

УДК 579.821

В. Ю. Іваніца, І. В. Страшнова

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
вул. Змієнка Всеволода, 2, м. Одеса, 65082, Україна,
e-mail: vitali_ivanitsa@stud.onu.edu.ua

МОРСЬКІ МІКСОБАКТЕРІЇ – УНІКАЛЬНА ГРУПА З ВИСОКИМ БІОСИНТЕТИЧНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ

Необхідність у нових антимікробних препаратах зумовлює пошук нових біологічно активних речовин. Найперспективнішим джерелом і ресурсом для інноваційних біоактивних натуральних продуктів є і залишаються бактерії, серед яких чільне місце посідають міксобактерії. Огляд присвячено особливостям біології міксобактерій, які відомі не лише своїм складним хижацьким способом життя, але й, що ще важливіше, своєю здатністю синтезувати позаклітинні гідролітичні ферменти і різноманітні вторинні метаболіти, структурні особливості та механізм дії багатьох із яких є унікальним. Особливу увагу приділено галофільним/галотолерантним міксобактеріям, виділеним із морського середовища, які, за даними геномно-метаболомно-го аналізу, мають потужний біосинтетичний потенціал і є перспективним джерелом нових сполук з різноманітним біоактивним спектром та унікальним механізмом дії.

Ключові слова: міксобактерії, морські міксобактерії, біоактивні вторинні метаболіти, гідролітичні ферменти.

Резистентність патогенів до антимікробних препаратів досить тривалий час обговорюється в науковій і медичній спільноті [68]. Незважаючи на всі зусилля, спрямовані на подолання цього явища, антибіотикорезистентність не тільки залишається, а й постає критичною глобальною проблемою охорони здоров'я, зумовленою неправильним і часто надмірним використанням антибіотиків у різних секторах, що призводить до появи резистентних мікроорганізмів та створює «тиху пандемію», яка може перевершити по смертності інші причини до 2050 р. [2].

Більш напруженою та складною є ця ситуація в Україні. Внаслідок повномасштабної війни, відбувається стрімке поширення антибіотикорезистентних мікроорганізмів, зумовлене бойовими пораненнями, частими ускладненнями яких є гнійні інфекції [63]. Згідно даних літератури, у близько 50% поранених діагностують інфекційні захворювання, викликані полірезистентними мікроорганізмами, що створює потенційний ризик до збільшення поширення їх в українських лікарнях [1].

Найбільш перспективним джерелом і ресурсом для інноваційних біоактивних натуральних продуктів залишаються бактерії [41], серед яких чільне місце посідають актинобактерії і міксобактерії. І якщо актинобактерії як дже-



рело антибіотиків, досліджуються протягом багатьох років, то антимікробний потенціал міксобактерій, у першу чергу морських, недооцінений, попри те, що вони є потужними продуцентами вторинних метаболітів, літичних ферментів, везикул зовнішньої мембрани та антимікробних пептидів [18, 62].

Загальна характеристика міксобактерій

Міксобактерії – це паличкоподібні грамнегативні протеобактерії, дуже поширені у навколишньому середовищі, перш за все в ґрунті [12, 79]. Міксобактерії характеризуються складною соціальною поведінкою, утворенням багатоклітинних структур – плодових тіл та хижацтвом [18, 35]. Специфічною ознакою їх є здатність до пересування шляхом ковзання.

Механізм ковзного руху найкраще вивчено у бактерій роду *Mухосoccus*. Вважається, що ці бактерії мають на поверхні спіральний трек, утворений білками, який по спіралі огортає клітину та обертається, а клітина обертається навколо своєї вісі в протилежний бік і рухається вперед. Зазвичай, рухаються вони «роями», що містять багато клітин, які утримуються разом за допомогою міжклітинних молекулярних сигналів [9].

Міксобактерії демонструють складний соціальний багатоклітинний життєвий цикл розвитку, що включає два типи рухливості – S-тип (соціальний) та A-тип (відповідає за рух окремих клітин, дозволяючи їм розсіюватися з основного рою) [56]. Коли поживних речовин мало, клітини агрегують шляхом хемотаксису, утворюють багатоклітинні плодові тіла, що часто в спорангіолах містять диференційовані типи клітин – міксоспори, які більш стійкі до умов навколишнього середовища. Через стійкість до висихання, міксоспори здатні виживати в несприятливих умовах навколишнього середовища протягом багатьох років [18, 41, 82, 88]. З настанням сприятливих умов вони проростають у повноцінні клітини [5]. Плодові тіла можуть складатися з 10^5 – 10^6 клітин. Вони демонструють широкий спектр відмінностей між родами та видами щодо їхньої висоти, форми та кольору, який здебільшого варіює від жовтого, помаранчевого або червоного до коричневого або навіть чорного [41, 88].

Міксобактерії поділяються на дві основні функціональні групи залежно від їхніх харчових звичок: целюлолітичні (наприклад, *Sorangium cellulosum*), які розкладають целюлозу, та бактеріолітичні (наприклад, *Mухосoccus xanthus*), що полюють на інші мікроби для отримання поживних речовин. Особливості живлення міксобактерій фактично є основою для сучасних методів їх культивування [79].

Хижі міксобактерії використовують складні механізми охоти «вовчої зграї» для знищення своєї здобичі, виділяючи арсенал антимікробних речовин, які вбивають клітини здобичі, лізують їх та споживають вивільнені макромолекули [72, 81]. При цьому міксобактерії здатні вбивати та споживати широкий спектр мікроорганізмів, включаючи як грампозитивні та грамнегативні бактерії, так і дріжджоподібні гриби [18, 48].

Поділ на функціональні групи певним чином корелює з формальною таксономією. Міксобактерії віднесені до типу *Pseudomonadota* (синонім: *Mухосoccota*), класу *Deltaproteobacteria* (синонім: *Mухосoccia*). Станом на травень 2025 р. вони розділені на 2 порядки, 8 родин, 31 рід та 110 видів [89].



Переважає більшість міксобактерій аероби, однак є анаеробні (*Anaeromyxobacter* sp.) та факультативно-аеробні міксобактерії (*Anaeromyxobacter dehalogenans*) [64, 86]. Так, *A. dehalogenans*, виявлений в осаді озера Мічіган, росте з 2-хлорфенолом як акцептором електронів та ацетатом як донором електронів [64]. Кілька штамів *Anaeromyxobacter* sp. також виділили з ґрунту осушеного рисового поля [75] та із забрудненого миш'яком ґрунту [39].

Більшість міксобактерій виявлено в ґрунтах з рН 5,0–8,0. Їх також виділили з кислих (рН 2,5) та лужних (рН 8,0–9,2) ґрунтів, хоча різноманіття було меншим, ніж в слабокислих та нейтральних ґрунтах [11], в яких переважали представники родів *Muxococcus* та *Corallococcus* [55]. У слабокислих ґрунтах переважав *Corallococcus coralloides*, а в ґрунтах з рН 3,0–3,5 – *Muxococcus fulvus* [5].

Окрім ґрунту, міксобактерії були виділені з деревини та кори дерев і лишайників, що гниють, глибин печер, боліт, комах, гною трав'янистих тварин та з водного середовища [61]. В лужних болотах виявлені представники родів *Muxococcus*, *Archangium*, *Sorangium* та *Melittangium* [5].

Виявлені в прісних водоймах міксобактерії мають деякі ознаки, характерні для ґрунтових мешканців, що дозволяє припустити, що ці міксобактерії були змиті з ґрунту. Дослідження, пов'язані з прісноводними середовищами існування міксобактерій, показують, що в озерному мулі міксобактерії були переважною бактеріальною групою [43].

Із морського середовища виділені галофільні міксобактерії *Enhygromyxa*, *Haliangium*, *Plesiocystis* [3]. Ця група міксобактерій філогенетично віддалені від ґрунтових міксобактерій, мають антеїзорозгалужені жирні кислоти, які допомагають їм виживати за концентрацій солі 2–3% NaCl [17]. Т. Brinkhoff et al. (2012) детектували кластер морських міксобактерій (Marine Muxobacteria Cluster, MMC) в осадах Північного моря і виявили, що він поширений в морських осадах різних кліматичних регіонів [6].

Крім цього, також відомі галотолерантні ізоляти міксобактерій. Так, наприклад, *Pseudoenhygromyxa* вперше виділено із естуарного болота в Японії [33, 44]. Галотолерантні міксобактерії (*Sorangium*, *Cystobacter*, *Muxococcus*, *Polyangium*, *Corallococcus*, *Nannocystis*) ізолювали з засолених ґрунтів [5, 42].

Попри те, що більшість міксобактерій є мезофілами з температурним оптимумом росту 30 °С, деякі бактерії цієї групи можуть рости і при температурі до 44 °С. Температура, вища 40 °С, зазвичай, несприятлива для росту міксобактерій; міксоспори можуть переносити 55–60 °С, а вегетативні клітини більшості міксобактерій не можуть вижити при температурі вищій за 45 °С. Ця характеристика може служити методом очищення міксобактерій під час виділення [61].

Є повідомлення про виділення помірно термофільних міксобактерій з ґрунтів напівпосушливих регіонів, вони характеризувалися високою швидкістю росту при температурі 42–44 °С [23]. Деякі термофільні міксобактерії з оптимальною температурою росту від 45 до 49 °С виявлені в прісноводних гарячих джерелах та прибережних солоних джерелах Японії [32].



Деякі види *Polyangium* та *Nannocystis*, виділені з морських осадів, мали температурний оптимумом росту близько 4 °C [59].

Вторинні метаболіти і літичні ферменти міксобактерій

Міксобактерії відомі не лише своїм складним способом життя, але й, що ще важливіше, своєю здатністю синтезувати різноманітні вторинні метаболіти, структурні особливості та механізм дії багатьох із них є унікальними [61, 79, 82]. Загалом вважається, що вторинні метаболіти мікробів переважно синтезуються протягом пізньої логарифмічної та стаціонарної фаз росту, так званої ідіофази, коли метаболізм не в повній мірі забезпечує ріст. Однак з міксобактеріями це не завжди так. Багато метаболітів синтезуються на початку росту культури або невдовзі після нього [82].

Будучи хижацькими бактеріями і проявляючи антимикробну активність, міксобактерії мають великі геноми, що дозволяє кодувати сотні вторинних метаболітів, гідролітичних ферментів, антимикробних пептидів тощо [18, 72].

Геноми міксобактерій мають розміри від 9 до 16 млн п. н. [24, 79], за винятком *Anaeromyxobacter* spp. (5 млн п. н.) [77] та *Vulgatibacter incomptus* (4,4 млн п. н.) [86]. Повідомляється, що до 10% загальних генів міксобактерій задіяні у біосинтезі вторинних метаболітів, що робить їх важливими кандидатами для пошуку і скринінгу антибіотичних речовин. Однак для цих бактерій залишається значна невідповідність між охарактеризованим вторинним метаболомом та біосинтетичним потенціалом, як передбачається геномним аналізом, тобто, вторинних метаболітів виявляється менше ніж генів, що потенційно відповідають за їх синтез [79]. Це може бути пов'язано як із неможливістю виявити деякі метаболіти наявними методами екстракції та детекції, так і присутністю в геномі так званих «мовчазних» генів [41].

Зараз створюються і доповнюються наявні геномні і метаболомні бази даних міксобактерій, наприклад, МухоPortal і МухоDB, завдяки наявній в них інформації, яка постійно поповнюється, може бути легше знайти можливості для посилення біосинтезу відомих метаболітів, а також активації невикористаних «мовчазних» генів для нових речовин [41].

МухоPortal – це база даних, яка об'єднує орієнтовані на застосування геномні ознаки, які можна використовувати в таксономії, еволюції, хижацтві та антимикробних дослідженнях [72]. Це комплексна база даних, що наразі містить 262 геноми штамів міксобактерій, в якій наведено анотації геномів з розташуванням генів, функціями, амінокислотними та нуклеотидними послідовностями, що дозволяє аналізувати еволюційні та таксономічні зв'язки між штамми та генами. Біосинтетичні генні кластери (БГК, Biosynthetic gene clusters – BGCs) ідентифікуються за допомогою antiSMASH, а послідовності антимикробних пептидів, згенеровані dbAMP, включені як ресурс для нових антимикробних відкриттів. Набори даних генів CRISPR/Cas, послідовностей регуляторних білків та генів, пов'язаних з фагами, дають корисну інформацію про біологічні властивості кожного штаму.

База даних МухоDB містить інформацію щодо кількості та класифікації всіх відомих природних продуктів міксобактерій, яка з кожним роком поповнюється [78]. Наразі у міксобактерій було виявлено 816 сполук, класифікованих приблизно за 170 хімічними структурами [79].



Протягом останніх 20 років спостерігається бум у відкритті міксобактеріальних вторинних метаболітів. Окрім вторинних метаболітів, що утворюються на рибосомах міксобактерій [5], виявлено значну частину метаболітів (близько 79%), що біосинтетично походять з так званих модульних полікетидсинтаз (PKS) I типу [7], нерибосомних пептидних синтаз (NRPS) [58] та їх комбінацій (гібридні PKS/NRPS) [51]. Синтез відбувається шляхом поетапного нарощування мономерних блоків: ацил-КоА-тіоестеру (у випадку метаболітів PKS) та амінокислот (як протейногенних, так і непротейногенних у випадку NRPS), з подальшою модифікацією під час утворення проміжних продуктів реакції, або в кінці після вивільнення з мультиферментного комплексу [5, 80].

Виявлені і визначені вторинні метаболіти міксобактерій (полікетиди: макроліди, лінійні полікетиди з гетероциклами, поліциклічні полікетиди; пептиди: ліпопептиди, депсипептиди, сідерофори, рибосомно синтезовані та посттрансляційно модифіковані пептиди; терпеніди, стероли та ін.) демонструють значну структурну різноманітність та біологічну активність [5, 50, 61, 79].

Здатність продукувати багато унікальних біологічно активних сполук досі недостатньо вивчена, але передбачається, що міксобактерії використовують ці сполуки як модулятори клітинно-клітинної взаємодії та хижацьку зброю для виживання в конкурентному середовищі та захисту своїх екологічних ніш [61]. Наприклад, модельна міксобактерія *Mucococcus xanthus* синтезує ДКксантен (гібрид PKS/NRPS) для модуляції процесу споруляції [49]. Амбрутицин (PKS), що виробляється *Sorangium cellulosum*, впливає на формування плодового тіла [47]. Антибіотик ТА (міксовіресцин) (гібрид PKS/NRPS) відіграє важливу роль у хижацтві *Mucococcus xanthus* [84, 85].

Оскільки найбільші популяції міксобактерій переважно населяють наземні екосистеми, то і значну частину вторинних метаболітів виділено саме від представників наземних видів цих бактерій [5]. Продукувати біоактивні вторинні метаболіти спроможні міксобактерії значної кількості видів, але основна їх частка спостерігається серед представників родів *Mucococcus*, *Sorangium* та *Chondromyces* [5, 41]. Здатність міксобактерій синтезувати певну сполуку є характеристикою штаму, а не виду [11].

З міксобактерій, представників роду *Mucococcus*, виділено алтіоміцин, ДКксантен, міксопрінкомід, сафраміцин, піролнітрін, міксотіазол, міксопіролін та ін. і досліджено біологічну активність та механізм їх дії. Із бактерій роду *Sorangium* – амбрутицин, чівосазол, епотилон, ікумазол, леупірін, мальтеполід, тугацин, соразолон, ріпостатин та ін., а з *Chondromyces* – хлоротоніл, хондрамід, хондрохлорен, крокацин, педеїн та ін. [61].

Вторинні метаболіти міксобактерій проявляють антибактеріальну, протигрибкову, цитотоксичну, протиракову, противірусну, протипаразитарну, імуносупресивну та антиоксидантну активності [50, 61].

Механізм дії досліджених міксобактеріальних сполук дуже різноманітний. Так, мішенями антимікробних сполук (наприклад, тугацин, крокацин та ін.), виділених з міксобактерій, можуть бути: електрон-транспортний ланцюг, ацетил-КоА-карбоксілаза, реакція пептидилтрансферази, бактеріальна



РНК-полімераза, топоізомераза типу Іа, сигнальна пептидаза типу ІІ, мембрана або ДНК [61].

Противірибкові сполуки з міксобактерій – педейн А та В, мураєнамід, аурафурони А та В, крименіни та ін. зазвичай спрямовані на клітинне дихання, метаболізм ліпідів, транскрипцію, трансляцію, полімеризацію мікротрубочок або осморегуляцію [61].

Кілька вторинних метаболітів, що продукують міксобактерії, визнані як перспективні протиракові сполуки. Епотилон отриманий з *Sorangium cellulosum* So ce56, тубулізини продукують *Archangium gephyra* Ar 315, *Archangium disciforme* An d48 та *Cystobacter* sp. SBCb004. Мішенями проти-пухлинних сполук, виділених з міксобактерій, є мікротрубочки, процеси дихання, трансляція, вакуолярні АТФази або білки клітинного циклу.

Хлоротоніл А, що синтезується *S. cellulosum*, пригнічує всі стадії розвитку малярійного паразита в крові. Пептиди, що синтезуються *Cystobacter fuscus*, пригнічують *Leishmania donovani* та *Trypanosoma brucei rhodesiense* [61].

Отже, різноманітні активності досліджених міксобактеріальних вторинних метаболітів підкреслюють їх потенціал як продуцентів нових біологічно активних сполук, що можуть знайти своє застосування у терапевтичній практиці.

Окрім біоактивних вторинних метаболітів, для боротьби з іншими мікробами та для розщеплення біомакромолекул міксобактерії продукують літичні ферменти. Після синтезу ці ферменти транспортуються у позаклітинний простір за допомогою ферментно-завантажених везикул зовнішньої мембрани або секреторних систем [45].

Залежно від продукції тих чи інших ферментів міксобактерії поділяють на бактеріолітичні (полюють і лізують живі клітини інших мікроорганізмів для отримання поживних речовин) і целюлозолітичні (розкладають целюлозу) [45].

Целюлозолітичні ферменти переважно виробляють бактерії *Sorangium cellulosum*. Ці ферменти зустрічаються в двох формах: одна – позаклітинні вільні ферменти, інша – клітинно-зв'язані комплексні ферменти [67, 82]. У *Sandaracinus amylolyticus* целюлозолітичні ферменти були ідентифіковані як β -глюкозидази та ендоглюканази разом з α - та γ -амілазою [67].

Бактеріолітичні ферменти беруть участь у лізисі мікробів-жертв. Лізат, що утворюється при цьому, використовується бактеріолітичними міксобактеріями як поживна речовина, що й пояснює їх назву «мікрохижаки» [5]. Ці ферменти також беруть участь в автолізі або запрограмованій клітинній смерті, яка відбувається одночасно з розвитком мікроспор [67, 82].

Ліпіди відіграють ключову роль у життєвому циклі *Мухосoccus* під час хижацтва та розвитку. Так, ліпіди, що містять жирні кислоти $C_{16:1\omega5c}$ (є одними з найпоширеніших ліпідів у *Мухосoccus xanthus*), ліпіди, що містять жирні кислоти $C_{18:1\omega9c}$ (відсутні у *Мухосoccus xanthus*), є хемоатрактантами для виявлення мікроорганізмів-жертв. За допомогою ліполітичних ферментів міксобактерії пошкоджують мембранний бар'єр, вивільняючи жирні кислоти та цитоплазматичний вміст здобичі. Виявлено, що *Мухосoccus xanthus* має вели-



ку кількість передбачуваних генів ліпаз у трьох основних родин: пататинліпази, α/β гідролази та GDSL-ліпази [5, 82].

Міксобактерії продукують позаклітинні кислоти, лужні та нейтральні протеази [82]. Протеолітичні ферменти продукують як целюлолітичні міксобактерії (наприклад, представники роду *Sorangium*), так і хижаки (наприклад, міксобактерії, що належать до роду *Mycococcus*). Припускають три можливі функції позаклітинних протеаз міксобактерій: 1) постачання амінокислот міксобактеріям шляхом гідролізу білків, отриманих із навколишнього середовища; 2) пошкодження клітинної стінки жертви та вивільнення її внутрішньоклітинного вмісту; 3) лізис жертви [82].

Однак виявлені літичні ферменти, ймовірно, лише частина того, що продукують міксобактерії. Численні та різноманітні таксони цих бактерій, особливо некультивовані та неохарактеризовані види, мають значний потенціал для відкриття нових ферментів [45].

Особливості морських міксобактерій

Попри те що першу міксобактерію відкрив ще у 1809 р. німецький ботанік Н. Link і назвав її *Polyangium vitellinum*, масштабні дослідження цих бактерій були розпочаті на початку 20-го століття [61]. Міксобактерії спочатку помилково віднесли до грибів через характерний грибоподібний життєвий цикл. У 1892 р. R. Thaxter ідентифікував ці організми як бактерії [41, 61]. Особливо інтерес до цієї групи бактерій зріс після відкриття Н. Reichenbach et al. (1989) різноманітних та потужних біоактивних вторинних метаболітів і літичних ферментів [61].

Пошук морських міксобактерій розпочався лише у 1950-х роках. Публікації про перші дійсно облігатні галофільні та галотолерантні морські міксобактерії з'явилися лише у 1998 р. Виявлено, що міксобактерії мешкають у морському естуарному середовищі і часто зустрічаються у відкладеннях, осади, на морській траві, водоростях, мідіях, губках тощо [21]. Лише деякі міксобактерії, що ізолювані з морського середовища, вважаються галофільними [10].

Спочатку всі ізоляти з морського середовища вважалися галотолерантними наземними міксобактеріями, мікроспори чи клітини яких були змиті в море [44]. Пізніше з'явилися публікації Т. Iizuka (1998) та Р. Fudou (2002) про перші дійсно галофільні міксобактерії, а саме *Enhygromyxa*, *Haliangium* та *Plesiocystis*, яким для росту суворо потрібні умови солоності, подібні до морських [17, 28, 29, 30, 60]. Відомо, що для боротьби з осмотичним стресом галофільні міксобактерії використовують органічні осмоліти [10]. Наприклад, *Enhygromyxa salina* SWB007 синтезує осмоліти бетаїн, ектоїн та особливо гідроксиектоїн за високих концентрацій солей в середовищі існування. На противагу цьому, *Plesiocystis pacifica* SIR-1 не синтезує спеціалізовані розчинні сполуки. Цей штам радше накопичує немодифіковані амінокислоти (глутамат, пролін та гліцин) як осмозахисні агенти [52].

Звичайно, для осморегуляції можуть бути задіяні також інші механізми, але на сьогоднішній день для міксобактерій вони невідомі [10]. Чи була адаптація до морського середовища першопричиною появи галотолерантних, а згодом галофільних міксобактерій, чи всі морські клади мають одного спіль-



ного предка, поки що не з'ясовано через відносно невелику кількість видів, відомих на сьогодні [10].

Географічно галофільні та галотолерантні міксобактерії широко розповсюджені, їх виділяють, наприклад, з морських середовищ різних географічних зон та частин світу [10].

Типовою галотолерантною міксобактерією, спочатку отриманою з прибережних зразків, є штам *Myxococcus fulvus* HW-1. Повідомлялося, що *Myxococcus fulvus* HW-1 переносить солоність до 3% і внесений до Всесвітнього реєстру морських видів (WoRMS) [<http://www.marinespecies.org>] [90], штам демонструє варіабельну морфологію та соціальну поведінку, типові для міксобактерій, такі як формування плодових тіл на агаровому середовищі з низькою концентрацією морської води або солей [76, 87]. Повідомляється, що галотолерантні міксобактерії, так само як і галофільні, також використовують органічні осмоліти для боротьби з осмотичним стресом [37].

У 2013 р. Т. Iizuka et al. із зразків мулу естуарного болота прибережної зони Японії виділили галотолерантну міксобактерію SYR-2^T, що згодом отримала назву *Pseudenhygromyxa salsuginis* [33]. Цей мікроорганізм здатний рости за відсутності солі, проте оптимальний ріст, як було показано, відбувається в діапазоні концентрацій 0,2–1,0% NaCl, утворює злегка заглиблені радіальні рої, формування плодових тіл спостерігається при концентрації NaCl до 2,5%. Особливістю цієї міксобактерії є подібність до галофільних міксобактерій. Після аналізу послідовностей 16S рДНК виявлено, що *Pseudenhygromyxa salsuginis* SYR-2^T продемонстрував, відповідно, 96,5% та 96,0% ідентичність з *Enhygromyxa salina* SHK-1^T та *Plesiocystis pacifica* SIR-1^T [33].

Кількісну присутність міксобактерій у морському середовищі важко оцінити. Виходячи з успіхів виділення, можна припустити, що частота є набагато нижчою (наприклад, лише 6 ізолятів з 90 прибережних зразків [17, 29]), ніж у наземних середовищах існування, але це може просто свідчити про не зовсім оптимальні умови виділення та культивування, що використовуються сьогодні. Дійсно, протоколи ізоляції морських міксобактерій, що наразі застосовуються, лише незначно змінені (наприклад, додавання морської солі), порівняно з протоколами для наземних штамів, наприклад, використання як приманки модельного штаму *Escherichia coli*. Крім того, безумовно, важко розпізнати морські колонії міксобактерій після ізоляції, оскільки їхні морфологічні особливості недостатньо відомі та можуть відрізнятися від характеристик наземних ізолятів. Відповідно, через мале представництво ізольованих і вивчених штамів пул вторинних метаболітів, виділених з морських міксобактерій, на сьогоднішній день незначний, порівняно з їхніми наземними аналогами [10].

Протягом останніх двох десятиліть галофільні та галотолерантні міксобактерії стали важливим джерелом структурно різноманітних вторинних метаболітів, що зумовило інтерес і дослідження цих мікроорганізмів [21, 22]. З наявних генетичних та хімічних даних потенціал галотолерантних та галофільних міксобактерій як продуцентів хімічно різноманітних вторинних метаболітів не підлягає сумніву.



Міксобактерії морського походження вже продемонстрували значний потенціал щодо синтезу природних продуктів [21, 22]. Багато з цих метаболітів мають унікальні структурні особливості і потужну біологічну активність [10]. Прикладами описаних вторинних метаболітів морських міксобактерій є енгіроліди [14], енгіромова кислота [74], галіамід [71], галіангіцин [15, 16], міураєнамід [31, 57], салімабромід [13], саліміксини [14] та тритерпеноїдні стероли [53].

Встановлено, що енгіролід А пригнічує ріст грампозитивних бактерій у мікрограмовій концентрації [14], галіангіцин виявляє протигрибкову активність зі значеннями мінімальної пригнічувальної концентрації, значно меншими, порівняно з амфотерицином та ністатином [15], енгіромова кислота та галіамід показали активність проти проліферації пухлинних клітин меланоми В16 [74] та HeLa-S3 [71], відповідно.

Синтез нових сполук морськими міксобактеріями не обмежується наведеними прикладами, про їх біосинтетичний потенціал свідчить наявність різноманітних БГК, закодованих у кількох доступних послідовностях геному [38, 54]. Секвеновані на сьогодні штами морських міксобактерій задіюють до 10% свого геному у вторинному метаболізмі [10].

А. Moghaddam et al. (2018) проаналізувавши геноми 5 штамів морських міксобактерій, повідомили, що полікетиди та терпени становили більшість передбачуваних спеціалізованих метаболітних БГК [53]. Найбільша група спеціалізованих метаболітних БГК пов'язана з полікетидами, що складають 11,4% усіх БГК. Бактерії штамів *Enhygromyxa salina* та *Plesiocystis pacifica* DSM 14875 містять 9–11 полікетидних БГК, тоді як *Haliangium ochraceum* DSM 14365 – лише два. Також бактерії штамів *Enhygromyxa salina* мають велику кількість терпенових БГК (від шести до дев'яти), *Plesiocystis pacifica* DSM 14875 – п'ять, а *Haliangium ochraceum* DSM 14365 – лише три. Кластери, що кодують нерибосомні пептиди, гібриди РК/NRP та рибосомно синтезовані та посттрансляційно модифіковані пептиди, були переважно штамоспецифічними [53].

Отже, для використання міксобактерій морського походження як джерела біоактивних метаболітів необхідним є їх пошук і поглиблені дослідження морфології та фізіології [10], а також розробка і вдосконалення підходів до виділення та культивування [65], оскільки метагеномний аналіз показує, що морські міксобактерії, ідентифіковані на сьогоднішній день, це лише невелика частина тих, що потенційно існують. Це свідчить про те, що величезна різноманітність видів залишається невивченою [21].

На сьогоднішній день таксономічно достовірно описані п'ять видів (*Enhygromyxa salina*, *Haliangium tepidum*, *Haliangium ochraceum*, *Plesiocystis pacifica*, *Pseudenhygromyxa salsuginis*), що належать до чотирьох нових родів морських та естуарних міксобактерій [17, 21, 29, 30, 33].

Рід *Haliangium*

У 1998 р. Т. Iizuka et al. повідомили про виділення зі зразка сухих морських водоростей *Laminariales*, зібраних на піщаному пляжі (Абуратсубо-ван) півострова Міура в Японії, двох бактерій, що здатні до роїння [3, 28]. Обидва ізоляти формували клітинні агрегати, які, принаймні в одного ізолята, розви-



валися до структур, подібних до плодових тіл, що містять мікоспори. Оптимальні концентрації NaCl для їх росту становили від 2 до 3%, що можна порівняти з концентрацією у морській воді. Ця характеристика росту переконливо свідчила про те, що ці два ізоляти є специфічними морськими бактеріями. Дослідження послідовності 16S рДНК показали, що ці два ізоляти споріднені з родом *Nannocystis*. На основі філогенетичних відстаней між гілками автори зробили висновок, що їх слід віднести до двох нових родів міксобактерій [28].

У 2002 р. R. Fudou et al. детально описали таксономічні властивості двох морських ізолятів (SMP-2^T, SMP-10^T), які мають подібні характеристики, але SMP-10^T росте за вищої температури. На основі фенотипових та філогенетичних характеристик цих двох штамів автори запропонували новий рід *Haliangium* з двома новими видами: *Haliangium ochraceum* та *Haliangium tepidum*, до яких віднесли штами SMP-2^T та SMP-10^T, відповідно [17].

Веgetативні клітини цих двох штамів представлені грамнегативними паличками з тупими кінцями, розміром 0,5–0,6 на 3,0–8,0 мкм. Рухомі, ковзають по твердих поверхнях, таких як агар. Утворюють колонії жовтого кольору, що поширюються по поверхні агару, зазвичай злегка заглиблюючись в нього. Плодові тіла жовтого або коричневого кольору та складаються з однієї або кількох сидячих спорангіолей (15–150 мкм), зібраних у щільні пакування. Облігатні аероби та помірні галофіли (для оптимального росту потребують 1–3% NaCl, максимальна концентрація NaCl, при якій ростуть, – 6%).

Вони є хижаками дріжджів (*Saccharomyces cerevisiae*) та бактерій (*Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*). Були виявлені оксидаза (слабка реакція), лужна фосфатаза, естераза C₈, ліпаза C₁₄ (слабка реакція), кисла фосфатаза (слабка реакція), лейцинариламідаса, валінариламідаса, трипсиноподібні і хімотрипсиноподібні ферменти (слабка реакція), нафтол-AS-BI-фосфогідролаза та β-глюкозидаза. Бактерії цих штамів гідролізують крохмаль, ДНК, казеїн та желатин; не гідролізують целюлозу; основним респіраторним хіноном є менахінон МХ-8, а переважальними жирними кислотами є насичені з ізорозгалуженим ланцюгом (ізо-C_{16:0}) та насичені з прямим ланцюгом (n-C_{16:0}); наявні антеізорозгалужені кислоти. Вміст Г+Ц у ДНК становить від 67,0 до 69,5 мол.%. Типовим видом є *Haliangium ochraceum* [17].

Haliangium ochraceum

Веgetативні клітини *Haliangium ochraceum* – циліндричні палички з тупими кінцями, які негативно забарвлюються за Грамом; розміром 0,5–0,6 на 4,0–4,5 мкм з позаклітинним матриксом. Утворюють колонії, що поширюються за допомогою ковзання на твердих субстратах, таких як агар, утворюючи злегка заглиблені радіальні смуги у вигляді плівкоподібних шарів, що нагадують «рої» [17]. У культурах, що старіють, клітини більше не рухаються для пошуку нових субстратів і збираються у певних точках роїв, утворюючи плодові тіла [34, 36]. Повідомлялося про утворення плодових тіл *Haliangium ochraceum*, що культивувалися як на агаризованих, так і бульйонних середовищах [17, 87].

Плодові тіла являють собою світло-жовті, жовтувато-коричневі, неправильної форми, сидячі випуклості діаметром 50–200 мкм, що містять одну або кілька овальних спорангіолей розміром 20–60 мкм [17, 28]. Сферичні або яй-



цеподібні мікроспори всередині спорангіол – крихітні, розмірами 0,5–0,7 мкм [17, 34]. Мікроспори витримують термічну обробку при температурі 55–60 °С протягом 5 хв. Вони можуть зберігатися у висушеному стані щонайменше 3 місяці [87].

Оптимальна концентрація NaCl для їх росту в лабораторних умовах – 2%, проте ростуть у ширшому діапазоні – 0,5–4% NaCl [17, 28, 87]. Плодові тіла утворюються при концентраціях солі 1,5–3,5% [87]. В лабораторних умовах *Haliangium ochraceum* культивують на модифікованих середовищах VY/2 і CY, до складу яких входить морська сіль. Для індукції роїння мінімальна концентрація інокуляту має бути 10^5 клітин [87]. Температурний діапазон для росту становить 20–40 °С з оптимумом 30–34 °С [17].

Haliangium ochraceum – аероб зі слабкими оксидазною та каталазною реакціями. Не росте на мінеральних середовищах з вуглеводами або органічними кислотами. Добре розкладає полімерні молекули, такі як крохмаль, ДНК, казеїн, хітин або желатин; целюлозу не розщеплює. Бактерії виду *Haliangium ochraceum* здатні лізувати як грамнегативні та грампозитивні бактерії, зокрема *Escherichia coli* та *Micrococcus luteus*, так і дріжджі *Sacharomyces cerevisiae*. Відповідно, продукують ліпазу (C_{14}), трипсиноподібні і хіотрипсиноподібні ферменти, валін та лейцин ариламідази, хітиназу; α -глюкозидаза відсутня [17]. Наразі достеменно не встановлено чи активно *Haliangium ochraceum* полює на бактерії-жертви, як це встановлено для *Mухосoccus xanthus* [4].

Haliangium ochraceum демонструє вищу схожість послідовності 16S рДНК з ґрунтовими мікобактеріями, ніж з іншими галофільними морськими мікобактеріями [16, 40]. Менахінон МХ-8 є переважальним хіноном у *Haliangium ochraceum*, як і в усіх досліджених ґрунтових мікобактеріальних таксонах [17, 34]. Від ґрунтових мікобактерій *Haliangium ochraceum* відрізняє облигатна галофільність, наявність пальмітинової кислоти, як основної жирної кислоти, та антеїзорозгалужених жирних кислот [17].

Типовий штам *Haliangium ochraceum* – SMP-2^T (у німецькій колекції мікроорганізмів – *Haliangium ochraceum* DSM14365^T), повна послідовність геному якого була опублікована у 2010 р. (NC_013440.1) [34]. Геном розміром 9,45 млн п. н. складається з однієї головної кільцевої хромосоми з вмістом Г+Ц 67,0%; з 6951 передбачуваних генів 6898 є генами, що кодують білки, а 53 – рНК. Також ідентифіковано 53 псевдогени. Більшість генів, що кодують білки (62,1%), володіють передбачуваними функціями, решта були анотовані як гіпотетичні білки; 10,1% геному задіяно у біосинтезі вторинних метаболітів. У геномі виявлено багато невідомих генів [34]. Важливим відкриттям стало виявлення у геномі *Haliangium ochraceum* послідовності, що кодує білок родини актинів – бактеріальний актинопов'язаний білок (БАПБ; bacterial actin-binding protein (BARP)) [83]. Це є першим повідомленням про гомолог актину в бактеріальному геномі.

R. Fudou et al. (2002) повідомили про перше відкриття біоактивного вторинного метаболіту морських мікобактерій – галіангіцину, полікетиду (поліену) з протигрибковою і цитотоксичною активністю, виділеного з *Haliangium luteum* [15, 16, 61]. Пізніше R. Fudou et al. (2002) перекласифікували її в *Haliangium ochraceum* [17].



Галіангіцин містить кон'югований тетраєновий фрагмент разом з $\alpha\beta$ -метоксиакрилатом [16, 22]. Дослідження біологічної активності показали, що цей полієн специфічно пригнічує транспорт електронів у комплексі III дихального ланцюга нитчастих грибів [15]. Мінімальна пригнічувальна концентрація для *Aspergillus niger* AJ117374 становила 12,5 мкг/мл, для *Fusarium* sp. AJ177167 – 6,3 мкг/мл [10]. Виявлено, що синтез галіангіцину залежить від присутності в середовищі росту NaCl [15]. Оптимальний діапазон для продукції становить 2–3% NaCl у середовищі, що відповідає діапазону оптимального росту. Біосинтетичний генний кластер галіангіцину був гетерологічно експресований у *Mucococcus xanthus*, що призвело до десятикратного підвищення синтезованого галіангіцину у порівнянні з природним продуцентом [10].

Пізніше повідомлялося, що *Haliangium ochraceum* продукує різноманітні ізомери галіангіцину [3]. Отримані неприродні аналоги галіангіцину дали уявлення про взаємозв'язок структури та активності цього метаболіту [70].

Також було показано, що *Haliangium ochraceum* SMP-2^T синтезує галіамід, гібридний полікетид-нерибосомний пептид галіамід через шлях полікетидсинтази типу I та гібридний шлях полікетид-нерибосомного біосинтезу, відповідно [40, 70, 71, 73]. Галіамід проявляє антибактеріальну, протигрибкову і цитотоксичну активності [61], зокрема демонструє цитотоксичність проти лінії пухлинних клітин HeLa-S3 [71].

Проведений antiSASH аналіз геному *Haliangium ochraceum* SMP-2^T виявив наявність 25 кластерів генів вторинних метаболітів, серед яких 3 – NRPS, 2 – PKS, 3 – NRPS/PKS та 4 – рибосомні пептиди, що свідчить про його високий потенціал для синтезу нових метаболітів. Окрім гомологій з біосинтетичними генами геосміну (100%), аурафуруну (71%) та панейбактину (50%), виявлено унікальні кластери генів [10].

Метаболомний аналіз *in silico* за допомогою RAST показав, що штам *Haliangium ochraceum* SMP-2^T потенційно може синтезувати терпени, лантипептиди та ласопептиди [53].

Haliangium tepidum

Цей вид роду *Haliangium* був описаний R. Fudou et al. (2002) разом з *Haliangium ochraceum* [17]. *Haliangium tepidum* має всі властивості, характерні для роду *Haliangium*, однак міксобактерії цього виду є менш дослідженими, ніж *Haliangium ochraceum* [3].

Виявлено, що *Haliangium tepidum* має морфологію клітин та структуру плодових тіл, подібну до *Haliangium ochraceum*. Клітини являють собою грамнегативні палички з тупими кінцями, розміром 0,5–0,6 на 3,5–7,0 мкм, здатні до ковзання; колонії – жовтого кольору; на поверхні живильних середовищ поступово поширюються у вигляді плівкоподібного шару трохи заглиблюючись в поверхню агару [17].

Плодові тіла зазвичай формуються на поверхні агару. Вони різноманітні за формою та розмірами, подібні до плодових тіл, що утворює *Haliangium ochraceum* SMP-2^T, за винятком того, що вони зазвичай містять більше спорангіол (від 15 до 60 на одне плодове тіло) та є поліедричними, а не округлими, і менші за розміром (15–70 мкм).



Виявлено, що *Haliangium tepidum*, як і *Haliangium ochraceum*, є облигатним галофілом, він росте та утворює плодові тіла при солоності від 0,5 до 6,0% NaCl, оптимум 1–3% NaCl [17].

Діапазон температур для росту дещо відрізняється для штамів *Haliangium ochraceum* SMP-2^T і *Haliangium tepidum* SMP-10^T. У той час як *Haliangium ochraceum* SMP-2^T росте при 20–40 °С (оптимум 30–34 °С), *Haliangium tepidum* SMP-10^T росте в ширшому температурному діапазоні: від 27 до 45 °С з оптимумом 37–40 °С.

Haliangium tepidum – аероб, проявляє слабку позитивну реакцію щодо продукції оксидази, каталазонегативний, демонструє активність лужної фосфатази, естерази C₈, ліпази C₁₄ (слабка реакція), кислої фосфатази (слабка реакція), лейцинариламідази, валінариламідази, трипсиноподібного і хімотрипсиноподібного ферментів (слабка реакція), нафтол-AS-BI-фосфогідролази та α- і β-глюкозидаз з використанням відповідних субстратів. Гідролізує крохмаль, ДНК, казеїн та желатин. Як і *Haliangium ochraceum*, *Haliangium tepidum* здатний лізувати бактеріальні і дріжджові клітини.

Основним респіраторним хіноном є менахінон МХ-8. Жирнокислотний профіль штамів *Haliangium ochraceum* SMP-2^T і *Haliangium tepidum* SMP-10^T подібний. Однак, у *Haliangium ochraceum* SMP-2^T найбільш поширеною є пальмітинова кислота (n-C_{16:0}), а у *Haliangium tepidum* SMP-10^T переважає ізорозгалужена кислота (ізо-C_{16:0}). Також були виявлені антеізорозгалужені кислоти, що відрізняє ці морські міксобактерії від інших міксобактерій [17].

Типовий штам – *Haliangium tepidum* SMP-10^T (у колекції DSMZ *Haliangium tepidum* DSM 14436^T). Вміст Г+Ц становить 69,5 мол%. Поки немає даних про послідовність геному або виявлені природні продукти *Haliangium tepidum*, тим не менше, ПЛР-дослідження геномної ДНК виявили велику кількість БГК полікетидсинтаз (PKS) у геномі *Haliangium tepidum* [38]. Встановлено, що *Haliangium tepidum* містить найбільшу кількість нових послідовностей PKS у цьому масиві [34, 38].

Рід *Enhygromyxa*

Усі види *Enhygromyxa*, виділені на сьогодні, є галофільними та вважаються справжніми морськими міксобактеріями [10]. Перше повідомлення про виділення, характеристику та таксономічну класифікацію шести штамів *Enhygromyxa salina*: SHK-1, SMK-1-1, SMK-1-3, SMK-10, SKK-2 та SMP-6 було опубліковано у 2003 р. Т. Iizuka et al. [29]. Ці організми були отримані із зразків мулу, піску та водоростей, зібраних у морському середовищі біля Японії. Пізніше група G. Köpfig (2010) виділила ще чотири штами *Enhygromyxa salina* із зразків морських припливно-відливних відкладень, зібраних на західному узбережжі США, на узбережжі Німеччини та Нідерландів [13, 65]. Судячи із географічних локацій джерел виділення, припускають, що види *Enhygromyxa* поширені по всьому світу [10].

Штам *Enhygromyxa salina* SHK-1^T є типовим (у колекції DSMZ *Enhygromyxa salina* DSM 15217^T) [3]. Вегетативні клітини типового штаму є грамнегативними аеробами, мають паличкоподібну форму з тупими заокругленими кінцями, розмірами 0,5–0,8 на 1,5–7,0 мкм [29], розміри клітин інших штамів варіюють. Характерною особливістю є ковзна рухливість, рої вигля-



дають як неглибокі заглиблені кратери на агаризованих середовищах. Іноді рої утворюють радіальні чи круглі візерунки. Відмічають незначні відмінності у зовнішньому вигляді роєвих колоній різних штамів.

Enhygromyxa salina утворює плодові тіла від білого до помаранчевого кольору при вирощуванні на середовищі VY/2 з додаванням солонної води [29]. Вони мають кулясту або багатогранну форму і з'являються на поверхні роєвих колоній приблизно після двох тижнів культивування і ледве помітні без збільшення [65]. Мікроспори мають сферичну форму діаметром 0,5–0,7 мкм.

У бульйонних середовищах *Enhygromyxa salina* утворюють грудочки з клітин (конгломерати) від помаранчевого до червонувато-помаранчевого відтінку. Дисперсний ріст у рідких середовищах не спостерігається.

Як облігатні галофіли, *Enhygromyxa salina* переносять концентрацію NaCl 0,1–4,0% з оптимальним діапазоном 1,0–2,0% NaCl. Однак численні штами *Enhygromyxa salina* демонструють різні діапазони толерантності до солі з мінімальними концентраціями до 1% NaCl та максимальними – 7% NaCl [29, 65].

Крім того, для росту бактеріям цього виду також необхідні двовалентні катіонні компоненти морської води, такі як Mg^{2+} або Ca^{2+} . Ростуть при pH 7,0–8,5, у температурному діапазоні від 20 до 30 °C, при 37 °C ріст не відмічається. Каталаза- і оксидазапозитивні. Не розкладають альгінат, целюлозу, хітин. Хоча штами *Enhygromyxa salina* здатні виживати на середовищах з дріжджами як єдиним джерелом азоту, вони здатні лізувати лише грамнегативні бактерії та не здатні лізувати клітини *Saccharomyces cerevisiae* [29].

Повідомлялося, що штами *Enhygromyxa salina* мають iso-C_{15:0}, iso-C_{16:0} та iso-C_{17:0} як основні жирні кислоти [29]. Специфічною особливістю міксобактерій роду *Enhygromyxa* й іншого морського роду *Plesiocystis* є наявність поліненасичених кислот C_{20:4} [29, 30].

Основним респіраторним хіноном є MX-7. Геном має 10,44 млн п. н. [10]; вміст Г+Ц коливається у діапазоні від 65,6 до 67,4 мол% [29] і 63,0–67,3 мол% [65]. У типового штаму вміст Г+Ц – 66,7 мол% [89].

Ізоляти *Enhygromyxa salina* мають майже ідентичні послідовності 16S рДНК та кластеризувались з іншою морською міксобактерією *Plesiocystis pacifica* як їхнім найближчим родичем на філогенетичному дереві (95,9–96,0% подібності) [29].

Більшість відомих на сьогодні природних продуктів із морських міксобактерій виявлено у представників саме роду *Enhygromyxa* [22]. Це п'ять структур ймовірного полікетидного, шикіматного та терпеноїдного походження: салімабромід [13], енгіроліди та саліміксини [14], енгіромової кислота та дезоксиенгіроліди [14, 74].

Салімабромід був першим вторинним метаболітом, виявленим у *Enhygromyxa* [13]. Метаболіт виділено зі штаму *Enhygromyxa salina* SWB007, отриманого зі зразка морського мулу. У різних штамів *Enhygromyxa salina* виявлені численні вторинні метаболіти, досліджено їх активність та біосинтетичну збірку [10, 13, 14, 19, 25, 66].

Салімабромід особливо цікавий завдяки своїй унікальній галогенованій тетрациклічній структурі ядра [10]. Дослідження структури салімаброміду



показали, що вона містить новий тетрациклічний вуглецевий скелет, що складається з бромованого бензольного кільця, залишку фуранолактону та циклогексанового кільця, з'єднаного семичленним циклічним фрагментом [13]. Вважають, що його біосинтез здійснюється за допомогою PKS III типу [10]. Салімабромід проявив помірну антибіотичну активність проти грампозитивної бактерії *Crystallibacter (Arthrobacter) crystallopoietes* [10, 13].

Окрім салімаброміду, штам *Enhygromyxa salina* SWB007 продукує енгіроліди А та В, що містять α/β -ненасичений γ -лактоновий фрагмент, 2,4-заміщений бензильними та бензилиденовими кільцями [14].

Близькоспоріднений морський штам *Enhygromyxa salina* SWB005 синтезує саліміксини А та В (підгрупа терпеноїдів), що представляють собою структурно найбільш незвичайні, деградовані трициклічні стероли [10, 14]. Показано, що енгіролід А та саліміксин В пригнічують ріст *Crystallibacter (Arthrobacter) crystallopoietes* [14].

У 2017 р. зі зразку прибережного піску, зібраного на пляжі в Касивадзакі, Японія, виділено новий вид – *Enhygromyxa niigataensis* або *Enhygromyxa* sp. SNB-1 [74]. Маючи 97% подібність до послідовності 16S рДНК *Enhygromyxa salina* SWB004, *Enhygromyxa niigataensis* SNB-1 було визначено як новий вид у роді *Enhygromyxa*. Хоча філогенетичне положення *Enhygromyxa niigataensis* дозволяє припустити, що це справді морська міксобактерія, рівні галотолерантності та морфологічні особливості штаму наразі не визначені.

Штам *Enhygromyxa* sp. SNB-1 є продуцентом вторинних метаболітів енгіромової кислоти та дезоксиенгіролідів А та В [14, 74]. Проведені дослідження показали, що енгіромова кислота містить унікальну декагідроаценафтиленову структуру, пов'язану з α -метилакриловою кислотою. Цей метаболіт проявляє цитотоксичну активність проти клітин меланоми В16 та посилює ріст нейритів клітин PC12 [74].

Біоінформатичний аналіз геному штаму *Enhygromyxa salina* DSM 15201 за допомогою antiSMASH дозволив виявити значну кількість неохарактеризованих БГК, серед яких 17 кластерів генів, ймовірно, відповідальних за синтез NRPS, PKS та гібридних продуктів NRPS-PKS, 6 – бактеріоцинів, що вказує на значний антимікробний потенціал цих міксобактерій. Загалом, у вторинному метаболізмі задіяно 9,2% геному [10].

Показано, що *Enhygromyxa salina* SHK-1^T продукує довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти – арахідонову кислоту (C_{20:4ⁿ}, n-6) та ейкозапентаєнову кислоту (C_{20:5ⁿ}, n-3) [20, 22, 29]. Подібну продукцію арахідонової кислоти морського походження також спостерігали у міксобактерій *Plesiocystis pacifica* SIR-1^T [30] та *Pseudenhygromyxa salsuginis* SYR-2^T [33].

Рід *Plesiocystis*

Т. Iizuka et al. (2003) з прибережної зони японського тихоокеанського узбережжя, розташованого у субтропічній зоні, ізолювали два штами нової міксобактерії, які позначили як SIR-1^T та SHI-1 [30].

Клітини виділених грамнегативних штамів являли собою прямі палички з тупими, заокругленими кінцями, які утворюють сферичні мікроспори діаметром 0,5–0,7 мкм. Вегетативні клітини рухаються, ковзаючи по твердій



поверхні, концентруючись на периферії рою; агар усередині роїв часто гідролізується. На агарових середовищах спостерігаються сферичні або овальні скупчення клітин, які мігрують від центру та залишають витравлені шляхи на поверхні. Рожево-коричнево-помаранчеві плодові тіла являють собою поодинокі агрегати. Досліджені властивості дозволили віднести ці два штами міксобактерій до нового роду *Plesiocystis* [30].

Міксобактерії роду *Plesiocystis* суворо аеробні хемоорганотрофи, мезофільні, нейтрофільні та слабо галофільні. Оксидазопозитивні та слабо каталазопозитивні або негативні. Гідролізують казеїн та желатин і не гідролізують крохмаль, хітин, альгінат, целюлозу, агар-агар. Основним хіноном є МХ-8, а основними клітинними жирнокислотними кислотами – ізо-С_{15:0} та ізо-С_{16:0}. Також виявлені антеізо-С_{16:0} та антеізо-С_{17:0}, та довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (С_{20:4}). Гідроксижирні кислоти не виявлені. Вміст Г+Ц у геномній ДНК становить 69,3–70,7 мол% [10, 30]. Типовим видом є *Plesiocystis pacifica*.

Обидва виділені штами віднесені до виду *Plesiocystis pacifica* і мають всі характеристики роду – грамнегативні палички розмірами 0,5–0,8 на 1,5–7,0 мкм, мікоспори сферичної форми розмірами 0,5–0,7 мкм. Колонії забарвлені від світло-рожевого до помаранчевого кольору. Ростуть при температурі від 15 до 32 °С. Ріст не спостерігається при температурі вище 34 °С або нижче 10 °С. Діапазон концентрації NaCl 1,0–4,0% (оптимумом 2,0–3,0%). Окрім NaCl для росту також необхідні катіони морської води (Ca²⁺, Mg²⁺ та K⁺). Діапазон рН для росту становить 5,5–9,0, з оптимумом при рН 7,0–8,5. Позитивні за продукцією кислої та лужної фосфатаз; естерази та глюкозидази не виявлено. Не лізують дріжджові клітини у середовищі культивування, проте, як і *Enhygromyxa*, *Plesiocystis pacifica* лізує грамнегативні бактерії [3, 30].

Типовий штам виду – *Plesiocystis pacifica* SIR-1^T (у колекції DSMZ *P. pacifica* DSM 14875^T). Його геном має довжину 10,59 млн п. н. [10], вміст Г+Ц – 69,3 мол% [30]. Штами *Plesiocystis pacifica* SIR-1^T та *Plesiocystis pacifica* SHI-1 мали майже ідентичні послідовності 16S рДНК. З іншими морськими міксобактеріями *Haliangium ochraceum* та *Haliangium tepidum* рівень подібності послідовностей 16S рДНК становить 84,4–84,5% [30].

Нещодавно зі штаму *P. pacifica* SIR-1^T було виділено та з'ясовано структуру 8 нових дезоксиенгіролідів [27], які відрізняються за будовою від раніше описаних дезоксиенгіролідів А та В [14, 74]. Ці вторинні метаболіти є першими природними продуктами, виділеними із представників роду *Plesiocystis*.

Окрім цього, використання antiSMASH аналізу дозволило виявити у геномі *Haliangium pacifica* SIR-1^T численні кластери біосинтезу вторинних метаболітів [26], зокрема один кластер NRPS, 11 – PKS, включаючи гібридні PKS, 6 – бактеріоцинів [10, 38]. До того ж не було виявлено жодних генних кластерів, які б мали більше 28% ідентичності зі шляхами синтезу охарактеризованих молекул [10]. Це дає змогу припустити можливість синтезу численних активних метаболітів штамами *Haliangium pacifica* за певних умов. Загалом, у вторинному метаболізмі *Haliangium pacifica* SIR-1^T задіяно 6,4% геному.



Штам *Haliangium pacifica* SIR-1^T синтезує галоалкандегалогеназу DppA, що викликає інтерес як потенційний біокаталізатор для біоремедіації ароматичних забруднювачів [26].

У публікації Н. Komaki et al. (2008) є інформація про ПІР-дослідження генів полікетидсинтаз з різних міксобактерій, і повідомляється про геномну ДНК *Plesiocystis* sp. SIS-2, яка містить кілька полікетидсинтаз [38]. Однак, чи є *Plesiocystis* sp. SIS-2 третім штамом *Plesiocystis pacifica*, чи унікальним представником роду *Plesiocystis*, наразі не з'ясовано [3].

Рід *Paraliomyxa*

З ґрунту морського узбережжя в Міурі, Японія у 2006 р. Т. Iizuka et al. виділили штам міксобактерій SMH-27-4, попередньо названий «*Paraliomyxa miuraensis*» [31]. Філогенетичний аналіз, заснований на частковій послідовності гена 16S рДНК, показав, що штам належить до нового роду. У 2016 р. Т. Iizuka повідомив про хемотаксономічні та фізіологічні характеристики штаму SMH-27-4 та надав описи «*Paraliomyxa*» gen. nov. та «*Paraliomyxa miuraensis*» sp. nov. [46]. Бактерії цього штаму не руйнують целюлозу фільтрувального паперу і не ростуть у дріжджовому середовищі, такому як агар VY/2, що зазвичай використовують для наземних міксобактерій. На агаровому середовищі бактерії рухаються радіально та не формують плодові тіла [31].

Оптимальний ріст спостерігається при температурі 27 °С та рН 7,2. Штам вважається слабо галофільним [10]. Для росту «*Paraliomyxa miuraensis*» SMH-27-4 необхідний NaCl у концентрації 0,5–1,0% та Mg²⁺ і Ca²⁺ [31]. За визначеними характеристиками подібний до міксобактерій роду *Pseudenhymyoxa* [31, 33].

Основними клітинними жирними кислотами є ізо-C_{15:0} та ізо-C_{17:0} [46]. Наявність хінону MX-8, а також відсутність довголанцюгових поліненасичених жирних кислот робить «*Paraliomyxa miuraensis*» SMH-27-4 подібним до штаму *Nannocystis exedens* DSM 71^T, ізолюваного з ґрунту [46]. Подібність до *Nannocystis exedens* DSM 71^T підтверджується філогенетичним аналізом на рівні 93,0% [31]. В той же час подібність до *Enhygromyxa salina* DSM 15217^T становить 93,2–93,3%, до *Plesiocystis pacifica* DSM 14875^T – 91,3–91,5% [10, 31].

У 2023 р. Y. Liu & M. Ojika геном «*P. miuraensis*» SMH-27-4 секвенували та зібрали у 164 контиги (11,8 млн п. н.). Повна послідовність геному була недоступна в цьому дослідженні через надзвичайно складне культивування та екстракцію ДНК [46].

«*Paraliomyxa miuraensis*» SMH-27-4 продукує різноманітні галогеновані гібридні молекули PKS/NRPS, названі міураєнамидами [31, 57], але його метаболічний профіль вказує на низьку різноманітність, оскільки в екстрактах не було виявлено жодних інших метаболітів [46].

Основний вторинний метаболіт «*Paraliomyxa miuraensis*» SMH-27-4, міуренамід А, проявляв потужну протигрибкову активність, особливо проти фітопатогенного ооміцету *Phytophthora capsici* шляхом пригнічення дихального ланцюга мітохондрій [31]. Також показано, що він значно змінює морфологію цитоплазми та ядра пухлинної клітинної лінії HeLa шляхом стабілізації актинових філаментів [69].



Геномний аналіз цього штаму, окрім БГК для міуренаміду А, виявив наявність 16 інших БГК, які показали низьку подібність з БГК для відомих продуктів, що свідчить про великий потенціал штаму для продукування нових вторинних метаболітів [46].

Рід *Pseudenhgromyxa*

Типовим видом роду *Pseudenhgromyxa* є *Pseudenhgromyxa salsuginis*. Цей мікроорганізм виявлений у 2013 р. Т. Iizuka et al. у зразках мулу естуарного болота в прибережній зоні Японії та названий SYR-2^T [33]. Штам *Pseudenhgromyxa salsuginis* SYR-2^T є типовим (у колекції DSMZ це *Pseudenhgromyxa salsuginis* DSM 21377^T).

Це приклад галотолерантної міксобактерії, яка здатна рости за відсутності солі, а оптимальний ріст спостерігали в діапазоні концентрацій NaCl до 2,5% з оптимумом 0,2–1,0% [10, 33].

Клітини *Pseudenhgromyxa salsuginis* паличкоподібні, грамнегативні, розміром 0,5–0,8 на 2,0–5,0 мкм. Рухаються ковзанням та утворюють рої на агаровому середовищі. Згодом на поверхні середовища з'являються клітинні агрегати, схожі на плодові тіла, які мають різну форму (від кулястої до багатогранної), поодинокі, сидячі, діаметром 50–800 мкм, забарвлені в коричнево-червоний або оранжевий колір. Через 1–2 тижні інкубації вони мають досить м'яку та маслянисту консистенцію. Під час тривалої інкубації агрегати стають твердішими та темно-коричневими. Бактерії можуть мігрувати в товщу агару з поверхні. У них виявляються клітини міксоспороподібної форми, сферичної або еліпсоїдальної форми, діаметром 0,5–0,7 мкм [33].

Колонії *Pseudenhgromyxa salsuginis* SYR-2^T мають конго-червоний колір. Бактерії штаму лізують живі клітини *Escherichia coli*, але не розкладають автоклавовані дріжджові клітини.

Pseudenhgromyxa salsuginis є мезофільним, аеробним мікроорганізмом, який росте при температурі 18–40 °C (оптимум 30–35 °C), рН 5,5–8,3 (оптимум 7,0–7,5). Для росту необхідні катіони Mg²⁺ та Ca²⁺. Продукує оксидазу, казеїназу і желатиназу, не продукує каталазу, ліпазу, ДНКазу.

Переважаючими жирними кислотами є ізо-C_{15:0} (43,8%), ізо-C_{17:0} (22,4%) та ізо-C_{16:0} (9,6%). Виявлені також жирні кислоти C_{20:4} [арахідонова кислота (4,3%)], ізо-C_{19:0} (1,5%) та антеїзоокислоти [ai-C_{15:0} (0,5%), ai-C_{17:0} (0,3%)]. Основний респіраторний хінон – менахінон-7 (MX-7) [33].

За результатами секвенування 16S рДНК виявлено, що штам *Pseudenhgromyxa salsuginis* SYR-2^T демонструє 96,5% та 96,0% подібність до *Enhgromyxa salina* SHK-1^T та *Plesiocystis pacifica* SIR-1^T, відповідно [10].

Вміст Г+Ц у типового штаму становить 69,7 мол%, що дещо вище, ніж для інших описаних штамів *Enhgromyxa salina* [10, 33].

У 2016 р. S. Chanana et al. виділили міксобактерію роду *Pseudenhgromyxa* sp. із морського середовища поблизу берегів Флориди [8]. Проведений геномний аналіз ізольованого штаму *Pseudenhgromyxa* sp. WMMC2535 показав, що послідовність його 16S рДНК на 97,13% ідентична послідовності *Pseudenhgromyxa salsuginis* SYR-2^T, єдиного раніше описаного представника роду. Примітно, що *Pseudenhgromyxa salsuginis* SYR-2^T не був секвенований, що робить *Pseudenhgromyxa* sp. WMMC2535 першим представником



цього рідкісного роду, геном якого секвеновано і встановлено, що його розмір становить приблизно 9,5 млн п. н., а вміст Г+Ц – 69,63 моль% [8]. На відміну від *Pseudenhygromyxa salsuginis* SYR-2^T, ізолят *Pseudenhygromyxa* sp. WMMC2535 є галофільним, а не галотолерантним [33].

Наразі не опубліковано жодних повідомлень про біологічну активність або будь-які метаболіти, отримані з *Pseudenhygromyxa*. Тим не менш, генетична близькість до *Enhygromyxa salina* та той факт, що він належить до міксобактерій, свідчать про те, що цей організм також може мати високий потенціал як продуцент біологічно активних молекул.

Узагальнення

Здатність патогенних мікроорганізмів швидко набувати і розвивати множинну стійкість до антимікробних препаратів є проблемою глобального масштабу, що загрожує ефективній антибіотикотерапії. Це зумовлює пошук і скринінг нових речовин з антимікробною активністю. Природними продуцентами і невичерпним джерелом різноманітних біологічно активних молекул є мікроорганізми, серед яких одними із найбільш перспективних і багатобіаючих є міксобактерії. Ця унікальна група ковзних бактерій привертає пильну увагу, завдяки складному життєвому циклу, одним із проявів якого є хижацтво, що реалізується шляхом продукції різноманітних вторинних метаболітів і бактеріолітичних ферментів. Незважаючи на те, що міксобактерії вважаються одними із найбільш перспективних продуцентів нових біологічно активних молекул, залишається вражаюча розбіжність між їх охарактеризованим вторинним метаболомом та біосинтетичним потенціалом (згідно аналізу геному, до 10% їхніх загальних генів присвячені вторинному метаболізму). Труднощі у виділенні і культивуванні в лабораторних умовах, особливо міксобактерій із екстремальних джерел (наприклад, морського середовища), не дають змоги повноцінно використовувати потенціал цієї групи бактерій. Облігатні морські міксобактерії були виявлені лише нещодавно порівняно з їхніми ґрунтовими аналогами. Кожен із досліджених штамів морських міксобактерій має високу унікальну генетичну та метаболічну різноманітність, що підтверджує перспективність цієї групи бактерій як джерела нових спеціалізованих метаболітів з різноманітними біологічними функціями та новими хімічними структурами. Однак, наразі кількість ізольованих штамів морських міксобактерій і кількість описаних їх вторинних метаболітів невелика, що зумовлює розробку нових і вдосконалення існуючих методів виділення та культивування цих бактерій, а також оцінку оптимальних умов для продукції біоактивних метаболітів.

Поєднання геномного та метаболомного аналізів дає змогу виявляти штамоспецифічний потенціал для синтезу спеціалізованих метаболітів, а також те, які сполуки дійсно доступні за певних умов *in vitro* і є важливим на ранній стадії відкриття біологічно активних метаболітів для вибору пріоритетних штамів міксобактерій та умов їх культивування.



V. Y. Ivanitsa, I. V. Strashnova

Odesa I. I. Mechnikov National University,
2 Zmiienka Vsevoloda St, Odesa, 65082, Ukraine,
e-mail: vitali_ivanitsa@stud.onu.edu.ua

MARINE MYXOBACTERIA – A UNIQUE GROUP WITH HIGH BIOSYNTHETIC POTENTIAL

Summary

The need for new antimicrobial drugs necessitates the search for new biologically active substances. The most promising source and resource for innovative bioactive natural products are and remain bacteria, among which myxobacteria occupy a prominent place. The review is devoted to the peculiarities of the biology of myxobacteria, which are known not only for their complex predatory lifestyle, but also, more importantly, for their ability to produce extracellular hydrolytic enzymes and various secondary metabolites, the structural features and mechanism of action of many of which are unique. Particular attention is paid to halophilic/halotolerant myxobacteria isolated from the marine environment, which, according to genomic-metabolomic analysis, have a powerful biosynthetic potential and are a promising source of new compounds associated with a diverse bioactive spectrum and a unique mechanism of action.

Key words: myxobacteria, marine myxobacteria, bioactive secondary metabolites, hydrolytic enzymes.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Фомін О.О., Фоміна Н.С., Ковальчук В.П., Асланян С.А. Мікрофлора сучасної бойової рани та її чутливість до антибіотиків. Частина I // Укр. Мед. Часопис. – 2023. – Т. 3 (155) – V/VI. – С. 82–85.
<https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.155.244023>
2. Ahmed S.K., Hussein S., Qurbani K., Ibrahim R.H., Fareeq A. et al. Antimicrobial resistance: impacts, challenges, and future prospects // Journal of Medicine, Surgery, and Public Health. – 2024. – Vol. 2. – P. 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100081>
3. Albataineh H., Stevens D.C. Marine myxobacteria: a few good halophiles // Mar Drugs. – 2018. – Vol. 16 (6). – P. 1–11.
<https://doi.org/10.3390/md16060209>
4. Berleman J.E., Kirby J.R. Deciphering the hunting strategy of a bacterial wolfpack // FEMS Microbiol Rev. – 2009. – Vol. 33 (5). – P. 942–57.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00185.x>
5. Bhat M.A., Mishra A.K., Bhat M.A., Banday M.I., Bashir O. et al. Myxobacteria as a source of new bioactive compounds: a perspective study // Pharmaceutics. – 2021. – V. 13 (8). – P. 1265.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081265>
6. Brinkhoff T., Fischer D., Vollmers J., Voget S., Beardsley C. et al. Biogeography and phylogenetic diversity of a cluster of exclusively marine myxobacteria // The ISME Journal. – 2012. – Vol. 6 (6). – P. 1260–1272.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2011.190>



7. Chan Y.A., Podevels A.M., Kevany B.M., Thomas M.G. Biosynthesis of polyketide synthase extender units // Nat Prod Rep. – 2009. – Vol. 26 (1). – P. 90–114. <https://doi.org/10.1039/b801658p>
8. Chanana S., Braun D.R., Rajski S.R., Bugni T.S. Draft genome sequence of *Pseudenygromyxa* sp. strain WMMC2535, a marine ascidian-associated bacterium // Microbiol Resour Announc. – 2020. – Vol. 9 (34). – P. e00657–20. <https://doi.org/10.1128/MRA.00657-20>
9. Chen J., Nan B. Flagellar motor transformed: biophysical perspectives of the *Myxococcus xanthus* gliding mechanism // Front Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 891694. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.891694>
10. Dávila-Céspedes A., Hufendiek P., Crüsemann M., Schäberle T.F., König G.M. Marine-derived myxobacteria of the suborder Nannocystineae: an underexplored source of structurally intriguing and biologically active metabolites // Beilstein J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 12. – P. 969–984. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.96>
11. Dawid W. Biology and global distribution of myxobacteria in soils // FEMS Microbiol Rev. – 2000. – Vol. 24 (4). – P. 403–27. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2000.tb00548.x>
12. Delgado-Baquerizo M., Oliverio A.M., Brewer T.E., Benavent-González A., Eldridge D.J. et al. A global atlas of the dominant bacteria found in soil // Science. – 2018. – Vol. 359 (6373). – P. 320–325. <https://doi.org/10.1126/science.aap9516>
13. Felder S., Dreisigacker S., Kehraus S., Neu E., Bierbaum G. et al. Salimabromide: unexpected chemistry from the obligate marine myxobacterium *Enhygromyxa salina* // Chemistry. – 2013. – Vol. 19 (28). – P. 9319–24. <https://doi.org/10.1002/chem.201301379>
14. Felder S., Kehraus S., Neu E., Bierbaum G., Schäberle T.F., König G.M. Salimyxins and enhygrolides: antibiotic, sponge-related metabolites from the obligate marine myxobacterium *Enhygromyxa salina* // ChemBioChem. – 2013. – Vol. 14 (11). – P. 1363–1371. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300268>
15. Fudou R., Iizuka T., Yamanaka S. Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium. 1. Fermentation and biological characteristics // J Antibiot (Tokyo). – 2001. – Vol. 54 (2). – P. 149–52. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.54.149>
16. Fudou R., Iizuka T., Sato S., Ando T., Shimba N., Yamanaka S. Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium. 2. Isolation and structural elucidation // J Antibiot (Tokyo). – 2001. – Vol. 54 (2). – P. 153–6. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.54.153>
17. Fudou R., Jojima Y., Iizuka T., Yamanaka S. *Haliangium ochraceum* gen. nov., sp. nov. and *Haliangium tepidum* sp. nov.: novel moderately halophilic myxobacteria isolated from coastal saline environments // J Gen Appl Microbiol. – 2002. – Vol. 48 (2). – P. 109–16. <https://doi.org/10.2323/jgam.48.109>
18. Furness E., Whitworth D.E., Zwarycz A. Predatory interactions between myxobacteria and their prey / In book: The ecology of predation at the



- microscale / E. Jurkevitch, R. Mitchell (eds). – Springer: Cham., 2020. – P. 1–36. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45599-6_1
19. Gan K.-J., Zhu Y., Shi G., Wu C., Ni F.-Q. Evolution of the short enantioselective total synthesis of the unique marine myxobacteria polyketide salimabromide // Chin. J. Chem. – 2024. – Vol. 42. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1002/cjoc.202400XXX>
 20. Garcia R., Pistorius D., Stadler M., Müller R. Fatty acid-related phylogeny of myxobacteria as an approach to discover polyunsaturated omega-3/6 fatty acids // J Bacteriol. – 2011. – Vol. 193 (8). – P. 1930–42. <https://doi.org/10.1128/JB.01091-10>
 21. Garcia R., La Clair J.J., Müller R. Future directions of marine myxobacterial natural product discovery inferred from metagenomics // Mar Drugs. – 2018. – Vol. 16 (9). – P. 303. <https://doi.org/10.3390/md16090303>
 22. Gemperlein K., Zaburannyi N., Garcia R., La Clair J.J., Müller R. Metabolic and biosynthetic diversity in marine myxobacteria // Mar Drugs. – 2018. – Vol. 16 (9). – P. 314. <https://doi.org/10.3390/md16090314>
 23. Gerth K., Müller R. Moderately thermophilic myxobacteria: novel potential for the production of natural products isolation and characterization // Environ Microbiol. – 2005. – Vol. 7 (6). – P. 874–80. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00761.x>
 24. Han K., Li Zf., Peng R., Zhu Lp., Zhou T. et al. Extraordinary expansion of a *Sorangium cellulosum* genome from an alkaline milieu // Sci Rep. – 2013. – Vol. 3. – P. 2101. <https://doi.org/10.1038/srep02101>
 25. Herrmann J., Abou Fayad A., Müller R. Natural products from myxobacteria: novel metabolites and bioactivities // Nat. Prod. Rep. – 2017. – Vol. 34. – P. 135–160. <https://doi.org/10.1039/C6NP00106H>
 26. Hesseler M., Bogdanović X., Hidalgo A., Berenguer J., Palm G.J. et al. Cloning, functional expression, biochemical characterization, and structural analysis of a haloalkane dehalogenase from *Plesiocystis pacifica* SIR-1 // Appl Microbiol Biotechnol. – 2011. – Vol. 91 (4). – P. 1049–60. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3328-x>
 27. Hug J.J., Kjaerulff L., Garcia R., Müller R. New deoxyenhygrolides from *Plesiocystis pacifica* provide insights into butenolide core biosynthesis // Mar. Drugs. – 2022. – Vol. 20 (1). – P. 72. <https://doi.org/10.3390/md20010072>
 28. Iizuka T., Jojima Y., Fudou R., Yamanaka S. Isolation of myxobacteria from the marine environment // FEMS Microbiology letters. – 1998. – Vol. 169 (2). – P. 317–322. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb13335.x>
 29. Iizuka T., Jojima Y., Fudou R., Tokura M., Hiraishi A., Yamanaka S. *Enhygromyxa salina* gen. nov., sp. nov., a slightly halophilic myxobacterium isolated from the coastal areas of Japan // Syst Appl Microbiol. – 2003. – Vol. 26 (2). – P. 189–96. <https://doi.org/10.1078/072320203322346038>
 30. Iizuka T., Jojima Y., Fudou R., Hiraishi A., Ahn J.W., Yamanaka S. *Plesiocystis pacifica* gen. nov., sp. nov., a marine myxobacterium that contains dihydrogenated menaquinone, isolated from the Pacific coasts of Japan // Int J Syst Evol Microbiol. – 2003. – Vol. 53 (Pt 1). – P. 189–195. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02418-0>



31. Iizuka T., Fudou R., Jojima Y., Ogawa S., Yamanaka S. et al. Miuraenamides A and B, novel antimicrobial cyclic depsipeptides from a new slightly halophilic myxobacterium: taxonomy, production, and biological properties // *J. Antibiot.* – 2006. – Vol. 59 (7). – P. 385–391.
<https://doi.org/10.1038/ja.2006.55>
32. Iizuka T., Tokura M., Jojima Y., Hiraishi A., Yamanaka S., Fudou R. Enrichment and phylogenetic analysis of moderately thermophilic myxobacteria from hot springs in Japan // *Microbes Environ.* – 2006. – Vol. 21 (3). – P. 189–199.
<https://doi.org/10.1264/jsme2.21.189>
33. Iizuka T., Jojima Y., Hayakawa A., Fujii T., Yamanaka S., Fudou R. *Pseudenhygromyxa salsuginis* gen. nov., sp. nov., a myxobacterium isolated from an estuarine marsh // *Int J Syst Evol Microbiol.* – 2013. – Vol. 63 (Pt 4). – P. 1360–1369. <https://doi.org/10.1099/ijms.0.040501-0>
34. Ivanova N., Daum C., Lang E., Abt B., Kopitz M. et al. Complete genome sequence of *Haliangium ochraceum* type strain (SMP-2) // *Stand Genomic Sci.* – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 96–106. <https://doi.org/10.4056/sigs.69.1277>
35. Kaiser D. Coupling cell movement to multicellular development in myxobacteria // *Nat Rev Microbiol.* – 2003. – Vol. 1 (1). – P. 45–54.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro733>
36. Kaiser D. *Myxococcus* – from single-cell polarity to complex multicellular patterns // *Annu Rev Genet.* – 2008. – Vol. 42. – P. 109–30.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genet.42.110807.091615>
37. Kimura Y., Kawasaki S., Yoshimoto H., Takegawa K. Glycine betaine biosynthesized from glycine provides an osmolyte for cell growth and spore germination during osmotic stress in *Myxococcus xanthus* // *J Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192 (5). – P. 1467–70. <https://doi.org/10.1128/JB.01118-09>
38. Komaki H., Fudou R., Iizuka T., Nakajima D., Okazaki K. et al. PCR detection of type I polyketide synthase genes in myxobacteria // *Appl Environ Microbiol.* – 2008. – Vol. 74 (17). – P. 5571–4. <https://doi.org/10.1128/AEM.00224-08>
39. Kudo K., Yamaguchi N., Makino T., Ohtsuka T., Kimura K. et al. Release of arsenic from soil by a novel dissimilatory arsenate-reducing bacterium, *Anaeromyxobacter* sp. strain PSR-1 // *Appl Environ Microbiol.* – 2013. – Vol. 79 (15). – P. 4635–42. <https://doi.org/10.1128/AEM.00693-13>
40. Kundim B.A., Ito Y., Sakagami Y., Fudou R., Iizuka T. et al. New haliangicin isomers, potent antifungal metabolites produced by a marine myxobacterium // *J Antibiot (Tokyo).* – 2003. – Vol. 56 (7). – P. 630–8.
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.630>
41. Landwehr W., Wolf C., Wink J. Actinobacteria and Myxobacteria – two of the most important bacterial resources for novel antibiotics // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2016. – Vol. 398. – P. 273–302.
https://doi.org/10.1007/82_2016_503
42. Li B., Yao Q., Zhu H. Approach to analyze the diversity of myxobacteria in soil by semi-nested PCR-denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) based on taxon-specific gene // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (10). – P. 108877.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108877>



43. Li S.G., Zhou X.W., Li P.F., Han K., Li W. et al. The existence and diversity of myxobacteria in lake mud – a previously unexplored myxobacteria habitat // Environ Microbiol Rep. – 2012. – Vol. 4 (6). – P. 587–95.
<https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2012.00373.x>
44. Li Y.-Z., Hu W., Zhang Y.-Q., Qiu Z., Zhang Y., Wu B.H. A simple method to isolate salt-tolerant myxobacteria from marine samples // J Microbiol Methods. – 2002. – Vol. 50 (2). – P. 205–9. [https://doi.org/10.1016/s0167-7012\(02\)00029-5](https://doi.org/10.1016/s0167-7012(02)00029-5)
45. Li Z., Zhang L., Ye X., Huang Y., Ji Y. et al. Myxobacteria: versatile cell factories of novel commercial enzymes for bio-manufacturing // Biotechnology advances. – 2025. – Vol. 82. – P. 108594.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2025.108594>
46. Liu Y., Ojika M. Genomic analysis of the rare slightly halophilic myxobacterium “*Paraliomyxa miuraensis*” SMH-27-4, the producer of the antibiotic miuraenamides A // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11 (2). – P. 371.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11020371>
47. Marcos-Torres F.J., Volz C., Müller R. An ambruticin-sensing complex modulates *Myxococcus xanthus* development and mediates myxobacterial interspecies communication // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11. – P. 5563.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19384-7>
48. Marshall R.C., Whitworth D.E. Is "Wolf-Pack" predation by antimicrobial bacteria cooperative? Cell behaviour and predatory mechanisms indicate profound selfishness, even when working alongside kin // Bioessays. – 2019. – Vol. 41 (4). – P. e1800247. <https://doi.org/10.1002/bies.201800247>
49. Meiser P., Bode H.B., Müller R. The unique DKxanthene secondary metabolite family from the myxobacterium *Myxococcus xanthus* is required for developmental sporulation // Proc Natl Acad Sci USA. – 2006. – Vol. 103 (50). – P. 19128–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606039103>
50. Meng K., Jiang W., Cai H., Yang Z., Yuan Y., Su Z. Diversity of myxobacteria isolated from Weizhou Island, Guangxi, and their potential biological activities // Arch Biol Sci. – 2025. – Vol. 77 (2). – P. 123–36.
<https://doi.org/10.2298/ABS250324010M>
51. Miyanaga A., Kudo F., Eguchi T. Protein–protein interactions in polyketide synthase–nonribosomal peptide synthetase hybrid assembly lines // Nat. Prod. Rep. – 2018. – Vol. 35. – P. 1185–1209.
<https://doi.org/10.1039/C8NP00022K>
52. Moghaddam J.A., Boehringer N., Burdziak A., Kunte H.J., Galinski E.A., Schäberle T.F. Different strategies of osmoadaptation in the closely related marine myxobacteria *Enhygromyxa salina* SWB007 and *Plesiocystis pacifica* SIR-1 // Microbiology (Reading). – 2016. – Vol. 162 (4). – P. 651–661.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.000250>
53. Moghaddam A.J., Crüsemann M., Alanjary M., Harms H., Dávila-Céspedes A. et al. Analysis of the genome and metabolome of marine myxobacteria reveals high potential for biosynthesis of novel specialized metabolites // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 16600. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34954-y>



54. Moghaddam A.J., Poehlein A., Fisch K., Alanjary M., Daniel R. et al. Draft genome sequences of the obligatory marine myxobacterial strains *Enhygromyxa salina* SWB005 and SWB007 // Genome Announc. – 2018. – Vol. 6 (17). – P. e00324-18. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00324-18>
55. Mohr K.I. Diversity of myxobacteria – we only see the tip of the iceberg // Microorganisms. – 2018. – Vol. 6 (3). – P. 84. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030084>
56. Murphy P., Comstock J., Khan T., Zhang J., Welch R., Igoshin O.A. Cell behaviors underlying *Myxococcus xanthus* aggregate dispersal // mSystems. – 2023. Vol. 8 (5). – P. e00425-23. <https://doi.org/10.1128/msystems.00425-23>
57. Ojika M., Inukai Y., Kito Y., Hirata M., Iizuka T., Fudou R. Miuraenamides: antimicrobial cyclic depsipeptides isolated from a rare and slightly halophilic myxobacterium // Chem Asian J. – 2008. – Vol. 3 (1). – P. 126–33. <https://doi.org/10.1002/asia.200700233>
58. Payne J.A.E., Schoppet M., Hansen M.H., Cryle M.J. Diversity of nature's assembly lines – recent discoveries in non-ribosomal peptide synthesis // Mol. Biosyst. – 2017. – Vol. 13. – P. 9–22. <https://doi.org/10.1039/C6MB00675B>
59. Ravensschlag K., Sahn K., Pernthaler J., Amann R. High bacterial diversity in permanently cold marine sediments // Appl Environ Microbiol. – 1999. – Vol. 65 (9). – P. 1–8. <https://doi.org/10.1128/AEM.65.9.3982-3989.1999>
60. Ronald G., La Clair J.J., Müller R. Future directions of marine myxobacterial natural product discovery inferred from metagenomics // Mar. Drugs. – 2018. – Vol. 16 (9). – P. 303. <https://doi.org/10.3390/md16090303>
61. Saggi S.K., Nath A., Kumar S. Myxobacteria: biology and bioactive secondary metabolites // Research in Microbiology. – 2023. – Vol. 174. – P. 104079. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2023.104079>
62. Saha S. Exploring myxobacteria for drugs // World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. – 2024. – Vol. 10 (6). – P. 289–315. www.wjpls.org
63. Salmanov A.G., Shchekhlov D.V., Mamonova M., Shchekholkov Y.E., Litus V.I. et al. Healthcare associated infections in patients with combat wounds and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2022-2024) // Wiad Lek. – 2025. – Vol. 78 (8). – P. 1624–1634. <https://doi.org/10.36740/WLek/209517>
64. Sanford R.A., Cole J.R., Tiedje J.M. Characterization and description of *Anaeromyxobacter dehalogenans* gen. nov., sp. nov., an aryl-halo-respiring facultative anaerobic myxobacterium // Appl Environ Microbiol. – 2002. – Vol. 68 (2). – P. 893–900. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.2.893-900.2002>
65. Schäberle T.F., Goralski E., Neu E., Erol Ö., Hölzl G. et al. Marine myxobacteria as a source of antibiotics – comparison of physiology, polyketide-type genes and antibiotic production of three new isolates of *Enhygromyxa salina* // Mar. Drugs. – 2010. – Vol. 8 (9). – P. 2466–2479. <https://doi.org/10.3390/md8092466>
66. Schäberle T.F., Lohr F., Schmitz A., König G.M. Antibiotics from myxobacteria // Nat. Prod. Rep. – 2014. – Vol. 31. – P. 953–972. <https://doi.org/10.1039/C4NP00011K>



67. *Shrivastava A., Sharma R.K.* Myxobacteria and their products: current trends and future perspectives in industrial applications // *Folia Microbiol (Praha)*. – 2021. – Vol. 66 (4). – P. 483–507. <https://doi.org/10.1007/s12223-021-00875-z>
68. *Sorokoumova L.K., Kozhokaru A.A., Yaremin S.Yu., Zhorniak O.I.* Monitoring of the dynamics of antimicrobial resistance among wounded in the conditions of armed conflict // *Ukrainian Journal of Military Medicine*. – 2025. – Vol. 6 (2). – P. 105–110. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-105](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-105)
69. *Sumiya E., Shimogawa H., Sasaki H., Tsutsumi M., Yoshita K. et al.* Cell-morphology profiling of a natural product library identifies bisbromoamide and miuraenamides A as actin filament stabilizers // *ACS Chem Biol*. – 2011. – Vol. 6 (5). – P. 425–31. <https://doi.org/10.1021/cb1003459>
70. *Sun Y., Feng Z., Tomura T., Suzuki A., Miyano S. et al.* Heterologous production of the marine myxobacterial antibiotic haliangicin and its unnatural analogues generated by engineering of the biochemical pathway // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 22091. <https://doi.org/10.1038/srep22091>
71. *Sun Y., Tomura T., Sato J., Iizuka T., Fudou R., Ojika M.* Isolation and biosynthetic analysis of haliamide, a new PKS-NRPS hybrid metabolite from the marine myxobacterium *Haliangium ochraceum* // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21 (1). – P. 59. <https://doi.org/10.3390/molecules21010059>
72. *Swetha R.G., Arakal B.S., Rajendran S., Sekar K., Whitworth D.E. et al.* MyxoPortal: a database of myxobacterial genomic features // *Database*. – 2024. – Vol. 2024. – P. baae056. <https://doi.org/10.1093/database/baae056>
73. *Timmermans M.L., Paudel Y.P., Ross A.C.* Investigating the biosynthesis of natural products from marine proteobacteria: a survey of molecules and strategies // *Mar Drugs*. – 2017. – Vol. 15 (8). – P. 235. <https://doi.org/10.3390/md15080235>
74. *Tomura T., Nagashima S., Yamazaki S., Iizuka T., Fudou R., Ojika M.* An unusual diterpene—enhygromic acid and deoxyenhygrolides from a marine myxobacterium, *Enhygromyxa* sp. // *Mar. Drugs*. – 2017. – Vol. 15 (4). – P. 109. <https://doi.org/10.3390/md15040109>
75. *Treude N., Rosencrantz D., Liesack W., Schnell S.* Strain FAc12, a dissimilatory iron-reducing member of the *Anaeromyxobacter* subgroup of Myxococcales // *FEMS Microbiol Ecol*. – 2003. – Vol. 44 (2). – P. 261–9. [https://doi.org/10.1016/S0168-6496\(03\)00048-5](https://doi.org/10.1016/S0168-6496(03)00048-5)
76. *Wang B., Hu W., Liu H., Zhang C.Y., Zhao J.Y. et al.* Adaptation of salt-tolerant *Myxococcus* strains and their motility systems to the ocean conditions // *Microb Ecol*. – 2007. – Vol. 54 (1). – P. 43–51. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9169-y>
77. *Wang C., Xiao Y., Wang Y., Liu Y., Yao Q., Zhu H.* Comparative genomics and transcriptomics insight into myxobacterial metabolism potentials and multiple predatory strategies // *Front Microbiol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1146523. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1146523>
78. *Wang D.-G., Wang C.-Y., Hu J.-Q., Wang J.-J., Liu W.-C.* Constructing a myxobacterial natural product database to facilitate



- NMR-based metabolomics bioprospecting of myxobacteria // *Anal. Chem.* – 2023. – Vol. 95 (12). – P. 5256–5266. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c05145>
79. Wang C.-Y., Hu J.-Q., Wang D.-G., Li Y.-Z., Wu C. Recent advances in discovery and biosynthesis of natural products from myxobacteria: an overview from 2017 to 2023 // *Nat. Prod. Rep.* – 2024. – Vol. 41. – P. 905–934. <https://doi.org/10.1039/D3NP00062A>
80. Weissman K.J., Müller R. Myxobacterial secondary metabolites: bioactivities and modes-of-action // *Nat Prod Rep.* – 2010. – Vol. 27 (9). – P. 1276–95. <https://doi.org/10.1039/c001260m>
81. Whitworth D.E., Jurkevitch E., Pérez J., Fuhrmann G., Koval S.F. Editorial: mechanisms of prokaryotic predation // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 2071. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02071>
82. Wrótniak-Drzewiecka W., Brzezińska A.J., Dahm H., Ingle A.P., Rai M. Current trends in myxobacteria research // *Ann Microbiol.* – 2016. – Vol. 66. – P. 17–33. <https://doi.org/10.1007/s13213-015-1104-3>
83. Wu D., Hugenholtz P., Mavromatis K., Pukall R., Dalin E. et al. A phylogeny-driven genomic encyclopaedia of bacteria and archaea // *Nature.* – 2009. – Vol. 462 (7276). – P. 1056–60. <https://doi.org/10.1038/nature08656>
84. Xiao Y., Wei X., Ebright R., Wall D. Antibiotic production by myxobacteria plays a role in predation // *J Bacteriol.* – 2011. – Vol 193 (18). – P. 4626–4633. <https://doi.org/10.1128/jb.05052-11>
85. Xiao Y., Gerth K., Müller R., Wall D. Myxobacterium-produced antibiotic TA (myxovirescin) inhibits type II signal peptidase // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56 (4). – P. 2014–21. <https://doi.org/10.1128/AAC.06148-11>
86. Yamamoto E., Muramatsu H., Nagai K. *Vulгатibacter incomptus* gen. nov., sp. nov. and *Labilithrix luteola* gen. nov., sp. nov., two myxobacteria isolated from soil in Yakushima Island, and the description of *Vulгатibacteraceae* fam. nov., *Labilitrichaceae* fam. nov. and *Anaeromyxobacteraceae* fam. nov. // *Int J Syst Evol Microbiol.* – 2014. – Vol. 64 (Pt 10). – P. 3360–3368. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.063198-0>
87. Zhang Y.Q., Li Y.Z., Wang B., Wu Z.H., Zhang C.Y. et al. Characteristics and living patterns of marine myxobacterial isolates // *Appl Environ Microbiol.* – 2005. – Vol. 71 (6). – P. 3331–6. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.6.3331-3336.2005>
88. Zusman D.R., Scott A.E., Yang Z., Kirby J.R. Chemosensory pathways, motility and development in *Myxococcus xanthus* // *Nat Rev Microbiol.* – 2007. – Vol. 5 (11). – P. 862–72. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1770>
89. <https://lpsn.dsmz.de>. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN)
90. <http://www.marinespecies.org>



REFERENCES

1. Fomin OO, Fomina NS, Kovalchuk VP, Aslanian SA. Mikroflora suchasnoi boiovoi rany ta yii chutlyvist do antybiotyktiv. Chastyna I. *Ukr. Med. Chasopys*. 2023;3(155),V/VI:82–85. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.155.244023> [in Ukrainian].
2. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, Ibrahim RH, Fareeq A et al. Antimicrobial resistance: impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*. 2024;2:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100081>
3. Albataineh H, Stevens DC. Marine myxobacteria: a few good halophiles. *Mar Drugs*. 2018;16(6):1–11. <https://doi.org/10.3390/md16060209>
4. Berleman JE, Kirby JR. Deciphering the hunting strategy of a bacterial wolfpack. *FEMS Microbiol Rev*. 2009;33(5):942–957. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00185.x>
5. Bhat MA, Mishra AK, Bhat MA, Banday MI, Bashir O et al. Myxobacteria as a source of new bioactive compounds: a perspective study. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1265. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081265>
6. Brinkhoff T, Fischer D, Vollmers J, Voget S, Beardsley C et al. Biogeography and phylogenetic diversity of a cluster of exclusively marine myxobacteria. *The ISME Journal*. 2012;6(6):1260–1272. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.190>
7. Chan YA, Podelvels AM, Kevany BM, Thomas MG. Biosynthesis of polyketide synthase extender units. *Nat Prod Rep*. 2009;26(1):90–114. <https://doi.org/10.1039/b801658p>
8. Chanana S, Braun DR, Rajski SR, Bugni TS. Draft genome sequence of *Pseudenhymyxa* sp. strain WMMC2535, a marine ascidian-associated bacterium. *Microbiol Resour Announc*. 2020;9(34):e00657–20. <https://doi.org/10.1128/MRA.00657-20>
9. Chen J, Nan B. Flagellar motor transformed: biophysical perspectives of the *Myxococcus xanthus* gliding mechanism. *Front Microbiol*. 2022;13:891694. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.891694>
10. Dávila-Céspedes A, Hufendiek P, Crüsemann M, Schäberle TF, König GM. Marine-derived myxobacteria of the suborder Nannocystineae: an underexplored source of structurally intriguing and biologically active metabolites. *Beilstein J. Org. Chem*. 2016;12:969–984. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.96>
11. Dawid W. Biology and global distribution of myxobacteria in soils. *FEMS Microbiol Rev*. 2000; 24(4): 403–427. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2000.tb00548.x>
12. Delgado-Baquerizo M, Oliverio AM, Brewer TE, Benavent-González A, Eldridge DJ et al. A global atlas of the dominant bacteria found in soil. *Science*. 2018;359(6373):320–325. <https://doi.org/10.1126/science.aap9516>
13. Felder S, Dreisigacker S, Kehraus S, Neu E, Bierbaum G et al. Salimabromide: unexpected chemistry from the obligate marine myxobacterium *Enhygromyxa salina*. *Chemistry*. 2013;19(28):9319–9324. <https://doi.org/10.1002/chem.201301379>



14. Felder S, Kehraus S, Neu E, Bierbaum G, Schäberle TF, König GM. Salimyxins and enhygrolides: antibiotic, sponge-related metabolites from the obligate marine myxobacterium *Enhygromyxa salina*. *ChemBioChem*. 2013;14(11):1363–1371. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300268>
15. Fudou R, Iizuka T, Yamanaka S. Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium. 1. Fermentation and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)*. 2001;54(2):149–152. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.54.149>
16. Fudou R, Iizuka T, Sato S, Ando T, Shimba N, Yamanaka S. Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium. 2. Isolation and structural elucidation. *J Antibiot (Tokyo)*. 2001;54(2):153–156. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.54.153>
17. Fudou R, Jojima Y, Iizuka T, Yamanaka S. *Haliangium ochraceum* gen. nov., sp. nov. and *Haliangium tepidum* sp. nov.: novel moderately halophilic myxobacteria isolated from coastal saline environments. *J Gen Appl Microbiol*. 2002;48(2):109–116. <https://doi.org/10.2323/jgam.48.109>
18. Furness E, Whitworth DE, Zwarycz A. Predatory interactions between myxobacteria and their prey / In book: The ecology of predation at the microscale / E Jurkevitch, R Mitchell (eds). *Springer: Cham.*, 2020:1–36. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45599-6_1
19. Gan K-J, Zhu Y, Shi G, Wu C, Ni F-Q. Evolution of the short enantioselective total synthesis of the unique marine myxobacteria polyketide salimabromide. *Chin. J. Chem*. 2024;42:1–13. <https://doi.org/10.1002/cjoc.202400XXX>
20. Garcia R, Pistorius D, Stadler M, Müller R. Fatty acid-related phylogeny of myxobacteria as an approach to discover polyunsaturated omega-3/6 fatty acids. *J Bacteriol*. 2011;193(8):1930–1942. <https://doi.org/10.1128/JB.01091-10>
21. Garcia R, La Clair JJ, Müller R. Future directions of marine myxobacterial natural product discovery inferred from metagenomics. *Mar Drugs*. 2018;16(9):303. <https://doi.org/10.3390/md16090303>
22. Gemperlein K, Zaburannyi N, Garcia R, La Clair JJ, Müller R. Metabolic and biosynthetic diversity in marine myxobacteria. *Mar Drugs*. 2018;16(9):314. <https://doi.org/10.3390/md16090314>
23. Gerth K, Müller R. Moderately thermophilic myxobacteria: novel potential for the production of natural products isolation and characterization. *Environ Microbiol*. 2005;7(6):874–880. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00761.x>
24. Han K, Li Zf, Peng R, Zhu Lp, Zhou T et al. Extraordinary expansion of a *Sorangium cellulosum* genome from an alkaline milieu. *Sci Rep*. 2013;3:2101. <https://doi.org/10.1038/srep02101>
25. Herrmann J, Abou Fayad A, Müller R. Natural products from myxobacteria: novel metabolites and bioactivities. *Nat. Prod. Rep*. 2017;34:135–160. <https://doi.org/10.1039/C6NP00106H>
26. Hesseler M, Bogdanović X, Hidalgo A, Berenguer J, Palm GJ et al. Cloning, functional expression, biochemical characterization, and structural analysis of



- a haloalkane dehalogenase from *Plesiocystis pacifica* SIR-1. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2011;91(4):1049–1060. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3328-x>
27. Hug JJ, Kjaerulff L, Garcia R, Müller R. New deoxyenhygrolides from *Plesiocystis pacifica* provide insights into butenolide core biosynthesis. *Mar. Drugs.* 2022;20(1):72. <https://doi.org/10.3390/md20010072>
 28. Iizuka T, Jojima Y, Fudou R, Yamanaka S. Isolation of myxobacteria from the marine environment. *FEMS Microbiology letters.* 1998;169(2):317–322. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb13335.x>
 29. Iizuka T, Jojima Y, Fudou R, Tokura M, Hiraishi A, Yamanaka S. *Enhygromyxa salina* gen. nov., sp. nov., a slightly halophilic myxobacterium isolated from the coastal areas of Japan. *Syst Appl Microbiol.* 2003;26(2):189–196. <https://doi.org/10.1078/072320203322346038>
 30. Iizuka T, Jojima Y, Fudou R, Hiraishi A, Ahn JW, Yamanaka S. *Plesiocystis pacifica* gen. nov., sp. nov., a marine myxobacterium that contains dihydrogenated menaquinone, isolated from the Pacific coasts of Japan. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2003;53(Pt 1):189–195. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02418-0>
 31. Iizuka T, Fudou R, Jojima Y, Ogawa S, Yamanaka S et al. Miuraenamides A and B, novel antimicrobial cyclic depsipeptides from a new slightly halophilic myxobacterium: taxonomy, production, and biological properties. *J. Antibiot.* 2006;59(7):385–391. <https://doi.org/10.1038/ja.2006.55>
 32. Iizuka T, Tokura M, Jojima Y, Hiraishi A, Yamanaka S, Fudou R. Enrichment and phylogenetic analysis of moderately thermophilic myxobacteria from hot springs in Japan. *Microbes Environ.* 2006;21(3):189–199. <https://doi.org/10.1264/jsme2.21.189>
 33. Iizuka T, Jojima Y, Hayakawa A, Fujii T, Yamanaka S, Fudou R. *Pseudenhygromyxa salsuginis* gen. nov., sp. nov., a myxobacterium isolated from an estuarine marsh. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2013;63(Pt 4):1360–1369. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.040501-0>
 34. Ivanova N, Daum C, Lang E, Abt B, Kopitz M et al. Complete genome sequence of *Haliangium ochraceum* type strain (SMP-2). *Stand Genomic Sci.* 2010;2(1):96–106. <https://doi.org/10.4056/sigs.69.1277>
 35. Kaiser D. Coupling cell movement to multicellular development in myxobacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2003;1(1):45–54. <https://doi.org/10.1038/nrmicro733>
 36. Kaiser D. *Myxococcus* – from single-cell polarity to complex multicellular patterns. *Annu Rev Genet.* 2008;42:109–130. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.42.110807.091615>
 37. Kimura Y, Kawasaki S, Yoshimoto H, Takegawa K. Glycine betaine biosynthesized from glycine provides an osmolyte for cell growth and spore germination during osmotic stress in *Myxococcus xanthus*. *J Bacteriol.* 2010;192(5):1467–1470. <https://doi.org/10.1128/JB.01118-09>
 38. Komaki H, Fudou R, Iizuka T, Nakajima D, Okazaki K et al. PCR detection of type I polyketide synthase genes in myxobacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74(17):5571–5574. <https://doi.org/10.1128/AEM.00224-08>



39. Kudo K, Yamaguchi N, Makino T, Ohtsuka T, Kimura K et al. Release of arsenic from soil by a novel dissimilatory arsenate-reducing bacterium, *Anaeromyxobacter* sp. strain PSR-1. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(15):4635–4642. <https://doi.org/10.1128/AEM.00693-13>
40. Kundim BA, Ito Y, Sakagami Y, Fudou R, Iizuka T et al. New haliangicin isomers, potent antifungal metabolites produced by a marine myxobacterium. *J Antibiot (Tokyo).* 2003;56(7):630–638. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.56.630>
41. Landwehr W, Wolf C, Wink J. Actinobacteria and Myxobacteria –two of the most important bacterial resources for novel antibiotics. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;398:273–302. https://doi.org/10.1007/82_2016_503
42. Li B, Yao Q, Zhu H. Approach to analyze the diversity of myxobacteria in soil by semi-nested PCR-denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) based on taxon-specific gene. *PLoS One.* 2014;9(10):108877. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108877>
43. Li SG, Zhou XW, Li PF, Han K, Li W et al. The existence and diversity of myxobacteria in lake mud – a previously unexplored myxobacteria habitat. *Environ Microbiol Rep.* 2012;4(6):587–595. <https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2012.00373.x>
44. Li Y-Z, Hu W, Zhang Y-Q, Qiu Z, Zhang Y, Wu BH. A simple method to isolate salt-tolerant myxobacteria from marine samples. *J Microbiol Methods.* 2002;50(2):205–209. [https://doi.org/10.1016/s0167-7012\(02\)00029-5](https://doi.org/10.1016/s0167-7012(02)00029-5)
45. Li Z, Zhang L, Ye X, Huang Y, Ji Y et al. Myxobacteria: versatile cell factories of novel commercial enzymes for bio-manufacturing. *Biotechnology advances.* 2025;82:108594. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2025.108594>
46. Liu Y, Ojika M. Genomic analysis of the rare slightly halophilic myxobacterium “*Paraliomyxa miuraensis*” SMH-27-4, the producer of the antibiotic miuraenamides A. *Microorganisms.* 2023;11(2):371. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020371>
47. Marcos-Torres FJ, Volz C, Müller R. An ambruticin-sensing complex modulates *Myxococcus xanthus* development and mediates myxobacterial interspecies communication. *Nat Commun.* 2020;11:5563. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19384-7>
48. Marshall RC, Whitworth DE. Is "Wolf-Pack" predation by antimicrobial bacteria cooperative? Cell behaviour and predatory mechanisms indicate profound selfishness, even when working alongside kin. *Bioessays.* 2019;41(4):e1800247. <https://doi.org/10.1002/bies.201800247>
49. Meiser P, Bode HB, Müller R. The unique DKxanthene secondary metabolite family from the myxobacterium *Myxococcus xanthus* is required for developmental sporulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(50):19128–19133. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606039103>
50. Meng K, Jiang W, Cai H, Yang Z, Yuan Y, Su Z. Diversity of myxobacteria isolated from Weizhou Island, Guangxi, and their potential biological activities. *Arch Biol Sci.* 2025;77(2):123–36. <https://doi.org/10.2298/ABS250324010M>



51. Miyanaga A, Kudo F, Eguchi T. Protein–protein interactions in polyketide synthase–nonribosomal peptide synthetase hybrid assembly lines. *Nat. Prod. Rep.* 2018;35:1185–1209. <https://doi.org/10.1039/C8NP00022K>
52. Moghaddam JA, Boehringer N, Burdziak A, Kunte HJ, Galinski EA, Schäberle TF. Different strategies of osmoadaptation in the closely related marine myxobacteria *Enhygromyxa salina* SWB007 and *Plesiocystis pacifica* SIR-1. *Microbiology (Reading)*. 2016;162(4):651–661. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000250>
53. Moghaddam AJ, Crüseemann M, Alanjary M, Harms H, Dávila-Céspedes A et al. Analysis of the genome and metabolome of marine myxobacteria reveals high potential for biosynthesis of novel specialized metabolites. *Sci Rep.* 2018;8(1):16600. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34954-y>
54. Moghaddam AJ, Poehlein A, Fisch K, Alanjary M, Daniel R et al. Draft genome sequences of the obligatory marine myxobacterial strains *Enhygromyxa salina* SWB005 and SWB007. *Genome Announc.* 2018;6(17):e00324-18. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00324-18>
55. Mohr KI. Diversity of myxobacteria – we only see the tip of the iceberg. *Microorganisms*. 2018;6(3):84. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6030084>
56. Murphy P, Comstock J, Khan T, Zhang J, Welch R, Igoshin OA. Cell behaviors underlying *Myxococcus xanthus* aggregate dispersal. *mSystems*. 2023;8(5):e00425-23. <https://doi.org/10.1128/msystems.00425-23>
57. Ojika M, Inukai Y, Kito Y, Hirata M, Iizuka T, Fudou R. Miuraenamides: antimicrobial cyclic depsipeptides isolated from a rare and slightly halophilic myxobacterium. *Chem Asian J.* 2008;3(1):126–133. <https://doi.org/10.1002/asia.200700233>
58. Payne JAE, Schoppet M, Hansen MH, Cryle MJ. Diversity of nature's assembly lines – recent discoveries in non-ribosomal peptide synthesis. *Mol. BioSyst.* 2017;13:9–22. <https://doi.org/10.1039/C6MB00675B>
59. Ravensschlag K, Sahn K, Pernthaler J, Amann R. High bacterial diversity in permanently cold marine sediments. *Appl Environ Microbiol.* 1999;65(9):1–8. <https://doi.org/10.1128/AEM.65.9.3982-3989.1999>
60. Ronald G, La Clair JJ, Müller R. Future directions of marine myxobacterial natural product discovery inferred from metagenomics. *Mar. Drugs*. 2018;16(9):303. <https://doi.org/10.3390/md16090303>
61. Saggi SK, Nath A, Kumar S. Myxobacteria: biology and bioactive secondary metabolites. *Research in Microbiology*. 2023;174:104079. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2023.104079>
62. Saha S. Exploring myxobacteria for drugs. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*. 2024;10(6):289–315. www.wjpls.org
63. Salmanov AG, Shchekhlov DV, Mamonova M, Shchekholkov YE, Litus VI et al. Healthcare associated infections in patients with combat wounds and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2022–2024). *Wiad Lek.* 2025;78(8):1624–1634. <https://doi.org/10.36740/WLek/209517>



64. Sanford RA, Cole JR, Tiedje JM. Characterization and description of *Anaeromyxobacter dehalogenans* gen. nov., sp. nov., an aryl-halo-respiring facultative anaerobic myxobacterium. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(2):893–900. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.2.893-900.2002>
65. Schäberle TF, Goralski E, Neu E, Erol Ö, Hölzl G et al. Marine myxobacteria as a source of antibiotics – comparison of physiology, polyketide-type genes and antibiotic production of three new isolates of *Enhygromyxa salina*. *Mar. Drugs.* 2010;8(9):2466–2479. <https://doi.org/10.3390/md8092466>
66. Schäberle TF, Lohr F, Schmitz A, König GM. Antibiotics from myxobacteria. *Nat. Prod. Rep.* 2014;31:953–972. <https://doi.org/10.1039/C4NP00011K>
67. Shrivastava A, Sharma RK. Myxobacteria and their products: current trends and future perspectives in industrial applications. *Folia Microbiol (Praha).* 2021;66(4):483–507. <https://doi.org/10.1007/s12223-021-00875-z>
68. Sorokoumova LK, Kozhokaru AA, Yaremin SYu, Zhorniak OI. Monitoring of the dynamics of antimicrobial resistance among wounded in the conditions of armed conflict. *Ukrainian Journal of Military Medicine.* 2025;6(2):105–110. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-105](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-105)
69. Sumiya E, Shimogawa H, Sasaki H, Tsutsumi M, Yoshita K et al. Cell-morphology profiling of a natural product library identifies bisbromoamide and miuraenamides A as actin filament stabilizers. *ACS Chem Biol.* 2011;6(5):425–431. <https://doi.org/10.1021/cb1003459>
70. Sun Y, Feng Z, Tomura T, Suzuki A, Miyano S et al. Heterologous production of the marine myxobacterial antibiotic haliangicin and its unnatural analogues generated by engineering of the biochemical pathway. *Sci Rep.* 2016;6:22091. <https://doi.org/10.1038/srep22091>
71. Sun Y, Tomura T, Sato J, Iizuka T, Fudou R, Ojika M. Isolation and biosynthetic analysis of haliamide, a new PKS-NRPS hybrid metabolite from the marine myxobacterium *Haliangium ochraceum*. *Molecules.* 2016;21(1):59. <https://doi.org/10.3390/molecules21010059>
72. Swetha RG, Arakal BS, Rajendran S, Sekar K, Whitworth DE et al. MyxoPortal: a database of myxobacterial genomic features. *Database.* 2024;2024:baae056. <https://doi.org/10.1093/database/baae056>
73. Timmermans ML, Paudel YP, Ross AC. Investigating the biosynthesis of natural products from marine proteobacteria: a survey of molecules and strategies. *Mar Drugs.* 2017; 15(8): 235. <https://doi.org/10.3390/md15080235>
74. Tomura T, Nagashima S, Yamazaki S, Iizuka T, Fudou R, Ojika M. An unusual diterpene—enhygromic acid and deoxyenhygrolides from a marine myxobacterium, *Enhygromyxa* sp. *Mar. Drugs.* 2017;15(4):109. <https://doi.org/10.3390/md15040109>
75. Treude N, Rosencrantz D, Liesack W, Schnell S. Strain FAc12, a dissimilatory iron-reducing member of the *Anaeromyxobacter* subgroup of Myxococcales. *FEMS Microbiol Ecol.* 2003;44(2):261–269. [https://doi.org/10.1016/S0168-6496\(03\)00048-5](https://doi.org/10.1016/S0168-6496(03)00048-5)
76. Wang B, Hu W, Liu H, Zhang CY, Zhao JY et al. Adaptation of salt-tolerant *Myxococcus* strains and their motility systems to the ocean conditions. *Microb Ecol.* 2007;54(1):43–51. <https://doi.org/10.1007/s00248-006-9169-y>



77. Wang C, Xiao Y, Wang Y, Liu Y, Yao Q, Zhu H. Comparative genomics and transcriptomics insight into myxobacterial metabolism potentials and multiple predatory strategies. *Front Microbiol.* 2023;14:1146523. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1146523>
78. Wang D-G, Wang C-Y, Hu J-Q, Wang J-J, Liu W-C. Constructing a myxobacterial natural product database to facilitate NMR-based metabolomics bioprospecting of myxobacteria. *Anal. Chem.* 2023;95(12):5256–5266. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c05145>
79. Wang C-Y, Hu J-Q, Wang D-G, Li Y-Z, Wu C. Recent advances in discovery and biosynthesis of natural products from myxobacteria: an overview from 2017 to 2023. *Nat. Prod. Rep.* 2024;41:905–934. <https://doi.org/10.1039/D3NP00062A>
80. Weissman KJ, Müller R. Myxobacterial secondary metabolites: bioactivities and modes-of-action. *Nat Prod Rep.* 2010;27(9):1276–1295. <https://doi.org/10.1039/c001260m>
81. Whitworth DE, Jurkevitch E, Pérez J, Fuhrmann G, Koval SF. Editorial: mechanisms of prokaryotic predation. *Front. Microbiol.* 2020;11:2071. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.02071>
82. Wrótniak-Drzewiecka W, Brzezińska AJ, Dahm H, Ingle AP, Rai M. Current trends in myxobacteria research. *Ann Microbiol.* 2016;66:17–33. <https://doi.org/10.1007/s13213-015-1104-3>
83. Wu D, Hugenholtz P, Mavromatis K, Pukall R, Dalin E et al. A phylogeny-driven genomic encyclopaedia of bacteria and archaea. *Nature.* 2009;462(7276):1056–1060. <https://doi.org/10.1038/nature08656>
84. Xiao Y, Wei X, Ebright R, Wall D. Antibiotic production by myxobacteria plays a role in predation. *J Bacteriol.* 2011;193(18):4626–4633. <https://doi.org/10.1128/jb.05052-11>
85. Xiao Y, Gerth K, Müller R, Wall D. Myxobacterium-produced antibiotic TA (myxovirescin) inhibits type II signal peptidase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2014–2021. <https://doi.org/10.1128/AAC.06148-11>
86. Yamamoto E, Muramatsu H, Nagai K. *Vulgatibacter incomptus* gen. nov., sp. nov. and *Labilithrix luteola* gen. nov., sp. nov., two myxobacteria isolated from soil in Yakushima Island, and the description of Vulgatibacteraceae fam. nov., Labilitrichaceae fam. nov. and Anaeromyxobacteraceae fam. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2014;64(Pt 10):3360–3368. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.063198-0>
87. Zhang YQ, Li YZ, Wang B, Wu ZH, Zhang CY et al. Characteristics and living patterns of marine myxobacterial isolates. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(6):3331–3336. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.6.3331-3336.2005>
88. Zusman DR, Scott AE, Yang Z, Kirby JR. Chemosensory pathways, motility and development in *Myxococcus xanthus*. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(11):862–872. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1770>
89. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN). <https://lpsn.dsmz.de>.
90. <http://www.marinespecies.org>

Стаття надійшла до редакції 19.11.2025 р.

