

Review of the Interactions between Cyanobacteria and Antibiotics in Urban and Industrial Wastewaters

Bahareh Nowruzi

*Associate professor, Department of Biology, SR.C. Islamic Azad University, Tehran, Iran.

(Corresponding Author)
bahare77biol@gmail.com

Narjes EtminanZadeh

M.Sc. Student in microbial Biotechnology, Department of Biology, SR.C. Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Anahita Sobhani

M.Sc. Student in microbial Biotechnology, Department of Biology, SR.C. Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Antibiotic residues from urban and industrial wastewater discharge and agricultural runoff are continuously released into freshwater environments, turning them into reservoirs that contribute to increased antibiotic resistance. Therefore, understanding the effects of antibiotic residues on aquatic organisms, especially cyanobacteria, is essential due to their vital role as primary producers in ecosystems.

Materials and Methods: In this review article, over 200 reputable publications related to the effects of antibiotics on major biological processes in cyanobacteria-including photosynthesis, oxidative stress, and macromolecule metabolism-are examined in detail. The mechanisms of their adaptation to antibiotic exposure are also thoroughly reviewed. To this end, searches were conducted in databases such as Science Direct, Scopus, Web of Sciences, and open-access journal lists, using keywords like "cyanobacteria," "biodegradation and bioremediation," "bioaccumulation and biomagnification," "activation of antioxidant systems," "mechanism of action of a wide range of antibiotics," synergistic and antagonistic effects," "acquisition and transfer of antibiotic resistance genes," and "mutations induced by antibiotics."

Results: The antibiotic resistance developed in microalgae is associated with an increased rate of photosynthesis, antioxidant activity, and toxin production, while oxidative stress and growth decrease. Therefore, the higher presence of cyanotoxin biomass, especially near wastewater treatment plant outlets, may play an important role in the removal of antibiotic resistance genes.

Conclusion: There is a direct correlation between the levels of antibiotics and the increased production of microalgal toxins, indicating that microalgae become resistant to antibiotics over time and thus can play a vital role in eliminating the excess ROS generated from antibiotic exposure.

Keywords: Mechanism of Action of a Wide Range of Antibiotics; Antibiotic Resistance, Biodegradation, Transfer of Antibiotic Resistance Genes, Synergistic and Antagonistic Effects

Open Access Policy: This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. To view a copy of this licence, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Received: 2025/02/19

Accepted: 2025/06/22

Doi:10.22038/jreh.2025.26741

► **Citation:** Nowruzi B, EtminanZadeh N, Sobhani A. Review of the Interactions between Cyanobacteria and Antibiotics in Urban and Industrial Wastewaters. *Iranian Journal of Research in Environmental Health*. 11(2):113-139.

مروری بر اثرات متقابل بین ریزجلبک‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های فاضلاب‌های شهری و صنعتی

بهاره نوروزی

* دانشیار دپارتمان زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. (نویسنده مسئول)
bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir

نرجس اطمینان زاده

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، دپارتمان زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

آناهیتا سبحانی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، دپارتمان زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: آنتی‌بیوتیک‌های باقی‌مانده از فاضلاب‌های شهری و صنعتی، به‌طور مداوم در محیط‌های آب شیرین حاوی ریزجلبک‌ها آزاد می‌شوند و آن‌ها را به مخزنی تبدیل می‌کنند که به افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی منجر می‌شود؛ بنابراین، درک اثرات باقی‌مانده آنتی‌بیوتیک‌ها بر ریزجلبک‌ها به‌دلیل نقش حیاتی آن‌ها به‌عنوان تولیدکنندگان اولیه در اکوسیستم، ضروری است.

مواد و روش‌ها: در این مقاله مروری، بیش از ۲۰۰ نشریه معتبر با جزییات مورد بررسی قرار گرفته است. به این منظور جستجو از پایگاه‌های اطلاعاتی مانند Science Direct, Scopus, Web of Sciences و فهرست مجلات با دسترسی آزاد انجام شد و از کلیدواژه‌هایی مانند «ریزجلبک‌ها»، «تجزیه و حذف زیستی»، «جذب و تجمع زیستی»، «مکانیسم اثر طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها»، «اثرات هم‌افزایی و مقابله‌ای»، «اکتساب و انتقال ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی» و «جهش‌های حاصل از آنتی‌بیوتیک‌ها» استفاده گردید.

یافته‌ها: مقاومت ایجاد شده در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها در ریزجلبک‌ها با افزایش نرخ فتوسنتز، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تولید سم همراه است، در حالی که استرس اکسیداتیو و رشد کاهش می‌یابد. بنابراین حضور بیشتر توده‌های سیانوتوکسین‌ها به‌ویژه نزدیک خروجی‌های تصفیه‌خانه‌های فاضلاب، می‌تواند نقش مهمی برای حذف ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک داشته باشد.

نتیجه‌گیری: ارتباط مستقیمی بین میزان آنتی‌بیوتیک‌ها و افزایش تولید سموم ریزجلبک‌ها وجود دارد که این نشان می‌دهد ریزجلبک‌ها با گذشت زمان به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم می‌شوند و به این ترتیب می‌توانند نقش حیاتی در حذف ROS اضافی ناشی از قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک ایفا کنند.

کلیدواژه‌ها: مکانیسم اثر طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تجزیه بیولوژیکی، انتقال ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی، اثرات هم‌افزایی و مقابله‌ای

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۱

نوع مقاله: مروری

◀ **استناد:** نوروزی ب، اطمینان‌زاده ن، سبحانی آ. مروری بر اثرات متقابل بین ریزجلبک‌ها و آنتی‌بیوتیک‌های فاضلاب‌های شهری و صنعتی. فصلنامه‌ی پژوهش در بهداشت محیط. تابستان ۱۴۰۴؛ ۱۱(۲): ۱۱۳-۱۳۹.

مقدمه

در سال ۲۰۱۵، سازمان بهداشت جهانی مقاومت ضد میکروبی را به عنوان یکی از بحرانی ترین مسائل بهداشتی اعلام کرد. این سازمان، با همکاری سازمان غذا و کشاورزی و سازمان جهانی بهداشت حیوانات، پیشنهاد داد که با رویکرد "سلامت واحد" به این موضوع پرداخته شود، رویکردی که ارتباط بین سلامت انسان، حیوانات و محیط زیست را به رسمیت می شناسد. در حال حاضر، فرضیه ای در حال شکل گیری است که سیانوباکتری ها و سیانوتوکسین ها ممکن است در مقاومت ضد میکروبی در آب نقش داشته باشند. تحقیقات اخیر نشان می دهد که: (۱) سیانوتوکسین ها بر انتقال ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک در بین باکتری ها تأثیر می گذارند؛ (۲) سیانوباکتری ها به عنوان مخزنی برای مقاومت ضد میکروبی عمل می کنند (۱).

سیانوباکتری ها حساسیت های بین گونه ای متفاوتی به انواع مختلف آنتی بیوتیک ها دارند. فرض بر این است که مکانیسم اثر آنتی بیوتیک ها در باکتری ها و سیانوباکتری ها یکسان است و حساسیت متفاوت مانند باکتری ها، به تنوع در مکانیسم های جذب (به عنوان مثال، تنوع در کانال های پورین برای عبور مولکول های کوچک، مانند بتالاکتام ها)، یا در سیستم های پمپ خروجی برای دفع آنتی بیوتیک به خارج از سلول یا در حضور آنزیم های تجزیه کننده مرتبط است. برخی از محققین حساسیت کمتری را در سویه های جدا شده از تصفیه خانه های فاضلاب نسبت به سویه های جدا شده از محیط های آبی طبیعی یافتند. در آزمایش های آزمایشگاهی، نیز حساسیت متفاوت درون گونه ای بین سویه های پلانکتوتریکس و سویه های میکروسیستیس آنروژینوزا مشاهده شده است. در چارچوب یک پروژه آزمایشی کوچک که توسط موسسه عالی بهداشت در ایتالیا با هدف بررسی جنبه هایی از روابط بین سیانوباکتری ها و مقاومت ضد میکروبی تأمین مالی شده است (۲)، نتایج نشان داد که آنتی بیوتیک ها می توانند بر جامعه سیانوباکتریایی تأثیر بگذارند و سویه های مقاوم تر را صرف نظر از مکانیسمی که استفاده می کنند، انتخاب کنند (۳).

متعاقباً، آن ها در آزمایش های آزمایشگاهی نشان دادند که سیانوتوکسین ها سرعت انتقال افقی ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک بین باکتری ها را افزایش می دهند و حدس زدند که تعاملات بین ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک و میکروسیستین ها می تواند در تصفیه خانه های آب آشامیدنی افزایش یابد و ظهور سلول های مقاوم به ضد میکروبی جدید را تسهیل کند (۴). بنابراین این محققین افزایش بیان ژن های دخیل در انتقال همیوگی و ژن های مرتبط با پاسخ آنتی اکسیدانی را یافتند و پیشنهاد کردند که استرس اکسیداتیو می تواند نفوذپذیری غشای سلولی را افزایش دهد. در نهایت، به نظر می رسد تولید سیانوتوکسین توسط سیانوباکتری ها با قرار گرفتن در معرض آنتی بیوتیک ها تحریک می شود (۵). آنتی بیوتیک ها به طور گسترده ای در بسیاری از زمینه ها مانند پزشکی انسانی و دامپزشکی، شیلات، کشاورزی دام و تولید محصولات کشاورزی استفاده می شوند.

مصرف جهانی آنتی بیوتیک ها بین سال های ۲۰۰۰ و ۲۰۱۵ به میزان ۶۵٪ افزایش یافته است. باقی مانده آنتی بیوتیک ها می توانند از طریق چندین مسیر عمده وارد اکوسیستم های آبی شوند، از جمله حل شدن قرص های خوراکی در پرورش ماهی، دفع آنتی بیوتیک های باقی مانده از میکروارگانیسم های کشت شده و انسان ها و تخلیه پسماند از بیمارستان ها و کارخانه های داروسازی. آنتی بیوتیک ها می توانند باعث گسترش باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک شوند که این امر بحران زیست محیطی جهانی را به وجود آورده است. آنتی بیوتیک ها همچنین می توانند بر رشد ریز جلبک ها و سیانوباکتری ها که حساسیت زیادی به ترکیبات ضد میکروبی دارند، تأثیر بگذارند (۶). به دلیل جایگاه آن ها در پایین ترین سطح زنجیره غذایی، هر تغییر در جمعیت این تولیدکنندگان اولیه می تواند اثرات زیادی بر سلامت اکوسیستم ها داشته باشد. برخی از آنتی بیوتیک ها، اثرات منفی بر فتوسنتز و متابولیسم ماکرومولکول ها در ریز جلبک ها و سیانوباکتری ها دارند برای مثال، اریترومايسين به عنوان یک سرکوب گر فتوسنتز در *Microcystis aeruginosa* و *Selenastrum capricornutum* عمل می کند (۷).

تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر آلاینده‌ها، ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک و باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در محیط‌های آبی که از فاضلاب خانگی، شهری (ازجمله بیمارستانی) و صنعتی و همچنین از مزارع پرورش حیوانات و آبزیان رها می‌شوند، می‌تواند بر سلامت محیط زیست تأثیر منفی بگذارد و اکوسیستم‌ها را تغییر دهد. آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند نه تنها ترکیب و اندازه جامعه باکتریایی را تغییر دهند، بلکه می‌توانند از طریق فشارهای انتخابی، تکثیر باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک جدید را نیز تحریک کنند. داده‌های موجود نشان‌دهنده‌ی انتشار گسترده برخی آنتی‌بیوتیک‌ها در سطح جهانی است. به‌عنوان مثال، بررسی‌های انجام شده در شمال ایتالیا غلظت‌های قابل توجه آنتی‌بیوتیک در پایین دست پساب تصفیه‌خانه‌های فاضلاب را نشان داد (۸).

سیانوباکتری‌ها پروکاریوت‌های فتوسنتزکننده هستند که بسیاری از آن‌ها سیانوتوکسین‌های قوی تولید می‌کنند و به‌طور طبیعی تقریباً در هر زیستگاه خشکی و آبی، ازجمله تصفیه‌خانه‌های فاضلاب یافت می‌شوند. حضور آن‌ها در منابع آبی به‌دلیل تقاضای انسانی برای منابع آب، مغذی‌سازی و تغییرات آب‌وهوایی به‌طور چشمگیری در حال افزایش است. خطرات ایجاد شده برای سلامت انسان ناشی از قرار گرفتن در معرض سیانوتوکسین از طریق آب آشامیدنی، غذای آلوده و فعالیت‌های تفریحی به‌طور گسترده بررسی شده است. مسمومیت‌های حاد بسیاری از حیوانات وحشی و دام‌ها پس از نوشیدن از منابع آب محیطی ثبت شده است. به نظر می‌رسد حیوانات حتی زمانی که آب تمیز در دسترس است، توسط سیانوباکتری‌ها در آب جذب می‌شوند و به‌راحتی می‌توانند حجم کافی از آب حاوی بلوم‌های سیانوباکتریایی را بنوشند، یا لجن‌ها و مت‌های ساحلی حاوی سیانوباکتری‌ها را ببلعند که می‌تواند یک دوز خوراکی کشنده باشد (۹).

برخی از سیانوباکتری‌ها به‌دلیل محتوای بالای ویتامین‌ها و ترکیبات آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان مکمل‌های غذایی انسانی و حیوانی استفاده می‌شوند. روابط پیچیده و متنوع بین سیانوباکتری‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها، باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک تنها اخیراً در

تعداد کمی از مقالات مورد توجه قرار گرفته است. جمعیت‌های سیانوباکتریایی ارتباط نزدیکی با طیف گسترده‌ای از جوامع باکتریایی دارند که می‌توانند مواد آلی و اکسیژن تولید شده از طریق فتوسنتز را برای آن‌ها فراهم کنند؛ بنابراین، به طور غیرمستقیم، می‌توانند جمعیت‌های باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک موجود در محیط را در طول رشد بلوم‌های سیانوباکتریایی افزایش دهند (۱۰). علاوه بر آن فعالیت‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌های مختلف نقش اساسی در حذف ROS فراوان تولید شده بر اثر تحریک آنتی‌بیوتیک دارند.

با توجه به اهمیت استفاده از فن‌آوری مبتنی بر ریزجلبک‌ها برای حذف آنتی‌بیوتیک‌ها، در این مقاله مروری کوشش گردید به بررسی سیانوتوکسین‌ها و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک در بیوفیلم‌ها، بیورازد. همچنین عوامل مهم موثر بر مسیرهای حذف آنتی‌بیوتیک توسط این ارگانیسم‌ها را مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر آن اهمیت استفاده از فن‌آوری مبتنی بر ریزجلبک‌ها برای حذف آنتی‌بیوتیک‌ها تأکید می‌گردد. در کنار آن بررسی اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها در فاضلاب‌های شهری و صنعتی نیز از موارد مهم در این مقاله مروری است.

روش کار

در این مقاله مروری، بیش از ۲۰۰ نشریه معتبر در رابطه با اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر فرآیندهای زیستی عمده در سیانوباکتری‌ها شامل فتوسنتز، استرس‌اکسیداتیو و متابولیسم ماکرومولکول‌ها، مکانیزم‌های سازگاری آن‌ها با قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها با جزئیات مورد بررسی قرار گرفته است. به این منظور جستجو از پایگاه‌های اطلاعاتی مانند Science Direct، Scopus، Web of Sciences و فهرست مجلات با دسترسی آزاد انجام شد و از کلیدواژه‌هایی مانند «ریزجلبک‌ها»، «تجزیه و حذف زیستی»، «جذب و تجمع زیستی»، «فعال‌سازی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی»، «مکانیسم اثر طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها»، «اثرات هم‌افزایی و مقابله‌ای»، «اکتساب و انتقال ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی» و «جهش‌های حاصل از آنتی‌بیوتیک‌ها» استفاده گردید.

مفهوم سلامت واحد ارتباط تنگاتنگی بین سلامت انسان، حیوانات و محیط زیست را به رسمیت می‌شناسد: بیماری‌ها از حیوانات به انسان و بالعکس از طریق محیط زیست نیز منتقل می‌شوند. در دهه گذشته، محیط زیست به‌عنوان عاملی موثر در انتشار و انتقال باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک از طریق مکانیسم‌های مختلف شناخته شده است. از محیط زیست، هم باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و هم ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک عمدتاً از طریق قرار گرفتن در معرض آب و غذا به انسان بازمی‌گردند، اما مطالعاتی برای رد انتقال از طریق هوا و سایر مسیرهای مواجهه هنوز بسیار محدود است (۱۳).

نقش مستقیم سیانوباکتری‌ها به‌عنوان مخزن و منبع طبیعی ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک در دریاچه تای هو، چین نشان داده شده است. محققان ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها را در ۸ سویه سیانوباکتریایی جدا شده از دریاچه یافتند و سپس، با آزمایش‌های آزمایشگاهی، پتانسیل انتقال عناصر ژنتیکی متحرک را از باکتری‌ها به ۵ سیانوباکتری تعیین کردند. بررسی بیش از ۸۰۰ جدایه سیانوباکتریایی مستخرج از زیستگاه‌های مختلف، از جمله سویه‌های آزادی از آب‌های شیرین و شور و زیستگاه‌های خشکی‌زی نشان داده است که ژن‌های مقاومت ضد میکروبی در اعضای رده‌های اصلی سیانوباکتریایی مانند (Nostocales و Oscillatoriales)، که در بلوم‌ها و مت‌های سیانوباکتریایی حضور دارند، یافت شده است (۱۴). اگرچه آنتی‌بیوتیک‌ها برای هدف قرار دادن باکتری‌های پاتولوژیک طراحی شده‌اند، چندین گیرنده و یا مسیرهای باکتریایی در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها شناسایی شده‌اند که نشان‌دهنده تهدید بالقوه آنتی‌بیوتیک‌ها برای این موجودات فتوسنتزی است. غلظت‌های مؤثر (EC₅₀) و سیستم‌های هدفی که آنتی‌بیوتیک‌ها بر آن‌ها تأثیر می‌گذارند در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌های آب شیرین در جدول ۱ خلاصه شده است (۱۵). در جدول ۱، اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر سیستم‌های هدف خاص در این موجودات با جزییات بیان شده است، اما روش عملکرد آنتی‌بیوتیک‌ها

بازده زمانی مقالات جستجو شده مابین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵ بود؛ اما در مواردی، مقالات مورد نیاز جهت توضیحات بیشتر، از سال‌های قبل نیز جستجو و بررسی گردید. جستجوی مقالات به زبان انگلیسی به صورت هم تحقیقاتی و هم مروری انجام گردید.

یافته‌ها

مقاومت ضد میکروبی در سیانوباکتری‌ها

در سال ۲۰۱۵، سازمان بهداشت جهانی مقاومت ضد میکروبی را به‌عنوان یکی از بزرگترین تهدیدات برای سلامت عمومی اعلام کرد و یک برنامه اقدام جهانی برای مبارزه با مقاومت ضد میکروبی با رویکرد سلامت واحد را ترویج داد. سازمان جهانی بهداشت حیوانات و سازمان غذا و کشاورزی متعاقباً به سازمان بهداشت جهانی پیوستند تا ابزارهای عملی و قانونی برای ایجاد برنامه‌های اقدام ملی برای کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها، ترویج نظارت بر آن‌ها و انجام تحقیقات بیشتر ارائه دهند. در سال ۲۰۲۳، شورای اروپا توصیه‌ای را به کشورهای عضو منتشر کرد تا نظارت بر مقاومت ضد میکروبی را در همه کشورها هماهنگ کند (۱۱). به‌منظور مبارزه با مقاومت ضد میکروبی از رویکرد سلامت واحد، با در نظر گرفتن محیط زیست به‌عنوان بخشی از مشکل، کشورهای عضو باید اقدامات متعددی را انجام دهند، از جمله اجرای: ۱) اقداماتی برای پیشگیری، نظارت و کاهش انتشار مقاومت ضد میکروبی در محیط زیست و ۲) یک سیستم نظارتی برای مقاومت ضد میکروبی در غذا، فاضلاب و محیط زیست. بر اساس برنامه‌های موجود قبلی، تنوع گسترده‌ای در بروز مقاومت ضد میکروبی در کشورهای مختلف اروپایی، بر اساس گونه‌های باکتریایی، گروه‌های ضد میکروبی و موقعیت جغرافیایی، آشکار شد. بالاترین درصد مقاومت به کلاس‌های اصلی آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در بیمارستان‌ها در کشورهای واقع در جنوب اروپا گزارش شده است. به‌ویژه، پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم به کارباپنم^۱ یک مشکل جدی محسوب می‌شوند، زیرا باعث عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی می‌شوند که تهدیدی قابل توجه برای سلامت عمومی هستند (۱۲).

¹ Carbapenem

(مهار بیوسنتز پروتئین، مهار سنتز اسیدنوکلئیک و غیره) هنوز در حال بررسی است (۱۶).

بیشتر تحقیقات در مورد اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها در محیط‌های آزمایشگاهی انجام شده است که برخی از آن‌ها غلظت‌های آنتی‌بیوتیک‌ها را که بسیار بالاتر از غلظت‌های موجود در آب‌های طبیعی است، بررسی کرده‌اند. با این حال، چنین مطالعاتی می‌تواند به‌عنوان نقطه شروعی برای درک مکانیزم‌های کاری آنتی‌بیوتیک‌ها در این موجودات عمل کند. اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر فرآیندهای بیولوژیکی اصلی در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌های آب شیرین ازجمله: (۱) فتوسنتز (۲) استرس اکسیداتیو (۳) تغییرات ماکرومولکولی بسیار قابل توجه است (۱۷).

اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر فرایند فتوسنتز سیانوباکتری‌ها

همانند گیاهان آلی، ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها یک سیستم فتوسنتزی اکسیژن‌ساز دارند که شامل فتوسیستم یک (PSI^۱) و فتوسیستم دو (PSII) هستند که در غشای تیلاکوئیدها قرار دارند و توسط یک زنجیره از حامل‌های الکترونی واسطه به هم متصل شده‌اند. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند فتوسنتز را در این موجودات از طریق سه مکانیزم اصلی مهار کنند: تجزیه غشای تیلاکوئید، مهار انتقال الکترون و کاهش رنگدانه‌های فتوسنتزی. غشای تیلاکوئید مدت‌ها است که به‌عنوان محل واکنش‌های نوری فتوسنتزی شناخته شده است. گفته شده است که آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند باعث آسیب شدید به غشای تیلاکوئید شوند که این امر می‌تواند منجر به از دست دادن پایداری فتوسیستم‌ها شود. در نتیجه، کاهش فتوسنتز اغلب مشاهده می‌شود و به‌عنوان یک ویژگی مشترک در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها در نظر گرفته می‌شود. به‌عنوان مثال، اریترومايسين سنتز بسیاری از پروتئین‌های ضروری در مرکز واکنش PSII و کمپلکس سیتوکروم b6f را در جلبک سبز آب شیرین *S. capricornutum* کاهش داد. در نتیجه، فقدان این پروتئین‌ها که در غشای تیلاکوئید قرار دارند، می‌تواند منجر

به از هم پاشیدن دستگاه فتوسنتزی آبی باشد. فلورفینیکول و تیمفینیکول در غلظت‌های بالا (>1 میکروگرم بر لیتر) به‌طور قابل توجهی محتوای کلروفیل سیانوباکتری *Microcystis flos-aquae* را کاهش دادند که ممکن است نتیجه تجزیه غشای تیلاکوئید توسط این آنتی‌بیوتیک‌ها باشد (۱۸).

فتوسیستم دو در سیانوباکتری‌ها به‌عنوان یک اکسیدوردوکتاز آب-پلاستوکوئینون عمل می‌کند که تولید اکسیژن و الکترون‌های پراورزی را از آب برای انجام تمام واکنش‌های بعدی فتوسنتزی انجام می‌دهد. اریترومايسين می‌تواند بیوسنتز پروتئین‌های غشای تیلاکوئید مانند پروتئین D1 را مهار کند که عامل کلیدی برای حفظ پایداری پروتئین پذیرنده الکترون کوئینون ثانویه در PSII است. این تغییر می‌تواند منجر به کاهش قابل توجهی در نرخ انتقال الکترون در *S. capricornutum* شود. اثرات مضر آنتی‌بیوتیک‌ها بر PSII در سیانوباکتری‌ها نیز گزارش شده است. تماس با آموکسی‌سیلین باعث کاهش سرعت انتقال الکترون در هر دو طرف اهداکننده و پذیرنده کمپلکس PSII در *Synechocystis* sp. می‌شود که منجر به تجمع رادیکال اکسیدکننده $P680^{+}$ و در نهایت فتواتیون می‌شود. هم‌چنین، آموکسی‌سیلین باعث می‌شود که مراکز غیرفعال PSII بیشتر شوند و مراکزی که اجزای جمع‌آوری‌کننده نور کوچک‌تر یا ضعیف‌تری دارند هم افزایش پیدا کنند. این تغییرات در نهایت باعث کم شدن کارایی فتوسنتز در این نوع سیانوباکتری می‌شود؛ به عبارت دیگر، آموکسی‌سیلین تعادل اجزای کلیدی فتوسنتز را به هم می‌زند و در نتیجه، عملکرد آن را پایین می‌آورد.

در مقایسه با PSI، PSII به نظر می‌رسد کمتر به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس باشد. اریترومايسين در غلظت $0/1$ میلی‌گرم در لیتر به‌طور قابل توجهی بازده کوانتومی PSII را در *M. aeruginosa* کاهش می‌دهد، اما برای مهار فعالیت PSI دوز بالاتری (≥ 5 میلی‌گرم بر لیتر) لازم است. در حال حاضر، اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر PSI و تعامل بین دو فتوسیستم به‌طور کامل درک نشده است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد (۱۹).

رنگدانه‌های طبیعی مانند فیکوبیلین‌ها، کلروفیل‌ها و کاروتنوئیدها نقش‌های مهمی در متابولیسم فتوسنتزی در

¹ Photosystem I

سلولی شود. علاوه بر مهار فعالیت فتوسنتزی و بیوسنتز رنگدانه‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند تولید ROS را تحریک کرده و باعث استرس اکسیداتیو در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها شوند. علاوه بر آن، سطح درون‌سلولی ROS در *Anabaena cylindrica* هنگام تماس با تیگسی‌سایکلین (۱۰۰ میلی‌گرم در لیتر)، اسپیرامایسین (۳۰ میکروگرم بر لیتر) و آموکسی‌سیلین (۱۵ میکروگرم بر لیتر) به‌طور قابل توجهی افزایش یافت (۲۲).

پس از تماس با استرپتومایسین در غلظت‌های بالاتر از 10^{-1} میلی‌گرم بر لیتر بیان ژن psbA که پروتئین غشای D1 از PSII را کد می‌کند، به سرعت در *Chlorella vulgaris* سرکوب شد. این امر باعث انسداد زنجیره انتقال الکترون و تجمع الکترون‌ها شد که منجر به تولید بیش از حد ROS شد. در مطالعه دیگری که اثرات سیپروفلوکساسین بر *C. vulgaris* را بررسی کرد، محققان یافتند که ROS می‌تواند از طریق سیستم CYP450 تولید شود. ROS حاصل می‌تواند منجر به فعال شدن آنزیم‌های بیوسنتز گلوکوتایون و سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی برای کمک به سلول‌ها در مقابله با آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها شود (۲۳).

اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر تغییرات ماکرومولکولی

سیانوباکتری‌ها

به‌عنوان ماکرومولکول‌های معمول، کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها، DNA و پروتئین‌ها نقش‌های اساسی در سلول‌ها دارند، مانند فراهم کردن پشتیبانی ساختاری و کمک به سیگنال‌دهی سلولی. هنگامی که ریزجلبک‌ها در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها قرار می‌گیرند، ممکن است تغییراتی در ترکیب و ساختار ماکرومولکول‌ها رخ دهد که چندین فرآیند بیولوژیکی را مختل می‌کند (۲۴). آنتی‌بیوتیک‌ها باعث آسیب به DNA و بی‌ثباتی ژنوم در باکتری‌ها می‌شوند. با این حال، مطالعات بسیار کمی اثرات آن‌ها را بر DNA ریزجلبک‌ها، ارزیابی کرده‌اند. تغییرات DNA در اثر درمان با آنتی‌بیوتیک در *Pseudokirchneriella*

Scenedesmus quadricauda.subcapitata

Scenedesmus obliquus و

acuminatus گزارش شده است. تماس با کلرامفنیکل و

ریزجلبک‌ها دارند. آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند بر ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها تأثیر بگذارند و با دخالت در تولید رنگدانه‌های فتوسنتزی. برای مثال، محتوای کلروفیل در جلبک سبز دسمودسموس سابسپیکاتوس^۱ از ۲/۴ واحد در گروه کنترل به ۱/۶۷ واحد کاهش یافت و مجموع کاروتنوئیدها به طور همزمان از ۰/۵۹ واحد در کنترل به ۰/۴۵ واحد در سلول‌های تیمار شده پس از چهار روز تماس با تیلوزین در غلظت ۵۷/۲۶ میلی‌مول در لیتر کاهش یافت. تیلوزین، لینکومایسین و تری‌متوپریم رشد *Anabaena flos-aquae*، یک سیانوباکتری رشته‌ای را با مهار بیوسنتز کلروفیل‌ها و کاروتنوئیدها و تکامل اکسیژن فتوسنتزی، مهار کردند. غلظت‌های بالای کلتراسیلین ($\geq 2/0$ میلی‌گرم بر لیتر) باعث مهار سنتز فیکوسیانین در *Spirulina platensis* شدند (۲۰).

مکانیزم دخالت آنتی‌بیوتیک‌ها در سنتز رنگدانه‌ها در ریزجلبک‌ها هنوز به خوبی درک نشده است. با این حال، این تصور شده است که کاهش مشاهده شده در chlorophyll-a با تماس آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است به دلیل تجزیه غشای تیلاکوئید، مسدود شدن سنتز کلروفیل توسط ROS تجمع یافته و ترکیب آنتی‌بیوتیک‌ها با برخی مواد سلولی که سنتز کلروفیل a/b را در ریزجلبک‌ها مهار می‌کند، باشد. در مجموع، به نظر می‌رسد که تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر رشد ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها با سلامت و عملکرد بیولوژیکی سیستم فتوسنتزی مرتبط باشد (۲۱).

اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر استرس اکسیداتیو

سیانوباکتری‌ها

در سلول‌هایی که تحت شرایط بهینه رشد می‌کنند، ROS (گونه‌های اکسیژن فعال) مانند اکسیژن واحد، رادیکال سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل نقش‌های اساسی در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیکی ایفا می‌کنند. با این حال، تولید بیش از حد ROS می‌تواند باعث آسیب به اجزای سلولی، افزایش نفوذپذیری غشاء و مرگ

¹ *Desmodesmus subspicatus*

روکسیترومایسین باعث تجمع DNA از طریق تبدیل B-DNA به Z-DNA شد (۲۵).

اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر سنتز پروتئین در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها می‌تواند متفاوت باشد. برای مثال، اکسی‌تتراسیلین و سولفامتوکسازول سنتز پروتئین را در *Chlamydomonas* و *Microcystis aeruginosa* افزایش دادند. با این حال، آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند کلرامفنیکل سنتز پروتئین را در

سایر گونه‌های ریزجلبک‌ها مهار کردند. علاوه بر آن، آنتی‌بیوتیک‌ها متابولیسم چربی و محتوای کربوهیدرات در ریزجلبک‌ها را تغییر می‌دهند. برای مثال، تماس با سولفامتوکسازول محتوای اسیدهای چرب اشباع نشده را در *Scenedesmus obliquus* به‌عنوان یک مکانیسم محافظتی در برابر استرس آنتی‌بیوتیکی افزایش داد (۲۶).

جدول ۱. مقدار EC_{50} آنتی‌بیوتیک‌ها در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها (۱۵)

زمان پرتوگیری (ساعت)	سمیت EC_{50} (میلی گرم بر لیتر)	آنتی‌بیوتیک	گونه	فیتوپلانکتون
۹۶	65 ± 4	سیپروفلوکساسین	<i>Chlamydomonas mexicana</i>	Microalgae
۹۶	۱۲/۲	انروفلوکساسین	<i>Chlorella vulgaris</i>	
۹۶	۰/۰۸۶	اریترومایسین		
۹۶	>۹۹/۹۹	لینکومایسین		
۷۲	۵/۹	سولفامونومتوکسازین		
۹۶	>۱۰۰	تری‌مت‌پریم		
۹۶	۸۶/۵۷	تایلوزین		
۹۶	۲/۴	سولفامتوکسازول	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	
۹۶	۷/۱۱	لینکومایسین	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	
۹۶	>۱۰۰	تری‌مت‌پریم		
۹۶	۱۲/۹۹	تایلوزین		
۷۲	۹/۷	سولفامونومتوکسازین	<i>Isochrysis galbana</i>	
۹۶	۱۲/۰۳	انروفلوکساسین	<i>Micractinium resseri</i>	
۹۶	۱۴/۹۸	انروفلوکساسین	<i>Ourococcus multispurus</i>	
۷۲	>۲۰۰۰	آموکسیسیلین	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	
۷۲	>۲۰۰۰	آمپی‌سیلین		
۷۲	>۶۰۰	سفالوتین		
۹۶	۲/۷۰۹	کلرامفنیکول		
۷۲	$11/3 \pm 0/7$	سیپروفلوکساسین		
۷۲	۰/۰۳۸	اریترومایسین		
۷۲	$19/2 \pm 0/5$	جنتامایسین		
۹۶	۳/۲۷	لینکومایسین		
۹۶	۰/۷۳۳	روکسیترومایسین		
۹۶	۰/۱۴۶	سولفامتوکسازول		
۷۲	۰/۵۲	سولفامتوکسازول		
۹۶	>۶۳/۳۷	تری‌مت‌پریم		
۹۶	۴/۴۱	تایلوزین		
۷۲	724 ± 20	ونکومایسین		
۷۲	۱۸	فلومکین	<i>Rhodomonas salina</i>	
۷۲	۱۰	اکسیلینیک اسید		
۷۲	۱/۶	اکسیتتراسیکلین		
۷۲	۲۴	سارفلوکساسین		

		تریمترپریم	۱۶	۷۲
	<i>Scenedesmus acuminatus</i>	کلرامفنیکول	۲/۲۸۴	۹۶
		روکسیتروما یسین	۲/۸۷۶	۹۶
	<i>Scenedesmus obliquus</i>	کلرامفنیکول	۱/۱۹۵	۹۶
		انروفلوکساسین	۹/۸۶	۹۶
		روکسیتروما یسین	۰/۰۷۷	۹۶
		سولفامتازین	۱/۲۳	۹۶
		سولفامتوکسازول	۰/۱۱	۹۶
	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	کلرامفنیکول	۰/۸۹۱	۹۶
		روکسیتروما یسین	۰/۱۲۹	۹۶
	<i>Scenedesmus vacuolatus</i>	سولفامتازین	۱۱/۹	۷۲
		سولفامتوکسازول	۱/۵۴	۷۲
	<i>Scenedesmus obliquus</i>	سولفامتازین	۰/۱۵	۹۶
	<i>Selenastrum capricornutum</i>	کلروتتراسایکلین	۳/۱	۷۲
		فلومکین	۵	۷۲
		اگزولینیک اسید	۱۶	۷۲
		اکسی تتراسایکلین	۴/۵	۷۲
		سارفلوکساسین	۱۶	۷۲
		اسپیرامایسین	۲/۳	۷۲
		استرپتوما یسین	۰/۱۳۳	۷۲
		سولفادیازین	۷/۸	۷۲
		سولفامتوکسازول	۱/۵۳	۷۲
		تتراسیکلین	۲/۲	۷۲
		تیامولین	۰/۱۶۵	۷۲
		تریمترپریم	۱۳۰	۷۲
		تایلوزین	۱/۳۸	۷۲
Cyanobacteria	<i>Anabaena cylindrica</i>	آمبی سیلین	۰/۰۸۱۴	۴۸
		آزیترومایسین	۰/۰۰۵۴	۴۸
		سفازولین	۰/۰۱۷۸	۴۸
		سفوناکسیم	۰/۰۰۳۱	۴۸
		اریترومایسین	۰/۰۴۳۹	۴۸
	<i>Anabaena flos-aquae</i>	آمبی سیلین	۰/۰۵۲۴	۴۸
		آزیترومایسین	۰/۰۲۵۸	۴۸
		سفازولین	۰/۰۰۴۱	۴۸
		سفوناکسیم	۰/۰۰۲۲	۴۸
		اریترومایسین	۰/۱۳۵۱	۴۸
		لینکوما یسین	۰/۰۴	۹۶
		تریمترپریم	۹۱/۶۷	۹۶
		لینکوما یسین	۰/۵۳	۹۶
		تایلوزین	۰/۰۵	۹۶
	<i>Cyanobium gracile</i>	آمبی سیلین	۰/۰۰۸۴	۷۲
		آزیترومایسین	۰/۰۱۲۵	۷۲
		سفازولین	۰/۰۵۱۳	۷۲
		سفوناکسیم	۰/۰۱۵۴	۷۲
		اریترومایسین	۰/۰۵۷۳	۷۲

<i>Geminocystis herdmannii</i>	آمی سیلین	۰/۰۶۴۴	۷۲
	آزیترومایسین	۰/۰۱۳۸	۷۲
	سفازولین	۰/۰۰۵۱	۷۲
	سفوتاکسیم	۰/۰۱۷۷	۷۲
	اریترومایسین	۰/۱۰۴۸	۷۲
<i>Microcystis aeruginosa</i>	آموکسیسیلین	۰/۰۰۳۷	۱۶۸
	بنزیل پنی سیلین	۰/۰۰۶	۱۶۸
	کلراتراسیکلین	۰/۰۰۵	۱۶۸
	انروفلوکساسین	۰/۰۰۲	۷۲
	اریترومایسین	۰/۰۲۲۹۷	۹۶
	فلوموکی	۱/۹۶	۷۲
	فلوموکی	۰/۱۵۹	۷۲
	فلوموکی	۰/۱۵۹	۱۶۸
	اوکسیلینیک اسید	۰/۱۸	۱۶۸
	اکسی تتراسیکلین	۵/۴	۲۴
	اکسی تتراسیکلین	۰/۱۸	۱۶۸
	اسپیرامایسین	۰/۰۰۵	۱۶۸
	اسپیرامایسین	۰/۰۰۱۱۴	۱۹۶
	استرپتوما یسین	۰/۰۳۴	۲۴
	استرپتوما یسین	۰/۰۰۷	۱۶۸
	سولفادیازین	۰/۱۳۵	۱۶۸
	سولفامتوکسازول	۰/۵۵	۲۴
	تتراسیکلین	۰/۰۰۹	۱۶۸
	تیمولین	۰/۰۰۳	۱۶۸
	تری متر پریم	۶/۹	۲۴
	تری متر پریم	۱۱۲	۱۶۸
	تایلوزین	۰/۲۹	۲۴
	تایلوزین	۰/۰۳۴	۱۶۸
<i>Nostoc sp. PCC 7120</i>	نورفلوکساسین	۱/۷	۱۴۴
	سولفادیامتوکسین	>۲۰۰۰	۱۴۴
	تری متر پریم	۵۳	۱۴۴
<i>Synechococcus elongatus</i>	آمی سیلین	۰/۰۵۴	۲۴
	آزیترومایسین	۰/۰۱۷۴	۲۴
	سفازولین	۰/۲۳۸	۲۴
	سفوتاکسیم	۰/۰۷۵۴	۲۴
	اریترومایسین	۰/۰۶۳۳	۲۴
<i>Synechococcus leopoliensis</i>	آمی سیلین	۰/۰۲۷۵	۲۴
	آزیترومایسین	۰/۰۲۳۵	۲۴
	سفازولین	۰/۱۳۴۱	۲۴
	سفوتاکسیم	۰/۰۳۱	۲۴
	اریترومایسین	۰/۰۶۳۹	۲۴
	لینکوما یسین	۰/۰۰۴	۹۶
	تری متر پریم	>۱۰۰	۹۶
	تایلوزین	۰/۰۰۸	۹۶
<i>Synechococcus sp. PCC 7002</i>	نورفلوکساسین	۰/۶۳	۱۴۴

۱۴۴	۷۶۰	سولفادیمتوکسین
۱۴۴	>۲۰۰	تریمترپریم
۷۲	۱/۲۷۵	سولفادیازین
		<i>Synechocystis</i> sp.

میکروسیستین در میکروسستیس نشان دادند. برای مثال، دوزهای پایین اریترومایسین (۱۰-۶۰ میکروگرم بر لیتر) باعث تحریک بیوسنتز میکروسیستین‌های داخل سلولی و خارج سلولی در *M. aeruginosa* شدند، در حالی که دوزهای بالاتر (۱۰۰ تا ۱۵۰ میکروگرم بر لیتر) تولید آن‌ها را محدود کرده است. غلظت‌های کم کلروتتراسایکلین هیدروکلراید (۲/۵ میلی گرم بر لیتر) نیز تولید میکروسیستین LR را در این سیانوباکتری افزایش داد. آموکسی‌سیلین در غلظتی برابر با (۱-۱۰ میکروگرم بر لیتر) باعث تحریک رشد سلولی و سنتز و آزاد سازی میکروسیستین در *M. aeruginosa* شد (۲۸).

سیانوتوکسین‌ها نقش مهمی در دفاع در برابر چرای موجودات، آللوپاتی، جذب مواد مغذی، پاسخ استرس اکسیداتیو و متابولیسم کربن - نیتروژن ایفا می‌کنند. از این-رو، تولید تحریک‌شده سیانوتوکسین ممکن است یک پاسخ استرسی ناشی از قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک در غلظت‌های پایین باشد. تا به امروز، مطالعات در مورد اثرات آنتی‌بیوتیک بر روی تولید سیانوتوکسین تنها بر روی میکروسیستین متمرکز شده است (۲۹)؛ بنابراین، مطالعات بیشتری برای نشان دادن مکانیسم‌های عمل آنتی‌بیوتیک‌ها در تولید و آزادسازی سیانو توکسین‌ها ضروری است. آنتی‌بیوتیک‌ها به‌طور کلی به‌ترتیب در فاضلاب بیمارستانی < فاضلاب شهری < آب دریا، دریاچه و آب‌های زیرزمینی شناسایی می‌شوند. براساس اطلاعات ارائه‌شده در جدول ۱، مقادیر EC₅₀ از چند آنتی‌بیوتیک بالاتر از سطوح میکروگرم بر لیتر هستند. به‌عبارت دیگر، اثرات محرک رشد دوز پایین برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها ممکن است به‌طور مکرر در اکوسیستم‌های آبی رخ دهد و بنابراین نیازمند توجه عمومی بیشتری است. مطالعات بیشتری باید انجام شود تا بررسی شود که چگونه این موضوع ممکن است سلامت عمومی و محیط زیست را تهدید کند (۳۰).

اثرات هورمیک آنتی‌بیوتیک‌ها بر رشد سیانوباکتری‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند با هدف قرار دادن سیستم‌های فتوسنتزی و سایر سیستم‌های سلولی، بر رشد ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها تأثیر بگذارند. با این‌حال، مکانیسم‌های مولکولی آن ممکن است پیچیده‌تر از آن چیزی باشد که قبلاً تصور می‌شد. یک آنتی‌بیوتیک ممکن است اثرات بیولوژیکی متفاوتی بسته به غلظت‌های استفاده شده از خود نشان دهد که به آن اثر هورمزی یا "تحریک در دوز پایین و مهار در دوز بالا" گفته می‌شود. علاوه بر این، ترکیب دو یا تعداد بیشتری از آنتی‌بیوتیک‌ها منجر به اثرات پیچیده‌تری خواهد شد که می‌توانند هم‌افزایی یا متضاد باشند (۲۷).

بسیاری از مواد شیمیایی سمی می‌توانند فرآیندهای بیولوژیکی را در غلظت‌های پایین تحریک کنند، اما مضر می‌شوند و رشد سلول را در غلظت‌های بالاتر کاهش می‌دهند. اثرات هورمیک آنتی‌بیوتیک‌ها بر رشد ریزجلبک‌ها گزارش شده است. تیمیکوزین در غلظت‌های پایین رشد (۲-۰/۱ میلی گرم بر لیتر) *Chlorella* PY ZU1 - را افزایش داد اما زمانی که غلظت بیش از ۵ میلی گرم بر لیتر افزایش یافت، فتوسنتز و رشد را به‌طور قابل توجهی مهار کرد. محققان نشان دادند که سطوح پایین تیل مایکوزین ممکن است مکانیسم‌های ترمیم و نگهداری را تحریک کند (به‌عنوان مثال، تولید پروتئین‌های مربوط به حفاظت سلولی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان)، اما غلظت‌های بالا می‌توانند به‌طور برگشت‌ناپذیر به این سیستم‌های حفاظتی آسیب برسانند. علاوه بر این، غلظت‌های بالای تیلمایکوزین می‌تواند با اتصال به 23S rRNA بر روی زیر واحدهای ریبوزومی ۵۰S، سنتز پروتئین در کلروپلاست‌ها را مهار کند، در نتیجه فتوسنتز کلی در این گونه‌های ریزجلبکی را کاهش می‌دهد. برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند اریترومایسین، کلرتتراسایکلین هیدروکلراید و آموکسی‌سیلین اثرات هورمیک بر روی تولید

واکنش سیانوباکتری‌ها در مواجهه با چندین آنتی‌بیوتیک

در اکوسیستم‌های آبی، ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها اغلب به جای یک آنتی‌بیوتیک خاص، در معرض ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌های مختلف قرار می‌گیرند. از این‌رو، اثرات نهایی آنتی‌بیوتیک‌ها نتیجه اثرات ترکیبی آن‌ها است. در حالی که غلظت آنتی‌بیوتیک‌های منفرد در محیط نسبتاً پایین است، هم‌زیستی آن‌ها می‌تواند منجر به تهدیدات بالقوه برای موجودات آبری شود. بسته به مکانیسم خاص عمل هر آنتی‌بیوتیک و نسبت آن‌ها در محلول، اثرات ترکیبی مخلوط‌های آنتی‌بیوتیکی می‌تواند سینرژیستی یا آنتاگونیستی باشد. سینرژیستی یا هم‌افزایی به معنای اثر بیشتر دو یا چند آنتی‌بیوتیک که به‌طور هم‌زمان تجویز می‌شوند و بیشتر از مجموع اثرات فردی آن‌ها خواهد بود. در مقابل آنتاگونیستی به معنای مهار یک دارو توسط داروی دیگر است (۳۱).

هم‌افزایی^۱ به اثری بیشتر از مجموع اثرات فردی دو یا چند آنتی‌بیوتیک گفته می‌شود که با هم مصرف می‌شوند. در مقابل، آنتاگونیسم^۲ به مهار یک دارو توسط داروی دیگر اشاره دارد. هم‌افزایی را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: کنش تسهیل‌کننده^۳ و کنش مکمل^۴. کنش تسهیل‌کننده به این معنی است که یک دارو فعالیت فارماکولوژیک داروی دیگر را افزایش می‌دهد، در حالی که کنش مکمل می‌تواند زمانی رخ دهد که هر دو دارو هدف یکسانی در جایگاه‌های مختلف یا هم‌پوشان، با اهداف مختلفی در یک مسیر یکسان داشته باشند (۳۲). به‌عنوان مثال، تیمار مشترک با اریترومايسين و انروفلوکساسين در غلظت‌های پایین به صورت هم افزا، بیوسنتز کلروفیل را در *C. vulgaris* مهار کرد در حالی که هیچ کدام از اریترومايسين (۰/۰۲ میلی گرم بر لیتر) و انروفلوکساسين (۰/۰۳ میلی گرم بر لیتر) به طور جداگانه بر میزان کلروفیل جلبکی تاثیری نداشتند. اثرات متضاد دو آنتی‌بیوتیک می‌تواند به رقابت برای جذب یا همان

جایگاه‌های اتصال، یا سرکوب فعالیت یک دارو توسط دیگری نسبت داده شود (۳۳).

در غلظت‌های بسیار پایین، آنتاگونیسم در بیشتر فرمولاسیون‌های آنتی‌بیوتیکی با ترکیب دو جزء (مانند اریترومايسين، لووفلوکساسين، نورفلوکساسين، تتراسایکلین و آموکسی‌سیلین) در سیانوباکتری رشته‌ای *Anabaena sp. CPB4337*، تعامل غالب از نوع آنتاگونیسم است. با این وجود، اثرات سمیت ترکیبی مخلوط‌های آنتی‌بیوتیکی همواره یکسان نیست بسته به دوز و نسبت‌های ترکیبی آنتی‌بیوتیک‌ها، نوع تعامل می‌تواند از سینرژیسم به آنتاگونیسم یا برعکس تغییر یابد. به‌عنوان مثال، تعاملات آنتاگونیستی که پیش‌تر در مورد پنج ترکیب دوتایی از آنتی‌بیوتیک‌ها در *Anabaena sp. CPB4337* گزارش شد با افزایش غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها به تعاملات سینرژیک تبدیل شدند. در مطالعه‌ای دیگر، مخلوط آموکسی‌سیلین و اسپیرامایسین با نسبت ۱: ۱، با افزایش غلظت هر دو آنتی‌بیوتیک در *M. aeruginosa*، تغییری از سینرژیسم به آنتاگونیسم نشان داد این تبادل بین حالت‌های عملکرد آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی (آنتی‌بیوتیک‌هایی که با هم استفاده می‌شوند) در ریزجلبک‌ها (تک سلولی) نیز مشاهده شد. برای مثال، مخلوطی از کلرتتراسایکلین و اکسی‌تتراسایکلین اثر آنتاگونیستی نشان داد، در حالی که ترکیب‌های کلرتتراسایکلین + انروفلوکساسین و اکسی‌تتراسایکلین + انروفلوکساسین اثرات افزایشی در جلبک سبز *R. Subcapitata* نشان دادند (۳۴).

ماهیت تعامل بین آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی به‌شدت به سویه‌های مورد بررسی مرتبط است. نتایج حاصل از یک ارگانیزم شاخص ممکن است برای موجودات زنده دیگر به کار نرود. به‌دلیل فقدان تجزیه و تحلیل مولکولی، جزئیات مکانیسم‌های زیربنایی اثرات ترکیبی آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها هنوز ناشناخته است. در برخی موارد، ترکیبی از دو دارو می‌تواند منجر به خطرات اضافی شود. به‌عنوان مثال، هنگامی که اسپیرامایسین در ترکیب با آمپی‌سیلین استفاده می‌شود، می‌تواند رشد *M. aeruginosa* و تولید میکروسیستین را افزایش دهد، بنابراین اثرات مضر بالقوه را افزایش می‌دهد. از این‌رو،

¹ Synergism

² Antagonism

³ Facilitating Action

⁴ Complementary Action

ضروری است. در راستای این یافته هنگامی که سلول‌های *C. pyrenoidosa* به مدت ۹۶ ساعت (کوتاه‌مدت) در

معرض روکسیترومایسین با دوز بالا (۲ میلی گرم بر لیتر) قرار گرفتند، حداقل افزایش ۱/۸۲ برابری در فعالیت SOD و CAT مشاهده شد (۳۸).

آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی علاوه بر سیستم‌های آنزیمی می‌توانند ROS را به‌طور مستقل حذف کنند و یا به‌عنوان کوفاکتور برای GPx عمل کنند. برای کاهش اثر سمی جنتامایسین، GSH وارد متابولیسم ROS در *Synechocystis* sp. PCC 6803 و در طی سم زدایی پراکسیدها به گلوکاتایون دی سولفید اکسید شد. در *M. aeruginosa* افزایش در مقدار GSH همراه با افزایش فعالیت GST اثرات سمی آموکسی‌سیلین را کاهش داد. این یافته نشان می‌دهد که مانند GSH، GST نیز نقش حیاتی در حذف ROS اضافی ناشی از قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک ایفا می‌کند (۳۹).

اخیرا کشف شده است که ریزجلبک‌ها مکانیزم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان متفاوتی را بسته به نوع و غلظت آنتی‌بیوتیک‌ها نشان می‌دهند. در غلظت پایین کلاریترومایسین، تنها سیستم آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی در *C. vulgaris* فعال شد، در حالی‌که در غلظت‌های بالاتر،

فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نیز افزایش یافت. سولفامتوکسازول، اریترومایسین و کلاریترومایسین فعالیت SOD را در *R. subcapitata* در غلظت‌های مختلف القا کردند (به ترتیب ۸/۳ - ۱/۸۵ میلی‌مولار، ۴۰/۸ - ۱۷ نانومولار و ۷۶/۰ نانومولار) (۴۰).

در ارگانیسم‌های فتوسنتزی، کاروتنوئیدها آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی حیاتی هستند که با غیرفعال کردن کلروفیل‌های برانگیخته از فتوسیستم‌ها محافظت می‌کنند که ممکن است در غیر این صورت حالت سه‌تایی را تشکیل دهند و با اکسیژن واکنش دهند تا اکسیژن یگانه و دیگر ROS را تشکیل دهند. پیوند دوگانه در ساختار کارتنوئید به آن‌ها اجازه می‌دهد تا الکترون‌ها را از گونه‌های واکنش-پذیر بپذیرند و در نتیجه اثرات سو ROS را خنثی کنند. مخلوط سولفامتازین و سولفامتوکسازول در غلظت‌های ۰/۱۵ تا ۰/۳۵ میلی‌گرم در لیتر میزان کاروتنوئید *S. obliquus*

پرداختن به مکانیزم‌های این تعاملات سمی مشترک ضروری است (۳۵).

سازگاری سیانوباکتری‌ها در مقابل آنتی‌بیوتیک‌ها

ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها چندین مکانیسم را برای مقابله با استرس ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها تکامل داده‌اند: ریزجلبک‌ها مکانیسم‌های دفاعی متعددی در برابر اثرات سمی آنتی‌بیوتیک‌ها ایجاد کرده‌اند. قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها با تجمع ROS مرتبط است که می‌تواند باعث آسیب سلولی و در نهایت مرگ سلولی در بسیاری از ارگانیسم‌ها شود. در واقع، فعالیت‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌های مختلف مشاهده شد که نقش اساسی در حذف ROS فراوان تولید شده بر اثر تحریک آنتی‌بیوتیک دارند. در این میان، این موجودات متفاوت تکامل یافته‌اند. مسیرهایی برای حذف آنتی‌بیوتیک‌ها از محیط و محیط کشت، ازجمله: جذب زیستی، تجمع زیستی و تجزیه زیستی تاکنون پیشنهاد شده است (۳۶) که به تفصیل در مورد هر کدام توضیح داده خواهد شد.

فعال‌سازی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی سلولی

ریزجلبک‌ها در مواجهه با آنتی‌بیوتیک‌ها

در ارگانیسم‌های فتوسنتزی، سیستم‌های آنتی‌اکسیدان شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (برای مثال سوپراکسید دیسموتاز [SOD]، گلوکاتایون پراکسیداز [GPx]، گلوکاتایون S - ترانسفراز [GST]، کاتالاز [CAT] و پراکسیداز [POD]) و مولکول‌های آنتی‌اکسیدان غیر آنزیمی (برای مثال گلوکاتایون [GSH]، آسکوربات، جذب زیستی و کاروتنوئیدها) می‌توانند از طریق مکانیزم‌های پیچیده ROS اضافی را به‌طور موثری از بین ببرند (۳۷).

به‌عنوان اولین مانع دفاعی، SOD می‌تواند سوپراکسید را به اکسیژن و H_2O_2 تبدیل کند. سپس، CAT و GPx اکسیژن و آب را تبدیل می‌کنند. به‌عنوان مثال، فعالیت‌های SOD، POD و CAT به ترتیب 1/27، 1/55 و 1/84 برابر در *C. vulgaris* در معرض با اریترومایسین افزایش یافت که نشان می‌دهد افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی برای کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از ROS

را تقریباً ۱/۲ برابر افزایش داد. محققان یافتند که کاروتنوئیدها می‌توانند به‌عنوان عوامل محافظ در برابر ROS بیش از حد تولید شده در کلروپلاست‌ها تحت شرایط قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک عمل کنند. در مجموع، شکی نیست که سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی در بقا و مقاومت ریزجلبک‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها دارند (۴۱).

سم‌زدایی آنتی‌بیوتیکی سیانوباکتری‌ها از طریق جذب زیستی

ریزجلبک‌ها دارای چندین ابزار برای سم‌زدایی آنتی‌بیوتیکی از جمله جذب زیستی، تجمع زیستی و تجزیه زیستی هستند. جذب زیستی یک فرآیند خارج سلولی است که شامل اتصال غیرفعال مواد به سطح سلول است. جذب آنتی‌بیوتیک‌ها به ریزجلبک‌ها به شدت وابسته به غلظت است. در ریزجلبک‌های مختلف (*Chlorella* sp. Cha-03.01 و *Chlamydomonas* sp. Tai-03.01 و *Mychonastes* sp. YL-02) جذب زیستی طی چند دقیقه پس از تیمار در غلظت‌های نسبتاً بالای آنتی‌بیوتیک بین ۲۵ تا ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر مشاهده شد (۴۲).

در مطالعه دیگری، جذب روکسی‌ترومایسین در روز ۳ در سلول‌های *C. pyrenoidosa* که در معرض غلظت‌های پایین ۰/۱ و ۰/۲۵ میلی‌گرم در لیتر بودند، مشاهده شد، در حالی که تجمع زیستی تن‌ها پس از ۱۴ روز درمان مشاهده شد. تقریباً ۱۱ درصد از حذف تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول، ۱۳ درصد از حذف کاربامازپین و ۲۷ درصد از حذف تری کلوزان از آب دریاچه به جذب بیولوژیکی با واسطه ریزجلبک نسبت داده شد. دیواره سلولی ریزجلبک‌ها دارای بارهای منفی از جمله کربوکسیل و فسفوریل است؛ بنابراین، آلایندہ‌های دارای گروه‌های کاتیونی به آسانی توسط سطح سلول از طریق برهمکنش‌های الکترواستاتیکی جذب می‌شوند (۴۳). ظرفیت جذب زیستی ریزجلبک‌ها با آب‌گریزی، ساختار و گروه‌های عملکردی آلایندہ‌ها مرتبط است. سیپروفلوکساسین و سولفادیازین جذب شده روی سلول‌های *Chlamydomonas* sp. Tai-03 عمدتاً با گروه‌های

کربونیل و آمین مواد شبه تریپتوفان و گروه‌های هیدروکسیل مواد پلیمری خارج سلولی تعامل داشتند (۴۴). محققان گزارش کردند که EPS ریزجلبک‌ها، پتانسیل جذب بسیار بالاتری را برای سیپروفلوکساسین نسبت به سولفادیازین نشان داد. علاوه بر این، EPS ریزجلبک می‌تواند یک ماتریکس بیوفیلم هیدراته را تشکیل دهد که به‌عنوان یک سیستم گوارشی خارجی با نگره داشتن آنزیم‌های خارج سلولی و اجازه‌دادن به آن‌ها برای متابولیسم کردن ترکیبات آلی عمل می‌کند. چندین سیانوباکتری می‌توانند مقادیر زیادی EPS تولید کنند. با این حال تا به امروز، رفتار جذب آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی سیانوباکتری‌ها به ندرت مورد مطالعه قرار گرفته است، اگرچه نشان داده شده است که *M. aeruginosa* نرخ بالاتری از جذب زیستی تتراسایکلین را نسبت به *C. pyrenoidosa* نشان می‌دهد (۴۵).

سم‌زدایی آنتی‌بیوتیکی سیانوباکتری‌ها از طریق تجمع زیستی

در حالی که جذب زیستی یک اتصال خارج سلولی از آنتی‌بیوتیک‌ها است، تجمع زیستی به‌عنوان جذب داخل سلولی و تجمع مواد در یک موجود زنده تعریف می‌شود. چندین گونه ریزجلبک می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌ها را در بخش‌های سیتوزولی خود جمع کنند. ماکرولیدها و دیگر داروهای آگریز می‌توانند در طول غشای دو لایه لیپیدی، عبور کنند، در حالی که داروهای کوچک آبدوست برای نفوذ به داخل سلول‌ها از ساختارهای متخلخل استفاده می‌کنند (۴۶).

تجمع زیستی آنتی‌بیوتیک‌ها در ریزجلبک‌ها می‌تواند بسته به زمان تماس و سطح آنتی‌بیوتیک متفاوت باشد. به‌عنوان مثال، روکسی‌ترومایسین در سلول‌های *C. pyrenoidosa* که در معرض غلظت‌های ۰/۲ تا ۰/۲۵ میلی‌گرم در لیتر در ۱۰ روز اول قرار داشتند، شناسایی نشد. با این حال، پس از ۳ روز قرار گرفتن در معرض ۱/۰ میلی‌گرم در لیتر روکسی‌ترومایسین، آنتی‌بیوتیک در سلول‌های جلبک شناسایی شد و به‌طور مداوم در طول دوره تیمار ۲۱ روزه افزایش یافت (۴۷).

را از ۹۳٪ به ۵۵٪ کاهش داد (۵۰).

در بسیاری از گونه‌های جلبکی، تجزیه‌ی زیستی به‌عنوان مکانیسم اصلی برای حذف آنتی‌بیوتیک‌ها از بخش محلول در نظر گرفته می‌شود، درحالی‌که جذب زیستی و تجمع زیستی نقش‌های جزئی و ناقصی دارند. تتراسایکلین به‌سرعت توسط *M. aeruginosa* (بیش از ۹۸٪) پس از ۲۴ ساعت عمدتاً از طریق تجزیه زیستی، حذف شد. مکانیسم اصلاح آنتی‌بیوتیک‌ها در ریزجلبک‌ها تا حد زیادی به غلظت اولیه آن‌ها بستگی دارد.

به‌عنوان مثال، حذف فلورفنیکول به‌طور کامل به تجزیه‌ی زیستی در سلول‌های *Chlorella sp. L38* در غلظت اولیه ۴۶ میلی‌گرم در لیتر نسبت داده شد. با این‌حال، هنگامی که غلظت فلورفنیکول به ۱۵۹ میلی‌گرم در لیتر افزایش یافت آنتی‌بیوتیک از طریق تجزیه زیستی و هم‌چنین تجمع زیستی و جذب زیستی حذف شد. در مجموع، این نتایج نشان می‌دهد که می‌توان از ریزجلبک‌ها برای حذف آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر آلاینده‌ها از فاضلاب شهری استفاده کرد (۵۱).

برخلاف قارچ و باکتری‌هایی که برای رشد به کربن آلی نیاز دارند، ریزجلبک‌ها می‌توانند از کربن‌دی‌اکسید برای فتوسنتز استفاده کنند، در نتیجه یک "سیستم بدون پسماند" بدون نیاز به کربن بیشتر ایجاد می‌کنند. با پتانسیل تولید مشترک محصولات با ارزش افزوده، فناوری مبتنی بر ریزجلبک‌ها به‌عنوان روشی امیدوارکننده برای حذف آنتی‌بیوتیک از فاضلاب برجسته شده است. با این‌حال، اثرات سمی متابولیت‌های میانی ناشی از تجزیه‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها باید در نظر گرفته شود. هم‌چنین، مطالعات بیشتر در مورد مکانیسم‌های حذف آنتی‌بیوتیک‌ها در سیانوباکتری‌ها می‌تواند ما را قادر سازد تا از مزایای این موجودات فتوسنتزی در کاهش آلودگی آنتی‌بیوتیکی استفاده کنیم (۵۲).

عوامل تنظیم‌کننده پاسخ سیانوباکتری‌ها به

آنتی‌بیوتیک‌ها

آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند با مهارت‌کثیر، DNA سنتز پروتئین و سنتز دیواره سلولی، مرگ سلولی را تحریک کنند. شایان ذکر است که مواد مغذی عوامل کلیدی مؤثر بر

غشا نقش مهمی در نفوذ آنتی‌بیوتیک‌ها ایفا می‌کند. غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی یک مانع فعال است که از نفوذ چندین آنتی‌بیوتیک به سلول جلوگیری می‌کند. غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی یک سد در حال تکامل است که از نفوذ چندین آنتی‌بیوتیک به سلول جلوگیری می‌کند. در نتیجه، باکتری‌های گرم منفی نسبت به باکتری‌های گرم مثبت، مقاومت بالاتری نسبت به عوامل ضد میکروبی نشان می‌دهند. دیواره‌ی سلولی سیانوباکتری به‌عنوان ترکیبی از خواص گرم مثبت و گرم منفی با یک لایه پپتیدوگلیکان ضخیم و یک غشای خارجی شناسایی شد (۴۸). چگونگی تأثیر این معماری منحصربه‌فرد بر تجمع آنتی‌بیوتیک‌ها در سیانوباکتری‌ها هنوز مشخص نیست. علاوه بر این، باید تأکید کرد که تجمع بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها در سلول‌های جلبکی می‌تواند منجر به تولید بیش از حد ROS و در نتیجه آسیب به اجزای سلولی شود. تحقیقات بیشتر برای تعیین ظرفیت تجمع و محل آنتی‌بیوتیک‌ها در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها ضروری است (۴۷).

سم‌زدایی آنتی‌بیوتیکی سیانوباکتری‌ها از طریق

تجزیه زیستی

از آن‌جایی که متابولیت‌های میانی و نهایی فرآیند تبدیل زیستی ممکن است سمی‌تر (سم‌زدایی) یا کمتر سمی‌تر نسبت به ترکیبات اصلی باشند، ارزیابی سم‌شناسی محصولات بسیار مهم است. محققان محصولات جدید بالقوه‌ای را از ده آنتی‌بیوتیک سولفامرازین، سولفامتوکسازول، سولفامونومتوکسین، تری‌متوپریم، کلاریترومایسین، آزیترومایسین، روکسی‌ترومایسین، لومفلوکسازین، لووفلوکسازین و فلوموکین که توسط چهار ریز جلبک *S. Haematococcus pluvialis*، *S. quadricauda*، *capricornutum* و *C. vulgaris* متابولیزه شده‌اند را شناسایی کردند (۴۹).

محققان تأکید کردند که اکثر محصولات جدید شناسایی شده، به نظر می‌رسید که نسبت به پیش‌سازهای مربوطه خود کمتر سمی هستند. محققان نشان دادند که کلیمبازول - الکل، محصول تخریب کلیمبازول توسط *S. obliquus* سمیت کمتری نسبت به ترکیب اصلی خود داشت. علاوه بر آن، درمان با ریزجلبک‌ها، سمیت سفتازیدیم

فعالیت بیولوژیکی سلولی هستند و بنابراین تأثیر قابل توجهی بر متابولیسم ریزجلبکی آنتی‌بیوتیک‌ها دارند. برای رشد، جلبک‌ها به مقادیر خاصی از مواد مغذی ضروری مانند کربن، نیتروژن، فسفر و گوگرد نیاز دارند. از میان این موارد، نیتروژن، فسفر و کربن ماکرو مغذی‌های اساسی هستند که تنظیم‌کننده‌های حیاتی در کنترل واکنش ریز جلبکی به عوامل ضد میکروبی در نظر گرفته می‌شوند (۵۳). به عنوان مثال، اثر بازدارنده رشد اسپیرامایسین، یک مهارکننده سنتز پروتئین، وابسته به نیتروژن در *M. aeruginosa* است. در سطوح بالای نیتروژن (۵۰-۵ میلی گرم بر لیتر)، افزایش غلظت اسپیرامایسین از ۱۰۰ نانوگرم بر لیتر به ۴۰۰ منجر به کاهش بیش از ۱۲ درصدی نرخ رشد جلبک شد. با این حال، در شرایط کمبود نیتروژن، اسپیرامایسین سمیت کمتری نشان داد و حتی در غلظت ۱۰۰ نانوگرم بر لیتر باعث تحریک رشد جلبک شد (۵۴).

روش عملکرد اسپیرامایسین به گونه‌ای است که سنتز پروتئین و انتقال را مسدود می‌کند که در سلول‌های در حال تقسیم (فاز لگاریتمی) حساس‌تر است. سمیت کاهش یافته اسپیرامایسین در غلظت‌های پایین نیتروژن می‌تواند به دلیل رشد کم ریزجلبک‌ها به علت قحطی توضیح داده شود؛ به عبارت دیگر، نیتروژن با تنظیم سنتز پروتئین، بر سمیت اسپیرامایسین در *M. aeruginosa* تأثیر می‌گذارد (۵۴). علاوه بر این، نیتروژن ممکن است از طریق مسیر GSH بر نرخ زیست‌تجزیه اسپیرامایسین نیز تأثیر بگذارد. فسفر همچنین یک عامل کلیدی در واکنش‌های سلولی به آنتی‌بیوتیک‌ها است. در *M. aeruginosa*، غلظت‌های پایین فسفر (۰/۵-۰/۲ میلی گرم بر لیتر) سنتز دیواره سلولی و پروتئین‌های متصل به پنی‌سیلین موجود در دیواره سلولی را مهار می‌کنند که مسئول حمل آموکسی‌سیلین به داخل سلول‌ها هستند؛ بنابراین، اثرات سمی آموکسی‌سیلین در سطوح پایین فسفر چشمگیر نبودند، به دلیل کاهش ورود آموکسی‌سیلین به داخل سلول‌ها (۵۵).

در مطالعه‌ای دیگر، سطح فسفر بر تعامل بین کلرامفنیکل و *M. aeruginosa* تأثیر گذاشت. در طول دوره‌ی اولیه مواجهه با کلرامفنیکل، سلول‌های *M. aeruginosa* که در غلظت بالاتری از فسفر (۵ میلی گرم بر لیتر) رشد کرده

بودند، پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی بیشتری از خود نشان دادند و سنتز پروتئین بالاتری داشتند که می‌توانست باعث تسریع حذف بعدی کلرامفنیکل از طریق زیست‌تجزیه شود. مکانیزم دقیق این‌که چگونه سطوح فسفر تنظیم‌کننده سازگاری سیانوباکتری‌ها با آنتی‌بیوتیک‌ها هستند، هنوز نامشخص است و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد (۵۶). ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها CO₂ را جذب کرده و آن را به محصولات آلی مفید مانند کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و سایر متابولیت‌های زیست‌فعال تبدیل می‌کنند. یک مطالعه اخیر نشان داد که کارایی حذف سفیدین توسط *M. aeruginosa* و *C. pyrenoidosa* با افزودن ۲۰٪ و ۱۰٪ CO₂ به ترتیب به محیط کشت، بهبود می‌یابد. علاوه بر این، افزودن سوبستراهای آلی نیز باعث ترویج حذف آنتی‌بیوتیک‌ها توسط ریزجلبک‌ها شد. افزودن سوبستراهای رشد می‌تواند فعالیت آنزیم‌های ضروری مرتبط با تجزیه آلاینده‌های آلی را تقویت کند (۴۶).

برای مثال، کارایی حذف سولفامتوکسازول توسط *C. pyrenoidosa* با افزودن استات سدیم به عنوان دهنده الکترون از ۶/۰۵٪ به ۹۹/۳٪ به طور قابل توجهی بهبود یافت. به طور مشابه، استات سدیم تجزیه سیپروفلوکساسین را توسط *Chlamydomonas mexicana* ترویج کرد. در مقابل، فرمات سدیم تأثیر منفی بر حذف سولفامتوکسازول توسط *C. pyrenoidosa* و سیپروفلوکساسین توسط *C. Mexicana* داشت. محققان یافتند که این نتیجه می‌تواند با سرکوب کاتابولیت‌های کربنی مرتبط باشد، به طوری که منابع کربنی به راحتی تجزیه‌شونده مانند فرمات سدیم و گلوکز به طور ترجیحی مصرف می‌شوند که منجر به تجزیه ضعیف‌تر ترکیب‌های هدف می‌شود (۵۷). نوریک منبع انرژی اساسی است که موفقیت یا شکست کشت ریزجلبک را تعیین می‌کند. برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها مانند کینولون‌ها، تتراسایکلین‌ها، سولفونامیدها، تایلوزین و نیتروفوران به نور حساس هستند. در تحت تابش نور خورشید شبیه‌سازی شده، ۹۸٪ از سولفونامیدها پس از ۲۴ ساعت از آب حذف شدند. تجزیه فتوکمیکال یک آنتی‌بیوتیک به طیف جذب و شدت نور آن بستگی دارد. باید تأکید کرد که تجزیه فتوکمیکال ناقص می‌تواند منجر به تشکیل محصولات سمی یا پایدار

حساسیت جلبک‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها تأثیر می‌گذارد (۶۰). pH می‌تواند بر حل‌پذیری و یونیزاسیون آنتی‌بیوتیک‌ها و همچنین فیزیولوژی سلول‌های جلبکی تأثیر بگذارد. زمانی که CO_2 محلول توسط فتوسنتز ریزجلبک‌ها مصرف می‌شود، pH محیط کشت افزایش می‌یابد. افزایش مقادیر pH می‌تواند منجر به افزایش یونیزاسیون آنتی‌بیوتیک‌های اسیدی و کاهش سمیت آن‌ها شود. شرایط قلیایی (pH 9) برای حذف سفیدین توسط *C. reinhardtii* نسبت به شرایط اسیدی (pH 5) مناسب‌تر بود. همچنین، در pH پایین (pH 5) و قدرت یونی پایین (۱ میلی‌مولار Na^+ و ۲ میلی‌مولار Mg^{+2})، سمیت کانامایسین (۰/۱ میکروگرم بر میلی لیتر) و توبرامایسین (۰/۱ میکروگرم بر لیتر) برای *S. elongatus* و *M. aeruginosa* بیشتر از شرایط با pH بالاتر و قدرت یونی بالاتر بود (۶۱).

آلودگی همزمان آنتی‌بیوتیک‌ها و فلزات به‌طور طبیعی در اکوسیستم‌های آبی رخ می‌دهد. فلزات می‌توانند خواص آنتی‌بیوتیکی را تغییر دهند و ورود آنتی‌بیوتیک‌ها به داخل سلول‌ها را تقویت کنند. ترکیب چهار آنتی‌بیوتیک (آموکسی‌سیلین، سیپروفلوکساسین، سولفامتوکسازول و تتراسایکلین) اثرات مضر سولفات مس را کاهش داد و تولید میکروسیستین را در *M. aeruginosa* افزایش داد. اگرچه استفاده از سولفات مس به‌طور مؤثری از شکل‌گیری بوم‌های سیانوباکتریایی جلوگیری می‌کند، آلودگی‌های آنتی‌بیوتیکی ممکن است با اثر کنترل سولفات مس تداخل کرده و موجب تسهیل تشکیل بوم‌ها و ایجاد تهدید جدی‌تری برای محیط زیست شوند (۶۲). نانوساختارهای مهندسی‌شده به‌طور گسترده‌ای در چندین زمینه، مانند داروسازی، تشخیص بیومولکول‌ها و درمان سرطان استفاده می‌شوند. نانوساختارهای مهندسی‌شده به موادی اطلاق می‌شود که ساختارهای نانو سائز دارند و اندازه آن‌ها بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است. هنگامی که این نانوساختارها وارد اکوسیستم‌های آبی می‌شوند، می‌توانند وارد زنجیره غذایی شوند و بر جوامع میکروبی، گیاهی، بی‌مهرگان و مهره‌داران تأثیر بگذارند. در غلظت پایین نانوذرات اکسید سدیم (یک میلی گرم بر لیتر *S. obliquus*) در حذف سولفونامیدها از غلظت بالاتر (۵۰ میلی گرم بر لیتر) مؤثرتر بود. این ممکن

بیشتر یا کمتر شود. برای مثال، کلورتتراسایکلین می‌تواند توسط نور یووی به قطعاتی تجزیه شود که برای *S. obliquus* سمی‌تر از خود کلورتتراسایکلین هستند. سفیدین پایدار است و تحت تابش نور خورشید حساسیت زیادی به تجزیه نوری ندارد، اما هنگامی که در معرض تابش UV در حضور *Chlamydomonas reinhardtii* قرار می‌گیرد، به سرعت دچار فتوپلاسید می‌شود (۵۸).

C. reinhardtii ممکن است سطح مورد نیاز برای واکنش را فراهم کند و بدین ترتیب تجزیه نوری سفیدین را بهبود بخشد. علاوه بر فتوپلاسید، نور می‌تواند بر رشد ریزجلبک‌ها تأثیر بگذارد و کارایی حذف آنتی‌بیوتیک‌ها به‌وسیله ریزجلبک‌ها را افزایش دهد. کارآمدترین تجزیه سفیدین و آموکسی‌سیلین توسط *M. aeruginosa* در شدت‌های نور ۵۵۰۰ و ۸۵۰۰ لوکس به‌ترتیب قابل دستیابی است؛ شدت نور بهینه برای حذف سفیدین و آموکسی‌سیلین توسط *C. pyrenoidosa* برابر با ۸۵۰۰ لوکس است که نشان می‌دهد *C. pyrenoidosa* برای عملکرد بهینه به نور قوی‌تری نسبت به *M. aeruginosa* نیاز دارد. به‌طور کلی، شدت و طول موج نور با کارایی حذف آنتی‌بیوتیک‌ها، هم از طریق فتوپلاسید و هم تجزیه به‌وسیله ریزجلبک‌ها، مرتبط است (۵۹).

حل‌پذیری و سرعت واکنش شیمیایی آنتی‌بیوتیک‌ها و فعالیت متابولیک ارگانیسم به دما بستگی زیادی دارد؛ بنابراین، دما یکی از عوامل اصلی مسئول سمیت آنتی‌بیوتیک‌ها است. به‌طور کلی، نرخ رشد ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها با افزایش دما تا رسیدن به یک سطح بهینه افزایش می‌یابد و سپس کاهش می‌یابد؛ بنابراین، دمای آب می‌تواند با تنظیم رشد سلول و متابولیسم بر حساسیت ریزجلبک‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها تأثیر بگذارد. دماهای بهینه (۳۰ درجه سلسیوس) هم رشد و هم جذب انروفلوکساسین توسط *M. aeruginosa* را ترویج کرده و بدین ترتیب حساسیت آن به انروفلوکساسین را افزایش می‌دهد. با این حال، در دمای ۲۰ درجه سلسیوس، *M. aeruginosa* نسبت به انروفلوکساسین کمتر حساس بود. یک روند معکوس برای جلبک سبز *S. obliquus* گزارش شد که نشان‌دهنده این است که دما و تفاوت‌های فیزیولوژیکی بر

همراه بود، در حالی که استرس اکسیداتیو و رشد کاهش یافت. (۶۵).

در مطالعه‌ای دیگر، اثر سمی تتراسایکلین بر *M. aeruginosa* در معرض دوم نسبت به اولین مواجهه کمتر بود که نشان می‌دهد این سیانوباکتری مقاومتی در برابر تتراسایکلین به دست آورده است. علاوه بر این، مقادیر EC₅₀ در مدت ۹۶ ساعت برای *C. pyrenoidosa* و *M. aeruginosa* پس از دومین مواجهه با کلرتراسایکلین بالاتر از مقادیر آن‌ها در مواجهه اول بود. با استفاده از رویکردهای مدل‌سازی درون‌سیلیکویی، ترتیب نسبی کلی آسیب‌پذیری موجودات در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها را به صورت زیر رده‌بندی کردند دافنی < ماهی < جلبک (۶۶). حساسیت پایین‌تر جلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها به برخی آنتی‌بیوتیک‌ها نشان می‌دهد که آن‌ها یا به‌طور طبیعی در برابر این ترکیبات مقاوم هستند یا ممکن است از طریق جهش دنوو تحت فشار انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط، مقاومت کسب کرده باشند. برای درک بهتر مکانیزم‌های زیربنایی سازگاری این تولیدکنندگان اولیه با آنتی‌بیوتیک‌های آلاینده در محیط، تحقیقات بیشتری لازم است (۶۷).

آیا ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها می‌توانند ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی را به دست آورند و انتقال دهند؟

محیط‌های آبی، منبع اصلی باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک هستند. این باکتری‌ها می‌توانند ژن‌های مقاومت خود را به دیگر میکروب‌های موجود در همان محیط منتقل کنند. در نتیجه، این ژن‌ها ممکن است بیشتر شوند، انتخاب شوند یا بین گونه‌های مختلف باکتری‌ها جابجا شوند.

دباز و همکاران نشان دادند که سیانوباکتری‌های آب شیرین (مانند گونه‌های *Planktothrix agardhii* LMECYA 153 و *A. LMECYA280* و *LMECYA 303*) قادرند ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک، از جمله اینتگرون نوع ۱ (intI1) - که یک قطعه ژنتیکی است و می‌تواند ژن‌های مقاومت گوناگون را بگیرد و فعال کند و ژن *sul1* (مقاومت به سولفونامیدها) را دریافت و منتقل کنند. این یافته این سوال

است به دلیل تنظیم بالای ژن‌های کدکننده هیدروژناز و اکسیدوردوکتاز توسط نانوذرات اکسید سربیم باشد. درک بهتر این مکانیزم هم‌انتخابی می‌تواند به توسعه فرآیندهای مؤثرتر حذف آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها کمک کند (۶۳).

رفتار جوامع فیتوپلانکتونی، به عنوان تولیدکنندگان اولیه، نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در زیستگاه‌های طبیعی به ندرت مورد بررسی قرار گرفته است. یک کنسرسیوم ریزجلبکی که شامل پنج گونه معمولی جلبک‌های آب شیرین (*S. obliquus*, *C. mexicana*, *C. vulgaris* و *Micractinium resseri* و *Ourococcus multisporus*) بود، حساسیت بیشتری به انروفلوکساسین نسبت به گونه‌های فردی ریزجلبک‌ها نشان داد. با این حال، کارایی حذف انروفلوکساسین توسط کنسرسیوم ریزجلبکی مشابه با *C. mexicana* و *C. vulgaris* بود که مؤثرترین گونه‌ها بودند. مطالعه‌ای دیگر نشان داد که افزودن سلول‌های *S. obliquus* به *M. aeruginosa* با نسبت چگالی ۳:۱ (*M. aeruginosa*: *S. obliquus*) باعث شد تا *M. aeruginosa* نسبت به انروفلوکساسین حساس‌تر از حالت تک‌گونه‌ای شود؛ بنابراین، رقابت بین گونه‌ها ممکن است به عنوان یک عامل استرس‌زا عمل کند و تأثیرات نامتناسبی از آنتی‌بیوتیک‌ها بر گروه‌های خاصی از ریزجلبک‌ها ایجاد کند. این تأثیرات می‌توانند منجر به کاهش جمعیت‌ها شوند و ساختار جوامع تولیدکننده اولیه را تحت تأثیر قرار دهند (۶۴).

آیا ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها می‌توانند به آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شوند؟

به عنوان یک پدیده طبیعی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها تحت فشارهای انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها القا می‌شود. کسب مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها پس از مواجهه مکرر با همان آنتی‌بیوتیک گزارش شده است. به عنوان مثال پس از تیمار اولیه با اریترومايسين در غلظت بالا (۶۰ میلی گرم در لیتر)، *M. aeruginosa* نسبت به آنتی‌بیوتیک مقاوم شد. این مقاومت به‌طور خاص با افزایش نرخ فتوسنتز، فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تولید میکروسیتین

پتانسیل این ترکیبات در تنظیم بلوم سیانوباکتریایی بهتر درک شود. شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد برخی آنتی‌بیوتیک‌ها در غلظت‌های مرتبط با محیط که پایین‌تر از آستانه سمی هستند، می‌توانند باعث تحریک بلوم سیانوباکتریایی شوند (۷۰). فلورفینیکول، تیمافنیکول و اریترومايسين در غلظت‌های ۱-۰/۰۰۱ میکروگرم بر لیتر باعث تحریک رشد *M. flos-aquae* شدند. به‌طور مشابه، آموکسی‌سیلین (۶۰۰ نانوگرم بر لیتر)، اسپیرامایسین (۱۰۰ نانوگرم بر لیتر)، سیپروفلوکساسین

(۵۰ تا ۲۰۰ نانوگرم بر لیتر)، سولفامتوکسازول (۱۰۰ تا ۲۰۰ نانوگرم بر لیتر) و تتراسایکلین (۰/۰۵ میلی‌گرم بر لیتر) فعالیت فتوسنتزی و رشد *M. aeruginosa* را افزایش دادند (۷۱).

در محیط، جامعه میکروبی نقش حیاتی در شکل‌گیری بلوم سیانوباکتریایی ایفا می‌کند؛ بنابراین، آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن است به‌طور غیرمستقیم با تغییر ساختار جامعه میکروبی بر شدت بلوم سیانوباکتریایی تأثیر بگذارند (۷۲). از آن‌جا که بار زیاد مواد مغذی اصلی‌ترین دلیل تشکیل بلوم‌های سمی ریزجلبک‌ها است، کاهش بار مواد مغذی با استفاده از روش‌هایی مانند لایروبی، نانوحباب‌های اکسیژن و خاک‌های فسفر-جاذب به‌عنوان یک استراتژی مفید برای پیشگیری از بلوم‌های سمی ریزجلبک‌ها در نظر گرفته می‌شود. این‌گونه درمان‌ها ممکن است ساختار جامعه میکروبی را تحت تأثیر قرار دهند. به‌عنوان مثال، لایروبی موجب کاهش فراوانی و تنوع جامعه باکتریوپلانکتون‌ها می‌شود (۷۳).

به‌طور طبیعی، جای تعجب نیست که این روش‌ها بر تعاملات ریزجلبک‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها تأثیر بگذارند. فلوکولاسیون یک روش راحت و مقرون به‌صرفه برای حذف بلوم‌های سمی جلبک‌ها است. ماسه و خاک رس معمولاً برای فلوکوله کردن جلبک‌ها، باکتری‌ها و سایر ذرات به لایه پایین‌تر آب استفاده می‌شوند. تحقیقات بیشتری لازم است تا مشخص شود آیا این فلوکولانت‌ها بر ظرفیت بیوآدسوربشن ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها تأثیر می‌گذارند یا خیر (۷۴).

کاربرد الگومیکس در فهم نحوه واکنش سیانوباکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها

را مطرح می‌کند که سیانوباکتری‌ها چطور در ایجاد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها نقش دارند. با وجود این‌که می‌دانیم پلاسمیدها نقش مهمی در انتشار ژن‌های مقاومت دارند، در این گونه‌های سیانوباکتریایی ژن‌های غیرپلاسمیدی هم یافت شده‌اند که با مقاومت به تری‌متوپریم و کینولون‌ها مرتبط هستند. تا به حال، اطلاعات مشابهی در مورد ریزجلبک‌ها وجود ندارد (۶۸).

آیا آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند جهش‌هایی را در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها ایجاد کنند؟

شواهد رو به افزایشی وجود دارد که نشان می‌دهد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند در غلظت‌های پایین آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط ظهور کند. همانند دیگر ارگانیسم‌های آبی، ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها اغلب در معرض چندین آنتی‌بیوتیک در دامنه وسیعی از غلظت‌ها قرار دارند. فشار انتخابی ناشی از آنتی‌بیوتیک‌های آلاینده در اکوسیستم آبی می‌تواند منجر به تکامل مقاومت به آنتی‌بیوتیک در ریزجلبک‌ها از طریق جهش *de novo* شود. به‌عنوان نتیجه‌ای از آسیب به DNA ناشی از زئوسین، سیستم ترمیم DNA و پیشرفت تأخیری چرخه سلولی در *C. reinhardtii* فعال شدند تا یکپارچگی DNA ژنومیک حفظ شود. به‌طور مشابه، افزودن زئوسین در ابتدای چرخه رشد *S. quadricauda* باعث مسدود شدن پیشرفت چرخه سلولی در فاز G2 شد. این داده‌ها نشان می‌دهند که جهش‌ها در ریزجلبک‌ها می‌توانند توسط آنتی‌بیوتیک‌ها القا شوند یا در حین فرآیندهای ترمیم DNA رخ دهند. تلاش‌های تحقیقاتی بیشتری نیاز است تا درک جامع‌تری از تأثیرات آنتی‌بیوتیک‌ها بر نرخ جهش در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها به‌دست آید (۶۹).

آیا آنتی‌بیوتیک‌ها با ایجاد بلوم سیانوباکتری‌ها مرتبط هستند؟

به‌عنوان یکی از آسیب‌زننده‌ترین اثرات یوتروفیکاسیون، ریزجلبک‌ها مشکلات مختلفی را برای اکوسیستم‌های آبی و انسان‌ها ایجاد می‌کنند. علاوه بر عوامل سنتی مانند مواد مغذی، دما و نور، عوامل نوظهوری مانند آلودگی‌های آنتی‌بیوتیکی هم‌زیست باید مورد بررسی قرار گیرند تا

الگومیک‌ها کاربرد روش‌های ژنومی و پساژنومی برای روشن‌سازی فیزیولوژی سلولی و متابولیسم ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها هستند. استفاده از الگومیک‌های یکپارچه در حال رونق است و منبع غنی از اطلاعات ژنتیکی فراهم می‌کند. با ترکیب داده‌های مختلف از زمینه‌های مختلف “امیک‌ها”، پژوهشگران فرصت‌های بیشتری برای شناسایی ژن‌ها و مسیرهای متابولیکی که برای سلول‌های ریزجلبک‌ها تحت شرایط خاص حیاتی هستند، دارند؛ بنابراین، الگومیک‌ها به‌عنوان یک رویکرد مفید انتظار می‌رود که تصویری کامل‌تر از نحوه واکنش جلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها ارائه دهد (۷۵).

آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند مسیرهای مختلف سلولی در ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها را تحت تأثیر قرار دهند، از جمله فتوسنتز، متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها، سنتز DNA و پروتئین‌ها. ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها مکانیزم‌های مختلفی برای سازگاری با فشار انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها توسعه داده‌اند، مانند پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی، بیوآدسوربشن، بیواکومولاسیون و بیودگرادیسیون. با پتانسیل تولید محصولات ارزشمند، فناوری مبتنی بر ریزجلبک‌ها می‌تواند به روشی امیدوارکننده برای حذف آنتی‌بیوتیک‌ها از فاضلاب تبدیل شود. در اکوسیستم آبی، ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها اغلب در معرض آنتی‌بیوتیک‌های متعدد قرار دارند (۷۶).

ترکیب دو یا چند آنتی‌بیوتیک می‌تواند باعث ایجاد اثرات پیچیده‌تری مانند هم‌افزایی یا ضدیت شود که نسبت به قرار گرفتن در معرض یک آنتی‌بیوتیک به‌تنهایی متفاوت است و این اثرات هم‌چنین بسته به سویه‌های ریزجلبک‌ها متفاوت است. علاوه بر این، اثرات رشددهی در دوز پایین برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها ممکن است رخ دهد و نیاز به توجه بیشتری دارد. عوامل بی‌جان متعددی وجود دارند که می‌توانند پاسخ‌های ریزجلبک‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها را از طریق تأثیر بر فیزیولوژی آن‌ها و تغییر خصوصیات آنتی‌بیوتیک‌ها تحت تأثیر قرار دهند (۷۷). هم‌چنین، عوامل زیستی مانند جوامع میکروبی می‌توانند تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی ریزجلبک‌ها را افزایش دهند. ریزجلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها می‌توانند پس از قرارگیری

مکرر در معرض همان آنتی‌بیوتیک، به مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک دست یابند. سوالاتی هنوز وجود دارند که باید پاسخ داده شوند، اینکه آیا این امر از طریق جهش‌های جدید (de novo) رخ می‌دهد یا این که می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌های مقاومت‌زا (ARGs) را از محیط و گونه‌های دیگر دریافت و منتقل کنند. توسعه مستمر فناوری‌های آمیکس، نمایی جامع‌تر از مکانیسم‌های پاسخ‌دهی ریزجلبک‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها ارائه خواهد داد که در نهایت کاربرد این موجودات در حذف آنتی‌بیوتیک‌ها را تقویت خواهد کرد (۷۸).

باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و خود آنتی‌بیوتیک‌ها از منابع مختلف زمینی و آبی وارد آب‌های سطحی (مثلاً دریاچه) می‌شوند. در آب، سیانوباکتری‌ها که رشدشان با افزایش دما و ورود مواد مغذی بیشتر می‌شود، با آنتی‌بیوتیک‌ها و باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک تعامل می‌کنند و به گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی کمک می‌کنند. این کمک از سه طریق صورت می‌گیرد: (۱) خودشان مقاوم می‌شوند یا گونه‌های مقاوم‌شان انتخاب می‌شوند، (۲) با آزاد کردن سموم (سیانوتوکسین‌ها) باعث انتقال ژن‌های مقاومت به باکتری‌های دیگر می‌شوند و (۳) با آزاد کردن مواد آلی تازه در هنگام رشد زیادشان، به رشد باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک کمک می‌کنند. هم‌چنین، به‌نظر می‌رسد که قرار گرفتن در معرض آنتی‌بیوتیک‌ها باعث افزایش تولید سیانوتوکسین‌ها می‌شود. انسان‌ها هم از طریق آب آشامیدنی و فعالیت‌های تفریحی در معرض مقاومت میکروبی قرار می‌گیرند (۷۹).

بحث

جنبه مهم ارتباط بین سیانوباکتری‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها، تولید سموم سیانوباکتریایی (سیانوتوکسین‌ها) است که پس از قرار گرفتن مکرر در معرض غلظت‌های کم آنتی‌بیوتیک‌ها، افزایش می‌یابد. تأثیر آلودگی به آنتی‌بیوتیک‌ها بر بلوم سیانوباکتریایی ممکن است دست کم گرفته شده باشد؛ بنابراین، مطالعات دقیق‌تر و عمیق‌تری برای روشن کردن ارتباط بین آنتی‌بیوتیک‌ها و شدت بلوم سیانوباکتریایی، هم‌چنین نرخ‌های سنتز و آزادسازی سیانوتوکسین‌ها در محیط لازم است. تاکنون تلاش‌های زیادی برای توسعه

می‌شوند، بیشتر می‌شود.

نتیجه‌گیری

برای مقابله با مقاومت ضد میکروبی، باید به محیط زیست به صورت جامع توجه شود و سیانوباکتری‌ها را به عنوان یکی از عوامل مهم در گسترش این مقاومت در نظر گرفت. با این کار، تاثیر عوامل مختلف بهتر درک می‌شود. همچنین، باید اقداماتی را برای کاهش رشد سیانوباکتری‌های سمی انجام داد تا هم خطر قرار گرفتن در معرض سموم آن‌ها و هم تاثیرشان بر گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی کاهش یابد. با توجه به این که تاکنون بیشتر مطالعات در مورد تعامل بین ریزجلبک‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها در مقیاس آزمایشگاهی است، پیشنهاد می‌شود تا تحقیقات میدانی گسترده تر انجام شود.

تشکر و قدردانی: این مقاله مروری کاملاً مستقل است و توسط خود نویسندگان و با جمع‌آوری اطلاعات بیش از دوپست مقاله انجام شده است.

تعارض منافع: نویسندگان هر گونه تضاد منافع حقیقی یا مادی که ممکن است بر تفسیر مقاله تاثیر می‌گذارد یا رد می‌کنند.

حمایت مالی: این مقاله کاملاً مستقل می‌باشد و هیچ‌گونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

ملاحظات اخلاقی: نویسندگان تمامی نکات اخلاقی شامل عدم سرقت ادبی، انتشار دوگانه، تحریف داده‌ها و داده‌سازی را در این مقاله رعایت کرده اند.

سهم نویسندگان: مشارکت در جمع‌آوری اطلاعات و ترجمه توسط نویسندگان به صورت مساوی بوده است، نقش نویسنده مسئول هم کنترل، تجزیه و تحلیل اطلاعات و جمع‌بندی بوده است.

استراتژی‌های مختلف (روش‌های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی) جهت کنترل بلوم‌های سمی ریزجلبک‌ها انجام شده است. بسیاری از مطالعات مزایا و معایب این استراتژی‌ها را روشن کرده‌اند. با این حال، اثرات آن‌ها بر پاسخ‌های فیزیولوژیکی فیتوپلانکتون‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها همچنان ناشناخته مانده است. تخریب ریزجلبک‌ها با روش‌های متداول ممکن است منجر به کنترل بلوم‌های سمی ریزجلبک‌ها و آلودگی ثانویه شود. ریزجلبک‌ها می‌توانند آنتی‌بیوتیک‌ها را در قسمت‌های سیتوزولی انباشته کرده و آن‌ها را به متابولیت‌های میانی تجزیه کنند. تحقیقات بیشتری لازم است تا بررسی شود که آیا تخریب سلول‌های ریزجلبک‌ها توسط اختلالات فیزیکی یا مواد شیمیایی باعث تسریع در آزادسازی این متابولیت‌های میانی به محیط‌های آب شیرین می‌شود یا خیر. یافته‌ها نشان می‌دهند که سیانوباکتری‌ها نقش بسیار پیچیده‌ای در تکامل و گسترش مقاومت ضد میکروبی در محیط زیست دارند. با توجه به تنوع بسیار زیاد سیانوباکتری‌ها، این توانایی را دارند تا به عنوان پلی بین مقاومت ضد میکروبی محیطی و انسان‌ها و حیوانات از طریق آب، غذا و محیط زیست عمل کنند. با این حال این که آیا سموم سیانوباکتریایی (سیانوتوکسین‌ها) که یک نگرانی مهم برای سلامت آب آشامیدنی هستند، می‌توانند انتقال ژن‌های مقاومت را بین باکتری‌ها افزایش دهند یا این که آیا آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت‌های اکتسابی ناشی از آن می‌توانند تولید این سموم را تحریک کنند یا خیر، هنوز باید مورد بررسی قرار گیرد. این موضوع خطر قرار گرفتن در معرض این سموم از طریق آب را افزایش می‌دهد. این نگرانی‌ها با توجه به شواهد روزافزون مبنی بر اینکه تغییرات آب‌وهوایی که باعث افزایش بیماری‌های عفونی، باکتری‌های مقاوم، ژن‌های مقاومت و رشد سیانوباکتری‌ها

References

1. Timms V, Hassan K, Pearson L, Neilan B. Cyanobacteria as a critical reservoir of the environmental antimicrobial resistome. *Environmental Microbiology*. 2023;25(11):2266-76
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.16453>
 PMid:37365851

2. Wang Z, Chen Q, Zhang J, Yan H, Chen Y, Chen C, et al. High prevalence of unstable antibiotic heteroresistance in cyanobacteria causes resistance underestimation. *Water research*. 2021;202:117430
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117430>
 PMid:34298276

3. Bucciardini R, Fragola V, Lucattini S, Terlizzi R, Mancini M, De Castro P, et al. dell'Istituto

Superiore di Sanità dell'Istituto Superiore di Sanità. Not Ist Super Sanità. 2013;26(10):11-6.

4. Yu C, Pang H, Wang J-H, Chi Z-Y, Zhang Q, Kong F-T, et al. Occurrence of antibiotics in waters, removal by microalgae-based systems, and their toxicological effects: A review. *Science of The Total Environment*. 2022;813:151891.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151891>
PMid:34826467

5. Donolo RM, Collarile P, De Maria I, Donolo M, Filippi E, Rizzo M, et al., editors. A Pilot Project Proposal for the Implementation of a Geographic Information System for Immuno-Oncology in Italy. GISTAM; 2020.

<https://doi.org/10.5220/0009818301350139>

6. El Semary NA, Bakir EM. Multidrug-resistant bacterial pathogens and public health: the antimicrobial effect of cyanobacterial-biosynthesized silver nanoparticles. *Antibiotics*. 2022;11(8):1003.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics11081003>

PMid:35892392 PMCID:PMC9330853

7. Ji W, Ma J, Zheng Z, Al-Herrawy AZ, Xie B, Wu D. Algae blooms with resistance in fresh water: Potential interplay between Microcystis and antibiotic resistance genes. *Science of The Total Environment*. 2024:173528.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.173528>

PMid:38802023

8. Yalcin YS, Aydin BN, Sayadujhara M, Sittther V. Antibiotic-induced changes in pigment accumulation, photosystem II, and membrane permeability in a model cyanobacterium. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:930357.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.930357>

PMid:35814666 PMCID:PMC9257187

9. Pham MN, Nishimura F, Lan JCW, Khoo KS. Recent advancement of eliminating antibiotic resistance bacteria and antibiotic resistance genes in livestock waste: A review. *Environmental Technology & Innovation*. 2024:103751.

<https://doi.org/10.1016/j.eti.2024.103751>

10. Gantar M, Svirčev Z. Microalgae and cyanobacteria: food for thought 1. *Journal of phycology*. 2008;44(2):260-8.

<https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2008.00469.x>

PMid:27041182

11. Gong W, Guo L, Huang C, Xie B, Jiang M, Zhao Y, et al. A systematic review of antibiotics and antibiotic resistance genes (ARGs) in mariculture wastewater: Antibiotics removal by microalgal-bacterial symbiotic system (MBSS), ARGs characterization on the metagenomic. *Science of the Total Environment*. 2024:172601
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172601>
PMid:38657817

12. Eheneden I, Wang R, Zhao J. Antibiotic removal by microalgae-bacteria consortium: Metabolic pathways and microbial responses. *Science of The Total Environment*. 2023;891:164489.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164489>

PMid:37279806

13. Wang W, Weng Y, Luo T, Wang Q, Yang G, Jin Y. Antimicrobial and the resistances in the environment: Ecological and health risks, influencing factors, and mitigation strategies. *Toxics*. 2023;11(2):185.

<https://doi.org/10.3390/toxics11020185>

PMid:36851059 PMCID:PMC9965714

14. Fang Y, Lin G, Liu Y, Zhang J. Removal of sulfamethoxazole and production of cyanobacterial lipid promoted by the construction of a consortium containing a non-toxic cyanobacterium and sewage bacteria. *Journal of Cleaner Production*. 2024;447:141544.

<https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2024.141544>

15. Le VV, Tran QG, Ko SR, Lee SA, Oh HM, Kim HS, et al. How do freshwater microalgae and cyanobacteria respond to antibiotics? *Crit Rev Biotechnol*. 2023;43(2):191-211

<https://doi.org/10.1080/07388551.2022.2026870>

PMid:35189751

16. Zuorro A, Lavecchia R, Contreras-Ropero JE, Martínez JBG, Barajas-Ferreira C, Barajas-Solano AF. Natural antimicrobial agents from algae: Current advances and future directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11826.

<https://doi.org/10.3390/ijms252111826>

PMid:39519377 PMCID:PMC11545849

17. Bombaywala S, Mandpe A, Paliya S, Kumar S. Antibiotic resistance in the environment: a critical insight on its occurrence, fate, and ecotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*. 2021;28:24889-916

<https://doi.org/10.1007/s11356-021-13143-x>

PMid:33765260

18. Gu X, Zhai H, Cheng S. Fate of antibiotics and antibiotic resistance genes in home water purification systems. *Water Research*. 2021;190:116762

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116762>

PMid:33387948

19. Zhong R, Li H, Wang Y, Zhang Y, Zhou J, Wang T. Removal of antibiotic resistance genes and pathogenicity in effluent from municipal wastewater treatment plant by plasma oxidation. *Chemical Engineering Journal*. 2023;454:140274.

<https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.140274>

20. Manna B, Jay E, Zhang W, Zhou X, Lyu B, Thomas GM, et al. Short-Term Warming Induces Cyanobacterial Blooms and Antibiotic Resistance in Freshwater Lake, as Revealed by Metagenomics Analysis. *Water*. 2024;16(18):2655.

<https://doi.org/10.3390/w16182655>

21. Soni K, Jyoti K, Chandra H, Chandra R. Bacterial antibiotic resistance in municipal wastewater treatment plant; mechanism and its impacts on human health and economy. *Bioresource Technology Reports*. 2022;19:101080.

<https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101080>

22. Wang Z, Chen Q, Zhang J, Xu H, Miao L, Zhang T, et al. Climate warming promotes collateral antibiotic resistance development in cyanobacteria. *Water Research*. 2024;256:121642.

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.121642>

PMid:38657307

23. Deng Y, Mao C, Lin Z, Su W, Cheng C, Li Y, et al. Nutrients, temperature, and oxygen mediate microbial antibiotic resistance in sea bass (*Lateolabrax maculatus*) ponds. *Science of The Total Environment*. 2022;819:153120.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153120>

PMid:35041966

24. Bydalek F, Webster G, Barden R, Weightman AJ, Kasprzyk-Hordern B, Wenk J. Microbial community and antimicrobial resistance niche differentiation in a multistage, surface flow constructed wetland. *Water Research*. 2024;254:121408.

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.121408>

PMid:38442607

25. Fang Y, Liu Y, Zhang J. Mechanisms for the increase in lipid production in cyanobacteria during the degradation of antibiotics. *Environmental Pollution*. 2023;322:121171.

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121171>

PMid:36736559

26. Zhang Y, Zhao Z, Xu H, Wang L, Liu R, Jia X. Fate of antibiotic resistance genes and bacteria in a coupled water-processing system with wastewater treatment plants and constructed wetlands in coastal eco-industrial parks. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2023;252:114606.

<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114606>

PMid:36738611

27. Xiao Z, Qin Y, Han L, Liu Y, Wang Z, Huang Y, et al. Effects of wastewater treatment plant effluent on microbial risks of pathogens and their antibiotic resistance in the receiving river. *Environmental Pollution*. 2024;345:123461.

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123461>

PMid:38286261

28. Okeke ES, Chukwudozie KI, Nyaruaba R, Ita RE, Oladipo A, Ejeromedoghene O, et al. Antibiotic resistance in aquaculture and aquatic organisms: a review of current nanotechnology applications for sustainable management. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29(46):69241-74.

<https://doi.org/10.1007/s11356-022-22319-y>

PMid:35969340 PMCID:PMC9376131

29. Asowata-Ayodele AM, Oyetunji OE, Adeyeoluwa TE, Olawoyin TG, Olatunji BP, Bamgbose T. *Algae and Cyanobacteria as Food Supplements. Microbial Products for Health and Nutrition*: Springer; 2024. p. 29-47.

https://doi.org/10.1007/978-981-97-4235-6_2

30. Pastor-Lopez EJ, Casas ME, Hellman D, Müller JA, Matamoros V. Nature-based solutions for antibiotics and antimicrobial resistance removal in tertiary wastewater treatment: Microbiological composition and risk assessment. *Water research*. 2024;261:122038.

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2024.122038>

PMid:38996727

31. Wang Z, Chen Q, Zhang J, Zou Y, Huang Y, Yan H, et al. Insights into antibiotic stewardship of lake-rivers-basin complex systems for resistance risk control. *Water Research*. 2023;228:119358.

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.119358>

PMid:36402058

32. Li Z, Li S, Wu Q, Gao X, Zhu L. Physiological responses and removal mechanisms of ciprofloxacin in freshwater microalgae. *J Hazard Mater.* 2024;466:133519.

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.133519>

PMid:38278073

33. Zhou T, Zhang Z, Liu H, Dong S, Nghiem LD, Gao L, et al. A review on microalgae-mediated biotechnology for removing pharmaceutical contaminants in aqueous environments: Occurrence, fate, and removal mechanism. *J Hazard Mater.* 2023;443(Pt A):130213

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130213>

PMid:36283219

34. Fariás DR, Ibarra R, Estévez RA, Tlustý MF, Nyberg O, Troell M, et al. Towards Sustainable Antibiotic Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance: Participatory Experts' Overview and Recommendations. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(9).

<https://doi.org/10.3390/antibiotics13090887>

PMid:39335060 PMCID:PMC11428492

35. Lee J, Lee S, Hu C, Marion JW. Beyond cyanotoxins: increased *Legionella*, antibiotic resistance genes in western Lake Erie water and disinfection-byproducts in their finished water. *Frontiers in Microbiology.* 2023;14:1233327.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1233327>

PMid:37700867 PMCID:PMC10493389

36. Ji X, Tang Y, Ye J, Wu S, Hou M, Huang S, et al. The effect of carbon-based copper nanocomposites on *Microcystis aeruginosa* and the movability of antibiotic resistance genes in urban water. *Chemosphere.* 2022;286:131744.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131744>

PMid:34391111

37. Hao Y, Xia Y, Huang J, Zhong C, Li G. Covalent-Organic Frameworks for Selective and Sensitive Detection of Antibiotics from Water. *Polymers (Basel).* 2024;16(16).

<https://doi.org/10.3390/polym16162319>

PMid:39204541 PMCID:PMC11359747

38. Liu Y, Zhang J, Gao B, Feng S. Combined effects of two antibiotic contaminants on *Microcystis aeruginosa*. *Journal of Hazardous Materials.* 2014;279:148-55.

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.07.002>

PMid:25051238

39. You X, Chen X, Jiang Y, Chen H, Liu J, Wu Z, et al. 6PPD-quinone affects the photosynthetic carbon fixation in cyanobacteria by extracting photosynthetic electrons. *Innovation (Camb).* 2024;5(4):100630.

<https://doi.org/10.1016/j.xinn.2024.100630>

PMid:38800352 PMCID:PMC11126802

40. Ricky R, Shanthakumar S. An investigation on removal of ciprofloxacin and norfloxacin by phycoremediation with an emphasis on acute toxicity and biochemical composition. *Scientific Reports.* 2023;13(1):13911.

<https://doi.org/10.1038/s41598-023-41144-y>

PMid:37626153 PMCID:PMC10457305

41. Ding J, Shi H, Timmons T, Adams C. Release and removal of microcystins from microcystis during oxidative-, physical-, and UV-based disinfection. *Journal of Environmental Engineering.* 2010;136(1):2-11.

[https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)EE.1943-7870.0000114](https://doi.org/10.1061/(ASCE)EE.1943-7870.0000114)

42. Pino-Otín MR, Lorca G, Langa E, Roig F, Terrado EM, Ballester D. Assessing the Ecotoxicity of Eight Widely Used Antibiotics on River Microbial Communities. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23)

<https://doi.org/10.3390/ijms242316960>

PMid:38069283 PMCID:PMC10707202

43. Chen Z, Gu G, Wang Z, Ou D, Liang X, Hu C, et al. Effects of Tetracycline on *Scenedesmus obliquus* Microalgae Photosynthetic Processes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18).

<https://doi.org/10.3390/ijms231810544>

PMid:36142466 PMCID:PMC9504007

44. Chandel N, Ahuja V, Gurav R, Kumar V, Tyagi VK, Pugazhendhi A, et al. Progress in microalgal mediated bioremediation systems for the removal of antibiotics and pharmaceuticals from wastewater. *Sci Total Environ.* 2022;825:153895

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153895>

PMid:35182616

45. Jiang Y, Liu Y, Zhang J. Mechanisms for the stimulatory effects of a five-component mixture of antibiotics in *Microcystis aeruginosa* at transcriptomic and proteomic levels. *Journal of Hazardous Materials.* 2021;406:124722.

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124722>

PMid:33296757

46. Leng L, Wei L, Xiong Q, Xu S, Li W, Lv S, et al. Use of microalgae based technology for the

removal of antibiotics from wastewater: A review. *Chemosphere*. 2020;238:124680.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124680> PMID:31545213

47. Amangelsin Y, Semenova Y, Dadar M, Aljofan M, Bjørklund G. The impact of tetracycline pollution on the aquatic environment and removal strategies. *Antibiotics*. 2023;12(3):440.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics12030440> PMID:36978308 PMCID:PMC10044355

48. Xiong Q, Hu LX, Liu YS, Zhao JL, He LY, Ying GG. Microalgae-based technology for antibiotics removal: From mechanisms to application of innovational hybrid systems. *Environ Int*. 2021;155:106594

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106594> PMID:33940395

49. Zheng S, Wang Y, Chen C, Zhou X, Liu Y, Yang J, et al. Current Progress in Natural Degradation and Enhanced Removal Techniques of Antibiotics in the Environment: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17).

<https://doi.org/10.3390/ijerph191710919> PMID:36078629 PMCID:PMC9518397

50. Li RS, Liu J, Wen C, Shi Y, Ling J, Cao Q, et al. Transformable nano-antibiotics for mechanotherapy and immune activation against drug-resistant Gram-negative bacteria. *Science Advances*. 2023;9(34):eadg9601.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.adg9601> PMID:37624881 PMCID:PMC10456869

51. Xiao Z, Meng H, Li S, Ning W, Song Y, Han J, et al. Insights into the removal of antibiotics from livestock and aquaculture wastewater by algae-bacteria symbiosis systems. *Environ Res*. 2024;257:119326.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119326> PMID:38849002

52. Madara E, Benton L, Heffernan C, Gitahi N. Antimicrobial use and practice in aquaculture production systems in Nairobi, Kenya. 2022.

53. Bej S, Swain S, Bishoyi AK, Mandhata CP, Sahoo CR, Padhy RN. Recent advancements on antibiotic bioremediation in wastewaters with a focus on algae: an overview. *Environ Technol*. 2024;45(21):4214-29

<https://doi.org/10.1080/09593330.2023.2245166> PMID:37545329

54. Bhatt P, Brown PB, Huang JY, Hussain AS, Liu HT, Simsek H. Algae and indigenous

bacteria consortium in treatment of shrimp wastewater: A study for resource recovery in sustainable aquaculture system. *Environ Res*. 2024;250:118447.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.118447> PMID:38341075

55. Wang K, Tong L, Yu J, Zhou Z, Sheng J, Ji H, et al. Supplementation of diethyl aminoethyl hexanoate for enhancing antibiotics removal by different microalgae-based system. *Bioresour Technol*. 2024;408:131231

<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2024.131231> PMID:39117244

56. Pekkoh J, Thurakit T, Ruangrit K, Chaichana C, Phinyo K, Lomakool S, et al. Co-bioaugmentation with microalgae and probiotic bacteria: Sustainable solutions for upcycling of aquaculture wastewater and agricultural residues into microbial-rice bran complexes. *Environ Res*. 2024;261:119760.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119760> PMID:39121700

57. Sharma U, Rawat D, Mukherjee P, Farooqi F, Mishra V, Sharma RS. Ecological life strategies of microbes in response to antibiotics as a driving factor in soils. *Science of the Total Environment*. 2023;854:158791.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158791> PMID:36108841

58. Pan M, Lyu T, Zhan L, Matamoros V, Angelidaki I, Cooper M, et al. Mitigating antibiotic pollution using cyanobacteria: Removal efficiency, pathways and metabolism. *Water Research*. 2021;190:116735.

<https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116735> PMID:33352526

59. Avunje S, Patil PK, Ezaz W, Praveena E, Ray A, Viswanathan B, et al. Effect of oxytetracycline on the biosafety, gut microbial diversity, immune gene expression and withdrawal period in Pacific whiteleg shrimp, *Penaeus vannamei*. *Aquaculture*. 2021;543:736957.

<https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736957>

60. Farías DR, Ibarra R, Estévez RA, Tlustý MF, Nyberg O, Troell M, et al. Towards Sustainable Antibiotic Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance: Participatory Experts' Overview and Recommendations. *Antibiotics*. 2024;13(9):887.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics13090887>

PMid:39335060 PMCID:PMC11428492

61. Kiskó G, Bajramović B, Elzhraa F, Erdei-Tombor P, Dobó V, Mohácsi-Farkas C, et al. The Invisible Threat of Antibiotic Resistance in Food. *Antibiotics*. 2025;14(3):250.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics14030250>

PMid:40149061 PMCID:PMC11939317

62. Frascaroli G, Hunter C, Roberts J, Escudero A. Antibiotic removal by three promising microalgae strains: biotic, abiotic routes, and response mechanisms. *Water, Air, & Soil Pollution*. 2024;235(9):600.

<https://doi.org/10.1007/s11270-024-07385-x>

63. Bishoyi AK, Mandhata CP, Sahoo CR, Samal P, Dubey D, Jali BR, et al. Biogenic Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles With Cyanobacterium *Oscillatoria salina* Using Against MDR Pathogenic Bacteria and Their Antiproliferative and Toxicity Study. *Cell Biochemistry and Function*. 2025;43(1):e70043

<https://doi.org/10.1002/cbf.70043>

PMid:39853775

64. Zhong Q-L, Xiong J-Q. A Globally Distributed Cyanobacterial Nitroreductase Capable of Conferring Biodegradation of Chloramphenicol. *Research*.

65. Wang Z, Chu Y, Chang H, Xie P, Zhang C, Li F, et al. Advanced insights on removal of antibiotics by microalgae-bacteria consortia: A state-of-the-art review and emerging prospects. *Chemosphere*. 2022;307:136117.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136117>

PMid:35998727

66. Silva TO, Bulla ACS, Teixeira BA, Gomes VMS, Raposo T, Barbosa LS, et al. Bacterial efflux pump OMPs as vaccine candidates against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Journal of Leukocyte Biology*. 2024;116(6):1237-53.

<https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae154>

PMid:39011942

67. Xiong Q, Hu L-X, Liu Y-S, Zhao J-L, He L-Y, Ying G-G. Microalgae-based technology for antibiotics removal: From mechanisms to application of innovational hybrid systems. *Environment international*. 2021;155:106594.

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106594>

PMid:33940395

68. 김민교. Analysis on dynamics in the fecal microbiome and antibiotic resistance genes in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) treated with antibiotics: *부경대학교*; 2023.

69. Mukherjee A, Ahn Y-H. Terpinolene as an enhancer for ultrasonic disinfection of multi-drug-resistant bacteria in hospital wastewater. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;1-15. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-18611-6> PMid:35037151

70. Xiao Z, Meng H, Li S, Ning W, Song Y, Han J, et al. Insights into the removal of antibiotics from livestock and aquaculture wastewater by algae-bacteria symbiosis systems. *Environmental Research*. 2024;257:119326.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.119326>

PMid:38849002

71. Thane G. A Call to Action: An Evidence Review on Pharmaceutical Disposal in the Context of Antimicrobial Resistance in Canada. 2021.

72. Li S, Show PL, Ngo HH, Ho S-H. Algae-mediated antibiotic wastewater treatment: A critical review. *Environmental Science and Ecotechnology*. 2022;9:100145

<https://doi.org/10.1016/j.ese.2022.100145>

PMid:36157853 PMCID:PMC9488067

73. Välitälo P, Kruglova A, Mikola A, Vahala R. Toxicological impacts of antibiotics on aquatic micro-organisms: a mini-review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2017;220(3):558-69.

<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.02.003>

PMid:28262329

74. Iskandar K, Murugaiyan J, Hammoudi Halat D, Hage SE, Chibabhai V, Adukkadukkam S, et al. Antibiotic discovery and resistance: the chase and the race. *Antibiotics*. 2022;11(2):182.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics11020182>

PMid:35203785 PMCID:PMC8868473

75. Hom-Díaz A, Jaén-Gil A, Rodríguez-Mozaz S, Barceló D, Vicent T, Blázquez P. Insights into removal of antibiotics by selected microalgae (*Chlamydomonas reinhardtii*, *Chlorella sorokiniana*, *Dunaliella tertiolecta* and *Pseudokirchneriella subcapitata*). *Algal Research*. 2022;61:102560

<https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102560>

76. Singh A, Chaurasia D, Khan N, Singh E, Bhargava PC. Efficient mitigation of emerging antibiotics residues from water matrix: Integrated approaches and sustainable technologies. *Environmental Pollution*. 2023;328:121552

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121552>
PMid:37075921

77. Chu Y, Li S, Xie P, Chen X, Li X, Ho S-H. New insight into the concentration-dependent removal of multiple antibiotics by *Chlorella sorokiniana*. *Bioresource Technology*. 2023;385:129409.

<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2023.129409>
PMid:37392966

78. Chu Y, Wang R, Li S, Chen X, Ren N, Ho S-H. Biodegradation of sulfonamide antibiotics by microalgae: mechanistic insights into substituent-induced effects. *ACS ES&T Water*. 2024;4(6):2422-32.

<https://doi.org/10.1021/acsestwater.3c00761>

79. Suzuki S, Pruden A, Virta M, Zhang T. Antibiotic resistance in aquatic systems. *Frontiers Media SA*; 2017. p. 14.

<https://doi.org/10.3389/978-2-88945-131-9>