенных из почв различных регионов Египта [70, 71]. Действие этих ЭМ приводило к снижению роста раковых клеток на 66–74%.

В последние годы появился цикл работ, посвящённый антимикробной активности ЦБ р. *Fischerella*. Например, из *F. ambigua* выделен новый антибиотик парсигин, обладающий ярко выраженной антибактериальной и антигрибной активностью против *Staphylococcus epidermidis* и *Candida krusei* [37]. Метанольные и этанольные экстракты этой ЦБ подавляют также развитие таких бактерий и грибов, как *B. subtilis*, *B. putida*, *E. coli*, *Fusarium* sp. [72–73]. В других работах показано, что в зависимости от химической природы экстракта меняется противомикробная мишень фишереллы. Например, водные вытяжки штамма *Fischerella* sp. FS18, выделенного из почвы рисового поля в Иране, ингибировали рост только *B. subtilis*. Этанольные, метанольные, ацетоновые, хлороформные неочищенные экстракты ЭМ *F. muscicola*, выделенной из полевой почвы в Индии, обладали антагонистической активностью против патогенных для человека штаммов *E. coli* и *St. aureus* [74]. В то же время бензиновые и метанольные экстракты ЭМ подавляли рост грамположительной бактерии *St. epidermidis*, грамотрицательных бактерий *Enterococcus faecalis* и *E. coli*, а также гриба *Candida kefyr* [75]. Для другого штамма *Fischerella* sp. BS1-EG была доказана высокая антифунгальная активность против грибов родов *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium* [76]. Более того, различные метаболиты данного штамма (жирные кислоты, алкалоиды, фенолы, аминокислоты и более 9 других соединений) оказывали цитотоксическое действие на клетки рака печени, лёгких, кишечника, молочных желез, а также обладали антигипергликемической активностью благодаря тому, что ингибировали ферментативную активность глюкозидазы.

В ряде других исследований показано, что антимикробная, гербицидная и антиканцерогенная активность различных видов фишереллы обеспечивается синтезом индольных алкалоидов, среди которых особое место занимают хапалолиндолы (А, С, G, H, I, J, U), а также фишериндол и фишереллин А и В [77–80]. Получены интересные результаты по антикарцерной и антидиабетической активности ЭМ *Fischerella* sp. [76]. Среди её ЭМ выделены жирные кислоты, алкалоиды,

фенолы, аминокислоты. Девять соединений идентифицированы как агенты, тормозящие рост клеток рака лёгких, языка, кишечника, молочной железы.

Антагонистический эффект чистой культуры *F. muscicola* и её бинарной ассоциации с актинобактерией *Streptomyces wedmorensis* зарегистрирован в опытах с искусственно инфицированными семенами ячменя и пшеницы различными видами фитопатогенных грибов рода *Fusarium* [81]. Микробная инокуляция заражённых семян существенно ограничивала развитие фузариозной инфекции в ризосфере высшего растения и улучшала его морфометрические показатели.

Таким образом, даже краткий обзор возможных путей использования ЦБ даёт представление об их высочайшем биотехнологическом потенциале.

Экзометаболиты в создании многовидовых сообществ

Процветание любых популяций во многом определяется их способностью осваивать новые экониши и заселять территорию. Слизь (ЭМ) ЦБ является матричной основой для формирования БП, которые становятся аналогом многофункциональных тканей высших организмов. Именно существование ЦБ в виде БП во многом обеспечивает их выживание в самых экстремальных природных условиях (пустыни, ледники, горы, поствулканические пеплы), а также при техногенных воздействиях и катастрофах (аварии на АЭС, на полигонах после испытания ядерного оружия, аварийные разливы нефти, в жёстких условиях урбанизированных экосистем, в агроценозах при массовом применении химикатов и т. д.) [47]. Персистентность БП во многом обусловлена физиолого-биохимическими свойствами, входящих в состав БП МО, которые фенотипически отличаются от тех же МО, существующих в виде одновидовых популяций [82–85]. Изучение коммуникативных отношений МО при формировании БП показало, что между партнёрами складываются определённые химические, физические, социальные отношения с формированием определённой архитектоники БП [86]. Даже в искусственно созданных ассоциациях на основе ЦБ и других МО выявляются существенные различия в морфологических и физиолого-биохимических характеристиках, по сравнению с монокультурами. Например, в цианобактериально-актиномицетной ассоциации (*Anabaena variabilis* + *Streptomyces*

pluricolorescens) азотфиксирующая активность ЦБ увеличилась в десятки раз, что стимулирует развитие актиномицета, который, в свою очередь, обеспечивает дополнительную защиту цианобактериального партнёра от патогенных МО за счёт выделения антибиотиков [87].

Многовидовые комплексы ЦБ получили практическое использование в различных биоремедиационных мероприятиях: для очистки нефтезагрязнённых почв [88–90], ускорения сукцессий при борьбе с опустыниванием в обеднённых растительных сообществах для восстановления их биоразнообразия [91]. Цианобактериальные обрастания в виде корок на поверхности почвы и скал в засушливый период способствуют сохранению влаги и снижают эрозию почвы [92–93]. Экзополисахариды ЦБ способствуют также агрегации почвенных частиц при инокуляции ЦБ в почву за счёт взаимодействия между выделяемыми полисахаридами и морфологическими единицами почвенных фракций [94].

Заключение

Цианобактерии, древнейшие организмы планеты, до сих пор играют важнейшую роль в биогеохимических циклах углерода и азота. Выделяя в ОС значительное количество биологически активных веществ, они способны выживать в широчайшем диапазоне стрессовых факторов. Экзометаболиты ЦБ не только предохраняют их клетки от таких абиотических факторов, как избыточная инсоляция и обезвоживание, но препятствуют проникновению внутрь поллютантов различной химической природы, сорбируя и связывая их. Экссудаты ЦБ становятся местом обитания микробов-спутников, чья гидролитическая активность служит ещё одним фактором обезвреживания токсикантов. Наличие в составе ЭМ биологически активных веществ, обладающих антивирусной, антибактериальной, антигрибной активностью обеспечивает ЦБ конкурентное преимущество в заселении новых экотопов.

Способность ЦБ к синтезу ЭМ, обладающих такими свойствами, является основой для создания биопрепаратов многофункционального назначения.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института биологии Коми НЦ УрО РАН по теме «Оценка и прогноз отсроченного техногенного воздействия на природные и трансформированные экосистемы подзоны южной тайги» № 0414-2018-0003.

References

1. Zavarzin G.A. Selected works. Moskva: MAKSPress, 2015. 512 p. (in Russian).
2. Tanitani A., Knoll A., Cavanaugh H. Molecular-phylogenetic and paleontological perspective // Proc. Nat. Acad. Sci. 2006. V. 103. No. 14. P. 5442–5447.
3. Paerl H.W. Microscale physiological and ecological studies of aquatic Cyanobacteria: Macroscale implication // Microsc. Res. and Techn. 1996. V. 33. No. 1. P. 47–72.
4. Grula J.W. Evolution of photosynthesis and biospheric oxygenation contingent upon nitrogen fixation // Int. J. Astrobiol. 2005. V. 4. No. 3–4. P. 251–257.
5. Scalon D. Cyanobacteria: Ecology, niche agaptation and genomic // Microbiol. Today. 2001. V. 28. No. 3. P. 128–130.
6. Domracheva L.I. “Blooming” of soil and regularities of its development. Syktyvkar: Komi NTs UrO RAN, 2005. 336 p. (in Russian).
7. Domracheva L.I., Fokina A.I. Role of cyanobacteria in stabilization of soil ecosystems // Cyanoprokaryota/cyanobacteria: Systematic, ecology, distribution. Syktyvkar, 2019. P. 119–123 (in Russian).
8. Domracheva L.I., Kondakova L.V., Pegushina O.A., Fokina A.I. Biofilms *Nostoc commune* as special microbiota sphere // Theoretical and Applied Ecology. 2007. No. 1. P. 15–19 (in Russian).
9. Kumar B.N.P., Manaboobi S., Satyam S. Cyanobacteria: a potential natural source for drug discovery and bioremediation // Jr. of Industrial Pollution Control. 2016. No. 32 (2). P. 508–517.
10. Microorganisms as agents of biomonitoring and bioremediation of contaminated soils / Eds. T.Ya. Ashikhmina, L.I. Domracheva. Kirov: Nauchnoe izdatel'stvo vyatskogo gosudarstvennogo universiteta, 2018. 254 p. (in Russian).
11. Osman R.K., Goda H.A., Higazy A.M. Evaluation of some extra- and intracellular cyanobacterial extracts as antimicrobial agents // Int. Jr. of Advanced Research. 2015. V. 3. No. 5. P. 852–864.
12. Shnyukova E.I., Romanenko V.M. Extracellular carbohydrates Cyanophyta and their functions // Algologiya. 1999. V. 9. No. 2. P. 162–163 (in Russian).
13. Sakevich A.I. Exometabolites of freshwater algae. Kiev: Naukova dumka, 1985. 200 p. (in Russian).
14. Sirenko L.A., Kozitskaya V.N. Biologically active substances of algae and water quality. Kyiv: Naukova dumka, 1988. 256 p. (in Russian).
15. Andreyuk E.I., Kopteva J.P., Zanina V.V. Cyanobacteria. Kiev: Nauk. Dumka, 1990. 200 p. (in Russian).
16. Scholz B., Libezrit G. Chemical screening for bioactive substances in culture media of microalgae and cyanobacterial from marine and brackish water habitats: First results // Pharm. Biol. 2006. V. 44. No. 7. P. 544–549.
17. Crnkovic C.M., May D.S., Orjala J. The impact of culture conditions on growth and metabolomic profiles of

freshwater cyanobacteria // Journal of Applied Phycology. 2018. V. 30. No. 1. P. 375–384.

18. Koksharova O.A. Functions of secondary metabolites of cyanobacteria: history of the problem and its current status // Cyanoprokaryota/cyanobacteria: Systematic, ecology, distribution. Syktyvkar, Russia, 2019. P. 29–32 (in Russian).

19. Vepritskiy A.A., Gromov B.V., Titova N.N., Mamkayeva K.A. Formation of antibiotic-algicidecyanobacterin LU-2 by filamentous cyanobacteria *Nostoc* sp. // Microbiologiya. 1991. V. 60. No. 6. P. 620–625 (in Russian).

20. Namikoshi M., Rinehart K.L. Bioactive compounds produced by cyanobacteria // J. Ind. Microbiol. 1996. V. 17. No. 5–6. P. 373–384.

21. Rogalska-Kupiec M., Bochnia T. Toksyny syntetyzowane przez sinice // Wiad. Bot. 1998. V. 42. No. 1. P. 11–19.

22. Kearns K.D., Hunter M.D. Foxin-producing *Anabaena flos-aquae* induces setting of *Chlamydomonas reinhardtii*, a competing motile alga // Microb. ecol. 2001. V. 42 (1). P. 80–86.

23. Biatczyk J., Lechowski Z., Bober B. Neurotoksyny syntetyzowane przez sinice // Wiad. bot. 2008. V. 52. No. 3–4. P. 43–53.

24. Stüken A., Campbell R., Quesada A., Sukenik A., Dadheech P., Wiedner C. Genetic and morphologic characterization of four putative cylindrospermopsin producing species of the cyanobacterial genera *Anabaena* and *Aphanizomenon* // J. Plankton Res. 2009. V. 31. No. 5. P. 465–480.

25. Kirpenko U.A., Kirpenkon N.I., Parshikov A.B. Natural populations of blue-green algae-producers of biological active substances (BAS) // Gidrobiologicheskij zhurnal. 1999. V. 35. No. 1. P. 77–82 (in Russian).

26. Shubakov A., Patova E., Sivkov M., Mikhaylova E., Zubkova L. General chemical characteristics of polysaccharides and amino acids of cyanobacterium *Nostoc commune* Vauch. from the Arctic latitudes // Butlerov Communications. 2016. V. 47. No. 9. P. 143–150.

27. Su Jianyu, Jia Shiru, Chen Xuefeng, Haifeng Y. Morphology, cell grow, and polysaccharide production of *Nostoc flagelliforme* in liquid suspension culture at different agitation rates // J. Appl. Phycol. 2008. V. 20. No. 3. P. 213–217. doi: 10.1007/s10811-007-9221-4

28. Chubakova A.A., Popeiko O.V., Vityazev F.V., Mikhailova E.A. Polysaccharides of microalgae. Part 1. General chemical characteristics of extracellular polysaccharides of cyanobacteria *Nostoc muscorum* Ag. Ex Born. et Flah. // Butlerov Communications. 2015. V. 44. No. 11. P. 146–150 (in Russian).

29. Shah V., Garg N., Madamwar D. Characterization of the extracellular polysaccharide produced by a marine cyanobacterium, *Cyanothece* sp. ATCC51142, and its exploitation toward metal removal from solution // Curr. Microbiol. 2000. V. 40. P. 274–278. doi: 10.1007/s002849910054

30. Vicente-Garcia V., Rios-Leal E., Calderon-Dominiguez G., Canizares-Villanueva R.O., Olvera-Ramirez R.

Detection, isolation, and characterization of exopolysaccharide produced by strain of *Phormidium* 94a isolated from an arid zone of Mexico // Biotechnol. Bioeng. 2004. V. 85. P. 306–310. doi: 10.1002/bit.10912

31. Baulina O.I., Titel K., Gorelova O.A., Malay O.V., Ewald R. Permeability of mucous surface structures of cyanobacteria for macromolecules // Microbiology. 2008. V. 77. No. 2. P. 232–240 (in Russian).

32. Boopathi T., Balamurugan V., Gopinath S., Sundararamav M. Characterization of IAA production by the mangrove cyanobacterium *Phormidium* sp. MI405019 and its influence on tobacco seed germination and organogenesis // J. Plant Growth Regul. 2013. V. 32. No. 4. P. 758–766. doi: 10.1007/s00344-013-9342-8

33. Kajiyama S., Kanzaki H., Kawazu K., Kobayashi A. *Nostoc* fungicide, an antifungal lipopeptide from the field grown terrestrial blue-green alga *Nostoc commune* // Tetrahedron Lett. 1998. V. 39 (22). P. 3737–3740.

34. Prasanna R., Nain L., Tripathi R., Gupta V., Chaudhary V., Middha S., Joshi M., Ancha R., Kaushik B.D. Evaluation of fungicidal activity of extracellular filtrates of cyanobacteria – possible role of hydrolytic enzymes // J. Basic Microbiol. 2008. V. 48. No. 3. P. 186–194.

35. Pawar S.T., Puranik P.R. Screening of terrestrial and freshwater halotolerant cyanobacteria for antifungal activities // World J. Microbiol. and Biotechnol. 2008. V. 24. No. 7. P. 1019–1025. doi.org/10.1007/s11274-007-9565-6

36. Abed R.M.M., Dobretsov S., Sudesh K. Applications of cyanobacteria in biotechnology // J. Appl. Microbiol. 2009. V. 106. No. 1. P. 1–12. doi: 10.1111/j.1365-2672.2008.03918.x

37. Ghasemi Y., Yazdi M.T., Shafree A., Shokravi S., Zarrini G.B. Parsiguine, a novel antimicrobial substance from *Fischerella ambigua* // Pharmaceutical Biology. 2004. V. 42. No. 4–5. P. 318–322. doi: 10.1080/13880200490511918

38. Falch B.S., König G.M., Wright A.D., Sticher O. Ambigol A and B: new biological active polychlorinated aromatic compounds from the terrestrial blue-green alga *Fischerella ambigua* // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 6570–6575. doi: 10.1002/chin.199412284

39. Smitka T.A., Bonjouklian R., Doolin L., Jones N.D., Deeter J.B., Yoshida W.Y., Prinsep M.R., Patterson G.M.L. Ambiguine isonitriles, fungicidal hapalindole-type alkaloids from three genera of blue-green algae belonging to Stigonemataceae // J. Org. Chem. 1993. V. 57. P. 857–861.

40. Papke U., Gross E.M., Francke W. Isolation, identification and determination of the absolute configuration of fischerellin B. A new algicide from the freshwater cyanobacterium *Fischerella ambigua* (Thuret.) // Tetrahedron Lett. 1997. V. 38. P. 379–382.

41. Park A., Moore R.E., Patterson G.M.L., Fischerindole L. A new isonitrile from the terrestrial blue-green alga *Fischerella muscicola* // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. P. 3257–3260.

42. Hagemann L., Jütter F. Fischerellin A, a novel photosystem-II-inhibiting allelochemical of the cyanobac-

terium *Fischerella muscicola* with antifungal and herbicide activity // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 37. P. 6539–6542.

43. Fokina A., Domracheva L., Ogorodnikova S. Influence of cyanobacterium *Nostoc paludosum* and its exometabolites on barley growth // *Principy ekologii.* 2019. V. 8. No. 3. P. 106–116 (in Russian). doi: 10.15393/j1.art.2019.9182

44. Tiberkevich N.Ya., Sakevich A.I. Bacteria-satellites in cultures of cyanoprokaryotes and green algae // *Gidrobiologicheskii zhurnal.* 2001. V. 37. No. 1. P. 54–63 (in Russian).

45. Dedish S.N., Zenova G.M. Specific zone around algae cells in soil // *Algologiya.* 1992. V. 2. No. 4. P. 32–38 (in Russian).

46. Ekman M., Picossi S., Campbell E.L., Meeks J.C., Flores E. A *Nostoc punctiforme* sugar transporter necessary to establish a cyanobacterium-plant symbiosis // *Plant. Physiol.* 2013. V. 161. P. 1984–1992. doi: 10.1104/pp.112.213116

47. Resistance of soil microbial complexes to anthropogenic environmental factors / Eds. L.I. Domracheva., T.Ya. Ashikmina. Syktyvkar: Komi NC UrO RAN, 2019. 254 p. (in Russian).

48. Pankratova E.M. Establishment of functional peculiarities of Cyanobacteria all the way of their evolution with biosphere // *Theoretical and Applied Ecology.* 2010. No. 3. P. 4–11 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2010-3-004-011

49. Pankratova E.M., Trefilova L.V. Symbiosis as basis for existence of cyanobacteria in nature and *in vitro* // *Theoretical and Applied Ecology.* 2007. No. 1. P. 4–14 (in Russian).

50. De Philippis R., Colica G., Micheletti E. Exopolysaccharide-producing cyanobacteria in heavy metal removal from water: molecular basis and practical applicability of the biosorption process // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2001. V. 92. P. 697–708.

51. Meng H., Xia Y., Chen H. Bioremediation of surface water co-contaminated with zinc(II) and linear alkylbenzene sulfonates by *Spirulina platensis* // *Physics and Chemistry of the Earth Parts A/B/C.* 2012. P. 47–48. doi: 10.1016/j.pce.2011.06.003

52. El-Bestawy E., Abdelsalam A., Lana Saeed Mohamed Abd Allah Efficiency of heavy metals bioaccumulation using free-living environmental cyanobacterial species // *J. Biotechnol. Biomater.* 2014. V. 3. No. 5. P. 193. doi: 10.4172/2155-952X.S1.028

53. Lakhan K., Navneeta B. Enzymatic bioremediation: a smart tool to fight environmental pollutants // *Smart Bioremediation Technologies Microbial Enzymes.* Academic Press, 2019. P. 99–118. doi: 10.1016/B978-0-12-818307-6.00006-8

54. Biswanath B.U., Shankar P.U., Gunapati O., Abhijit M., Tarun K.B., Onkar N.T. Characterization, genetic regulation and production of cyanobacterial exopolysaccharides and its applicability for heavy metal removal // *Carbohydrate Polymers.* 2018. V. 179. P. 228–243. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.09.091

55. Pratima G., Batul D. Bacterial exopolysaccharide mediated heavy metal removal: A review on biosynthesis, mechanism and remediation strategies // *Biotechnology Reports.* 2017. V. 13. P. 58–71. doi: 10.1016/j.btre.2016.12.006

56. Abed R.M.M., Köster J. The direct role of aerobic heterotrophic bacteria associated with cyanobacteria in the degradation of oil compounds // *Int. Biodeterior. Biodegrad.* 2005. V. 55. P. 29–37.

57. Madhumanti M.I., Gopinath H., Gunapati O., Thingujam I., Onkar N.T. Bioremediation of organic and inorganic pollutants using microalgae // *New and future developments in microbial biotechnology and bioengineering. Microbial Secondary Metabolites Biochemistry and Applications.* Elsevier BV, 2019. P. 223–235. doi: 10.1016/B978-0-444-63504-4.00017-7

58. Muñoz R., Guieysse B., Mattiasson B. Phenanthrene biodegradation by an algal-bacterial consortium in two-phase partitioning bioreactors // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2003. V. 61. P. 261–267.

59. Tang X., He L.Y., Tao X.Q., Dang Z., Guo C.L., Lu G.N. Construction of an artificial microalgal-bacterial consortium that efficiently degrades crude oil // *J. Hazard Mater.* 2010. V. 181. P. 1158–1162.

60. Kirkwood A.E., Nalewajko C., Fulkorpe R.R. The effects of cyanobacterial exudates on bacterial growth and biodegradation of organic contaminants // *Microbial Ecol.* 2006. V. 51. No. 1. P. 4–12.

61. Gornostaeva E.A., Domracheva L.I. Kovina A.L., Trefilova L.V. Prospects of biotechnological use of cyanobacteria *Fischerella muscicola* // *Biotechnology – from science to practice: Conf. with international. participation.* V. 1. Ufa: Basking, 2014. P. 98–101 (in Russian).

62. Chakdar H., Jadhav S., Dhar D., Pabbi S. Potential applications of blue green algae // *Journal of Scientific and Industrial Research.* January 2012. V. 71. P. 13–20.

63. Sing S., Kate B.N., Banerjee U.C. Bioactive compounds from cyanobacteria and microalgae: an overview // *Critical Reviews in Biotechnology.* 2005. V. 25. P. 73–95. doi: 10.1080/07388550500248498

64. Bhattacharyya S., Deep P.R., Nayak B., Panigrahi M., Mohapatra B. Antimicrobial activity of two diazotrophic Cyanobacteria against *Staphylococcus aureus* // *Int. J. Med. Arom. Plants.* 2013. V. 42. No. 2. P. 283–292.

65. Thummajitsakul S., Silprasit K., Sittipraneed S. Antibacterial activity of crude extracts of cyanobacteria *Phormidium* and *Microcoleus* species // *African Journal of Microbiol. Research.* 2012. V. 6 (10). P. 2574–2579. doi: 10.5897/AJMR12.152

66. Kang Hahk-Soo, Santarsiero B.D., Kim Hyunjung, Kronic A., Shen Qi, Swanson S.M., Chai Heebyung, Kinghorn A.D., Orjala J. Merocyclophanes A and B, antiproliferative cyclophanes from the cultured terrestrial cyanobacterium *Nostoc* sp. // *Phytochemistry.* 2012. V. 79. P. 109–115.

67. Jaki B., Orjala J., Sticher O. A novel extracellular diterpenoid with antibacterial activity from the cyanobacterium *Nostoc commune* // *J. Nat. Prod.* 1999. V. 62. P. 502–503.

68. Hirsch C.F., Liesch J.M., Salvatore M.J., Schwartz R.E., Sesin D.F. Antifungal fermentation product and method // Patent US4946835. Submission date: 07.08.1990.
69. Gopalakrishnan V., Pramod N.P., Sundararaman M., Subramanian G., Thiyagarajan S.P. Antimicrobial properties of marine cyanobacteria // Cyanobacterial biotechnology: Proceedings of the international symposium. New Delhi, 1998. P. 456–458.
70. Nermin A.E.S., Manar F. Anticancer activity of *Cyanothece* sp. strain extracts from Egypt: First record // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2015. V. 5 (12). P. 992–995.
71. Mandal S., Rath J. Anticancer drug development from cyanobacteria // Extremophilic cyanobacteria for novel drug development. Switzerland: Springer International Publishers, 2015. P. 63–78. doi: 10.1007/978-3-319-12009-6_4
72. Devi K.M., Mehta S.K. Antimicrobial activity and GC-MS analysis of freshwater cyanobacterium *Fischerella ambigua* // World Journal of Pharmaceutical and Medical Research. 2016. V. 2. No. 5. P. 199–208. doi: 10.20546/ijcmas.2018.701.409
73. Tripathi M.K., Kumar M., Deepali S., Asthana R.K., Nigam S. Proteomic analysis of sensitive and resistant isolates of *Escherichia coli* in understanding target(s) of a cyanobacterial biomolecule Hapalindole-T // J. Aquac Res Development. 2017. V. 8. No. 1. P. 1–5. doi: 10.4172/2155-9546.1000467
74. Singh J., Mishra S.K., Dwivedi N., Agrawal N.K. Antibacterial activity of *Fischerella muscicola* NDUPC001 // IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry. 2017. V. 3. P. 87–90.
75. Soltani N., Zarrini G., Ghasemi Y., Shokravi S., Baftehchi L. Characterization of a soil cyanobacterium *Fischerella* sp. FS18 under NaCl stress // J. of Biological Sciences. 2007. V. 7. No. 6. P. 931–936.
76. Ahmed B.E., Badaw M.H., Mostafa S.S., Higazy A.M. Human anticancers and antidiabetic activities of the cyanobacterium *Fischerella* sp. BS1-EG isolated from River Nile, Egypt // Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. 2018. V. 7. No. 1. P. 3473–3485. doi: 10.20546/ijcmas.2018.701.409
77. Kim H., Lantvit D., Hwang C.H., Kroll D.J., Swanson S.M., Franzblau S.G., Orjala J. Indole alkaloids from two cultured cyanobacteria, *Westiellopsis* sp. and *Fischerella muscicola* // Bioorg. Med. Chem. 2012. V. 20. No. 17. P. 5290–5295. doi: 10.1016/j.bmc.2012.06.030
78. Asthana R.K., Srivastava A., Singh A.P., Singh S.P., Nath G., Srivastava R., Srivastava B.S. Identification of an antimicrobial entity from the cyanobacterium *Fischerella* sp. isolated from bark of *Azadirachta indica* (Neem) tree // J. of Applied Phycology. 2006. V. 18. P. 33–39.
79. Hagemann L., Jüttner F. Fischerellin A, a novel photosystem-II-inhibiting allelochemical of the cyanobacterium *Fischerella muscicola* with antifungal and herbicidal activity // Tetrahedron Letters. 1996. V. 37. No. 36. P. 6539–6542. doi: 10.1016/0040-4039(96)01445-1
80. Mo S., Krunic A., Chlipata G., Orjala J. Antimicrobial ambiguous isonitriles from cyanobacterium *Fischerella ambigua* // J. Nat Prod. 2009. V. 72. No. 5. P. 894–899. doi: 10.1021/np800751j
81. Gayfutdinova A.R., Domracheva L.I., Trefilova L.V. Prospects of using *Fischerella muscicola* and sodium azide for suppression of *Fusarium solani* development // Theoretical and Applied Ecology. 2013. No. 2. P. 124–128 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2013-2-124-128
82. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., Korber D.R., Lappin-Scott H.M. Microbial biofilms // Annu Rev. Microbiol. 1995. No. 49. P. 711–745. doi: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431
83. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clin. Microbiol. 2002. V. 15. P. 167–193. doi: 10.1128/cmr.15.2.167-193.2002
84. Sumina U.L. Behavior of filamentous cyanobacteria in laboratory culture // Mikrobiologiya. 2006. V. 75. No. 4. P. 532–537 (in Russian).
85. Plakunov V.K., Strelkova E.K., Zhurina M.V. Persistence and adaptive mutagenesis in biofilms // Mikrobiologiya. 2010. V. 79. No. 4. P. 532–537 (in Russian).
86. Oleskin A.V., Kirovskaya T.A. Population-communicative direction in microbiology // Mikrobiologiya. 2006. V. 75. No. 4. P. 440–445 (in Russian).
87. Zvyagintsev D.G., Zenova G.M., Lobakova E.S., Nikolaev G.M., Omarova E.O., Ivanova E.A., Savelyev I.B. Morphological and physiological changes of cyanobacteria in experimental cyanobacterial-actinomycete associations // Mikrobiologiya. 2010. V. 79. No. 3. P. 329–336 (in Russian).
88. Soprunova O.B., Dzerzhinsky I.R. Problems and prospects of bioremediation development // Biotechnology: condition and perspective development. Mater. II Mosk. int. cong. Part 2. Moskva, 2003. P. 10 (in Russian).
89. Sánchez O., Diestra E., Esteve I., Mas J. Molecular characterization of an oil-degrading cyanobacterial consortium // Microbial Ecol. 2005. V. 50. No. 4. P. 580–588.
90. Gorlenko M.V., Soprunova O.B., Shadrina O.I., Terekhov A.S. Complex assessment of the efficiency of remediation of oil-contaminated soils by introduced cyanobacterial community // Vest. Mosk. Univ. 2006. Ser. 17. No. 1. P. 38–44 (in Russian).
91. Lan S., Zhang Q., Wu L., Liu Y., Zhang D., Hu C. Cyanobacterial inoculation facilitates the succession of vegetation communities // Environ. Sci. and Technol. 2014. V. 48. No. 1. P. 307–315.
92. Williams W., Büdel B., Reichenberger H., Rose N. Cyanobacteria in the Australian northern savannah detect the difference between intermittent dry season and wet season rain // Biodivers. and Conserv. 2014. V. 23. No. 7. P. 1829–1844.
93. Monastersky R. Supersoil // Sci. News. 1989. V. 136. No. 24. P. 376–377.
94. Falchini L., Sparvoli E., Tomaselli L. Effect of *Nostoc* (Cyanobacteria) inoculation of the structure and stability of clay soils // Biol. Fertit soils. 1996. V. 23 (3). P. 346–352.