

Феназины бактерий: биосинтез, функции и прикладное значение

*З.Р. Вершинина^{1,2}, О.В. Чубукова^{1,2}, Л.Р. Хакимова^{1,2}, А.М. Лавина¹, Р.М. Садыкова²

¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября 71, лит. 1Е.

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», Россия, 450064, Уфа, ул. Космонавтов, 1.
*E-mail: zilyaver@mail.ru

Резюме

Феназины — гетероциклические азотсодержащие вторичные метаболиты, широко распространённые у бактерий и обладающие разнообразными биологическими функциями: от антимикробного действия до участия в обмене электронов. Химическое ядро феназинов базируется на бициклической системе, в которой два бензольных кольца соединены через два атома азота. На сегодняшний день известно более 150 природных феназинов и более 6000 их синтетических производных с широким спектром биоактивностей, включая противомикробную, противоопухолевую, гипотензивную, нейропротекторную, противопаразитарную и ряд других. Эти вторичные метаболиты являются ценным природным ресурсом для разработки новых лекарств, благодаря возможности модификации положения и типов функциональных групп в молекуле, которые в итоге диктуют химические, физические и биологические свойства новых феназинов. Хотя ферменты, участвующие в метилировании, гидроксילировании, гликозилировании и изопрениляции феназинового ядра исследованы, все еще остается много вопросов с такими реакциями, как димеризация, галогенирование и биосинтез сафеновой кислоты, для которых до сих пор не найдены ключевые ферменты. В обзоре суммируются сведения о биосинтезе феназинов и его генетической основе, роли этих вторичных метаболитов в растительно-микробных сообществах и патогенезе, методах обнаружения, а также применение в биотехнологии и фармакологии; обсуждаются существующие проблемы получения новых производных феназинов и перспективные направления для будущих исследований.

Ключевые слова: биосинтез феназинов, вторичные метаболиты бактерий, антимикробная активность, противоопухолевая активность, обмен электронов, феназин, пиоцианин, *phz*-оперон.

Цитирование: Вершинина З.Р., Чубукова О.В., Хакимова Л.Р., Лавина А.М., Садыкова Р.М. Феназины бактерий: биосинтез, функции и прикладное значение. *Biomics*. 2026. 18(2). 215-242. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-15

© Авторы, З.Р. Вершинина, О.В. Чубукова, Л.Р. Хакимова, А.М. Лавина, Р.М. Садыкова, 2026

Bacterial phenazines: biosynthesis, functions and applications

*Z.R. Verшинina^{1,2}, O.V. Chubukova^{1,2}, L.R. Khakimova^{1,2}, A.M. Lavina¹, R.M. Sadykova²

¹Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Russia, 450054, Ufa, Prospekt Oktyabrya, 71, lit. 1E

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ufa State Petroleum Technological University" (USPTU), Department of molecular technologies, Russia, 450064, Ufa, Kosmonavtov st. 1

*E-mail: zilyaver@mail.ru

Resume

Phenazines are heterocyclic nitrogen containing secondary metabolites widely distributed among bacteria and exhibiting diverse biological functions — from antimicrobial activity to involvement in electron transfer. The chemical core of phenazines is based on a bicyclic system in which two benzene rings are linked via two nitrogen atoms. To date, more than 150 natural phenazines and over 6,000 synthetic derivatives are known, each with a wide range of bioactivities, including antimicrobial, antitumor, hypotensive, neuroprotective, antiparasitic, and other activities. Phenazines represent a valuable natural resource for drug discovery, owing to the possibility of modifying the position and types of functional groups in the molecule — features that ultimately determine the chemical, physical, and biological properties of novel phenazines. Although enzymes involved in methylation, hydroxylation, glycosylation, and isoprenylation of the phenazine core have been studied, many questions remain regarding reactions such as dimerization, halogenation, and the biosynthesis of safenic acid — for which key enzymes have yet to be identified. This review summarizes current knowledge on: the biosynthesis of phenazines and its genetic basis; the role of these secondary metabolites in plant microbial communities and pathogenesis; methods for their detection; applications in biotechnology and pharmacology. In addition, the existing problems of obtaining new phenazine derivatives and promising directions for future research are discussed.

Keywords: phenazine biosynthesis, secondary bacterial metabolites, antimicrobial activity, antitumor activity, electron exchange, phenazine, pyocyanin, phz operon.

Citation: Vershinina Z.R., Chubukova O.V., Khakimova L.R., Lavina A.M., Sadykova R.M. Bacterial phenazines: biosynthesis, functions and applications. *Biomics*. 2026. 18(2). 215-242. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2026-15 (In Russian)

© **The Authors**, Z.R. Vershinina, O.V. Chubukova, L.R. Khakimova, A.M. Lavina, R.M. Sadykova, 2026

Введение

Феназины представляют собой большую группу азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью и представляющих потенциальный интерес для сельскохозяйственного, промышленного и фармацевтического производства [Hernandez et al., 2004; Price-Whelan et al., 2006; Arseneault et al., 2013; Morohoshi, et al., 2013].

Данные соединения обнаруживаются в архебактериях рода *Methanosarcina* [Arseneault et al., 2013], грамположительных (роды *Streptomyces*, *Microbiospora*, *Amycolata* и *Brevibacterium*) [Mentel et al., 2009] и грамотрицательных бактериях (роды *Pantoea*, *Vibrio*, *Pelagibacter*, *Xanthomonas*, *Lysobacter*, *Burkholderia* и *Pseudomonas*) [Price-Whelan et al., 2006; Веремеенко и др., 2009; Pierson III et al., 2010; Liaudanskaya et al., 2025]. Образование феназинов происходит в рамках шикиматного метаболического пути, который является основным для получения таких соединений, как ароматические аминокислоты (фенилаланин, тирозин, триптофан), сидерофоры (белки, транспортирующие железо) и хиноны [Pierson III et al., 2010; Mavrodi et al., 2010; Левданская и др., 2021]. Отличительной чертой феназинов является их интенсивная окраска, проявляющаяся в разнообразных оттенках. Их спектры поглощения включают несколько полос в ультрафиолетовой

области и одну основную полосу в видимом диапазоне (400–600 нм), отвечающую за цвет [Turner, Messenger, 1986; Mavrodi et al., 2010].

Положение и тип функциональных групп в молекулах феназинов диктуют их химические, физические и биологические свойства [Serafim et al., 2023]. С момента открытия первого феназина было зарегистрировано более 150 природных и более 6000 синтетических производных с широким спектром биоактивностей [Schmitz, Rosenbaum, 2020; Yan et al., 2021]. Феназины эффективно ингибируют рост ряда грибов и бактерий, играют важную роль в транспорте электронов и обладают высоким окислительно-восстановительным потенциалом благодаря своему средству к флавиновым кофакторам [Феклистова, Максимова, 2005; Pierson III et al., 2010; Chincholkar, Thomashow, 2013; Guttenberger et al., 2017; Aversch, Krömer, 2018; Wang et al., 2022; Liaudanskaya et al., 2025]. Также они участвуют в ряде физиологических процессов, а именно в формировании биопленок и в восстановлении железа [Chincholkar, Thomashow, 2013; Wang et al., 2021]. Существует гипотеза, что феназины способны стимулировать рост растений путем преобразования почвенных минералов в биодоступные формы, улучшающие питание растений [Hernandez et al., 2004; Liaudanskaya et al., 2025].

Антимикробная активность феназинов в микробных биопленках защищает корни растений от

вредного воздействия почвенных фитопатогенов [Chincholkar, Thomashow, 2013]. Принимая электроны, феназины трансформируются в относительно стабильные анионы. Это нарушает нормальный транспорт электронов, подавляет клеточное дыхание и приводит к накоплению в клетках супероксид-радикалов и перекиси водорода. В конечном итоге это вызывает гибель чувствительных к феназинам микроорганизмов [Веремеенко и др., 2009]. Разнообразие химической структуры и физических свойств феназинов проявляется не только в антибиотической активности этих соединений, но и в противоопухолевой, гипотензивной и нейропротекторной активностях [Shapira et al., 2021]. Эти соединения могут использоваться в медицине для лечения малярии, гельминтозов и даже рака [Sawhney, Boykin, 1979; Cimmino et al., 2012; Liaudanskaya et al, 2025]. Также феназины могут быть задействованы в разработке медиаторов биосенсоров, способствующих переносу электронов от окислительно-восстановительных ферментов к электродам [Pauliukaite et al., 2010].

За последнее десятилетие количество исследовательских работ, посвященных феназинам, постоянно растет. Целью данного обзора является объединение информации, включая краткую историю открытия феназинов, общую химическую структуру этих соединений и распространенность в природе, ключевые моменты их биосинтеза, а также описание их разнообразных биологических активностей и экологических функций. Кроме того, в обзоре обсуждаются последние достижения биотехнологов, связанные с феназинами и вносящие свой вклад в сельское хозяйство, промышленность и фармацевтическое производство.

Краткая история открытия феназинов

Открытие феназинов началось со случайного обнаружения в 1859 году сине-зеленого пигмента, ответственного за окраску «голубого гноя», связанного с тяжелыми ранами в результате хирургических процедур. Этот пигмент был назван пиоцианином, а 65 лет спустя он был идентифицирован как производное феназина [Wrede, Strack, 1924; Diggle, Whiteley, 2020; Gonçalves, Vasconcelos, 2021].

Позже были выявлены более 100 производных, включая 1-гидроксифеназин, впервые выделенный в начале двадцатого века из почвенных псевдомонад. Структурно молекула отличается гидроксильной группой в положении С1, которая изменяет его физико-химическое поведение, повышая окислительно-восстановительный потенциал и растворимость, тем самым усиливая антимикробную активность [Huang et al., 2024]. После Первой мировой войны удалось успешно кристаллизовать пиоцианин и идентифицировать ядро феназина - азотсодержащую

трициклическую ароматическую систему. Это выделило феназины в отдельный класс гетероароматических соединений, отличных от красителей и алкалоидов, известных в то время [Blankenfeldt, Parsons, 2014]. В 1938 структура пиоцианина была окончательно идентифицирована как 5-метил-1-гидроксифеназин. Это открытие подчеркнуло важность гидроксильного замещения в модуляции окислительно-восстановительной активности и силе антимикробных свойств. Идея о том, что химические модификации (метилирование, гидроксильное замещение и т.д.) изменяют биологическую функцию, стала центральной для более поздних исследований разнообразия феназинов [Stepien et al., 2017; Huang et al., 2024].

Постепенно феназины начали восприниматься научным сообществом не только как микробные пигменты и антибиотики, но и как патогенные факторы, особенно для *Pseudomonas aeruginosa*. В конце 1960-х и начале 1970-х годов появились данные, что пиоцианин способствует сохранению инфекции, нарушая иммунную защиту хозяина и усиливая защиту микроорганизма, в том числе способствуя образованию биопленок [Si et al, 2024]. В то же время в почвах присутствие феназина позволяло бактериям подавлять конкурентов и доминировать в экологической нише [Zboralski et al, 2022]. Таким образом, феназины оказались «многофункциональными метаболитами», изучением которых занимались не только микробиологи, но и химики, экологи и медицинские работники. В 1960-1970-х годах, благодаря продвинутым методам спектроскопии (УФ, ИК, ЯМР) и развитию генетики, началась идентификация биосинтетических путей конкретных феназинов [Guttenberger et al., 2017; Huang et al., 2024].

Детальное понимание биосинтеза феназинов стало возможным с приходом эры молекулярной генетики в 1980-1990-х годах, благодаря секвенированию генов, кодирующих белки, участвующие в этом процессе у бактерий *Pseudomonas aureofaciens* и *Pseudomonas fluorescens*. Это исследование выявило оперон *phzABCDEFGHI*, состоящий из семи генов, который отвечает за производство ключевого феназинового предшественника - феназин-1-карбоксилата. Дальнейшие модификации этого соединения приводят к образованию всего многообразия известных феназинов. Примечательно, что у обоих видов бактерий этот *phz*-оперон присутствовал в двух активных копиях. Последующие исследования показали, что *phz*-опероны широко распространены среди бактерий рода *Pseudomonas*, а также у представителей родов *Brevibacterium*, *Erwinia*, *Burkholderia* и других [Левданская и др., 2021; Huang et al., 2024].

Химическая структура феназинов и их распространённость среди бактерий

Феназины являются вторичными метаболитами почвенных и глубоководных морских микроорганизмов, относящихся к родам *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Nocardia*, *Sorangium*, *Brevibacterium*, *Burkholderia*, *Bacillus*, *Xanthomonas*, *Actinomycetes*, *Vibrio* и ряду других [Pierson, Pierson, 2010; Blankenfeldt, Parsons, 2014; Shapira et al., 2021; Yan et al., 2021; Serafim et al., 2023]. Ранее было установлено, что у архей рода *Methanosarcina* присутствует производное феназина, связанное с мембраной и функционирующее в качестве переносчика электронов в процессе метаногенеза [Mavrodi et al., 2006]. В научных и промышленных целях феназины обычно получают из грамположительных бактерий рода *Streptomyces* и грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas*. Представители этих родов характеризуются самым высоким природным уровнем синтеза упомянутых метаболитов и разнообразием производных, что повышает их перспективность в качестве промышленных штаммов [Zhyzneyskaya et al., 2023].

Полный механизм синтеза феназиновых соединений до сих пор имеет много пробелов. Наиболее хорошо исследованы начальные стадии у бактерий рода *Pseudomonas*, тогда как пути синтеза иодина, 2-оксифеназина и ряда других соединений остаются невыясненными [Mavrodi et al., 2006; Peng et al., 2018].

Химическая структура феназинов базируется на бициклической системе (добензопиразин, 9,10-диазаантрацен), где два бензольных кольца соединены через два атома азота (Рис. 1А). Возможность присоединения различных химических групп к основному ядру приводит к образованию множества феназиновых производных, каждое из которых обладает уникальными физическими, химическими и биологическими свойствами [Guttenberger et al., 2017; Serafim et al., 2023; Thalhammer, Newman, 2023; Zhyzneyskaya et al., 2023].

На сегодняшний день, практически одна треть всех существующих феназинов обнаруживаются в метаболитах псевдомонад. При этом все эти соединения являются производными двух основных предшественников - феназин-1-карбоновой кислоты (РСА) и феназин-1, 6-дикарбоновой кислоты (PDC) (Рис. 1Б, 1В) [Mavrodi et al., 2006; Chincholkar, Thomashow, 2013; Wan et al., 2022].

Известно более 50 различных типов феназиновых соединений, синтезируемых различными видами рода *Pseudomonas*. Примеры включают феназин-1-карбоновую кислоту (производимый *Pseudomonas fluorescens* и *Pseudomonas aureofaciens*), 4,9-диоксифеназин (*Pseudomonas cepacia*), феназин-1-карбоксамид (*Pseudomonas chlororaphis*), иодинин

(*Pseudomonas iodina* и *Pseudomonas phenazinium*), азругинозин (*Pseudomonas aeruginosa*), а также 2-оксифеназин-1-карбоновую кислоту и 2-оксифеназин (*Pseudomonas aureofaciens*). Часто бактерии одного и того же штамма способны продуцировать несколько видов феназиновых пигментов. Например, *Pseudomonas aeruginosa* синтезирует пиоцианин, феназин-1-карбоновую кислоту, феназин-1-карбоксамид и 1-оксифеназин. В то же время, для *Pseudomonas chlororaphis* характерно производство феназин-1-карбоксамид, хлорорафина и феназин-1-карбоновой кислоты [Феклистова, Максимова, 2005; Serafim et al., 2023].

Наиболее распространенными типами модификации природных феназинов являются гидроксиметилирование и гидроксиметилирование: например, 1-гидроксифеназин, 2-гидроксифеназин, 1,2-дигидроксифеназин, 1,6-дигидроксифеназин, 1-карбоксил-6-формил-4,7,9-тригидроксифеназин.

Данные феназины в основном обнаруживаются в *Streptomyces* spp., *Pseudomonas* spp., *Rhodococcus* spp., *Sphingomonas wittichii*, *Lysobacter antibioticus* и *Xenorhabdus szentirmaii* [Deng et al., 2021]. Два O-метилированных феназиновых соединения, 1,6-диметоксифеназин и 1-гидрокси-6-метоксифеназин, были выделены из *Lysobacter antibioticus* [Zhao et al., 2016]. Кроме того, 1-метоксифеназин и метил-6-метоксифеназин-1-карбоновая кислота были обнаружены в *Streptomyces luteireticuli* [Jesmina et al., 2023]. Стрептофеназин А, содержащий гидроксильные, карбоксильные и метоксильные группы, также был обнаружен в культуральной среде штамма стрептомицетов [Chen et al., 2019; Huang et al., 2024].

N-оксидная группа, которая повышает растворимость и мембранную проницаемость многих молекул, также часто встречается в феназинах [Viktorsson et al., 2017; Huigens et al., 2022]. Это в том числе иодинин (Рис. 1 Г, 1,6-дигидроксифеназин-5,10-диоксид), который был обнаружен в *Streptosporangium* sp. и *Lysobacter antibioticus*, который является N 5, N 10-диоксидом 1,6-дигидроксифеназина [Muhren et al., 2013; Sletta et al., 2014]. Существуют также другие N-оксиды феназина, вырабатываемые *Lysobacter antibioticus*, в том числе 1,6-дигидроксифеназин-N 5-оксид, 1,6-диметоксифеназин-N 5-оксид, 1-гидрокси-6-метоксифеназин-N 5-оксид и 1,6-диметоксифеназин-N 5, N 10-диоксид [Zhao et al., 2016]. Изумифеназин D (Рис. 1Д), обнаруженный в *Streptomyces* sp., является единственным природным феназином, содержащим хинолиновую группу совместно с N-оксидом [Abdelfattah et al., 2011]. Недавно два новых феназина, содержащие N-оксидные группы, были искусственно биосинтезированы в *Pseudomonas chlororaphis*: 1-гидроксифеназина-N 10-оксид и 1-метоксифеназина-N

10-оксид [Guo et al., 2020; Wan et al., 2022; Huang et al., 2024].

Существует два N-метилированных природных феназина, в том числе исторически знаменитый пиоцианин (Рис. 1Е) и его биосинтетический предшественник 5-метилфеназин-1-карбоновая кислота, выделенные из *Pseudomonas aeruginosa* [Gonçalves, Vasconcelos, 2021].

Карбоксамидная группа также характерна для природных феназинов, в частности феназин-1-карбоксамид обнаруживается в *Pseudomonas* spp., *Streptomyces* spp., *Nigrospora oryzae* и *Pantoea agglomerans* [Gorantla et al., 2014, George et al., 2015; Zhou et al., 2016], 6-гидроксифеназин-1-карбоксамид, метил-6-карбамилфеназин-1-карбоксилат, хромофеназин С и хромофеназин F являются четырьмя новыми производными феназина с карбоксамидными группами, синтезируемыми *Streptomyces* spp. [Zendah et al., 2012; Hu et al., 2019].

Феназины, содержащие терпеноидные группы, представляют собой большой класс природных соединений, обнаруживаемых в *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptomyces* spp. и *Kitasatospora* sp., в том числе это такие вещества, как JBIR-46, JBIR-47, JBIR-48, эндофеназин А, эндофеназин В и эндофеназин Е

[Izumikawa et al., 2010; Khan et al., 2010; Saleh et al., 2012; Dutta et al., 2014; Wu et al., 2015; Huang et al., 2024].

Гликозилирование является распространенной модификацией природных феназинов, в том числе тех, которые были описаны выше [Jansen et al., 2014; Wu et al., 2015a; Wu et al., 2015b; Pratiwi et al., 2020]. Галогенированные феназины встречаются в природе достаточно редко. Ранее сообщалось о 2-бром-1-гидроксифеназине, обнаруженном в *Streptomyces* sp. [Conda-Sheridan et al., 2010]. Шесть бромированных феназинов, мариноцианов А-F, были получены из *Streptomyces* sp. [Asolkar et al., 2017]. До сих пор нет информации о природных феназинах, содержащих фтор или йод, однако встречаются содержащие серу, в том числе в виде N-ацетилцистеинового фрагмента [Wagner et al., 2014; Abdelfattah et al., 2011].

В последние годы в микроорганизмах все больше обнаруживаются соединения со сложной структурой, где феназиновое ядро является лишь малой частью молекулы, в том числе сафенамицины, эсмеральдины, изумифеназины, барафеназины, феназинолины, дермакозины и многие другие [Huang et al., 2024].

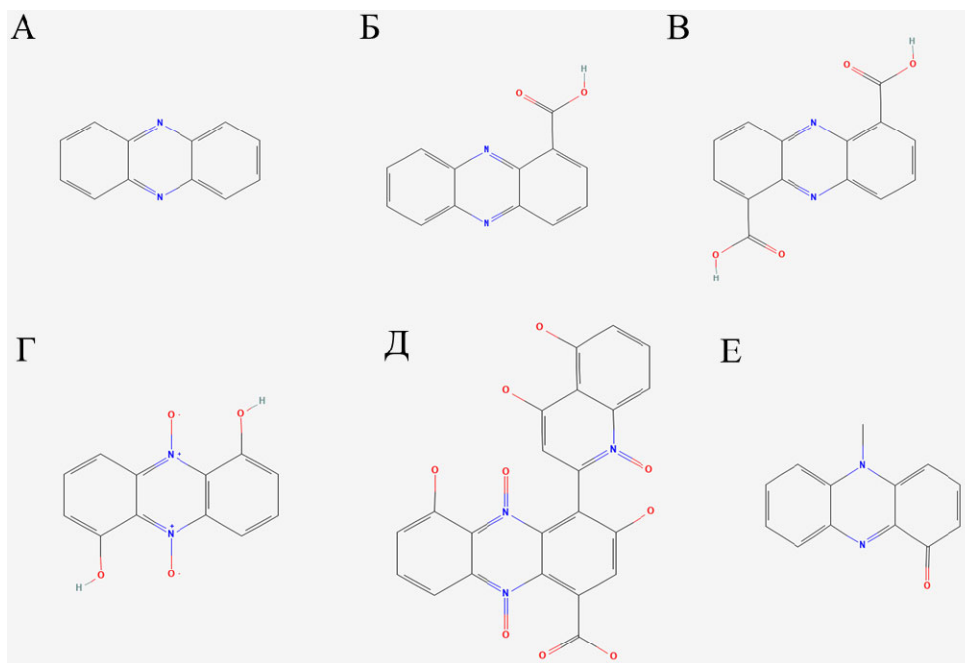


Рисунок 1. Химические формулы построены на основе платформы PubChem: А. Дибензопиразин, 9,10-диазаантрацен (ядро феназинов); Б. Феназин-1-карбоновая кислота (РСА); В. Феназин-1, 6-дикарбоновая кислота (PDC); Г. Иодинин, 1,6-дигидроксифеназин-5,10-диоксид; Д. Изумифеназин D; Е. Пиоцианин.

Figure 1. Chemical formulas are based on the PubChem platform: А. Dibenzo-pyrazine, 9,10-diazaanthracene (the core of phenazines); В. Phenazine-1-carboxylic acid (PCA); В. Phenazine-1,6-dicarboxylic acid (PDC); Г. Iodinine, 1,6-dihydroxyphenazine-5,10-dioxide; Д. Biphenazine D; Е. Pyocyanin.

Биосинтез феназинов и его генетическая основа

Детальная расшифровка биосинтетического пути производства феназинов стала возможна, когда были секвенированы гены, кодирующие белки, участвующие в этом процессе у бактерий штаммов *Pseudomonas aureofaciens* и *Pseudomonas fluorescens*. Это позволило обнаружить оперон с семью генами, *phzABCDEFG*, ответственный за образование основных феназиновых соединений в рамках функционирования шикиматного метаболического пути — феназин-1-карбоновой кислоты и феназин-1,6-дикарбоновой кислоты [McDonald et al., 2001; Culbertson, Toney, 2013; Huang et al., 2024]. Последующие модификации данных молекул дают все разнообразие известных на сегодняшний день феназиновых соединений [Serafim et al., 2023].

Обычно в микроорганизмах феназиновый оперон присутствует в двух копиях, каждая из которых активна. Функциональные исследования показали, что эта генетическая избыточность обеспечивает устойчивость микроорганизмов к стрессовым воздействиям, обеспечивая устойчивый выход метаболитов при изменениях условий окружающей среды. Важно отметить, опероны отличаются регулированием: один из них контролируется сигналами «чувства кворума», в то время как второй активируется в условиях стресса [Higgins et al., 2018; Wan et al., 2021; Huang et al., 2024a]. Более поздние эксперименты продемонстрировали присутствие феназиновых оперонов как у многих бактерий рода *Pseudomonas*, так и в штаммах *Brevibacterium* sp., *Erwinia* sp., *Burkholderia* sp., *Streptomyces* sp. и др. [Левданская и др., 2021]. Предполагается, что горизонтальный перенос генов сыграл ключевую роль в распространении генов биосинтеза феназинов среди разнообразных родов бактерий, благодаря двойственности свойств самих феназинов: как факторов вирулентности патогенных бактерий, так и метаболитов, обеспечивающих биоконтроль и конкурентное преимущество [Serafim et al., 2023].

Шесть основных генов (*phzA*, *phzB*, *phzD*, *phzE*, *phzF* и *phzG*) необходимы для синтеза общего ядра для всех феназинов — дибензопиразина. Гены, ответственные за модификацию основной структуры феназинов (например, *phzO* у *Pseudomonas chlororaphis*), обычно расположены вне оперона, но образуют с ним общий регулон [Mavrodi et al., 2006; Mavrodi et al., 2010; Pierson III et al., 2010; Mavrodi et al., 2013; Левданская и др., 2019; Liaudanskaya et al., 2025]. Феназиновый оперон также включает дополнительные гены, участвующие в регуляции на транскрипционном уровне — *phzI* и *phzR*.

Промежуточный продукт шикиматного метаболического пути - хоризмовая кислота - является предшественником природных феназинов [Huang et al., 2024b]. Хоризмовая кислота превращается в 2-амино-4-дезоксихоризмовую кислоту с помощью гена *phzE*. Он кодирует аналог антранилатсинтазы, который ингибирует лиазную активность белка TrpE, отщепляющую пируват от 2-амино-4-дезоксихоризмовой кислоты во время синтеза триптофана. 2-Амино-4-дезоксихоризмовая кислота далее превращается в 2,3-дигидро-3-гидроксиантралиловую кислоту ферментом, кодируемым геном *phzD*. Этот белок структурно похож на α/β -гидролазы. Данный фермент катализирует реакцию гидролиза 2-амино-2-дезоксиизохоризмовой кислоты, который в результате превращается в пируват и транс-2,3-дигидро-3-гидроксиантралиловую кислоту [Serafim et al., 2023]. Последующие этапы метаболического пути представляют собой окисление полученного соединения до кетона с помощью продукта гена *phzF* [Blankenfeldt et al., 2004; Wang et al., 2022]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что 2,3-дигидро-3-гидроксиантралиловая кислота подвергается ряду транс-превращений в енол, который затем таутомеризуется в кетон. Известно, что кетон превращается в феназин-1-карбоновую кислоту через промежуточные стадии. Димерная структура белка PhzF подразумевает возможность взаимодействия двух молекул кетона в активном центре фермента. Достаточно низкое количество феназин-1-карбоновой кислоты в клетках указывает на то, что промежуточные соединения (кетон и двойное основание Шиффа), ведущие к конечному продукту, нестабильны [Serafim et al., 2023]. Они могут подвергаться различным реакциям дегградации, включая неферментативное окисление или гидролиз. Вероятно, остальные гены *phz*-оперона (*phzA*, *phzB* и *phzG*) служат для предотвращения распада этих промежуточных соединений [Parsons et al., 2004; Ahuja et al., 2008; Guo et al., 2017]. Гены *phzA* и *phzB* образовались в результате дупликации (сходство последовательностей составляет около 80%) и появления мутаций в области, кодирующей активный сайт фермента. Была зарегистрирована обратная зависимость между уровнями экспрессии генов *phzA* и *phzB*: если экспрессия одного из этих генов увеличивается, то экспрессия второго уменьшается [Левданская и др. (Liaudanskaya et al.) 2021]. Ранее, было высказано предположение, что общее количество образующейся феназин-1-карбоновой кислоты зависит от гена *phzA*, продукт которого участвует в синтезе веществ с кислотно-основной каталитической активностью. Флаavin-моноклеотид-зависимая

оксидаза, кодируемая геном *phzG*, имеет достаточно большой субстратный сайт, позволяющий присоединяться к трициклическим феназиноподобным молекулам. Эта способность предполагает участие данного фермента в окислении после димеризации кетона с образованием 5,10-дигидрофеназин-1-карбоновой кислоты, которая спонтанно окисляется до феназин-1-карбоновой кислоты [McDonald et al., 2001; Parsons et al., 2004; Ahuja et al., 2008; Pierson III et al., 2010; Guo et al., 2017; Guo et al., 2020; Serafim et al., 2023]

Ферменты PhzA и PhzG, возможно, сыграли роль в расхождении синтетического пути феназин-1-карбоновой кислоты от феназин-1,6-дикарбоновой кислоты. Между тем, было обнаружено, что вторая молекула может образовываться спонтанно без участия PhzG, что повышает вероятность того, что феназин-1,6-дикарбоновой кислоте присущ неферментативный путь синтеза. Некоторые исследователи предполагают, что заключительными этапами биосинтеза феназин-1,6-дикарбоновой кислоты является последовательное окисление гексагидрофеназин-1,6-дикарбоновой кислоты с помощью PhzG, тогда как для феназин-1-карбоновой кислоты требуется также реакция декарбоксилирования [Xu et al., 2013]. Однако механизм превращения гексагидрофеназин-1,6-дикарбоновой кислоты в ключевые молекулы, от которых происходят все остальные феназины, до сих пор до конца не изучен. Тем не менее, показано, что высокая экспрессия *phzG* повышает уровень биосинтеза феназин-1-карбоновой кислоты [Guo et al., 2020; Huang et al., 2024b].

Ген *phzC* кодирует 3-дезоксид-арабиногептулозонат-7-фосфат синтазу II типа (ДАГФ-синтаза II типа), которая является ключевым ферментом шикиматного пути и обеспечивает взаимодействие фосфоенолпирувата и D-эритрозо-4-фосфата с образованием 3-дезоксид-арабино-гепт-2-улозонат-7-фосфата и неорганического фосфата [McDonald et al., 2001; Wang et al., 2022]. Известно, что в бактериях ДАГФ-синтазы II типа кодируются генами *aroF*, *aroG* и *aroH*. В *Pseudomonas chlororaphis* именно *phzC* играет критическую роль в производстве феназин-1-карбоксамидов [Pierson III et al., 2010; Mavrodi et al., 2013; Wang et al., 2022]. Инактивация *phzC* приводит к снижению производства феназин-1-карбоксамидов более чем на 90%, в то время как отсутствие активности генов *aroF*, *aroG* и *aroH* снижало выход данного продукта менее чем на 15%, при этом уровень синтеза был восстановлен после внесения дополнительной копии гена *phzC*. Стоит отметить, что уровень экспрессии гена *phzC* не ингибируется продуктом из-за отсутствия петлевой

области, необходимой для связывания, в отличие от генов *aroF*, *aroG* и *aroH* [Wang et al., 2022].

Производство специфичных для штамма феназинов осуществляется ферментами, кодируемыми такими генами, как *phzH*, *phzM*, *phzO* и *phzS* [Delaney et al., 2001; Mavrodi et al., 2001]. Считается, что модификации вносятся не в молекулу феназин-1-карбоновой кислоты, а в 5,10-дигидрофеназин-1-карбоновую кислоту из-за ее более высокой реакционной способности [Guo et al., 2020]. Фермент PhzM является феназин-специфичной метилтрансферазой и катализирует образование 5-метилфеназина-1-карбоновой кислоты, которая затем преобразуется в пиоцианин ферментом PhzS, флавиносодержащей монооксигеназой [Delaney et al., 2001; Jin et al., 2015]. Так как эти два фермента критичны для получения пиоцианина, гены, которые их кодируют, присутствуют в *Pseudomonas aeruginosa* [Jin et al., 2015]. PhzH, аспарагинсинтаза, представляет собой фермент, участвующий в преобразовании 5,10-дигидрофеназин-1-карбоновой кислоты в феназин-1-карбоксамид [Xu et al., 2013; Chen et al., 2015; Jin et al., 2015; Huang et al., 2020]. Этот фермент находится в штаммах *Pseudomonas chlororaphis* и *Pseudomonas aeruginosa* [Chin-A-Woeng et al., 2001; Peng et al., 2015]. Производство 2-гидроксифеназин-1-карбоновой кислоты опосредовано ферментом PhzO, феназин-гидроксилазой, продукт реакции впоследствии может подвергаться спонтанному декарбоксилированию с образованием 2-гидроксифеназина в штаммах *Pseudomonas chlororaphis* [Delaney et al., 2001; Huang et al., 2010; Xu et al., 2013; Chen et al., 2014].

Сообщается, что в *Pseudomonas* spp. встречаются в основном производные феназин-1-карбоновой кислоты, в то время как феназин-1,6-дикарбоновая кислота больше характерна для *Streptomyces* spp. [Patil et al., 2017; Dasgupta et al., 2015]. Исключением является ряд штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, которые могут производить феназин-1,6-дикарбоновую кислоту при выращивании на сырой нефти в качестве единственного источника углерода [Dasgupta et al., 2015; Serafim et al., 2023].

У бактерий рода *Pseudomonas* экспрессия генов синтеза феназинов контролируется двухкомпонентной системой, а именно механизмом «чувства кворума» и системой малых некодирующих РНК (sRNAs) [Pierson III, 1998; Naas, Défago et al., 2005; Bourret, Silversmith, 2010; De Maeyer et al., 2011].

Важнейшим из факторов, влияющих на продукцию феназинов, является плотность клеточной популяции, регулируемая сигналами «чувства кворума». Самыми известными такими молекулярными сигналами у бактерий являются ацилглюкозаминлактоны, которые также важны для экспрессии феназинов. Анализ количества

соединений, связанных с «чувством кворума», показал, что они появляются при достижении минимальной концентрации клеток. Таким образом, эти молекулы позволяют бактериям определять размер своей популяции и задерживать или стимулировать экспрессию определенных генов до достижения необходимой плотности клеток [Pierson III, 1998; De Maeyer et al., 2011; Bauer et al., 2016]. Было показано, что система «чувства кворума» PhzI/PhzR играет важную роль в производстве феназинов у большинства псевдомонад [Morohoshi et al., 2022].

Помимо сигналов «чувства кворума» сильное воздействие на синтез феназинов оказывают компоненты питательной среды, например, кислород, ионы железа и углеводы. Однако на данный момент неизвестно, обусловлено ли это влиянием функционированием системы «чувства кворума», либо является независимыми от нее. Вместе с тем, установлена ключевая роль двухкомпонентной GacA/GacS системы в регуляции синтеза феназинов. Белок GacS представляет собой киназу, расположенную в клеточной мембране, тогда как GacA является регулятором транскрипции. Под воздействием сигнальных молекул происходит фосфорилирование GacA, который в свою очередь регулирует синтез феназинов [Haas, Défago et al., 2005; Chen et al., 2007; Bourret, Silversmith, 2010]. GacA способствует экспрессии малых некодирующих РНК (например, RsmZ). Эти РНК связываются с трансляционными репрессорами, предотвращая снижение экспрессии основных биосинтетических генов *phz* у бактерий, например у *Pseudomonas chlororaphis* [Heeb, Haas, 2001; Wang et al., 2012]. RpeA/RpeB - еще одна двухкомпонентная регуляторная система, обнаруженная в *Pseudomonas chlororaphis*, в которой RpeA отрицательно регулирует экспрессию *phzR*, а RpeB - положительно [Wang et al., 2012].

Участие феназинов во внеклеточном переносе электронов и формировании биопленок

Известно, что феназины могут функционировать как молекулы, участвующие в переносе электронов, что может способствовать выживанию бактерий в сложных условиях, или, наоборот — приводить к нарушениям клеточных процессов.

С одной стороны, феназины облегчают перенос электронов от восстановителей, таких как НАД(Ф)Н, к окислителям, таким как трехвалентное железо и кислород [Wang, Newman, 2008; Glasser et al., 2014]. Этот процесс способствует выработке аденозинтрифосфата (АТФ) благодаря протон-движущей силе, позволяя клеткам выживать в условиях низких концентраций кислорода [Wang and

Newman, 2008; Dietrich et al., 2013; Ciemniecki, Newman, 2020]. Терминальные оксидазы CcoI и Cco2 у *Pseudomonas aeruginosa* — это ключевые компоненты дыхательной цепи, участвующие в восстановлении феназинов [Jo et al., 2017; Ren et al., 2025]

С другой стороны, феназины, благодаря окислительно-восстановительному потенциалу, могут способствовать лизису клеток [Kang et al. 2022]. Так, 1-гидроксифеназин многократно перемещает электроны между внутриклеточными донорами (например, НАДН-зависимыми дегидрогеназами, компонентами дыхательной цепи) и терминальными акцепторами (часто O₂), переключаясь между окисленными и восстановленными состояниями. Этот цикл непрерывно генерирует активные формы кислорода, в том числе супероксид-, гидроксид-радикалы и перекись водорода. Эти молекулы повреждают липидные бислои, ухудшают компоненты цепи переноса электронов, окисляют богатые цистеином и металлами белки и вносят изменения в ДНК. В биопленках активные формы кислорода ослабляют архитектуру экзополисахаридного матрикса и нарушают «чувство кворума». Экологически, 1-гидроксифеназин, например у *Pseudomonas chlororaphis*, действует «как оружие», подавляя конкурирующие микроорганизмы в ограниченных ресурсами средах, таких как почва, ризосфера и ткани растений [Wan et al. 2021; Camilios-Neto et al. 2024; Abuelhaded et al., 2025].

Недавние исследования показали, что феназины могут влиять на формирование биопленок несколькими способами. Например, пиоцианин, вырабатываемый *Pseudomonas aeruginosa*, способствует высвобождению внеклеточной ДНК путем увеличения генерации перекиси водорода в планктонных клетках [Allesen-Holm et al., 2006; Das, Manefield, 2012]. В дальнейшем феназин может связываться с данной ДНК, усиливая перенос электронов и увеличивая вязкость биопленки. Это взаимодействие имеет решающее значение для развития биопленки у *Pseudomonas aeruginosa* [Das et al., 2013; Das et al., 2015]. Показано, что феназины повышают устойчивость биопленок к антибиотикам, таким как ципрофлоксацин [Schiessl et al., 2019]. Ранее сообщалось, что 2-гидроксифеназин-1-карбоновая кислота также способствует высвобождению внеклеточной ДНК в штаммах *Pseudomonas chlororaphis*, участвуя в поддержании массы и структуры матрицы биопленки, в том числе на корнях растений, а усиление синтеза данного феназина способствует адгезии клеток и изменяет трехмерную структуру биопленок по сравнению с диким типом [Wang et al., 2016; Zboralski et al., 2022]. Феназины и активные формы кислорода напрямую влияют на

морфогенез биопленки через регуляторный белок RmcA, который модулирует компоненты матрикса, ответственные за образование складок [Dietrich et al., 2008; Okegbe et al., 2017]. Колонии, продуцирующие феназины, как правило, растут гладко, тогда как штаммы с дефицитом феназинов демонстрируют более шероховатые, сильно морщинистые биопленки, которые максимизируют контакт с кислородом [Kempes et al., 2014]. Образование складок служит адаптивным механизмом для оптимизации доступности кислорода и поддержания метаболического гомеостаза [Ren et al., 2025].

Биотехнология производства феназинов

С начала XX века проводились попытки химического синтеза феназинов. Так, феназин-1-карбоновая кислота может быть синтезирована с использованием 1-метил-2,3-циклогександиона и о-фенилендиамина в качестве субстратов путем циклизации и окисления. Однако необходимость дорогостоящих реагентов, низкая эффективность очистки, жесткие условия реакции и образование токсичных побочных продуктов, которые вредны для здоровья человека и окружающей среды, практически свели на нет попытки химического синтеза феназинов [Aktar et al., 2009; China Raju et al., 2014]. В качестве альтернативы был предложен биосинтез феназинов с помощью микробной ферментации, который легко масштабируется, отличается экологичностью, и, при необходимости, возможна дальнейшая химическая модификация полученных продуктов [Huang et al., 2024b].

Стоит отметить, что уровень продукции феназинов в диких штаммах бактерий является достаточно низким для применения в промышленном производстве. Традиционно для получения штаммов с повышенной продуктивностью использовали мутагенез, тем не менее, этот метод имел ряд недостатков, в том числе высокую трудоемкость и накопление нежелательных мутаций. В настоящее время для производства феназинов применяются эффективные методы биотехнологии и геной инженерии, в том числе оптимизация состава питательных сред, pH и температуры для усиления активности ферментов, удаление генов, отвечающих за конкурирующие метаболические пути, модификация регуляторных сетей, улучшение устойчивости продуцента к конечному продукту и перенос генных кластеров в эффективные производственные штаммы [Guttenberger et al., 2018].

Существует целый ряд работ по использованию периодического культивирования с контролем температуры и значения pH для производства феназин-1-карбоновой кислоты бактериями рода *Pseudomonas* spp. [Chen et al., 2014; Li et al., 2010].

Также, сообщалось, что производство пиоцианина является чувствительным к составу питательной среды, изменениям pH, температуры и аэрации. Так, в штамме *Pseudomonas aeruginosa* DN9 удалось значительно увеличить синтез данного феназина при использовании культуральной среды, содержащей маннитол, пептон, NaCl и FeSO₄ [Gahlout et al., 2021]. Аналогично, производство пиоцианина достигало высоких значений у *Pseudomonas aeruginosa* R1 и *Pseudomonas aeruginosa* U3 на питательной среде с добавлением глюкозы [El-Fouly et al., 2015]. В штамме *Pseudomonas aeruginosa* LV производство феназин-1-карбоновой кислоты увеличилось в 38 раз в результате оптимизации состава питательной среды, включающей глюкозу, соевый белок, KН₂PO₄, этанол и другие компоненты [Bedoya et al., 2019]. Была разработана экономически оптимальная минимальная среда для эффективного синтеза феназинов с использованием глицерина в качестве единственного источника углерода. Используя данную среду удалось достичь в 1,3 раза большего выхода феназинов в *Pseudomonas chlororaphis*, чем при использовании сложной среды [Li et al., 2023]. Кроме того, сообщалось об использовании дитиотреитола для стимулирования производства феназин-1-карбоновой кислоты в *Pseudomonas chlororaphis* GP72AN [Yue et al., 2020]. Сравнительный метаболомный и транскриптомный анализы показали, что дитиотреитол влиял на экспрессию генов, связанных с биосинтезом феназина, и приводил к изменению количества метаболитов, участвующих в обмене углерода, шикиматном пути и других [Li et al., 2022].

В качестве биотехнологической платформы для производства феназинов чаще всего используются штаммы *Pseudomonas chlororaphis*, так как эти бактерии не патогенны, в отличие от *Pseudomonas aeruginosa*, и могут производить феназин-1-карбоновую кислоту в достаточно высоких количествах [Dietrich et al. 2006]. Сообщается об отключении гена *phzO* и добавлении *phzS*, чтобы сместить синтез феназинов в *Pseudomonas chlororaphis* в сторону получения 1-гидроксифеназина. Увеличение числа копий гена *gacA* также позволило значительно повысить титры данного соединения [Wan et al. 2021; Abuelhaded et al., 2025]. Сверхэкспрессия генов *glpF* и *glpK* позволила эффективнее утилизировать глицерин, при этом производство феназин-1-карбоновой кислоты в *Pseudomonas chlororaphis* GP72 достигало 1493,3 мг/л [Song et al., 2020]. Было показано, что в рекомбинантных штаммах *Pseudomonas aurantiaca* с дополнительными копиями генов *phzI* и *phzR*, увеличивается уровень синтеза N-гексаноил-гомосерин лактона, что приводит к значительному увеличению производства феназинов. Дополнительное

повышение выхода феназинов было достигнуто путем добавления в питательную среду антиоксидантов, преимущественно растительного происхождения [Веремеенко, Максимова, 2010].

Для усиления синтеза феназинов также используется подход, в котором отключают гены, негативно регулирующие производство феназинов. Известно несколько таких негативных регуляторов, в том числе продукты генов *psrA* и *rpeA* у бактерий *Pseudomonas aureofaciens*, а также продукт гена *mvaT*, подавляющий синтез пиоцианина у *Pseudomonas aeruginosa* [Веремеенко и др., 2009]. Двойная инактивация генов-супрессоров биосинтеза феназин-1-карбоксиамида (*psrA/rpeA*) повысила производство этого соединения в 4,24 раза по сравнению с диким штаммом *Pseudomonas chlororaphis* [Peng et al., 2018]. Кроме того, нокаут регуляторных генов - *lon*, *parS* и *prxA* - в *Pseudomonas chlororaphis* HT66 позволил повысить производство феназин-1-карбоксиамида на глицерине [Yao et al., 2018]. В *Pseudomonas chlororaphis* GP72AN производство 2-гидроксифеназина было увеличено до 170 мг/л путем инактивации гена *rpeA* [Huang et al., 2011]. Недавно был создан новый изолированный штамм *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* LX24, способный производить 677,1 мг/л 2-гидроксифеназина путем выключения генов *rpeA* и *rsmE* и оптимизации условий ферментации, что является самым высоким показателем, зарегистрированным на сегодняшний день [Liu et al., 2021].

В последние годы активно начались исследования в области белковой инженерии для усиления активности ферментов, в том числе PhzS [Jablonska et al., 2023]. Так, сообщалось об изменении аминокислотной последовательности PhzS, которое улучшило эффективность гидроксилирования феназин-1-карбоновой кислоты на 70% по сравнению с ферментом дикого типа *in vivo* [Wan et al., 2021; Liu et al., 2023]. Использование сильных промоторов также является многообещающей стратегией для повышения производства феназинов. Например, в штамме *Pseudomonas* PA1201 был идентифицирован сильный промотор PrhII, регулируемый температурой и «чувством кворума», который в перспективе можно использовать для увеличения производства феназин-1-карбоксиамида [Jin et al., 2020].

Феназины как биопестициды

Феназины представляют собой ценную альтернативу традиционным пестицидам благодаря своему расширенному спектру действия. Они эффективны против фитопатогенных грибов и ряда фитопатогенных бактерий, включая *Acidovorax avenae*, *Erwinia carotovora*, *Pseudomonas syringae* и

Xanthomonas campestris [Turner, Messenger, 1986]. Наиболее перспективными в качестве биопестицидов феназинами являются феназин-1-карбоновая кислота, феназин-1-карбоксамид, 1-гидроксифеназин, 2-гидроксифеназин, 2-гидроксифеназин-1-карбоновая кислота, 1-метоксифеназин и 1-метоксифеназин-N 10-оксид [Park et al., 2012; Gorantla et al., 2014; Tupe et al., 2015; Wang et al., 2021].

Ранее сообщалось об активности псевдомонад, синтезирующих феназин-1-карбоновую кислоту, против различных фитопатогенных грибов, в том числе *Fusarium oxysporum*, *Penicillium expansum*, *Rhizoctonia solani* [Gorantla et al., 2014, Park, 2014; Harman, 2024]. *Pseudomonas piscium* и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующие феназин, обладали активностью против таких грибов, как *Fusarium graminearum*, *Colletotrichum gloeosporioides*, *Exserohilum turcicum* [George et al., 2015; Chen et al., 2018; Liu et al., 2020]. Было показано, что штаммы *Pseudomonas chlororaphis* и *Pseudomonas fluorescens*, производящие 1-гидроксифеназин и его производные, подавляют рост *Fusarium* spp. и *Rhizoctonia solani*, тем самым защищая такие культуры, как пшеница и ячмень, от фитопатогенов. Биосинтез феназина способствовал не только прямой фунгицидной и бактерицидной активности, но и устойчивости состава ризосферы, способствуя колонизации корней полезными псевдомонадами [Zboralski et al., 2022; Huang et al., 2024a]. Сообщалось об ингибирующем воздействии 2-гидроксифеназина, продуцируемого *Pseudomonas aurantiaca* IB5-10, на гриб *Rhizoctonia solani* [Park, 2014]. Была показана противогрибковая активность феназин-1-карбоксамид, выделенного из флуоресцентных штаммов псевдомонад [Karmegham et al., 2020]. Штамм *Pseudomonas chlororaphis* HT66 был трансформирован для повышенного производства феназина-1-карбоксамид, что привело к усилению его противогрибковой активности [Peng et al., 2018 год]. Предыдущие исследования показали, что бактерии *Pseudomonas aurantiaca* B-162 обладают способностью подавлять рост различных патогенных микроорганизмов, вызывающих заболевания растений. К ним относятся возбудители корневых и стеблевых гнилей злаковых культур, хлорозов, плодовой гнили, а также такие заболевания гороха, как бледный и темный аскохитоз. Среди поражаемых патогенов были идентифицированы представители родов *Fusarium*, *Alternaria*, *Ascochyta*, *Sclerotinia*, *Botrytis*, а также *Erwinia herbicola*, *Erwinia carotovora*, *Pseudomonas syringae* pv. *pisi*, *Pseudomonas syringae* pv. *glycinea* и *Pseudomonas syringae* [Феклистова, Максимова, 2005]. *Pseudomonas chlororaphis* (*aureofaciens*) 30–84 может применяться при

поражениях пшеницы, возбудителем *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici* [Wang et al., 2016].

Несмотря на широкий ряд феназинов с противогрибковой активностью, феназин-1-карбоновая кислота является единственным коммерциализированным фунгицидом с торговым названием Shenqinmucin, отмеченным за его высокую эффективность, низкую токсичность для людей и животных, а также повышение урожайности сельскохозяйственных культур [Kim, 2012; Martini et al., 2015; Xiong et al., 2017]. В настоящее время в Китае он широко используется в качестве ключевого фунгицида для профилактики фитофтороза риса, перца, ложной мучнистой росы, пятнистости листьев, фузариозного поражения колоса и других болезней растений [Guo et al., 2022]. Shenqinmucin показывает активность против широкого спектра фитопатогенов, таких как *Phytophthora capsica*, *Gibberella zeae*, *Verticillium dahlia*, *Phaeoacremonium minimum*, *Fomitiporia mediterranea*, *Neofusicoccum parvum*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Phyricularia grisea*, *Streptomyces scabies*, and *Rhizoctonia solani* [Liu et al., 2007; Shah et al., 2014; Pagmadulam et al., 2020; Padaria et al., 2016; Patel et al., 2020; Cimmino et al., 2021; Hane et al., 2021; Radhakrishnan et al., 2023; Huang et al., 2024a].

Несмотря на то, что феназины достаточно редко представлены на рынке в составе пестицидов, биопрепараты на основе псевдомонад, вырабатывающих феназины, встречаются часто [Huang et al., 2024b]. Так, *Pseudomonas chlororaphis* и *Pseudomonas fluorescens* были коммерциализированы компаниями из Европы (Cedomon BioAgri AB) и США (AtEze, Turf Science Laboratories) [Castaldi et al., 2021; Raio, Puorolo, 2021]. Эти биопрепараты были активны против таких грибов, как *F. oxysporum*, *Aspergillus niger* и *Botrytis cinerea* [Castaldi et al., 2021; Serafim et al., 2023].

В заключение необходимо подчеркнуть, что наиболее эффективным подходом к защите растений является комплексная система, объединяющая различные методы. Для обеспечения здоровья человека и охраны окружающей среды необходимо рациональное и обоснованное применение химических пестицидов, и дополнительное использование биопрепаратов на основе бактерий, вырабатывающих феназины, является перспективным направлением в современных агротехнологиях.

Фармакологические свойства феназинов

За последние годы проводились многочисленные исследования природных и синтетических феназинов, свидетельствующие об их значительном терапевтическом потенциале в контексте профилактики и лечения заболеваний

человека. Эти соединения характеризуются широким спектром биологической активности, включая антибактериальную, цитотоксическую, противогрибковую, противовирусную и противопаразитарную, опосредованную различными молекулярными механизмами, что делает феназины перспективными кандидатами для дальнейшей разработки лекарственных препаратов.

Эффективность феназинов против грибов чаще рассматривается, когда речь идет о защите растений. Однако, существуют исследования о потенциале применения феназинов против дерматофита *Trichophyton rubrum*, который вызывает микозы стоп и ногтей у человека [Gorantla et al., 2014; Yan et al., 2021]. Феназины также были протестированы против грибов из рода *Candida*, в частности, было показано, что 5-метилфеназин-1-карбоновая кислота (5МРСА), продуцируемая *Pseudomonas aeruginosa*, ингибирует рост *Candida albicans* [Morales et al., 2010]. Наблюдался синергетический эффект от совместного применения феназинов, выделенных из *Pseudomonas aeruginosa*, и азолов против нескольких видов *Candida* spp. [Gorantla et al., 2014; Serafim et al., 2023].

Феназины демонстрируют выраженную противобактериальную активность за счёт индуцирования окислительного стресса и разрушения биоплёнок, что делает их перспективными кандидатами для терапии бактериальных инфекций при условии минимизации токсичности, например, с помощью химической модификации [Saosoong et al., 2009; Huigens et al., 2019].

В частности, феназиномицин, выделенный из *Streptomyces* sp. WK-2057, проявлял антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus* [Huang et al., 2024a]. Д-аланилглизеололотеиновая кислота, продуцируемая *Pantoea agglomerans* (*Erwinia herbicola*) Eh1087, обладала широким спектром антимикробной активности, в том числе против клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* [Giddens, Bean, 2007]. Галогенированные феназины, например 2-бром-1-гидроксифеназин и другие, способны эффективно разрушать бактериальные биопленки [Yang et al., 2021]. Сложное производное феназина, полученное еще в середине XX века - клофазимин - используется для лечения проказы и туберкулеза. Это лекарство включено в список основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [Gopal et al., 2013; Serafini et al., 2020]. Экспериментально было подтверждено, что клофазимин подавляет репликацию коронавирусов, в том числе SARS-CoV-2 [Yuan et al., 2021].

Ряд феназинов помимо антимикробной активности проявляют выраженный цитостатический эффект против различных линий опухолевых клеток

[Huang et al., 2024a]. Так, производное арилфеназина NC-190 показало противоопухолевую эффективность против лейкемии человека, сравнимую с эпопозидом [Samata et al., 2002]. Феназиномицин и лавандоцианин, выделенные из *Streptomyces* sp., обладали сильной цитотоксичностью против устойчивых к андромидину лейкозных клеток и других опухолей грызунов [Zhyzneyskaya et al., 2023]. Феназиномицин проявлял также цитотоксическую активность против HeLa S3 [Omura et al., 1989]. Иодинин продемонстрировал потенциал для воздействия на злокачественные клетки в костном мозге пациентов [Viktorsson et al., 2017]. Феназин-1-карбоновая кислота и феназин-1,6-дикарбоновая кислота проявляли цитотоксичность в отношении различных клеточных линий рака, включая карциному шейки матки, молочной железы, простаты и толстого кишечника. Феназин-1-карбоновая кислота и другие феназины также ингибировали рост клеток меланомы. Пиоцианин показал значительную цитотоксичность в отношении клеток глиомы [Zhyzneyskaya et al., 2023].

Механизмы действия феназинов, проявляющих противоопухолевую активность, чаще всего обусловлены образованием активных форм кислорода. Данный эффект наиболее выражен в отношении метаболически активных и интенсивно пролиферирующих клеточных популяций, что является характерной чертой большинства опухолевых клеток. Кроме того, идентифицированы производные феназина, способные ингибировать активность топоизомераз I и II, которых достаточно много в активно пролиферирующих клетках [Serafim et al., 2023; Zhyzneyskaya et al., 2023]. Такое негативное воздействие на топоизомеразы не было описано ни для одного из встречающихся в природе феназинов, но интенсивно изучалось на синтетических аналогах, например, на производных арилфеназина XR11576, XR5944, NC-182 и NC-190 [Samata et al., 2002; Vicker et al., 2002; de Jonge et al., 2004; Verborg et al., 2007; Liu et al., 2020]. XR11576 является ингибитором топоизомеразы I и II, а XR5944 является новым цитотоксическим агентом, который интеркалирует в ДНК и ингибирует транскрипцию [de Jonge et al., 2004; Verborg et al., 2007]. Эти два соединения проходят I фазы клинических испытаний. NC-182 представляет собой новое противоопухолевое соединение, также интеркалирующее в ДНК и со сходной с даунорубицином способностью связывания, однако способ этого взаимодействия с ДНК зависит от концентрации препарата, где интеркалирующие и электростатические связи превалируют при низких и высоких концентрациях препарата, соответственно [Tarui et al., 1994]. Было показано, что NC-190 вызывает опосредованное топоизомеразой II

расщепление и дальнейшую фрагментацию ДНК [Samata et al., 2002; Huang et al., 2024a].

Совокупность представленных данных свидетельствует о высокой перспективности исследований феназиновых соединений бактериального происхождения в качестве потенциальных веществ для разработки инновационных противоопухолевых препаратов.

Методы экстракции и анализа феназинов

Открытие новых производных феназина осложняется отсутствием универсальных методов экстракции и очистки. Разнообразные функциональные группы, которые связаны с дибензопиразиновым ядром, вызывают различия в химико-физических свойствах феназинов. Все это делает процедуру очистки сложной и дорогой.

Стандартным методом выделения феназинов является экстракция с помощью органических растворителей, таких как этилацетат, хлороформ, дихлорметан, толуол, диэтиловый эфир и других при предварительном подкислении культуральной жидкости [Serafim et al., 2023]. Однако этот метод имеет ряд существенных ограничений. Одним из них является необходимость оптимизации протокола для каждого феназина. Зачастую требуется целая комбинация органических и неорганических растворителей, которые все равно не гарантируют полную экстракцию всех феназинов из-за различий в их химических структурах и физических свойствах. Использование органических растворителей также приводит к извлечению феназиновых антибиотиков вместе с липидами и другими липофильными агентами, что еще больше осложняет последующую очистку [Shapira et al., 2021]. После этапа экстракции некоторые исследователи включают предварительный этап колоночной хроматографии на силикагеле для дополнительной очистки. Затем органическую фазу, в которой растворены феназины, выпаривают, а остаток растворяют в ацетонитриле или метаноле [Rane et al., 2007].

Дальнейшее разделение феназиновых соединений осуществляется в основном методами тонкослойной хроматографии и препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии [Chen et al., 2007; Bilal, et al., 2018; Meel, Saharan, 2026]. Однако сообщается и о других методах, таких как капиллярный электрофорез, электрофорез в свободном потоке и использование микропористых адсорбционных смол [Thacharodi et al., 2021]. В последние годы большое внимание уделяется разработке экспресс-методов идентификации феназинов с учетом их свойств, а именно флуоресценции, окислительно-восстановительных свойств и коэффициента молярной экстинкции

[Serafim et al., 2023]. После экстракции, разделения и очистки структурная характеристика и идентификация феназинов проводятся обычно с использованием масс-спектрологии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса и ИК-Фурье спектроскопии [Rane et al., 2007; Jasim et al., 2013; Gorantla et al., 2014; Patil et al., 2026].

Заключение

Феназины составляют большую группу азотсодержащих гетероциклических соединений, которые синтезируются только бактериями, в первую очередь представителями родов *Pseudomonas* и *Streptomyces*. Эти метаболиты отличаются своими химическими и физическими свойствами в зависимости от типа и положения функциональных групп, присутствующих на трехкольцевой структуре. Природные феназины проявляют широкий спектр биоактивностей том числе противогрибковые и противоопухолевые свойства. Однако, несмотря на это, существует только один коммерциализированный препарат феназина, который используется в качестве биофунгицида. Такое ограничение связано с низкими концентрациями феназинов, синтезируемых большинством бактериальных штаммов. Следовательно, необходимы дополнительные исследования для увеличения производства феназинов, в том числе создание высокоэффективных штаммов-продуцентов. Биосинтез природных феназинов изучается достаточно давно, и расшифровка биосинтетических путей открыла путь для биоинженерии производных феназинов, в том числе интегрировав генную, метаболическую инженерию и омиксные технологии. Помимо природных феназинов активно разрабатывается синтез новых производных молекул с уникальными свойствами, тем самым расширяя терапевтический диапазон этих соединений. Несомненно, будущие исследования должны быть сосредоточены на расширении процесса производства феназинов с учетом всех проблем, с которыми может столкнуться масштабирование процесса, в том числе необходима оптимизация методов экстракции и очистки без ущерба для окружающей среды.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.03.2026 г.

Доработана после рецензирования: 22.05.2026 г.

Принята к публикации: 25.05.2026 г.

Литература

1. Веремеенко Е.Г., Максимова Н.П. Повышение продукции феназиновых антибиотиков у бактерий

Pseudomonas aurantiaca путем клонирования *phzIR* генов и внесения в ростовую среду антиоксидантных добавок. Published online 2010. Accessed March 5, 2026. <https://elib.bsu.by/handle/123456789/16291>

2. Веремеенко Е.Г., Федорович М.Н., Феклистова И.Н. и др. Получение и характеристика мутантов *Pseudomonas aurantiaca* - продуцентов антибиотиков феназинового ряда. Published online 2009. Accessed March 5, 2026. <https://elib.bsu.by/handle/123456789/5491>

3. Левданская А.И., Веремеенко Е.Г., Максимова Н.П. Анализ генома бактерии *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* В-162. Сборник научных трудов «Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты»/ Белорусская наука-Минск. 2019. 11. 102. https://elibrary.ru/download/elibrary_41498933_41763894.pdf

4. Левданская А.И., Светлова А.С., Максимова Н.П. и др. Экспрессия феназинового оперона у штаммов *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* В-162, способных к сверхсинтезу феназиновых соединений. Молекулярная и прикладная генетика. 2021. 31. 93-101. doi: 10.47612/1999-9127-2021-31-93-101

5. Феклистова И.Н., Максимова Н.П. Синтез феназиновых соединений бактериями *Pseudomonas aurantiaca* В-162. Published online 2005. Accessed March 5, 2026. <https://elib.bsu.by/handle/123456789/109812>

6. Abdelfattah MS, Toume K, Ishibashi M. Isolation and structure elucidation of izuminosides A-C: A rare phenazine glycosides from *Streptomyces* sp. IFM 11260. *J Antibiot.* 2011. 64. 271-275. doi: 10.1038/ja.2010.172

7. Abdelfattah MS, Toume K, Ishibashi M. Izumiphenazine D, a new phenazoquinoline N-oxide from *Streptomyces* sp. IFM 11204. *Chem Pharm Bull.* 2011. 59. 508-510. doi: 10.1248/cpb.59.508

8. Abuelhaded K, Mohamed HH, Faraag AH. *Pseudomonas* spp. and antimicrobial resistance: unlocking new horizons with 1-hydroxyphenazine. *Folia Microbiol.* 2025. 70. 1173-1199. doi:10.1007/s12223-025-01355-4

9. Ahuja EG, Janning P, Mentel M et al. PhzA/B catalyzes the formation of the tricycle in phenazine biosynthesis. *J Am Chem Soc.* 2008. 130. 17053-17061. doi: 10.1021/ja806325k

10. Aktar W, Sengupta D, Chowdhury A. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdiscip Toxicol.* 2009. 2. 1-12. doi: 10.2478/v10102-009-0001-7

11. Allesen-Holm M, Barken KB, Yang L et al. A characterization of DNA release in *Pseudomonas aeruginosa* cultures and biofilms. *Mol Microbiol.* 2006. 59. 1114-1128. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.05008.x

12. Arseneault T, Goyer C, Filion M. Phenazine production by *Pseudomonas* sp. LBUM223 contributes to the biocontrol of potato common scab. *Phytopathology*. 2013. 1. 1-24.
13. Asolkar RN, Singh A, Jensen PR et al. Marinocyanins, cytotoxic bromo-phenazinone meroterpenoids from a marine bacterium from the Streptomycete clade MAR4. *Tetrahedron*. 2017. 73. 2234-2241. doi: 10.1016/j.tet.2017.03.003
14. Aversch NJH., Krömer JO. Metabolic Engineering of the Shikimate Pathway for Production of Aromatics and Derived Compounds-Present and Future Strain Construction Strategies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018. 6(32). doi: 10.3389/fbioe.2018.00032
15. Bauer JS, Hauck N, Christof L et al. The systematic investigation of the Quorum Sensing system of the biocontrol strain *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* PB-ST2 unveils ari to be a biosynthetic origin for 3-oxo-homoserine lactones. *PLoS ONE*. 2016. 11:e0167002. doi: 10.1371/journal.pone.0167002
16. Bedoya JC, Dealis ML, Silva CS et al. Enhanced production of target bioactive metabolites produced by *Pseudomonas aeruginosa* LV strain. *Biocatal Agr Biotechnol*. 2019. 17. 545-556. doi: 10.1016/j.bcab.2018.12.024
17. Bilal M, Yue SJ, Hu HB et al. Adsorption/desorption characteristics, separation and purification of phenazine-1-carboxylic acid from fermentation extract by macroporous adsorbing resins. *J Cheml Technol Biotechnol*. 2018. 93. 3176-3184.
18. Blankenfeldt W, Kuzin AP, Skarina T. et al. Structure and function of the phenazine biosynthetic protein PhzF from *Pseudomonas fluorescens*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. 101. 16431-16436. doi: 10.1073/pnas.0407371101
19. Blankenfeldt W, Parsons JF. The structural biology of phenazine biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol*. 2014. 29. 26-33. doi: 10.1016/j.sbi.2014.08.013
20. Bourret RB, Silversmith RE. Two-component signal transduction. *Curr Opin Microbiol*. 2010. 13. 113-115. doi: 10.1016/j.mib.2010.02.003
21. Camilios-Neto D, RRd N, Ratko J et al. *Pseudomonas aeruginosa*: a bacterial platform for biopharmaceutical production. *Future Pharmacol*. 2024. 4. 892-918. doi: 10.3390/futurepharmacol4040047
22. Castaldi S, Masi M, Sautua F. et al. *Pseudomonas fluorescens* showing antifungal activity against *Macrophomina phaseolina*, a severe pathogenic fungus of soybean, produces phenazine as the main active metabolite. *Biomolecules*. 2021. 11. 1728. doi: 10.3390/biom11111728
23. Chen K, Hu H, Wang W et al. Metabolic degradation of phenazine-1-carboxylic acid by the strain *Sphingomonas* sp. DP58: The identification of two metabolites. *Biodegradation*. 2007. 19. 659-667. doi: 10.1007/s10532-007-9171-1
24. Chen M, Cao H, Peng H et al. Reaction kinetics for the biocatalytic conversion of phenazine-1-carboxylic acid to 2-hydroxyphenazine. *PLoS ONE*. 2014. 9. e98537. doi: 10.1371/journal.pone.0098537
25. Chen X, Hu LF, Huang XS et al. Isolation and characterization of new phenazine metabolites with antifungal activity against root-rot pathogens of panax notoginseng from *Streptomyces*. *J Agric Food Chem*. 2019. 67. 11403-11407. doi: 10.1021/acs.jafc.9b04191
26. Chen Y, Norrman A, Ponomarenko SA et al. Coherence lattices in surface plasmon Polariton Fields. *Opt Lett*. 2018. 43(3429). doi: [10.1364/OL.43.003429](https://doi.org/10.1364/OL.43.003429)
27. Chen Y., Shen X., Peng H. et al. Comparative genomic analysis and phenazine production of *Pseudomonas chlororaphis*, a plant growth-promoting Rhizobacterium. *Genom Data*. 2015. 4. 33-42. doi: 10.1016/j.gdata.2015.01.006
28. Chin A, Woeng TF, Thomas-Oates JE et al. Introduction of the phzH gene of *Pseudomonas chlororaphis* PCL1391 extends the range of biocontrol ability of phenazine-1-carboxylic acid-producing *Pseudomonas* spp. strains. *Mol Plant Microbe Interact*. 2001. 14. 1006-1015. doi: 10.1094/MPMI.2001.14.8.1006
29. China Raju B, Veera Prasad K, Saidachary G et al. A novel approach for C-C, C-N, and C-O bond formation reactions: a facile synthesis of benzophenazine, quinoxaline, and phenoxazine derivatives via ring opening of benzoxepines. *Org Lett*. 2014. 16. 420-423. doi: 10.1021/ol4033122
30. Chincholkar S, Patil S, Sarode P et al. Fermentative Production of Bacterial Phenazines. In: Chincholkar S, Thomashow L, eds. *Microbial Phenazines*. Springer Berlin Heidelberg; 2013. 89-100. doi: 10.1007/978-3-642-40573-0_5
31. Ciemniecki JA, Newman DK. The Potential for Redox-Active Metabolites To Enhance or Unlock Anaerobic Survival Metabolisms in Aerobes. *J Bacteriol*. 2020. 202(11). e00797-19. doi: 10.1128/JB.00797-19
32. Cimmino A, Bahmani Z, Castaldi S et al. Phenazine-1-carboxylic Acid (PCA), produced for the first time as an antifungal metabolite by *Truncatella angustata*, a causal agent of grapevine trunk diseases (GTDs) in Iran. *J Agric Food Chem*. 2021. 69. 12143-12147. doi: 10.1021/acs.jafc.1c03877
33. Cimmino A, Evidente A, Mathieu V et al. Phenazines and cancer. *Natural product reports*. 2012. 29(4). 487-501.
34. Conda-Sheridan M., Marler L., Park E-J et al. Potential chemopreventive agents based on the structure of the lead compound 2-bromo-1-hydroxyphenazine, isolated from *Streptomyces* species, strain CNS284. *J Med Chem*. 2010. 53. 8688-8699. doi: 10.1021/jm1011066

35. Culbertson JE, Toney MD. Expression and characterization of PhzE from *P. aeruginosa* PAO1: aminodeoxyisochorismate synthase involved in pyocyanin and phenazine-1-carboxylate production. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2013. 1834(1). 240-246. doi: 10.1016/j.bbapap.2012.10.010
36. Das T, Kutty SK, Kumar N et al. Pyocyanin facilitates extracellular DNA binding to *Pseudomonas aeruginosa* influencing cell surface properties and aggregation. *PLoS One*. 2013. 8. 58299. doi: 10.1371/journal.pone.0058299
37. Das T, Kutty SK, Tavalalaie R et al. Phenazine virulence factor binding to extracellular DNA is important for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Scientific Reports*. 2015. 5. 8398. doi: 10.1038/srep08398
38. Das T, Manefield M. Pyocyanin promotes extracellular DNA release in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One*. 2012. 7. 46718. doi: 10.1371/journal.pone.0046718
39. Dasgupta D, Kumar A, Mukhopadhyay B et al. Isolation of phenazine 1,6-di-carboxylic acid from *Pseudomonas aeruginosa* strain HRW.1-S3 and its role in biofilm-mediated crude oil degradation and cytotoxicity against bacterial and cancer cells. *App Microbiol Biotechnol*. 2015. 99. 8653-8665. doi: 10.1007/s00253-015-6707-x
40. Delaney SM, Mavrodi DV, Bonsall RF, et al. PhzO, a gene for biosynthesis of 2-hydroxylated phenazine compounds in *Pseudomonas aureofaciens* 30-84. *J Bacteriol*. 2001. 183. 318-327. doi: 10.1128/JB.183.1.318-327.2001
41. Deng RX, Zhang Z, Li HL et al. Identification of a novel bioactive phenazine derivative and regulation of phoP on its production in *Streptomyces lomondensis* S015. *J Agric Food Chem*. 2021. 69. 974-981. doi: 10.1021/acs.jafc.0c06498
42. Dietrich LEP, Okegbe C, Price-Whelan A et al. Bacterial community morphogenesis is intimately linked to the intracellular redox state. *J. Bacteriol*. 2013. 195. 1371-1380. doi:10.1128/JB.02273-12.
43. Dietrich LEP, Price-Whelan A, Petersen A et al. The phenazine pyocyanin is a terminal signalling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol*. 2006. 61. 1308-1321. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05306.x
44. Dietrich LEP, Teal TK, Price-Whelan A et al. Redox-active antibiotics control gene expression and community behavior in divergent bacteria. *Science*. 2008. 321(5893). 1203-1206. doi: 10.1126/science.1160619
45. Diggle SP, Whiteley M. Microbe profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiol*. 2020. 166. 30-33. doi: 10.1099/mic.0.000860
46. Dutta S, Morang P, Nishanth Kumar S et al. Fusarial wilt control and growth promotion of pigeon pea through bioactive metabolites produced by two plant growth promoting rhizobacteria. *World J Microb Biotechnol*. 2014. 30. 1111-1121. doi: 10.1007/s11274-013-1532-9
47. El-Fouly MZ, Sharaf AM, Shahin AAM et al. Biosynthesis of pyocyanin pigment by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Radiat Res Appl Sc*. 2015. 8. 36-48. doi: 10.1016/j.jrras.2014.10.007
48. Gahlout M, Chauhan PB, Prajapati H et al. Characterization, application and statistical optimization approach for enhanced production of pyocyanin pigment by *Pseudomonas aeruginosa* DN9. *Systems Microbiology and Biomanufacturing*. 2021. 1. 459-470.
49. George E, Kumar SN, Jacob J. et al. Characterization of the bioactive metabolites from a plant growth-promoting rhizobacteria and their exploitation as antimicrobial and plant growth-promoting agents. *App Biochem Biotechnol*. 2015. 176. 529-546. doi: 10.1007/s12010-015-1593-3
50. Giddens SR, Bean DC. Investigations into the in vitro antimicrobial activity and mode of action of the phenazine antibiotic D-alanylgriseoluteic acid. *Int J Antimicrob Agents*. 2007. 29. 93-97. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.028
51. Glasser NR, Kern SE, Newman DK. Phenazine redox cycling enhances anaerobic survival in *Pseudomonas aeruginosa* by facilitating generation of ATP and a proton-motive force. *Mol. Microbiol*. 2014. 92. 399-412. doi: 10.1111/mmi.12566
52. Gonçalves T, Vasconcelos U. Colour me blue: The history and the biotechnological potential of pyocyanin. *Molecules*. 2021. 26(927). doi: 10.3390/molecules26040927
53. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ et al. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis [Review article]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013. 17. 1001-1007. doi: 10.5588/ijtld.12.0144
54. Gorantla JN, Nishanth Kumar S, Nisha GV et al. Purification and characterization of antifungal phenazines from a fluorescent *Pseudomonas* strain FPO4 against medically important fungi. *J Mycol Med*. 2014. 24. 185-192. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.02.003
55. Guo S, Hu H, Wang W et al. Production of antibacterial questiomycin A in metabolically engineered *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *J Agric Food Chem*. 2022. 70. 7742-7750. doi: 10.1021/acs.jafc.2c03216
56. Guo S, Liu R, Wang W et al. Designing an artificial pathway for the biosynthesis of a novel phenazine N-oxide in *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *ACS Synth Biol*. 2020. 9. 883-892. doi: 10.1021/acssynbio.9b00515
57. Guo S, Wang Y, Bilal M et al. Microbial synthesis of antibacterial phenazine-1,6-dicarboxylic acid and the role of PhzG in *Pseudomonas chlororaphis*

- GP72AN. *J Agric Food Chem*. 2020. 68. 2373-2380. doi: 10.1021/acs.jafc.9b07657
58. Guo S, Wang Y, Dai B. et al. PhzA, the shunt switch of phenazine-1,6-dicarboxylic acid biosynthesis in *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *App Microb Biotechnol*. 2017. 101. 7165-7175. doi: 10.1007/s00253-017-8474-3
59. Guttenberger N, Blankenfeldt W, Breinbauer R. Recent developments in the isolation, biological function, biosynthesis, and synthesis of phenazine natural products. *Bioorg Med Chem*. 2017. 25. 6149-6166. doi: 10.1016/j.bmc.2017.01.002
60. Guttenberger N, Schlatter T, Leypold M, Tassoti S, Breinbauer R. Synthesis of novel ligands targeting phenazine biosynthesis proteins as a strategy for antibiotic intervention. *Monatsh Chem*. 2018. 149. 847-856. doi: 10.1007/s00706-017-2100-z
61. Haas D, Défago G. Biological control of soil-borne pathogens by fluorescent pseudomonads. *Nat Rev Microbiol*. 2005. 3. 307-319. doi: 10.1038/nrmicro1129
62. Hane M, Wijaya HC, Nyon YA et al. Phenazine-1-carboxylic acid (PCA) produced by *Paraburkholderia phenazinium* CK-PC1 aids postgermination growth of *Xyris complanata* seedlings with germination induced by *Penicillium rolsfii* Y-1. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021. 85. 77-84. doi: [10.1093/bbb/zbaa060](https://doi.org/10.1093/bbb/zbaa060)
63. Harman GE. Integrated benefits to agriculture with trichoderma and other endophytic or root-associated microbes. *Microorganisms*. 2024. 12(1409). doi: 10.3390/microorganisms12071409
64. Heeb S, Haas D. Regulatory roles of the GacS/GacA two-component system in plant-associated and other gram-negative bacteria. *Mol Plant Microbe Interact*. 2001. 14. 1351-1363. doi: 10.1094/MPMI.2001.14.12.1351
65. Hernandez ME, Kappler A, Newman DK. Phenazines and Other Redox-Active Antibiotics Promote Microbial Mineral Reduction. *Appl Environ Microbiol*. 2004. 70(2). 921-928. doi: 10.1128/AEM.70.2.921-928.2004
66. Higgins S, Heeb S, Rampioni G et al. Differential regulation of the phenazine biosynthetic operons by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1-N. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018. 8. 252. doi: 10.3389/fcimb.2018.00252
67. Hu L, Chen X, Han L et al. Two new phenazine metabolites with antimicrobial activities from soil-derived *Streptomyces* species. *J Antibiot*. 2019. 72. 574-577. doi: 10.1038/s41429-019-0163-2
68. Huang L, Chen MM, Wang W. et al. Enhanced production of 2-hydroxyphenazine in *Pseudomonas chlororaphis* GP72. *App Microbiol Biotechnol*. 2010. 89. 169-177. doi: 10.1007/s00253-010-2863-1
69. Huang L, Huang Y, Lou Y. et al. Pyocyanin-modifying genes *phzM* and *phzS* regulated the extracellular electron transfer in microbiologically-influenced corrosion of X80 carbon steel by *Pseudomonas aeruginosa*. *Corros Sci*. 2020. 164. 108355. doi: 10.1016/j.corsci.2019.108355
70. Huang W, Wan Y, Su H et al. Recent advances in phenazine natural products: biosynthesis and metabolic engineering. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2024. 72(39). 21364-21379. doi: 10.1021/acs.jafc.4c05294
71. Huang W, Wan Y, Zhang S et al. Recent Advances in Phenazine Natural Products: Chemical Structures and Biological Activities. *Molecules*. 2024. 29(19). 4771. doi: 10.3390/molecules29194771
72. Huigens RW, Abouelhassan Y, Yang H. Phenazine antibiotic-inspired discovery of bacterial biofilm-eradicating agents. *Chem Bio Chem*. 2019. 20. 2885-2902. doi: 10.1002/cbic.201900116
73. Huigens RW, Brummel BR, Tenneti S et al. Pyrazine and Phenazine Heterocycles: Platforms for Total Synthesis and Drug Discovery. *Molecules*. 2022. 27. 1112. doi: 10.3390/molecules27031112
74. Izumikawa M, Khan ST, Takagi M et al. Sponge-derived *Streptomyces* producing isoprenoids via the mevalonate pathway. *J Nat Prod*. 2010. 73. 208-212. doi: 10.1021/np900747t
75. Jabłońska J, Augustyniak A, Dubrowska K et al. The two faces of pyocyanin-why and how to steer its production? *World J Microbiol Biotechnol*. 2023. 39(103). doi: 10.1007/s11274-023-03548-w
76. Jansen R, Sood S, Huch V et al. Pyrronazols, metabolites from the Myxobacteria *Nannocystis pusilla* and *N. exedens*, are unusual chlorinated pyrone-oxazole-pyrroles. *J Nat Prod*. 2014. 77. 320-326. doi: 10.1021/np400877r
77. Jasim B, Anisha C, Rohini S et al. Phenazine carboxylic acid production and rhizome protective effect of endophytic *Pseudomonas aeruginosa* isolated from *Zingiber officinale*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2013. 30. 1649-1654.
78. Jesmina ARS., Induja DK., Drissya T. et al. In vitro antibacterial effects of combination of ciprofloxacin with compounds isolated from *Streptomyces luteireticuli* NIIST-D75. *J Antibiot*. 2023. 76. 198-210. doi: 10.1038/s41429-023-00600-7
79. Jin K, Zhou L, Jiang H et al. Engineering the central biosynthetic and secondary metabolic pathways of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA1201 to improve phenazine-1-carboxylic acid production. *Metab Eng*. 2015. 32. 30-38. doi: 10.1016/j.ymben.2015.09.003
80. Jin ZJ, Zhou L, Sun S et al. Identification of a strong quorum sensing- and thermo-regulated promoter for the biosynthesis of a new metabolite pesticide phenazine-1-carboxamide in *Pseudomonas* strain PA1201. *ACS Synth Biol*. 2020. 9. 1802-. doi: 10.1021/acssynbio.0c00161

81. Jo J, Cortez KL, Cornell WC et al. An orphan cbb3-type cytochrome oxidase subunit supports *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth and virulence. *Elife*. 2017. 6. e30205. doi: 10.7554/eLife.30205
82. Jonge MJA., Kaye S, Verweij J et al. Phase I and pharmacokinetic study of XR11576, an oral topoisomerase I and II inhibitor, administered on days 1–5 of a 3-weekly cycle in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2004. 91. 1459-1465. doi: 10.1038/sj.bjc.6602178
83. Kang J, Cho YH, Lee Y. Pyocyanin and 1-hydroxyphenazine promote anaerobic killing of *Pseudomonas aeruginosa* via single-electron transfer with ferrous iron. *Microbiol Spectr*. 2022. 10. e02312-02322. doi: 10.1128/spectrum.02312-22
84. Karmegham N, Vellasamy S, Natesan B et al. Characterization of antifungal metabolite phenazine from rice rhizosphere fluorescent pseudomonads (FPS) and their effect on sheath blight of rice. *Saudi J Biol Sci*. 2020. 27. 3313-3326. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.007
85. Kempes CP, Okegbe C, Mears-Clarke Z et al. Morphological optimization for access to dual oxidants in biofilms. *Proc Natl Acad Sci*. 2014. U.S.A. 111(1). 208-213. doi: 10.1073/pnas.1315521110
86. Khan ST, Izumikawa M, Motohashi K et al. Distribution of the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene and isoprenoid production in marine-derived Actinobacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2010. 304. 89-96. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01886.x
87. Kim SD, Weller DM, Thomashow LS. Colonizing ability of *Pseudomonas fluorescens* 2112, among collections of 2, 4-diacetylphloroglucinol-producing *Pseudomonas fluorescens* spp. in pea rhizosphere. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2012. 22(6). 763-770.
88. Li S, Yue SJ, Huang P et al. Comparative metabolomics and transcriptomics analyses provide insights into the high-yield mechanism of phenazines biosynthesis in *Pseudomonas chlororaphis* GP72. *J Appl Microbiol*. 2022. 133. 2790-2801. doi: 10.1111/jam.15727
89. Li Y, Jiang H, Du X et al. Enhancement of phenazine-1-carboxylic acid production using batch and fed-batch culture of *gacA* inactivated *Pseudomonas* sp. *M18G Biosour Technol*. 2010. 101. 3649-3656. doi: 10.1016/j.biortech.2009.12.120
90. Li YX, Yue SJ, Zheng YF et al. Economical production of phenazine-1-carboxylic acid from glycerol by *Pseudomonas chlororaphis* using cost-effective minimal medium. *Biology*. 2023. 12. doi: 10.3390/biology12101292
91. Liaudanskaya AI, Shapira MA, Verameyenka KG et al. Comparative Phz proteins analysis of the mutant strains *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* with enhanced phenazine synthesis. *Molecular & Applied Genetics: Proceedings. Institute of Genetics and Cytology, NAS of Belarus*; ed: A. V. Kilchevsky (editor-in-chief) [et al.]. Minsk, 2025. 38. 99–110.
92. Liu H, He Y, Jiang H et al. Characterization of a phenazine-producing strain *Pseudomonas chlororaphis* GP72 with broad-spectrum antifungal activity from green pepper rhizosphere. *Curr Microbiol*. 2007. 54. 302-306. doi: 10.1007/s00284-006-0444-4
93. Liu K, Li Z, Liang X et al. Biosynthesis and genetic engineering of phenazine-1-carboxylic acid in *Pseudomonas chlororaphis* Lzh-T5. *Front Microbiol*. 2023. 14. 1186052. doi: 10.3389/fmicb.2023.1186052
94. Liu TT, Ye FC., Pang CP. et al. Isolation and identification of bioactive substance 1-hydroxyphenazine from *Pseudomonas aeruginosa* and its antimicrobial activity. *Lett App Microbiol*. 2020. 71. 303-310. doi: 10.1111/lam.13332
95. Liu WH, Yue SJ, Feng TT et al. Characterization and engineering of *Pseudomonas chlororaphis* LX24 with high production of 2-hydroxyphenazine. *J Agric Food Chem*. 2021. 69. 4778-4784. doi: 10.1021/acs.jafc.1c00434
96. Liu XW, Liu NY, Deng YQ et al. Anticancer activity, topoisomerase I inhibition, DNA ‘light switch’ behavior and molecular docking of two ruthenium complexes containing phenazine ring. *J Biomol Struct Dyn*. 2020. 39. 5953-5962. doi: 10.1080/07391102.2020.1796806
97. Maeyer K, Daes J, Hua GK et al. N-acylhomoserine lactone quorum-sensing signalling in antagonistic phenazine-producing *Pseudomonas* isolates from the red cocoyam rhizosphere. *Microbiology*. 2011. 157. 459-472. doi: 10.1099/mic.0.043125-0
98. Martini M, Moruzzi S, Ermacora P et al. Quantitative real-time PCR and high-resolution melting (HRM) analysis for strain-specific monitoring of Fluorescent *Pseudomonads* used as biocontrol agents against soil-borne pathogens of food crops. *Trends Food Sci Technol*. 2015. 46. 277-285. doi: [10.1016/j.tifs.2015.10.017](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.10.017)
99. Mavrodi DV, Blankenfeldt W, Thomashow LS Phenazine compounds in fluorescent *Pseudomonas* spp. *Biosynthesis and regulation Annu Rev Phytopathol*. 2006. 44. 417-445. doi: 10.1146/annurev.phyto.44.013106.145710
100. Mavrodi DV, Bonsall RF, Delaney SM et al. Functional analysis of genes for biosynthesis of pyocyanin and phenazine-1-carboxamide from *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J Bacteriol*. 2001. 183. 6454-6465. doi: 10.1128/JB.183.21.6454-6465.2001
101. Mavrodi DV, Parejko JA, Mavrodi OV et al. Recent insights into the diversity, frequency and ecological roles of phenazines in fluorescent *Pseudomonas* spp. *Environmental Microbiology*. 2013. 15(3). 675-686. doi: 10.1111/j.1462-2920.2012.02846.x

102. Mavrodi DV, Peever TL, Mavrodi OV et al. Diversity and Evolution of the Phenazine Biosynthesis Pathway. *Appl Environ Microbiol.* 2010. 76(3). 866-879. doi: 10.1128/AEM.02009-09
103. McDonald M, Mavrodi DV, Thomashow LS, Floss HG. Phenazine Biosynthesis in *Pseudomonas fluorescens*: Branchpoint from the Primary Shikimate Biosynthetic Pathway and Role of Phenazine-1,6-dicarboxylic Acid. *J Am Chem Soc.* 2001. 123(38). 9459-9460. doi: 10.1021/ja011243+
104. Meel S, Saharan BS. Characterization and analytical validation of phenazine producing rhizobacteria for sustainable control of soil borne pathogens in wheat using TLC and HPLC based approaches. *Discov Plants.* 2026. 3. 17. doi: 10.1007/s44372-026-00479-2
105. Mentel M, Ahuja EG, Mavrodi DV, Breinbauer R, Thomashow LS, Blankenfeldt W. Of two make one: the biosynthesis of phenazines. *ChemBioChem.* 2009. 10(14). 2295-2304.
106. Morales DK, Jacobs NJ, Rajamani S et al. Antifungal mechanisms by which a novel *Pseudomonas aeruginosa* phenazine toxin kills *Candida albicans* in biofilms. *Mol Microbiol.* 2010. 78. 1379-1392. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07414.x
107. Morohoshi T, Wang WZ, Suto T et al. Phenazine antibiotic production and antifungal activity are regulated by multiple quorum-sensing systems in *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* StFRB508. *Journal of bioscience and bioengineering.* 2013. 116(5). 580-584.
108. Morohoshi T, Yabe N, Yaguchi N et al. Regulation of phenazine-1-carboxamide production by quorum sensing in type strains of *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *chlororaphis* and *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *piscium* *J Biosci Bioeng.* 2022. 133. 541-546. doi: 10.1016/j.jbiosc.2022.03.004
109. Myhren LE, Nygaard G, Gausdal G et al. Iodinin (1,6-dihydroxyphenazine 5,10-dioxide) from *Streptosporangium* sp. induces apoptosis selectively in myeloid leukemia cell lines and patient cells. *Mar Drugs.* 2013. 11:332-349. doi: 10.3390/md11020332
110. Okegbe C, Fields BL, Beierschmitt C et al. Electron-shuttling antibiotics structure bacterial communities by modulating cellular levels of c-di-GMP. *Proc Natl Acad Sci.* 2017. U.S.A.114. 5236-5245. doi: 10.1073/pnas.1700264114
111. Omura S, Eda S, Funayama S et al. Studies on a novel antitumor antibiotic, phenazinomycin: Taxonomy, fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics. *J Antibiot.* 1989. 42. 1037-1042. doi: 10.7164/antibiotics.42.1037
112. Padaria JC, Tarafdar A, Raipuria R et al. Identification of phenazine-1-carboxylic acid gene (phc CD) from *Bacillus pumilus* MTCC7615 and its role in antagonism against *Rhizoctonia solani*. *J Basic Microbiol.* 2016. 56. 999-1008. doi: 10.1002/jobm.201500574
113. Pagmadulam B, Tserendulam D, Rentsenkhand T et al. Isolation and characterization of antiprotozoal compound-producing *Streptomyces* species from Mongolian soils. *Parasitol Int.* 2020. 74. 101961. doi: 10.1016/j.parint.2019.101961
114. Park GK. Elucidation of antifungal metabolites produced by *Pseudomonas aurantiaca* IB5-10 with broad-spectrum antifungal activity. *J Microbiol Biotechnol.* 2014. 22. 326-330. doi: 10.4014/jmb.1106.06042
115. Parsons JF, Song F, Parsons L et al. Structure and function of the phenazine biosynthesis protein PhzF from *Pseudomonas fluorescens* 2-79. *Biochemistry.* 2004. 43. 12427-12435. doi: 10.1021/bi049059z
116. Patel NP, Raju M, Haldar S et al. Characterization of phenazine-1-carboxylic acid by *Klebsiella* sp. NP-C49 from the coral environment in Gulf of Kutch. *India Arch Microbiol.* 2020. 202. 351-359. doi: 10.1007/s00203-019-01742-9
117. Patil S, Nikam M, Patil H et al. Bioactive pigment production by *Pseudomonas* spp. MCC 3145: Statistical media optimization, biochemical characterization, fungicidal and DNA intercalation-based cytostatic activity. *Proc Biochem.* 2017. 58. 298-305. doi: 10.1016/j.procbio.2017.05.003
118. Pauliukaite R, Ghica ME, Barsan MM et al. Phenazines and Polyphenazines in Electrochemical Sensors and Biosensors. *Analytical Letters.* 2010. 43(10-11). 1588-1608. doi: 10.1080/00032711003653791
119. Peng H, Ouyang Y, Bilal M. et al. Identification, synthesis and regulatory function of the N-acylated homoserine lactone signals produced by *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Microb Cell Fact.* 2018. 17. 1-11. doi: 10.1186/s12934-017-0854-y
120. Peng H, Zhang P, Bilal M et al. Enhanced biosynthesis of phenazine-1-carboxamide by engineered *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Microb Cell Fact.* 2018. 17(1). 117. doi: 10.1186/s12934-018-0962-3
121. Pierson III LS. Metabolism and function of phenazines in bacteria: Impacts on the behaviour of bacteria in the environment and Biotechnological Processes. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010. 86. 1659-1670. doi: 10.1007/s00253-010-2509-3
122. Pierson III LS., Wood DW, Pierson EA. Homoserine lactone-mediated gene regulation in plant-associated bacteria. *Annu Rev Phytopathol.* 1998. 36. 207-225. doi: 10.1146/annurev.phyto.36.1.207
123. Pratiwi RH, Hidayat I, Hanafi M et al. Isolation and structure elucidation of phenazine derivative from *Streptomyces* sp. strain UICC B-92 isolated from *Neesia altissima* (Malvaceae). *Iran J Microbiol.* 2020. 12. 127-137.
124. Price-Whelan A, Dietrich LE, Newman DK. Rethinking 'secondary' metabolism: physiological roles for phenazine antibiotics. *Nature Chemical Biology.* 2006. 2(2). 71-78.

125. Radhakrishnan NA, Ravi A, Joseph BJ et al. Phenazine 1-carboxylic acid producing seed harbored endophytic bacteria from cultivated rice variety of Kerala and its broad range antagonism to diverse plant pathogens. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023. 15. 516-523. doi: [10.1007/s12602-021-09844-x](https://doi.org/10.1007/s12602-021-09844-x)
126. Raio A, Puopolo G. *Pseudomonas chlororaphis* metabolites as biocontrol promoters of plant health and improved crop yield. *World J Microb Biot*. 2021. 37. 1-8.
127. Rane MR, Sarode PD, Chaudhari BL et al. Detection, isolation and identification of phenazine-1-carboxylic acid produced by biocontrol strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Sci Ind Res*. 2007. 66. 627-631.
128. Ren L, Yuan Y, Farea K et al. The adaptability of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in oxygen-limited environments. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025. 15. 1655335. doi: [10.3389/fcimb.2025.1655335](https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1655335)
129. Saleh O, Flinspach K, Westrich L et al. Mutational analysis of a phenazine biosynthetic gene cluster in *Streptomyces anulatus* 9663. *Beilstein J Org Chem*. 2012. 8. 501-513. doi: [10.3762/bjoc.8.57](https://doi.org/10.3762/bjoc.8.57)
130. Samata K, Yamagishi T, Ichihara T et al. Establishment and characterization of a mouse FM3A cell mutant resistant to topoisomerase II-inhibitor NC-190. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002. 50. 367-372. doi: [10.1007/s00280-002-0508-5](https://doi.org/10.1007/s00280-002-0508-5)
131. Saosong K, Wongphathanakul W, Poasiri C et al. Isolation and analysis of antibacterial substance produced from *P. aeruginosa* TISTR 781. *KKU Sci J*. 2009. 37. 163-172.
132. Sawhney SN, Boykin DW. Phenazines with two cationic side chains as potential antimalarials. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1979. 68(4). 524-526.
133. Schiessl KT, Hu F, Jo J et al. Phenazine production promotes antibiotic tolerance and metabolic heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nat Commun*. 2019. 10(1). 762. doi: [10.1038/s41467-019-08733-w](https://doi.org/10.1038/s41467-019-08733-w)
134. Schmitz S, Rosenbaum MA. Controlling the production of *Pseudomonas phenazines* by modulating the genetic repertoire. *ACS Chem Biol*. 2020. 15. 3244-3252. doi: [10.1021/acscchembio.0c00805](https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00805)
135. Serafim B, Bernardino AR, Freitas F et al. Recent Developments in the Biological Activities, Bioproduction, and Applications of *Pseudomonas* spp. *Phenazines Molecules*. 2023. 28(3). 1368. doi: [10.3390/molecules28031368](https://doi.org/10.3390/molecules28031368)
136. Serafini M, Cargnin S, Massarotti A et al. Essential Medicinal Chemistry of Essential Medicines. *J Med Chem*. 2020. 63. 10170-10187. doi: [10.1021/acs.jmedchem.0c00415](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00415)
137. Shah SG, Shier WT, Jamaluddin TN et al. *Penicillium verruculosum* SG: A source of polyketide and bioactive compounds with varying cytotoxic activities against normal and cancer lines. *Arch Microb*. 2014. 196. 267-278. doi: [10.1007/s00203-013-0945-z](https://doi.org/10.1007/s00203-013-0945-z)
138. Shapira MA, Verameyenka KG, Liavonchyk KV et al. Novel approach of phenazine derivatives isolation from *Pseudomonas* culture medium. *Process Biochemistry*. 2021. 111. 325-331.
139. Si T, Wang A, Yan H et al. Progress in the study of natural antimicrobial active substances in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules*. 2024. 29. 4400. doi: [10.3390/molecules29184400](https://doi.org/10.3390/molecules29184400)
140. Sletta H, Degnes KF, Herfindal L et al. Antimicrobial and cytotoxic 1,6-dihydroxyphenazine-5,10-dioxide (iodinin) produced by *Streptosporangium* sp. DSM 45942 isolated from the fjord sediment. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014. 98. 603-610. doi: [10.1007/s00253-013-5320-0](https://doi.org/10.1007/s00253-013-5320-0)
141. Song C, Yue SJ, Liu WH et al. Engineering of glycerol utilization in *Pseudomonas chlororaphis* GP72 for enhancing phenazine-1-carboxylic acid production. *World J Microb Biot*. 2020. 36. 1-8. doi: [10.1007/s11274-020-02824-3](https://doi.org/10.1007/s11274-020-02824-3)
142. Stepien M, Gonka E, Żyła M et al. Heterocyclic nanographenes and other polycyclic heteroaromatic compounds: synthetic routes, properties, and applications. *Chem Rev*. 2017. 117. 3479-3716. doi: [10.1021/acs.chemrev.6b00076](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00076)
143. Tarui M, Doi M, Ishida T et al. DNA-binding characterization of a novel anti-tumour benzo[a]phenazine derivative NC-182: Spectroscopic and viscometric studies. *Biochem J*. 1994. 304. 271-279. doi: [10.1042/bj3040271](https://doi.org/10.1042/bj3040271)
144. Thacharodi A, Priyadarshini R, Karthikeyan G et al. Extraction, purification and characterization of phenazine from *Pseudomonas aeruginosa* isolate of wastewater sources: A panacea towards clinical pathogens. *App Nanosci*. *Appl Nanosci*. 2023. 13. 2365-2378. doi: [10.1007/s13204-021-01944-y](https://doi.org/10.1007/s13204-021-01944-y)
145. Thhammer KO, Newman DK. A phenazine-inspired framework for identifying biological functions of microbial redox-active metabolites. *Curr Opin Chem Biol*. 2023. 75. 102320. doi: [10.1016/j.cbpa.2023.102320](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102320)
146. Tupe SG, Kulkarni RR, Shirazi F et al. Possible mechanism of antifungal phenazine-1-carboxamide from *Pseudomonas* sp. against dimorphic fungi *Benjaminiella poitrasii* and human pathogen *Candida albicans*. *J Appl Microbiol*. 2015. 118. 39-48. doi: [10.1111/jam.12675](https://doi.org/10.1111/jam.12675)
147. Turner JM, Messenger AJ. Occurrence, biochemistry and physiology of phenazine pigment production. *Advances in microbial physiology*. 1986. 27. 211-275.
148. Verborg W, Thomas H, Bissett D. et al. First-in-to-man phase I and pharmacokinetic study of XR5944.14, a novel agent with a unique mechanism of action. *Br J Cancer*. 2007. 97. 844-850. doi: [10.1038/sj.bjc.6603953](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603953)
149. Vicker N, Burgess L, Dodd R et al. Novel angular benzophenazines: dual Topoisomerase I and

- Topoisomerase II inhibitors as potential anticancer agents. *J Med Chem.* 2002. 45. 721-739. doi:[10.1021/jm010329a](https://doi.org/10.1021/jm010329a).
150. Viktorsson EÖ, Melling GB., Aesoy R et al. Total synthesis and antileukemic evaluations of the phenazine 5,10-dioxide natural products iodinin, myxin and their derivatives. *Bioorgani Med Chem.* 2017. 25. 2285-2293. doi: [10.1016/j.bmc.2017.02.058](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.058)
151. Wagner M, Abdel-Mageed WM, Ebel R et al. Dermacozines H-J isolated from a deep-sea strain of *Dermacoccus abyssi* from Mariana Trench sediments. *J Nat Prod.* 2014. 77. 416-420. doi: [10.1021/np400952d](https://doi.org/10.1021/np400952d)
152. Wan Y, Liu H, Xian M et al. Biosynthesis and metabolic engineering of 1-hydroxyphenazine in *Pseudomonas chlororaphis* H18. *Microb Cell Fact.* 2021. 20. 235. doi: [10.1186/s12934-021-01731-y](https://doi.org/10.1186/s12934-021-01731-y)
153. Wan Y, Liu H, Xian M et al. Biosynthetic Pathway Construction and Production Enhancement of 1-Hydroxyphenazine Derivatives in *Pseudomonas chlororaphis* H18. *J Agric Food Chem.* 2022. 70. 1223-1231. doi: [10.1021/acs.jafc.1c07760](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07760)
154. Wang D, Yu J, Dorosky R et al. The phenazine 2-hydroxy-phenazine-1-carboxylic acid promotes extracellular DNA release and has broad transcriptomic consequences in *Pseudomonas chlororaphis* 30–84. *PLoS One.* 2016. 11(1). e0148003. doi: [10.1371/journal.pone.0148003](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148003)
155. Wang D, Yu JM, Pierson LS et al. Differential regulation of phenazine biosynthesis by RPEA and RpeB in *Pseudomonas chlororaphis* 30-84. *Microbiology.* 2012. 158. 1745-1757. doi: [10.1099/mic.0.059352-0](https://doi.org/10.1099/mic.0.059352-0)
156. Wang S, Liu D, Bilal M et al. Uncovering the role of phzC as DAHP synthase in shikimate pathway of *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Biology.* 2022. 11(86). doi: [10.3390/biology11010086](https://doi.org/10.3390/biology11010086)
157. Wang S, Liu D, Bilal M et al. Uncovering the Role of PhzC as DAHP Synthase in Shikimate Pathway of *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Biology.* 2022. 11(1). doi: [10.3390/biology11010086](https://doi.org/10.3390/biology11010086)
158. Wang SY, Shi XC, Chen X et al. Biocontrol ability of phenazine-producing strains for the management of Fungal Plant Pathogens: A Review. *Biol Control.* 2021. 155. 104548. doi: [10.1016/j.biocontrol.2021.104548](https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2021.104548)
159. Wang Y, Newman DK. Redox Reactions of Phenazine Antibiotics with Ferric (Hydr)oxides and Molecular Oxygen. *Environ Sci Technol.* 2008. 42(7). 2380-2386. doi: [10.1021/es702290a](https://doi.org/10.1021/es702290a)
160. Wrede F, Strack E Über das pyocyanin, Den blauen Farbstoff des *Bacillus pyocyaneus*. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem.* 1924. 140. 1-15. doi: [10.1515/bchm2.1924.140.1-2.1](https://doi.org/10.1515/bchm2.1924.140.1-2.1)
161. Wu C, Medema MH, Läkamp RM et al. Leucanicidin and Endophenazines Result from Methyl-Rhamnosylation by the Same Tailoring Enzymes in *Kitasatospora* sp. MBT66. *ACS Chem Biol.* 2016. 11(2). 478-490. doi: [10.1021/acscchembio.5b00801](https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00801)
162. Wu C, Wezel GP., Hae CY Identification of novel endophenazine antibiotics produced by *Kitasatospora* sp. MBT66. *J Antibiot.* 68. 445-452. doi: [10.1038/ja.2015.14](https://doi.org/10.1038/ja.2015.14)
163. Xiong Z, Niu J, Liu H et al. Synthesis and bioactivities of phenazine-1-carboxylic acid derivatives based on the modification of PCA Carboxyl Group. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017. 27. 2010-2013. doi: [10.1016/j.bmcl.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.011)
164. Xu N, Ahuja EK, Janning P, et al. Trapped intermediates in crystals of the FMN-dependent oxidase PhzG provide insight into the final steps of phenazine biosynthesis. *Acta Crystallog D Biol Crystallogr.* 2013. 69. 1403-1413. doi: [10.1107/S0907444913008354](https://doi.org/10.1107/S0907444913008354)
165. Yan J, Liu W, Cai J. et al. Advances in phenazines over the past decade: Review of their pharmacological activities, mechanisms of action, biosynthetic pathways and synthetic strategies. *Mar Drugs.* 2021. 19. 610. doi: [10.3390/md19110610](https://doi.org/10.3390/md19110610)
166. Yang H, Kundra S, Chojnacki M et al. A Modular Synthetic Route Involving N-Aryl-2-nitrosoaniline Intermediates Leads to a New Series of 3-Substituted Halogenated Phenazine Antibacterial Agents. *J Med Chem.* 2021. 64. 7275-7295. doi: [10.1021/acs.jmedchem.1c00168](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00168)
167. Yao R, Pan K, Peng H et al. Engineering and systems-level analysis of *Pseudomonas chlororaphis* for production of phenazine-1-carboxamide using glycerol as the cost-effective carbon source. *Biotechnol Biofuels.* 2018. 11. 130. doi: [10.1186/s13068-018-1123-y](https://doi.org/10.1186/s13068-018-1123-y)
168. Yuan S, Yin X, Meng X et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. *Nature.* 2021. 593(7859). 418-423. doi: [10.1038/s41586-021-03431-4](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03431-4)
169. Yue SJ, Huang P, Li S et al. Enhanced production of 2-hydroxyphenazine from glycerol by a two-stage fermentation strategy in *Pseudomonas chlororaphis* GP72AN. *J Agric Food Chem.* 2020. 68. 561-566. doi: [10.1021/acs.jafc.9b05033](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05033)
170. Zboralski A, Saadia H, Novinscak A et al. Interplay between *Arabidopsis thaliana* genotype, plant growth and rhizosphere colonization by phyto-beneficial phenazine-producing *Pseudomonas chlororaphis*. *Microorganisms.* 2022. 10. 660. doi: [10.3390/microorganisms10030660](https://doi.org/10.3390/microorganisms10030660)
171. Zendah I, Riaz N, Nasr H et al. Chromophenazines from the terrestrial *Streptomyces* sp. Ank 315. *J Nat Prod.* 2012. 75. 2-8. doi: [10.1021/np100818d](https://doi.org/10.1021/np100818d)
172. Zhao Y, Qian G, Ye Y et al. Heterocyclic aromatic N-oxidation in the biosynthesis of phenazine antibiotics from *Lysobacter antibioticus*. *Org Lett.* 2016. 18. 2495-2498. doi: [10.1021/acs.orglett.6b01089](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01089)
173. Zhyzneyskaya AA, Lukashovich AA, Maksimova NP et al. The cytotoxic activity of Phenazine compounds from *Pseudomonas chlororaphis* subsp. aurantiaca against

the HeLa cell line. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2023. 38(4). 215-221. doi: [10.3103/s0891416823040079](https://doi.org/10.3103/s0891416823040079)

174. Zhou L, Jiang HX, Sun S et al. Biotechnological potential of a rhizosphere *Pseudomonas aeruginosa* strain producing phenazine-1-carboxylic acid and phenazine-1-carboxamide. *World J Microbiol Biotechnol*. 2016. 32(50). doi: 10.1007/s11274-015-1987-y

References

- Abdelfattah MS, Toume K, Ishibashi M. Isolation and structure elucidation of izuminosides A-C: A rare phenazine glycosides from *Streptomyces* sp. IFM 11260. *J Antibiot*. 2011. 64. 271-275. doi: [10.1038/ja.2010.172](https://doi.org/10.1038/ja.2010.172)
- Abdelfattah MS, Toume K, Ishibashi M. Izumiphenazine D, a new phenazoquinoline N-oxide from *Streptomyces* sp. IFM 11204. *Chem Pharm Bull*. 2011. 59. 508-510. doi: 10.1248/cpb.59.508
- Abuelhaded K, Mohamed HH, Faraag AHI. *Pseudomonas* spp. and antimicrobial resistance: unlocking new horizons with 1-hydroxyphenazine. *Folia Microbiol*. 2025. 70. 1173-1199. doi: 10.1007/s12223-025-01355-4
- Ahuja EG, Janning P, Mentel M et al. PhzA/B catalyzes the formation of the tricycle in phenazine biosynthesis. *J Am Chem Soc*. 2008. 130. 17053-17061. doi: 10.1021/ja806325k
- Aktar W, Sengupta D, Chowdhury A. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdiscip Toxicol*. 2009. 2. 1-12. doi: 10.2478/v10102-009-0001-7
- Allesen-Holm M, Barken KB, Yang L et al. A characterization of DNA release in *Pseudomonas aeruginosa* cultures and biofilms. *Mol Microbiol*. 2006. 59. 1114-1128. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.05008.x
- Arseneault T, Goyer C, Filion M. Phenazine production by *Pseudomonas* sp. LBUM223 contributes to the biocontrol of potato common scab. *Phytopathology*. 2013. 1. 1-24.
- Asolkar RN, Singh A, Jensen PR et al. Marinocyanins, cytotoxic bromo-phenazinone meroterpenoids from a marine bacterium from the Streptomyces clade MAR4. *Tetrahedron*. 2017. 73. 2234-2241. doi: 10.1016/j.tet.2017.03.003
- Aversch NJH., Krömer JO. Metabolic Engineering of the Shikimate Pathway for Production of Aromatics and Derived Compounds-Present and Future Strain Construction Strategies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018. 6(32). doi: 10.3389/fbioe.2018.00032
- Bauer JS, Hauck N, Christof L et al. The systematic investigation of the Quorum Sensing system of the biocontrol strain *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* PB-ST2 unveils ari to be a biosynthetic origin for 3-oxo-homoserine lactones. *PLoS ONE*. 2016. 11. e0167002. doi: 10.1371/journal.pone.0167002
- Bedoya JC, Dealis ML, Silva CS et al. Enhanced production of target bioactive metabolites produced by *Pseudomonas aeruginosa* LV strain. *Biocatal Agr Biotechnol*. 2019. 17. 545-556. doi: 10.1016/j.bcab.2018.12.024
- Bilal M, Yue SJ, Hu HB et al. Adsorption/desorption characteristics, separation and purification of phenazine-1-carboxylic acid from fermentation extract by macroporous adsorbing resins. *J Cheml Technol Biotechnol*. 2018. 93. 3176-3184.
- Blankenfeldt W, Kuzin AP, Skarina T. et al. Structure and function of the phenazine biosynthetic protein PhzF from *Pseudomonas fluorescens*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. 101. 16431-16436. doi: 10.1073/pnas.0407371101
- Blankenfeldt W, Parsons JF. The structural biology of phenazine biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol*. 2014. 29. 26-33. doi: 10.1016/j.sbi.2014.08.013
- Bourret RB, Silversmith RE. Two-component signal transduction. *Curr Opin Microbiol*. 2010. 13. 113-115. doi: 10.1016/j.mib.2010.02.003
- Camiliós-Neto D, RRd N, Ratko J et al. *Pseudomonas aeruginosa*: a bacterial platform for biopharmaceutical production. *Future Pharmacol*. 2024. 4. 892-918. doi:10.3390/futurepharmacol4040047.
- Castaldi S, Masi M, Sautua F. et al. *Pseudomonas fluorescens* showing antifungal activity against *Macrophomina phaseolina*, a severe pathogenic fungus of soybean, produces phenazine as the main active metabolite. *Biomolecules*. 2021. 11. 1728. doi: 10.3390/biom11111728
- Chen K, Hu H, Wang W et al. Metabolic degradation of phenazine-1-carboxylic acid by the strain *Sphingomonas* sp. DP58: The identification of two metabolites. *Biodegradation*. 2007. 19. 659-667. doi: 10.1007/s10532-007-9171-1
- Chen M, Cao H, Peng H et al. Reaction kinetics for the biocatalytic conversion of phenazine-1-carboxylic acid to 2-hydroxyphenazine. *PLoS ONE*. 2014. 9. e98537. doi: 10.1371/journal.pone.0098537
- Chen X, Hu LF, Huang XS et al. Isolation and characterization of new phenazine metabolites with antifungal activity against root-rot pathogens of panax notoginseng from *Streptomyces*. *J Agric Food Chem*. 2019. 67. 11403-11407. doi: 10.1021/acs.jafc.9b04191
- Chen Y, Norrman A, Ponomarenko SA et al. Coherence lattices in surface plasmon Polariton Fields. *Opt Lett*. 2018. 43(3429). doi: [10.1364/OL.43.003429](https://doi.org/10.1364/OL.43.003429)
- Chen Y., Shen X., Peng H. et al. Comparative genomic analysis and phenazine production of *Pseudomonas chlororaphis*, a plant growth-promoting Rhizobacterium. *Genom Data*. 2015. 4. 33-42. doi: 10.1016/j.gdata.2015.01.006
- Chin A, Woeng TF, Thomas-Oates JE et al. Introduction of the phzH gene of *Pseudomonas*

- chlororaphis* PCL1391 extends the range of biocontrol ability of phenazine-1-carboxylic acid-producing *Pseudomonas* spp. strains. *Mol Plant Microbe Interact.* 2001. 14. 1006-1015. doi: 10.1094/MPMI.2001.14.8.1006
24. China Raju B, Veera Prasad K, Saidachary G et al. A novel approach for C-C, C-N, and C-O bond formation reactions: a facile synthesis of benzophenazine, quinoxaline, and phenoxazine derivatives via ring opening of benzoxepines. *Org Lett.* 2014. 16. 420-423. doi: 10.1021/ol4033122
25. Chincholkar S, Patil S, Sarode P et al. Fermentative Production of Bacterial Phenazines. In: Chincholkar S, Thomashow L, eds. *Microbial Phenazines*. Springer Berlin Heidelberg; 2013. 89-100. doi: 10.1007/978-3-642-40573-0_5
26. Ciemniecki JA, Newman DK. The Potential for Redox-Active Metabolites To Enhance or Unlock Anaerobic Survival Metabolisms in Aerobes. *J Bacteriol.* 2020. 202(11) e00797-19. doi: 10.1128/JB.00797-19
27. Cimmino A, Bahmani Z, Castaldi S et al. Phenazine-1-carboxylic Acid (PCA), produced for the first time as an antifungal metabolite by *Truncatella angustata*, a causal agent of grapevine trunk diseases (GTDs) in Iran. *J Agric Food Chem.* 2021. 69. 12143-12147. doi: 10.1021/acs.jafc.1c03877
28. Cimmino A, Evidente A, Mathieu V et al. Phenazines and cancer. *Natural product reports.* 2012. 29(4). 487-501.
29. Conda-Sheridan M., Marler L., Park E-J et al. Potential chemopreventive agents based on the structure of the lead compound 2-bromo-1-hydroxyphenazine, isolated from *Streptomyces* species, strain CNS284. *J Med Chem.* 2010. 53. 8688-8699. doi: 10.1021/jm1011066
30. Culbertson JE, Toney MD. Expression and characterization of PhzE from *P. aeruginosa* PAO1: aminodeoxyisochorismate synthase involved in pyocyanin and phenazine-1-carboxylate production. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics.* 2013. 1834(1). 240-246. doi: 10.1016/j.bbapap.2012.10.010
31. Das T, Kutty SK, Kumar N et al. Pyocyanin facilitates extracellular DNA binding to *Pseudomonas aeruginosa* influencing cell surface properties and aggregation. *PLoS One.* 2013. 8. 58299. doi: 10.1371/journal.pone.0058299
32. Das T, Kutty SK, Tavallaie R et al. Phenazine virulence factor binding to extracellular DNA is important for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation. *Scientific Reports.* 2015. 5. 8398. doi: 10.1038/srep08398
33. Das T, Manefield M. Pyocyanin promotes extracellular DNA release in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One.* 2012. 7. 46718. doi: 10.1371/journal.pone.0046718
34. Dasgupta D, Kumar A, Mukhopadhyay B et al. Isolation of phenazine 1,6-di-carboxylic acid from *Pseudomonas aeruginosa* strain HRW.1-S3 and its role in biofilm-mediated crude oil degradation and cytotoxicity against bacterial and cancer cells. *App Microbiol Biotechnol.* 2015. 99. 8653-8665. doi: 10.1007/s00253-015-6707-x
35. Delaney SM, Mavrodi DV, Bonsall RF, et al. PhzO, a gene for biosynthesis of 2-hydroxylated phenazine compounds in *Pseudomonas aureofaciens* 30-84. *J Bacteriol.* 2001. 183. 318-327. doi: 10.1128/JB.183.1.318-327.2001
36. Deng RX, Zhang Z, Li HL et al. Identification of a novel bioactive phenazine derivative and regulation of phoP on its production in *Streptomyces lomondensis* S015. *J Agric Food Chem.* 2021. 69. 974-981. doi: 10.1021/acs.jafc.0c06498
37. Dietrich LEP, Okegbe C, Price-Whelan A et al. Bacterial community morphogenesis is intimately linked to the intracellular redox state. *J. Bacteriol.* 2013. 195. 1371-1380. doi: 10.1128/JB.02273-12
38. Dietrich LEP, Price-Whelan A, Petersen A et al. The phenazine pyocyanin is a terminal signalling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol.* 2006. 61. 1308-1321. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05306.x
39. Dietrich LEP, Teal TK, Price-Whelan A et al. Redox-active antibiotics control gene expression and community behavior in divergent bacteria. *Science.* 2008. 321(5893). 1203-1206. doi: 10.1126/science.1160619
40. Diggle SP, Whiteley M. Microbe profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiol.* 2020. 166. 30-33. doi: 10.1099/mic.0.000860
41. Dutta S, Morang P, Nishanth Kumar S et al. Fusarial wilt control and growth promotion of pigeon pea through bioactive metabolites produced by two plant growth promoting rhizobacteria. *World J Microb Biotechnol.* 2014. 30. 1111-1121. doi: 10.1007/s11274-013-1532-9
42. El-Fouly MZ, Sharaf AM, Shahin AAM et al. Biosynthesis of pyocyanin pigment by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Radiat Res Appl Sc.* 2015. 8. 36-48. doi: 10.1016/j.jrras.2014.10.007
43. Feklistova IN, Maksimova NP. [Synthesis of phenazine compounds by *Pseudomonas aurantiaca* B-162]. *Published online.* 2005. Accessed March 5, 2026. <https://elib.bsu.by/handle/123456789/109812>. (In Russian)
44. Gahlout M, Chauhan PB, Prajapati H et al. Characterization, application and statistical optimization approach for enhanced production of pyocyanin pigment by *Pseudomonas aeruginosa* DN9. *Systems Microbiology and Biomanufacturing.* 2021. 1. 459-470.
45. George E, Kumar SN, Jacob J. et al. Characterization of the bioactive metabolites from a plant growth-promoting rhizobacteria and their exploitation as antimicrobial and plant growth-promoting agents. *App*

- Biochem Biotechnol.* 2015. 176. 529-546. doi: 10.1007/s12010-015-1593-3
46. Giddens SR, Bean DC. Investigations into the in vitro antimicrobial activity and mode of action of the phenazine antibiotic D-alanylgriseoliteic acid. *Int J Antimicrob Agents.* 2007. 29. 93-97. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.028
47. Glasser NR, Kern SE, Newman DK. Phenazine redox cycling enhances anaerobic survival in *Pseudomonas aeruginosa* by facilitating generation of ATP and a proton-motive force. *Mol. Microbiol.* 2014. 92. 399-412. doi: 10.1111/mmi.12566
48. Gonçalves T, Vasconcelos U. Colour me blue: The history and the biotechnological potential of pyocyanin. *Molecules.* 2021. 26. 927. doi: 10.3390/molecules26040927
49. Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ et al. Systematic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis [Review article. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013. 17. 1001-1007. doi: 10.5588/ijtld.12.0144
50. Gorantla JN, Nishanth Kumar S, Nisha GV et al. Purification and characterization of antifungal phenazines from a fluorescent *Pseudomonas* strain FPO4 against medically important fungi. *J Mycol Med.* 2014. 24. 185-192. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.02.003
51. Guo S, Hu H, Wang W et al. Production of antibacterial questiomycin A in metabolically engineered *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *J Agric Food Chem.* 2022. 70. 7742-7750. doi: 10.1021/acs.jafc.2c03216
52. Guo S, Liu R, Wang W et al. Designing an artificial pathway for the biosynthesis of a novel phenazine N-oxide in *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *ACS Synth Biol.* 2020. 9. 883-892. doi: 10.1021/acssynbio.9b00515
53. Guo S, Wang Y, Bilal M et al. Microbial synthesis of antibacterial phenazine-1,6-dicarboxylic acid and the role of PhzG in *Pseudomonas chlororaphis* GP72AN. *J Agric Food Chem.* 2020. 68. 2373-2380. doi: 10.1021/acs.jafc.9b07657
54. Guo S, Wang Y, Dai B. et al. PhzA, the shunt switch of phenazine-1,6-dicarboxylic acid biosynthesis in *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *App Microb Biotechnol.* 2017. 101. 7165-7175. doi: 10.1007/s00253-017-8474-3
55. Guttenberger N, Blankenfeldt W, Breinbauer R. Recent developments in the isolation, biological function, biosynthesis, and synthesis of phenazine natural products. *Bioorg Med Chem.* 2017. 25. 6149-6166. doi: 10.1016/j.bmc.2017.01.002
56. Guttenberger N, Schlatter T, Leypold M, Tassoti S, Breinbauer R. Synthesis of novel ligands targeting phenazine biosynthesis proteins as a strategy for antibiotic intervention. *Monatsh Chem.* 2018. 149. 847-856. doi: 10.1007/s00706-017-2100-z
57. Haas D, Défago G. Biological control of soil-borne pathogens by fluorescent pseudomonads. *Nat Rev Microbiol.* 2005. 3. 307-319. doi: 10.1038/nrmicro1129
58. Hane M, Wijaya HC, Nyon YA et al. Phenazine-1-carboxylic acid (PCA) produced by *Paraburkholderia phenazinium* CK-PC1 aids postgermination growth of *Xyris complanata* seedlings with germination induced by *Penicillium rolfsii* Y-1. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2021. 85. 77-84. doi: [10.1093/bbb/zbaa060](https://doi.org/10.1093/bbb/zbaa060)
59. Harman GE. Integrated benefits to agriculture with trichoderma and other endophytic or root-associated microbes. *Microorganisms.* 2024. 12. 1409. doi: 10.3390/microorganisms12071409
60. Heeb S, Haas D. Regulatory roles of the GacS/GacA two-component system in plant-associated and other gram-negative bacteria. *Mol Plant Microbe Interact.* 2001. 14. 1351-1363. doi: 10.1094/MPMI.2001.14.12.1351
61. Hernandez ME, Kappler A, Newman DK. Phenazines and Other Redox-Active Antibiotics Promote Microbial Mineral Reduction. *Appl Environ Microbiol.* 2004. 70(2). 921-928. doi: 10.1128/AEM.70.2.921-928.2004
62. Higgins S, Heeb S, Rampioni G et al. Differential regulation of the phenazine biosynthetic operons by quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1-N. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. 8. 252. doi: 10.3389/fcimb.2018.00252
63. Hu L, Chen X, Han L et al. Two new phenazine metabolites with antimicrobial activities from soil-derived *Streptomyces* species. *J Antibiot.* 2019. 72. 574-577. doi: 10.1038/s41429-019-0163-2
64. Huang L, Chen MM, Wang W. et al. Enhanced production of 2-hydroxyphenazine in *Pseudomonas chlororaphis* GP72. *App Microbiol Biotechnol.* 2010. 89. 169-177. doi: 10.1007/s00253-010-2863-1
65. Huang L, Huang Y, Lou Y. et al. Pyocyanin-modifying genes *phzM* and *phzS* regulated the extracellular electron transfer in microbiologically-influenced corrosion of X80 carbon steel by *Pseudomonas aeruginosa*. *Corros Sci.* 2020. 164. 108355. doi: 10.1016/j.corsci.2019.108355
66. Huang W, Wan Y, Su H et al. Recent advances in phenazine natural products: biosynthesis and metabolic engineering. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2024. 72(39). 21364-21379. doi: 10.1021/acs.jafc.4c05294
67. Huang W, Wan Y, Zhang S et al. Recent Advances in Phenazine Natural Products: Chemical Structures and Biological Activities. *Molecules.* 2024. 29(19). 4771. doi: 10.3390/molecules29194771
68. Huigens RW, Abouelhassan Y, Yang H. Phenazine antibiotic-inspired discovery of bacterial biofilm-eradicating agents. *Chem Bio Chem.* 2019. 20. 2885-2902. doi: 10.1002/cbic.201900116

69. Huigens RW, Brummel BR, Tenneti S et al. Pyrazine and Phenazine Heterocycles: Platforms for Total Synthesis and Drug Discovery. *Molecules*. 2022. 27. 1112. doi: 10.3390/molecules27031112
70. Izumikawa M, Khan ST, Takagi M et al. Sponge-derived *Streptomyces* producing isoprenoids via the mevalonate pathway. *J Nat Prod*. 2010. 73. 208-212. doi: 10.1021/np900747t
71. Jabłońska J, Augustyniak A, Dubrowska K et al. The two faces of pyocyanin-why and how to steer its production? *World J Microbiol Biotechnol*. 2023. 39(103). doi: 10.1007/s11274-023-03548-w
72. Jansen R, Sood S, Huch V et al. Pyrronazols, metabolites from the Myxobacteria *Nannocystis pusilla* and *N. exedens*, are unusual chlorinated pyrone-oxazole-pyrroles. *J Nat Prod*. 2014. 77. 320-326. doi: 10.1021/np400877r
73. Jasim B, Anisha C, Rohini S et al. Phenazine carboxylic acid production and rhizome protective effect of endophytic *Pseudomonas aeruginosa* isolated from *Zingiber officinale*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2013. 30. 1649-1654.
74. Jesmina ARS., Induja DK., Drissya T. et al. In vitro antibacterial effects of combination of ciprofloxacin with compounds isolated from *Streptomyces luteireticuli* NIIST-D75. *J Antibiot*. 2023. 76. 198-210. doi: 10.1038/s41429-023-00600-7
75. Jin K, Zhou L, Jiang H et al. Engineering the central biosynthetic and secondary metabolic pathways of *Pseudomonas aeruginosa* strain PA1201 to improve phenazine-1-carboxylic acid production. *Metab Eng*. 2015. 32. 30-38. doi: 10.1016/j.ymben.2015.09.003
76. Jin ZJ, Zhou L, Sun S et al. Identification of a strong quorum sensing- and thermo-regulated promoter for the biosynthesis of a new metabolite pesticide phenazine-1-carboxamide in *Pseudomonas strain* PA1201. *ACS Synth Biol*. 2020. 9. 1802-. doi: 10.1021/acssynbio.0c00161
77. Jo J, Cortez KL, Cornell WC et al. An orphan cbb3-type cytochrome oxidase subunit supports *Pseudomonas aeruginosa* biofilm growth and virulence. *Elife*. 2017. 6. e30205. doi: 10.7554/eLife.30205
78. Jonge MJA., Kaye S, Verweij J et al. Phase I and pharmacokinetic study of XR11576, an oral topoisomerase I and II inhibitor, administered on days 1–5 of a 3-weekly cycle in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2004. 91. 1459-1465. doi: 10.1038/sj.bjc.6602178
79. Kang J, Cho YH, Lee Y. Pyocyanin and 1-hydroxyphenazine promote anaerobic killing of *Pseudomonas aeruginosa* via single-electron transfer with ferrous iron. *Microbiol Spectr*. 2022. 10. e02312-02322. doi: 10.1128/spectrum.02312-22
80. Karmegham N, Vellasamy S, Natesan B et al. Characterization of antifungal metabolite phenazine from rice rhizosphere fluorescent pseudomonads (FPS) and their effect on sheath blight of rice. *Saudi J Biol Sci*. 2020. 27. 3313-3326. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.10.007
81. Kempes CP, Okegbe C, Mears-Clarke Z et al. Morphological optimization for access to dual oxidants in biofilms. *Proc Natl Acad Sci*. 2014. U.S.A. 111(1). 208-213. doi: 10.1073/pnas.1315521110
82. Khan ST, Izumikawa M, Motohashi K et al. Distribution of the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene and isoprenoid production in marine-derived Actinobacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2010. 304. 89-96. doi: 10.1111/j.1574-6968.2009.01886.x
83. Kim SD, Weller DM, Thomashow LS. Colonizing ability of *Pseudomonas fluorescens* 2112, among collections of 2, 4-diacetylphloroglucinol-producing *Pseudomonas fluorescens* spp. in pea rhizosphere. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2012. 22(6). 763-770.
84. Li S, Yue SJ, Huang P et al. Comparative metabolomics and transcriptomics analyses provide insights into the high-yield mechanism of phenazines biosynthesis in *Pseudomonas chlororaphis* GP72. *J Appl Microbiol*. 2022. 133. 2790-2801. doi: 10.1111/jam.15727
85. Li Y, Jiang H, Du X et al. Enhancement of phenazine-1-carboxylic acid production using batch and fed-batch culture of *gacA* inactivated *Pseudomonas* sp. *M18G Bioresour Technol*. 2010. 101. 3649-3656. doi: 10.1016/j.biortech.2009.12.120
86. Li YX, Yue SJ, Zheng YF et al. Economical production of phenazine-1-carboxylic acid from glycerol by *Pseudomonas chlororaphis* using cost-effective minimal medium. *Biology*. 2023. 12. doi: 10.3390/biology12101292
87. Liaudanskaya AI, Svetlova AS, Maksimova NP et al. [Expression of the phenazine operon in *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* B-162 strains capable of overproduction of phenazine compounds]. *Molecular & Applied Genetics: Proceedings. Institute of Genetics and Cytology, NAS of Belarus; ed: A. V. Kilchevsky (editor-in-chief) [et al.]*. Minsk, 2021. 31. 93-101. doi: 10.47612/1999-9127-2021-31-93-101 (In Russian)
88. Liaudanskaya AI, Verameyenka EG, Maksimova NP. [Analysis of *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* B-162 bacterial genome]. *Microbial biotechnology: fundamental and applied aspects: collection of research papers. Minsk: Belarusian Science*. 2019. 11. 102. https://elibrary.ru/download/elibrary_41498933_41763894.pdf. (In Russian)
89. Liaudanskaya AI., Shapira MA, Verameyenka KG et al. Comparative Phz proteins analysis of the mutant strains *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* with enhanced phenazine synthesis. *Molecular & Applied Genetics: Proceedings. Institute of Genetics and Cytology*,

- NAS of Belarus; ed: A. V. Kilchevsky (editor-in-chief) [et al.]. Minsk, 2025. 38. 99–110.
90. Liu H, He Y, Jiang H et al. Characterization of a phenazine-producing strain *Pseudomonas chlororaphis* GP72 with broad-spectrum antifungal activity from green pepper rhizosphere. *Curr Microbiol.* 2007. 54. 302-306. doi: 10.1007/s00284-006-0444-4
91. Liu K, Li Z, Liang X et al. Biosynthesis and genetic engineering of phenazine-1-carboxylic acid in *Pseudomonas chlororaphis* Lzh-T5. *Front Microbiol.* 2023. 14(1186052). doi:10.3389/fmicb.2023.1186052.
92. Liu TT, Ye FC., Pang CP. et al. Isolation and identification of bioactive substance 1-hydroxyphenazine from *Pseudomonas aeruginosa* and its antimicrobial activity. *Lett App Microbiol.* 2020. 71. 303-310. doi: 10.1111/lam.13332
93. Liu WH, Yue SJ, Feng TT et al. Characterization and engineering of *Pseudomonas chlororaphis* LX24 with high production of 2-hydroxyphenazine. *J Agric Food Chem.* 2021. 69. 4778-4784. doi: 10.1021/acs.jafc.1c00434
94. Liu XW, Liu NY, Deng YQ et al. Anticancer activity, topoisomerase I inhibition, DNA 'light switch' behavior and molecular docking of two ruthenium complexes containing phenazine ring. *J Biomol Struct Dyn.* 2020. 39. 5953-5962. doi: 10.1080/07391102.2020.1796806
95. Maeyer K, Daes J, Hua GK et al. N-acylhomoserine lactone quorum-sensing signalling in antagonistic phenazine-producing *Pseudomonas* isolates from the red cocoyam rhizosphere. *Microbiology.* 2011. 157. 459-472. doi: 10.1099/mic.0.043125-0
96. Martini M, Moruzzi S, Ermacora P et al. Quantitative real-time PCR and high-resolution melting (HRM) analysis for strain-specific monitoring of Fluorescent *Pseudomonads* used as biocontrol agents against soil-borne pathogens of food crops. *Trends Food Sci Technol.* 2015. 46. 277-285. doi: [10.1016/j.tifs.2015.10.017](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2015.10.017)
97. Mavrodi DV, Blankenfeldt W, Thomashow LS Phenazine compounds in fluorescent *Pseudomonas* spp. *Biosynthesis and regulation Annu Rev Phytopathol.* 2006. 44. 417-445. doi: 10.1146/annurev.phyto.44.013106.145710
98. Mavrodi DV, Bonsall RF, Delaney SM et al. Functional analysis of genes for biosynthesis of pyocyanin and phenazine-1-carboxamide from *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J Bacteriol.* 2001. 183. 6454-6465. doi: 10.1128/JB.183.21.6454-6465.2001
99. Mavrodi DV, Parejko JA, Mavrodi OV et al. Recent insights into the diversity, frequency and ecological roles of phenazines in fluorescent *Pseudomonas* spp. *Environmental Microbiology.* 2013. 15(3). 675-686. doi: 10.1111/j.1462-2920.2012.02846.x
100. Mavrodi DV, Peever TL, Mavrodi OV et al. Diversity and Evolution of the Phenazine Biosynthesis Pathway. *Appl Environ Microbiol.* 2010. 76(3). 866-879. doi: 10.1128/AEM.02009-09
101. McDonald M, Mavrodi DV, Thomashow LS, Floss HG. Phenazine Biosynthesis in *Pseudomonas fluorescens*: Branchpoint from the Primary Shikimate Biosynthetic Pathway and Role of Phenazine-1,6-dicarboxylic Acid. *J Am Chem Soc.* 2001. 123(38). 9459-9460. doi: 10.1021/ja011243+
102. Meel S, Saharan BS. Characterization and analytical validation of phenazine producing rhizobacteria for sustainable control of soil borne pathogens in wheat using TLC and HPLC based approaches. *Discov Plants.* 2026. 3. 17. doi: 10.1007/s44372-026-00479-2
103. Mentel M, Ahuja EG, Mavrodi DV, Breinbauer R, Thomashow LS, Blankenfeldt W. Of two make one: the biosynthesis of phenazines. *ChemBioChem.* 2009. 10(14). 2295-2304.
104. Morales DK, Jacobs NJ, Rajamani S et al. Antifungal mechanisms by which a novel *Pseudomonas aeruginosa* phenazine toxin kills *Candida albicans* in biofilms. *Mol Microbiol.* 2010. 78. 1379-1392. doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07414.x
105. Morohoshi T, Wang WZ, Suto T et al. Phenazine antibiotic production and antifungal activity are regulated by multiple quorum-sensing systems in *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* StFRB508. *Journal of bioscience and bioengineering.* 2013. 116(5). 580-584.
106. Morohoshi T, Yabe N, Yaguchi N et al. Regulation of phenazine-1-carboxamide production by quorum sensing in type strains of *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *chlororaphis* and *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *piscium* *J Biosci Bioeng.* 2022. 133. 541-546. doi: 10.1016/j.jbiosc.2022.03.004
107. Myhren LE, Nygaard G, Gausdal G et al. Iodinin (1,6-dihydroxyphenazine 5,10-dioxide) from *Streptosporangium* sp. induces apoptosis selectively in myeloid leukemia cell lines and patient cells. *Mar Drugs.* 2013. 11. 332-349. doi: [10.3390/md11020332](https://doi.org/10.3390/md11020332)
108. Okegbe C, Fields BL, Beierschmitt C et al. Electron-shuttling antibiotics structure bacterial communities by modulating cellular levels of c-di-GMP. *Proc Natl Acad Sci.* 2017. U.S.A. 114. 5236-5245. doi: [10.1073/pnas.1700264114](https://doi.org/10.1073/pnas.1700264114)
109. Omura S, Eda S, Funayama S et al. Studies on a novel antitumor antibiotic, phenazinomycin: Taxonomy, fermentation, isolation, and physicochemical and biological characteristics. *J Antibiot.* 1989. 42. 1037-1042. doi: [10.7164/antibiotics.42.1037](https://doi.org/10.7164/antibiotics.42.1037)
110. Padaria JC, Tarafdar A, Raipuria R et al. Identification of phenazine-1-carboxylic acid gene (phc CD) from *Bacillus pumilus* MTCC7615 and its role in antagonism against *Rhizoctonia solani*. *J Basic Microbiol.* 2016. 56. 999-1008. doi: [10.1002/jobm.201500574](https://doi.org/10.1002/jobm.201500574)
111. Pagmadulam B, Tserendulam D, Rentsenkhand T et al. Isolation and characterization of antiprotozoal

- compound-producing *Streptomyces* species from Mongolian soils. *Parasitol Int.* 2020. 74. 101961. doi: [10.1016/j.parint.2019.101961](https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.101961)
112. Park GK Elucidation of antifungal metabolites produced by *Pseudomonas aurantiaca* IB5-10 with broad-spectrum antifungal activity. *J Microbiol Biotechnol.* 2014. 22. 326-330. doi: [10.4014/jmb.1106.06042](https://doi.org/10.4014/jmb.1106.06042)
113. Parsons JF, Song F, Parsons L et al. Structure and function of the phenazine biosynthesis protein PhzF from *Pseudomonas fluorescens* 2-79. *Biochemistry.* 2004. 43. 12427-12435. doi: [10.1021/bi049059z](https://doi.org/10.1021/bi049059z)
114. Patel NP, Raju M, Haldar S et al. Characterization of phenazine-1-carboxylic acid by *Klebsiella* sp. NP-C49 from the coral environment in Gulf of Kutch. *India Arch Microbiol.* 2020. 202. 351-359. doi: [10.1007/s00203-019-01742-9](https://doi.org/10.1007/s00203-019-01742-9)
115. Patil S, Nikam M, Patil H et al. Bioactive pigment production by *Pseudomonas* spp. MCC 3145: Statistical media optimization, biochemical characterization, fungicidal and DNA intercalation-based cytostatic activity. *Proc Biochem.* 2017. 58. 298-305. doi: [10.1016/j.procbio.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.procbio.2017.05.003)
116. Pauliukaite R, Ghica ME, Barsan MM et al. Phenazines and Polyphenazines in Electrochemical Sensors and Biosensors. *Analytical Letters.* 2010. 43(10-11). 1588-1608. doi: [10.1080/00032711003653791](https://doi.org/10.1080/00032711003653791)
117. Peng H, Ouyang Y, Bilal M. et al. Identification, synthesis and regulatory function of the N-acylated homoserine lactone signals produced by *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Microb Cell Fact.* 2018. 17. 1-11. doi: [10.1186/s12934-017-0854-y](https://doi.org/10.1186/s12934-017-0854-y)
118. Peng H, Zhang P, Bilal M et al. Enhanced biosynthesis of phenazine-1-carboxamide by engineered *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Microb Cell Fact.* 2018. 17(1). 117. doi: [10.1186/s12934-018-0962-3](https://doi.org/10.1186/s12934-018-0962-3)
119. Pierson III LS. Metabolism and function of phenazines in bacteria: Impacts on the behaviour of bacteria in the environment and Biotechnological Processes. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010. 86. 1659-1670. doi: [10.1007/s00253-010-2509-3](https://doi.org/10.1007/s00253-010-2509-3)
120. Pierson III LS., Wood DW, Pierson EA. Homoserine lactone-mediated gene regulation in plant-associated bacteria. *Annu Rev Phytopathol.* 1998. 36. 207-225. doi: [10.1146/annurev.phyto.36.1.207](https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.36.1.207)
121. Pratiwi RH, Hidayat I, Hanafi M et al. Isolation and structure elucidation of phenazine derivative from *Streptomyces* sp. strain UICC B-92 isolated from *Neesia altissima* (Malvaceae). *Iran J Microbiol.* 2020. 12. 127-137.
122. Price-Whelan A, Dietrich LE, Newman DK. Rethinking 'secondary' metabolism: physiological roles for phenazine antibiotics. *Nature Chemical Biology.* 2006. 2(2). 71-78.
123. Radhakrishnan NA, Ravi A, Joseph BJ et al. Phenazine 1-carboxylic acid producing seed harbored endophytic bacteria from cultivated rice variety of Kerala and its broad range antagonism to diverse plant pathogens. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2023. 15. 516-523. doi: [10.1007/s12602-021-09844-x](https://doi.org/10.1007/s12602-021-09844-x)
124. Raio A, Puopolo G. *Pseudomonas chlororaphis* metabolites as biocontrol promoters of plant health and improved crop yield. *World J Microb Biot.* 2021. 37. 1-8.
125. Rane MR, Sarode PD, Chaudhari BL et al. Detection, isolation and identification of phenazine-1-carboxylic acid produced by biocontrol strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Sci Ind Res.* 2007. 66. 627-631.
126. Ren L, Yuan Y, Farea K et al. The adaptability of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in oxygen-limited environments. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025. 15. 1655335. doi: [10.3389/fcimb.2025.1655335](https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1655335)
127. Saleh O, Flinspach K, Westrich L et al. Mutational analysis of a phenazine biosynthetic gene cluster in *Streptomyces anulatus* 9663. *Beilstein J Org Chem.* 2012. 8. 501-513. doi: [10.3762/bjoc.8.57](https://doi.org/10.3762/bjoc.8.57)
128. Samata K, Yamagishi T, Ichihara T et al. Establishment and characterization of a mouse FM3A cell mutant resistant to topoisomerase II-inhibitor NC-190. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2002. 50. 367-372. doi: [10.1007/s00280-002-0508-5](https://doi.org/10.1007/s00280-002-0508-5)
129. Saosoong K, Wongphathanakul W, Poasiri C et al. Isolation and analysis of antibacterial substance produced from *P. aeruginosa* TISTR 781. *KKU Sci J.* 2009. 37. 163-172.
130. Sawhney SN, Boykin DW. Phenazines with two cationic side chains as potential antimalarials. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1979. 68(4). 524-526.
131. Schiessl KT, Hu F, Jo J et al. Phenazine production promotes antibiotic tolerance and metabolic heterogeneity in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nat Commun.* 2019. 10(1). 762. doi: [10.1038/s41467-019-08733-w](https://doi.org/10.1038/s41467-019-08733-w)
132. Schmitz S, Rosenbaum MA. Controlling the production of *Pseudomonas phenazines* by modulating the genetic repertoire. *ACS Chem Biol.* 2020. 15. 3244-3252. doi: [10.1021/acscchembio.0c00805](https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00805)
133. Serafim B, Bernardino AR, Freitas F et al. Recent Developments in the Biological Activities, Bioproduction, and Applications of *Pseudomonas* spp. *Phenazines Molecules.* 2023. 28(3). 1368. doi: [10.3390/molecules28031368](https://doi.org/10.3390/molecules28031368)
134. Serafini M, Cargnin S, Massarotti A et al. Essential Medicinal Chemistry of Essential Medicines. *J Med Chem.* 2020. 63. 10170-10187. doi: [10.1021/acs.jmedchem.0c00415](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00415)
135. Shah SG, Shier WT, Jamaluddin TN et al. *Penicillium verruculosum* SG: A source of polyketide and bioactive compounds with varying cytotoxic activities against normal and cancer lines. *Arch Microb.* 2014. 196. 267-278. doi: [10.1007/s00203-013-0945-z](https://doi.org/10.1007/s00203-013-0945-z)

136. Shapira MA, Verameyenka KG, Liavonchyk KV et al. Novel approach of phenazine derivatives isolation from *Pseudomonas* culture medium. *Process Biochemistry*. 2021. 111. 325-331.
137. Si T, Wang A, Yan H et al. Progress in the study of natural antimicrobial active substances in *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecules*. 2024. 29(4400). doi: [10.3390/molecules29184400](https://doi.org/10.3390/molecules29184400)
138. Sletta H, Degnes KF, Herfindal L et al. Antimicrobial and cytotoxic 1,6-dihydroxyphenazine-5,10-dioxide (iodinin) produced by *Streptosporangium* sp. DSM 45942 isolated from the fjord sediment. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014. 98. 603-610. doi: [10.1007/s00253-013-5320-0](https://doi.org/10.1007/s00253-013-5320-0)
139. Song C, Yue SJ, Liu WH et al. Engineering of glycerol utilization in *Pseudomonas chlororaphis* GP72 for enhancing phenazine-1-carboxylic acid production. *World J Microb Biot*. 2020. 36. 1-8. doi: [10.1007/s11274-020-02824-3](https://doi.org/10.1007/s11274-020-02824-3)
140. Stepien M, Gonka E, Żyła M et al. Heterocyclic nanographenes and other polycyclic heteroaromatic compounds: synthetic routes, properties, and applications. *Chem Rev*. 2017. 117. 3479-3716. doi: [10.1021/acs.chemrev.6b00076](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00076)
141. Tarui M, Doi M, Ishida T et al. DNA-binding characterization of a novel anti-tumour benzo[a]phenazine derivative NC-182: Spectroscopic and viscometric studies. *Biochem J*. 1994. 304. 271-279. doi: [10.1042/bj3040271](https://doi.org/10.1042/bj3040271)
142. Thacharodi A, Priyadarshini R, Karthikeyan G et al. Extraction, purification and characterization of phenazine from *Pseudomonas aeruginosa* isolate of wastewater sources: A panacea towards clinical pathogens. *App Nanosci*. 2023. 13. 2365–2378. doi: [10.1007/s13204-021-01944-y](https://doi.org/10.1007/s13204-021-01944-y)
143. Thalhammer KO, Newman DK. A phenazine-inspired framework for identifying biological functions of microbial redox-active metabolites. *Curr Opin Chem Biol*. 2023. 75. 102320. doi: [10.1016/j.cbpa.2023.102320](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102320)
144. Tupe SG, Kulkarni RR, Shirazi F et al. Possible mechanism of antifungal phenazine-1-carboxamide from *Pseudomonas* sp. against dimorphic fungi *Benjaminiella poitrasii* and human pathogen *Candida albicans*. *J Appl Microbiol*. 2015. 118. 39-48. doi: [10.1111/jam.12675](https://doi.org/10.1111/jam.12675)
145. Turner JM, Messenger AJ. Occurrence, biochemistry and physiology of phenazine pigment production. *Advances in microbial physiology*. 1986. 27. 211-275.
146. Verameyenka EG, Fedorovich MN, Feklistova IN et al. [Obtaining and characterizing mutants of *Pseudomonas aurantiaca* - producers of phenazine antibiotics]. *Published online*. 2009. Accessed March 5, 2026. <https://elib.bsu.by/handle/123456789/5491>. (In Russian)
147. Verameyenka EG, Maksimova NP. [Incrascent of phenazine antibiotics production in bacteria *Pseudomonas aurantiaca* by cloning *phzIR* genes and entering the antioxidants additives at cultural medium]. *Published online*. 2010. Accessed March 5, 2026. <https://elib.bsu.by/handle/123456789/16291>. (In Russian)
148. Verborg W, Thomas H, Bissett D. et al. First-in-toman phase I and pharmacokinetic study of XR5944.14, a novel agent with a unique mechanism of action. *Br J Cancer*. 2007. 97. 844-850. doi: [10.1038/sj.bjc.6603953](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603953)
149. Vicker N, Burgess L, Dodd R et al. Novel angular benzophenazines: dual Topoisomerase I and Topoisomerase II inhibitors as potential anticancer agents. *J Med Chem*. 2002. 45. 721-739. doi: [10.1021/jm010329a](https://doi.org/10.1021/jm010329a)
150. Viktorsson EÖ, Melling GB., Aesoy R et al. Total synthesis and antileukemic evaluations of the phenazine 5,10-dioxide natural products iodinin, myxin and their derivatives. *Bioorgani Med Chem*. 2017. 25. 2285-2293. doi: [10.1016/j.bmc.2017.02.058](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.058)
151. Wagner M, Abdel-Mageed WM, Ebel R et al. Dermacozines H-J isolated from a deep-sea strain of *Dermacoccus abyssi* from Mariana Trench sediments. *J Nat Prod*. 2014. 77. 416-420. doi: [10.1021/np400952d](https://doi.org/10.1021/np400952d)
152. Wan Y, Liu H, Xian M et al. Biosynthesis and metabolic engineering of 1-hydroxyphenazine in *Pseudomonas chlororaphis* H18. *Microb Cell Fact*. 2021. 20(235). doi: [10.1186/s12934-021-01731-y](https://doi.org/10.1186/s12934-021-01731-y)
153. Wan Y, Liu H, Xian M et al. Biosynthetic Pathway Construction and Production Enhancement of 1-Hydroxyphenazine Derivatives in *Pseudomonas chlororaphis* H18. *J Agric Food Chem*. 2022. 70. 1223-1231. doi: [10.1021/acs.jafc.1c07760](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07760)
154. Wang D, Yu J, Dorosky R et al. The phenazine 2-hydroxy-phenazine-1-carboxylic acid promotes extracellular DNA release and has broad transcriptomic consequences in *Pseudomonas chlororaphis* 30–84. *PLoS One*. 2016. 11(1). e0148003. doi: [10.1371/journal.pone.0148003](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148003)
155. Wang D, Yu JM, Pierson LS et al. Differential regulation of phenazine biosynthesis by RPEA and RpeB in *Pseudomonas chlororaphis* 30-84. *Microbiology*. 2012. 158. 1745-1757. doi: [10.1099/mic.0.059352-0](https://doi.org/10.1099/mic.0.059352-0)
156. Wang S, Liu D, Bilal M et al. Uncovering the Role of PhzC as DAHP Synthase in Shikimate Pathway of *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Biology*. 2022. 11(1). doi: [10.3390/biology11010086](https://doi.org/10.3390/biology11010086)
157. Wang S, Liu D, Bilal M et al. Uncovering the role of phzc as DAHP synthase in shikimate pathway of *Pseudomonas chlororaphis* HT66. *Biology*. 2022. 11(86). doi: [10.3390/biology11010086](https://doi.org/10.3390/biology11010086)
158. Wang SY, Shi XC, Chen X et al. Biocontrol ability of phenazine-producing strains for the management of Fungal Plant Pathogens: A Review. *Biol Control*. 2021. 155(104548). doi: [10.1016/j.biocontrol.2021.104548](https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2021.104548)
159. Wang Y, Newman DK. Redox Reactions of Phenazine Antibiotics with Ferric (Hydr)oxides and

- Molecular Oxygen. *Environ Sci Technol.* 2008. 42(7). 2380-2386. doi: [10.1021/es702290a](https://doi.org/10.1021/es702290a)
160. Wrede F, Strack E Über das pyocyanin, Den blauen Farbstoff des *Bacillus pyocyaneus*. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem.* 1924. 140. 1-15. doi: [10.1515/bchm2.1924.140.1-2.1](https://doi.org/10.1515/bchm2.1924.140.1-2.1)
161. Wu C, Medema MH, Läkamp RM et al. Leucanicidin and Endophenazines Result from Methyl-Rhamnosylation by the Same Tailoring Enzymes in *Kitasatospora* sp. MBT66. *ACS Chem Biol.* 2016. 11(2). 478-490. doi: [10.1021/acscchembio.5b00801](https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00801)
162. Wu C, Wezel GP., Hae CY Identification of novel endophenazine antibiotics produced by *Kitasatospora* sp. *MBT66 J Antibiot.* 68. 445-452. doi: [10.1038/ja.2015.14](https://doi.org/10.1038/ja.2015.14)
163. Xiong Z, Niu J, Liu H et al. Synthesis and bioactivities of phenazine-1-carboxylic acid derivatives based on the modification of PCA Carboxyl Group. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017. 27. 2010-2013. doi: [10.1016/j.bmcl.2017.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.011)
164. Xu N, Ahuja EK, Janning P, et al. Trapped intermediates in crystals of the FMN-dependent oxidase PhzG provide insight into the final steps of phenazine biosynthesis. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2013. 69. 1403-1413. doi: [10.1107/S0907444913008354](https://doi.org/10.1107/S0907444913008354)
165. Yan J, Liu W, Cai J. et al. Advances in phenazines over the past decade: Review of their pharmacological activities, mechanisms of action, biosynthetic pathways and synthetic strategies. *Mar Drugs.* 2021. 19. 610. doi: [10.3390/md19110610](https://doi.org/10.3390/md19110610)
166. Yang H, Kundra S, Chojnacki M et al. A Modular Synthetic Route Involving N-Aryl-2-nitrosoaniline Intermediates Leads to a New Series of 3-Substituted Halogenated Phenazine Antibacterial Agents. *J Med Chem.* 2021. 64. 7275-7295. doi: [10.1021/acs.jmedchem.1c00168](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00168)
167. Yao R, Pan K, Peng H et al. Engineering and systems-level analysis of *Pseudomonas chlororaphis* for production of phenazine-1-carboxamide using glycerol as the cost-effective carbon source. *Biotechnol Biofuels.* 2018. 11. 130.
168. Yuan S, Yin X, Meng X et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. *Nature.* 2021. 593(7859). 418-423.
169. Yue SJ, Huang P, Li S et al. Enhanced production of 2-hydroxyphenazine from glycerol by a two-stage fermentation strategy in *Pseudomonas chlororaphis* GP72AN. *J Agric Food Chem.* 2020. 68. 561-566. doi: [10.1021/acs.jafc.9b05033](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05033)
170. Zboralski A, Saadia H, Novinscak A et al. Interplay between *Arabidopsis thaliana* genotype, plant growth and rhizosphere colonization by phyto-beneficial phenazine-producing *Pseudomonas chlororaphis*. *Microorganisms.* 2022. 10. 660. doi: [10.3390/microorganisms10030660](https://doi.org/10.3390/microorganisms10030660)
171. Zendah I, Riaz N, Nasr H et al. Chromophenazines from the terrestrial *Streptomyces* sp. Ank 315. *J Nat Prod.* 2012. 75. 2-8. doi: [10.1021/np100818d](https://doi.org/10.1021/np100818d)
172. Zhao Y, Qian G, Ye Y et al. Heterocyclic aromatic N-oxidation in the biosynthesis of phenazine antibiotics from *Lysobacter antibioticus*. *Org Lett.* 2016. 18. 2495-2498. doi: [10.1021/acs.orglett.6b01089](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01089)
173. Zhou L, Jiang HX, Sun S et al. Biotechnological potential of a rhizosphere *Pseudomonas aeruginosa* strain producing phenazine-1-carboxylic acid and phenazine-1-carboxamide. *World J Microbiol Biotechnol.* 2016. 32(50). doi: [10.1007/s11274-015-1987-y](https://doi.org/10.1007/s11274-015-1987-y)
174. Zhyzneyskaya AA, Lukashevich AA, Maksimova NP et al. The cytotoxic activity of Phenazine compounds from *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* against the HeLa cell line. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2023. 38(4). 215-221. doi: [10.3103/s0891416823040079](https://doi.org/10.3103/s0891416823040079)