

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. V.L.W.A. Heijnen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 27 januari 2022
KENMERK CGM/220127-01
ONDERWERP Advies classificatie van vier cyanobacteriestammen

Geachte mevrouw Heijnen,

Naar aanleiding van een aantal verzoeken van de Rijksuniversiteit Groningen (IG 21-212, 213, 214 en 215_2.13-000) heeft de COGEM vier adviesvragen ontvangen om cyanobacterie stammen te classificeren. De COGEM adviseert u hierover als volgt.

Samenvatting:

De COGEM is gevraagd om de cyanobacteriestammen *Hapalosiphon welwitschii* UH IC-52-3, *Westiella intricata* UH HT-29-1, *Fischerella* sp. ATCC 43239 en *Fischerella ambigua* UTEX 1903 te classificeren. Het zijn filamenteuze (zogenaamde 'true branching') cyanobacteriën die gespecialiseerde cellen (heterocysten) vormen die stikstof kunnen binden.

Er zijn geen aanwijzingen dat de vier cyanobacteriestammen pathogeen zijn voor mens, dier of plant. De vier stammen produceren wel stoffen (waaronder hapalindol-achtige stoffen) waarvan onder laboratoriumomstandigheden is gebleken dat zij schadelijk zijn voor andere organismen. Zij remmen de groei van concurrerende microben en zijn schadelijk voor organismen die cyanobacteriën eten, zoals insectenlarven en larven van kreeftachtigen. Deze stoffen spelen waarschijnlijk een rol bij de verdediging van cyanobacteriën tegen andere organismen. De twee *Fischerella* stammen produceren ook stoffen (microcystines) waarvan bekend is dat zij schadelijk kunnen zijn voor mens en dier wanneer zij bij algenbloei massaal vrijkomen bij het doodgaan van cyanobacteriecellen. Voor soorten uit de genera *Fischerella* en *Hapalosiphon* is algenbloei gerapporteerd. Voor zover bij de COGEM bekend zijn er geen meldingen dat de vier cyanobacteriestammen bij algenbloei betrokken zijn, maar op basis van de huidige kennis kan niet worden uitgesloten dat deze stammen algenbloei zouden kunnen veroorzaken.

Alles overwegende is de COGEM van oordeel dat *Fischerella* sp. ATCC43239, *F. ambigua* UTEX1903, *W. intricata* UH HT-29-1 en *H. welwitschii* UH IC-52-3 in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld kunnen worden en dat werkzaamheden met deze cyanobacteriestammen op inperkingsniveau I uitgevoerd kunnen worden. Gezien de thans beschikbare informatie is de COGEM van oordeel dat de vier cyanobacteriestammen niet in aanmerking komen voor opname op lijst A1 van Bijlage 2 van de Regeling ggo.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
 Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
 DG Milieu en Internationaal

Met het oog op eventuele belangenverstrengeling is het COGEM lid Prof. dr. J.T.M. Elzenga niet betrokken geweest bij de besluitvorming over dit advies.

Classificatie van vier cyanobacteriestammen

COGEM advies CGM/220127-01

1. Inleiding

Naar aanleiding van een aantal verzoeken van de Rijksuniversiteit Groningen heeft de COGEM vier adviesvragen ontvangen over de pathogeniteitsklasse van de cyanobacteriestammen *Hapalosiphon welwitschii* stam UH IC-52-3 (IG 21-212), *Fischerella* sp. stam ATCC 43239 (IG 21-213), *Westiella intricata* stam UH HT-29-1 (IG 21-214) en *Fischerella ambigua* stam UTEX 1903 (IG 21-215). Tevens is de COGEM gevraagd of bovenstaande cyanobacteriestammen eigenschappen hebben waarvan het aannemelijk is dat deze een schadelijk effect op het milieu hebben, en of ze als organisme van inperkingsniveau I beschouwd kunnen worden volgens de 'Regeling genetisch gemodificeerde organismen'.¹

2. Classificatie van micro-organismen

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in oenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Opportunistische pathogenen, die uitsluitend ziekte kunnen veroorzaken bij individuen met een verzwakt immuunsysteem, worden in de regel als niet-pathogeen beschouwd en kunnen, als aan één van de bovengenoemde voorwaarden van pathogeniteitsklasse 1 is voldaan, op Bijlage 2, lijst A1 van de Regeling ggo geplaatst worden.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt,

terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

3. Cyanobacteriën

Cyanobacteriën (voorheen ook wel blauwalgen genoemd) komen voor in zeer uiteenlopende milieus.² Zij kunnen zowel op land als in water worden aangetroffen en worden ook op plaatsen aangetroffen waar extreme omstandigheden heersen, zoals in Arctische gebieden of thermische bronnen. Sommige soorten kunnen symbiotische relaties aangaan met andere eukaryote organismen, zoals diatomeeën en sponzen. Cyanobacteriën produceren het pigment chlorofyl-a en zijn hierdoor tot fotosynthese in staat. Onder bepaalde omstandigheden, bijvoorbeeld bij een verhoogde toevoer van voedingsstoffen of een toename van de temperatuur, kunnen cyanobacteriën zich massaal gaan vermenigvuldigen; een fenomeen dat bekend staat als algenbloei. Verschillende soorten cyanobacteriën zijn tot schadelijke algenbloei in staat, of kunnen ‘matten’ vormen waardoor het zonlicht wordt tegengehouden en het water zuurstofarm wordt. Sommige cyanobacteriën produceren toxines die schadelijk zijn voor andere organismen, zoals vissen en schaaldieren. Ook zijn er invasieve soorten die andere soorten verdringen.^{3,4,5,6,7,8}

4. Kenmerken van de vier cyanobacteriestammen

Fischerella sp. ATCC 43239, *F. ambigua* UTEX1903, *W. intricata* UH HT-29-1 en *H. welwitschii* UH IC-52-3 behoren tot een groep cyanobacteriën binnen de familie *Hapalosiphonaceae* (klasse *Cyanophyceae*, orde *Nostocales*).⁹ Deze groep wordt ook wel de ‘true branching’ cyanobacteriën genoemd en bestaat uit filamenteuze cyanobacteriën die heterocysten vormen en daardoor stikstof kunnen binden.^{10,11,12} Sommige stammen die tot deze groep behoren, kunnen akineten vormen.¹³ Dit zijn dikwandige cellen die met name onder stressvolle omstandigheden worden gevormd en ervoor zorgen dat de cyanobacterie deze omstandigheden kan overleven.

De taxonomie van de *Hapalosiphonaceae* familie is complex en aan verandering onderhevig. In een recente fylogenetische analyse worden tien ‘clades’ geïdentificeerd en wordt opgemerkt dat met name de taxonomie van het genus *Fischerella* complex is.¹² Naast de stammen die binnen de *Fischerella* ‘clade’ clusteren, clusteren diverse stammen in andere ‘clades’. In totaal zijn er vijf andere ‘clades’ met één of meerdere *Fischerella* stammen. De twee *Fischerella* stammen waar advies over is gevraagd, vallen samen met enkele *Westiellopsis* stammen in de *Neowestiellopsis* ‘clade’. De andere twee stammen die in dit advies worden besproken, behoren beide tot de *Hapalosiphon* ‘clade’.¹²

De vier cyanobacteriestammen, waarover advies gevraagd is, behoren tot een groep van soorten die erom bekend staat dat zij hapalindol-achtige stoffen produceren. Hapalindol-achtige stoffen zijn indole alkaloiden die alleen door een specifieke groep cyanobacteriën (behorend tot de genera *Hapalosiphon*, *Fischerella*, *Westiella* of *Westiellopsis*) worden geproduceerd.¹¹ Er zijn meer dan 80 verschillende van deze hapalindol-achtige stoffen bekend.¹³ Sommigen hebben een cytotoxische en/of antimicrobiële werking (tegen bacteriën, schimmels en/of algen). Anderen hebben een insectendodende of fytotoxische werking. Ook zijn er stoffen die misvormingen veroorzaken of giftig zijn voor gewervelde dieren.¹³ Deze hapalindol-achtige stoffen vervullen waarschijnlijk een rol bij de verdediging tegen andere organismen. Zij remmen de groei en ontwikkeling van concurrerende organismen en zijn schadelijk voor herbivoren en predatoren van cyanobacteriën.¹³

Naast hapalindol-achtige stoffen worden door de specifieke groep cyanobacteriën, waar de vier cyanobacteriestammen toe behoren, ook andere secundaire metaboliëten geproduceerd met een antimicrobiële werking, zoals hapalosines, fischerelline A en B, parsiguine en microcystines.^{14,15,16,17,18,19} Microcystines kunnen ook schadelijk voor mens en dier zijn wanneer zij bij algenbloei massaal vrijkomen bij het doodgaan van cyanobacteriecellen. Het zijn hepatotoxinen die ziekte (waaronder gastro-enteritis) kunnen veroorzaken met een soms lethale afloop.^{20,21,22}

4.1 *Fischerella* stammen

Het genus *Fischerella* is voor het eerst beschreven in 1895²³ en bestaat uit 18 soorten.⁹ Veel soorten uit dit genus komen voor in vochtige bodems, maar er zijn ook soorten die op ondergedompeld hout of waterplanten zijn aangetroffen.^{24,25} *Fischerella* soorten komen wereldwijd voor. In Nederland is *Fischerella* sp. in het aquatisch milieu aangetroffen.²⁶

Fischerella sp. ATCC 43239 en *F. ambigua* UTEX 1903 zijn beiden volledig gesequenced.¹¹ Ze produceren allebei meerdere hapalindol-achtige stoffen.^{11,27} Ook produceren ze beiden diverse varianten van het bekende cyanotoxine microcystine.²⁸

Fischerella sp. ATCC 43239 vormt biofilms en leeft op of in de zeebodem (het is een bentisch organisme).²⁹ In een experiment waarbij dansmuglarven (*Chironomus riparius*) in water met stukjes *Fischerella* sp. ATCC 43239 biofilm werden gehouden, gingen 46 van de 54 larven binnen 48 uur dood.²⁹ *Fischerella* sp. ATCC43239 blijkt vier hapalindol-achtige stoffen te produceren die de dansmuglarven doden. Bij concentraties van 2,6 µM hapalindol 1 en bij 3,7 µM hapalindol 2 was de mortaliteit respectievelijk 60% en 50%. Bij een concentratie van 26 µM hapalindol 3 of 4 werden alle larven gedood. Hapalindol 1 bleek bij concentraties van 2,6 µM ook dodelijk voor larven van een zoetwatergarnaal (*Thamnocephalus platyurus*).³⁰

Ongefilterd *F. ambigua* UTEX 1903 extract heeft een antimicrobiële werking tegen *Mycobacterium tuberculosis* en *Bacillus anthracis*.²⁷ Deze antimicrobiële werking blijkt door hapalindol-achtige stoffen te worden veroorzaakt. De door *F. ambigua* UTEX1903 geproduceerde hapalindol-achtige stoffen hebben naast een antibacteriële ook een antimycotische werking en vertonen enige cytotoxische activiteit.²⁷

Van een andere *F. ambigua* stam (i.e. *F. ambigua* 108b) is beschreven dat deze misvorming en sterfte van zebravisembryo's veroorzaakt.³¹ Deze stam blijkt echter tot een andere soort (i.e. *Symphyonema bifilamentata*) te behoren.³²

4.2 *Westiella intricata* UH HT-29-1

W. intricata UH HT-29-1 is geïsoleerd uit grond afkomstig van het atol Weno (voorheen bekend als Moen) in Micronesië.³³ Deze stam staat ook wel bekend als *Westiella intricata* Borzì UH stam HT-29-1 en behoort tot een soort die in zoetwater wordt aangetroffen.^{14,34} Er zijn geen meldingen dat *W. intricata* UH HT-29-1 of een andere *Westiella intricata* stam in Nederland voorkomt.

W. intricata UH HT-29-1 produceert een hapalindol-achtige stof die schadelijk is voor vleesvlieg-larven.¹⁴ Daarnaast zijn er op basis van de genomsequentie aanwijzingen dat deze stam mogelijk bacteriocines zou kunnen produceren.³³ Bacteriocines zijn stoffen die toxisch zijn voor andere bacteriën (meestal alleen voor nauw verwante bacteriën).³⁵ *W. intricata* UH HT-29-1 kan het bekende cyanotoxine microcystine niet produceren. Het gencluster dat hiervoor codeert is in deze stam niet aanwezig.³³

4.3 *Hapalosiphon welwitschii* UH IC-52-3

H. welwitschii UH IC-52-3 is in Queensland (Australië) geïsoleerd uit zoet water.³³ Het is niet bekend of deze soort of stam in Nederland voorkomt, maar het geslacht waar deze stam toe behoort, is wel in Nederland aangetroffen.²⁶

H. welwitschii UH IC-52-3 produceert een hapalindol-achtige stof die schadelijk is voor schimmels.¹⁴ Ook een andere hapalindol-achtige stof waarvan bekend is dat deze schadelijk is voor vleesvlieg-larven wordt door *H. welwitschii* UH IC-52-3 geproduceerd.¹⁴ Daarnaast zijn er op basis van de genomsequentie aanwijzingen dat deze stam mogelijk bacteriocines zou kunnen produceren.³³ Sommige *H. welwitschii* stammen kunnen het bekende cyanotoxine microcystine produceren,^{36,37,37} maar *H. welwitschii* UH IC-52-3 kan dit niet. Het gencluster dat hiervoor codeert is niet aanwezig.³³

5. Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft eerder verschillende cyanobacteriestammen geïsoleerd. *Synechocystis* sp. stam PCC 6803, *Synechococcus* sp. stam PCC 7002, *Anabaena variabilis* stam ATCC 29413 (=PCC 7937), *Anabaena* sp. PCC 7120 en *Anabaena azollae* (*Nostoc azollae*) zijn door de COGEM in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld.^{38,39,40,41,42}

Ook heeft de COGEM onderzoek laten uitvoeren naar de taxonomie en eigenschappen van algen- en cyanobacteriesoorten.⁶ Dit onderzoek was voor de COGEM aanleiding om te adviseren om bij de classificatie van micro-organismen niet alleen pathogeniteit voor mens, dier of plant, maar ook andere schadelijke effecten voor het milieu in ogenschouw te nemen.⁴³

6. Classificaties door andere instanties

Het American Type Culture Collection (ATCC) heeft laboratoriumwerkzaamheden met *Fischerella* sp. ATCC 43239 ingedeeld op inperkingsniveau BSL-1.⁴⁴ *F. ambigua* UTEX 1903 staat in de UTEX Culture Collection of Algae at the University of Texas at Austin vermeld als BSL-1 organisme.

9. Overweging en advies

Er zijn geen aanwijzingen dat *Hapalosiphon welwitschii* stam UH IC-52-3, *Fischerella* sp. stam ATCC 43239, *Westiella intricata* stam UH HT-29-1 of *Fischerella ambigua* stam UTEX 1903 pathogeen zijn voor mens, dier of plant. De COGEM is daarom van oordeel dat de vier cyanobacteriestammen in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld kunnen worden.

Alle vier de cyanobacteriestammen produceren stoffen, waaronder hapalindol-achtige stoffen, waarvan onder laboratoriumomstandigheden is gebleken dat zij schadelijk zijn voor andere organismen. Deze stoffen spelen waarschijnlijk een rol bij de verdediging van cyanobacteriën tegen andere organismen. Zij remmen de groei van concurrerende microben en zijn schadelijk voor predatoren en herbivoren van cyanobacteriën, zoals insectenlarven en larven van kreeftachtigen.¹³ De productie van dergelijke verdedigende stoffen vindt niet continu plaats, maar wordt onder invloed van bepaalde omstandigheden (zoals de aanwezigheid van concurrenten, herbivoren of predatoren) geremd of gestimuleerd.⁴⁵ Ook de door de twee *Fischerella* stammen geproduceerde microcystines spelen waarschijnlijk een rol bij de verdediging van de cyanobacteriën tegen andere organismen.⁴⁶ Microcystines kunnen echter ook schadelijk zijn voor mens of dier wanneer zij bij algenbloei massaal vrijkomen bij het doodgaan van cyanobacteriecellen.²⁰ Voor *Fischerella* sp. en *Hapalosiphon* sp. is algenbloei gerapporteerd.^{47,48} Voor zover bij de COGEM bekend zijn er geen meldingen dat de vier cyanobacteriestammen bij algenbloei betrokken zijn, maar op basis van de huidige kennis kan niet worden uitgesloten dat deze stammen algenbloei zouden kunnen veroorzaken.

Alles overwegende, is de COGEM van oordeel dat de vier cyanobacteriestammen in pathogeniteitsklasse 1 ingedeeld kunnen worden en dat werkzaamheden met *Fischerella* sp. ATCC 43239, *F. ambigua* UTEX1903, *W. intricata* UH HT-29-1 en *H. welwitschii* UH IC-52-3 op inperkingsniveau I uitgevoerd kunnen worden. Gezien de thans beschikbare informatie is de COGEM van oordeel dat de vier cyanobacteriestammen niet in aanmerking komen voor opname op lijst A1 van Bijlage 2 van de Regeling ggo.

Referenties

1. Regeling genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013.
<https://wetten.overheid.nl/BWBR0035072/2022-01-01> (bezocht: 13 januari 2022)
2. Mazard S *et al.* (2016). Tiny microbes with a big impact: The role of cyanobacteria and their metabolites in shaping our future. *Mar. Drugs* 17: 14
3. Cyanosite for research on cyanobacteria. <http://www-cyanosite.bio.purdue.edu> (bezocht: 12 februari 2020)
4. Sivonen K & Jones G (1999). Chapter 3: Cyanobacterial toxins. In: Toxic cyanobacteria in water: A guide to their public health consequences, monitoring and management. World Health Organisation (WHO), Ed. Choris I & Bartram J
5. Dittmann E *et al.* (2013). Cyanobacterial toxins: biosynthetic routes and evolutionary roots. *FEMS Microbiol. Rev.* 37: 23–43

6. Van Rooij *et al.* (2021). Taxonomy and risk classification of algae. Informing the risk classification of a dynamic taxonomic group. COGEM onderzoeksrapport CGM 2021-01
7. University of Florida. Center for aquatic and invasive plants. Lyngbya species.
<https://plants.ifas.ufl.edu/plant-directory/lyngbya-species/> (bezocht: 20 januari 2022)
8. Mehnert G *et al.* (2010). Competitiveness of invasive and native cyanobacteria from temperate freshwaters under various light and temperature conditions. *Journal of plankton research* 32(7): 1009-1021
9. AlgaeBase. Family: Hapalosiphonaceae. <https://www.algaebase.org/browse/taxonomy/#87027> (bezocht: 14 januari 2022)
10. Gugger MF & Hoffmann (2004). Polyphyly of true branching cyanobacteria (Stigonematales). *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 54: 349-357 doi 10.1099/ijs.0.02744-0
11. Micallef ML *et al.* (2014). Comparative analysis of hapalindole, ambiguine and welwitindolinone gene clusters and reconstitution of indole-isonitrile biosynthesis from cyanobacteria. *BMC Microbiol.* 14: 213
12. Mishra D *et al.* (2021). Issues in cyanobacterial taxonomy: comprehensive case study of unbranched, false branched and true branched heterocytous cyanobacteria. *FEMS Microbiol. Lett.*: 368 doi: 10.1093/femsle/fnab005
13. Walton K & Berry JP (2016). Indole alkaloids of the Stigonematales (Cyanophyta): chemical diversity, biosynthesis and biological activity. *Mar. Drugs* 14, 73 doi: 10.3390/md14040073
14. Stratmann K *et al.* (1994). Welwitindolinones, unusual alkaloids from the blue-green algae *Hapalosiphon welwitschii* and *Westiella intricata*. Relationship to fischerindoles and hapalindoles. *J. Am. Chem. Soc.* 116: 9935-9942
15. Hagmann L & Jüttner F (1996). A novel photosystem-II-inhibiting allelochemical of the cyanobacterium *Fischerella musicola* with antifungal and herbicidal activity. *Tetrahedron Lett.* 37: 6539-6542
16. Papke U *et al.* (1997). Isolation, identification and determination of the absolute configuration of fischerellin B. A new algicide from the freshwater cyanobacterium *Fischerella musicola* (Thuret). *Tetrahedron Lett.* 38: 379-382
17. Ghasemi Y *et al.* (2004). Parsiguine, a novel antimicrobial substance from *Fischerella ambigua*. *Pharm. Biol.* 42: 318-322
18. Prinsep MR *et al.* (1992). Microcystin-LA from a blue-green alga belonging to the Stigonematales. *Phytochemistry* 31: 1247-1248
19. Fiore MF *et al.* (2009). Microcystin production by a freshwater spring cyanobacterium of the genus *Fischerella*. *Toxicon* 53: 754-761
20. Pham TL & Utsumi M (2018). An overview of the accumulation of microcystins in aquatic ecosystems. *J. Environ. Manage.* 213: 520-529
21. Tamele IJ & Vasconcelos V (2020). Microcystin incidence in the drinking water of Mozambique: challenges for public health protection. *Toxins* 12: 368
22. Díez-Quijada L *et al.* (2019). Occurrence and toxicity of microcystin congeners other than MC-LR and MC-RR: a review. *Food Chem. Toxicol.* 125: 106-132
23. Gomont M (1895). Note sur le *Scytonema ambiguum* Kützing. *J de Botanique* 9: 49-52
24. Al-Yousef HM & Amina M (2021). Phytoconstituents and pharmacological activities of cyanobacterium *Fischerella ambigua*. *Arab. J. Chem.* 14: 103153

25. Hindak F (2012). Hormogonia in two nostocalean cyanophytes (cyanobacteria) from the genera *Hapalosiphon* and *Fischerella*. *Biologia* 67: 1075-1079
26. Ecosys Taxa Waterbeheer Nederland (TWN lijst). <https://www.ecosys.nl/twn-lijst/> (bezocht: 14 januari 2022)
27. Mo S et al. (2009). Antimicrobial ambiguine isonitriles from the cyanobacterium *Fischerella ambigua*. *J. Nat. Prod.* 72: 894-899
28. Sharma D (2015). Harnessing genomes and building molecules for investigating biosynthetic mechanisms in model Group V cyanobacteria. Thesis Case Western Reserve University. https://etd.ohiolink.edu/apexprod/rws_etd/send_file/send?accession=case1422605368&disposition=inline (bezocht: 20 januari 2022)
29. Becher PG & Jüttner F (2005). Insecticidal compounds of the biofilm-forming cyanobacterium *Fischerella* sp. (ATCC 43239). *Environ. Toxicol.* 20: 363-372
30. Becher PG et al. (2007). Insecticidal activity of 12-*epi*-hapalindole J isonitrile. *Phytochemistry* 68: 2493-2497.
31. Wright AD et al. (2006). Effects of cyanobacterium *Fischerella ambigua* isolates and cell free culture media on zebrafish (*Danio rerio*) embryo development. *Chemosphere* 65: 604-608
32. Jung P et al. (2021). *Symphyonema bifilamentata* sp. nov., the right *Fischerella ambigua* 108b: half a decade of research on taxonomy and bioactive compounds in new light. *Microorganisms* 9: 745
33. Micallef ML et al. (2015). Genome mining for natural product biosynthetic gene clusters in the Subsection V cyanobacteria. *BMC Genomics* 16: 669 doi: 10.1186/s12864-015-1855-z
34. AlgaeBase. *Westiella intricata* Borzi 1917 https://www.algaebase.org/search/species/detail/?species_id=65130 (bezocht: 24 januari 2022)
35. Soltani S et al. (2021). Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiol. Rev.* 45(1): 1-24
36. Al-Aarajy MJ & Al-Sultan EYA (2008). Isolation and purification of Hepatotoxin (Microcystin-LR) from some blue-green algae of sewage water in Basrah. *Marsh Bull.* 3(1): 1-16
37. Al-Sultan EYA & Al-Ali AAA (2010). Histopathological and biological effects of toxic algae *Hapalosiphon welwitschii* on molli fish *Poecilia sphenops* Valenc. *Basrah J. Agric. Sci.* 23: 1-18
38. COGEM (2011). Grootschalige productie van melkzuur door gg-cyanobacteriën in een kweekstelsel voor eenmalig gebruik. COGEM advies CGM/110418-03
39. COGEM (2015). Classificatie van cyanobacterie *Synechococcus* sp. stam PCC7002. COGEM advies CGM/150821-01
40. COGEM (2016). Classificatie cyanobacterie *Anabaena variabilis* stam ATCC 29413. COGEM advies CGM/160816-01
41. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie van de cyanobacteriestam *Anabaena* sp. PCC 7120. COGEM advies CGM/200225-01
42. COGEM (2020). Pathogeniteitsclassificatie *Anabaena azollae* en inschaling van werkzaamheden met (gg-) *Azolla filiculoides* in associatie met (gg-) *A. azollae*. COGEM advies CGM/200520-02
43. COGEM (2021). Aanpassing classificatie van micro-organismen in Regeling ggo. COGEM advies CGM/211013-01
44. American Tissue Culture Collection (ATCC). *Fischerella* sp. 43239™ <https://www.atcc.org/products/43239> (bezocht: 20 januari 2022)

45. Mendes LBB & Vermelho AB (2013). Allelopathy as a potential strategy to improve microalgae cultivation. *Biotechnol. Biofuels* 6: 152
46. Berry JP *et al.* (2008). Cyanobacterial toxins as allelochemicals with potential applications as algacides, herbicides and insecticides. *Mar. Drugs* 6: 117-146
47. Paerl HW *et al.* (2018). Mitigating the expansion of harmful algal blooms across the freshwater-to-marine continuum. *Environ. Sci. Technol.* 52: 5519-5529
48. Rosen BH & St. Amand A (2015). Field and laboratory guide to freshwater cyanobacteria harmful algal blooms for native American and Alaska native communities. U.S. Geological Survey Open-file report 2015-1164