

Обзорная статья

УДК 582.26+574.6

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.399-440>

Диатомовые микроводоросли как продуценты фукоксантина и полиненасыщенных жирных кислот

А.Л. Авсиян , И.Н. Гудвилович

Федеральный исследовательский центр «Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН», г. Севастополь, Россия

anna_avs@ibss-ras.ru

Аннотация

В обзорной статье представлен анализ современных литературных данных по диатомовым микроводорослям с целью оценки их потенциала как продуцентов биологически ценных веществ, таких как фукоксантин и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Приведено общее описание биохимических, физиологических, генетических особенностей диатомовых водорослей, которые обеспечивают их потенциал для использования в биотехнологических производствах. Представлена общая характеристика фукоксантина и ПНЖК, а также их терапевтические и профилактические свойства, способствующие устойчивому росту спроса на эти ценные биоресурсы. Проанализировано содержание фукоксантина и ПНЖК и продуктивность у различных видов микроводорослей. Представлен обзор диатомовой водоросли *Phaeodactylum tricornutum* как перспективного объекта для коммерческого производства фукоксантина и жирных кислот, в частности, общая характеристика вида, современные методы его выращивания и перспективы его генетической модификации. Проанализировано влияние условий культивирования на накопление фукоксантина и ПНЖК у *P. tricornutum*, а также рассмотрены некоторые аспекты переработки биомассы, в том числе процессы сбора урожая и экстракции биологически ценных веществ. Оценены перспективы комплексной переработки биомассы для повышения эффективности биотехнологических производств.

Ключевые слова: диатомовые микроводоросли, фукоксантин, полиненасыщенные жирные кислоты, *Phaeodactylum tricornutum*, промышленное культивирование микроводорослей, продуктивность, генетическая трансформация, комплексная переработка биомассы.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФИЦ ИнБЮМ по теме «Комплексное исследование экологических и физиолого-биохимических особенностей микроводорослей различных таксономических групп при адаптации к меняющимся условиям среды» (№ гос. регистрации 124021300070-2).

Для цитирования: Авсиян А.Л., Гудвилович И.Н. Диатомовые микроводоросли как продуценты фукоксантина и полиненасыщенных жирных кислот // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2025. Т. 167, кн. 3. С. 399–440. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.399-440>.

Review article

<https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.399-440>

Diatoms as producers of fucoxanthin and polyunsaturated fatty acids

A.L. Avsiyan[✉], I.N. Gudvilovych

*A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas, Russian Academy of Sciences,
Sevastopol, Russia*

[✉]anna_avs@ibss-ras.ru

Abstract

This article provides an overview of the recent literature on diatom microalgae in order to assess their potential as producers of biologically valuable substances such as fucoxanthin and polyunsaturated fatty acids (PUFAs). The biochemical, physiological, and genetic features of diatom algae that make them suitable for use in biotechnological production were summarized. The general properties of fucoxanthin and PUFAs were outlined, as well as their therapeutic and prophylactic benefits that create a steady demand for these critical bioresources. Fucoxanthin and PUFAs content and productivity in different microalgae species were analyzed. *Phaeodactylum tricornutum*, a promising candidate for commercial production of fucoxanthin and fatty acids, was described, with a focus on its general biology, current methods of cultivation, and prospects for genetic modification. The influence of cultivation conditions on the accumulation of fucoxanthin and PUFAs in *P. tricornutum* was examined, along with some aspects of its biomass processing, including harvesting and extraction of biologically valuable substances. The possibilities for complex biomass processing to improve the efficiency of biotechnological production were investigated.

Keywords: diatoms, fucoxanthin, polyunsaturated fatty acids, *Phaeodactylum tricornutum*, commercial cultivation of microalgae, productivity, genetic transformation, complex biomass processing

Acknowledgments. This study was carried out as part of the state assignment to A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of the Russian Academy of Sciences under the project “Comprehensive study of ecological, physiological, and biochemical features of microalgae from various taxonomic groups during adaptation to changing environments” (state registration no. 124021300070-2).

For citation: Avsiyan A.L., Gudvilovych I.N. Diatoms as producers of fucoxanthin and polyunsaturated fatty acids. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2025, vol. 167, no. 3, pp. 399–440. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2025.3.399-440>. (In Russian)

Введение

Диатомовые водоросли – одни из наиболее продуктивных фотоавтотрофов в морской среде, которые обеспечивают около 40 % первичной продукции в океанах и 20 % глобальной фиксации CO₂, а также биогеохимический перенос основных минеральных элементов, таких как азот, углерод и кремний [1, 2]. Они доминируют в фитопланктонном сообществе в океане, в благоприятных условиях демонстрируют высокую скорость роста и деления клеток и способность выживать в условиях длительного ограничения света и питательных веществ [3]. Показано, что диатомовые микроводоросли обладают более высокими про-

дукционными характеристиками по сравнению с другими группами фитопланктона [4]. В геномах диатомей присутствуют комбинации генов, кодирующих метаболические пути, которые, как считалось ранее, присущи только растениям и животным. Диатомовые водоросли обладают циклом мочевины, который считался отличительной чертой животных, а также есть свидетельства о наличии у них C4 фотосинтетического пути, который ранее был отмечен только у высших растений [5]. Эволюция диатомовых микроводорослей может быть прослежена до вторичных эндосимбиотических событий с красными и зелеными микроводорослями, в дополнение к приобретению экзосимбиотических генов [3, 6]. Аллель-специфическая экспрессия является дополнительной особенностью, которая может обеспечить дальнейшую фенотипическую пластичность и существование диатомовых водорослей в динамичных и крайне нестабильных средах [7]. Секвенирование геномов диатомовых водорослей закладывает основу для понимания направленности биосинтеза и особенностей клеточного состава, а их геномные и эпигеномные характеристики указывают на высокую устойчивость к изменяющимся условиям и высокую универсальность [3, 7].

Диатомовые водоросли содержат множество биологически ценных веществ, в том числе пигменты (фукоксантин), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), стеролы, полисахариды (хризоламинарин, сульфатированные полисахариды), полифенолы, полипептиды, биокремний [8]. Эти вещества проявляют широкий спектр функциональной и терапевтической активности, в том числе противовоспалительное, антиоксидантное, противораковое, кардиопротекторное, иммуномодулирующее, антивирусное и антимикробное действие [9], что открывает перспективы их применения в фармации, косметологии, создании нутрицевтиков и функционального питания.

Диатомовые водоросли хорошо известны своей способностью накапливать в коммерчески значимых количествах такие высокоценные соединения, как пигмент фукоксантин и важные для потребления человеком жирные кислоты: арахидоновую кислоту (АК, С20:4n-6), эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК, С20:5n-3) и докозагексаеновую кислоту (ДГК, С22:6n-3), которые нашли широкое применение в нутрицевтике и фармацевтике [10, 11]. Фукоксантин, в дополнение к своей основной светоулавливающей функции, является мощным антиоксидантом, ограничивая образование активных форм кислорода в клетках водорослей, поэтому его используют при производстве фармацевтических и нутрицевтических препаратов в качестве противовоспалительного, противоонкологического, антидиабетического средства и средства против ожирения [10, 11]. Кроме того, проявляется все больший интерес к применению пигмента и в косметической промышленности.

Все вышеперечисленное демонстрирует огромный потенциал использования диатомовых микроводорослей в качестве надежной основы промышленных производств комплексной биопереработки биомассы микроводорослей. В статье представлен обзор современных данных о диатомовых водорослях как перспективных продуцентах биологически ценных веществ, в том числе фукоксантина и ПНЖК.

1. Фукоксантин как биоресурс диатомовых микроводорослей

1.1. Общая характеристика фукоксантина. Фукоксантин относится к семейству каротиноидов, называемых ксантофиллами, в состав которых входит кислород, что существенно отличает их по химической структуре от второго семейства каротиноидов – каротинов. Эта особенность, а также эпоксидная группа и сопряженная карбонильная группа придают ксантофиллам антиоксидантные свойства, которые востребованы в аквакультуре,

косметике и фармакологии [11]. Фукоксантин, молекулярная структура которого полностью описана в 1990 году [12], является ценным соединением в фармакологии, поскольку содержит необычную алленовую связь (рис. 1). Фукоксантин существует в виде четырех изомеров (рис. 1), причем полностью *транс*-фукоксантин является основным изомером в природной среде. При повышении температуры полностью *транс*-фукоксантин превращается в *цис*-изомер и теряет часть своего антиоксидантного потенциала [13]. С другой стороны, в более поздних исследованиях показано, что различие между антиоксидантным потенциалом четырех изомеров фукоксантина незначительно [14].

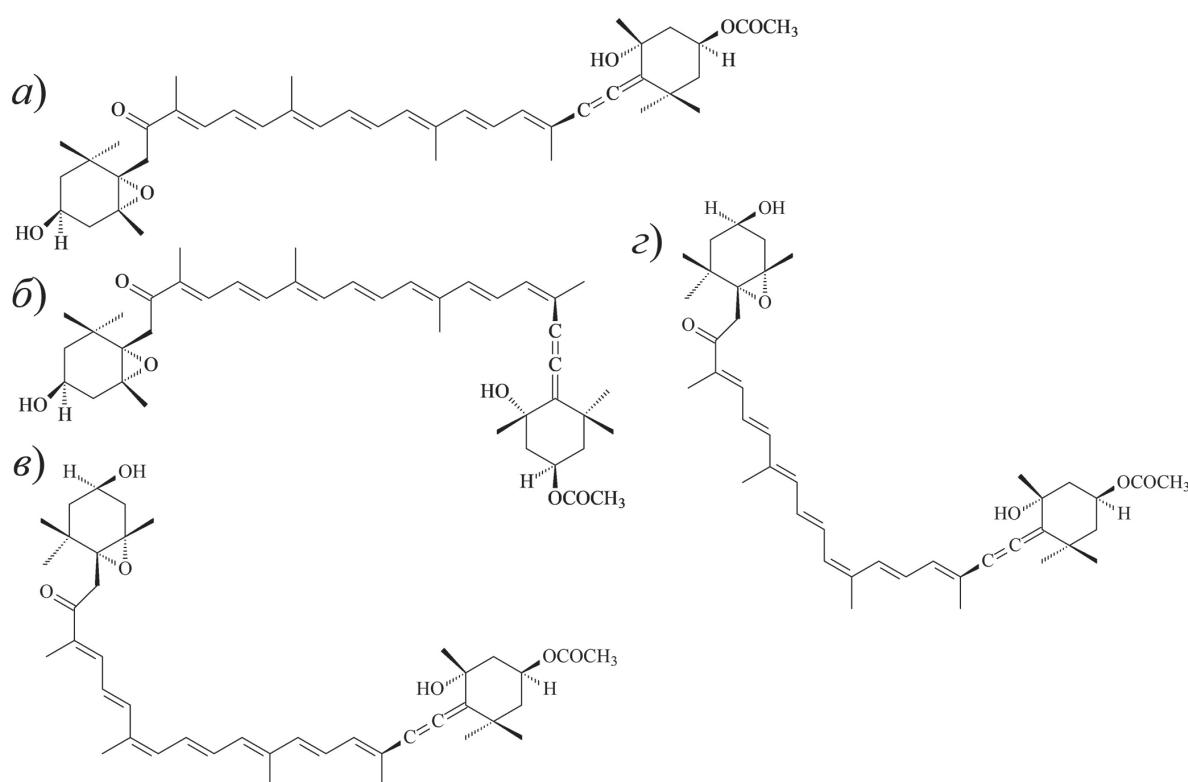


Рис. 1. Структурные формулы изомеров фукоксантина: полностью *транс*-фукоксантин (а); 9'-*цис*-фукоксантин (б); 13-*цис*-фукоксантин (в); 13'-*цис*-фукоксантин (г)

Fig. 1. Structural formulas of fucoxanthin isomers: all-*trans* fucoxanthin (a); 9'-*cis* fucoxanthin (b); 13-*cis* fucoxanthin (c); 13'-*cis* fucoxanthin (d)

Фукоксантин способен поглощать кванты света, обеспечивая эффективную передачу энергии хлорофиллу *a* (по имеющимся данным > 80 %) [15]. Этот пигмент вместе с хлорофиллом *a* образует светособирающие комплексы фукоксантин–хлорофилл *a*–белок в тилакоидах у гаптофитовых, криптофитовых, диатомовых и золотистых микроводорослей, а также бурых макроводорослей, выступая в качестве основного каротиноида, который улавливает свет и передает энергию [16, 17]. Общее количество фукоксантина составляет около одной десятой доли от общего содержания каротиноидов [18, 19].

Предполагается, что особенности химического строения обусловливают его противораковые, антидиабетические, противовоспалительные, антиангидиогенные, противомалярийные свойства и ряд защитных эффектов [13, 20–23]. Эти свойства представляют большой интерес для пищевой промышленности и здравоохранения, что в последние годы привело к увеличению мирового спроса на фукоксантин и сделало его коммерчески значимым продуктом.

1.2. Природные источники фукоксантина. Многие виды макро- и микроводорослей известны способностью накапливать фукоксантин в клеточных мембранах [11]. В настоящее время промышленное производство фукоксантина основано на использовании бурых морских водорослей [24]. Содержание этого пигмента у макроводорослей может варьироваться в достаточно широком диапазоне: от 0.02 мг/г до 4.96 мг/г в свежих образцах различных видов (максимальные значения отмечены у *Undaria pinnatifida*) и от 0.01 до 2.08 мг/г в высушенных образцах различных видов [25]. Очень низкое содержание фукоксантина в макроводорослях, дорогостоящий и неэффективный метод экстракции препятствовали расширению их использования и привели к поиску альтернативных источников пигмента [16]. Многочисленные исследования показали, что морские диатомовые и гаптофитовые микроводоросли способны к высокой скорости деления клеток, могут выращиваться в контролируемых условиях, не подвержены сезонным колебаниям, характеризуются высоким содержанием фукоксантина и в настоящее время считаются потенциальными продуцентами для его коммерческого производства [11, 16, 24]. В табл. 1 приведены данные о содержании и продуктивности фукоксантина у некоторых видов микроводорослей.

Табл. 1. Содержание и продуктивность фукоксантина у некоторых видов микроводорослей [11, 24]

Table 1. Fucoxanthin content and productivity in some microalgae species [11, 24]

Вид микроводорослей	Содержание фукоксантина, мг/г сухого веса	Продуктивность фукоксантина, мг/(л×сут)
<i>Tisochrysis lutea</i>	5.40–79.40	1.14–13.75
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	7.00–59.20	1.41–8.22
<i>Isochrysis zhanjiangensis</i>	22.60	3.06
<i>Thalassiosira weissflogii</i>	9.00	5.10
<i>Odontella aurita</i>	16.20	9.41
<i>Sellaphora minima</i>	7.60	1.20
<i>Nitzschia palea</i>	5.70	0.60
<i>Chaetoceros gracilis</i>	15.40	3.82
<i>Ochromonas danica</i>	3.16	—
<i>Mallomonas</i> sp.	26.6 ± 0.5	—

Из представленных в табл. 1 видов, два (*Tisochrysis lutea* и *Isochrysis zhanjiangensis*) относятся к группе гаптофитов, по одному – к Chrysophyceae (*Ochromonas danica*) и Synurophyceae (*Mallomonas* sp.), а остальное большинство – являются диатомовыми. В целом диатомовые водоросли и гаптофиты являются видами, которые демонстрируют высокие скорости роста и накапливают коммерчески значимые количества фукоксантина при относительной простоте выращивания [11]. Показано, что микроводоросли *P. tricornutum*, *Odontella aurita* и *Isochrysis aff. galbana* (*T. lutea*) способны накапливать очень большие количества фукоксантина [25]. Так, содержание этого пигмента может достигать 59.2 мг/г у диатомовой *P. tricornutum* и 79.40 мг/г у гаптофитовой водоросли *T. lutea* [25, 26]. Кроме того, продуктивность по биомассе при выращивании в промышленных масштабах может достигать 1500 мг/(л×сут) у *P. tricornutum* [27], 538 мг/(л×сут) у *Th. weissflogii* [18], от 350 до 940 мг/(л×сут) у *T. lutea* [28]. Эти виды в последнее время являются предметом комплекс-

ных исследований с целью оптимизации получения фукоксантина и повышения их продуктивности в промышленных фотобиореакторах [11].

Установлено, что при выращивании в стандартных условиях в фотобиореакторах и в открытых бассейнах, а также при индукции накопления каротиноидов, содержание фукоксантина у *O. aurita*, *I. galbana*, *N. laevis* и *P. tricornutum* может достигать от 15 до 40 мг/г сухого веса [22, 23, 26, 29]. Так, *P. tricornutum* был использован в качестве модельного вида диатомовых водорослей с полногеномной информацией и отмечен как перспективный промышленный продуцент фукоксантина с содержанием 15.42–16.51 мг/г [30]. Исследования показали, что диатомовые водоросли, среднее содержание фукоксантина в которых составляет от 1 до 2.5 % сухого веса, являются перспективными для производства этого пигмента [16].

Существенной проблемой развития этого направления является особенность структуры клеток диатомовых водорослей. Они имеют состоящие из кремнезема твердые створки, для разрушения которых необходим дополнительный этап в процессе экстракции, что усложняет извлечение фукоксантина при последующей переработке [11, 31–33]. Однако содержание кремния в клетках диатомовой микроводоросли *P. tricornutum* невелико, поэтому потребность в этом элементе у нее не столь ярко выражена, как у других видов данной группы [2]. Для повышения эффективности производства фукоксантина можно использовать и совершенствовать методы селекции штаммов, физического и химического мутагенеза, генной инженерии, направленного редактирования генов (CRISPR Cas9), системной биологии, метаболической инженерии, а также режимы культивирования, сбора урожая и разрушения клеток [16].

2. Полиненасыщенные жирные кислоты как биоресурс диатомовых микроводорослей

2.1. Общая характеристика и значимость ПНЖК. ПНЖК – жирные кислоты, имеющие в своей структуре по меньшей мере две двойных связи. Существует несколько классов ПНЖК, среди которых можно выделить омега-3 (n-3) жирные кислоты (такие, как ЭПК, ДГК, докозапентаеновая кислота (ДПК)) и омега-6 (n-6) жирные кислоты (линовая, γ-лиノленовая, АК). Хотя человек и другие млекопитающие могут синтезировать насыщенные жирные кислоты и некоторые мононенасыщенные жирные кислоты из ацетил-КоА, необходимые ферменты для вставки *чис*-двойной связи в n-6 или n-3 положение жирной кислоты у них отсутствуют. Человек может синтезировать ЭПК и ДГК из α-линовой кислоты (18:3n-3) посредством ряда реакций десатурации (добавления двойной связи) и элонгации [34]. Однако из-за низкой эффективности конверсии рекомендуется получать ЭПК и ДГК из дополнительных пищевых источников. ЭПК и ДГК являются незаменимыми жирными кислотами, входят в состав клеточных мембран, в большом количестве содержатся в мембранах нейронов и сетчатке глаз [8].

Установлено, что регулярное употребление ЭПК и ДГК человеком предотвращает сердечно-сосудистые заболевания, снижает уровень триглицеридов в крови и нормализует липидный профиль, оказывает противовоспалительное действие [35, 36]. Омега-3 ПНЖК играют важную роль в лечении и профилактике неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и Паркинсона [37, 38]. Поскольку омега-3 ПНЖК участвуют в развитии нервной системы и органов зрения у плода, то их прием во время беременности и

лактации оказывает положительное действие на когнитивное развитие у детей [39]. Менее изученной, но привлекающей внимание исследователей, является омега-3 ДПК, которая может служить как прекурсором для синтеза ЭПК и ДГК, так и проявлять специфическое гиполипидемическое и нейропротекторное действие [40]. АК (омега-6 ПНЖК) является предшественником простагландинов и лейкотриенов, которые играют важную роль в функционировании центральной нервной системы, иммунитета, регуляции кровообращения и метаболизма липидов [41].

В настоящее время основным источником омега-3 ПНЖК в пищевых добавках и в рационе человека является рыбий жир. Несмотря на то, что этот продукт имеет преимущества для здоровья, чрезмерный промысел подвергает опасности виды рыб и водную среду обитания. Кроме того, на потребителей могут негативно влиять используемые в рыбоводстве гормоны, а также тяжелые металлы и стойкие органические соединения, которые биоаккумулируются в рыбьем жире [42]. В качестве альтернативного источника омега-3 ПНЖК в рационе человека могут выступать диатомовые водоросли, что особенно актуально для вегетарианцев и/или для потребителей с аллергией на рыбную продукцию.

2.2. ПНЖК в диатомовых микроводорослях. Большинство жирных кислот в диатомовых водорослях варьируются от С14:0 до С22:6. Наиболее распространенными жирными кислотами являются миристиновая (С14:0), пальмитиновая (С16:0), пальмитолеиновая (С16:1n-7), ЭПК (С20:5n-3) и ДГК (С22:6n-3) [43, 44]. Число двойных связей в цепях жирных кислот обычно составляет две или три, а в длинноцепочечных жирных кислотах – до шести. Многие известные виды микроводорослей имеют сходный жирнокислотный профиль, но содержание жирных кислот у каждого вида варьируется и в основном зависит от штамма и условий культивирования [45, 46]. Морские диатомовые водоросли являются продуcentами высокоценных ПНЖК, таких как ЭПК и ДГК. Поэтому представляют особый интерес пути их биосинтеза с целью дальнейшей модификации и оптимизации для промышленного производства.

Первоначальный этап синтеза жирных кислот происходит в пластидах. Ацетил-КоА служит строительным блоком для элонгации жирнокислотной цепочки. Элонгация осуществляется с использованием малонил-ацилпереносящего белка (АПБ) при катализе ферментом кетоацил-АПБ-сингазой. Малонил-АПБ формируется из ацетил-КоА путем карбоксилирования и переноса малонильной группы на АПБ. Жирные кислоты, включая 16:0, 18:0 и 18:1, либо остаются в пластидах и включаются в мембранные липиды (так называемый «прокариотический путь»), либо отделяются от АПБ с помощью тиоэстераз, экспортируются в цитозоль и преобразуются в соответствующие ацил-КоА [47]. Далее эти внепластидные эфиры ацил-КоА переносятся в эндоплазматический ретикулум, где они могут подвергаться модификации перед дальнейшим участием в синтезе мембранных липидов или резервных триацилглицеролов («эукариотический» путь) [48]. ЭПК и ДГК синтезируются из олеиновой кислоты (С18:1) в ходе серии реакций десатурации и элонгации. На рис. 2 представлены омега-3 и омега-6 пути биосинтеза длинноцепочечных жирных кислот у диатомовых водорослей из линолевой кислоты [48, 49]. У диатомовых водорослей и у *P. tricornutum*, в частности, большая часть ЭПК накапливается в полярных липидах, особенно в галактолипидах, однако присутствует и в триацилглицеролах [50, 51].

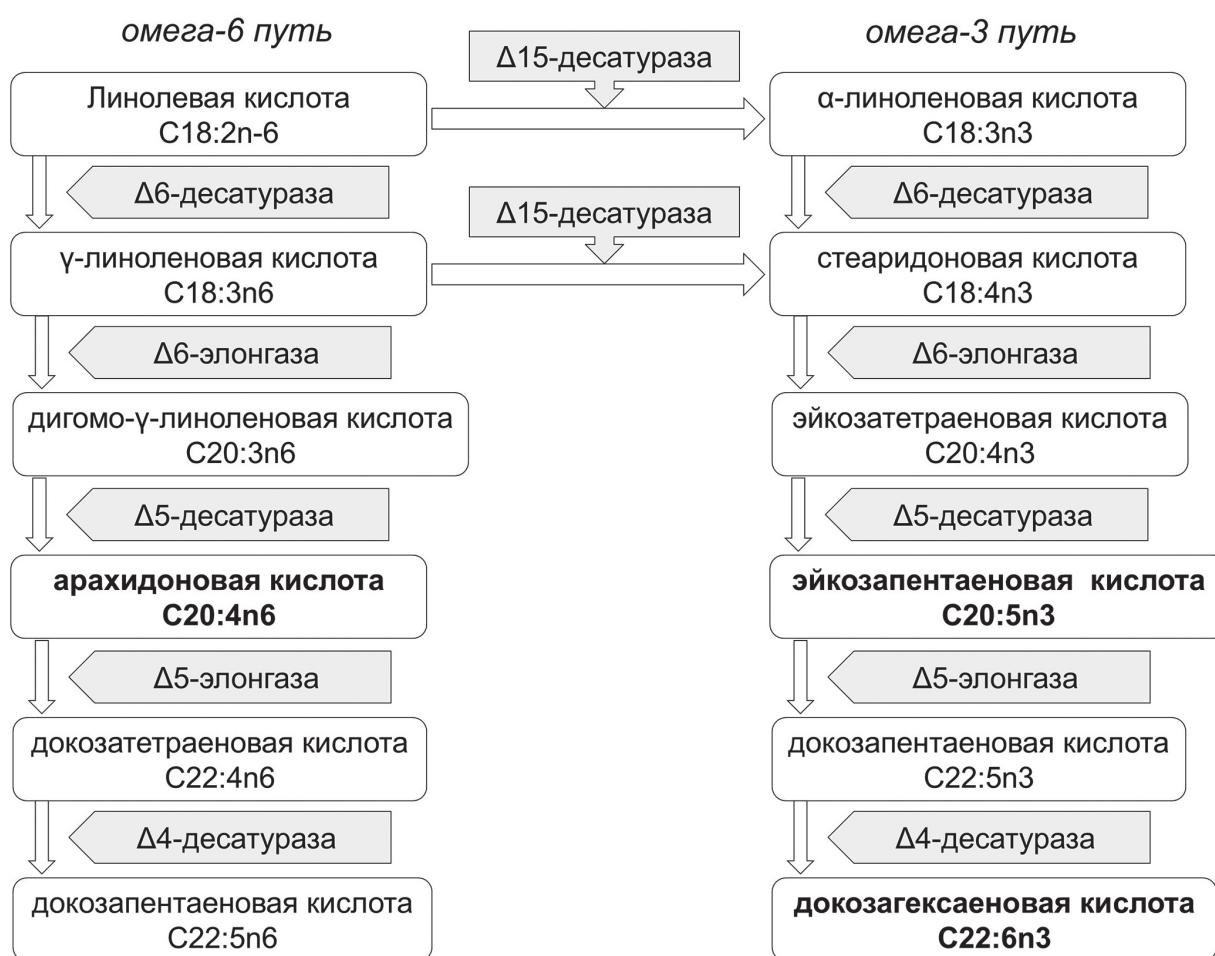


Рис. 2. Метаболический путь биосинтеза длинноцепочечных ПНЖК у диатомовых водорослей
Fig. 2. Metabolic pathway of long-chain PUFAs biosynthesis in diatoms

При скрининге видов и штаммов диатомовых водорослей, перспективных для коммерческого производства ПНЖК, необходимо учитывать как жирнокислотный состав, в том числе содержание общих и отдельных ПНЖК, так и продуктивность штамма по биомассе, поскольку сочетание этих параметров определяет продуктивность по целевому компоненту (ПНЖК). Помимо этого, необходимо учитывать влияние факторов, стимулирующих накопление липидов (содержание макронутриентов, углеродное питание, освещенность, температура, стадия роста). В табл. 2 обобщены результаты исследований различных видов диатомовых водорослей, в которых определяли как содержание ПНЖК, так и продуктивность культур.

Некоторые виды диатомей способны к накоплению высоких количеств ПНЖК, но обладают низкой скоростью роста. В случае, когда вид способен к быстрому росту, но индукция накопления ПНЖК происходит при неблагоприятных для роста условиях, целесообразно осуществление двухстадийного режима культивирования, когда на первой стадии происходит наращивание биомассы при оптимальных условиях, а на второй стадии – индукция синтеза ПНЖК [58, 59]. По сочетанию высокой скорости роста и накопления липидов и ПНЖК наиболее значимым с биотехнологической точки зрения видом является *P. tricornutum*. Также этот вид является достаточно устойчивым в условиях массового культивирования при естественном освещении [60, 61]. Содержание липидов у *P. tricornutum* колеблется между 20 % и 60 % сухого веса на клетку [62]. Основными классами липидов

являются триацилглицеролы, галактолипиды, фосфолипиды [63]. Триацилглицеролы, как основной класс липидов, включают C16:0, C16:1 и C20:5 (ЭПК) в качестве трех основных жирных кислот у этого вида, составляющих суммарно около 70–85 % от общего количества жирных кислот [46].

Табл. 2. Продуктивность и содержание ПНЖК у некоторых видов диатомовых водорослей

Table 2. PUFAs productivity and content in some diatom species

Вид микроводорослей	Продуктивность или биомасса	Содержание ПНЖК	Ссылка
<i>Arcocellulus cornucervis</i>	8.67 мг/(л×сут)	ЭПК: 1.36 % СВ, 12.0 % ОЖК ДГК: 0.23 % СВ, 2.02 % ОЖК	[52]
<i>Attheya septentrionalis</i>	22 мг/(л×сут)	ЭПК: 4.58 % СВ, 24.1 % ОЖК ДГК: 0.60 % СВ, 3.17 % ОЖК	[52]
	0.54–0.57 сут ⁻¹	ЭПК: 7.1 % СВ	[53, 54]
<i>Fistulifera</i> sp.	—	ЭПК: 17.0 % ОЖК	[55]
<i>Nitzschia closterium</i>	0.1 г/л (липиды: 13.5 % СВ)	ПНЖК: 33 % ОЖК ЭПК: 19.5 % ОЖК ДГК: 1.1 % ОЖК	[56]
<i>Nitzschia</i> sp.	0.39–0.55 г/л	ЭПК: 8.05–20.98 % ОЖК	[57]
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	60 мг/(л×сут)	ЭПК: 3.14 % СВ, 7.33 % ОЖК ДГК: 0.25 % СВ, 0.58 % ОЖК	[52]
	0.22 г/л (липиды: 21.3 % СВ)	ПНЖК: 14.9 % ОЖК ЭПК: 8.8 % ОЖК ДГК: 0.5 % ОЖК	[56]
	липиды: 15.91 – 30.75 % СВ	ПНЖК: 15.52–34.29 % ОЖК ЭПК: 12.43–25.65 % ОЖК ДГК: 1.54–2.64 % ОЖК	[46]
<i>Thalassiosira hispida</i>	12.86 мг/(л×сут)	ЭПК: 4.10 % СВ, 11.5 % ОЖК ДГК: 0.47 % СВ, 1.33 % ОЖК	[52]

Примечание: СВ – сухой вес; ОЖК – общее содержание жирных кислот.

3. *Phaeodactylum tricornutum* как потенциальный объект для коммерческого производства фукосантина и полиненасыщенных жирных кислот

3.1. Общая характеристика диатомовой микроводоросли *Phaeodactylum tricornutum*.

P. tricornutum – морская диатомовая водоросль, принадлежащая к отделу Heterokontophyta, классу Bacillariophyceae, порядку Bacillariales, семейству Phaeodactylaceae и роду *Phaeodactylum* [64]. Однако выделены солоновато- и пресноводные штаммы [2, 65]. *P. tricornutum* – вид с глобальным распространением, штаммы которого выделены в различных географических областях, в основном, в прибрежных водах [2, 66]. Большая адаптивность *P. tricornutum* объясняется его плейоморфизмом [2]. Большинство исследователей выделяют три различных отчетливых морфотипа у *P. tricornutum*: веретеновидный, трехлучевой и овальный (рис. 3).

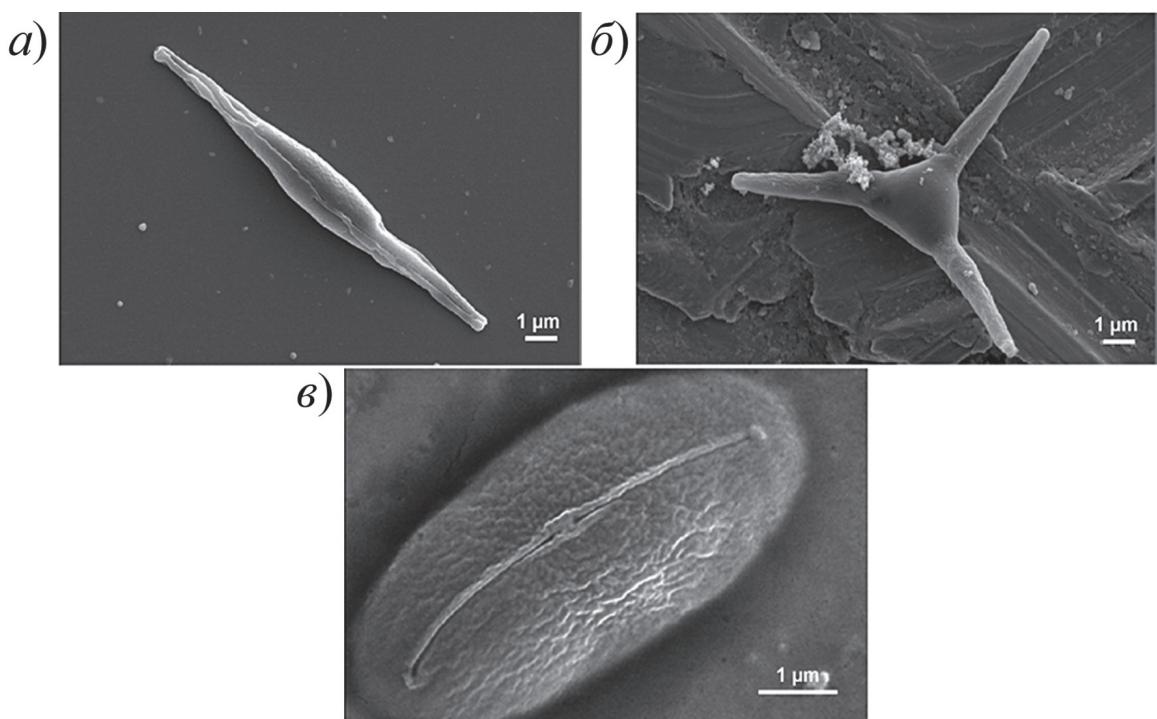


Рис. 3. Сканирующие электронные микрофотографии веретенообразного (а) трехлучевого (б) и овального (с) морфотипов клеток *P. tricornutum*. Цитировано по [73] с разрешения John Wiley & Sons.

Fig. 3. Scanning electron microscopy images of the fusiform (a), triradiate (b) and ovoid (c) morphotypes of *P. tricornutum*. Reprinted from [73] with the permission from John Wiley & Sons

Некоторые исследователи сообщают также о четвертом морфотипе – крестообразном, причем преобладающий морфотип, по-видимому, является штаммоспецифичным [53, 54, 64, 67, 68]. Особенности морфологии вида уникальны и атипичны. Благодаря своему плейоморфизму *P. tricornutum* является единственным представителем в подотряде Phaeodactylineae. Веретенообразный морфотип с двумя плечами считается наиболее стабильным и чаще всего наблюдается в жидких культурах; клетки имеют длину от 15 до 35 мкм и ширину от 2.5 до 5 мкм. Трехлучевые клетки с тремя плечами, часто неодинаковой длины (от 6 до 8 мкм), достаточно редко встречаются и их трудно поддерживать в лабораторных культурах [64]. Третий тип содержит овальные клетки, не имеющие плеч, длина которых составляет от 6 до 10 мкм, а ширина от 2.5 до 5 мкм. Этот морфотип обычно встречается на дне и боковых стенках емкости для культивирования, на твердой среде или в неоптимальных условиях, таких как пониженная соленость и низкая температура [64]. Показано, что веретенообразные и трехлучевые клетки лучше приспособлены к планктонному образу жизни [69], что может быть обусловлено вакуолями, занимающими пространство внутри их плеч [70], содержанием клеточных липидов и эволюцией лучей, которые увеличивают соотношение площади поверхности и объема [1]. Овальный морфотип, напротив, является преимущественно бентосным и имеет более высокую скорость седиментации по сравнению с двумя другими морфотипами [71]. *P. tricornutum* является одним из видов диатомовых микроводорослей, для которых не зарегистрировано половое размножение, причем в течение жизненного цикла и длительного культивирования не происходит уменьшения размера клеток [72].

С биотехнологической точки зрения наиболее перспективным представляется веретенообразный морфотип, благодаря скорости роста, которая в ~1.4 раза выше, чем у со-

поставимых овальных клеток [64], и большей антибактериальной активности (в два раза выше, чем у овальных), что объясняется содержанием ЭПК, гексадекатриеновой и пальмитолеиновой кислот [74]. Отсутствие кремнеземных створок не только благоприятствует крупномасштабному культивированию данного вида, но и позволяет легко вводить ДНК в клетку, проводя модификацию штаммов с различной направленностью синтеза продуктов. Многокомпонентный биохимический состав, устойчивый рост в системах массового культивирования, толерантность к низким уровням освещенности и высокому pH, а также хорошо изученный геном и разработанные инженерные инструменты позволяют предложить *P. tricornutum* в качестве одного из основных видов диатомовых микроводорослей для промышленного производства [33, 75–77].

3.2. Промышленное выращивание *Phaeodactylum tricornutum* как основа производства фукоксантина и ПНЖК. При организации микроводорослевого производства в промышленных масштабах основной целью является оптимизация производственных затрат (трудозатраты, энергия и источники минерального питания), дающих максимальный вклад в себестоимость продукции [11, 78]. Так, например, стоимость выращивания эквивалентной биомассы культуры *P. tricornutum* в фотобиореакторах в четыре раза ниже, чем другой диатомовой водоросли *Chaetoceros gracilis* [79]. К настоящему времени большинство массовых производств по выращиванию микроводорослей находятся на различных стадиях разработки. Совокупность знаний о диатомовой водоросли *P. tricornutum* достаточно обширна, что позволяет рассматривать ее как платформу для микроводорослевого биопроизводства [2].

P. tricornutum является одним из лучших продуцентов фукоксантина и ПНЖК. Этот вид относительно прост для выращивания, так как не требует особых условий, кроме основных питательных веществ и света [2, 11]. При выращивании массовой культуры *P. tricornutum* на открытом воздухе в фотобиореакторах и открытых бассейнах показана ее способность доминировать и вытеснять другие виды микроводорослей, а также устойчивость к высокому pH и способность расти при слабом освещении [2, 76, 77]. При фотоавтотрофном выращивании реальная продуктивность фотосинтеза у микроводорослей, в целом, существенно ниже теоретически достижимого уровня [33]. Интенсивность света [80], длина волны [81] и фотопериод [82], как известно, влияют на метаболизм *P. tricornutum* и, в свою очередь, влияют на продуктивность [2]. Тем не менее *P. tricornutum* хорошо растет фотоавтотрофно, не требуя дополнительного внесения кремния, что обеспечивает производительность по биомассе культуры в открытом спиральном реакторе на уровне 1.5 г/(л×сут) [27, 83]. Отмечено, что при оптимальных условиях скорость роста этого вида достигает 0.09 ч⁻¹ [67, 84]. Кроме того, отмечена способность *P. tricornutum* поддерживать относительно высокую скорость роста при выращивании в плоском фотобиореакторе на открытом воздухе даже при невысокой концентрации биомассы. Так, продуктивность по биомассе *P. tricornutum* при 0.4 г/л составляла 158.47 мг/(л×сут), а по фукоксантину 1.73 мг/(л×сут). Показано, что продуктивность культуры по биомассе и фукоксантину можно регулировать, контролируя концентрацию биомассы [85].

P. tricornutum также способен к миксотрофному росту на глюкозе, ацетате, фруктозе и глицерине, причем наиболее подходящим источником органического углерода для его миксотрофного роста является глицерин. Этот вариант обеспечивает самые высокие показатели накопления биомассы и продуктивности ЭПК на сегодняшний день, однако для оценки получения других продуктов, представляющих интерес, требуются дополнительные исследования [2].

Одной из основных проблем при выращивании *P. tricornutum* является конструкция фотобиореактора, которая должна соответствовать некоторым требованиям. Так, реактор должен достаточно аэрироваться, чтобы обеспечить наилучший баланс между кислородом и CO₂, а также поддерживать pH культуры на оптимальном уровне. В настоящее время наиболее популярны бассейны различных типов и конфигураций, а также панельные фотобиореакторы, которые обеспечивают равномерный доступ к свету. Главный недостаток этих культиваторов заключается в том, что для выращивания небольшого объема культуры требуется большая площадь. Это может быть существенным неудобством для производства в промышленных масштабах [11].

Другая проблема заключается в выборе/идентификации штамма диатомовых водорослей, который может производить стабильную биомассу и биомолекулы в различных условиях выращивания на открытом воздухе [16, 86]. Высокопроизводительный штамм является основой всего производственного процесса, а введению микроводорослей в массовое культивирование часто препятствует отсутствие контролируемых половых циклов у многих диатомовых водорослей, что позволяло бы комбинировать желательные признаки и удалять нежелательные аллели [2]. В случае *P. tricornutum* половое размножение отсутствует, что имеет и преимущества, так как при вегетативном размножении качества штамма остаются стабильными.

В настоящее время отбор штаммов для промышленного производства проводится в трех основных направлениях:

- скрининг диких штаммов для отбора высокопродуктивных, синтезирующих интересующие вещества в коммерчески значимых количествах;
- селекция известных штаммов, включая методы негенетической модификации (например, адаптивная лабораторная эволюция);
- применение методов генной инженерии для интенсификации производства желаемых молекул штаммами [2].

Биопоиск до сих пор приводит к выделению штаммов, имеющих биотехнологическое значение. Например, два штамма *P. tricornutum*, выделенные из фьордов в Норвегии, отличаются высоким содержанием жирных кислот – от 16 % до 18 % сухого веса, кроме того, они представляют особый интерес, поскольку характеризуются высокой скоростью роста при 10 °C (около 0.2 г/(л×сут)) и высоким содержанием ЭПК, которое увеличивается в стационарной фазе до 4.5 % сухого веса [53, 54]. При использовании методологии адаптивной лабораторной эволюции воздействие красного и синего света приводит к двукратному увеличению скорости роста и содержания фукохантинина у *P. tricornutum* в полуунпрерывном культивировании в течение всего 11 поколений [87].

3.3. Генетическая трансформация *P. tricornutum* с целью оптимизации синтеза фукохантинина, липидов и ПНЖК. Одним из наиболее перспективных современных направлений оптимизации синтеза ценных соединений является генная модификация штаммов [2]. Так, у известного штамма *P. tricornutum* UTEX 640 отмечено высокое естественное содержание ЭПК (5.14 % сухого веса), а у генетически модифицированного штамма CCAP 1055/1 содержание ЭПК достигало 8.54 % сухого веса [88, 89]. Содержание фукохантинина у *P. tricornutum* увеличивается в 2.4 раза до 2.4 % сухого веса за счет сверхэкспрессии эндогенной 1-дезокси-D-ксилулозо-5-фосфатсинтазы или фитоенсинтазы [90].

В настоящее время *P. tricornutum* – единственная диатомовая водоросль, которая может быть подвергнута генетической трансформации на регулярной основе [64]. Сверхэк-

прессия малонового фермента может значительно увеличить общее содержание липидов в трансгенных клетках (в 2.5 раза) и достичь рекордных 57.8 % от сухого веса клеток при сопоставимой скорости роста с клетками дикого типа [91]. Высокая экспрессия диацилглицерол-ацилтрансферазы в *P. tricornutum* может стимулировать образование большего количества липидных капель и увеличить содержание нейтральных липидов на 35 %. Жирнокислотный состав при этом также характеризуется значительным ростом доли ПНЖК, в частности, увеличением содержания ЭПК на 76.2 % [92].

Сверхэкспрессия глицерол-3-фосфат ацилтрансферазы также может способствовать образованию липидных включений и стимулировать двукратное увеличение содержания нейтральных липидов [93]. Сверхэкспрессия 1-ацил-глицерол-3-фосфат ацилтрансферазы показала схожие результаты: увеличение содержания общих липидов, при этом уменьшение содержания растворимых белков и общих углеводов в клетках. Содержание триацилглицеролов при этом увеличивается в 1.81 раза, а содержание ПНЖК, особенно ЭПК и ДГК, также значительно возрастает [94]. Нарушение работы гена УДФГ-фосфорилазы способствует увеличению накопления триацилглицеролов в три раза по сравнению с диким типом [95]. Повышение экспрессии гена трансцилазы малонил-КоА ацилпереносящего белка приводит к гипернакоплению ПНЖК с увеличением содержания ЭПК на 297 %, а ДГК на 205 % [88]. При гетерологической экспрессии гена Δ5-элонгазы из *Ostreococcus tauri* содержание ДГК могло увеличиваться в 8 раз [96].

Таким образом, помимо отбора штаммов с высоким естественным потенциалом накопления ценных продуктов, создается база для повышения коммерческой ценности *P. tricornutum* за счет расширения использования генетически трансформированных штаммов, способных направленно синтезировать продукты, представляющие особый интерес [2, 67]. Стратегии генной инженерии *P. tricornutum* включают модификацию существующих биосинтетических путей и прямой биосинтез рекомбинантных белков [91, 97]. На сегодняшний день генетический инструментарий, разработанный для *P. tricornutum*, является одним из самых совершенных для микроводорослей [2], и в нем реализованы как ядерные [98], так и хлоропластные [99] процессы трансформации. Достижения в области генетики *P. tricornutum* способствовали использованию этого вида в качестве основы для производства компонентов, которые не являются для него эндогенными, в том числе полигидроксибутиратов для биопластика [100], моноклональных антител [101] и растительных тритерпеноидов [97]. Кроме того, удалось повысить содержание докозагексаеновой кислоты, низкое у нативных штаммов [96].

На основе проведенных исследований *P. tricornutum* принят в качестве модельной системы для изучения биологии, физиологии и экологии диатомовых микроводорослей [67]. Он также является модельным видом для функциональных геномных исследований, благодаря расширению генетических инструментов для этого вида. Передовые генетические методы, разработанные для *P. tricornutum*, значительно облегчают его использование в промышленных биотехнологиях [67]. Морская микроводоросль *P. tricornutum* имеет значение как для промышленной биопереработки, так и для общей биологии.

Необходимо отметить, что нормативно-правовые акты, касающиеся надзора за исследованиями, разработкой и коммерциализацией генетически модифицированных микроводорослей отличаются в разных странах и обычно касаются оценки рисков, маркировки, стратегий локализации и экологического мониторинга [102]. В Российской Федерации культивирование генетически модифицированных или отредактированных микроводорослей возможно только в научных целях с разрешения регулирующих органов [103, 104].

3.4. Влияние условий культивирования *Phaeodactylum tricornutum* на накопление фукоксантина.

Одним из наиболее важных параметров для выработки фукоксантина и продуктивности культур микроводорослей является освещенность. В различных исследованиях продемонстрировано влияние длины волны, интенсивности света и цикла «свет–темнота» на накопление фукоксантина. Исследования показали, что низкая интенсивность света (менее 100 моль/($m^2 \times c$)) способствует выработке фукоксантина [11, 25, 105]. Увеличение содержания фукоксантина в условиях невысокой освещенности объясняется компенсацией низкой яркости света, поскольку фукоксантин является частью светособирающей антены, которая способствует захвату фотонов для фотосинтеза. Высокая интенсивность света (от 150 моль/($m^2 \times c$)) может повредить фотосистемы и, следовательно, активировать выработку фотозащитных пигментов [106, 107]. Более того, из-за большого количества доступных фотонов клеткам не нужно улавливать их больше, чем необходимо, и, следовательно, процессы синтеза хлорофиллов и фукоксантина замедляются [108]. Кроме того, в условиях высокой освещенности происходит не только деградация фукоксантина [109], но и изменение соотношения содержания фотозащитных и фотосинтетических пигментов (ксантофиллы, каротиноиды, хлорофиллы) в клетках. В этом случае содержание фукоксантина снижается, в то время как зеаксантин и диатоксантин (фотозащитные пигменты) накапливаются для защиты фотосистемы [110–112].

Таким образом, низкая интенсивность света в большинстве случаев способствует накоплению таких ценных продуктов, как фукоксантин [26, 113] и ЭПК [83], в то время, как более высокая интенсивность света способствует накоплению запасных компонентов – хризоламинарина [114] и триацилглицеридов [115].

При изучении влияния интенсивности света на комбинированную продукцию ЭПК и фукоксантина у двух видов диатомовых водорослей: *P. tricornutum* и *C. fusiformis* показано, что более высокая интенсивность освещения на начальном этапе выращивания приводит к увеличению скорости роста и содержания липидов, а последующее снижение интенсивности освещения приводит к увеличению концентрации ЭПК и фукоксантина [30, 89]. Максимальный выход ЭПК в эксперименте составил 62.55 мг/л и 27.32 мг/л, а фукоксантина – 8.32 мг/л и 6.05 мг/л для *P. tricornutum* и *C. fusiformis* соответственно.

Кроме того, обнаружено, что содержание фукоксантина в культурах увеличивается при добавлении азота [16]. Так, при оценке влияния интенсивности освещения, состава среды и обогащения CO_2 на выработку фукоксантина у *P. tricornutum* [26], установлено, что низкая интенсивность освещения и среда, обогащенная нитратами, обеспечивают наилучший выход пигмента (59.2 мг/г), а внесение CO_2 не приводит к изменению этого параметра [16]. Выращивание *P. tricornutum* на обогащенных мочевиной сточных водах завода по производству пальмового масла при пониженной освещенности (от 100 до 125 мкмоль·фотонов/($m^2 \times c$)) приводит к высокой продукции фукоксантина, а при повышении интенсивности насыщающего излучения до 300 мкмоль·фотонов/($m^2 \times c$) при 25 °C наблюдаются самые высокие темпы роста, но продукция фукоксантина снижается [116]. Средняя объемная продуктивность *P. tricornutum* при его выращивании в трубчатых фотобиореакторах в условиях полунепрерывного культивирования составила 0.11 г/(л×сут), а максимальное содержание фукоксантина в биомассе – 0.7 % сухого веса [117]. Таким образом, интенсивность света и наличие азота в среде играют важную роль в выработке фукоксантина у диатомовых микроводорослей.

Многочисленные экспериментальные данные показывают, что изначально более высокая освещенность подходит для интенсивного увеличения биомассы, а затем целесообразно

полученные культуры подвергать воздействию света низкой интенсивности для увеличения содержания фукоксантина, поскольку в этих условиях метаболический путь перенаправляется на его производство. Достижение баланса между повышенным уровнем освещенности, обеспечивающим высокую скорость деления клеток, и пониженным, ослабляющим процессы фотоингибирования и стимулирующим накопление фукоксантина, является одной из главных проблем при выращивании *P. tricornutum* для получения фукоксантина [16].

3.5. Влияние условий культивирования *Phaeodactylum tricornutum* на накопление ПНЖК. Изменение факторов окружающей среды может существенно повлиять на скорость роста *P. tricornutum*, а также на липидный состав. К таким параметрам относятся соленость, источник/содержание азота, содержание фосфатов, концентрация СО₂, рН, световые циклы и температура [118]. Например, в исследовании по влиянию факторов культивирования (соленость, концентрация азота, освещенность, температура) показано, что основной состав жирных кислот у *P. tricornutum* представлен C14:0 (5.25–6.04 %), C16:0 (13.96–14.78 %), C16:1n-7 (19.09–35.73 %), C18:1n-9 (5.56–9.01 %) и C20:5n-3 (ЭПК) (22.81–30.72 %) [119]. Возраст культуры практически не влияет на содержание жирных кислот. Однако возраст культуры оказывает большее влияние на классы липидов, поскольку содержание полярных липидов в биомассе уменьшается с возрастом культуры [63].

3.5.1. Соленость. Поскольку *P. tricornutum* – морская диатомовая водоросль, варьирование солености от 25 до 35 ‰ не влияет на ее рост, но при 20 ‰ происходит подавление роста на 5 %, при 15 ‰ – на 10 %, а при 10 ‰ – на 40 % [120]. Соленость не оказывает существенного влияния на состав жирных кислот, однако при солености 15 ‰ наблюдается снижение общего содержания жирных кислот на 22 %, что является значимым [119].

3.5.2. Содержание азота. Лимитирование по азоту в общем случае вызывает уменьшение содержания белка и пигментов, снижение интенсивности фотосинтеза, а также перенаправление потока углерода и энергии на накопление липидов [62]. В условиях исчерпания запаса азота наблюдается увеличение содержания нейтральных липидов в клетках в 2.4 раза за двое суток [121] в основном в виде триацилглицеролов. Однако биомасса клеток, подверженных азотному голоданию, по своему липидному профилю больше подходит для производства биодизеля, чем для производства продуктов питания, поскольку содержит в основном насыщенные (на 45 % больше, чем в контроле) и мононенасыщенные жирные кислоты, и меньшее количество ПНЖК [119, 121]. Например, при снижении содержания азота в среде от 49.4 мг/л до 1.24 мг/л содержание ЭПК и ПНЖК снижается на 75 % [120]. Вероятно, существует отрицательная обратная связь, которая связывает фотосинтетическую фиксацию углерода с биосинтезом липидов и регулируется посредством пути ассимиляции азота [122]. Азотное голодание едва ли может быть биоэнергетически целесообразной стратегией для увеличения производства липидов, поскольку скорость роста значительно снижается и, соответственно, уменьшается общая продуктивность по жирным кислотам. Более того, уровень малонил-КоА, являющегося исходным соединением для синтеза жирных кислот, в условиях азотного голодания 10-кратно снижается [123]. Комплексный анализ экспрессии генов в условиях азотного голодания показал, что углеродный метаболизм переключается на метаболизм липидов посредством цикла трикарбоновых кислот, подавления цикла Кальвина и биосинтеза хризоламинарина. Кроме того, индукция биосинтеза триацилглицеролов *de novo* и перераспределение мембранных липидов приводили к тому, что клетки начинали накапливать нейтральные липиды [124].

3.5.3. Содержание фосфора. Диатомовые могут продолжать расти в условиях очень низкого содержания фосфатов, но растут гораздо медленнее, чем в обычных условиях [125], так как фосфорное голодание приводит к остановке клеточного цикла в точке, близкой к делению клетки. У *P. tricornutum* ограничение содержания фосфора приводит к увеличению размеров клеток, но к уменьшению их количества, а также отмечено увеличение количества углерода на клетку и снижение содержания белка [125]. Показано, что накопление липидов начинается при двукратном снижении уровня экзогенных фосфатов относительного исходного содержания. Ограничение фосфатов также может быть первоначальным триггером для накопления липидов, которое «усиливается» в условиях ограничения нитратов у *P. tricornutum*, и в таком сочетании приводит к увеличению накопления липидов в 3.3 раза [126]. Кроме того, при фосфорном голодании наблюдается увеличение продукции углеводов [127]. При исчерпании фосфатов повышается активность не только генов-переносчиков фосфатов, но и щелочных фосфатаз, а также генов, кодирующих стресс-белки, и генов, связанных с трансляцией белков, фиксацией углерода, гликолизом и циклом лимонной кислоты [128]. При дефиците фосфора также снижается экспрессия генов десатураз, что приводит к увеличению доли жирных кислот C14:0, C16:0 и C16:1 и снижению содержания ПНЖК, особенно ЭПК [128].

3.5.4. Использование мочевины. Мочевина может быть расщеплена уреазой до NH_4^+ и неорганического углерода (CO_2). У *P. tricornutum* обнаружены гены уреазы [129], что позволяет использовать мочевину для культивирования. При достаточно высоких концентрациях мочевины (0.01 М) миксотрофный рост может поддерживаться даже в культурах с очень высокой плотностью. При этом наблюдаются максимальные значения продуктивности по биомассе и ЭПК (1.52 и 43.13 мг/(л×сут) соответственно) [130]. Высокая плотность клеток может быть обусловлена утилизацией CO_2 , который образуется при метаболизме мочевины [131].

3.5.5. Уровень CO_2 и pH. При высоком уровне CO_2 (0.15 %) наблюдается значительное увеличение скорости роста и содержания липидов (включая омега-3 ПНЖК) у *P. tricornutum*. При этом содержание ЭПК повышается на 73 %, а также растет активность некоторых ключевых ферментов, связанных с циклом Кальвина [132]. *P. tricornutum* может поглощать как CO_2 , так и HCO_3^- из окружающей среды для фотосинтеза [133]. Кроме того, показано, что внесение в культуру 50 мМ глицерина в качестве источника органического углерода также может индуцировать накопление триацилглицеролов и ЭПК [134]. По мере роста *P. tricornutum* pH среды соответственно увеличивается за счет потребления CO_2 . В условиях недостаточной освещенности скорость роста *P. tricornutum* значительно снижается при $\text{pH} > 8.5$, а также при низком содержании растворенного неорганического углерода. Таким образом, сложно дифференцировать и определить основную причину (низкий уровень CO_2 и высокий уровень pH или оба фактора), влияющую на рост и биохимический состав *P. tricornutum*, выращенного в данных условиях [135].

3.5.6. Свето-температурный цикл и освещенность. Многие гены, участвующие в метаболизме липидов, регулируются в различной степени в течение светового цикла (стандартный цикл 16 ч свет : 8 ч темнота) [80]. В начале светового цикла активируются пути, локализованные в хлоропластах (например, биосинтез липидов и глюканов, фиксация углерода), а также биосинтез ненасыщенных жирных кислот. К началу темнового цикла повышается активность метаболических путей, локализованных в митохондриях (таких как цикл трикарбоновых кислот и β-окисление липидов). В темное время суток наблюдается снижение

содержания липидов [114, 136]. Однако в результате длительного пребывания в темновой фазе *P. tricornutum* перенаправляет ацетил-КоА, образующийся при гликолизе, на производство липидов. Интересно, что темновая обработка может значительно повысить содержание липидов в клетках. После 4-дневного темнового стресса общее содержание липидов увеличивается в 2.3 раза [137]. Процентное содержание ДГК повышается с ростом интенсивности освещения от 50 до 150 мкмоль/(м²×с), но существенных различий в общем содержании ПНЖК не наблюдается [119]. В условиях непрерывного освещения (24 ч) содержание ЭПК примерно на 36 % выше, чем в условиях светового цикла 16 ч : 8 ч [96]. Представляет интерес способность *P. tricornutum* утилизировать глюкозу как основной источник углерода при росте на свету, но невозможность выживать с данным источником углерода в темноте [138].

3.5.7. Температура. Скорость роста *P. tricornutum* поддерживается на высоком уровне в диапазоне температур от 12 до 24 °С, а оптимальная температура составляет 20–22 °С [139]. При понижении температуры для *P. tricornutum* характерно увеличение доли длинноцепочечных жирных кислот и повышение степени их ненасыщенности. Напротив, при повышении температуры образуются более короткие жирные кислоты с меньшим количеством ненасыщенных связей. Это может быть объяснено тем, что при высокой температуре необходимы более плотно упакованные мембранны с меньшей текучестью [140]. Так, при увеличении температуры до 30 °С в жирнокислотном составе *P. tricornutum* отсутствуют ЭПК и другие С20 жирные кислоты, но высока доля С18 жирных кислот, причем жирные кислоты в составе галактолипидов содержат не более трех ненасыщенных связей [140]. Понижение температуры с 25 °С до 10 °С приводит к увеличению содержания ЭПК на 85 % при общем содержании ПНЖК – 4.9 % от сухого веса, а максимальный выход достигается за 12 ч [141].

В целом, можно заключить, что высокая продуктивность по ПНЖК у *P. tricornutum* может быть достигнута при условиях, благоприятных для активного роста биомассы, в сочетании с достаточным углеродным питанием.

3.6. Некоторые аспекты переработки биомассы *Phaeodactylum tricornutum*. Культивируемый *P. tricornutum* обычно представляет собой суспензионную культуру, требующую этапов сбора и отделения клеток, что повышает конкурентоспособность *P. tricornutum* как объекта промышленного выращивания [2]. Затраты на последующую переработку вносят значительный вклад в общую стоимость процесса (обычно от 20 до 60 %) [142]. Сбор урожая может составлять от 5 до 23 % от стоимости выращивания при культивировании в фотобиореакторах и в бассейнах (рэйсвеях) соответственно. Такая существенная разница связана с возможностью получения более высоких концентраций биомассы в фотобиореакторах [143]. Целью сбора урожая является концентрация биомассы от 10 до 300 раз (обычно от 0.05 до 15 % общего количества твердых веществ) для последующей сушки/экстракции или прямого получения влажной биомассы в кратчайшие сроки, чтобы избежать порчи, особенно в теплом климате [144]. Техника сбора урожая должна обеспечивать высокую скорость, иметь хорошую эффективность сбора (> 90 %), быть недорогой, а также исключать появление токсичных остатков и влияние на качество биомассы [142]. Традиционно для сбора урожая используются центрифуги различных типов (стаканные, дисковые и суперцентрифуги) и сепараторы. Центрифугирование является энергоемким процессом и может составлять от 20 % до 25 % от стоимости выращивания [142].

Для *P. tricornutum* предложены разнообразные методы сбора урожая [2]. Одним из наиболее распространенных способов отделения биомассы *P. tricornutum* является флокуляция.

Этот метод является масштабируемым. Флокулянты хорошо изучены и эффективны при использовании различных режимов, таких как нейтрализация заряда (неорганические флокулянты), полимерные мостики (органические флокулянты) и механизмы электростатического сцепления [145]. Новые методы включают использование наночастиц, ультразвуковой сбор, флотацию и мембранные фильтрацию с тангенциальным потоком [2].

Наиболее дешевый метод флокуляции основан на использовании гидроксида кальция, однако такой подход не применим, если конечный продукт предназначен для потребления человеком [118]. Более подходящим материалом для флокуляции может служить хитозан в концентрации 20 мг/л [146]. В последние годы разрабатывается концепция использования биофлокулянтов из бактерий или грибов [59]. Биофлокулянты более безопасны, чем химические (соли алюминия), а их применение менее энергозатратно по сравнению с центрифугированием.

На этапе сушки наименьших энергозатрат требует сушка на солнце, однако она нестабильная и трудоемкая. Сушка путем распыления более дорогая и энергозатратная, но достаточно экспрессная. Сублимационная или распылительная сушка микроводорослей не оказывает влияние на общее содержание липидов, а двухдневное хранение свежей пасты биомассы при температуре 4 °С вызывает обширный липолиз, что может снизить общее содержание липидов [147].

Для экстракции биологически активных компонентов из *P. tricornutum* используют биохимические, механические и физические методы [2]. Традиционные масштабируемые методы (например, использование шариков для разрушения клеток с последующей экстракцией растворителем) имеют экономические и экологические недостатки, связанные с извлечением и очисткой биоактивных веществ, а также проблемами деградации [148]. Для экстракции липидов наиболее эффективной системой растворителей является сочетание хлороформа и метанола, однако эти растворители не подходят для промышленного применения из-за токсичности [149]. Чаще всего в производстве используется гексан, а при необходимости выделения ПНЖК прибегают к фракционной дистилляции [35]. К современным методам «зеленой» экстракции относят экстракцию с помощью микроволн, импульсного электрического поля, ультразвука, экстракцию жидкостью под давлением, сверхкритическую флюидную экстракцию, а также использование ферментов и ионных жидкостей [150]. Поскольку аккумуляция ЭПК преобладает в галактолипидах, то для более полной экстракции ПНЖК из биомассы водорослей рекомендуется использовать растворители, способствующие извлечению не только нейтральных, но и полярных липидов [151]. В качестве экологически чистого растворителя для экстракции фукоксантина и ЭПК из биомассы *P. tricornutum* предложен этанол [152] в качестве водосовместимого растворителя при экстракции жидкостью под давлением, а также исключающего из технологической схемы этап сушки [153]. Перспективным методом извлечения липидов, не требующего использования токсичных растворителей, является сверхкритическая CO₂-экстракция.

4. Комплексная переработка биомассы диатомовых микроводорослей и перспективы производства фукоксантина и полиненасыщенных жирных кислот

4.1. Комплексная переработка биомассы диатомовых микроводорослей как способ расширения спектра получаемых продуктов. Использование цельноклеточных микроводорослей в продукции для конечного использования может стать экономически эффективным подходом, который избавит от необходимости проведения этапов экстракции и снимет проблемы стабильности/хранения продукта [2]. Однако в большинстве случаев этот

подход применим лишь для включения биоактивных веществ в пищевые/кормовые продукты, как это продемонстрировано на примере эффективной добавки омега-3 жирных кислот в кормах для лосося [154].

Современные тенденции указывают на необходимость развития концепции биопереработки микроводорослей на основе производства продуктов нескольких направлений [2, 142], в частности, для производства недорогой продукции в больших объемах. Потенциал *P. tricornutum* в качестве подходящей основы для такого производства объясняется способностью водорослей синтезировать широкий спектр специфичных высокоценных веществ и возможностью последовательного извлечения нескольких интересующих продуктов [2, 33, 75].

Для увеличения производства ценных веществ из диатомовых водорослей основанный на биопереработке способ вполне применим [16]. Разработка биоперерабатывающего комплекса из диатомовых микроводорослей для повышения эффективности их использования является рациональным подходом. При этом из биомассы фракционируются продукты для различного применения (продукты питания, корма, химические материалы и продукты для биоэнергетики). Предприятие по биопереработке на основе микроводорослей может работать по двум направлениям: большой объем – низкая стоимость продуктов и малый объем – высокая стоимость [155]. В каждом из случаев основная цель заключается в увеличении количества выпускаемой продукции при одновременной экономии.

Показано, что стоимость процесса переработки микроводорослевой биомассы является ограничивающим фактором для успешной реализации биоперерабатывающего производства. Даже при получении достаточно большого количества конечных продуктов на последующую переработку должно приходиться не более 50 % стоимости всего процесса [2, 142].

В настоящее время акцентируется внимание на высокой стоимости на продукты из микроводорослей, таких как пигменты (производство астаксантина, получаемого из *H. pluvialis*). Повышенные цены могут действовать и для фукоксантина из *P. tricornutum*, что обусловлено достаточно большим количеством информации о его пользе для здоровья, опирающейся на клинически обоснованные исследования [2].

Однако подробное изучение вариантов последовательного извлечения продуктов из биомассы *P. tricornutum* в рамках комплексной технологии представлено в ограниченном количестве исследований [2]. Так, в качестве возможного варианта предложено последовательное извлечение фукоксантина, затем ЭПК и хризоламинарина [75], однако экономическая эффективность этого предложения не изучена. Показано, что липиды и фукоксантин *P. tricornutum* после совместной экстракции из биомассы 100 %-ным этанолом могут быть разделены с помощью двухфазной системы, так как большая часть фукоксантина (более 99 %) переходит в водно-спиртовую фазу, что может быть использовано для комплексной биопереработки и получения ценных природных соединений [31, 32]. Использование биофлокуляции в сочетании с воздействием импульсного электрического поля для так называемого «доения» клеток *P. tricornutum* с использованием щадящей экстракции может привести к выделению множества интересных целевых продуктов без гибели клеток, однако это направление, так же, как и сверхкритическая СО₂-экстракция, является предметом исследований [2, 16].

4.2. Перспективы производства фукоксантина и ПНЖК из *Phaeodactylum tricornutum*. Экономическая целесообразность биоперерабатывающего производства из микроводорослей обоснована при производственных затратах от 6 до 7 евро/кг сухой биомассы и доходе в 31 евро/кг сухой биомассы, включая выращивание и последующую переработку [143]. Производственные затраты на уровне 3–6 евро/кг сухой биомассы микроводорослей могут быть достигнуты даже при использовании закрытых трубчатых фо-

тобиореакторов [156], но затраты на электроэнергию, необходимую для культивирования, достаточно высоки (до 62 % от затрат на культивирование в закрытом помещении) [157]. Поэтому возникает необходимость проводить выращивание микроводорослей на открытом воздухе. Более тщательная оптимизация последующих технологических операций может привести к экономически эффективному решению [142].

В настоящее время рынок фукохантинина динамично развивается, а ежегодное его увеличение в качестве нутрицевтического или косметического ингредиента составляет в среднем +2.47 %. Объем рынка фукохантинина в 2014 году составил 92 млн долларов, в 2017 году – 99 млн долларов и достиг 120 млн долларов США к 2022 году [11, 158]. Объем глобального рынка жирных кислот в 2018 году составил 4.31 млрд долларов США, а к 2026 году прогнозируется его увеличение до 91.6 млрд долларов США [8].

Показано, что затраты на производство биомассы из микроводорослей существенно ниже при больших объемах культивирования (882 евро/кг и 228 евро/кг при получении 0.7 т/год и 170 т/год соответственно), а рентабельность процесса получения фукохантинина в основном зависит от его рыночной цены [11, 158]. Согласно технико-экономической оценке, основанной на выращивании, сборе и переработке *P. tricornutum* на предприятии UQ Algae Energy Farm, (Австралия), биомасса *P. tricornutum* может быть произведена всего за 6.14 AU\$ за кг сухого веса, а себестоимость масла с высоким содержанием ЭПК при этом составила бы 20.47 AU\$ за литр [118].

В настоящее время фукохантин является коммерчески рентабельным продуктом из-за его относительно высокой рыночной цены (за чистый компонент), но по мере увеличения предложения продукта цены могут снизиться, как это наблюдается в отрасли астаксантинина. Это ставит вопрос о целесообразности выделения единичного компонента и стимулирует переход к комплексной переработке биомассы *P. tricornutum* [2]. Сейчас лишь несколько компаний занимаются коммерциализацией фукохантинина, причем в большинстве случаев продуктами являются либо экстракт биомассы водорослей, либо очищенный экстракт фукохантинина, которые иногда могут включать и ПНЖК [11]. Что касается производства липидов диатомовыми микроводорослями, то получение нутрицевтически ценных ПНЖК является экономически более целесообразным по сравнению с производством биотоплива, учитывая стоимость биопереработки и цену конечного продукта.

К 2021 году *P. tricornutum* коммерчески культивировало по меньшей мере восемь компаний, причем ежегодное производство суммарно достигало 4 тонн сухой биомассы [159]. Среди этих производств, *P. tricornutum* используется для получения фукохантинина компанией AlgaTechnologies (Израиль) и ЭПК компанией Simris (Швеция), а остальные производства ориентированы на получение цельной биомассы как корма для аквакультуры [159].

Для снижения себестоимости биотехнологического производства на основе диатомовых водорослей возможно внедрение различных перспективных стратегий, включающих оптимизацию способа и систем культивирования, а также питательных сред. Так, выращивание микроводорослей в открытых бассейнах имеет преимущество по сравнению с закрытыми фотобиореакторами, благодаря более низким капитальным затратам и стоимости поддержания и потребления энергии, однако этот способ имеет некоторые риски заражения культуры водорослей, что требует дополнительных технологических решений [60, 160]. Одним из вариантов снижения затрат на углеродное питание может являться биопроизводство, совмещенное с секвестрацией выбросов CO₂ различными промышленными предприятиями, но при этом встает вопрос об отсутствии загрязнителей в составе используемых газов. В качестве эффективной и экологичной стратегии для повышения продуктивности и содержания

липидов может применяться миксотрофное культивирование с использованием в качестве источника углерода сточных вод пищевых производств [161].

Технико-экономическая оценка эффективности производства диатомовых водорослей обязательно должна проводиться с учетом предполагаемой климатической зоны для выращивания. Самыми важными параметрами являются температурный режим, который обуславливает необходимость энергозатрат на поддержание оптимальной температуры, и облученность в области фотосинтетически активной радиации, которая определяет скорость фотосинтеза и эффективную утилизацию солнечной энергии.

Заключение

Благодаря своим физиологическим и биохимическим особенностям, диатомовые водоросли, в том числе *P. tricornutum*, могут служить основой для промышленного производства фукоксантина и ПНЖК. Многочисленные исследования, связанные с генетическим редактированием *P. tricornutum*, являются перспективной основой как для получения биомассы с повышенным содержанием фукоксантина и ПНЖК, так и для синтеза гетерологичных соединений. Тем не менее коммерческое производство из диатомовых водорослей потребует дальнейшей разработки биоперерабатывающего подхода, основанного на повышении эффективности культивирования за счет расширения спектра производимой продукции. Основной проблемой по-прежнему остается повышение производительности биомассы путем максимального использования фотосинтетической эффективности культуры, увеличения поглощения углерода и его перераспределения для синтеза ценных продуктов. С точки зрения производства необходимы экологичные разработки в области конструкции фотобиореакторов, а также инновационные варианты последующей переработки биомассы, снижающие затраты на получение ценных продуктов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Литература

1. Bowler C., Vardi A., Allen A.E. Oceanographic and biogeochemical insights from diatom genomes // Annu. Rev. Mar. Sci. 2010. V. 2. P. 333–365. <https://10.1146/annurev-marine-120308-081051>.
2. Butler T., Kapoor R.V., Vaidyanathan S. *Phaeodactylum tricornutum*: A diatom cell factory // Trends Biotechnol. 2020. V. 38, No. 6. P. 606–622. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.023>.
3. Benoiston A.-S., Ibarbalz F.M., Bittner L., Guidi L., Jahn O., Dutkiewicz S., Bowler C. The evolution of diatoms and their biogeochemical functions // Philos. Trans. R. Soc., B. 2017. V. 372, No. 1728. Art. 20160397. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0397>.
4. Lima-Mendez G., Faust K., Henry N., Decelle J., Colin S., Carcillo F., Chaffron S., Ignacio-Espinoza J.C., Roux S., Vincent F., Bittner L., Darzi Y., Wang J., Audic S., Berline L., Bontempi G., Cabello A.M., Coppola L., Cornejo-Castillo F.M., d’Ovidio F., De Meester L., Ferrera I., Garet-Delmas M.-J., Guidi L., Lara E., Pesant S., Royo-Llonch M., Salazar G., Sánchez P., Sebastian M., Souffreau C., Dimier C., Picheral M., Searson S., Kandels-Lewis S., Tara Oceans Coordinators, Gorsky G., Not F., Ogata H., Speich S., Stemmann L., Weissenbach J., Wincker P., Acinas S.G., Sunagawa S., Bork P., Sullivan M.B., Karsenti E., Bowler C., de Vargas C., Raes J. Determinants of community structure in the global plankton interactome // Science. 2015. V. 348, No 6237. Art. 1262073. <https://doi.org/10.1126/science.1262073>.
5. Reinfelder J.R., Milligan A.J., Morel F.M.M. The role of the C₄ pathway in carbon accumulation and fixation in a marine diatom // Plant Physiol. 2004. V. 135, No 4. P. 2106–2111. <https://doi.org/10.1104/pp.104.041319>.

6. Brembu T., Chauton M.S., Winge P., Bones A.M., Vadstein O. Dynamic responses to silicon in *Thalassiosira pseudonana* - identification, characterisation and classification of signature genes and their corresponding protein motifs // Sci. Rep. 2017. V. 7, No 1. Art. 4865. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04921-0>.
7. Tirichine L., Rastogi A., Bowler C. Recent progress in diatom genomics and epigenomics // Curr. Opin. Plant Biol. 2017. V. 36. P. 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2017.02.001>.
8. Tiwari A., Melchor-Martínez E.M., Saxena A., Kapoor N., Singh K.J., Saldarriaga-Hernández S., Parra-Saldivar R., Iqbal H.M.N. Therapeutic attributes and applied aspects of biological macromolecules (polypeptides, fucoxanthin, sterols, fatty acids, polysaccharides, and polyphenols) from diatoms — a review // Int. J. Biol. Macromol. 2021. V. 171. P. 398–413. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.219>.
9. Nieri P., Carpi S., Esposito R., Costantini M., Zupo V. Bioactive molecules from marine diatoms and their value for the nutraceutical industry // Nutrients. 2023. V. 15, No 2. Art. 464. <https://doi.org/10.3390/nu15020464>.
10. Dhaouadi F., Awwad F., Diamond A., Desgagné-Penix I. Diatoms' breakthroughs in biotechnology: *Phaeodactylum tricornutum* as a model for producing high-added value molecules // Am. J. Plant Sci. 2020. V. 11, No 10. P. 1632–1670. <https://doi.org/10.4236/ajps.2020.1110118>.
11. Pajot A., Hao Huynh G., Picot L., Marchal L., Nicolau E. Fucoxanthin from algae to human, an extraordinary bioresource: Insights and advances in up and downstream processes // Mar. Drugs. 2022. V. 20, No 4. Art. 222. <https://doi.org/10.3390/md20040222>.
12. Englert G., Bjørnland T., Liaaen-Jensen S. 1D and 2D NMR study of some allenic carotenoids of the fucoxanthin series // Magn. Reson. Chem. 1990. V. 28, No 6. P. 519–528. <https://doi.org/10.1002/mrc.1260280610>.
13. Kawee-ai A., Kuntiya A., Kim S.M. Anticholinesterase and antioxidant activities of fucoxanthin purified from the microalga *Phaeodactylum tricornutum* // Nat. Prod. Commun. 2013. V. 8, No 10. P. 1381–1386. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300801010>.
14. Zhang Y., Fang H., Xie Q., Sun J., Liu R., Hong Z., Yi R., Wu H. Comparative evaluation of the radical-scavenging activities of fucoxanthin and its stereoisomers // Molecules. 2014. V. 19, No 2. P. 2100–2113. <https://doi.org/10.3390/molecules19022100>.
15. Büchel C. Fucoxanthin-chlorophyll proteins in diatoms: 18 and 19 kDa subunits assemble into different oligomeric states // Biochemistry. 2003. V. 42, No 44. P. 13027–13034. <https://doi.org/10.1021/bi0349468>.
16. Seth K., Kumar A., Rastogi R.P., Meena M., Vinayak V., Harish. Bioprospecting of fucoxanthin from diatoms – challenges and perspectives // Algal Res. 2021. V. 60. Art. 102475. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102475>.
17. Coesel S., Obornik M., Varela J., Falciatore A., Bowler C. Evolutionary origins and functions of the carotenoid biosynthetic pathway in marine diatoms // PLoS One. 2008. V. 3, No 8. Art. e2896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002896>.
18. Marella T.K., Tiwari A. Marine diatom *Thalassiosira weissflogii* based biorefinery for co-production of eicosapentaenoic acid and fucoxanthin // Bioresour. Technol. 2020. V. 307. Art. 123245. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123245>.
19. Gérin S., Delhez T., Corato A., Remacle C., Franck F. A novel culture medium for freshwater diatoms promotes efficient photoautotrophic batch production of biomass, fucoxanthin, and eicosapentaenoic acid // J. Appl. Phycol. 2020. V. 32, No 3. P. 1581–1596. <https://doi.org/10.1007/s10811-020-02097-1>.
20. Sathasivam R., Ki J.-S. A review of the biological activities of microalgal carotenoids and their potential use in healthcare and cosmetic industries // Mar. Drugs. 2018. V. 16, No 1. Art. 26. <https://doi.org/10.3390/md16010026>.
21. Koo S.Y., Hwang J.-H., Yang S.-H., Um J.-I., Hong K.W., Kang K., Pan C.-H., Hwang K.T., Kim S.M. Anti-obesity effect of standardized extract of microalga *Phaeodactylum tricornutum* containing fucoxanthin // Mar. Drugs. 2019. V. 17, No 5. Art. 311. <https://doi.org/10.3390/MD17050311>.

22. Liu M., Li W., Chen Y., Wan X., Wang J. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases // Life Sci. 2020. V. 255. Art. 117850. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>.
23. Zarekarizi A., Hoffmann L., Burritt D. Approaches for the sustainable production of fucoxanthin, a xanthophyll with potential health benefits // J. Appl. Phycol. 2019. V. 31, No 1. P. 281–299. <https://doi.org/10.1007/s10811-018-1558-3>.
24. Petrushkina M., Gusev E., Sorokin B., Zotko N., Mamaeva A., Filimonova A., Kulikovskiy M., Maltsev Y., Yampolsky I., Guglya E., Vinokurov V., Namsaraev Z., Kuzmin D. Fucoxanthin production by heterokont microalgae // Algal Res. 2017. V. 24, Pt A. P. 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.03.016>.
25. Mohamadnia S., Tavakoli O., Faramarzi M.A., Shamsollahi Z. Production of fucoxanthin by the microalga *Tisochrysis lutea*: A review of recent developments // Aquaculture. 2019. V. 516. Art. 734637. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734637>.
26. McClure D.D., Luiz A., Gerber B., Barton G.W., Kavanagh J.M. An investigation into the effect of culture conditions on fucoxanthin production using the marine microalgae *Phaeodactylum tricornutum* // Algal Res. 2018. V. 29. P. 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.11.015>.
27. Fernández F.G.A., Hall D.O., Guerrero E.C., Rao K.K., Grima E.M. Outdoor production of *Phaeodactylum tricornutum* biomass in a helical reactor // J. Biotechnol. 2003. V. 103, No 2. P. 137–152. [https://doi.org/10.1016/s0168-1656\(03\)00101-9](https://doi.org/10.1016/s0168-1656(03)00101-9).
28. Gao F., Sá M., Teles (Cabanelas, ITD)I., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Production and monitoring of biomass and fucoxanthin with brown microalgae under outdoor conditions // Biotechnol. Bioeng. 2021. V. 118, No 3. P. 1355–1365. <https://doi.org/10.1002/bit.27657>.
29. Xia S., Gao B., Fu J., Xiong J., Zhang C. Production of fucoxanthin, chrysolaminarin, and eicosapentaenoic acid by *Odontella aurita* under different nitrogen supply regimes // J. Biosci. Bioeng. 2018. V. 126, No 6. P. 723–729. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2018.06.002>.
30. Wang H., Zhang Y., Chen L., Cheng W., Liu T. Combined production of fucoxanthin and EPA from two diatom strains *Phaeodactylum tricornutum* and *Cylindrotheca fusiformis* cultures // Bioprocess Biosyst. Eng. 2018. V. 41, No 7. P. 1061–1071. <https://doi.org/10.1007/s00449-018-1935-y>.
31. Kim S.M., Jung Y.-J., Kwon O.-N., Cha K.H., Um B.-H., Chung D., Pan C.-H. A potential commercial source of fucoxanthin extracted from the microalga *Phaeodactylum tricornutum* // Appl. Biochem. Biotechnol. 2012. V. 166, No 7. P. 1843–1855. <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9602-2>.
32. Kim S.M., Kang S.-W., Kwon O.-N., Chung D., Pan C.-H. Fucoxanthin as a major carotenoid in *Isochrysis aff. galbana*: Characterization of extraction for commercial application // J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem. 2012. V. 55, No 4. P. 477–483. <https://doi.org/10.1007/s13765-012-2108-3>.
33. Sun Z., Wang X., Liu J. Screening of *Isochrysis* strains for simultaneous production of docosahexaenoic acid and fucoxanthin // Algal Res. 2019. V. 41. Art. 101545. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101545>.
34. Nakamura M.T., Nara T.Y. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases // Annu. Rev. Nutr. 2004. V. 24. P. 345–376. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.121803.063211>.
35. Adarme-Vega T.C., Lim D.K.Y., Timmins M., Vernen F., Li Y., Schenk P.M. Microalgal biofactories: A promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production // Microb. Cell Fact. 2012. V. 11. Art. 96. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-11-96>.
36. De Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I.A. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: New insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease // Br. J. Pharmacol. 2009. V. 158, No 2. P. 413–428. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00189.x>.
37. De Lau L.M.L., Bornebroek M., Witteman J.C.M., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: The Rotterdam study // Neurology. 2005. V. 64, No 12. P. 2040–2045. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000166038.67153.9F>.
38. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L., Tangney C.C., Bennett D.A., Wilson R.S., Aggarwal N., Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease // Arch. Neurol. 2003. V. 60, No 7. P. 940–946. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.940>.

39. Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C., Emmett P., Rogers I., Williams C., Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observational cohort study // Lancet. 2007. V. 369, No 9561. P. 578–585. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60277-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60277-3).
40. Drouin G., Rioux V., Legrand P. The n-3 docosapentaenoic acid (DPA): A new player in the n-3 long chain polyunsaturated fatty acid family // Biochimie. 2019. V. 159. P. 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.01.022>.
41. Tallima H., El Ridi R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits – a review // J. Adv. Res. 2018. V. 11. P. 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.11.004>.
42. Taneja A., Singh H. Challenges for the delivery of long-chain n-3 fatty acids in functional foods // Annu. Rev. Food Sci. Technol. 2012. V. 3. P. 105–123. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022811-101130>.
43. Opute F.I. Lipid and fatty-acid composition of diatoms // J. Exp. Bot. 1974. V. 25, No 4. P. 823–835. <https://doi.org/10.1093/jxb/25.4.823>.
44. Maltsev Y., Maltseva K. Fatty acids of microalgae: Diversity and applications // Rev. Environ. Sci. Biotechnol. 2021. V. 20, No 2. P. 515–547. <https://doi.org/10.1007/s11157-021-09571-3>.
45. Stonik V., Stonik I. Low-molecular-weight metabolites from diatoms: Structures, biological roles and biosynthesis // Mar. Drugs. 2015. V. 13, No 6. P. 3672–3709. <https://doi.org/10.3390/md13063672>.
46. Wu H., Li T., Wang G., Dai S., He H., Xiang W. A comparative analysis of fatty acid composition and fucoxanthin content in six *Phaeodactylum tricornutum* strains from different origins // Chin. J. Oceanol. Limnol. 2016. V. 34, No 2. P. 391–398. <http://dx.doi.org/10.1007/s00343-015-4325-1>.
47. Yi Z., Xu M., Di X., Brynjolfsson S., Fu W. Exploring valuable lipids in diatoms // Front. Mar. Sci. 2017. V. 4. Art. 17. <https://doi.org/10.3389/fmars.2017.00017>.
48. Sayanova O., Mimouni V., Ullmann L., Morant-Manceau A., Pasquet V., Schoefs B., Napier J.A. Modulation of lipid biosynthesis by stress in diatoms // Philos. Trans. R. Soc., B. 2017. V. 372, No 1728. Art. 20160407. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0407>.
49. Smith R., Jouhet J., Gandini C., Nekrasov V., Marechal E., Napier J.A., Sayanova, O. Plastidial acyl carrier protein Δ9-desaturase modulates eicosapentaenoic acid biosynthesis and triacylglycerol accumulation in *Phaeodactylum tricornutum* // Plant J. 2021. V. 106, No 5. P. 1247–1259. <https://doi.org/10.1111/tpj.15231>.
50. Yongmanitchai W., Ward O.P. Separation of lipid classes from *Phaeodactylum tricornutum* using silica cartridges // Phytochemistry. 1992. V. 31, No 10. P. 3405–3408. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(92\)83694-T](https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)83694-T).
51. Tonon T., Harvey D., Larson T.R., Graham I.A. Long chain polyunsaturated fatty acid production and partitioning to triacylglycerols in four microalgae // Phytochemistry. 2002. V. 61, No 1. P. 15–24. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00201-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00201-7).
52. Steinrücken P., Erga S.R., Mjøs S.A., Kleivdal H., Prestegard S.K. Bioprospecting North Atlantic microalgae with fast growth and high polyunsaturated fatty acid (PUFA) content for microalgae-based technologies // Algal Res. 2017. V. 26. P. 392–401. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.07.030>.
53. Steinrücken P., Mjøs S.A., Prestegard S.K., Erga S.R. Enhancing EPA content in an Arctic diatom: A factorial design study to evaluate interactive effects of growth factors // Front. Plant Sci. 2018. V. 9. Art. 491. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00491>.
54. Steinrücken P., Prestegard S.K., de Vree, J.H., Storesund J.E., Pree B., Mjøs S.A., Erga S.R. Comparing EPA production and fatty acid profiles of three *Phaeodactylum tricornutum* strains under western Norwegian climate conditions // Algal Res. 2018. V. 30. P. 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.12.001>.
55. Liang Y., Maeda Y., Sunaga M., Muto M., Matsumoto M., Yoshino T., Tanaka T. Biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in the oleaginous marine diatom *Fistulifera* sp strain JPCC DA0580 // Mar. Drugs. 2013. V. 11, No 12. P. 5008–5023. <https://doi.org/10.3390/md11125008>.
56. Ying L., Kang-sen M., Shi-chun S. Total lipid and fatty acid composition of eight strains of marine diatoms // Chin. J. Oceanol. Limnol. 2000. V. 18, No 4. P. 345–349. <https://doi.org/10.1007/BF02876083>.

57. Jiang Y., Laverty K.S., Brown J., Nunez M., Brown L., Chagoya J., Burow M., Quigg A. Effects of fluctuating temperature and silicate supply on the growth, biochemical composition and lipid accumulation of *Nitzschia* sp. // Bioresour. Technol. 2014. V. 154. P. 336–344. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.12.068>.
58. Kumar B.R., Deviram G., Mathimani T., Duc P.A., Pugazhendhi A. Microalgae as rich source of polyunsaturated fatty acids // Biocatal. Agric. Biotechnol. 2019. V. 17. P. 583–588. <https://doi.org/10.1016/J.BCAB.2019.01.017>.
59. Lu Q., Li H., Xiao Y., Liu H. A state-of-the-art review on the synthetic mechanisms, production technologies, and practical application of polyunsaturated fatty acids from microalgae // Algal Res. 2021. V. 55. Art. 102281. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102281>.
60. Torzillo G., Faraloni C., Silva A.M., Kopecký J., Pilný J., Masojídek J. Photoacclimation of *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae) cultures grown outdoors in photobioreactors and open ponds // Eur. J. Phycol. 2012. V. 47, No 2. P. 169–181. <https://doi.org/10.1080/09670262.2012.683202>.
61. Butler T.O., Padmaperuma G., Lizzul A.M., McDonald J., Vaidyanathan S. Towards a *Phaeodactylum tricornutum* biorefinery in an outdoor UK environment // Bioresour. Technol. 2022. V. 344, Pt. B. Art. 126320. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126320>.
62. Yang Z.-K., Ma Y.-H., Zheng J.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Proteomics to reveal metabolic network shifts towards lipid accumulation following nitrogen deprivation in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* // J. Appl. Phycol. 2014. V. 26, No 1. P. 73–82. <https://doi.org/10.1007/s10811-013-0050-3>.
63. Alonso D.L., Belarbi E.-H., Fernández-Sevilla J.M., Rodríguez-Ruiz J., Grima E.M. Acyl lipid composition variation related to culture age and nitrogen concentration in continuous culture of the microalga *Phaeodactylum tricornutum* // Phytochemistry. 2000. V. 54, No 5. P. 461–471. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)00084-4](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)00084-4).
64. De Martino A., Meichenin A., Shi J., Pan K., Bowler C. Genetic and phenotypic characterization of *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae) accessions // J. Phycol. 2007. V. 43, No 5. P. 992–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2007.00384.x>.
65. Yongmanitchai W., Ward O.P. Growth of and omega-3-fatty-acid production by *Phaeodactylum tricornutum* under different culture conditions // Appl. Environ. Microbiol. 1991. V. 57, No 2. P. 419–425. <https://doi.org/10.1128/aem.57.2.419-425.1991>.
66. Martin-Jézéquel V., Tesson B. 3 *Phaeodactylum tricornutum* polymorphism: An overview // Heimann K., Katsaros C. (Eds.) Advances in Algal Cell Biology. Berlin, Boston, MA: De Gruyter, 2013. P. 43–80. <https://doi.org/10.1515/9783110229615.43>.
67. Song Z. Optimisation of *Phaeodactylum tricornutum* as a microalgal expression host for industrial biotechnology: PhD Thesis. London: Univ. Coll. London, 2020. 188 p.
68. Ovide C., Kiefer-Meyer M.-C., Bérard C., Vergne N., Lecroq T., Plasson C., Burel C., Bernard S., Driouich A., Lerouge P., Tournier I., Dauchel H., Bardor M. Comparative in depth RNA sequencing of *P. tricornutum*'s morphotypes reveals specific features of the oval morphotype // Sci. Rep. 2018. V. 8, No 1. Art. 14340. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32519-7>.
69. Tesson B., Gaillard C., Martin-Jézéquel V. Insights into the polymorphism of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* Bohlin // Bot. Mar. 2009. V. 52, No 2. P. 104–116. <https://doi.org/10.1515/BOT.2009.012>.
70. Borowitzka M.A., Volcani B.E. The polymorphic diatom *Phaeodactylum tricornutum*: Ultrastructure of its morphotypes // J. Phycol. 1978. V. 14, No 1. P. 10–21. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.1978.tb00625.x>.
71. De Martino A., Bartual A., Willis A., Meichenin A., Villazán B., Maheswari U., Bowler C. Physiological and molecular evidence that environmental changes elicit morphological interconversion in the model diatom *Phaeodactylum tricornutum* // Protist. 2011. V. 162, No 3. P. 462–481. <https://doi.org/10.1016/j.protis.2011.02.002>.
72. Davidovich N.A., Davidovich O.I., Podunai Yu.A., Shorenko K.I., Kulikovskii M.S. Reproductive properties of diatoms significant for their cultivation and biotechnology // Russ. J. Plant Physiol. 2015. V. 62, No 2. P. 153–160. <https://doi.org/10.1134/S1021443715020041>.

73. Francius G., Tesson B., Dague E., Martin-Jézéquel V., Dufrêne Y.F. Nanostructure and nanomechanics of live *Phaeodactylum tricornutum* morphotypes // Environ. Microbiol. 2008. V. 10, No 5. P. 1344–1356. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2007.01551.x>.
74. Desbois A.P., Walton M., Smith V.J. Differential antibacterial activities of fusiform and oval morphotypes of *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae) // J. Mar. Biol. Assoc. U. K. 2010. V. 90, No 4. P. 769–774. <https://doi.org/10.1017/S0025315409991366>.
75. Zhang W.Y., Wang F., Gao B., Huang L., Zhang C. An integrated biorefinery process: Stepwise extraction of fucoxanthin, eicosapentaenoic acid and chrysolaminarin from the same *Phaeodactylum tricornutum* biomass // Algal Res. 2018. V. 32. P. 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2018.04.002>.
76. Remmers I.M., Martens D.E., Wijffels R.H., Lamers P.P. Dynamics of triacylglycerol and EPA production in *Phaeodactylum tricornutum* under nitrogen starvation at different light intensities // PloS One. 2017. V. 12, No 4. Art. e0175630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175630>.
77. Spilling K., Brynjólfssdóttir Á., Enss D., Rischer H., Svavarsson H.G. The effect of high pH on structural lipids in diatoms // J. Appl. Phycol. 2013. V. 25, No 5. P. 1435–1439. <https://doi.org/10.1007/s10811-012-9971-5>.
78. Acién F.G., Fernández J.M., Magán J.J., Molina E. Production cost of a real microalgae production plant and strategies to reduce it // Biotechnol. Adv. 2012. V. 30, No 6. P. 1344–1353. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.02.005>.
79. Aghzar A., Miñambres M., Alvarez P., Presa P. A cost-benefit assessment of two multi-species algae diets for juveniles of *Mytilus galloprovincialis* // Thalassas. 2013. V. 29, No 1. P. 9–16.
80. Heydarizadeh P., Boureba W., Zahedi M., Huang B., Moreau B., Lukomska E., Couzinet-Mossion A., Wielgosz-Collin G., Martin-Jézéquel V., Bougaran G., Marchand J., Schoefs B. Response of CO₂-starved diatom *Phaeodactylum tricornutum* to light intensity transition // Philos. Trans. R. Soc., B. 2017. V. 372, No 1728. Art. 20160396. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0396>.
81. Jungandreas A., Schellenberger Costa B., Jakob T., von Bergen M., Baumann S., Wilhelm C. The acclimation of *Phaeodactylum tricornutum* to blue and red light does not influence the photosynthetic light reaction but strongly disturbs the carbon allocation pattern // PloS One. 2014. V. 9, No 8. Art. e99727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099727>.
82. Sirisuk P., Ra C.-H., Jeong G.-T., Kim S.-K. Effects of wavelength mixing ratio and photoperiod on microalgal biomass and lipid production in a two-phase culture system using LED illumination // Bioresour. Technol. 2018. V. 253. P. 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.01.020>.
83. Fernández F.G.A., Pérez J.A.S., Sevilla J.M.F., Camacho F.G., Grima E.M. Modeling of eicosapentaenoic acid (EPA) production from *Phaeodactylum tricornutum* cultures in tubular photobioreactors. Effects of dilution rate, tube diameter, and solar irradiance // Biotechnol. Bioeng. 2000. V. 68, No 2. P. 173–183. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0290\(20000420\)68:2<173::AID-BIT6>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0290(20000420)68:2<173::AID-BIT6>3.0.CO;2-C).
84. Pérez E.B., Pina I.C., Rodríguez L.P. Kinetic model for growth of *Phaeodactylum tricornutum* in intensive culture photobioreactor // Biochem. Eng. J. 2008. V. 40, No 3. P. 520–525. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2008.02.007>.
85. Gao F., Cabanelas I.T.D., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Fucoxanthin and docosahexaenoic acid production by cold-adapted *Tisochrysis lutea* // New Biotechnol. 2021. V. 66. P. 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2021.08.005>.
86. Vella F.M., Sardo A., Gallo C., Landi S., Fontana A., d’Ippolito G. Annual outdoor cultivation of the diatom *Thalassiosira weissflogii*: Productivity, limits and perspectives // Algal Res. 2019. V. 42. Art. 101553. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101553>.
87. Yi Z., Xu M., Magnusdottir M., Zhang Y., Brynjolfsson S., Fu W. Photo-oxidative stress-driven mutagenesis and adaptive evolution on the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* for enhanced carotenoid accumulation // Mar. Drugs. 2015. V. 13, No 10. P. 6138–6151. <https://doi.org/10.3390/md13106138>.

88. Wang X., Liu Y.-H., Wei W., Zhou X., Yuan W., Balamurugan S., Hao T.-B., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Enrichment of longchain polyunsaturated fatty acids by coordinated expression of multiple metabolic nodes in the oleaginous microalga *Phaeodactylum tricornutum* // J. Agric. Food Chem. 2017. V. 65, No 35. P. 7713–7720. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02397>.
89. Wang S., Zhang L., Chi S., Wang G., Wang X., Liu T., Tang X. Phylogenetic analyses of the genes involved in carotenoid biosynthesis in algae // Acta Oceanol. Sin. 2018. V. 37, No 4. P. 89–101. <https://doi.org/10.1007/s13131-018-1178-4>.
90. Eilers U., Bikoulis A., Breitenbach J., Büchel C., Sandmann G. Limitations in the biosynthesis of fucoxanthin as targets for genetic engineering in *Phaeodactylum tricornutum* // J. Appl. Phycol. 2016. V. 28, No 1. P. 123–129. <https://doi.org/10.1007/s10811-015-0583-8>.
91. Xue J., Niu Y.-F., Huang T., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Genetic improvement of the microalga *Phaeodactylum tricornutum* for boosting neutral lipid accumulation // Metab. Eng. 2015. V. 27. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2014.10.002>.
92. Niu Y.-F., Zhang M.-H., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Bai W.-B., Li H.-Y. Improvement of neutral lipid and polyunsaturated fatty acid biosynthesis by overexpressing a type 2 diacylglycerol acyltransferase in marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* // Mar. Drugs. 2013. V. 11, No 11. P. 4558–4569. <https://doi.org/10.3390/md11114558>.
93. Niu Y.-F., Wang X., Hu D.-X., Balamurugan S., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Molecular characterization of a glycerol-3-phosphate acyltransferase reveals key features essential for triacylglycerol production in *Phaeodactylum tricornutum* // Biotechnol. Biofuels. 2016. V. 9. Art. 60. <https://doi.org/10.1186/s13068-016-0478-1>.
94. Balamurugan S., Wang X., Wang H.-L., An C.-J., Li H., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Occurrence of plastidial triacylglycerol synthesis and the potential regulatory role of AGPAT in the model diatom *Phaeodactylum tricornutum* // Biotechnol. Biofuels. 2017. V. 10. Art. 97. <https://doi.org/10.1186/s13068-017-0786-0>.
95. Daboussi F., Leduc S., Maréchal A., Dubois G., Guyot V., Perez-Michaut C., Amato A., Falciatore A., Juillerat A., Beurdeley M., Voytas D.F., Cavarec L., Duchateau P. Genome engineering empowers the diatom *Phaeodactylum tricornutum* for biotechnology // Nat. Commun. 2014. V. 5. Art. 3831. <https://doi.org/10.1038/ncomms4831>.
96. Hamilton M.L., Haslam R.P., Napier J.A., Sayanova O. Metabolic engineering of *Phaeodactylum tricornutum* for the enhanced accumulation of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids // Metab. Eng. 2014. V. 22. P. 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2013.12.003>.
97. D'Adamo S., di Visconte G.S., Lowe G., Szaub-Newton J., Beacham T., Landels A., Allen M.J., Spicer A., Matthijs M. Engineering the unicellular alga *Phaeodactylum tricornutum* for high-value plant triterpenoid production // Plant Biotechnol. J. 2019. V. 17, No 1. P. 75–87. <https://doi.org/10.1111/pbi.12948>.
98. Kira N., Ohnishi K., Miyagawa-Yamaguchi A., Kadono T., Adachi M. Nuclear transformation of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* using PCR-amplified DNA fragments by microparticle bombardment // Mar. Genomics. 2016. V. 25. P. 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.margen.2015.12.004>.
99. Xie W.-H., Zhu C.-C., Zhang N.-S., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Sathishkumar R., Li H.-Y. Construction of novel chloroplast expression vector and development of an efficient transformation system for the diatom *Phaeodactylum tricornutum* // Mar. Biotechnol. 2014. V. 16, No 5. P. 538–546. <https://doi.org/10.1007/s10126-014-9570-3>.
100. Hempel F., Bozarth A.S., Lindenkamp N., Klingl A., Zauner S., Linne U., Steinbüchel A., Maier U.G. Microalgae as bioreactors for bioplastic production // Microb. Cell Fact. 2011. V. 10. Art. 81. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-81>.
101. Hempel F., Maurer M., Brockmann B., Mayer C., Biedenkopf N., Kelterbaum A., Becker S., Maier U.G. From hybridomas to a robust microalgal-based production platform: Molecular design of a diatom secreting monoclonal antibodies directed against the Marburg virus nucleoprotein // Microb. Cell Fact. 2017. V. 16. Art. 131. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0745-2>.

102. Ahmad Kamal A.H., Mohd Hamidi N.F., Zakaria M.F., Ahmad A., Harun M.R., Segaran T.C., Jusoh M. Genetically engineered microalgae for enhanced bioactive compounds // *Discover Appl. Sci.* 2024. V. 6. Art. 482. <https://doi.org/10.1007/s42452-024-06116-5>.
103. Челебиева Э.С., Кладченко Е.С., Данцук Н.В., Боровков А.Б., Водясова Е.А. Генетическая инженерия в биотехнологии микроводорослей: достижения и перспективы // *Биоразнообразие и устойчивое развитие*. 2024. Т. 9, № 1. С. 53–76. <https://doi.org/10.21072/eco.2024.09.1.04>.
104. Федеральный закон от 05.07.1996 № 86-ФЗ «О государственном регулировании в области гено-инженерной деятельности». URL: <https://fsvps.gov.ru/files/federalnyj-zakon-ot-05-07-1996-86-fz-o-gosudar/>.
105. Gao F., Teles (Cabanelas, ITD) I., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Process optimization of fucoxanthin production with *Tisochrysis lutea* // *Bioresour. Technol.* 2020. V. 315. Art. 123894. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123894>.
106. Lavaud J., Rousseau B., van Gorkom H.J., Etienne A.-L. Influence of the diadinoxanthin pool size on photoprotection in the marine planktonic diatom *Phaeodactylum tricornutum* // *Plant Physiol.* 2002. V. 129, No 3. P. 1398–1406. <https://doi.org/10.1104/pp.002014>.
107. Demmig-Adams B., Garab G., Adams W., III, Govindjee (Eds.) Non-Photochemical Quenching and Energy Dissipation in Plants, Algae and Cyanobacteria. Ser.: Advances in Photosynthesis and Respiration. V. 40. Dordrecht: Springer, 2014. xxxviii, 649 p. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-9032-1>.
108. Zigman M., Dubinsky Z., Iluz D. Chapter 9 – The xanthophyll cycle in aquatic phototrophs and its role in the mitigation of photoinhibition and photodynamic damage // Najafpour M.M. (Ed.) *Applied Photosynthesis*. London: InTech, 2012. P. 191–206. <https://doi.org/10.5772/31462>.
109. Zhao D., Kim S.-M., Pan C.-H., Chung D. Effects of heating, aerial exposure and illumination on stability of fucoxanthin in canola oil // *Food Chem.* 2014. V. 145. P. 505–513. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.08.045>.
110. Goss R., Jakob T. Regulation and function of xanthophyll cycle-dependent photoprotection in algae // *Photosynth. Res.* 2010. V. 106, Nos 1–2. P. 103–122. <https://doi.org/10.1007/s11120-010-9536-x>.
111. Harris G.N., Scanlan D.J., Geider R.J. Responses of *Emiliania huxleyi* (Prymnesiophyceae) to step changes in photon flux density // *Eur. J. Phycol.* 2009. V. 44, No 1. P. 31–48. <https://doi.org/10.1080/09670260802233460>.
112. Müller P., Li X.-P., Niyogi K.K. Non-photochemical quenching. A response to excess light energy // *Plant Physiol.* 2001. V. 125, No 4. P. 1558–1566. <https://doi.org/10.1104/pp.125.4.1558>.
113. Gómez-Loredo A., Benavides J., Rito-Palomares M. Growth kinetics and fucoxanthin production of *Phaeodactylum tricornutum* and *Isochrysis galbana* cultures at different light and agitation conditions // *J. Appl. Phycol.* 2016. V. 28, No 2. P. 849–860. <https://doi.org/10.1007/s10811-015-0635-0>.
114. Wagner H., Jakob T., Lavaud J., Wilhelm C. Photosystem II cycle activity and alternative electron transport in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* under dynamic light conditions and nitrogen limitation // *Photosynth. Res.* 2016. V. 128, No 2. P. 151–161. <https://doi.org/10.1007/s11120-015-0209-7>.
115. Huete-Ortega M., Okurowska K., Kapoore R.V., Johnson M.P., Gilmour D.J., Vaidyanathan S. Effect of ammonium and high light intensity on the accumulation of lipids in *Nannochloropsis oceanica* (CCAP 849/10) and *Phaeodactylum tricornutum* (CCAP 1055/1) // *Biotechnol. Biofuels.* 2018. V. 11. Art. 60. <https://doi.org/10.1186/s13068-018-1061-8>.
116. Nur M.M.A., Muizelaar W., Boelen P., Buma A.G.J. Environmental and nutrient conditions influence fucoxanthin productivity of the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* grown on palm oil mill effluent // *J. Appl. Phycol.* 2019. V. 31, No 1. P. 111–122. <https://doi.org/10.1007/s10811-018-1563-6>.
117. Pereira H., Sá M., Maia I., Rodrigues A., Teles I., Wijffels R.H., Navalho J., Barbosa M. Fucoxanthin production from *Tisochrysis lutea* and *Phaeodactylum tricornutum* at industrial scale // *Algal Res.* 2021. V. 56. Art. 102322. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102322>.

118. Cui Y., Thomas-Hall S.R., Schenk P.M. *Phaeodactylum tricornutum* microalgae as a rich source of omega-3 oil: Progress in lipid induction techniques towards industry adoption // Food Chem. 2019. V. 297. Art. 124937. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.06.004>.
119. Qiao H., Cong C., Sun C., Li B., Wang J., Zhang L. Effect of culture conditions on growth, fatty acid composition and DHA/EPA ratio of *Phaeodactylum tricornutum* // Aquaculture. 2016. V. 452. P. 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2015.11.011>.
120. Osborn H.L., Hook S.E. Using transcriptomic profiles in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* to identify and prioritize stressors // Aquat. Toxicol. 2013. V. 138–139. P. 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.04.002>.
121. Yang Z.-K., Niu Y.-F., Ma Y.-H., Xue J., Zhang M.-H., Yang W.-D., Liu J.-S., Lu S.-H., Guan Y., Li H.-Y. Molecular and cellular mechanisms of neutral lipid accumulation in diatom following nitrogen deprivation // Biotechnol. Biofuels. 2013. V. 6. Art. 67. <https://doi.org/10.1186/1754-6834-6-67>.
122. Levitan O., Dinamarca J., Zelzion E., Lun D.S., Guerra L.T., Kim M.K., Kim J., Van Mooy B.A.S., Bhattacharya D., Falkowski P.G. Remodeling of intermediate metabolism in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* under nitrogen stress // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2015. V. 112, No 2. P. 412–417. <https://doi.org/10.1073/pnas.1419818112>.
123. Guerra L.T., Levitan O., Frada M.J., Sun J.S., Falkowski P.G., Dismukes G.C. Regulatory branch points affecting protein and lipid biosynthesis in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* // Biomass Bioenergy. 2013. V. 59. P. 306–315. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2013.10.007>.
124. Alipanah L., Rohloff J., Winge P., Bones A.M., Brembu T. Whole-cell response to nitrogen deprivation in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* // J. Exp. Bot. 2015. V. 66, No 20. P. 6281–6296. <https://doi.org/10.1093/jxb/erv340>.
125. Chauton M.S., Olsen Y., Vadstein O. Biomass production from the microalga *Phaeodactylum tricornutum*: Nutrient stress and chemical composition in exponential fedbatch cultures // Biomass Bioenergy. 2013. V. 58. P. 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2013.10.004>.
126. Valenzuela J., Mazurie A., Carlson R.P., Gerlach R., Cooksey K.E., Peyton B.M., Fields M.W. Potential role of multiple carbon fixation pathways during lipid accumulation in *Phaeodactylum tricornutum* // Biotechnol. Biofuels. 2012. V. 5. Art. 40. <https://doi.org/10.1186/1754-6834-5-40>.
127. Abdullahi A.S., Underwood G.J.C., Gretz M.R. Extracellular matrix assembly in diatoms (Bacillariophyceae). V. Environmental effects on polysaccharide synthesis in the model diatom, *Phaeodactylum tricornutum* // J. Phycol. 2006. V. 42, No 2. P. 363–378. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2006.00193.x>.
128. Yang Z.-K., Zheng J.-W., Niu Y.-F., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Systems-level analysis of the metabolic responses of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* to phosphorus stress // Environ. Microbiol. 2014. V. 16, No 6. P. 1793–1807. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12411>.
129. Solomon C.M., Collier J.L., Berg G.M., Glibert P.M. Role of urea in microbial metabolism in aquatic systems: A biochemical and molecular review // Aquat. Microb. Ecol. 2010. V. 59, No 1. P. 67–88. <https://doi.org/10.3354/ame01390>.
130. García M.C.C., Mirón A.S., Sevilla J.M.F., Grima E.M., Camacho F.G. Mixotrophic growth of the microalga *Phaeodactylum tricornutum*: Influence of different nitrogen and organic carbon sources on productivity and biomass composition // Process Biochem. 2005. V. 40, No 1. P. 297–305. <https://doi.org/10.1016/J.PROCBIO.2004.01.016>.
131. Guzmán-Murillo M.A., López-Bolaños C.C., Ledesma-Verdejo T., Roldan-Libenson G., Cadena-Roa M.A., Ascencio F. Effects of fertilizer-based culture media on the production of exocellular polysaccharides and cellular superoxide dismutase by *Phaeodactylum tricornutum* (Bohlin) // J. Appl. Phycol. 2007. V. 19, No 1. P. 33–41. <https://doi.org/10.1007/s10811-006-9108-9>.
132. Wu S., Huang A., Zhang B., Huan L., Zhao P., Lin A., Wang G. Enzyme activity highlights the importance of the oxidative pentose phosphate pathway in lipid accumulation and growth of *Phaeodactylum tricornutum* under CO₂ concentration // Biotechnol. Biofuels. 2015. V. 8. Art. 78. <https://doi.org/10.1186/s13068-015-0262-7>.

133. Rost B., Kranz S.A., Richter K.-U., Tortell P.D. Isotope disequilibrium and mass spectrometric studies of inorganic carbon acquisition by phytoplankton // Limnol. Oceanogr.: Methods. 2007. V. 5, No 10. P. 328–337. <https://doi.org/10.4319/lom.2007.5.328>.
134. Villanova V., Fortunato A.E., Singh D., Bo D.D., Conte M., Obata T., Jouhet J., Fernie A.R., Marechal E., Falciaiore A., Pagliardini J., Le Monnier A., Poolman M., Curien G., Petroutsos D., Finazzi G. Investigating mixotrophic metabolism in the model diatom // Philos. Trans. R. Soc., B. 2017. V. 372, No 1728. Art. 20160404. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0404>.
135. Bartual A., Gálvez J.A. Growth and biochemical composition of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* at different pH and inorganic carbon levels under saturating and subsaturating light regimes // Bot. Mar. 2002. V. 45, No 6. P. 491–501. <https://doi.org/10.1515/BOT.2002.052>.
136. Chauton M.S., Winge P., Brembu T., Vadstein O., Bones A.M. Gene regulation of carbon fixation, storage, and utilization in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* acclimated to light/dark cycles // Plant Physiol. 2013. V. 161, No 2. P. 1034–1048. <https://doi.org/10.1104/pp.112.206177>.
137. Bai X., Song H., Lavoie M., Zhu K., Su Y., Ye H., Chen S., Fu Z., Qian H. Proteomic analyses bring new insights into the effect of a dark stress on lipid biosynthesis in *Phaeodactylum tricornutum* // Sci. Rep. 2016. V. 6. Art. 25494. <https://doi.org/10.1038/srep25494>.
138. Zheng Y., Quinn A.H., Sriram G. Experimental evidence and isotopomer analysis of mixotrophic glucose metabolism in the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* // Microb. Cell Fact. 2013. V. 12. Art. 109. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-12-109>.
139. Kräbs G., Büchel C. Temperature and salinity tolerances of geographically separated *Phaeodactylum tricornutum* Böhlin strains: Maximum quantum yield of primary photochemistry, pigmentation, proline content and growth // Bot. Mar. 2011. V. 54, No 3. P. 231–241. <https://doi.org/10.1515/bot.2011.037>.
140. Dodson V.J., Mouget J.-L., Dahmen J.L., Leblond J.D. The long and short of it: Temperature-dependent modifications of fatty acid chain length and unsaturation in the galactolipid profiles of the diatoms *Haslea ostrearia* and *Phaeodactylum tricornutum* // Hydrobiologia. 2014. V. 727, No 1. P. 95–107. <https://doi.org/10.1007/s10750-013-1790-4>.
141. Jiang H., Gao K. Effects of lowering temperature during culture on the production of polyunsaturated fatty acids in the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae) // J. Phycol. 2004. V. 40, No 4. P. 651–654. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2004.03112.x>.
142. 't Lam G.P., Vermuë M.H., Eppink M.H.M., Wijffels R.H., van den Berg C. Multi-product microalgae biorefineries: From concept towards reality // Trends Biotechnol. 2018. V. 36, No 2. P. 216–227. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.10.011>.
143. Ruiz J., Olivier G., de Vree J., Bosma R., Willems P., Reith J.H., Eppink M.H.M., Kleinegris D.M.M., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Towards industrial products from microalgae // Energy Environ. Sci. 2016. V. 9, No 10. P. 3036–3043. <https://doi.org/10.1039/c6ee01493c>.
144. Vandamme D., Fouquet I., Meesschaert B., Muylaert K. Flocculation of microalgae using cationic starch // J. Appl. Phycol. 2010. V. 22, No 4. P. 525–530. <https://doi.org/10.1007/s10811-009-9488-8>.
145. Vandamme D., Fouquet I., Muylaert K. Flocculation as a low-cost method for harvesting microalgae for bulk biomass production // Trends Biotechnol. 2013. V. 31, No 4. P. 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.12.005>.
146. Şirin S., Trobajo R., Ibanez C., Salvadó J. Harvesting the microalgae *Phaeodactylum tricornutum* with polyaluminum chloride, aluminium sulphate, chitosan and alkalinityinduced flocculation // J. Appl. Phycol. 2012. V. 24, No 5. P. 1067–1080. <https://doi.org/10.1007/s10811-011-9736-6>.
147. Ryckebosch E., Muylaert K., Eeckhout M., Ruyssen T., Fouquet I. Influence of drying and storage on lipid and carotenoid stability of the microalga *Phaeodactylum tricornutum* // J. Agric. Food Chem. 2011. V. 59, No 20. P. 11063–11069. <https://doi.org/10.1021/jf2025456>.
148. Kapoore R.V., Butler T.O., Pandhal J., Vaidyanathan S. Microwave-assisted extraction for microalgae: From biofuels to biorefinery // Biology. 2018. V. 7, No 1. Art. 18. <https://doi.org/10.3390/biology7010018>.

149. *Mathimani T., Uma L., Prabaharan D.* Optimization of direct solvent lipid extraction kinetics on marine trebouxiophycean alga by central composite design – bioenergy perspective // Energy Convers. Manage. 2017. V. 142. P. 334–346. <https://doi.org/10.1016/j.enconman.2017.03.050>.
150. *Esquivel-Hernández D.A., Rodríguez-Rodríguez J., Rostro-Alanis M., Cuéllar-Bermúdez S.P., Mancera-Andrade E.I., Núñez-Echevarría J.E., García-Pérez J.S., Chandra R., Parra-Saldivar R.* Advancement of green process through microwave-assisted extraction of bioactive metabolites from *Arthrospira platensis* and bioactivity evaluation // Bioresour. Technol. 2017. V. 224. P. 618–629. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.10.061>.
151. *Melo T., Figueiredo A.R.P., da Costa E., Couto D., Silva J., Rosário Domingues M., Domingues P.* Ethanol extraction of polar lipids from *Nannochloropsis oceanica* for food, feed, and biotechnology applications evaluated using lipidomic approaches // Mar. Drugs. 2021. V. 19, No 11. Art. 593. <https://doi.org/10.3390/MD19110593>.
152. *Delbrut A., Albina P., Lapierre T., Pradelles R., Dubreucq E.* Fucoxanthin and polyunsaturated fatty acids coextraction by a green process // Molecules. 2018. V. 23, No 4. Art. 874. <https://doi.org/10.3390/molecules23040874>.
153. *Derwenskus F., Metz F., Gille A., Schmid-Staiger U., Briviba K., Schließmann U., Hirth T.* Pressurized extraction of unsaturated fatty acids and carotenoids from wet *Chlorella vulgaris* and *Phaeodactylum tricornutum* biomass using subcritical liquids // GCB Bioenergy. 2019. V. 11, No 1. P. 335–344. <https://doi.org/10.1111/gcbb.12563>.
154. *Sørensen M., Berge G.M., Reitan K.I., Ruyter B.* Microalga *Phaeodactylum tricornutum* in feed for Atlantic salmon (*Salmo salar*) — effect on nutrient digestibility, growth and utilization of feed // Aquaculture. 2016. V. 460. P. 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.04.010>.
155. *di Visconte G.S., Spicer A., Chuck C.J., Allen M.J.* The microalgae biorefinery: A perspective on the current status and future opportunities using genetic modification // Appl. Sci. 2019. V. 9, No 22. Art. 4793. <https://doi.org/10.3390/app9224793>.
156. *Chauton M.S., Reitan K.I., Norsker N.H., Tveterås R., Kleivdal H.T.* A techno-economic analysis of industrial production of marine microalgae as a source of EPA and DHA-rich raw material for aquafeed: Research challenges and possibilities // Aquaculture. 2015. V. 436. P. 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.10.038>.
157. *Pérez-López P., González-García S., Allewaert C., Verween A., Murray P., Feijoo G., Moreira M.T.* Environmental evaluation of eicosapentaenoic acid production by *Phaeodactylum tricornutum* // Sci. Total Environ. 2014. V. 466–467. P. 991–1002. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.105>.
158. *Lourengo-Lopes C., Fraga-Corral M., Jimenez-Lopez C., Carpena M., Pereira A.G., Garcia-Oliveira P., Prieto M.A., Simal-Gandara J.* Biological action mechanisms of fucoxanthin extracted from algae for application in food and cosmetic industries // Trends Food Sci. Technol. 2021. V. 117. P. 163–181. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.012>.
159. *Celi C., Fino D., Savorani F.* *Phaeodactylum tricornutum* as a source of value-added products: A review on recent developments in cultivation and extraction technologies // Bioresour. Technol. Rep. 2022. V. 19. Art. 101122. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101122>.
160. *Narala R.R., Garg S., Sharma K.K., Thomas-Hall S.R., Deme M., Li Y., Schenk P.M.* Comparison of microalgae cultivation in photobioreactor, open raceway pond, and a two-stage hybrid system // Front. Energy Res. 2016. V. 4. Art. 29. <https://doi.org/10.3389/fenrg.2016.00029>.
161. *Wang X., Balamurugan S., Liu S.-F., Zhang M.-M., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y., Lin C.S.K.* Enhanced polyunsaturated fatty acid production using food wastes and biofuels byproducts by an evolved strain of *Phaeodactylum tricornutum* // Bioresour. Technol. 2020. V. 296. Art. 122351. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122351>.

References

1. Bowler C., Vardi A., Allen A.E. Oceanographic and biogeochemical insights from diatom genomes. *Annu. Rev. Mar. Sci.*, 2010, vol. 2, pp. 333–365. <https://doi.org/10.1146/annurev-marine-120308-081051>.
2. Butler T., Kapoore R.V., Vaidyanathan S. *Phaeodactylum tricornutum*: A diatom cell factory. *Trends Biotechnol.*, 2020, vol. 38, no. 6, pp. 606–622. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.023>.
3. Beniston A.-S., Ibarbalz F.M., Bittner L., Guidi L., Jahn O., Dutkiewicz S., Bowler C. The evolution of diatoms and their biogeochemical functions. *Philos. Trans. R. Soc., B*, 2017, vol. 372, no. 1728, art. 20160397. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0397>.
4. Lima-Mendez G., Faust K., Henry N., Decelle J., Colin S., Carcillo F., Chaffron S., Ignacio-Espinoza J.C., Roux S., Vincent F., Bittner L., Darzi Y., Wang J., Audic S., Berline L., Bontempi G., Cabello A.M., Coppola L., Cornejo-Castillo F.M., d’Ovidio F., De Meester L., Ferrera I., Garet-Delmas M.-J., Guidi L., Lara E., Pesant S., Royo-Llonch M., Salazar G., Sánchez P., Sebastian M., Souffreau C., Dimier C., Picheral M., Searson S., Kandels-Lewis S., Tara Oceans Coordinators, Gorsky G., Not F., Ogata H., Speich S., Stemmann L., Weissenbach J., Wincker P., Acinas S.G., Sunagawa S., Bork P., Sullivan M.B., Karsenti E., Bowler C., de Vargas C., Raes J. Determinants of community structure in the global plankton interactome. *Science*, 2015, vol. 348, no. 6237, art. 1262073. <https://doi.org/10.1126/science.1262073>.
5. Reinfelder J.R., Milligan A.J., Morel F.M.M. The role of the C₄ pathway in carbon accumulation and fixation in a marine diatom. *Plant Physiol.*, 2004, vol. 135, no. 4, pp. 2106–2111. <https://doi.org/10.1104/pp.104.041319>.
6. Brembu T., Chauton M.S., Winge P., Bones A.M., Vadstein O. Dynamic responses to silicon in *Thalasiopsis pseudonana* - identification, characterisation and classification of signature genes and their corresponding protein motifs. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1, art. 4865. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04921-0>.
7. Tirichine L., Rastogi A., Bowler C. Recent progress in diatom genomics and epigenomics. *Curr. Opin. Plant Biol.*, 2017, vol. 36, pp. 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2017.02.001>.
8. Tiwari A., Melchor-Martínez E.M., Saxena A., Kapoor N., Singh K.J., Saldarriaga-Hernández S., Parra-Saldívar R., Iqbal H.M.N. Therapeutic attributes and applied aspects of biological macromolecules (polypeptides, fucoxanthin, sterols, fatty acids, polysaccharides, and polyphenols) from diatoms — a review. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2021, vol. 171, pp. 398–413. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.219>.
9. Nieri P., Carpi S., Esposito R., Costantini M., Zupo V. Bioactive molecules from marine diatoms and their value for the nutraceutical industry. *Nutrients*, 2023, vol. 15, no. 2, art. 464. <https://doi.org/10.3390/nu15020464>.
10. Dhaouadi F., Awwad F., Diamond A., Desgagné-Penix I. Diatoms' breakthroughs in biotechnology: *Phaeodactylum tricornutum* as a model for producing high-added value molecules. *Am. J. Plant Sci.*, 2020, vol. 11, no. 10, pp. 1632–1670. <https://doi.org/10.4236/ajps.2020.1110118>.
11. Pajot A., Hao Huynh G., Picot L., Marchal L., Nicolau E. Fucoxanthin from algae to human, an extraordinary bioresource: Insights and advances in up and downstream processes. *Mar. Drugs*, 2022, vol. 20, no. 4, art. 222. <https://doi.org/10.3390/md20040222>.
12. Englert G., Bjørnland T., Liaaen-Jensen S. 1D and 2D NMR study of some allenic carotenoids of the fucoxanthin series. *Magn. Reson. Chem.*, 1990, vol. 28, no. 6, pp. 519–528. <https://doi.org/10.1002/mrc.1260280610>.
13. Kawee-ai A., Kuntiya A., Kim S.M. Anticholinesterase and antioxidant activities of fucoxanthin purified from the microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *Nat. Prod. Commun.*, 2013, vol. 8, no. 10, pp. 1381–1386. <https://doi.org/10.1177/1934578X1300801010>.
14. Zhang Y., Fang H., Xie Q., Sun J., Liu R., Hong Z., Yi R., Wu H. Comparative evaluation of the radical-scavenging activities of fucoxanthin and its stereoisomers. *Molecules*, 2014, vol. 19, no. 2, pp. 2100–2113. <https://doi.org/10.3390/molecules19022100>.

15. Büchel C. Fucoxanthin-chlorophyll proteins in diatoms: 18 and 19 kDa subunits assemble into different oligomeric states. *Biochemistry*, 2003, vol. 42, no. 44, pp. 13027–13034. <https://doi.org/10.1021/bi0349468>.
16. Seth K., Kumar A., Rastogi R.P., Meena M., Vinayak V., Harish. Bioprospecting of fucoxanthin from diatoms – challenges and perspectives. *Algal Res.*, 2021, vol. 60, art. 102475. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102475>.
17. Coesel S., Oborník M., Varela J., Falciatore A., Bowler C. Evolutionary origins and functions of the carotenoid biosynthetic pathway in marine diatoms. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 8, art. e2896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002896>.
18. Marella T.K., Tiwari A. Marine diatom *Thalassiosira weissflogii* based biorefinery for co-production of eicosapentaenoic acid and fucoxanthin. *Bioresour. Technol.*, 2020, vol. 307, art. 123245. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123245>.
19. Gérin S., Delhez T., Corato A., Remacle C., Franck F. A novel culture medium for freshwater diatoms promotes efficient photoautotrophic batch production of biomass, fucoxanthin, and eicosapentaenoic acid. *J. Appl. Phycol.*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 1581–1596. <https://doi.org/10.1007/s10811-020-02097-1>.
20. Sathasivam R., Ki J.-S. A review of the biological activities of microalgal carotenoids and their potential use in healthcare and cosmetic industries. *Mar. Drugs*, 2018, vol. 16, no. 1, art. 26. <https://doi.org/10.3390/md16010026>.
21. Koo S.Y., Hwang J.-H., Yang S.-H., Um J.-I., Hong K.W., Kang K., Pan C.-H., Hwang K.T., Kim S.M. Anti-obesity effect of standardized extract of microalga *Phaeodactylum tricornutum* containing fucoxanthin. *Mar. Drugs*, 2019, vol. 17, no. 5, art. 311. <https://doi.org/10.3390/md17050311>.
22. Liu M., Li W., Chen Y., Wan X., Wang J. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.*, 2020, vol. 255, art. 117850. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>.
23. Zarekarizi A., Hoffmann L., Burritt D. Approaches for the sustainable production of fucoxanthin, a xanthophyll with potential health benefits. *J. Appl. Phycol.*, 2019, vol. 31, no. 1, pp. 281–299. <https://doi.org/10.1007/s10811-018-1558-3>.
24. Petrushkina M., Gusev E., Sorokin B., Zotko N., Mamaeva A., Filimonova A., Kulikovskiy M., Maltsev Y., Yampolsky I., Guglya E., Vinokurov V., Namsaraev Z., Kuzmin D. Fucoxanthin production by heterokont microalgae. *Algal Res.*, 2017, vol. 24, pt. A, pp. 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.03.016>.
25. Mohamadnia S., Tavakoli O., Faramarzi M.A., Shamsollahi Z. Production of fucoxanthin by the microalga *Tisochrysis lutea*: A review of recent developments. *Aquaculture*, 2019, vol. 516, art. 734637. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734637>.
26. McClure D.D., Luiz A., Gerber B., Barton G.W., Kavanagh J.M. An investigation into the effect of culture conditions on fucoxanthin production using the marine microalgae *Phaeodactylum tricornutum*. *Algal Res.*, 2018, vol. 29, pp. 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.11.015>.
27. Fernández F.G.A., Hall D.O., Guerrero E.C., Rao K.K., Grima E.M. Outdoor production of *Phaeodactylum tricornutum* biomass in a helical reactor. *J. Biotechnol.*, 2003, vol. 103, no. 2, pp. 137–152. [https://doi.org/10.1016/s0168-1656\(03\)00101-9](https://doi.org/10.1016/s0168-1656(03)00101-9).
28. Gao F., Sá M., Teles (Cabanelas, ITD) I., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Production and monitoring of biomass and fucoxanthin with brown microalgae under outdoor conditions. *Biotechnol. Bioeng.*, 2021, vol. 118, no. 3, pp. 1355–1365. <https://doi.org/10.1002/bit.27657>.
29. Xia S., Gao B., Fu J., Xiong J., Zhang C. Production of fucoxanthin, chrysolaminarin, and eicosapentaenoic acid by *Odontella aurita* under different nitrogen supply regimes. *J. Biosci. Bioeng.*, 2018, vol. 126, no. 6, pp. 723–729. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2018.06.002>.
30. Wang H., Zhang Y., Chen L., Cheng W., Liu T. Combined production of fucoxanthin and EPA from two diatom strains *Phaeodactylum tricornutum* and *Cylindrotheca fusiformis* cultures. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 2018, vol. 41, no. 7, pp. 1061–1071. <https://doi.org/10.1007/s00449-018-1935-y>.

31. Kim S.M., Jung Y.-J., Kwon O.-N., Cha K.H., Um B.-H., Chung D., Pan C.-H. A potential commercial source of fucoxanthin extracted from the microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2012, vol. 166, no. 7, pp. 1843–1855. <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9602-2>.
32. Kim S.M., Kang S.-W.; Kwon O.-N., Chung D., Pan C.-H. Fucoxanthin as a major carotenoid in *Isochrysis* aff. *galbana*: Characterization of extraction for commercial application. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.*, 2012, vol. 55, no. 4, pp. 477–483. <https://doi.org/10.1007/s13765-012-2108-3>.
33. Sun Z., Wang X., Liu J. Screening of *Isochrysis* strains for simultaneous production of docosahexaenoic acid and fucoxanthin. *Algal Res.*, 2019, vol. 41, art. 101545. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101545>.
34. Nakamura M.T., Nara T.Y. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases. *Annu. Rev. Nutr.*, 2004, vol. 24, pp. 345–376. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.121803.063211>.
35. Adarme-Vega T.C., Lim D.K.Y., Timmins M., Vernen F., Li Y., Schenk P.M. Microalgal biofactories: A promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. *Microb. Cell Fact.*, 2012, vol. 11, art. 96. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-11-96>.
36. De Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I.A. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: New insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. *Br. J. Pharmacol.*, 2009, vol. 158, no. 2, pp. 413–428. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00189.x>.
37. De Lau L.M.L., Bornebroek M., Witteman J.C.M., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: The Rotterdam study. *Neurology*, 2005, vol. 64, no. 12, pp. 2040–2045. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000166038.67153.9F>.
38. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L., Tangney C.C., Bennett D.A., Wilson R.S., Aggarwal N., Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 2003, vol. 60, no. 7, pp. 940–946. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.940>.
39. Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C., Emmett P., Rogers I., Williams C., Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observational cohort study. *Lancet*, 2007, vol. 369, no. 9561, pp. 578–585. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60277-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60277-3).
40. Drouin G., Rioux V., Legrand P. The n-3 docosapentaenoic acid (DPA): A new player in the n-3 long chain polyunsaturated fatty acid family. *Biochimie*, 2019, vol. 159, pp. 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.01.022>.
41. Tallima H., El Ridi R. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits – a review. *J. Adv. Res.*, 2018, vol. 11, pp. 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.11.004>.
42. Taneja A., Singh H. Challenges for the delivery of long-chain n-3 fatty acids in functional foods. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, 2012, vol. 3, pp. 105–123. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022811-101130>.
43. Opute F.I. Lipid and fatty-acid composition of diatoms. *J. Exp. Bot.*, 1974, vol. 25, no. 4, pp. 823–835. <https://doi.org/10.1093/jxb/25.4.823>.
44. Maltsev Y., Maltseva K. Fatty acids of microalgae: Diversity and applications. *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 515–547. <https://doi.org/10.1007/s11157-021-09571-3>.
45. Stonik V., Stonik I. Low-molecular-weight metabolites from diatoms: Structures, biological roles and biosynthesis. *Mar. Drugs*, 2015, vol. 13, no. 6, pp. 3672–3709. <https://doi.org/10.3390/md13063672>.
46. Wu H., Li T., Wang G., Dai S., He H., Xiang W. A comparative analysis of fatty acid composition and fucoxanthin content in six *Phaeodactylum tricornutum* strains from different origins. *Chin. J. Oceanol. Limnol.*, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 391–398. <http://dx.doi.org/10.1007/s00343-015-4325-1>.
47. Yi Z., Xu M., Di X., Brynjolfsson S., Fu W. Exploring valuable lipids in diatoms. *Front. Mar. Sci.*, 2017, vol. 4, art. 17. <https://doi.org/10.3389/fmars.2017.00017>.
48. Sayanova O., Mimouni V., Ullmann L., Morant-Manceau A., Pasquet V., Schoefs B., Napier J.A. Modulation of lipid biosynthesis by stress in diatoms. *Philos. Trans. R. Soc., B*, 2017, vol. 372, no. 1728, art. 20160407. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0407>.

49. Smith R., Jouhet J., Gandini C., Nekrasov V., Marechal E., Napier J.A., Sayanova, O. Plastidial acyl carrier protein Δ9-desaturase modulates eicosapentaenoic acid biosynthesis and triacylglycerol accumulation in *Phaeodactylum tricornutum*. *Plant J.*, 2021, vol. 106, no. 5, pp. 1247–1259. <https://doi.org/10.1111/tpj.15231>.
50. Yongmanitchai W., Ward O.P. Separation of lipid classes from *Phaeodactylum tricornutum* using silica cartridges. *Phytochemistry*, 1992, vol. 31, no. 10, pp. 3405–3408. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(92\)83694-T](https://doi.org/10.1016/0031-9422(92)83694-T).
51. Tonon T., Harvey D., Larson T.R., Graham I.A. Long chain polyunsaturated fatty acid production and partitioning to triacylglycerols in four microalgae. *Phytochemistry*, 2002, vol. 61, no. 1, pp. 15–24. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(02\)00201-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(02)00201-7).
52. Steinrücken P., Erga S.R., Mjøs S.A., Kleivdal H., Prestegard S.K. Bioprospecting North Atlantic microalgae with fast growth and high polyunsaturated fatty acid (PUFA) content for microalgae-based technologies. *Algal Res.*, 2017, vol. 26, pp. 392–401. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.07.030>.
53. Steinrücken P., Mjøs S.A., Prestegard S.K., Erga S.R. Enhancing EPA content in an Arctic diatom: A factorial design study to evaluate interactive effects of growth factors. *Front. Plant Sci.*, 2018, vol. 9, art. 491. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00491>.
54. Steinrücken P., Prestegard S.K., de Vree, J.H., Storesund J.E., Pree B., Mjøs S.A., Erga S.R. Comparing EPA production and fatty acid profiles of three *Phaeodactylum tricornutum* strains under western Norwegian climate conditions. *Algal Res.*, 2018, vol. 30, pp. 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.12.001>.
55. Liang Y., Maeda Y., Sunaga M., Muto M., Matsumoto M., Yoshino T., Tanaka T. Biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in the oleaginous marine diatom *Fistulifera* sp strain JPCC DA0580. *Mar. Drugs*, 2013, vol. 11, no. 12, pp. 5008–5023. <https://doi.org/10.3390/md11125008>.
56. Ying L., Kang-sen M., Shi-chun S. Total lipid and fatty acid composition of eight strains of marine diatoms. *Chin. J. Oceanol. Limnol.*, 2000, vol. 18, no. 4, pp. 345–349. <https://doi.org/10.1007/BF02876083>.
57. Jiang Y., Laverty K.S., Brown J., Nunez M., Brown L., Chagoya J., Burow M., Quigg A. Effects of fluctuating temperature and silicate supply on the growth, biochemical composition and lipid accumulation of *Nitzschia* sp. *Bioresour. Technol.*, 2014, vol. 154, pp. 336–344. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.12.068>.
58. Kumar B.R., Deviram G., Mathimani T., Duc P.A., Pugazhendhi A. Microalgae as rich source of polyunsaturated fatty acids. *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, 2019, vol. 17, pp. 583–588. <https://doi.org/10.1016/J.BCAB.2019.01.017>.
59. Lu Q., Li H., Xiao Y., Liu H. A state-of-the-art review on the synthetic mechanisms, production technologies, and practical application of polyunsaturated fatty acids from microalgae. *Algal Res.*, 2021, vol. 55, art. 102281. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102281>.
60. Torzillo G., Faraloni C., Silva A.M., Kopecký J., Pilný J., Masojídek J. Photoacclimation of *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae) cultures grown outdoors in photobioreactors and open ponds. *Eur. J. Phycol.*, 2012, vol. 47, no. 2, pp. 169–181. <https://doi.org/10.1080/09670262.2012.683202>.
61. Butler T.O., Padmaperuma G., Lizzul A.M., McDonald J., Vaidyanathan S. Towards a *Phaeodactylum tricornutum* biorefinery in an outdoor UK environment. *Bioresour. Technol.*, 2022, vol. 344, pt. B, art. 126320. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.126320>.
62. Yang Z.-K., Ma Y.-H., Zheng J.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Proteomics to reveal metabolic network shifts towards lipid accumulation following nitrogen deprivation in the diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *J. Appl. Phycol.*, 2014, vol. 26, no. 1, pp. 73–82. <https://doi.org/10.1007/s10811-013-0050-3>.
63. Alonso D.L., Belarbi E.-H., Fernández-Sevilla J.M., Rodríguez-Ruiz J., Grima E.M. Acyl lipid composition variation related to culture age and nitrogen concentration in continuous culture of the microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *Phytochemistry*, 2000, vol. 54, no. 5, pp. 461–471. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)0084-4](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)0084-4).

64. De Martino A., Meichenin A., Shi J., Pan K., Bowler C. Genetic and phenotypic characterization of *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae) accessions. *J. Phycol.*, 2007, vol. 43, no. 5, pp. 992–1009. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2007.00384.x>.
65. Yongmanitchai W., Ward O.P. Growth of and omega-3-fatty-acid production by *Phaeodactylum tricornutum* under different culture conditions. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1991, vol. 57, no. 2, pp. 419–425. <https://doi.org/10.1128/aem.57.2.419-425.1991>.
66. Martin-Jézéquel V., Tesson B. 3 *Phaeodactylum tricornutum* polymorphism: An overview. In: Heimann K., Katsaros C. (Eds.) *Advances in Algal Cell Biology*. Berlin, Boston, MA, De Gruyter, 2013, pp. 43–80. <https://doi.org/10.1515/9783110229615.43>.
67. Song Z. Optimisation of *Phaeodactylum tricornutum* as a microalgal expression host for industrial biotechnology. *PhD Thesis*. London, Univ. Coll. London, 2020. 188 p.
68. Ovide C., Kiefer-Meyer M.-C., Bérard C., Vergne N., Lecroq T., Plasson C., Burel C., Bernard S., Driouich A., Lerouge P., Tournier I., Dauchel H., Bardor M. Comparative in depth RNA sequencing of *P. tricornutum*'s morphotypes reveals specific features of the oval morphotype. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, art. 14340. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32519-7>.
69. Tesson B., Gaillard C., Martin-Jézéquel V. Insights into the polymorphism of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* Bohlin. *Bot. Mar.*, 2009, vol. 52, no. 2, pp. 104–116. <https://doi.org/10.1515/BOT.2009.012>.
70. Borowitzka M.A., Volcani B.E. The polymorphic diatom *Phaeodactylum tricornutum*: Ultrastructure of its morphotypes. *J. Phycol.*, 1978, vol. 14, no. 1, pp. 10–21. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.1978.tb00625.x>.
71. De Martino A., Bartual A., Willis A., Meichenin A., Villazán B., Maheswari U., Bowler C. Physiological and molecular evidence that environmental changes elicit morphological interconversion in the model diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Protist*, 2011, vol. 162, no. 3, pp. 462–481. <https://doi.org/10.1016/j.protis.2011.02.002>.
72. Davidovich N.A., Davidovich O.I., Podunai Yu.A., Shorenko K.I., Kulikovskii M.S. Reproductive properties of diatoms significant for their cultivation and biotechnology. *Russ. J. Plant Physiol.*, 2015, vol. 62, no. 2, pp. 153–160. <https://doi.org/10.1134/S1021443715020041>.
73. Francius G., Tesson B., Dague E., Martin-Jézéquel V., Dufrêne Y.F. Nanostructure and nanomechanics of live *Phaeodactylum tricornutum* morphotypes. *Environ. Microbiol.*, 2008, vol. 10, no. 5, pp. 1344–1356. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2007.01551.x>.
74. Desbois A.P., Walton M., Smith V.J. Differential antibacterial activities of fusiform and oval morphotypes of *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae). *J. Mar. Biol. Assoc. U. K.*, 2010, vol. 90, no. 4, pp. 769–774. <https://doi.org/10.1017/S0025315409991366>.
75. Zhang W.Y., Wang F., Gao B., Huang L., Zhang C. An integrated biorefinery process: Stepwise extraction of fucoxanthin, eicosapentaenoic acid and chrysolaminarin from the same *Phaeodactylum tricornutum* biomass. *Algal Res.*, 2018, vol. 32, pp. 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2018.04.002>.
76. Remmers I.M., Martens D.E., Wijffels R.H., Lamers P.P. Dynamics of triacylglycerol and EPA production in *Phaeodactylum tricornutum* under nitrogen starvation at different light intensities. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 4, art. e0175630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175630>.
77. Spilling K., Brynjólfssdóttir Á., Enss D., Rischer H., Svavarsson H.G. The effect of high pH on structural lipids in diatoms. *J. Appl. Phycol.*, 2013, vol. 25, no. 5, pp. 1435–1439. <https://doi.org/10.1007/s10811-012-9971-5>.
78. Acién F.G., Fernández J.M., Magán J.J., Molina E. Production cost of a real microalgae production plant and strategies to reduce it. *Biotechnol. Adv.*, 2012, vol. 30, no. 6, pp. 1344–1353. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.02.005>.
79. Aghzari A., Miñambres M., Alvarez P., Presa P. A cost-benefit assessment of two multi-species algae diets for juveniles of *Mytilus galloprovincialis*. *Thalassas*, 2013, vol. 29, no. 1, pp. 9–16.
80. Heydarizadeh P., Boureba W., Zahedi M., Huang B., Moreau B., Lukomska E., Couzinet-Mossion A., Wielgosz-Collin G., Martin-Jézéquel V., Bougaran G., Marchand J., Schoefs B. Response of CO₂-

- starved diatom *Phaeodactylum tricornutum* to light intensity transition. *Philos. Trans. R. Soc., B*, 2017, vol. 372, no. 1728, art. 20160396. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0396>.
81. Jungandreas A., Schellenberger Costa B., Jakob T., von Bergen M., Baumann S., Wilhelm C. The acclimation of *Phaeodactylum tricornutum* to blue and red light does not influence the photosynthetic light reaction but strongly disturbs the carbon allocation pattern. *PloS One*, 2014, vol. 9, no. 8, art. e99727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099727>.
 82. Sirisuk P., Ra C.-H., Jeong G.-T., Kim S.-K. Effects of wavelength mixing ratio and photoperiod on microalgal biomass and lipid production in a two-phase culture system using LED illumination. *Bioresour. Technol.*, 2018, vol. 253, pp. 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.01.020>.
 83. Fernández F.G.A., Pérez J.A.S., Sevilla J.M.F., Camacho F.G., Grima E.M. Modeling of eicosapentaenoic acid (EPA) production from *Phaeodactylum tricornutum* cultures in tubular photobioreactors. Effects of dilution rate, tube diameter, and solar irradiance. *Biotechnol. Bioeng.*, 2000, vol. 68, no. 2, pp. 173–183. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0290\(20000420\)68:2<173::AID-BIT6>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0290(20000420)68:2<173::AID-BIT6>3.0.CO;2-C).
 84. Pérez E.B., Pina I.C., Rodríguez L.P. Kinetic model for growth of *Phaeodactylum tricornutum* in intensive culture photobioreactor. *Biochem. Eng. J.*, 2008, vol. 40, no. 3, pp. 520–525. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2008.02.007>.
 85. Gao F., Cabanelas I.T.D., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Fucoxanthin and docosahexaenoic acid production by cold-adapted *Tisochrysis lutea*. *New Biotechnol.*, 2021, vol. 66, pp. 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2021.08.005>.
 86. Vella F.M., Sardo A., Gallo C., Landi S., Fontana A., d’Ippolito G. Annual outdoor cultivation of the diatom *Thalassiosira weissflogii*: Productivity, limits and perspectives. *Algal Res.*, 2019, vol. 42, art. 101553. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101553>.
 87. Yi Z., Xu M., Magnusdottir M., Zhang Y., Brynjolfsson S., Fu W. Photo-oxidative stress-driven mutagenesis and adaptive evolution on the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* for enhanced carotenoid accumulation. *Mar. Drugs*, 2015, vol. 13, no. 10, pp. 6138–6151. <https://doi.org/10.3390/MD13106138>.
 88. Wang X., Liu Y.-H., Wei W., Zhou X., Yuan W., Balamurugan S., Hao T.-B., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Enrichment of longchain polyunsaturated fatty acids by coordinated expression of multiple metabolic nodes in the oleaginous microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *J. Agric. Food Chem.*, 2017, vol. 65, no. 35, pp. 7713–7720. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02397>.
 89. Wang S., Zhang L., Chi S., Wang G., Wang X., Liu T., Tang X. Phylogenetic analyses of the genes involved in carotenoid biosynthesis in algae. *Acta Oceanol. Sin.*, 2018, vol. 37, no. 4, pp. 89–101. <https://doi.org/10.1007/s13131-018-1178-4>.
 90. Eilers U., Bikoulis A., Breitenbach J., Büchel C., Sandmann G. Limitations in the biosynthesis of fucoxanthin as targets for genetic engineering in *Phaeodactylum tricornutum*. *J. Appl. Phycol.*, 2016, vol. 28, no. 1, pp. 123–129. <https://doi.org/10.1007/s10811-015-0583-8>.
 91. Xue J., Niu Y.-F., Huang T., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Genetic improvement of the microalga *Phaeodactylum tricornutum* for boosting neutral lipid accumulation. *Metab. Eng.*, 2015, vol. 27, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2014.10.002>.
 92. Niu Y.-F., Zhang M.-H., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Bai W.-B., Li H.-Y. Improvement of neutral lipid and polyunsaturated fatty acid biosynthesis by overexpressing a type 2 diacylglycerol acyltransferase in marine diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Mar. Drugs*, 2013, vol. 11, no. 11, pp. 4558–4569. <https://doi.org/10.3390/MD11114558>.
 93. Niu Y.-F., Wang X., Hu D.-X., Balamurugan S., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Molecular characterization of a glycerol-3-phosphate acyltransferase reveals key features essential for triacylglycerol production in *Phaeodactylum tricornutum*. *Biotechnol. Biofuels*, 2016, vol. 9, art. 60. <https://doi.org/10.1186/s13068-016-0478-1>.
 94. Balamurugan S., Wang X., Wang H.-L., An C.-J., Li H., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Occurrence of plastidial triacylglycerol synthesis and the potential regulatory role of AGPAT in the model diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Biotechnol. Biofuels*, 2017, vol. 10, art. 97. <https://doi.org/10.1186/s13068-017-0786-0>.

95. Daboussi F., Leduc S., Maréchal A., Dubois G., Guyot V., Perez-Michaut C., Amato A., Falciatore A., Juillerat A., Beurdeley M., Voytas D.F., Cavarec L., Duchateau P. Genome engineering empowers the diatom *Phaeodactylum tricornutum* for biotechnology. *Nat. Commun.*, 2014, vol. 5, art. 3831. <https://doi.org/10.1038/ncomms4831>.
96. Hamilton M.L., Haslam R.P., Napier J.A., Sayanova O. Metabolic engineering of *Phaeodactylum tricornutum* for the enhanced accumulation of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids. *Metab. Eng.*, 2014, vol. 22, pp. 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2013.12.003>.
97. D'Adamo S., di Visconte G.S., Lowe G., Szaub-Newton J., Beacham T., Landels A., Allen M.J., Spicer A., Matthijs M. Engineering the unicellular alga *Phaeodactylum tricornutum* for high-value plant triterpenoid production. *Plant Biotechnol. J.*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 75–87. <https://doi.org/10.1111/pbi.12948>.
98. Kira N., Ohnishi K., Miyagawa-Yamaguchi A., Kadono T., Adachi M. Nuclear transformation of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* using PCR-amplified DNA fragments by microparticle bombardment. *Mar. Genomics*, 2016, vol. 25, pp. 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.margen.2015.12.004>.
99. Xie W.-H., Zhu C.-C., Zhang N.-S., Li D.-W., Yang W.-D., Liu J.-S., Sathishkumar R., Li H.-Y. Construction of novel chloroplast expression vector and development of an efficient transformation system for the diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Mar. Biotechnol.*, 2014, vol. 16, no. 5, pp. 538–546. <https://doi.org/10.1007/s10126-014-9570-3>.
100. Hempel F., Bozarth A.S., Lindenkamp N., Klingl A., Zauner S., Linne U., Steinbüchel A., Maier U.G. Microalgae as bioreactors for bioplastic production. *Microb. Cell Fact.*, 2011, vol. 10, art. 81. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-81>.
101. Hempel F., Maurer M., Brockmann B., Mayer C., Biedenkopf N., Kelterbaum A., Becker S., Maier U.G. From hybridomas to a robust microalgal-based production platform: Molecular design of a diatom secreting monoclonal antibodies directed against the Marburg virus nucleoprotein. *Microb. Cell Fact.*, 2017, vol. 16, art. 131. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0745-2>.
102. Ahmad Kamal A.H., Mohd Hamidi N.F., Zakaria M.F., Ahmad A., Harun M.R., Segaran T.C., Jusoh M. Genetically engineered microalgae for enhanced bioactive compounds. *Discover Appl. Sci.*, 2024, vol. 6, art. 482. <https://doi.org/10.1007/s42452-024-06116-5>.
103. Chelebieva E.S., Kladchenko E.S., Dantsyuk N.V., Borovkov A.B., Vodiasova E.A. Genetic engineering in microalgae biotechnology: Achievements and prospects. *Biodiversity Sustainable Dev.*, 2024, vol. 9, no. 1, pp. 53–76. <https://doi.org/10.21072/eco.2024.09.1.04>. (In Russian)
104. Federal Law of the Russian Federation of July 5, 1996 No. 86-FZ "On State Regulation in the Field of Genetic Engineering Activities". URL: <https://fsvp.gov.ru/files/federalnyj-zakon-ot-05-07-1996-86-fz-o-gosudar/>. (In Russian)
105. Gao F., Teles (Cabanelas, ITD) I., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Process optimization of fucoxanthin production with *Tisochrysis lutea*. *Bioresour. Technol.*, 2020, vol. 315, art. 123894. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2020.123894>.
106. Lavaud J., Rousseau B., van Gorkom H.J., Etienne A.-L. Influence of the diadinoxanthin pool size on photoprotection in the marine planktonic diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Plant Physiol.*, 2002, vol. 129, no. 3, pp. 1398–1406. <https://doi.org/10.1104/pp.002014>.
107. Demmig-Adams B., Garab G., Adams W., III, Govindjee (Eds.) *Non-Photochemical Quenching and Energy Dissipation in Plants, Algae and Cyanobacteria*. Ser.: Advances in Photosynthesis and Respiration. Vol. 40. Dordrecht, Springer, 2014. xxxviii, 649 p. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-9032-1>.
108. Zigman M., Dubinsky Z., Iluz D. Chapter 9 – The xanthophyll cycle in aquatic phototrophs and its role in the mitigation of photoinhibition and photodynamic damage. In: Najafpour M.M. (Ed.) *Applied Photosynthesis*. London, InTech, 2012, pp. 191–206. <https://doi.org/10.5772/31462>.
109. Zhao D., Kim S.-M., Pan C.-H., Chung D. Effects of heating, aerial exposure and illumination on stability of fucoxanthin in canola oil. *Food Chem.*, 2014, vol. 145, pp. 505–513. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.08.045>.

110. Goss R., Jakob T. Regulation and function of xanthophyll cycle-dependent photoprotection in algae. *Photosynth. Res.*, 2010, vol. 106, nos. 1–2, pp. 103–122. <https://doi.org/10.1007/s11120-010-9536-x>.
111. Harris G.N., Scanlan D.J., Geider R.J. Responses of *Emiliania huxleyi* (Prymnesiophyceae) to step changes in photon flux density. *Eur. J. Phycol.*, 2009, vol. 44, no. 1, pp. 31–48. <https://doi.org/10.1080/09670260802233460>.
112. Müller P., Li X.-P., Niyogi K.K. Non-photochemical quenching. A response to excess light energy. *Plant Physiol.*, 2001, vol. 125, no. 4, pp. 1558–1566. <https://doi.org/10.1104/pp.125.4.1558>.
113. Gómez-Loredo A., Benavides J., Rito-Palomares M. Growth kinetics and fucoxanthin production of *Phaeodactylum tricornutum* and *Isochrysis galbana* cultures at different light and agitation conditions. *J. Appl. Phycol.*, 2016, vol. 28, no. 2, pp. 849–860. <https://doi.org/10.1007/s10811-015-0635-0>.
114. Wagner H., Jakob T., Lavaud J., Wilhelm C. Photosystem II cycle activity and alternative electron transport in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* under dynamic light conditions and nitrogen limitation. *Photosynth. Res.*, 2016, vol. 128, no. 2, pp. 151–161. <https://doi.org/10.1007/s11120-015-0209-7>.
115. Huete-Ortega M., Okurowska K., Kapoore R.V., Johnson M.P., Gilmour D.J., Vaidyanathan S. Effect of ammonium and high light intensity on the accumulation of lipids in *Nannochloropsis oceanica* (CCAP 849/10) and *Phaeodactylum tricornutum* (CCAP 1055/1). *Biotechnol. Biofuels*, 2018, vol. 11, art. 60. <https://doi.org/10.1186/s13068-018-1061-8>.
116. Nur M.M.A., Muizelaar W., Boelen P., Buma A.G.J. Environmental and nutrient conditions influence fucoxanthin productivity of the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* grown on palm oil mill effluent. *J. Appl. Phycol.*, 2019, vol. 31, no. 1, pp. 111–122. <https://doi.org/10.1007/s10811-018-1563-6>.
117. Pereira H., Sá M., Maia I., Rodrigues A., Teles I., Wijffels R.H., Navalho J., Barbosa M. Fucoxanthin production from *Tisochrysis lutea* and *Phaeodactylum tricornutum* at industrial scale. *Algal Res.*, 2021, vol. 56, art. 102322. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102322>.
118. Cui Y., Thomas-Hall S.R., Schenk P.M. *Phaeodactylum tricornutum* microalgae as a rich source of omega-3 oil: Progress in lipid induction techniques towards industry adoption. *Food Chem.*, 2019, vol. 297, art. 124937. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.06.004>.
119. Qiao H., Cong C., Sun C., Li B., Wang J., Zhang L. Effect of culture conditions on growth, fatty acid composition and DHA/EPA ratio of *Phaeodactylum tricornutum*. *Aquaculture*, 2016, vol. 452, pp. 311–317. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2015.11.011>.
120. Osborn H.L., Hook S.E. Using transcriptomic profiles in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* to identify and prioritize stressors. *Aquat. Toxicol.*, 2013, vols. 138–139, pp. 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.04.002>.
121. Yang Z.-K., Niu Y.-F., Ma Y.-H., Xue J., Zhang M.-H., Yang W.-D., Liu J.-S., Lu S.-H., Guan Y., Li H.-Y. Molecular and cellular mechanisms of neutral lipid accumulation in diatom following nitrogen deprivation. *Biotechnol. Biofuels*, 2013, vol. 6, art. 67. <https://doi.org/10.1186/1754-6834-6-67>.
122. Levitan O., Dinamarca J., Zelzion E., Lun D.S., Guerra L.T., Kim M.K., Kim J., Van Mooy B.A.S., Bhattacharya D., Falkowski P.G. Remodeling of intermediate metabolism in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* under nitrogen stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2015, vol. 112, no. 2, pp. 412–417. <https://doi.org/10.1073/pnas.1419818112>.
123. Guerra L.T., Levitan O., Frada M.J., Sun J.S., Falkowski P.G., Dismukes G.C. Regulatory branch points affecting protein and lipid biosynthesis in the diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Biomass Bioenergy*, 2013, vol. 59, pp. 306–315. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2013.10.007>.
124. Alipanah L., Rohloff J., Winge P., Bones A.M., Brebu T. Whole-cell response to nitrogen deprivation in the diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *J. Exp. Bot.*, 2015, vol. 66, no. 20, pp. 6281–6296. <https://doi.org/10.1093/jxb/erv340>.
125. Chauton M.S., Olsen Y., Vadstein O. Biomass production from the microalga *Phaeodactylum tricornutum*: Nutrient stress and chemical composition in exponential fedbatch cultures. *Biomass Bioenergy*, 2013, vol. 58, pp. 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.biombioe.2013.10.004>.

126. Valenzuela J., Mazurie A., Carlson R.P., Gerlach R., Cooksey K.E., Peyton B.M., Fields M.W. Potential role of multiple carbon fixation pathways during lipid accumulation in *Phaeodactylum tricornutum*. *Biotechnol. Biofuels*, 2012, vol. 5, art. 40. <https://doi.org/10.1186/1754-6834-5-40>.
127. Abdullahi A.S., Underwood G.J.C., Gretz M.R. Extracellular matrix assembly in diatoms (Bacillariophyceae). V. Environmental effects on polysaccharide synthesis in the model diatom, *Phaeodactylum tricornutum*. *J. Phycol.*, 2006, vol. 42, no. 2, pp. 363–378. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2006.00193.x>.
128. Yang Z.-K., Zheng J.-W., Niu Y.-F., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y. Systems-level analysis of the metabolic responses of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* to phosphorus stress. *Environ. Microbiol.*, 2014, vol. 16, no. 6, pp. 1793–1807. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12411>.
129. Solomon C.M., Collier J.L., Berg G.M., Glibert P.M. Role of urea in microbial metabolism in aquatic systems: A biochemical and molecular review. *Aquat. Microb. Ecol.*, 2010, vol. 59, no. 1, pp. 67–88. <https://doi.org/10.3354/ame01390>.
130. García M.C.C., Mirón A.S., Sevilla J.M.F., Grima E.M., Camacho F.G. Mixotrophic growth of the microalga *Phaeodactylum tricornutum*: Influence of different nitrogen and organic carbon sources on productivity and biomass composition. *Process Biochem.*, 2005, vol. 40, no. 1, pp. 297–305. <https://doi.org/10.1016/J.PROCBIO.2004.01.016>.
131. Guzmán-Murillo M.A., López-Bolaños C.C., Ledesma-Verdejo T., Roldan-Libenson G., Cadena-Roa M.A., Ascencio F. Effects of fertilizer-based culture media on the production of exocellular polysaccharides and cellular superoxide dismutase by *Phaeodactylum tricornutum* (Bohlin). *J. Appl. Phycol.*, 2007, vol. 19, no. 1, pp. 33–41. <https://doi.org/10.1007/s10811-006-9108-9>.
132. Wu S., Huang A., Zhang B., Huan L., Zhao P., Lin A., Wang G. Enzyme activity highlights the importance of the oxidative pentose phosphate pathway in lipid accumulation and growth of *Phaeodactylum tricornutum* under CO₂ concentration. *Biotechnol. Biofuels*, 2015, vol. 8, art. 78. <https://doi.org/10.1186/s13068-015-0262-7>.
133. Rost B., Kranz S.A., Richter K.-U., Tortell P.D. Isotope disequilibrium and mass spectrometric studies of inorganic carbon acquisition by phytoplankton. *Limnol. Oceanogr.: Methods*, 2007, vol. 5, no. 10, pp. 328–337. <https://doi.org/10.4319/lom.2007.5.328>.
134. Villanova V., Fortunato A.E., Singh D., Bo D.D., Conte M., Obata T., Jouhet J., Fernie A.R., Marechal E., Falciatore A., Pagliardini J., Le Monnier A., Poolman M., Curien G., Petroutsos D., Finazzi G. Investigating mixotrophic metabolism in the model diatom. *Philos. Trans. R. Soc., B*, 2017, vol. 372, no. 1728, art. 20160404. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0404>.
135. Bartual A., Gálvez J.A. Growth and biochemical composition of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* at different pH and inorganic carbon levels under saturating and subsaturating light regimes. *Bot. Mar.*, 2002, vol. 45, no. 6, pp. 491–501. <https://doi.org/10.1515/BOT.2002.052>.
136. Chauton M.S., Winge P., Brembu T., Vadstein O., Bones A.M. Gene regulation of carbon fixation, storage, and utilization in the diatom *Phaeodactylum tricornutum* acclimated to light/dark cycles. *Plant Physiol.*, 2013, vol. 161, no. 2, pp. 1034–1048. <https://doi.org/10.1104/pp.112.206177>.
137. Bai X., Song H., Lavoie M., Zhu K., Su Y., Ye H., Chen S., Fu Z., Qian H. Proteomic analyses bring new insights into the effect of a dark stress on lipid biosynthesis in *Phaeodactylum tricornutum*. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, art. 25494. <https://doi.org/10.1038/srep25494>.
138. Zheng Y., Quinn A.H., Sriram G. Experimental evidence and isotopomer analysis of mixotrophic glucose metabolism in the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Microb. Cell Fact.*, 2013, vol. 12, art. 109. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-12-109>.
139. Kräbs G., Büchel C. Temperature and salinity tolerances of geographically separated *Phaeodactylum tricornutum* Böhlin strains: Maximum quantum yield of primary photochemistry, pigmentation, proline content and growth. *Bot. Mar.*, 2011, vol. 54, no. 3, pp. 231–241. <https://doi.org/10.1515/bot.2011.037>.
140. Dodson V.J., Mouget J.-L., Dahmen J.L., Leblond J.D. The long and short of it: Temperature-dependent modifications of fatty acid chain length and unsaturation in the galactolipid profiles of the diatoms

- Haslea ostrearia* and *Phaeodactylum tricornutum*. *Hydrobiologia*, 2014, vol. 727, no. 1, pp. 95–107. <https://doi.org/10.1007/s10750-013-1790-4>.
141. Jiang H., Gao K. Effects of lowering temperature during culture on the production of polyunsaturated fatty acids in the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* (Bacillariophyceae). *J. Phycol.*, 2004, vol. 40, no. 4, pp. 651–654. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8817.2004.03112.x>.
 142. 't Lam G.P., Vermüe M.H., Eppink M.H.M., Wijffels R.H., van den Berg C. Multi-product microalgae biorefineries: From concept towards reality. *Trends Biotechnol.*, 2018, vol. 36, no. 2, pp. 216–227. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.10.011>.
 143. Ruiz J., Olivieri G., de Vree J., Bosma R., Willems P., Reith J.H., Eppink M.H.M., Kleinegris D.M.M., Wijffels R.H., Barbosa M.J. Towards industrial products from microalgae. *Energy Environ. Sci.*, 2016, vol. 9, no. 10, pp. 3036–3043. <https://doi.org/10.1039/c6ee01493c>.
 144. Vandamme D., Foubert I., Meesschaert B., Muylaert K. Flocculation of microalgae using cationic starch. *J. Appl. Phycol.*, 2010, vol. 22, no. 4, pp. 525–530. <https://doi.org/10.1007/s10811-009-9488-8>.
 145. Vandamme D., Foubert I., Muylaert K. Flocculation as a low-cost method for harvesting microalgae for bulk biomass production. *Trends Biotechnol.*, 2013, vol. 31, no. 4, pp. 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.12.005>.
 146. Şirin S., Trobajo R., Ibanez C., Salvadó J. Harvesting the microalgae *Phaeodactylum tricornutum* with polyaluminum chloride, aluminium sulphate, chitosan and alkalinity-induced flocculation. *J. Appl. Phycol.*, 2012, vol. 24, no. 5, pp. 1067–1080. <https://doi.org/10.1007/s10811-011-9736-6>.
 147. Ryckebosch E., Muylaert K., Eeckhout M., Ruyssen T., Foubert I. Influence of drying and storage on lipid and carotenoid stability of the microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *J. Agric. Food Chem.*, 2011, vol. 59, no. 20, pp. 11063–11069. <https://doi.org/10.1021/jf2025456>.
 148. Kapoore R.V., Butler T.O., Pandhal J., Vaidyanathan S. Microwave-assisted extraction for microalgae: From biofuels to biorefinery. *Biology*, 2018, vol. 7, no. 1, art. 18. <https://doi.org/10.3390/biology7010018>.
 149. Mathimani T., Uma L., Prabaharan D. Optimization of direct solvent lipid extraction kinetics on marine trebouxiophycean alga by central composite design – bioenergy perspective. *Energy Convers. Manage.*, 2017, vol. 142, pp. 334–346. <https://doi.org/10.1016/j.enconman.2017.03.050>.
 150. Esquivel-Hernández D.A., Rodríguez-Rodríguez J., Rostro-Alanis M., Cuéllar-Bermúdez S.P., Mancera-Andrade E.I., Núñez-Echevarría J.E., García-Pérez J.S., Chandra R., Parra-Saldívar R. Advancement of green process through microwave-assisted extraction of bioactive metabolites from *Arthrosphaera platensis* and bioactivity evaluation. *Bioresour. Technol.*, 2017, vol. 224, pp. 618–629. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.10.061>.
 151. Melo T., Figueiredo A.R.P., da Costa E., Couto D., Silva J., Rosário Domingues M., Domingues P. Ethanol extraction of polar lipids from *Nannochloropsis oceanica* for food, feed, and biotechnology applications evaluated using lipidomic approaches. *Mar. Drugs*, 2021, vol. 19, no. 11, art. 593. <https://doi.org/10.3390/mdl19110593>.
 152. Delbrut A., Albina P., Lapierre T., Pradelles R., Dubreucq E. Fucoxanthin and polyunsaturated fatty acids coextraction by a green process. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 4, art. 874. <https://doi.org/10.3390/molecules23040874>.
 153. Derwenskus F., Metz F., Gille A., Schmid-Staiger U., Briviba K., Schließmann U., Hirth T. Pressurized extraction of unsaturated fatty acids and carotenoids from wet *Chlorella vulgaris* and *Phaeodactylum tricornutum* biomass using subcritical liquids. *GCB Bioenergy*, 2019, vol. 11, no. 1, pp. 335–344. <https://doi.org/10.1111/gcbb.12563>.
 154. Sørensen M., Berge G.M., Reitan K.I., Ruyter B. Microalga *Phaeodactylum tricornutum* in feed for Atlantic salmon (*Salmo salar*) — effect on nutrient digestibility, growth and utilization of feed. *Aquaculture*, 2016, vol. 460, pp. 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2016.04.010>.
 155. di Visconte G.S., Spicer A., Chuck C.J., Allen M.J. The microalgae biorefinery: A perspective on the current status and future opportunities using genetic modification. *Appl. Sci.*, 2019, vol. 9, no. 22, art. 4793. <https://doi.org/10.3390/app9224793>.

156. Chauton M.S., Reitan K.I., Norsker N.H., Tveterås R., Kleivdal H.T. A techno-economic analysis of industrial production of marine microalgae as a source of EPA and DHA-rich raw material for aquafeed: Research challenges and possibilities. *Aquaculture*, 2015, vol. 436, pp. 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2014.10.038>.
157. Pérez-López P., González-García S., Allewaert C., Verween A., Murray P., Feijoo G., Moreira M.T. Environmental evaluation of eicosapentaenoic acid production by *Phaeodactylum tricornutum*. *Sci. Total Environ.*, 2014, vols. 466–467, pp. 991–1002. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.105>.
158. Lourenço-Lopes C., Fraga-Corral M., Jimenez-Lopez C., Carpena M., Pereira A.G., Garcia-Oliveira P., Prieto M.A., Simal-Gandara J. Biological action mechanisms of fucoxanthin extracted from algae for application in food and cosmetic industries. *Trends Food Sci. Technol.*, 2021, vol. 117, pp. 163–181. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.03.012>.
159. Celi C., Fino D., Savorani F. *Phaeodactylum tricornutum* as a source of value-added products: A review on recent developments in cultivation and extraction technologies. *Bioresour. Technol. Rep.*, 2022, vol. 19, art. 101122. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101122>.
160. Narala R.R., Garg S., Sharma K.K., Thomas-Hall S.R., Deme M., Li Y., Schenk P.M. Comparison of microalgae cultivation in photobioreactor, open raceway pond, and a two-stage hybrid system. *Front. Energy Res.*, 2016, vol. 4, art. 29. <https://doi.org/10.3389/fenrg.2016.00029>.
161. Wang X., Balamurugan S., Liu S.-F., Zhang M.-M., Yang W.-D., Liu J.-S., Li H.-Y., Lin C.S.K. Enhanced polyunsaturated fatty acid production using food wastes and biofuels byproducts by an evolved strain of *Phaeodactylum tricornutum*. *Bioresour. Technol.*, 2020, vol. 296, art. 122351. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122351>.

Информация об авторах

Анна Львовна Авсиян, младший научный сотрудник отдела биотехнологии и фиторесурсов, Федеральный исследовательский центр «Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН»

E-mail: anna_avs@ibss-ras.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2828-9614>

Ирина Николаевна Гудвилович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биотехнологии и фиторесурсов, Федеральный исследовательский центр «Институт биологии южных морей имени А.О. Ковалевского РАН»

E-mail: gudirina@ibss.su

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7412-8283>

Author Information

Anna L. Avsiyan, Junior Researcher, Department of Biotechnology and Phytoresources, A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of Russian Academy of Sciences

E-mail: anna_avs@ibss-ras.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2828-9614>

Irina N. Gudvilovich, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of Biotechnology and Phytoresources, A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of Russian Academy of Sciences

E-mail: gudirina@ibss.su

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7412-8283>

Поступила в редакцию 17.01.2025

Принята к публикации 17.05.2025

Received January 17, 2025

Accepted May 17, 2025