

The phytotoxicity of non-protein amino acids beta-N-methylamine-L-alanine and meta-tyrosine against cyanobacteria and microalgae

Safronova N.A.¹, Vorobeve E.A.², Koksharova O.A.^{1*}

¹ Lomonosov Moscow State University, Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Leninskie Gory, 1-40, 119991 Moscow, Russian Federation

² Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1-2, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT. Algae and cyanobacteria synthesize various non-protein amino acids, whose biological functions and mechanisms of action still remain insufficiently studied. Some non-protein amino acids synthesized by plants and microalgae such as beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) and meta-tyrosine (m-tyrosine) exhibit strong allelopathic effects on the growth and development of plants, algae, and cyanobacteria. The phytotoxicity of these amino acids has attracted attention toward them as potential bioherbicides. Proteomics, transcriptomics, and biophysical methods used in photosynthesis research have enabled the identification of key biological effects of BMAA and m-tyrosine on cyanobacterial and microalgal cells. Both amino acids alter the expression of proteins involved in photosynthesis, ribosomal proteins, amino acid metabolism enzymes, oxidative stress related proteins, chaperones, cell division proteins, and numerous other proteins whose function remains unknown. Research on the specific mechanisms of action of these molecules on various stages of photosynthesis is still in its infancy. This review aim is to draw attention of algologists, microbiologists, and biophysicists to the phytotoxic effect of non-protein amino acids on cyanobacteria and microalgae cells in order to encourage further in-depth experimental study of their mechanisms of action.

Keywords: Cyanobacteria, microalgae, non-protein amino acids, phytotoxicity, allelopathy, photosynthesis

For citation: Safronova N.A., Vorobeve E.A., Koksharova O.A. The phytotoxicity of non-protein amino acids beta-N-methylamine-L-alanine and meta-tyrosine against cyanobacteria and microalgae // Limnology and Freshwater Biology. 2026. - № 4. - P. 241-257. DOI: [10.31951/2658-3518-2026-A-4-241](https://doi.org/10.31951/2658-3518-2026-A-4-241)

1. Introduction

Non-protein amino acids are synthesized by plants and microorganisms (Vranova et al., 2011, Huang et al., 2011), but unlike the twenty canonical amino acids which are used by ribosomes for protein synthesis, they are not encoded in the genome and are not incorporated into proteins. It is known that non-protein amino acids are biologically active molecules that serve as allelopathic agents, helping organisms that synthesize them to fight competitors and enemies (Staszek et al., 2017). It is also known that non-protein amino acids help organisms adapt to environmental changes. For example, by acting as phytosiderophores, they bind iron and zinc, allowing microbial cells to absorb these metals – which is especially important when these metals are deficient (Shenker et al., 2001). In microorganisms, non-protein amino acids serve as building blocks

for the synthesis of small bioactive peptides, conferring resistance to proteases and providing them with biological activity (Walsh et al., 2013; Nunn and Codd, 2019; Goettig et al., 2023). These compounds also serve as a nitrogen reserve and can perform protective functions by binding ammonium that accumulates during protein degradation in cells (Casagrande and Given, 1980). Algae and cyanobacteria synthesize various non-protein amino acids (Cox et al., 2005; Jiang et al., 2014; Violi et al., 2019; Tarakhovskaya et al., 2025), whose biological functions and mechanisms of action require detailed study and systematic investigation. It should be noted that the allelopathic effects of some plant-synthesized non-protein amino acids – including meta-tyrosine (m-tyrosine), its isomer L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine), gamma-aminobutyric acid (GABA), beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) and its structural isomers 2,4-diaminobutyric acid

*Corresponding author. E-mail address: koksharova@genebee.msu.ru (O.A. Koksharova)

Received: May 18, 2026;

Accepted after revised: July 28, 2026;

Available online: August 28, 2026

© Author(s) 2026. This work is distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



(2,4-DAB) and N-(2-aminoethyl)glycine (AEG), – have been demonstrated on the growth and development of plants, algae and cyanobacteria (Brenner et al., 2000; 2009; Matsumoto, 2011; Zer et al., 2020; 2025; Jander et al., 2020; Li et al., 2021; Balfagón et al., 2022). In this short review, we will examine examples of the biological action of two non-protein amino acids, BMAA and m-tyrosine, on cyanobacterial and algal cells and discuss possible mechanisms of their toxic effects based on the few recent proteomic and metabolomic studies.

2. The biological action of beta-N-methylamino-L-alanine on cyanobacterial and algal cells

The non-protein amino acid beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) (Fig. 1) is synthesized by cyanobacteria, microalgae (diatoms and dinoflagellates), and plants (Cox et al., 2005; Marler et al., 2010; Jiang et al., 2014; Lage et al., 2014; Violi et al., 2019). This neurotoxic amino acid accumulates in food chains, which can lead to the development of neurodegenerative diseases in humans and animals. BMAA exhibits pleiotropic effects, causing damage in the cells of various organisms. It induces oxidative stress in cyanobacterial, plant, and animal cells, leads to disturbances in plant morphogenesis, inhibits cell differentiation, nitrogen fixation and photosynthesis in cyanobacterial cells, and possesses genotoxicity (Lobner et al., 2007; Esterhuizen-Londt et al., 2011; Nunn, 2017; Gerić et al., 2019; Koksharova and Safronov, 2022b). The neurotoxicity of BMAA for animals and humans has sparked considerable interest among researchers in the search for this amino acid in natural samples, the development of methods for its detection and identification, and the study of its mechanisms of action in animals and humans (for a review, see Koksharova and Safronov, 2022b).

The question of the physiological significance of BMAA for cyanobacteria themselves has been raised and investigated in several experimental studies (Downing et al., 2011; 2012; 2015; Berntzon et al., 2013; Popova et al., 2018a; 2018b; Koksharova et al., 2020a; 2020b; 2021). In pioneering work (Downing et al., 2011) using the stable nitrogen isotope ^{15}N , liquid chromatography, and mass spectrometry, it was found that BMAA is formed in cells of the unicellular non-diazotrophic cyanobacteria *Synechocystis* sp. J341 and *Microcystis* sp. PCC7806 during nitrogen starvation and rapidly disappears from cyanobacterial cells when bound nitrogen is added to them in the form of ammonium or nitrate. It turned out that the response to ammonium addition to the growth medium was faster than to nitrate addition. This allowed the authors to suggest that ammonium addition is the direct cause of the observed decrease in BMAA content in cyanobacterial cells. These data indicated a physiological role for BMAA related to adaptation to nitrogen starvation conditions. In a subsequent study (Downing et al., 2012), it was found that the addition of exogenous BMAA at concentrations of $4.2\ \mu\text{M}$ and above caused chlorosis and reduced the growth rate of *Synechocystis* sp. at an illumination intensity of $16\ \mu\text{mol m}^{-2}\text{ s}^{-1}$. When cultures

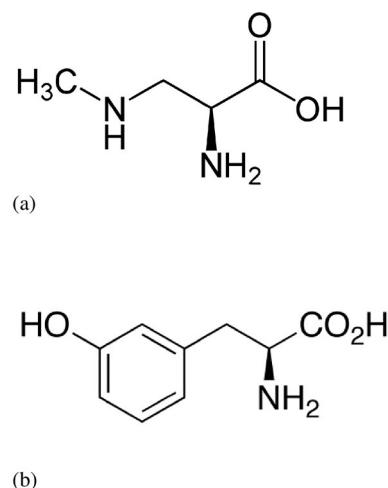


Fig.1. Non-protein amino acids: (a) beta-(N-Methylamino)-L-alanine (BMAA); (b) L-m-tyrosine.

experiencing chlorosis were transferred to conditions of lower light intensity ($10\ \mu\text{mol m}^{-2}\text{ s}^{-1}$), they resumed growth and restored pigmentation after one week (Downing et al., 2012). These data indicate reversible inhibition of photosynthesis by disrupting the function or integrity of the photosystems. In a subsequent brief study, Downing et al. (2015), used biophysical methods to study chlorophyll fluorescence, and examined the effect of exogenous microcystin and BMAA on photosynthesis in *Synechocystis* sp. PCC 6803 cells was studied. By analyzing the parameters of variable chlorophyll fluorescence, the authors of the study suggested that the addition of BMAA to cyanobacteria cells reduces the flow of electrons through PSII, inhibiting electron transport within the plastoquinone pool, whereas the action of microcystin inhibits oxygen release. Based on these results, the authors proposed a hypothetical model of the possible physiological roles of microcystin and BMAA in preventing damage caused by high light intensity, both in the absence and in the presence of sufficient nitrogen, given that microcystins are synthesized naturally in cyanobacterial cells under conditions of nitrogen excess, and BMAA under conditions of nitrogen deficiency (Scott et al., 2014). According to this model, under conditions of nitrogen excess, microcystins are synthesized and provide protection against the sudden occurrence of oxidative stress caused by high light intensity, suppressing excessive oxygen release. Under conditions of nitrogen deficiency, BMAA is synthesized, which protects the cell from oxidative stress in the absence of microcystins, probably by inhibiting photosynthesis at the plastoquinone level. The authors note that this can occur, for example, when cells dry out, when the lack of sufficient nitrogen prevents the maintenance of cellular components damaged by reactive oxygen species (Downing et al., 2015). During drying, cells are unable to synthesize new proteins, and enzymes involved in nitrogen metabolism can be destroyed. However, these hypothetical models need careful experimental verification.

The work of Berntzon et al. (2013) was the first to show inhibition of nitrogenase (nitrogen-fixing enzyme) activity upon addition of BMAA to cells of the nitrogen-fixing filamentous cyanobacterium *Nostoc* (*Anabaena*) sp. PCC 7120. In our studies (Popova et

al., 2018a; 2018b), we confirmed the inhibitory effect of BMAA on nitrogenase activity of this cyanobacterium and investigated the biological action of BMAA on *Nostoc* sp. PCC 7120 cells in more detail using fluorescence microscopy and transcriptomics. At first, an unusual regulatory effect of BMAA on the formation of specialized cells (heterocysts), which are necessary for atmospheric nitrogen fixation in this cyanobacterium, was discovered (Popova et al., 2018a). It turned out that the addition of micromolar amounts of this amino acid to nitrogen-starved cyanobacterial cells led to the abolition of heterocyst differentiation, which was a consequence of blocking the expression of genes specific to this process (Popova et al., 2018b). Subsequent proteomic studies revealed that this amino acid at micromolar concentration (20 μ M) exerts a pleiotropic effect on major physiological processes in *Nostoc* sp. PCC 7120 cells (Koksharova et al., 2020a; 2020b; 2021). These include protein translation, nitrogen fixation, photosynthesis, DNA repair, iron and bicarbonate transport, glycolysis, and amino acid metabolism (Fig. 2). Various biosynthetic processes can probably be considered as primary targets for the action of BMAA, the regulation of which involves 2-oxoglutarate, glutamate, regulatory proteins PII and NtcA (Koksharova et al., 2021).

We will focus our attention on the changes that occur under the influence of BMAA in the expression of proteins involved in the light and dark reactions of photosynthesis. It should be noted that this amino acid strongly influences the composition of protein complexes of both photosystems and of the electron transport complexes between photosystems in *Nostoc* sp. PCC 7120 cells incubated under three different growth conditions (Koksharova et al., 2020a; 2020b; 2021). The effect of BMAA on the cyanobacterial photosystems differed depending on the nitrogen supply to the cells (Koksharova and Safronov, 2022a).

Under nitrogen-starvation conditions, when cyanobacterial filaments consisting only of vegetative cells were washed from nitrogen-rich medium and transferred for 48 h to nitrogen-free growth medium, photosystem I proved to be the most vulnerable. Under these conditions, the expression of key components of photo-

system I (PsaA, PsaB, and PsaF proteins), plastocyanin (PetE), and some pigment complex proteins was markedly reduced (Table 1). The expression of PsaA protein (photosystem I P700 chlorophyll a apoprotein A1) was reduced almost three-fold, and the expression of PsaB protein (photosystem I P700 chlorophyll a apoprotein A2) was reduced almost four-fold. These two proteins are encoded by two adjacent co-expressed genes, *als5154* and *als5155*. At the same time, the expression of one photosystem II protein (13 kDa protein, PsbW) and the PetC protein (iron-sulfur subunit of the cytochrome b6f complex) was increased (Table 1). This is likely a manifestation of a possible compensatory mechanism in cyanobacterial cells under the action of BMAA. In *Arabidopsis* plants, it was shown (García-Cerdán et al., 2010) that PsbW protein is necessary for the formation of a stable structure of the PSII protein complex. In the absence of PsbW protein in a plant mutant for this gene, ordered arrays of semicrystalline macrodimains of PSII-LHCII supercomplexes cannot be formed. This, in turn, leads to reduced energy transfer efficiency between PSII subunits and a delayed PSII response to light stress (García-Cerdán et al., 2010). It can be assumed that the increase in PsbW protein to a detectable level in the proteome of BMAA-treated *Nostoc* sp. PCC 7120 cells serves to stabilize PSII protein complexes, which likely explains why no substantial changes in proteins of this photosystem were detected in the cyanobacterial proteome under these conditions (Table 1). Discussing the results of proteomic analysis of BMAA action under nitrogen starvation of *Nostoc* cyanobacteria, it should be noted that there were not only significant changes in the abundance of proteins representing key components of the photosynthetic apparatus, but also a decrease in the level of the regulatory protein PII (GlnB, all2319) (Koksharova et al., 2020a), whose functioning determines the cellular balance between nitrogen and carbon metabolism in cyanobacteria (Forchhammer and Selim, 2019). In this regard, it is noteworthy that the regulatory protein PII is covalently modified under conditions of unbalanced photosynthetic electron transport in the cyanobacterium *Synechococcus* sp. PCC 7942, when PSII predominates over PSI (Tsinoremas et al., 1991). In that work,

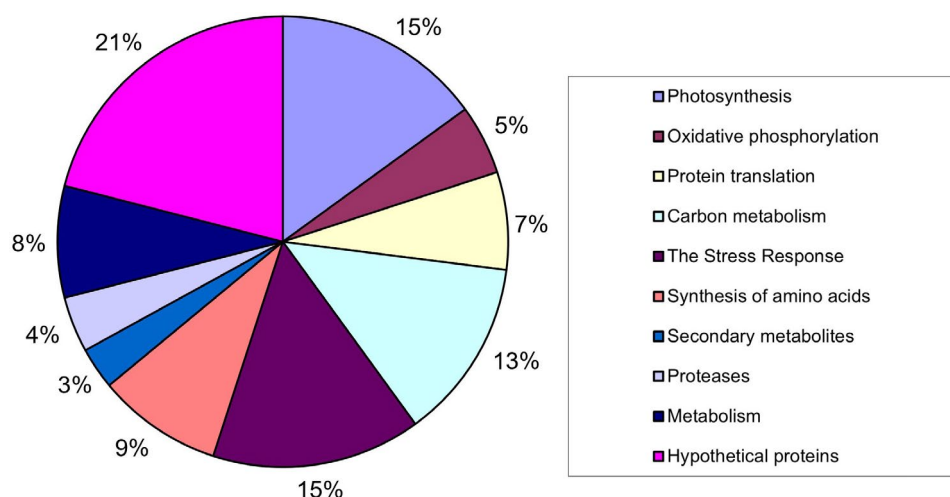


Fig.2. Functional categories of proteins with altered expression in the proteome of the cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120 under the action of BMAA. The diagram is based on data from (Koksharova et al., 2021).

Table 1. Phytotoxic effect of BMAA on the protein content in the proteome of cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120*

Protein complex/process	Cell growing conditions		
	Nitrogen-free growth medium Diazotrophic growth	Medium with nitrogen (sodium nitrate)	Nitrogen starvation (48 hours without nitrogen)
PS1			
PsaE Photosystem I reaction center subunit IV, <i>asr4319</i>	65%	69%	
PsaL Photosystem I reaction center subunit XI, <i>all0107</i>	69%		
PsaA Photosystem I P700 chlorophyll a apoprotein A1, <i>alr5154</i>			38%
PsaB Photosystem I P700 chlorophyll a apoprotein A2, <i>alr5155</i>			26%
PsaF Photosystem I subunit III precursor, <i>all0109</i>			61%
PS2			
Protein D1, psbA1 <i>alr4866, alr4592, alr3727, alr3742, all3572</i>	56%		
CP47, psbB <i>all0138</i>	75%	82%	
Protein D2, psbD <i>alr4548, alr4290</i>	62%		
PsbO protein stabilizer of the manganese cluster, <i>all3854</i>	81%		
Protein 13 kDa, PsbW <i>all0801</i>			**
Cytochrome c-550 PsbV, <i>all0259</i>		71%	
PetB (Rieske iron-sulfur protein), as part of the cytochrome complex <i>b6f</i> , <i>alr3421</i>	62%		
PetC Cytochrome b6-f complex iron-sulfur subunit 1, <i>all2453</i>	43%		175%
CytA cytochrome c6, <i>alr4251</i>	169%		
Pet E Plastocyanin, <i>all0258</i>			58%
PetH Ferredoxin--NADP(+) reductase, <i>all4121</i>	72%		
NdhH NADH dehydrogenase subunit 7, <i>alr3355</i>	60%		
Enzymes of porphyrin and chlorophyll synthesis			
HemB, [EC:4.2.1.24] Porphobilinogen synthase, <i>alr4380</i>			51%
HemC, [EC:2.5.1.61] Porphobilinogen deaminase, <i>alr1878</i>	47%		
HemH, [EC:4.99.1.1] ferrochelatase, <i>alr3751</i>	53%		
light-dependent protochlorophyllide reductase [EC:1.3.1.33], <i>all1743</i>	61%		
Mg-protoporphyrin IX monomethyl ester (oxidative) cyclase [EC:1.14.13.81], <i>alr3300</i>	52%		

Note:

*The relative content of photosynthetic proteins in the proteomes of BMAA-treated (20 micromoles) cells compared with the proteomes of untreated (control) cyanobacteria cells is shown. The protein content in the control is assumed to be 100%. The table is based on the results obtained in the works (Koksharova et al., 2020a,b; 2021).

** The PsbW protein is identified to detectable values only in BMAA-treated cells of *Nostoc* sp. PCC 7120 (Koksharova et al., 2021).

the authors suggested that the photosynthetic electron transport chain may regulate the nitrogen assimilation pathway in cyanobacterial cells via post-translational modification of the PII protein. Thus, as can be seen from the results of the proteomic study (Koksharova et al., 2020a), under nitrogen-starvation conditions photosystem I is the most vulnerable to BMAA (Table 1).

Under diazotrophic growth conditions, where the cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120 grows in nitrogen-free medium and atmospheric nitrogen fixation occurs in its specialized heterocyst cells, it was found that the addition of a micromolar concentration of BMAA to cyanobacterial cells altered the abundance of nineteen photosynthetic proteins and six proteins functioning in oxidative phosphorylation (Koksharova et al., 2021). In the presence of BMAA, a sharp decrease was observed in the expression of proteins functioning in both photosystems – PSI and PSII complexes – as well as in the cytochrome b6f complex and in the antenna pigment complexes (Table 1). The addition of BMAA to cyanobacterial cells led to reduced expression of two proteins of the PSI reaction center (subunits IV and XI), four key proteins of PSII (D1, D2, CP47, and PsbO), and five protein components of the phycobilisome light-harvesting antennas of PSII. The abundance of enzyme proteins (HemC, HemH, protochlorophyllide oxidoreductase, and magnesium-protoporphyrin IX monomethyl ester (oxidative) cyclase) involved in porphyrin and chlorophyll synthesis was markedly reduced. Thus, the phytotoxicity of BMAA is particularly pronounced under diazotrophic growth conditions of cyanobacteria.

In *Nostoc* cells grown on nitrogen-rich medium, photosynthetic proteins were only slightly affected by BMAA. In cells grown in nitrogen-excess medium, the expression of five proteins involved in photosynthesis was reduced by approximately 70-80%, whereas two proteins (CpcB and CpcG4) of the light-harvesting complexes showed increased expression in the presence of BMAA. Among the downregulated proteins were cytochrome c-550 (PsbV, *all0259*), PSI subunit IV (PsaE, *asr4319*), PSII protein CP47 (PsbB, *all0138*), phycobilisome core component ApcF (*all2327*) and the beta subunit of FOF1 ATP synthase (*all5039*) (Koksharova et al., 2020b).

These results demonstrate a significant effect of BMAA, under conditions of nitrogen deficiency in the growth medium, on cyanobacterial protein complexes functioning in the light reactions of photosynthesis. Furthermore, BMAA also reduces the level of proteins involved in the dark reactions of photosynthesis, namely in CO₂ fixation and other carbon metabolism processes (Koksharova et al., 2020a). This points to an important functional role for BMAA in the life of cyanobacteria, which is consistent with the hypothesis that this amino acid may be used by microalgae in various ecosystems as an allelopathic tool to control cyanobacterial populations during periods of intense competition for nitrogen sources and other resources (Koksharova et al., 2020a; 2021).

Diatoms, like cyanobacteria, produce BMAA (Jiang et al., 2014). Synthesis of this amino acid in dia-

toms is induced by iron deficiency (Zheng et al., 2025), biotic stresses (Kim et al., 2026) and decreased incubation temperature (Zheng et al., 2026a). It was shown that the addition of exogenous BMAA to cells of the diatoms *Phaeodactylum tricornutum* and *Thalassiosira weissflogii* leads to ammonium secretion from cells into the growth medium (Lage et al., 2016), indicating the vulnerability of nitrogen metabolism to the action of BMAA. This amino acid, when added to cells of the diatom *Phaeodactylum tricornutum*, induces oxidative stress and affects photosynthesis and nitrogen metabolism (Kim et al., 2022). Notably, BMAA also suppresses expression of the *rbcL* gene encoding the large subunit of RuBisCO in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* (Kim et al., 2022). BMAA exposure led to growth inhibition of the marine microalga *Isochrysis galbana*, reduced chlorophyll a synthesis, reduced photosystem II activity, decreased transcription of genes responsible for proteins of both photosystems, the enzyme glutamine synthetase and nitrate transporters, and inhibited the cell cycle of this alga (Li et al., 2023). The use of transcriptomics methods in this study revealed changes in the transcription of genes encoding various proteins related to the functioning of the oxygen-releasing complex PSII, the core of the complex and subunit IV PSI, the cytochrome b6f complex, ferredoxin and the F-type ATPase subunit under the influence of BMAA, which reduced the quantum yield of PSII and the rate of electron transfer. The transcriptomic data obtained for diatoms are in good agreement with the proteomics data previously obtained for the cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC7120 (Koksharova et al., 2020a; 2021). Together, all these studies show that BMAA exhibits phytotoxicity and inhibits the growth of various groups of microalgae, negatively affecting the activity of nitrogen metabolism, photosynthesis, and increasing oxidative stress.

3. Phytotoxicity of meta-tyrosine

Meta-tyrosine (m-Tyr) (Fig. 1), an analogue of the aromatic amino acids tyrosine and phenylalanine, exhibits strong but selective phytotoxicity (Zer et al., 2020; 2025). Its toxicity has been demonstrated for plants (Bertin et al., 2007; 2009; Matsumoto, 2011; Andrzejczak et al., 2018; Staszek and Gniazdowska, 2020; Zer et al., 2020), and for the cyanobacteria *Synechocystis* sp. PCC 6803 and *M. aeruginosa*, but was not found, for example, for the heterotrophic bacteria *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* (Zer et al., 2025). Some terrestrial plants, such as *Euphorbia myrsinites* or *Festuca rubra*, can produce high levels of m-Tyr in their root tissues and excrete it, suppressing the growth of other plants nearby (Bertin et al., 2007; Zer et al., 2020). In addition to plants, m-Tyr can also be produced enzymatically by phenylalanine meta-hydroxylase in cells of the bacterium *Streptomyces coeruleorubidus* and, presumably, by other bacteria that may contain this enzyme (Gruschow et al., 2020). Notably, *Streptomyces coeruleorubidus* is a bacterial species from the genus *Streptomyces* that was isolated from marine sediments (Kumar et al., 2012).

Cyanobacterial cells are highly sensitive to micromolar concentrations of m-Tyr (Zer et al., 2025). In m-Tyr-treated cyanobacterial cells, amino acid homeostasis is altered. Proteomic studies have revealed that phenylalanyl-tRNA synthetase (PheRS) mistakenly incorporates m-Tyr into proteins of the unicellular cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803. Such substitutions likely lead to protein aggregation and impaired function. This effect is particularly pronounced for ribosomal proteins (27%) and proteins involved in photosynthesis (21.9%) (Fig. 3).

Synechocystis PCC 6803 cells treated with m-Tyr exhibit changes in photosynthetic activity and in the process of protein synthesis. These changes correlate with growth retardation of the cyanobacterium and with morphological changes in cells upon the addition of micromolar concentrations of m-Tyr. At higher amino acid concentrations, increased cell death of *Synechocystis* PCC 6803 is observed. It is likely that cyanobacteria cannot metabolize m-Tyr into a non-toxic metabolite (Zer et al., 2025). The functional role of this non-protein amino acid in cyanobacteria and microalgae cells has so far been studied to a lesser extent than the role of BMAA. Nevertheless, proteomic studies of the biological effects of each amino acid on cyanobacterial cells have revealed analogies. Both amino acids alter the expression of proteins involved in photosynthesis, ribosomal proteins, amino acid metabolism enzymes, oxidative stress proteins, chaperone proteins, cell division proteins, and numerous proteins with unknown functions. A deeper understanding of the mechanisms of action of m-Tyr and BMAA on photosynthesis and other metabolic processes in cyanobacterial and microalgal cells requires additional studies using molecular-genetic, biochemical and biophysical methods.

4. Conclusions

The non-protein amino acids meta-tyrosine and BMAA exhibit pronounced phytotoxicity towards cyanobacterial and microalgal cells. Both amino acids alter cyanobacterial proteomes, changing the amounts of photosynthetic proteins, and affect carbon metabolism and translation processes. The study of the specific mechanisms of action of these molecules on various stages of photosynthesis is still in its early stages.

Much remains to be done using various experimental approaches. The identification of the targets of phytotoxic non-protein amino acids in cyanobacterial and algal cells is needed both for fundamental research on primary photosynthetic processes and possible future practical applications. The use of various biophysical methods (spectrophotometric methods, EPR and others), as well as mutagenesis, transcriptomics and proteomics in further studies will contribute to a deeper understanding of the mechanisms of allelopathic action of non-protein amino acids on primary metabolic processes in microalgal cells.

Acknowledgements

The authors were inspired to write this review by the work of the VIII All-Russian Scientific Conference with international participation “Algae: Problems of Taxonomy and Ecology, Use in Monitoring and Biotechnology” September 7-11, 2026, Irkutsk, Listvyanka. The authors are grateful to the Professor Yu.A. Koksharov for discussing the text of the article and for valuable comments. We thank the anonymous reviewers for their valuable comments, which allowed the authors to supplement and refine the text. The study was carried out within the framework of the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Andrzejczak O., Krasuska U., Olechowicz J. et al. 2018. Destabilization of ROS metabolism in tomato roots as a phytotoxic effect of meta-tyrosine. *Plant Physiology and Biochemistry* 123: 369–377. DOI: [10.1016/j.plaphy.2017.12.024](https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.12.024)
- Balfagón D., Gómez-Cadenas A., Rambla J.L. et al. 2022. γ -Aminobutyric acid plays a key role in plant acclimation to a combination of high light and heat stress. *Plant Physiology* 188: 2026–2038. DOI: [10.1093/plphys/kiac010](https://doi.org/10.1093/plphys/kiac010)
- Berntzon L., Erasmie S., Celepli N. et al. 2013. BMAA inhibits nitrogen fixation in the cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120. *Marine Drugs* 11: 3091–3108. DOI: [10.3390/md11083091](https://doi.org/10.3390/md11083091)

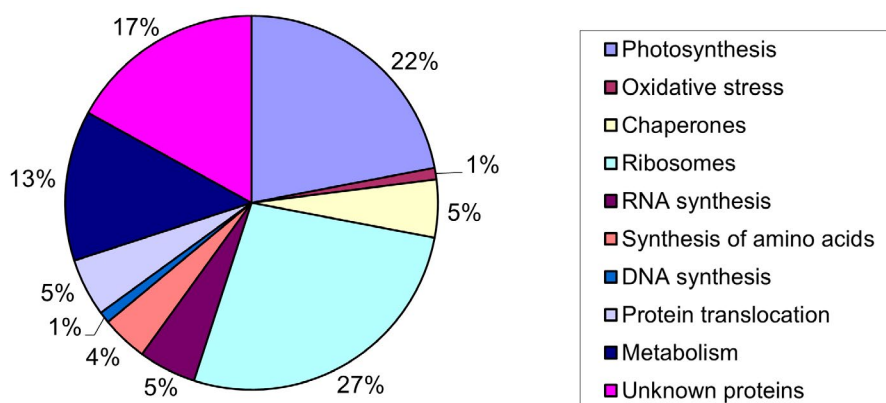


Fig.3. Functional categories of proteins with altered expression in the proteome of the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 under the action of m-Tyr. The diagram is based on data from (Zer et al., 2025).

- Bertin C., Weston L.A., Huang T. et al. 2007. Grass roots chemistry: meta-tyrosine, an herbicidal nonprotein amino acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(43): 16964–16969. DOI: [10.1073/pnas.0707198104](https://doi.org/10.1073/pnas.0707198104)
- Bertin C., Harmon R., Akaogi M. et al. 2009. Assessment of the phytotoxic potential of m-tyrosine in laboratory soil bioassays. *Journal of Chemical Ecology* 35(11): 1288–1294. DOI: [10.1007/s10886-009-9707-4](https://doi.org/10.1007/s10886-009-9707-4)
- Brenner E.D., Martinez-Barboza N., Clark A.P. et al. 2000. Arabidopsis mutants resistant to S(+)-beta-methyl-alpha, beta-diaminopropionic acid, a cycad-derived glutamate receptor agonist. *Plant Physiology* 124: 1615–1624. DOI: [10.1104/pp.124.4.1615](https://doi.org/10.1104/pp.124.4.1615)
- Brenner E.D., Feinberg P., Runko S. et al. 2009. A mutation in the Proteosomal Regulatory Particle AAA-ATPase-3 in Arabidopsis impairs the light-specific hypocotyl elongation response elicited by a glutamate receptor agonist, BMAA. *Plant Molecular Biology* 70(5): 523–533. DOI: [10.1007/s11103-009-9489-7](https://doi.org/10.1007/s11103-009-9489-7)
- Casagrande D.J., Given P.H. 1980. Geochemistry of amino acids in some Florida peat accumulation-II. Amino acid distributions. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 44:1493–1507. DOI: [10.1016/0016-7037\(80\)90114-3](https://doi.org/10.1016/0016-7037(80)90114-3)
- Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J. et al. 2005. Diverse taxa of cyanobacteria produce beta-N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(14): 5074–5078. DOI: [10.1073/pnas.0501526102](https://doi.org/10.1073/pnas.0501526102)
- Downing S., Banack S.A., Metcalf J.S. et al. 2011. Nitrogen starvation of cyanobacteria results in the production of beta-N-methylamino-L-alanine. *Toxicon* 58(2):187–194. DOI: [10.1016/j.toxicon.2011.05.017](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.05.017)
- Downing S., Van de Venter M., Downing T.G. 2012. The effect of exogenous beta-N-Methylamino-L-alanine on the growth of *Synechocystis* PCC6803. *Microbial Ecology* 63(1): 149–156. DOI: [10.1007/s00248-011-9958-9](https://doi.org/10.1007/s00248-011-9958-9)
- Downing T.G., Phelan R.R., Downing S. 2015. A potential physiological role for cyanotoxins in cyanobacteria of arid environments. *Journal of Arid Environments* 112: 147–151. DOI: [10.1016/j.jaridenv.2014.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2014.02.005)
- Esterhuizen-Londt M., Pflugmacher S., Downing T.G. 2011. The effect of beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) on oxidative stress response enzymes of the macrophyte *Ceratophyllum demersum*. *Toxicon* 57(5): 803–810. DOI: [10.1016/j.toxicon.2011.02.015](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.02.015)
- Forchhammer K., Selim K.A. 2019. Carbon/nitrogen homeostasis control in cyanobacteria. *FEMS Microbiology Reviews* 44:33–53. DOI: [10.1093/femsre/fuz025](https://doi.org/10.1093/femsre/fuz025)
- García-Cerdán J.G., Kovács L., Tóth T. et al. 2010. The PsbW protein stabilizes the supramolecular organization of II in higher plants. *Plant Journal* 65:368–381. DOI: [10.1111/j.1365-3113x.2010.04429.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3113x.2010.04429.x)
- Gerić M., Gajski G., Domijan A.M. et al. 2019. Genotoxic effects of neurotoxin beta-N-methylamino-l-alanine in human peripheral blood cells. *Chemosphere* 214: 623–632. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2018.09.155](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.155)
- Goettig P., Koch N.G., Budisa N. 2023. Non-canonical amino acids in analyses of protease structure and function. *International Journal of Molecular Sciences* 24(18):14035. DOI: [10.3390/ijms241814035](https://doi.org/10.3390/ijms241814035)
- Gruschow S., Sadler J., Sharrat P. et al. 2020. Phenylalanine meta-hydroxylase: a single residue mediates mechanistic control of aromatic amino acid hydroxylation. *ChemBioChem* 21(3): 417–422. DOI: [10.1002/cbic.201900320](https://doi.org/10.1002/cbic.201900320)
- Huang T., Jander G., de Vos M. 2011. Non-protein amino acids in plant defense against insect herbivores: Representative cases and opportunities for further functional analysis. *Phytochemistry* 72(13): 1531–1537. DOI: [10.1016/j.phytochem.2011.03.019](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.03.019)
- Jander G., Kolukisaoglu U., Stahl M. et al. 2020. Editorial: Physiological aspects of non-proteinogenic amino acids in plants. *Frontiers in Plant Science* 11:519464. DOI: [10.3389/fpls.2020.519464](https://doi.org/10.3389/fpls.2020.519464)
- Jiang L., Eriksson J., Lage S. et al. 2014. Diatoms: A novel source for the neurotoxin BMAA in aquatic environments. *PLOS ONE* 9(1): e84578. DOI: [10.1371/journal.pone.0084578](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084578)
- Kim S.-Y., Rasmussen U., Rydberg S. 2022. Effect and function of beta-N-methylamino- L-alanine in the diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *The Science of the Total Environment* 830: 154778. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2022.154778](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154778)
- Kim S.-Y., Son J., Rydberg S. 2026. Effect of biotic stress on diatom neurotoxins: Predation and competition. *Journal of Sea Research* 211: 102695. DOI: [10.1016/j.seares.2026.102695](https://doi.org/10.1016/j.seares.2026.102695)
- Koksharova O.A., Butenko I.O., Pobeguts O.V. et al. 2020. The first proteomic study of *Nostoc* sp. PCC 7120 exposed to cyanotoxin BMAA under nitrogen starvation. *Toxins (Basel)* 12(5): 310. DOI: [10.3390/toxins12050310](https://doi.org/10.3390/toxins12050310)
- Koksharova O.A., Butenko I.O., Pobeguts O.V. et al. 2020. Proteomic insights into starvation of nitrogen-replete cells of *Nostoc* sp. PCC7120 under BMAA treatment. *Toxins (Basel)* 12(6): 372. DOI: [10.3390/toxins12060372](https://doi.org/10.3390/toxins12060372)
- Koksharova O.A., Butenko I.O., Pobeguts O.V. et al. 2021. beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) causes severe stress in *Nostoc* sp. PCC 7120 cells under diazotrophic conditions: a proteomic study. *Toxins (Basel)* 13(5): 325. DOI: [10.3390/toxins13050325](https://doi.org/10.3390/toxins13050325)
- Koksharova O.A., Safronov N.A. 2022. The effects of secondary bacterial metabolites on photosynthesis in microalgae cells. *Biophysical Reviews* 14:843–856. DOI: [10.1007/s12551-022-00981-3](https://doi.org/10.1007/s12551-022-00981-3)
- Koksharova O.A., Safronov N.A. 2022. Non-proteinogenic amino acid beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA): bioactivity and ecological significance. *Toxins (Basel)* 14(8): 539. DOI: [10.3390/toxins14080539](https://doi.org/10.3390/toxins14080539)
- Kumar K.S., Haritha R., Swathi A. et al. 2012. Taxonomy and antimicrobial activity of *Streptomyces coeruleorubidus* sp. isolated from marine sediment. *Research Journal of Microbiology* 7: 171–181. URL: <https://scialert.net/abstract/?doi=jm.2012.171.181>
- Lage S., Costa P.R., Moita T. et al. 2014. BMAA in shellfish from two Portuguese transitional water bodies suggests the marine dinoflagellate *Gymnodinium catenatum* as a potential BMAA source. *Aquatic toxicology* 152: 131–138. DOI: [10.1016/j.aquatox.2014.03.029](https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.03.029)
- Lage S., Strom L., Godhe A. et al. 2016. The effect of exogenous beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) on the diatoms *Phaeodactylum tricornutum* and *Thalassiosira weissflogii*. *Harmful Algae* 58: 85–92. DOI: [10.1016/j.hal.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.hal.2016.08.005)
- Li A., Liu J., Qiu J. et al. 2023. Cell cycle of microalga *Isochrysis galbana* arrested by neurotoxin beta-N-methylamino-l-alanine and corresponding molecular mechanisms. *Science of The Total Environment* 874: 162445. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2023.162445](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162445)
- Li L., Dou N., Zhang H. et al. 2021. The versatile GABA in plants. *Plant signaling and behavior* 16(3):1862565. DOI: [10.1080/15592324.2020.1862565](https://doi.org/10.1080/15592324.2020.1862565)
- Lobner D., Piana P.M.T., Salous A.K. et al. 2007. beta-N-Methylamino-l-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms. *Neurobiology of disease* 25:360–366. DOI: [10.1016/j.nbd.2006.10.002](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.10.002)
- Marler T.E., Snyder L.R., Shaw C.A. 2010. *Cycas micro-nesica* (Cycadales) plants devoid of endophytic cyanobacteria increase in beta-methylamino-l-alanine. *Toxicon* 56(4): 563–568. DOI: [10.1016/j.toxicon.2010.05.015](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.05.015)

Matsumoto H. 2011. The mechanisms of phytotoxic action and selectivity of non-protein aromatic amino acids L-DOPA and m-tyrosine. *Journal of Pesticide Science* 36(1): 1–8. DOI: [10.1584/jpestics.R10-15](https://doi.org/10.1584/jpestics.R10-15)

Nunn P.B. 2017. 50 years of research on α -amino- β -methylaminopropionic acid (β -methylaminoalanine). *Phytochemistry* 144: 271–281. DOI: [10.1016/j.phytochem.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.10.002)

Nunn P.B., Codd G.A. 2019. Environmental distribution of the neurotoxin l-BMAA in *Paenibacillus* species. *Toxicology research* 8(6):781–783. DOI: [10.1039/c9tx00203k](https://doi.org/10.1039/c9tx00203k)

Popova A., Rasmussen U., Semashko T. et al. 2018. Stress effects of cyanotoxin β -methylamino-L-alanine (BMAA) on cyanobacterial heterocyst formation and functionality. *Environmental microbiology reports* 10: 369–377. DOI: [10.1111/1758-2229.12647](https://doi.org/10.1111/1758-2229.12647)

Popova A., Semashko T., Kostina N. et al. 2018. The cyanotoxin BMAA induces heterocyst specific gene expression in *Anabaena* sp. PCC 7120 under repressive conditions. *Toxins (Basel)* 10(11): 478. DOI: [10.3390/toxins10110478](https://doi.org/10.3390/toxins10110478)

Scott L.L., Downing S., Phelan R.R. et al. 2014. Environmental modulation of microcystin and β -N-methylamino-L-alanine as a function of nitrogen availability. *Toxicon* 87:1–5. DOI: [10.1016/j.toxicon.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.05.001)

Shenker M., Fan T.W.M., Crowley D.E. 2001. Phytosiderophores influence on cadmium mobilization and uptake by wheat and barley plants. *Journal of environmental quality* 30: 2091–2098. DOI: [10.2134/jeq2001.2091](https://doi.org/10.2134/jeq2001.2091)

Staszek P., Weston L.A., Ciacka K. et al. 2017. l-Canavanine: How does a simple non-protein amino acid inhibit cellular function in a diverse living system? *Phytochemistry reviews: proceedings of the Phytochemical Society of Europe* 16: 1269–1282. DOI: [10.1007/s11101-017-9536-y](https://doi.org/10.1007/s11101-017-9536-y)

Staszek P., Gniazdowska A. 2020. Peroxynitrite induced signaling pathways in plant response to non-proteinogenic amino acids. *Planta* 252(1): 5. DOI: [10.1007/s00425-020-03411-4](https://doi.org/10.1007/s00425-020-03411-4)

Tarakhovskaya E., Gulk E., Zamyatkina E. 2025. Non-proteinogenic amino acids from marine macroalgae: diver-

sity, functional roles, and biological activity. *Phycologia* 64(5): 366–388. DOI: [10.1080/00318884.2025.2545164](https://doi.org/10.1080/00318884.2025.2545164)

Tsinoremas N.F., Castets A.M., Harrison M.A. et al. 1991. Photosynthetic electron transport controls nitrogen assimilation in cyanobacteria by means of posttranslational modification of the *glnB* gene product. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(11): 4565–4569. DOI: [10.1073/pnas.88.11.4565](https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.4565)

Violi J.P., Facey J.A., Mitrovic S.M. et al. 2019. Production of β -methylamino-L-alanine (BMAA) and its isomers by freshwater diatoms. *Toxins (Basel)* 11 (9): 512. DOI: [10.3390/toxins11090512](https://doi.org/10.3390/toxins11090512)

Vranova V., Rejsek K., Skene K.R. et al. 2011. Non-protein amino acids: plant, soil and ecosystem interactions. *Plant Soil* 342:31–48. DOI: [10.1007/s11104-010-0673-y](https://doi.org/10.1007/s11104-010-0673-y)

Walsh C.T., O'Brien R.V., Khosla C. 2013. Nonproteinogenic amino acid building blocks for nonribosomal peptide and hybrid polyketide scaffolds. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 52(28):7098–7124. DOI: [10.1002/anie.201208344](https://doi.org/10.1002/anie.201208344)

Zheng X., Wu S., Qiu J. et al. 2025. Induction of a neurotoxin in diatoms by iron limitation via cysteine synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 122(24): e2424843122. DOI: [10.1073/pnas.2424843122](https://doi.org/10.1073/pnas.2424843122)

Zheng X., Li A., Qiu J. et al. 2026. Physiological and growth responses of marine diatoms under different culture temperature. *Water biology and security* 5(4): 100533. DOI: [10.1016/j.watbs.2025.100533](https://doi.org/10.1016/j.watbs.2025.100533)

Zer H., Mizrahi H., Malchenko N. et al. 2020. The Phytotoxicity of meta-tyrosine is associated with altered phenylalanine metabolism and misincorporation of this non-proteinogenic Phe-analog to the plant's proteome. *Frontiers in Plant Science* 11:140. DOI: [10.3389/fpls.2020.00140](https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00140)

Zer H., Matan R., Rasin D. et al. 2025. The toxic effects of meta-tyrosine are related to its misincorporation into the proteome and to altered metabolism in cyanobacteria. *The FEBS Journal* 292(20): 5439–5456. DOI: [10.1111/febs.70154](https://doi.org/10.1111/febs.70154)

Фитотоксичность небелковых аминокислот бета-N-метиламмин-L-аланина и мета-тирозина в отношении цианобактерий и микроводорослей

Оригинальная статья

LIMNOLOGY
FRESHWATER
BIOLOGYСафронова Н.А.¹, Воробьева Е.А.², Кокшарова О.А.^{1*}¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, дом 1, строение 40, Москва, 119992, Российская Федерация² Физический Факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, дом 1, строение 2 Москва, 119991, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ. Водоросли и цианобактерии синтезируют разнообразные небелковые аминокислоты, биологические функции и механизмы действия которых еще недостаточно изучены. Некоторые небелковые аминокислоты, синтезируемые растениями и микроводорослями, такие, бета-N-метиламмин-L-аланин (ВМАА) и как мета-тирозин (м-тирозин), проявляют сильное аллелопатическое действие на рост и развитие растений, водорослей и цианобактерий. Фитотоксичность этих аминокислот привлекает к ним внимание исследователей как к потенциальным биогербицидам. Использование методов протеомики, транскриптомики, а также биофизических методов исследования фотосинтеза позволило начать выявлять особенности биологического действия ВМАА и м-тирозина на клетки цианобактерий и микроводорослей. Обе аминокислоты изменяют экспрессию белков, участвующих в фотосинтезе, рибосомальных белков, ферментов метаболизма аминокислот, белков окислительного стресса, шаперонов, белков клеточного деления и большого количества белков с неизвестными пока функциями. Процесс изучения конкретных механизмов действия этих молекул на различные этапы фотосинтеза находится пока в самом начале. Цель обзора – привлечь внимание альгологов, микробиологов и биофизиков к фитотоксичному действию небелковых аминокислот на клетки цианобактерий и микроводорослей для последующего более глубокого экспериментального изучения механизмов их действия.

Ключевые слова: Цианобактерии, микроводоросли, небелковые аминокислоты, фитотоксичность, аллелопатия, фотосинтез

Для цитирования: Сафронова Н.А., Воробьева Е.А., Кокшарова О.А. Фитотоксичность небелковых аминокислот бета-N-метиламмин-L-аланина и мета-тирозина в отношении цианобактерий и микроводорослей // Limnology and Freshwater Biology. 2026. - № 4. - С. 241-257. DOI: 10.31951/2658-3518-2026-A-4-241

1. Введение

Небелковые аминокислоты синтезируются растениями и микроорганизмами (Vranova et al., 2011; Huang et al., 2011), хотя они не кодируются в геноме и не входят в состав белков, в отличие от двадцати канонических аминокислот, используемых рибосомами для белкового синтеза. Известно, что небелковые аминокислоты являются биологически активными молекулами и служат синтезирующим их организмам аллелопатическими средствами в борьбе с конкурентами и врагами (Staszek et al., 2017). Известно также, что небелковые аминокислоты помогают организмам приспосабливаться к изменениям в окружающей среде. Так, в качестве

фитосидерофоров они связывают железо и цинк и позволяют клеткам микроорганизмов поглощать эти металлы, что особенно важно при их дефиците (Shenker et al., 2001).

Небелковые аминокислоты в микроорганизмах служат строительными блоками для синтеза небольших биоактивных пептидов, придавая им устойчивость к действию протеаз и наделяя биологической активностью (Walsh et al., 2013; Nunn and Codd, 2019; Goettig et al., 2023). Эти соединения являются резервом азота, а также могут выполнять защитные функции, связывая аммоний, который накапливается при разрушении белков в клетках (Casagrande and Given, 1980). Водоросли и цианобактерии синтезируют разнообразные небелковые

*Автор для переписки. Адрес e-mail: koksharova@genebee.msu.ru (О.А. Кокшарова)

Поступила: 18 мая 2026;

Принята после доработки: 28 июля 2026;

Опубликована online: 28 августа 2026

© Автор(ы) 2026. Эта работа распространяется под международной лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0.



аминокислоты (Cox et al., 2005; Jiang et al., 2014; Violi et al., 2019; Tarakhovskaya et al., 2025), биологические функции и механизмы действия которых требуют детального и систематического изучения. Отметим, что для некоторых небелковых аминокислот, синтезируемых растениями, таких, например, как мета-тирозин (м-тирозин, m-Tyr), его изомер L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine), гамма-аминомасляная кислота (GABA), бета-N-метиламин-L-аланин (ВМАО) и его структурные изомеры 2,4-диаминобутановая кислота (2,4-DAB) и N-(2-аминоэтил) глицин (AEG), было выявлено аллелопатическое действие на рост и развитие растений, водорослей и цианобактерий (Brenner et al., 2000; 2009; Matsumoto, 2011; Zer et al., 2020; 2025; Jander et al., 2020; Li et al., 2021; Balfagón et al., 2022).

В этом кратком обзоре мы рассмотрим примеры биологического действия двух небелковых аминокислот ВМАО и м-тирозина на клетки цианобактерий и водорослей и обсудим возможные механизмы их токсичного действия, опираясь на результаты недавних пока немногочисленных протеомных и метаболомных исследований.

Цель обзора – привлечь внимание альгологов, микробиологов и биофизиков к фитотоксичному действию небелковых аминокислот на клетки цианобактерий и микроводорослей для последующего более глубокого экспериментального изучения механизмов их действия, в частности, на процесс фотосинтеза.

2. Биологическое действие ВМАО на клетки цианобактерий и водорослей

Небелковая аминокислота, ВМАО (Рис. 1), синтезируется цианобактериями, микроводорослями (диатомовыми водорослями и динофлагеллятами) и растениями (Cox et al., 2005; Marler et al., 2010; Jiang et al., 2014; Lage et al., 2014; Violi et al., 2019). Эта нейротоксичная аминокислота накапливается в пищевых цепях, что может приводить к развитию нейродегенеративных заболеваний у человека и животных. ВМАО обладает плейотропным действием, приводя к многочисленным повреждениям в клетках различных организмов. Она вызывает индукцию окислительного стресса в клетках цианобактерий, растений и животных, приводит к нарушениям морфогенеза растений, вызывает ингибирование клеточной дифференцировки, азотфиксации и фотосинтеза в клетках цианобактерий, обладает генотоксичностью (Lobner et al., 2007; Esterhuizen-Londt et al., 2011; Nunn, 2017; Gerić et al., 2019; Koksharova and Safronov, 2022b). Нейротоксичность ВМАО для животных и человека вызвала живой интерес исследователей к поиску этой аминокислоты в природных объектах, к разработке методов ее идентификации, к изучению механизмов действия на организмы животных и человека (для обзора Koksharova and Safronov, 2022b).

Вопрос о физиологическом значении ВМАО для самих цианобактерий поднимался и исследовался в нескольких экспериментальных работах

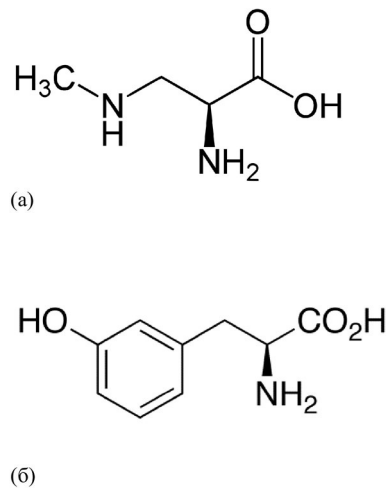


Рис.1. Небелковые аминокислоты: (а) бета-(N-метиламин)-L-аланин (ВМАО); (б) L-m-тирозин.

(Downing et al., 2011; 2012; 2015; Berntzon et al., 2013; Popova et al., 2018a; 2018b; Koksharova et al., 2020a; 2020b; 2021). В пионерской работе (Downing et al., 2011) с применением стабильного изотопа азота ^{15}N и жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии было обнаружено, что ВМАО синтезируется в клетках одноклеточных недiazотрофных цианобактерий *Synechocystis* J341 и *Microcystis* PCC7806 при азотном голодании и быстро исчезает из клеток при добавлении к ним связанного азота в форме аммония или нитрата. Оказалось, что реакция на появление в среде аммония происходит быстрее, чем при внесении нитрата. Это позволило авторам предположить, что именно включение аммония в состав среды является непосредственной причиной наблюдаемого снижения содержания ВМАО в клетках цианобактерий. Эти данные указывали на физиологическую роль ВМАО, связанную с адаптацией к условиям азотного голодания. В следующей работе (Downing et al., 2012) было обнаружено, что добавление к клеткам экзогенного ВМАО в концентрации 4,2 мкМоль и выше вызывало хлороз и снижение скорости роста *Synechocystis* sp. при интенсивности освещения 16 мкмоль $\text{м}^{-2} \text{с}^{-1}$. Если испытывающие хлороз культуры перемещали в условия с более низкой интенсивностью света (10 мкмоль $\text{м}^{-2} \text{с}^{-1}$), то через неделю они возобновляли рост и восстанавливали пигментацию (Downing et al., 2012). Эти данные указывают на обратимое ингибирование фотосинтеза путем нарушения функции или целостности фотосистем. В следующей небольшой работе Downing et al., (2015) с применением биофизических методов исследования флуоресценции хлорофилла изучалось действие экзогенных микроцистина и ВМАО на процесс фотосинтеза в клетках *Synechocystis* sp. PCC 6803. Анализируя параметры переменной флуоресценции хлорофилла, авторы исследования предположили, что добавление ВМАО к клеткам цианобактерии уменьшает поток электронов через ФС2, ингибируя электронный транспорт внутри пула пластохинонов, а действие микроцистина ингибирует выделение кислорода. Опираясь на эти результаты, авторы предложили гипотетическую модель возможных физиологических ролей

микроцистина и ВМАА в предотвращении повреждений, вызванных высокой интенсивностью света, как при отсутствии, так и при наличии достаточного количества азота, учитывая, что микроцистины синтезируются в природе в клетках цианобактерий в условиях избытка азота, а ВМАА в условиях его дефицита (Scott et al., 2014). Согласно этой модели, при избытке азота микроцистины синтезируются и обеспечивают защиту от внезапного возникновения окислительного стресса, вызванного высокой интенсивностью света, подавляя излишнее выделение кислорода. В условиях дефицита азота синтезируется ВМАА, который защищает клетку от окислительного стресса в отсутствие микроцистинов, вероятно, ингибируя фотосинтез на уровне пластохинонов. Авторы отмечают, что это может происходить, например, при высыхании клеток, когда отсутствие достаточного количества азота препятствует поддержанию клеточных компонентов, повреждаемых активными формами кислорода (Downing et al., 2015). В ходе высыхания клетки не способны синтезировать новые белки, а ферменты, участвующие в азотном метаболизме, могут разрушаться. Однако, гипотетические теории нуждаются в тщательной экспериментальной проверке.

В работе (Berntzon et al., 2013) впервые было продемонстрировано угнетение активности фермента азотфиксации нитрогеназы при внесении экзогенного ВМАА к клеткам азотфиксирующей нитчатой цианобактерии *Nostoc (Anabaena)* sp. PCC 7120. В наших работах (Popova et al., 2018a; 2018b) мы подтвердили ингибирующий эффект ВМАА на нитрогеназную активность этой цианобактерии и более детально исследовали биологическое действие ВМАА на клетки *Nostoc* sp. PCC 7120 с применением методов флуоресцентной микроскопии и транскриптомики. Сначала был обнаружен необычный регуляторный эффект ВМАА на процесс формирования специализированных клеток (гетероцист), необходимых для осуществления процесса фиксации атмосферного азота в клетках этой цианобак-

терии (Popova et al., 2018a). Оказалось, что добавление микромолярных количеств аминокислоты к голодающим по азоту клеткам цианобактерии приводило к отмене дифференцировки гетероцист вследствие блокировки экспрессии специфичных для этого процесса генов (Popova et al., 2018b). Последующие протеомные исследования позволили выявить, что ВМАА (20 мкМоль) оказывает плеiotропное действие на основные физиологические процессы в клетках *Nostoc* sp. PCC 7120 (Koksharova et al., 2020a; 2020b; 2021). Среди них трансляция белков, азотфиксация, фотосинтез, репарация ДНК, транспорт железа и бикарбоната, гликолиз, аминокислотный метаболизм (Рис. 2). В качестве первичных мишеней для действия ВМАА, вероятно, можно рассматривать различные биосинтетические процессы, в регуляцию которых вовлечены 2-оксоглутарат, глутамат, регуляторные белки PII и NtcA (Koksharova et al., 2021).

Мы сфокусируем наше внимание на изменениях, происходящих под действием ВМАА в экспрессии белков, участвующих в световых и в темновых реакциях фотосинтеза. Отметим, что эта аминокислота сильно влияет на состав белковых комплексов обеих фотосистем и комплексов переноса электронов между фотосистемами в клетках *Nostoc* sp. PCC 7120, инкубируемых в трех различных условиях роста (Koksharova et al., 2020a; 2020b; 2021). Оказалось, что действие ВМАА на фотосистемы цианобактерии отличалось в зависимости от обеспечения её клеток азотом (Koksharova and Safronov, 2022a).

При азотном голодании, когда нити цианобактерий, состоящие только из вегетативных клеток, отмывали от богатой азотом среды и переносили на 48 часов в среду роста без азота, наиболее уязвимой оказывается фотосистема 1. При этом заметно снижалась представленность ключевых компонентов фотосистемы 1 (ФС1) (белков PsaA, PsaB, PsaF), пластоцианина (PetE) и некоторых белков пигментных комплексов (Таблица 1). Экспрессия белка PsaA

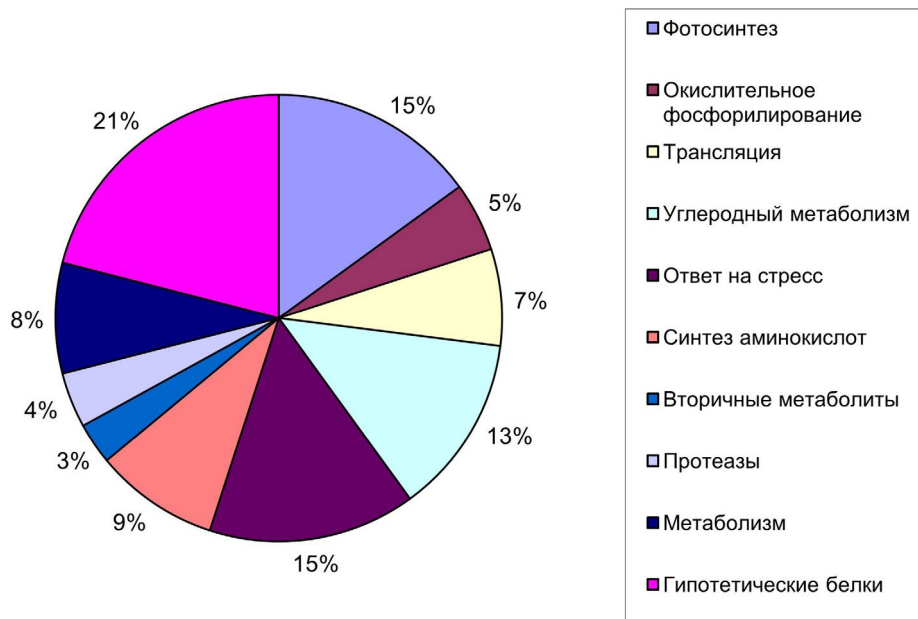


Рис.2. Функциональные категории белков, экспрессия которых меняется в протеоме цианобактерии *Nostoc* sp. PCC 7120 при действии ВМАА. Диаграмма выполнена по результатам, полученным в работе (Koksharova et al., 2021).

Таблица 1. Фитотоксичное действие ВМАА на содержание белков в протеоме цианобактерии *Nostoc* sp. PCC 7120*

Белковый комплекс/процесс	Условия выращивания клеток		
	Среда без азота Диазотрофный рост	Среда с азотом (нитрат натрия)	Голодание по азоту (48 часов без азота)
ФС1			
Субъединица IV <i>psaE, asr4319</i>	65%	69%	
Субъединица XI <i>psaL, all0107</i>	69%		
PsaA P700 хлорофилл а апопротеин A1, <i>alr5154</i>			38%
PsaB P700 хлорофилл а апопротеин A2, <i>alr5155</i>			26%
PsaF Субъединица III, <i>all0109</i>			61%
ФС2			
Белок D1, <i>psbA1</i> <i>alr4866, alr4592, alr3727, alr3742, all3572</i>	56%		
CP47, <i>psbB</i> <i>all0138</i>	75%	82%	
<i>psbD</i> Белок D2 <i>alr4548, alr4290</i>	62%		
<i>PsbO</i> белок-стабилизатор марганцового кластера, <i>all3854</i>	81%		
белок 13 кДа, <i>PsbW</i> <i>all0801</i>			**
Цитрохром с-550 <i>psbV, all0259</i>		71%	
<i>PetB</i> железо-серный белок (Rieske iron-sulfur protein), в составе комплекса цитохрома <i>b6f, alr3421</i>	62%		
<i>PetC</i> цитохром <i>b6f</i> комплекс, <i>all2453</i>	43%		175%
<i>CytA</i> Цитохром с6, <i>alr4251</i>	169%		
<i>Pet E</i> Пластоцианин, <i>all0258</i>			58%
<i>PetH</i> Ферредоксин-НАДФ + редуктаза, <i>all4121</i>	72%		
НАДН хинон оксидоредуктаза Субъединица H <i>ndhH, alr3355</i>	60%		
Ферменты синтеза порфиринов и хлорофилла			
<i>HemB</i> , [EC:4.2.1.24] Порфобилиноген синтаза <i>hemB, alr4380</i>			51%
<i>HemC</i> , [EC:2.5.1.61], Порфобилиноген дезаминаза, <i>alr1878</i>	47%		
<i>HemH</i> , [EC:4.99.1.1], Феррохелатаза, <i>alr3751</i>	53%		
Протохлорофиллид-оксидоредуктаза [EC:1.3.1.33], <i>all1743</i>	61%		
Магний-протопорфирин IX монометилловый эфир [окислительная] циклаза [EC:1.14.13.81], <i>alr3300</i>	52%		

Примечание: *Показано относительное содержание фотосинтетических белков в протеомах обработанных ВМАА (20 мкМолей) клеток по сравнению с протеомами необработанных (контрольных) клеток цианобактерии. Содержание белка в контроле принято за 100 %. Таблица выполнена по результатам, полученным в работах (Koksharova et al., 2020a; 2020b; 2021)

** Белок *PsbW* идентифицируется до детектируемых значений только в обработанных ВМАА клетках *Nostoc* sp. PCC 7120 (Koksharova et al., 2021).

(фотосистема 1 P700 хлорофилл а апопротеин A1) была снижена почти в три раза, а экспрессия белка PsbA (фотосистема 1 P700 хлорофилл а апопротеин A2) была снижена почти в четыре раза. Эти два белка кодируются двумя соседними генами, которые коэкспрессируются, *als5154* и *als5155*. В то же время экспрессия одного белка фотосистемы 2 (ФС2) (белок 13 кДа, PsbW) и белка PetC (железосерная субъединица комплекса цитохрома b6f) была повышена (Таблица 1). Вероятно, это является проявлением возможного компенсаторного механизма в клетках цианобактерии при действии ВМАА. Так, в случае растения *Arabidopsis* было показано (García-Cerdán et al., 2010), что белок PsbW необходим для формирования стабильной структуры белкового комплекса ФС2. В отсутствие белка PsbW в клетках растений, мутантных по этому гену, не могут быть сформированы упорядоченные ряды полукристаллических макромолекул суперкомплексов ФС2 и её светособирающего комплекса (PSII-LHCII). Это, в свою очередь, приводит к снижению эффективности передачи энергии между субъединицами ФС2 и к замедленной реакции этой фотосистемы в ответ на световой стресс (García-Cerdán et al., 2010). Можно предположить, что увеличение количества белка PsbW до детектируемого уровня в протеоме клеток *Nostoc* sp. PCC 7120, обработанных ВМАА, служит стабилизации белковых комплексов ФС2. Вероятно, это может быть одной из причин, почему не было обнаружено существенного снижения экспрессии белков этой фотосистемы в протеоме цианобактерии в этих стрессовых условиях роста (Таблица 1). Обсуждая результаты протеомного анализа действия ВМАА при голодании *Nostoc* по азоту, следует отметить не только значительные изменения в количестве белков, представляющих ключевые компоненты фотосинтетического аппарата, но и снижение уровня регуляторного белка PII (GlnB, *all2319*) (Koksharova et al., 2020a), функционирование которого определяет клеточный баланс между азотным и углеродным метаболизмом цианобактерии (Forchhammer and Selim, 2019). В этой связи можно отметить, что регуляторный белок PII ковалентно модифицируется в условиях несбалансированного фотосинтетического переноса электронов у цианобактерии *Synechococcus* sp. PCC 7942, когда электронный транспорт ФС2 преобладает над электронным транспортом ФС1 (Tsinoresmas et al., 1991). В этой работе авторы высказали предположение о том, что фотосинтетическая цепь переноса электронов может регулировать путь ассимиляции азота в клетках цианобактерий посредством посттрансляционной модификации белка PII. Как мы видим по результатам протеомного исследования (Koksharova et al., 2020a), в условиях азотного голодания наиболее уязвима для ВМАА именно фотосистема 1 (Таблица 1).

В условиях diazотрофного роста, при котором цианобактерия *Nostoc* sp. PCC 7120 растет в безазотистой среде, и фиксация атмосферного азота происходит в её специализированных клетках – гетероцистах, добавление микромолярной концентрации

ВМАА к клеткам цианобактерии изменяет количество девятнадцати фотосинтетических белков, и шести белков, функционирующих в окислительном фосфорилировании (Koksharova et al., 2021). В присутствии ВМАА наблюдалось резкое снижение экспрессии белков, функционирующих в составе обеих фотосистем – комплексов ФС1 или ФС2, а также в комплексе цитохромов b6f и в антенных пигментных комплексах (Таблица 1). Добавление ВМАА к клеткам цианобактерии приводит к снижению экспрессии двух белков реакционного центра ФС1 (субъединиц IV и XI), четырёх ключевых белков ФС2 (D1, D2, CP47, PsbO) и пяти белковых компонентов фикобилисомных светособирающих антенн ФС2. Заметно снижается представленность в протеоме белков-ферментов (HemC, HemH, протохлорофиллид-оксидоредуктаза, магний-протопорфирин IX монометилловый эфир (окислительная) циклаза), участвующих в синтезе порфиринов и хлорофилла. Таким образом, фитотоксичность ВМАА особенно ярко проявляется в условиях diaзотрофного роста цианобактерии.

В клетках *Nostoc*, растущих на богатой азотом среде, фотосинтетические белки подвергались лишь незначительному воздействию ВМАА. В клетках, выращенных в среде с избытком азота, примерно до 70%-80% снижалась экспрессия пяти белков, участвующих в фотосинтезе. Среди них были обнаружены цитохром c-550 (PsbV, *all0259*), субъединица IV ФС1 (PsaE, *asr4319*), белок ФС2 CP47 (PsbB, *all0138*), компонент ядра фикобилисомы *arcF* (*all2327*) и бета-субъединица АТФ-синтазы F0F1 (*all5039*). При этом экспрессия двух белков (CrcB и CrcG4) светособирающих комплексов повышалась в присутствии ВМАА. (Koksharova et al., 2020b).

Полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии ВМАА в условиях нехватки азота на белковые комплексы цианобактерий, функционирующие в световых реакциях фотосинтеза. Кроме того, ВМАА также снижает содержание белков, участвующих в темновых реакциях фотосинтеза, а именно в фиксации CO₂ и в других процессах углеродного метаболизма (Koksharova et al., 2020a). Это обуславливает важное функциональное значение ВМАА в жизни цианобактерий, что согласуется с гипотезой, согласно которой эта аминокислота может быть использована микроводорослями в различных экосистемах как инструмент аллелопатии для контроля численности цианобактериальных популяций в течение периода жесткой конкуренции за источники азота и другие ресурсы (Koksharova et al., 2020a; 2021).

Диатомовые водоросли, как и цианобактерии, продуцируют ВМАА (Jiang et al., 2014). Индукцию синтеза этой аминокислоты диатомовыми водорослями вызывают дефицит железа (Zheng et al., 2025), биотические стрессы (Kim et al., 2026) и понижение температуры инкубации водорослей (Zheng et al., 2026). Было показано, что добавление экзогенного ВМАА к клеткам диатомовых водорослей *Phaeodactylum tricornutum* и *Thalassiosira weissflogii* приводит к выделению аммония из клеток в окру-

жающую среду (Lage et al., 2016), что указывает на уязвимость азотного метаболизма при действии ВМАА. Эта аминокислота, добавленная к клеткам диатомовой водоросли *Phaeodactylum tricornutum*, вызывает окислительный стресс, влияет на фотосинтез и метаболизм азота (Kim et al., 2022). Отметим, что ВМАА также подавляет экспрессию гена *rbcL*, кодирующего большую субъединицу Рубиско у диатомовых водорослей *Phaeodactylum tricornutum* (Kim et al., 2022). Воздействие ВМАА приводило к подавлению роста и морской микроводоросли *Isochrysis galbana*, к снижению синтеза хлорофилла в ее клетках, снижению активности ФС2, снижению транскрипции генов, ответственных за белки обеих фотосистем, фермента глутаминсинтазы и транспортеров нитрата, а также к ингибированию клеточного цикла этой водоросли (Li et al., 2023). Использование методов транскриптомики в этом исследовании позволило выявить изменения в транскрипции генов, кодирующих различные белки, связанные с функционированием кислород-выделяющего комплекса ФС2, ядра комплекса и субъединицы IV ФС1, комплекса цитохромов *b6f*, ферредоксина и субъединицы АТФазы F-типа под влиянием ВМАА, что снижало квантовый выход ФС2 и скорость переноса электронов. Полученные транскриптомные данные для диатомовых водорослей хорошо согласуются с данными протеомики, полученными ранее для цианобактерии *Nostoc* sp. PCC7120 (Koksharova et al., 2020a; 2021). В совокупности все эти исследования демонстрируют, что ВМАА обладает фитотоксичностью, ингибируя рост разных групп микроводорослей, негативно влияя на активность азотного метаболизма, фотосинтез и окислительный стресс.

3. Фитотоксичность мета-тирозина

Аналог ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина – Мета-тирозин (m-Tyr) (Рисунок 1) – обладает высокой, но селективной фитотоксичностью (Zer et al., 2020; 2025). Его токсичность была выявлена для растений (Bertin et al., 2007; 2009; Matsumoto, 2011; Andrzejczak et al., 2018; Staszek and Gniazdowska, 2020; Zer et al.,

2020), цианобактерий *Synechocystis* sp. PCC 6803 и *M. aeruginosa*, но не обнаружена, например, для гетеротрофных бактерий *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis* (Zer et al., 2025). Некоторые наземные растения, такие как *Euphorbia myrsinites* (Молочай миртолистный) или *Festuca rubra* (Овсяница красная), могут вырабатывать высокие уровни m-Tyr в тканях своих корней и выделять его, подавляя вблизи себя жизнедеятельность других растений (Bertin et al., 2007; Zer et al., 2020). Помимо растений, m-Tyr также может вырабатываться ферментативно фенилаланиновой мета-гидроксилазой в клетках бактерии *Streptomyces coeruleorubidus* и, предположительно, другими бактериями, которые могут содержать этот фермент (Gruschow et al., 2020). Отметим, что *Streptomyces coeruleorubidus* – это вид бактерий из рода *Streptomyces*, который был выделен из морских отложений (Kumar et al., 2012).

Клетки цианобактерий высоко чувствительны к действию микромолярных концентраций m-Tyr (Zer et al., 2025). В цианобактериальных клетках, обработанных m-Tyr, изменяется гомеостаз аминокислот. Протеомные исследования позволили выяснить, что фенилаланил-тРНК-синтетаза (PheRS) ошибочно включает m-Tyr в белки одноклеточной цианобактерии *Synechocystis* sp. PCC 6803. Такие замены, вероятно, приводят к агрегации белков и нарушению их функционирования. Особенно это влияние проявляется в отношении рибосомальных белков (27%) и белков, участвующих в процессе фотосинтеза (21.9%) (Рис. 3).

Клетки *Synechocystis* PCC 6803 после обработки m-Tyr демонстрируют изменения в фотосинтетической активности и в процессе синтеза белков. Эти изменения коррелируют с задержкой роста цианобактерии и с морфологическими изменениями клеток при добавлении к ним микромолярных концентраций m-Tyr. При более высоких концентрациях аминокислоты наблюдается повышенная гибель клеток *Synechocystis* PCC 6803. Вероятно, цианобактерии не могут метаболизировать m-Tyr, превращая его в нетоксичный метаболит (Zer et al., 2025). Функциональная роль этой небелковой аминокислоты в клетках цианобактерий и микроводорослей изучена пока в меньшей степени, чем роль ВМАА. Тем не менее, проведенные протеомные исследова-

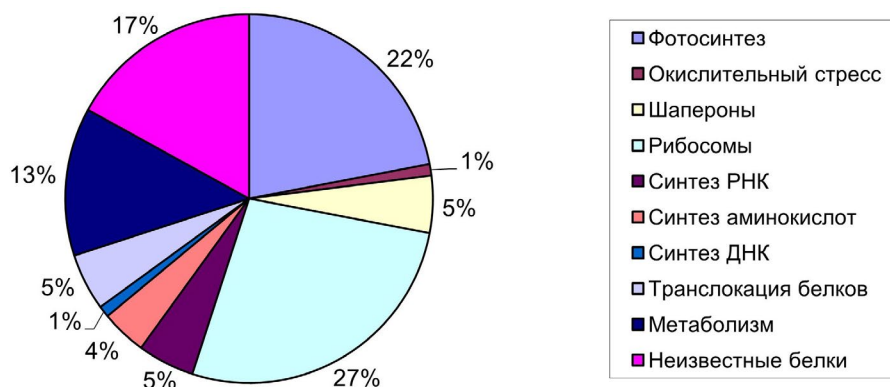


Рис.3. Функциональные категории белков, экспрессия которых меняется в протеоме цианобактерии *Synechocystis* sp. PCC 6803 при действии m-Tyr. Диаграмма выполнена по результатам, полученным в работе (Zer et al., 2025).

ния биологического действия каждой из аминокислот на клетки цианобактерий выявили аналогии. Обе аминокислоты изменяют экспрессию белков, участвующих в фотосинтезе, рибосомальных белков, ферментов метаболизма аминокислот, белков окислительного стресса, белков шаперонов, белков клеточного деления и большого количества белков с неизвестными пока функциями. Более глубокое понимание механизмов действия m-Тур и ВМАА на фотосинтез и другие метаболические процессы в клетках цианобактерий и микроводорослей требует дополнительных исследований с применением молекулярно-генетических, биохимических и биофизических методов.

4. Выводы

Небелковые аминокислоты мета-тирозин и ВМАА обладают выраженной фитотоксичностью в отношении клеток цианобактерий и микроводорослей. Обе аминокислоты меняют протеомы цианобактерий, изменяя количества белков фотосинтеза, воздействуя на процессы углеродного метаболизма, трансляции. Процесс изучения конкретных механизмов действия этих молекул на различные этапы фотосинтеза находится пока в самом начале. Многое еще предстоит сделать с применением различных экспериментальных подходов. Идентификация мишеней действия фитотоксичных небелковых аминокислот в клетках цианобактерий и водорослей востребована как для фундаментальных исследований первичных процессов фотосинтеза, так, возможно, и для решения практических задач в будущем. Использование в дальнейших исследованиях различных биофизических методов (спектрофотометрических, метода ЭПР и других), а также методов мутагенеза, транскриптомики и протеомики будет способствовать более глубокому пониманию механизмов аллелопатического действия небелковых аминокислот на первичные метаболические процессы в клетках микроводорослей.

Благодарности

На написание данного обзора авторов вдохновила работа VIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Водоросли: проблемы таксономии и экологии, использование в мониторинге и биотехнологии» 7–11 сентября 2026 г., Иркутск, п. Листвянка. Авторы выражают благодарность профессору Ю.А. Кокшарову за обсуждение текста статьи и полезные вопросы и комментарии. Благодарим анонимных рецензентов за ценные замечания, которые позволили авторам дополнить и доработать текст. Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Список литературы

- Andrzejczak O., Krasuska U., Olechowicz J. et al. 2018. Destabilization of ROS metabolism in tomato roots as a phytotoxic effect of meta-tyrosine. *Plant Physiology and Biochemistry* 123: 369–377. DOI: [10.1016/j.plaphy.2017.12.024](https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.12.024)
- Balfagón D., Gómez-Cadenas A., Rambla J.L. et al. 2022. γ -Aminobutyric acid plays a key role in plant acclimation to a combination of high light and heat stress. *Plant Physiology* 188: 2026–2038. DOI: [10.1093/plphys/kiac010](https://doi.org/10.1093/plphys/kiac010)
- Berntzon L., Erasmie S., Celepli N. et al. 2013. BMAA inhibits nitrogen fixation in the cyanobacterium *Nostoc* sp. PCC 7120. *Marine Drugs* 11: 3091–3108. DOI: [10.3390/md11083091](https://doi.org/10.3390/md11083091)
- Bertin C., Weston L.A., Huang T. et al. 2007. Grass roots chemistry: meta-tyrosine, an herbicidal nonprotein amino acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(43): 16964–16969. DOI: [10.1073/pnas.0707198104](https://doi.org/10.1073/pnas.0707198104)
- Bertin C., Harmon R., Akaogi M. et al. 2009. Assessment of the phytotoxic potential of m-tyrosine in laboratory soil bioassays. *Journal of Chemical Ecology* 35(11): 1288–1294. DOI: [10.1007/s10886-009-9707-4](https://doi.org/10.1007/s10886-009-9707-4)
- Brenner E.D., Martinez-Barboza N., Clark A.P. et al. 2000. Arabidopsis mutants resistant to S(+)-beta-methyl-alpha, beta-diaminopropionic acid, a cycad-derived glutamate receptor agonist. *Plant Physiology* 124: 1615–1624. DOI: [10.1104/pp.124.4.1615](https://doi.org/10.1104/pp.124.4.1615)
- Brenner E.D., Feinberg P., Runko S. et al. 2009. A mutation in the Proteosomal Regulatory Particle AAA-ATPase-3 in Arabidopsis impairs the light-specific hypocotyl elongation response elicited by a glutamate receptor agonist, BMAA. *Plant Molecular Biology* 70(5): 523–533. DOI: [10.1007/s11103-009-9489-7](https://doi.org/10.1007/s11103-009-9489-7)
- Casagrande D.J., Given P.H. 1980. Geochemistry of amino acids in some Florida peat accumulation-II. Amino acid distributions. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 44:1493–1507. DOI: [10.1016/0016-7037\(80\)90114-3](https://doi.org/10.1016/0016-7037(80)90114-3)
- Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J. et al. 2005. Diverse taxa of cyanobacteria produce beta-N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(14): 5074–5078. DOI: [10.1073/pnas.0501526102](https://doi.org/10.1073/pnas.0501526102)
- Downing S., Banack S.A., Metcalf J.S. et al. 2011. Nitrogen starvation of cyanobacteria results in the production of β -N-methylamino-L-alanine. *Toxicon* 58(2):187–194. DOI: [10.1016/j.toxicon.2011.05.017](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.05.017)
- Downing S., Van de Venter M., Downing T.G. 2012. The effect of exogenous β -N-Methylamino-L-alanine on the growth of *Synechocystis* PCC6803. *Microbial Ecology* 63(1): 149–156. DOI: [10.1007/s00248-011-9958-9](https://doi.org/10.1007/s00248-011-9958-9)
- Downing T.G., Phelan R.R., Downing S. 2015. A potential physiological role for cyanotoxins in cyanobacteria of arid environments. *Journal of Arid Environments* 112: 147–151. DOI: [10.1016/j.jaridenv.2014.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2014.02.005)
- Esterhuizen-Londt M., Pflugmacher S., Downing T.G. 2011. The effect of β -N-methylamino-L-alanine (BMAA) on oxidative stress response enzymes of the macrophyte *Ceratophyllum demersum*. *Toxicon* 57(5): 803–810. DOI: [10.1016/j.toxicon.2011.02.015](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.02.015)
- Forchhammer K., Selim K.A. 2019. Carbon/nitrogen homeostasis control in cyanobacteria. *FEMS Microbiology Reviews* 44:33–53. DOI: [10.1093/femsre/fuz025](https://doi.org/10.1093/femsre/fuz025)
- García-Cerdán J.G., Kovács L., Tóth T. et al. 2010. The PsbW protein stabilizes the supramolecular organization of II in higher plants. *Plant Journal* 65:368–381. DOI: [10.1111/j.1365-313x.2010.04429.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-313x.2010.04429.x)

- Gerić M., Gajski G., Domijan A.M. et al. 2019. Genotoxic effects of neurotoxin β -N-methylamino-L-alanine in human peripheral blood cells. *Chemosphere* 214: 623–632. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2018.09.155](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.155)
- Goettig P., Koch N.G., Budisa N. 2023. Non-canonical amino acids in analyses of protease structure and function. *International Journal of Molecular Sciences* 24(18):14035. DOI: [10.3390/ijms241814035](https://doi.org/10.3390/ijms241814035)
- Gruschow S., Sadler J., Sharrat P. et al. 2020. Phenylalanine meta-hydroxylase: a single residue mediates mechanistic control of aromatic amino acid hydroxylation. *ChemBioChem* 21(3): 417–422. DOI: [10.1002/cbic.201900320](https://doi.org/10.1002/cbic.201900320)
- Huang T., Jander G., de Vos M. 2011. Non-protein amino acids in plant defense against insect herbivores: Representative cases and opportunities for further functional analysis. *Phytochemistry* 72(13): 1531–1537. DOI: [10.1016/j.phytochem.2011.03.019](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.03.019)
- Jander G., Kolukisaoglu U., Stahl M. et al. 2020. Editorial: Physiological aspects of non-proteinogenic amino acids in plants. *Frontiers in Plant Science* 11:519464. DOI: [10.3389/fpls.2020.519464](https://doi.org/10.3389/fpls.2020.519464)
- Jiang L., Eriksson J., Lage S. et al. 2014. Diatoms: A novel source for the neurotoxin BMAA in aquatic environments. *PLOS ONE* 9(1): e84578. DOI: [10.1371/journal.pone.0084578](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084578)
- Kim S.-Y., Rasmussen U., Rydberg S. 2022. Effect and function of β -N-methylamino-L-alanine in the diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *The Science of the Total Environment* 830: 154778. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2022.154778](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154778)
- Kim S.-Y., Son J., Rydberg S. 2026. Effect of biotic stress on diatom neurotoxins: Predation and competition. *Journal of Sea Research* 211: 102695. DOI: [10.1016/j.seares.2026.102695](https://doi.org/10.1016/j.seares.2026.102695)
- Koksharova O.A., Butenko I.O., Pobeguts O.V. et al. 2020. The first proteomic study of *Nostoc* sp. PCC 7120 exposed to cyanotoxin BMAA under nitrogen starvation. *Toxins (Basel)* 12(5): 310. DOI: [10.3390/toxins12050310](https://doi.org/10.3390/toxins12050310)
- Koksharova O.A., Butenko I.O., Pobeguts O.V. et al. 2020. Proteomic insights into starvation of nitrogen-replete cells of *Nostoc* sp. PCC7120 under BMAA treatment. *Toxins (Basel)* 12(6): 372. DOI: [10.3390/toxins12060372](https://doi.org/10.3390/toxins12060372)
- Koksharova O.A., Butenko I.O., Pobeguts O.V. et al. 2021. β -N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) causes severe stress in *Nostoc* sp. PCC 7120 cells under diazotrophic conditions: a proteomic study. *Toxins (Basel)* 13(5): 325. DOI: [10.3390/toxins13050325](https://doi.org/10.3390/toxins13050325)
- Koksharova O.A., Safronov N.A. 2022. The effects of secondary bacterial metabolites on photosynthesis in microalgae cells. *Biophysical Reviews* 14:843–856. DOI: [10.1007/s12551-022-00981-3](https://doi.org/10.1007/s12551-022-00981-3)
- Koksharova O.A., Safronov N.A. 2022. Non-proteinogenic amino acid β -N-methylamino-L-alanine (BMAA): bioactivity and ecological significance. *Toxins (Basel)* 14(8): 539. DOI: [10.3390/toxins14080539](https://doi.org/10.3390/toxins14080539)
- Kumar K.S., Haritha R., Swathi A. et al. 2012. Taxonomy and antimicrobial activity of *Streptomyces coeruleorubidus* sp. isolated from marine sediment. *Research Journal of Microbiology* 7: 171–181. URL: <https://scialert.net/abstract/?doi=jm.2012.171.181>
- Lage S., Costa P.R., Moita T. et al. 2014. BMAA in shellfish from two Portuguese transitional water bodies suggests the marine dinoflagellate *Gymnodinium catenatum* as a potential BMAA source. *Aquatic toxicology* 152: 131–138. DOI: [10.1016/j.aquatox.2014.03.029](https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2014.03.029)
- Lage S., Strom L., Godhe A. et al. 2016. The effect of exogenous beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) on the diatoms *Phaeodactylum tricornutum* and *Thalassiosira weissflogii*. *Harmful Algae* 58: 85–92. DOI: [10.1016/j.hal.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.hal.2016.08.005)
- Li A., Liu J., Qiu J. et al. 2023. Cell cycle of microalga *Isochrysis galbana* arrested by neurotoxin β -N-methylamino-L-alanine and corresponding molecular mechanisms. *Science of The Total Environment* 874: 162445. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2023.162445](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162445)
- Li L., Dou N., Zhang H. et al. 2021. The versatile GABA in plants. *Plant signaling and behavior* 16(3):1862565. DOI: [10.1080/15592324.2020.1862565](https://doi.org/10.1080/15592324.2020.1862565)
- Lobner D., Piana P.M.T., Salous A.K. et al. 2007. β -N-Methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms. *Neurobiology of disease* 25:360–366. DOI: [10.1016/j.nbd.2006.10.002](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.10.002)
- Marler T.E., Snyder L.R., Shaw C.A. 2010. *Cycas micro-nesica* (Cycadales) plants devoid of endophytic cyanobacteria increase in β -methylamino-L-alanine. *Toxicon* 56(4): 563–568. DOI: [10.1016/j.toxicon.2010.05.015](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.05.015)
- Matsumoto H. 2011. The mechanisms of phytotoxic action and selectivity of non-protein aromatic amino acids L-DOPA and m-tyrosine. *Journal of Pesticide Science* 36(1): 1–8. DOI: [10.1584/jpestics.R10-15](https://doi.org/10.1584/jpestics.R10-15)
- Nunn P.B. 2017. 50 years of research on α -amino- β -methylaminopropionic acid (β -methylaminoalanine). *Phytochemistry* 144: 271–281. DOI: [10.1016/j.phytochem.2017.10.002](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.10.002)
- Nunn P.B., Codd G.A. 2019. Environmental distribution of the neurotoxin l-BMAA in *Paenibacillus* species. *Toxicology research* 8(6):781–783. DOI: [10.1039/c9tx00203k](https://doi.org/10.1039/c9tx00203k)
- Popova A., Rasmussen U., Semashko T. et al. 2018. Stress effects of cyanotoxin β -methylamino-L-alanine (BMAA) on cyanobacterial heterocyst formation and functionality. *Environmental microbiology reports* 10: 369–377. DOI: [10.1111/1758-2229.12647](https://doi.org/10.1111/1758-2229.12647)
- Popova A., Semashko T., Kostina N. et al. 2018. The cyanotoxin BMAA induces heterocyst specific gene expression in *Anabaena* sp. PCC 7120 under repressive conditions. *Toxins (Basel)* 10(11): 478. DOI: [10.3390/toxins10110478](https://doi.org/10.3390/toxins10110478)
- Scott L.L., Downing S., Phelan R.R. et al. 2014. Environmental modulation of microcystin and β -N-methylamino-L-alanine as a function of nitrogen availability. *Toxicon* 87:1–5. DOI: [10.1016/j.toxicon.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.05.001)
- Shenker M., Fan T.W.M., Crowley D.E. 2001. Phytosiderophores influence on cadmium mobilization and uptake by wheat and barley plants. *Journal of environmental quality* 30: 2091–2098. DOI: [10.2134/jeq2001.2091](https://doi.org/10.2134/jeq2001.2091)
- Staszek P., Weston L.A., Ciacka K. et al. 2017. l-Canavanine: How does a simple non-protein amino acid inhibit cellular function in a diverse living system? *Phytochemistry reviews: proceedings of the Phytochemical Society of Europe* 16: 1269–1282. DOI: [10.1007/s11101-017-9536-y](https://doi.org/10.1007/s11101-017-9536-y)
- Staszek P., Gniazdowska A. 2020. Peroxynitrite induced signaling pathways in plant response to non-proteinogenic amino acids. *Planta* 252(1): 5. DOI: [10.1007/s00425-020-03411-4](https://doi.org/10.1007/s00425-020-03411-4)
- Tarakhovskaya E., Gulk E., Zamyatkina E. 2025. Non-proteinogenic amino acids from marine macroalgae: diversity, functional roles, and biological activity. *Phycologia* 64(5): 366–388. DOI: [10.1080/00318884.2025.2545164](https://doi.org/10.1080/00318884.2025.2545164)
- Tsinoremas N.F., Castets A.M., Harrison M.A. et al. 1991. Photosynthetic electron transport controls nitrogen assimilation in cyanobacteria by means of posttranslational modification of the glnB gene product. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(11): 4565–4569. DOI: [10.1073/pnas.88.11.4565](https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.4565)
- Violi J.P., Facey J.A., Mitrovic S.M. et al. 2019. Production of β -methylamino-L-alanine (BMAA) and its isomers by freshwater diatoms. *Toxins (Basel)* 11 (9): 512. DOI: [10.3390/toxins11090512](https://doi.org/10.3390/toxins11090512)
- Vranova V., Rejsek K., Skene K.R. et al. 2011. Non-protein amino acids: plant, soil and ecosystem interactions. *Plant Soil*

342:31–48. DOI: [10.1007/s11104-010-0673-y](https://doi.org/10.1007/s11104-010-0673-y)

Walsh C.T., O'Brien R.V., Khosla C. 2013. Nonproteinogenic amino acid building blocks for nonribosomal peptide and hybrid polyketide scaffolds. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* 52(28):7098–7124. DOI: [10.1002/anie.201208344](https://doi.org/10.1002/anie.201208344)

Zheng X., Wu S., Qiu J. et al. 2025. Induction of a neurotoxin in diatoms by iron limitation via cysteine synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 122(24): e2424843122. DOI: [10.1073/pnas.2424843122](https://doi.org/10.1073/pnas.2424843122)

Zheng X., Li A., Qiu J. et al. 2026. Physiological and growth responses of marine diatoms under different culture

temperature. *Water biology and security* 5(4): 100533. DOI: [10.1016/j.watbs.2025.100533](https://doi.org/10.1016/j.watbs.2025.100533)

Zer H., Mizrahi H., Malchenko N. et al. 2020. The Phytotoxicity of meta-tyrosine is associated with altered phenylalanine metabolism and misincorporation of this non-proteinogenic Phe-analog to the plant's proteome. *Frontiers in Plant Science* 11:140. DOI: [10.3389/fpls.2020.00140](https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00140)

Zer H., Matan R., Rasin D. et al. 2025. The toxic effects of meta-tyrosine are related to its misincorporation into the proteome and to altered metabolism in cyanobacteria. *The FEBS Journal* 292(20): 5439–5456. DOI: [10.1111/febs.70154](https://doi.org/10.1111/febs.70154)