

МІКРОБНІ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ РЕЧОВИНИ. II. ЛІПОПЕПТИДИ

Т. П. ПИРОГ, А. Д. КОНОН, А. П. СОФІЛКАНИЧ

Національний університет харчових технологій, Київ, Україна

E-mail: tapirog@nuft.edu.ua

Отримано 16.09.2013

Подано класифікацію та розглянуто хімічну структуру ліпопептидів, їхніх продуцентів (представники родів *Bacillus* і *Pseudomonas*). Описано роль ліпопептидів у русі клітин та формуванні біоплівки, зв'язуванні металів і деструкції ксенобіотиків, а також дію їх на клітини про- та еукаріотів. Наведено етапи нерибосомального синтезу ліпопептидів і висвітлено роль двокомпонентних (GacA/GacS, ComA/ComP) та кворумної систем у регуляції цього процесу.

Розкрито потенціал молочнокислих бактерій та морських мікроорганізмів як нетрадиційних перспективних продуцентів поверхнево-активних речовин різної хімічної природи (ліпопептидів, фосфоліпідів і жирних кислот, гліколіпопептидів), показано їхню продуктивність та переваги перед традиційними продуцентами. Описано властивості поверхнево-активних речовин, синтезованих молочнокислими бактеріями (зниження поверхневого натягу, критична концентрація міцелотворення, стійкість у широкому діапазоні рН, температури, біологічна дія).

Поверхнево-активні речовини пробіотичних непатогенних бактерій можуть бути використані як ефективні антиадгезивні та антимікробні агенти, а морські продуценти здатні до синтезу унікальних метаболітів, що не продукуються іншими мікроорганізмами.

Ключові слова: мікробні поверхнево-активні речовини, ліпопептиди, нетрадиційні продуценти.

Достатньо дослідженими поверхнево-активними речовинами (ПАР) є ліпопептиди, що їх використовують в основному як ефективні антимікробні агенти [1–20]. Окрім того, здійснюється пошук нових продуцентів ПАР [21–23], зокрема й серед таких нетрадиційних, як молочнокислі бактерії [24–29] та морські мікроорганізми [30–37].

Унікальні особливості мікробних ПАР зумовлюють їх використання в різноманітних галузях промисловості замість хімічно синтезованих аналогів. ПАР мікробного походження набули застосування для вирішення низки практичних завдань, що гостро постали перед людством: усунення екологічних проблем (забруднення ґрунтів і водою токсичними ксенобіотиками, що загрожує екологічною катастрофою), пошук альтернативних антимікробних препаратів проти резистентних мікроорганізмів тощо.

Ліпопептиди складаються з ліпідної частини, з'єднаної з коротким лінійним або циклічним олігопептидом. Продуцента-

ми ліпопептидів є як бактерії (найвідоміші — представники родів *Pseudomonas* та *Bacillus*), так і гриби [13].

Останніми роками детально досліджують фізіологічну роль поверхнево-активних ліпопептидів [13, 30, 38, 39], регуляцію їх біосинтезу [13, 40–42], ведуть пошуки нових продуцентів [43–51]. Значно менше уваги приділено оптимізації процесів їх біосинтезу [52, 53].

Продуценти та класифікація за хімічною структурою. Одними з найбільш вивчених продуцентів ліпопептидів є штами *Bacillus subtilis*, які синтезують сурфактин [48, 51, 54–57]. Перші повідомлення про цей ліпопептид датуються кінцем 60-х років ХХ ст. [58]. Синтезувати ПАР здатні також й інші представники роду *Bacillus*, наприклад *B. amyloliquifaciens* KSU-109 [46].

Окрім сурфактину найвідомішими ліпопептидами є відкриті у 60–70-х рр. ХХ ст. граміцидін S (*B. brevis*) та поліміксин (*B. polymyxa*), а також антифунгальні ліпо-

пептиди ітурин та фенгіцин (*B. subtilis*) [59]. Значно пізніше почали вивчати ліпопептиди псевдомонад, першим з яких був віскозин *Pseudomonas fluorescens*, описаний у 1990 р. [60].

Нині з появою дедалі більшої кількості нових різноманітних ліпопептидів представників родів *Bacillus* та *Pseudomonas* здійснюються спроби їх класифікації за структурою. Так, ліпопептиди різняться за довжиною і складом ліпідного залишку і типом, кількістю та конфігурацією амінокислот, що входять до його складу [47, 49, 61–64].

Ліпопептиди, синтезовані представниками роду *Bacillus*, поділяють на три родини циклічних сполук: сурфактин, ітурин та фенгіцин, які відрізняються за положенням, довжиною та ізомерами жирних кислот, що входять до їхнього складу [62]. Детальніше визначення структури цих сполук здійснюють з використанням двовимірного ядерного магнітного резонансу [65–67] та нейтронної рефлектометрії [68].

Циклічні ліпопептиди псевдомонад поділено на чотири головні групи: віскозин, амфізин, толаазин, сирингоміцин [13].

До відомих трьох родин ліпопептидів бацил не увійшли курстакин *Bacillus thuringiensis* [43, 69], малтацин *B. subtilis* [70], поліміксин *B. polymyxa* [71], бамілоцин А *B. amyloliquefaciens* [72] та нещодавно виділений ліпопептид ліхеніформін, синтезований *Bacillus licheniformis* MS3 [44].

Окрім того, було ідентифіковано низку нових ліпопептидів, продукованих псевдомонадами, наприклад, артрофактин *Pseudomonas* (раніше *Arthrobacter*) sp. MIS38 [73], путисольвін I та II *P. putida* [9, 74], орфамід *P. uorescens* Pf-5 [75, 76], псевдодесмін А та В штаму *Pseudomonas*, ізольованого зі шкіри саламандри [77], причому деякі з них не належать до жодної групи з представлених у класифікації. Також відкрито й лінійні ліпопептиди: сирингофактин *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000 [78] та пептид 31 — лінійний похідний сирингопептиду *P. syringae* 31R1 [79].

До синтезу ліпопептидів здатні не тільки бацили і псевдомонади, а й представники інших родин. Так, у 1998 р. було описано нову ПАР пептидної природи, названу стрептофактином, продуцентом якої є *Streptomyces tendae* T 901/8c [80]. До синтезу високоактивних ПАР ліпопептидної природи здатні *Thiobacillus thiooxidans* (утворюють орнісінвмісні ліпіди), *Gluconobacter cerinus* IFO

3267 (цериліпін-, орнісін- та тауринвмісні ліпіди), *Agrobacterium tumefaciens* IFO 3058 (лізінвмісні ліпіди) [81–83]. У роботі [84] описано ехінокандинподібні циклічні ліпопептиди з антифунгальними властивостями, синтезовані представниками груп *Coelomycetes* та *Hyphomycetes*. *Paenibacillus* sp. ПРАС-30 утворює циклічну сурфактинподібну сполуку, ефективну проти *Rhizoctonia solani* у концентрації 14 мкг/мл [45].

Етану біосинтезу. Більшість ліпопептидів утворюється нерибосомальним синтезом, проте деякі представники ітуринової родини можуть синтезуватись як полікетиди або жирні кислоти [85, 86].

У нерибосомальному синтезі беруть участь кілька взаємодіючих модулів, що поступово приєднують амінокислоти до основного ланцюга [61, 85–89]. Їх можна поділити на модулі ініціації та елонгації. Зазвичай модуль ініціації містить домен аденілювання (А), відповідальний за активацію амінокислот з утворенням аміноацил-АМФ (рис. 1, А), та тіолювання (Т), що приводить до утворення аміноацилтіоефіру (рис. 1, В) [13, 90]. Під час біосинтезу ліпопептидів зазвичай перший модуль ще містить домен конденсації (С), що каталізує N-ацилювання першої амінокислоти з приєднанням ліпідної частини молекули [91]. Модуль елонгації містить аналогічні домени (А, Т та С), проте домен конденсації (С) каталізує утворення пептидного зв'язку між двома активованими амінокислотами (2АА, рис. 1, С). Процес синтезу ліпопептидів завершує тіоестераза (Те), відповідальна або за циклізацію ліпопептиду [92–94], або репарацію Т-домену (регенерація фосфопантотейнового кофактора) [95] з утворенням лінійної сполуки (рис. 1, D).

У нерибосомальному синтезі також бере участь домен епімеризації (Е), відповідальний за конфігурацію амінокислот (L- або D-форма) у ліпопептиді, причому у представників роду *Bacillus* такі домени відомі [96, 97], а у псевдомонад не виявлені. Припускають, що за зміну конфігурації амінокислот у представників роду *Pseudomonas* відповідає або екзорацемаза [73], або С-домен, що виконує подвійну функцію (конденсація та епімеризація) [98, 99].

Відомо, що одночасно синтезується кілька структурно схожих ліпопептидів [78], які можуть належати до різних родин [99]. Таке явище зумовлено субстратною неспецифічністю А-домену, що може активувати різні амінокислоти, та подвійною функцією

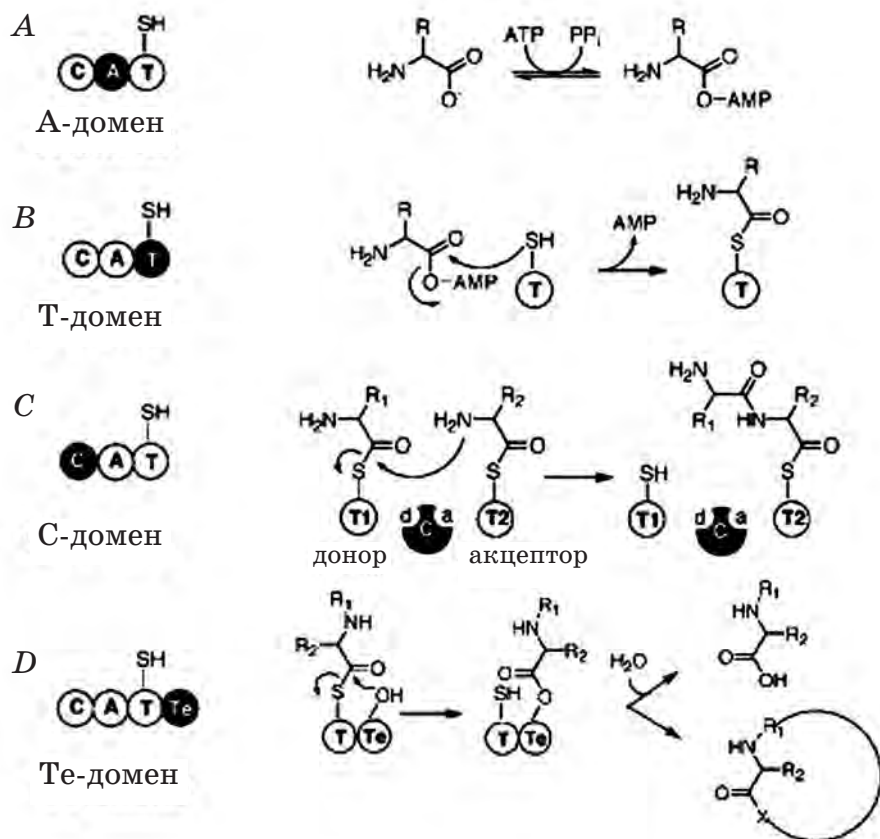


Рис. 1. Поетапна схема нерибосомального синтезу пептидів [90]:
T1 і T2 — T-домени сусідніх аміноацилтіоефірів; D та A — сайт донора й акцептора;
X — нітроген або оксиген

C-домени, внаслідок чого синтезуються ПАР з незначними структурними змінами у пептидній частині [13].

Так, *P. syringae* pv. *tomato* DC3000 синтезує шість ліпопептидів, названих сирингофактинами А–F, за синтез яких відповідають гени *syfR* (pspto_2828), *syfA* (pspto_2829), *syfB* (pspto_2830), *syfC* (pspto_2831) та *syfD* (pspto_2832) з різною кількістю модулів. Наявність C-домени з подвійною функцією в структурі гена *syfA* (pspto_2829), а також високоактивного A-домени в третьому модулі гена *syfB* (pspto_2830) приводить, зокрема, до заміни валіну на лейцин і синтезу не сирингофактину А, а сирингофактину В [78].

Докладніше біосинтез сурфактину, ліхенізіну, фенгіцину, баціломіцину, ітуруїну, мікосубтиліну, фузарицину (продуценти — представники роду *Bacillus*), а також сирингоміцину, сирингопептину, артрофактину, віскозіну, масетоліду, орфаміду, путисольвіну, сирингофактину, ентолізіну (синтезуються бактеріями роду *Pseudomonas*) описано в [40].

Регуляція біосинтезу у представників родів *Pseudomonas* та *Bacillus*. У представ-

ників роду *Pseudomonas* функціонує двокомпонентна регуляція біосинтезу ПАР GacA/GacS [100–102], проте маловивченими залишаються сигнальні молекули, що впливають на неї. Так, біосинтез сирингопептину активується специфічними фенольними β-глікозидами [103] (сигнальні молекули рослин, вражених фітопатогенними продуцентами даних ПАР), амфісіну — витяжками з насіння цукрового буряку [104], що містять не ідентифіковані сигнальні молекули.

Ще однією важливою регуляцією є кворумна, автоіндуктором якої у псевдомонад є N-ацил-гомосеринлактон (його синтез кодується генами *luxI*-типу). За накопичення сигнальних молекул до високого рівня вони зв'язуються з LuxR регуляторними протеїнами, що сприяє активації транскрипції генів-мішеней [105]. Така кворумна регуляція функціонує у *P. uorescens* 5064 та *P. putida* PCL1445 — продуцентів віскозіну та путисольвіну [106, 107].

Регулятори транскрипції LuxR-типу також відіграють важливу роль у синтезі сирингоміцину, сирингопептину, сирингофак-

тину, путисольвіну, віскозину та масетоліду [78, 103, 108–110]. Крім того, за утворення путисольвіну відповідають регуляторні гени *dnaK*, *dnaJ* та *grpE*, що впливають на синтез протеїнів теплового шоку [111]. У *P. fluorescens* SS101 біосинтез масетоліду регулюється сериною протеазою ClpP (є незалежною від GacS), що впливає на експресію генів *luxR(mA)*, які, у свою чергу, регулюють транскрипцію генів *massABC*, відповідальних за утворення ПАР. Цікавим є припущення, що на експресію цих генів також впливають амінокислоти глутамат та пролін, що виступають як сигнальні молекули, та інтермедіати циклу Кребса [112]. На рис. 2 наведено модель ClpP-опосередкованої регуляції біосинтезу масетоліду *P. fluorescens* SS101.

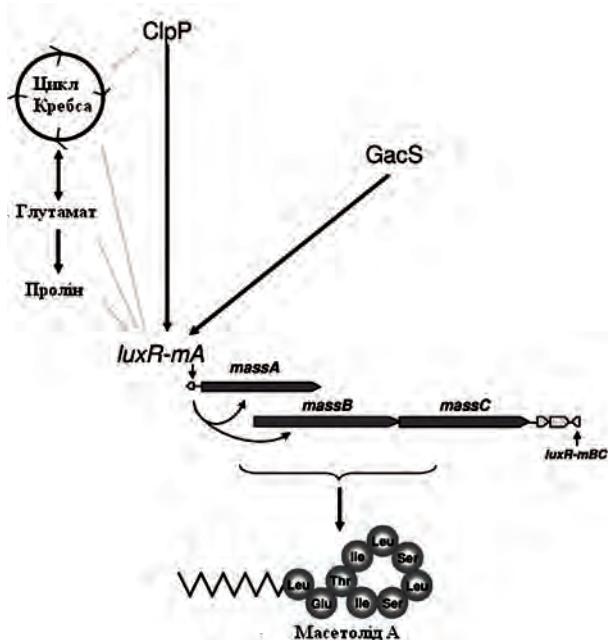


Рис. 2. Схематичне зображення регуляції синтезу масетоліду *P. fluorescens* SS101. Світлими стрілками позначено гіпотетичний вплив [112]

Важливими видами регуляції біосинтезу ліпопептидів представників роду *Bacillus* є як двокомпонентна, так і кворумна [113]. Наприклад, основними складовими двокомпонентної регуляції біосинтезу сурфактину є: ComA/ComP, феромон ComX та фосфатаза RapC. Під дією ComX мембранна гістидинкіназа ComP активує ComA, який, у свою чергу, у фосфорильованій формі зв'язується з промоторною ділянкою гена *srfA*, відповідального за утворення ліпопептиду. За дефосфорильовання ComA відповідає фос-

фатаза RapC, активність якої залежить від внутрішньоклітинної концентрації пентапептиду PhrC. Таким чином, низька концентрація PhrC призводить до низької активності RapC, унаслідок чого підвищується експресія *srf*-генів, тимчасом як висока концентрація PhrC репресує біосинтез сурфактину. Внутрішньоклітинний рівень PhrC також залежить від концентрації інших компонентів, зокрема пермеази SpoOK, яка транспортує PhrC через мембрану. На експресію *srf*-генів впливають і такі транскрипційні фактори, як DegU [114], або H₂O₂-стресрегулювальні PerR [115] (позитивні регулятори) та деякі репресори [113, 116].

Окрім того, експресія генів, відповідальних за синтез сурфактину, залежить від густини клітин, що є характерним для кворумної регуляції. Одним із основних регуляторів синтезу мікосубтиліну (продуценти штами *B. subtilis*) є AbrB, проте у *abrB*-мутантного штаму ATCC 6633 індукція мікосубтилінового оперону тривала й далі, що свідчить про інші механізми регуляції [113].

Серед ліпопептидів ігуринової родини найбільш дослідженою є регуляція біосинтезу бамілоцину D у *B. amyloliquefaciens* FZB42 [117]. Встановлено, що активація бамілоцинового оперону (*bmy*) відбувається за взаємодії з протеїнами DegU та DegQ [117]. У свою чергу, експресія гена *degQ* контролюється ComA. На посттранскрипційному рівні на синтез бамілоцину діє мембранний протеїн YczE. За синтез пліпастаніну відповідає оперон *ppsABCDE*, на експресію якого впливає DegQ [118].

Вплив на функції продуцентів. ПАР впливають на такі функції власних продуцентів, як рухливість (плавання та роїння, деадгезія з поверхні), міжклітинна взаємодія (утворення біоплівки, кворумна взаємодія, аменсалізм та патогенність), клітинна диференціація, взаємодія із субстратом (пряма та опосередкована), антиоксидантна функція. Майже всі ці властивості притаманні й ліпопептидам [13].

Антагоністичні властивості. Ліпопептиди з антимікробною активністю у природних умовах надають перевагу їхнім продуцентам у конкурентній боротьбі з іншими мікроорганізмами. У лабораторних дослідах *in vitro* досліджували й антивірусну дію ПАР. Так, ще в 1977 р. було показано ефективність сурфактину проти вірусів з оболонкою [119]. Дещо пізніше почали вивчати антибактеріальні властивості по-

верхнево-активних ліпопептидів, причому ефективніше вони діяли проти грампозитивних бактерій. Корпептин, сирингопептин, толаазин виявляли антимікробну дію щодо *Bacillus megaterium* [5, 10, 15]; масетолід, віскозин, сирингопептин, сирингоміцин — *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intercellulare* та *Mycobacterium smegmatis* [2, 4, 6]; сурфактин — *B. cereus* [8] та фітопатогенних бактерій *Xanthomonas campestris* і *P. syringae* [101]; путисольвін — *P. uorescens* та *P. aeruginosa* [9]. Ліпопептидам була притаманна антифунгальна активність. Наприклад, фенгіцин діяв на *Fusarium graminearum* [19], *Botrytis cinerea* [17] та *Podosphaera fusca* [14]; ітурин (у деяких випадках у суміші із сурфактином) — *Colletotrichum dematiatum* [7], *Penicillium roqueforti* [3], *Aspergillus avus* [120], *Rhizoctonia solani* [20], *Ophiostoma flexuosum*, *Ophiostoma tetropii*, *Ophiostoma polonicum*, *Ophiostoma ips* [18] та *Paecilomyces lilacinus*, *Pochonia chlamydosporia*, *Clonostachys rosea* [11]; сурфактин — патоген рису *Magnaporthe grisea* [16] та *R. solani* [12]. У роботі [41] показано, що штам *B. subtilis* Bs-M49, який мав три міссенс-мутації у генах *comA*, а також штам MC1 з нокаутованим геном *comA*, були, на відміну від дикого штаму, не здатними до синтезу сурфактину й не пригнічували ріст *R. solani*, Bs-916. Інтеграція *comA* у хромосому штаму Bs-M49 (M49C3) сприяла відновленню його біологічної активності. Ізольовані з басейну річки Амазонки штами *Bacillus* синтезували суміш ліпопептидів (сурфактин, ітурин А, фенгіцин, баціломіцин), що пригнічували фітопатогенні гриби *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. та *Bipolaris sorokiniana* [39]. У роботі [38] описано механізм дії сурфактину, фенгіцину та ітуруну *B. subtilis* QST713 на клітини грибів. Встановлено, що, на відміну від типових синтетичних ПАР (октилглюкозид, додецилсульфат натрію тощо), мікробні не призводили до загального розупорядкування цитоплазматичної мембрани, а діяли локально через спонтанну сегрегацію ліпідів і/або спричинювали дефекти упакування її елементів.

ПАР ліпопептидої природи також були ефективними проти деяких видів ооміцетів *Rhizium* та *Phytophthora* і призводили до лізису зооспор [75, 100, 121–126] або пригнічували міцеліальний ріст [125].

Захист від хижаків. Відомо, що значний вплив на динаміку росту, поширення та еволюцію бактеріальних угруповань справля-

ють найпростіші [127]. З метою самозахисту бактерії розвинули низку механізмів, які загалом можна поділити на дві групи: ті, що діють до та після поглинання бактерії хижакком [128]. До перших можна віднести зміни у морфології клітин, поверхневі властивості та рухливість, до другої — синтез токсичних метаболітів [129, 130]. Так, *Serratia marcescens* та *Bacillus* sp. продукували сераветин W2 і сурфактин, за допомогою яких захищалися від нематої *Caenorhabditis elegans* [131], а *P. uorescens* — масетолід та віскозин, що спричинювали лізис амеби *Naegleria americana* [132].

Рухливість. Відомо, що ПАР відіграють важливу роль у такому виді руху, як роїння, впливаючи на утворення диференційованих клітин більшого розміру із підвищеним вмістом флагеліну. Клітини мутантних штабів, не здатних до синтезу ліпопептидів, були нерухливими й не формували так звані потоки Марангоні за умов росту на напіврідкому середовищі (рис. 3) [78, 133]. Додавання мікробних ПАР у середовище приводило до відновлення їх руху [121, 134–136].

Окрім того, ПАР належала вирішальна роль у колонізації мікроорганізмами рослин [1, 137, 138].

Утворення біоплівки. Суттєвою є і роль ліпопептидів у прикріпленні клітин до поверхні та у процесах формування біоплівки. Так, продуцент артрофактину *Pseudomonas* sp. MIS38 формував біоплівку на поліпропіленовій поверхні, тимчасом як дефектний за артрофактином мутант був практично не здатний до цього [73].

Аналогічні результати було встановлено для штабів *P. fluorescens* SBW25 та *P. fluorescens* SS101, здатних до синтезу віскозину та масетоліду [99, 121], а також *B. subtilis* A1/3 — продуцента сурфактину [140]. На рис. 4 показано вплив сурфактину, фенгіцину й ітуруну дикого штаму *Bacillus amyloliquefaciens* FZB42, а також мутантів АК3, СН1 та СН2 на формування біоплівки.

Припускають, що ПАР змінюють гідрофільність-гідрофобність або заряд поверхні клітини, сприяючи тим самим формуванню біоплівки [99]. Сурфактин може слугувати сигнальною молекулою і спричинювати витік калію, який у свою чергу активує гістидинкіназу KinC, що впливає на експресію генів *psA-O* і *yqxM-sipW-tasA*, відповідальних за формування матриксу біоплівки [141].

ПАР також притаманні й антиадгезивні властивості. Так, сурфактин знижував

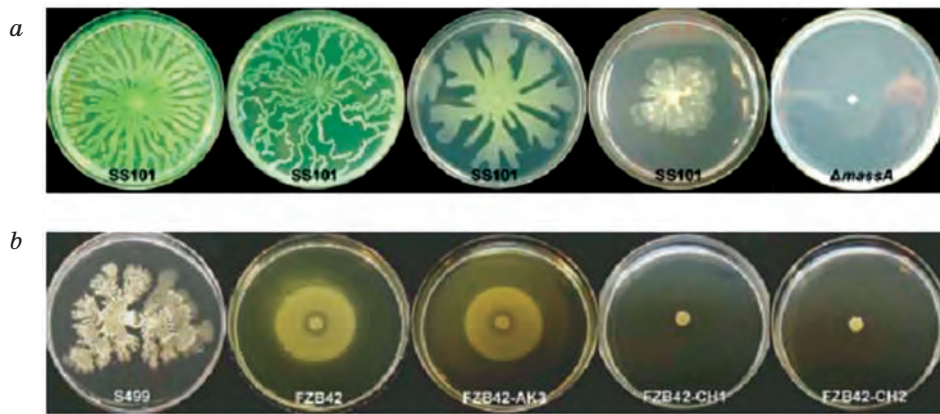


Рис. 3. Роль ліпопептидів у рухливості представників родів *Pseudomonas* та *Bacillus*:
 а — дикий штам *P. fluorescens* SS101, що синтезує ліпопептиди й утворює потоки Марангоні, та нерухливий ліпопептиддефіцитний мутантний штам SS101 (крайній справа);
 б — дикі штами *Bacillus* S499 та FZB42, які продукують сурфактин, ітурин і фенгіцин, мутанти АК3 (сурф⁺, фенг⁻, ітур⁻), CH1 (сурф⁻, фенг⁺, ітур⁻) та CH2 (сурф⁻, фенг⁻, ітур⁺) [139]

адгезію *Listeria monocytogenes* та *Enterobacter sakazakii* на пропіленовій і сталевій поверхнях [142], ліпопептид *B. subtilis* інгібував формування біоплівки *Salmonella enterica* sv. *typhimurium* [143] і *Streptomyces coelicolor* [144], путисольвін, синтезований *P. putida*, — *P. aeruginosa* PA14 та *P. fluorescens* WCS365 [9], псевдофактин II *P. fluorescens* BD5 — різних штамів *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus hirae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans* [145], а віскозин і масетолід *A. P. fluorescens* порушував процес утворення мікроколоній *P. aeruginosa* PAO1 [13].

Роль у патогенезі та індукції резистентності рослин. Ліпопептиди можуть відповідати за інфікування рослин мікроорганізмами-продуцентами, а також стимулювати їхні захисні функції. Наприклад, синтез сирингоміцину та сирингопептину підвищував вірулентність *P. syringae* pv. *syringae* [146], а віскозин відповідав за колонізацію *P. fluorescens* 5064 тканин броколі [147]. Проте в разі оброблення коренів томату очищеним масетолідом *A. P. fluorescens* листки рослини виявляли підвищену стійкість до інфекцій, збудником яких є *P. infestans* [138]. Аналогічно очищені фенгіцин та сурфактин істотно підвищували захист від патогену *Botrytis cinerea* у листках гороху й томату [148]. З додаванням ліпопептиду *Bacillus* sp. у томатів підвищувалась активність двох ключових ензимів оксиліпінового шляху [148], що зумовлювало синтез широкого спектра вторинних метаболітів [149].

Дія на клітини пухлин. Для нового циклічного ліпопептиду *B. subtilis natto* T-2

було описано протипухлинну активність проти клітин лейкозу лінії K562. Запропонований механізм дії полягає у накопиченні клітиною Ca^{2+} та індукції апоптозу [150]. Інше незалежне дослідження показало антипроліферативну дію сурфактину на злоякісні клітини кишечника LoVo [151].

Зв'язування металів та деструкція ксенобіотиків. Наприкінці XX — на початку XXI ст. з'явилися повідомлення про здатність ліпопептидних ПАР зв'язувати метали. Так, ліхенізин і сурфактин хелатували катіони Ca^{2+} [152], ітурин та граміцинин S — Na^+ , Rb^+ та K^+ [153]. Завдяки здатності утворювати комплекси з металами ПАР можуть бути використані для біоремедіації ґрунтів [154]. Окрім того, ПАР відіграють важливу роль у розкладанні нерозчинних ароматичних сполук унаслідок переведення їх у доступнішу для мікроорганізмів-деструкторів форму [155]. Вважають, що мікроорганізми за рахунок синтезу ПАР захищають власні клітини від токсичного впливу металів [13] або емульгують недоступні субстрати для того, щоб використати їх як джерело вуглецю або азоту.



Рис. 4. Роль ліпопептидів представників роду *Bacillus* у формуванні біоплівок [13]

ПАР, синтезовані молочнокислими бактеріями

Література щодо синтезу ПАР молочнокислими бактеріями є нечисленною. Перші роботи з'явилися наприкінці ХХ — на початку ХХІ ст. і були присвячені здатності ПАР молочнокислих бактерій знижувати адгезію патогенних мікроорганізмів на поверхні скла [156], силікону [157], хірургічних імплантатів [158] та голосових протезів [159, 160]. У 2004–2006 рр. уперше описано пробіотичні штами *Lactococcus lactis* 53 та *Streptococcus thermophilus* А, які є продуцентами ПАР з антимікробними властивостями [160–162].

Незважаючи на те, що ПАР пробіотичних бактерій є менш ефективними і синтезуються в значно менших кількостях (усього 20–100 мг/л), ніж відомі рамноліпіди *P. aeruginosa*, софороліпіди *Candida*, сурфактин та ітурин *B. subtilis*, саме вони можуть бути використані у медицині через непатогенність продуцентів [26, 29]. Основним фактором, що стримує комерціалізацію і використання ПАР молочнокислих бактерій у фармакології, є брак знань щодо їхніх структурних та молекулярних характеристик [29].

В останні роки з'являються повідомлення про виділення та ідентифікацію нових продуцентів ПАР серед пробіотичних бактерій. Дослідження присвячено визначенню хімічного складу синтезованих ПАР, їхніх характеристик, а також антимікробних та антиадгезивних властивостей. Так, у роботі [26] було описано штаму *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* А20, виділений на підприємстві молочної промисловості, здатний до синтезу ПАР (хімічний склад не встановлено), що знижували поверхневий натяг до 41,8 мН/м, критична концентрація міцелоутворення (ККМ) становила 2,5 мг/мл. Крім того, ПАР штаму А20 були стійкими в широкому діапазоні рН (від 6 до 10, оптимум 7) і не втрачали своїх властивостей під час нагрівання до 60 °С упродовж 120 год. Встановлено, що неочищені ПАР у концентрації 25 мг/мл на 83,5–100% пригнічували ріст *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae* та *S. pyogenes*, а також виявляли антиадгезивну активність щодо всіх досліджуваних тест-культур.

Найефективніше ПАР лактобацил знижували адгезію *S. aureus* (на 72,0%), *S. epidermidis* (62,1%) та *S. agalactiae* (60,0%). Більш детально ці властивості описано в

роботі [25]. Показано, що повне пригнічення росту непатогенних видів *Lactobacillus* (*L. casei* 36, *L. casei* 72, *L. reuteri* 104R та *L. reuteri* ML1), а також мешканців ротової порожнини *S. oralis* J22 та *S. sanguis* 12 відбувалося за концентрації ПАР *L. paracasei* ssp. *paracasei* А20 25–50 мг/мл. Менш ефективно препарати діяли на гриби. Так, фунгіцидну дію щодо *C. albicans* спостерігали лише за максимально досліджуваної концентрації (50 мг/мл), а ріст *Malassezia* sp., *Trichophyton mentagrophytes* та *Trichophyton rubrum* пригнічувався лише на 71,6–86,1%. Автори зазначають, що це повідомлення є першим стосовно синтезу лактобактеріями ПАР з таким широким спектром антибактеріальної активності. Щодо антиадгезивних властивостей, то найефективніше препарати діяли на штами *L. reuteri* (77,6–78,8% неадгезованих клітин), *L. casei* (56,5–63,8%) та *S. sanguis* 12 (72,9%). Менш ефективно знижували адгезію *S. mutans* HG985 (31,4%) та грибів (15,3–38,9%). Крім того, клітини *L. paracasei* ssp. *paracasei* А20 були здатні до автоагрегації, тобто до утворення багатоклітинних скупчень (51% через 2 год експозиції), що є важливою властивістю пробіотичних мікроорганізмів.

Важливими є дослідження, присвячені вивченню одночасного впливу рН, температури і концентрації солей на поверхнево-активні властивості метаболітів, синтезованих *L. pentosus* [24]. Встановлено, що в діапазоні рН 3–5,5, за низької концентрації солей та температури ці зовнішні чинники діяли синергічно, і ПАР ефективніше знижували поверхневий натяг. В іншій роботі показано можливість використання ПАР *L. pentosus* для очищення ґрунту від октану (70 г/кг ґрунту) [27]. Встановлено, що на 30-ту добу в ґрунті деградувало 76% октану, тимчасом як у контрольному варіанті (ґрунт, не оброблений ПАР) розклалося лише 24% ксенобіотика.

Перспективним є застосування ПАР пробіотичних штамів для покриття абіотичних матеріалів, використовуваних у медицині. Так, у роботі [28] методами інфрачервоної спектроскопії (ATR-FTIR), рентгенівської фотоелектронної спектроскопії (XPS), атомно-силової мікроскопії (AFM), а також вимірюванням кута змочування встановлено здатність ПАР *L. lactis*, *L. paracasei*, *S. thermophilus* А та *S. thermophilus* В утворювати суцільний шар на поверхні полідиметилсилоксану. Модифікований матеріал було визнано нетоксичним та негемолітичним.

Морські мікроорганізми як продуценти ПАР

Морські мікроорганізми як потенційні продуценти практично важливих метаболітів почали інтенсивно досліджувати у 80–90-х рр. ХХ ст. [162–164]. Тоді ж з'являються перші огляди, присвячені синтезу ними ПАР [165–167], що доповнюються у ХХІ ст. [30, 168–170]. Унікальність морських продуцентів полягає в тому, що в ході еволюції вони набули здатності до синтезу нових метаболітів (антибіотики, ензими, вітаміни, ПАР, біоємальгатори тощо), які не продукуються іншими мікроорганізмами [32, 37]. У літературі останнього десятиліття описано представників різних таксономічних груп — продуцентів поверхнево-активних гліко-, аміно-, фосфоліпідів, жирних кислот, а також ПАР з не ідентифікованою досі хімічною структурою [31, 33–37, 168, 171–179]. Так, у [175] описано штам нафтоокиснювальних бактерій *Rhodococcus erythropolis* 3С-9, виділений з приморських ґрунтів острова Сямінь. Кожен з морських штамів *Bacillus* sp. S3, *Bacillus pumilus* S8, *Bacillus licheniformis* D1 та *Serratia marcescens* V1, виділених із поверхні зелених мідій *Perna viridis* і коралів *Symphyllia* sp., знайдених у прибережних районах Ковалам та Мандапам (Таміл Наду, Індія), синтезував ПАР за попарного сумісного культивування з *P. aeruginosa* PA, *B. pumilus* BP, *C. albicans* CA або *Yarrowia lipolytica* YL, які виступали індукторами синтезу (для кожного продуцента — один-два індуктори) [31–35].

Як відомо, найактивнішими продуцентами ліпопептидів є представники роду *Bacillus*. Так, штам *B. circulans*, ізольований з Андаманських і Нікобарських островів (Індія), синтезував поверхнево-активні ліпопептиди [171], антимікробна активність яких залежала від джерела вуглецю в середовищі культивування. ПАР з найефективнішою антимікробною дією синтезувалися у разі заміни гліцеролу, крохмалю або сахарози на глюкозу [173]. Крім того, *B. circulans* був здатен до деструкції поліароматичних вуглеводнів, таких як антрацен [172].

У роботі [36] описано інший продуцент ліпопептидів — *Bacillus velezensis* H3, ізольований з морського мулу Хуанхайського моря та Бохайської затоки (Далянь, Китай), і встановлено здатність цього штаму до синтезу сурфактиноподібних сполук, які знижували поверхневий натяг з 71,8 до 24,8 мН/м. Найвищу емульгуювальну активність ПАР спо-

стерігали за рН 6,0, 2% NaCl, 28 °С. Культивування штаму здійснювали на середовищі з крохмалем (2%) та сульфатом амонію (1%) як джерелами вуглецю та азоту. Методом дифузії в агар встановлено, що ліпопептидам штаму H3 в концентрації 100 мкг/мл притаманна антимікробна активність щодо *S. aureus*, *Mycobacterium*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* (зони затримки росту 10–14 мм).

Для виділеного з морського середовища порту Тутікорин (Індія) штаму *Azotobacter chroococcum* встановлено здатність до синтезу ПАР ліпопептидної природи за умов росту на неочищеній нафті, використаній моторній оливі та олії земляного горіха [177]. Показано, що максимальної концентрації цільового продукту (до 2,97 г/л) досягнуто на 132-гу год культивування за температури 38 °С, рН 8,0, 30‰ солоності та 2% (масова частка) субстрату. Масштабування процесу на ферментаційне обладнання (3-літровий ферментер) дало змогу підвищити синтез ПАР до 4,6 г/л [179].

Представники роду *Myroides* (*M. SM1*, *M. odoratus* JCM7458 та *M. odoramitimus* JCM7460), виділені з морської води, як продуценти поверхнево-активних фосфоліпідів та жирних кислот описано в роботах [168, 174–178]. За хімічною природою синтезовані цими мікроорганізмами ПАР є холиновими та дезоксихолиновими кислотами, з'єднаними із гліцином. Узагальнюючу інформацію про синтез ПАР морськими мікроорганізмами наведено в таблиці.

Таким чином, великий інтерес до ПАР ліпопептидної природи зумовлений можливістю використання їх як ефективних антимікробних агентів.

У розглянутій літературі велику увагу приділено хімічній структурі цих ліпопептидних ПАР та їхнім продуцентам, етапам і регуляції біосинтезу, а також фізіологічній ролі. Найбільш вивченими є ліпопептиди представників роду *Bacillus* (сурфактин, граміцидин S, поліміксин, ітурин, фенгіцин тощо) та *Pseudomonas* (віскозин, амфізин, толаазин, сириноміцин та ін.). У нерибосомальному синтезі ліпопептидів беруть участь фактори ініціації та елонгації, а регуляція є двокомпонентною GacA/GacS (під *Pseudomonas*) і ComA/ComP (під *Bacillus*), а також кворумною.

Поверхнево-активні речовини, синтезовані морськими мікроорганізмами

Клас ПАР	Продуцент	Хімічна структура	Властивості ПАР	Література
Ліпопептиди	<i>B. circulans</i>	Новий тип ліпопептидів (структуру не ідентифіковано)	Виражена антимікробна дія, відсутність гемолітичної активності	[171]
	<i>B. velezensis</i> H3	nC14-сурфактин та антеізо-C15-сурфактин	Здатність знижувати поверхневий натяг, емульгувальна активність, виражена антимікробна дія	[36]
	<i>A. chroococcum</i>	Ліпіди та протеїни у співвідношенні 31:69	Емульгатор моторної оливи, неочищеної нафти, дизелю, гасу, нафталену, антрацену, ксилену	[177, 179]
Фосфоліпіди та жирні кислоти	<i>Myroides</i> SM1, <i>M. odoratus</i> JCM7458 та <i>M. odoramitimus</i> JCM7460	Холінові та дезоксихолінові кислоти, з'єднані з гліцином	Здатність до зниження поверхневого натягу	[174]
Гліколіпопептиди	<i>C. kutscheri</i>	Вуглеводи (40%), ліпіди (27%) та протеїни (29%)	Емульгатор різних вуглеводнів	[178]

Ліпопептидам притаманна антибактеріальна, антифунгальна, антивірусна, антиадгезивна активність, вони беруть участь у русі клітин (рух роїнням) та формуванні біоплівки, діють на клітини пухлин, спричинюючи апоптоз і пригнічуючи проліферацію, зв'язують метали у нерозчинні комплекси й беруть участь у деструкції ароматичних сполук мікроорганізмами.

Це свідчить про актуальність пошуку нових нетрадиційних продуцентів ПАР. Такі пробіотичні непатогенні бактерії можуть бути використані як ефективні антиадгезивні та антимікробні агенти, а морські продуценти здатні до синтезу унікальних метаболітів, що не продукуються іншими мікроорганізмами.

REFERENCES

1. Bais H. P., Fall R., Vivanco J. M. Biocontrol of *Bacillus subtilis* against infection of Arabidopsis roots by *Pseudomonas syringae* is facilitated by biofilm formation and surfactin production. *Plant. Physiol.* 2004, 134(1), 307–319.
2. Buber E., Stindl A., Acan N. L., Kocagoz T., Zocher R. Antimycobacterial activity of lipodepsipeptides produced by *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* B359. *Nat. Prod. Lett.* 2002, 16(6), 419–423.
3. Chitarra G. S., Breeuwer P., Nout M. J., van Aelst A. C., Rombouts F. M., Abee T. An antifungal compound produced by *Bacillus subtilis* YM 10-20 inhibits germination of *Penicillium roqueforti* conidiospores. *J. Appl. Microbiol.* 2003, 94(2), 159–166.
4. El Sayed K. A., Bartyzel P., Shen X. Y., Perry T. L., Zjawiony J. K., Hamann M. T. Marine natural products as antituberculosis agents. *Tetrahedron.* 2000, 56(7), 949–953.
5. Emanuele M. C., Scaloni A., Lavermicocca P., Jacobellis N. S., Camoni L., Giorgio D., Pucci P., Paci M., Segre A., Ballio A. Corpeptins, new bioactive lipodepsipeptides from cultures of *Pseudomonas corrugata*. *FEBS Lett.* 1998, 433(3), 317–320.
6. Gerard J., Lloyd R., Barsby T., Paul H., Kelly M. T., Andersen R. J. Massetolides A–H, antimycobacterial cyclic depsipeptides produced by two pseudomonads isolated from marine habitats. *J. Nat. Prod.* 1997, 60(3), 223–229.
7. Hiradate S., Yoshida S., Sugie H., Yada H., Fujii Y. Mulberry anthracnose antagonists (iturins) produced by *Bacillus amyloliquefaciens* RC-2. *Phytochemistry.* 2002, 61(6), 693–698.
8. Huang X., Lu Z., Bie X., Zhao H., Yang S. Optimization of inactivation of endospores of *Bacillus cereus* by antimicrobial lipopeptides from *Bacillus subtilis* fmbj strains using a response surface method. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2007, 74(2), 454–461.
9. Kuiper I., Lagendijk E. L., Pickford R., Derrick J. P., Lamers G. E., Thomas-Oates J. E., Lugtenberg B. J., Bloemberg G. V. Characterization of two *Pseudomonas putida* lipopeptide biosurfactants, putisolvin I and II, which inhibit biofilm formation and break down existing biofilms. *Mol. Microbiol.* 2004, 51(1), 97–113.

10. Lavermicocca P., Iacobellis N. S., Simmaco M., Graniti A. Biological properties and spectrum of activity of *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* toxins. *Physiol. Mol. Plant. P.* 1997, 50(2), 129–140.
11. Lei Li, Minghe Mo, Qing Qu, Hong Luo, Keqin Zhang. Compounds inhibitory to nematophagous fungi produced by *Bacillus* sp. strain H6 isolated from fungistatic soil. *Eur. J. Plant. Pathol.* 2007, 117(4), 329–340.
12. Nielsen T. H., Thrane C., Christophersen C., Anthoni U., Sorensen J. Structure, production characteristics and fungal antagonism of tensin — a new antifungal cyclic lipopeptide from *Pseudomonas fluorescens* strain 96.578. *J. Appl. Microbiol.* 2000, 89(6), 992–1001.
13. Raaijmakers J. M., De Bruijn I., Nybroe O., Ongena M. Natural functions of lipopeptides from *Bacillus* and *Pseudomonas*: more than surfactants and antibiotics. *FEMS Microbiol. Rev.* 2010, 34(6), 1037–1062.
14. Romero D., de Vicente A., Rakotoaly R. H., Dufour S. E., Veening J. W., Arrebola E., Cazorla F. M., Kuipers O. P., Paquot M., Pérez-García A. The iturin and fengycin families of lipopeptides are key factors in antagonism of *Bacillus subtilis* toward *Podosphaera fusca*. *Mol. Plant Microbe Interact.* 2007, 20(4), 430–440.
15. Soler-Rivas C., Arpin N., Olivier J. M., Wichers H. J. WLIP, a lipodepsipeptide of *Pseudomonas* 'reactans', as inhibitor of the symptoms of the brown blotch disease of *Agaricus bisporus*. *J. Appl. Microbiol.* 1999, 86(4), 635–641.
16. Tendulkar S. R., Saikumari Y. K., Patel V., Raghotama S., Munshi T. K., Balaram P., Chattoo B. B. Isolation, purification and characterization of an antifungal molecule produced by *Bacillus licheniformis* BC98, and its effect on phytopathogen *Magnaporthe grisea*. *J. Appl. Microbiol.* 2007, 103(6), 2331–2339.
17. Tour Y., Ongena M., Jacques P., Guiro A., Thonart P. Role of lipopeptides produced by *Bacillus subtilis* GA1 in the reduction of grey mould disease caused by *Botrytis cinerea* on apple. *J. Appl. Microbiol.* 2004, 96(5), 1151–1160.
18. Velmurugan N., Choi M. S., Han S. S., Lee Y. S. Evaluation of antagonistic activities of *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* against wood-staining fungi: *in vitro* and *in vivo* experiments. *J. Microbiol.* 2009, 47(4), 385–392.
19. Wang J., Liu J., Chen H., Yao J. Characterization of *Fusarium graminearum* inhibitory lipopeptide from *Bacillus subtilis* IB. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2007, 76(4), 889–894.
20. Yu G. Y., Sinclair J. B., Hartman G. L., Bertagnolli B. L. Production of iturin A by *Bacillus amyloliquefaciens* suppressing *Rhizoctonia solani*. *Soil. Biol. Biochem.* 2002, 34(7), 955–963.
21. Reddy M. S., Naresh B., Leela T., Prashanthi M., Madhusudhan N. C., Dhanasri G., Devi P. Biodegradation of phenanthrene with biosurfactant production by a new strain of *Brevibacillus* sp. *Bioresour. Technol.* 2010, 101(2), 7980–7839.
22. Saimmai A., Sobhon V., Maneerat S. Production of biosurfactant from a new and promising strain of *Leucobacter komagatae* 183. *Ann. Microbiol.* 2012, 62(1), 391–402.
23. Shavandi M., Mohebbali G., Haddadi A., Shakarami H., Nuhi A. Emulsification potential of a newly isolated biosurfactant-producing bacterium, *Rhodococcus* sp. strain TA6. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2011, 82(2), 477–482.
24. Bello X. V., Devesa-Rey R., Cruz J. M., Moldes A. B. Study of the synergistic effects of salinity, pH, and temperature on the surface-active properties of biosurfactants produced by *Lactobacillus pentosus*. *J. Agric. Food. Chem.* 2012, 60(5), 1258–1265.
25. Gudina E. J., Rocha V., Teixeira J. A., Rodrigues L. R. Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* A20. *Lett. Appl. Microbiol.* 2010, 50(4), 419–424.
26. Gudina E. J., Teixeira J. A., Rodrigues L. R. Isolation and functional characterization of a biosurfactant produced by *Lactobacillus paracasei*. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2010, 76(1), 298–304.
27. Moldes A. B., Paradelo R., Rubinos D., Devesa-Rey R., Cruz J. M., Barral M. T. Ex situ treatment of hydrocarbon-contaminated soil using biosurfactants from *Lactobacillus pentosus*. *J. Agric. Food. Chem.* 2011, 59(17), 9433–9437.
28. Pinto S., Alves P., Santos A. C., Matos C. M., Oliverios B., Conçalves S., Gudina E., Rodrigues L. R., Teixeira J. A., Gil M. N. On with biosurfactants isolated from probiotic strains. *J. Biomed. Mater. Res.* 2011, 98(4), 535–543.
29. Saravanakumari P., Mani K. Structural characterization of a novel xylolipid biosurfactant from *Lactococcus lactis* and analysis of antibacterial activity against multi-drug resistant pathogens. *Bioresour. Technol.* 2010, 101(22), 8851–8854.
30. Damare S., Singh P., Raghukumar S. Biotechnology of marine fungi. *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 2012, V. 53, P. 277–297. doi: 10.1007/978-3-642-23342-5_14.
31. Dusane D. H., Matkar P., Venugopalan V. P., Kumar A. R., Zinjarde S. S. Cross-species induction of antimicrobial compounds, biosurfactants and quorum-sensing inhibitors in tropical marine epibiotic bacteria by pathogens and biofouling microorganisms. *Curr. Microbiol.* 2011, 62(3), 974–980.

32. Kennedy J., O'Leary N. D., Kiran G. S., Morrissey J. P., O'Gara F., Selvin J., Dobson A. D. l. Functional metagenomic strategies for the discovery of novel enzymes and biosurfactants with biotechnological applications from marine ecosystems. *J. Appl. Microbiol.* 2011, 111(4), 787–799.
33. Khopade A., Ren B., Liu X. Y., Khopade A., Ren B., Liu X. Y., Mahadik K., Zhang L., Kokare C. Production and characterization of biosurfactant from marine *Streptomyces* species B3. *J. Colloid. Interface. Sci.* 2012, 367(1), 311–318.
34. Kiran G. S., Thomas T. A., Selvin J. Production of a new glycolipid biosurfactant from marine *Nocardopsis lucentensis* MSA04 in solid-state cultivation. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2010, 78(1), 8–16.
35. Konishi M., Fukuoka T., Nagahama T., Morita T., Imura T., Kitamoto D., Hatada Y. Biosurfactant-producing yeast isolated from *Calyptogena* soyoeae (deep-sea cold-seep clam) in the deep sea. *J. Biosci. Bioeng.* 1998, 110(2), 169–175.
36. Liu X., Ren B., Chen M., Wang H., Kokare C. R., Zhong X., Wang J., Dai H., Song F., Lui M., Wang J., Wang S., Zhang L. Production and characterization of a group of bioemulsifiers from the marine *Bacillus velezensis* strain H3. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1998, 87(5), 1881–1893.
37. Satpute S. K., Banat I. M., Dhakephalkar P. K., Banpurkar A. G., Chopade B. A. Biosurfactants, bioemulsifiers and exopolysaccharides from marine microorganisms. *Biotechnol. Adv.* 2010, 28(4), 436–450.
38. Nazari M., Kurdi M., Heerklotz H. Classifying surfactants with respect to their effect on lipid membrane order. *Biophys. J.* 2012, 102(3), 498–506.
39. Velho R. V., Medina L. F., Segalin J., Brandelli A. Production of lipopeptides among *Bacillus* strains showing growth inhibition of phytopathogenic fungi. *Folia. Microbiol. (Praha)*. 2011, 56(4), 297–303.
40. Roongsawang N., Washio K., Morikawa M. Diversity of nonribosomal Peptide synthetases involved in the biosynthesis of lipopeptide biosurfactants. *Int. J. Mol. Sci.* 2010, 12(1), 141–172.
41. Wang X., Luo C., Liu Y., Zhang R., Chen Z. Three non-aspartate amino acid mutations in the ComA response regulator receiver motif severely decrease surfactin production, competence development and spore formation in *Bacillus subtilis*. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 20(2), 301–310.
42. Youssef N. H., Wofford N., McInerney M. J. Importance of the long-chain fatty acid beta-hydroxylating cytochrome P450 enzyme ybdT for lipopeptide biosynthesis in *Bacillus subtilis* strain OKB105. *Int. J. Mol. Sci.* 2011, 12(3), 1767–1786.
43. Bechet M., Caradec T., Hussein W., Abderahmani A., Chollet M., Leclère V., Dubois T., Lereclus D., Pupin M., Jacques P. Structure, biosynthesis, and properties of kurstakins, nonribosomal lipopeptides from *Bacillus* spp. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2012, 95(3), 593–600.
44. Biria D., Maghsoudi E., Roostaazad R., Dadafarin H., Lotfi A., Amoozegar S., M. Puri cation and characterization of a novel biosurfactant produced by *Bacillus licheniformis* MS3. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 26(5), P. 871–878.
45. Canova S. P., Petta T., Reyes L. F., Zucchi T. D., Moraes A. B., Melo I. S. Characterization of lipopeptides from *Paenibacillus* sp. (IIRAC30) suppressing *Rhizoctonia solani*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 26(12), 2241–2247.
46. Singh B. R., Dwivedi S., Al-Khedhairi A. A., Musarrat J. Synthesis of stable cadmium sulfide nanoparticles using surfactin produced by *Bacillus amyloliquifaciens* strain KSU-109. *Colloids. Surf. B. Biointerfaces.* 2011, 85(2), 207–213.
47. Liu W., Wang X., Wu L., Chen M., Tu C., Luo Y., Christie P. Isolation, identification and characterization of *Bacillus amyloliquifaciens* BZ-6, a bacterial isolate for enhancing oil recovery from oily sludge. *Chemosphere.* 2012, 87(10), 1105–1110.
48. Sousa M., Melo V. M., Rodrigues S., Sant'ana H., B., Gonçalves L. R. Screening of biosurfactant-producing *Bacillus* strains using glycerol from the biodiesel synthesis as main carbon source. *Bioprocess. Biosyst. Eng.* 2012, 35(6), 897–906.
49. Sriram M. I., Kalishwaralal K., Deepak V., Gracerosep R., Srisakthi K., Gurunathan S. Biofilm inhibition and antimicrobial action of lipopeptide biosurfactant produced by heavy metal tolerant strain *Bacillus cereus* NK1. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2011, 85(2), 174–181.
50. Yao D., Ji Z., Wang C., Qi G., Zhang L., Ma X., Chen S. Co-producing iturin A and poly- γ -glutamic acid from rapeseed meal under solid state fermentation by the newly isolated *Bacillus subtilis* strain 3–10. *World. J. Microbiol. Biotechnol.* 2012, 28(3), 985–991.
51. Zhao Y., Yang S. Z., Mu B. Z. Quantitative analyses of the isoforms of surfactin produced by *Bacillus subtilis* HSO 121 using GC-MS. *Anal. Sci.* 2012, 28(8), 789–793.
52. Saimmai A., Sobhon V., Maneerat S. Molasses as a whole medium for biosurfactants production by *Bacillus* strains and their application. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2011, 165(1), 315–335.

53. Shaligram N. S., Singhal R. S. Surfactin — a review on biosynthesis, fermentation, purification and applications. *Food. Technol. Biotechnol.* 2010, 48(2), 119–134.
54. Hsieh F. C., Li M. C., Lin T. C., Kao S. S. Rapid detection and characterization of surfactin-producing *Bacillus subtilis* and closely related species based on PCR. *Curr. Microbiol.* 2004, 49(3), 186–191.
55. Ponte Rocha M. V., Gomes Barreto R. V., Melo V. M., Barros Gonçalves L. R. Evaluation of cashew apple juice for surfactin production by *Bacillus subtilis* LAMI008. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2009, 155(1–3), 366–378.
56. Puntus I. F., Sakharovsky V. G., Filonov A. E., Boronin A. M. Surface activity and metabolism of hydrocarbon-degrading microorganisms growing on hexadecane and naphthalene. *Proc. Biochem. Rev.* 2005, 40(8), 2643–2648.
57. Roongsawang N., Thaniyavarn J., Thaniyavarn S., Kameyama T., Haruki M., Imanaka T., Morikawa M., Kanaya S. Isolation and characterization of a halotolerant *Bacillus subtilis* BBK-1 which produces three kinds of lipopeptides: bacillomycin L, plipastatin, and surfactin. *Extremophiles.* 2002, 6(6), 499–506.
58. Kakinuma A., Oachida A., Shima T., Sugino H., Isano M., Tamura G., Arima K. Confirmation of the structure of surfactin by mass spectrometry. *Agric. Biol. Chem.* 1969, 33(11), 1669–1672.
59. Katz E., Demain A. L. The peptide antibiotics of *Bacillus*: chemistry, biogenesis, and possible functions. *Bacteriol. Rev.* 1977, 41(2), 449–474.
60. Neu T. R., Poralla K. Emulsifying agent from bacteria isolated during screening for cells with hydrophobic surfaces. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1990, 32(5), 521–525.
61. Gross H., Loper J. E. Genomics of secondary metabolite production by *Pseudomonas* sp. *Nat. Prod. Rep.* 2009, 26(11), 1408–1446.
62. Ongena M., Jacques P. *Bacillus* lipopeptides: versatile weapons for plant disease biocontrol. *Trends Microbiol.* 2008, 16(3), 115–125.
63. Raaijmakers J. M., de Bruijn I., de Kock M. J. Cyclic lipopeptide production by plant-associated *Pseudomonas* sp.: diversity, activity, biosynthesis, and regulation. *Mol. Plant. Microbe. Interact.* 2006, 19(7), 699–710.
64. Stein T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions. *Mol. Microbiol.* 2005, 56(4), 845–857.
65. Tsan P., Volpon L., Besson F., Lancelin J. M. Structure and dynamics of surfactin studied by NMR in micellar media. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(7), 1968–1977.
66. Volpon L., Besson F., Lancelin J. M. NMR structure of antibiotics plipastatins A and B from *Bacillus subtilis* inhibitors of phospholipase A(2). *FEBS Lett.* 2000, 485(1), 76–80.
67. Volpon L., Tsan P., Majer Z., Vass E., Hollósi M., Noguera V., Lancelin J. M., Besson F. NMR structure determination of a synthetic analogue of bacillomycin Lc reveals the strategic role of L-Asn1 in the natural iturinic antibiotics. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2007, 67(5), 1374–1381.
68. Shen H. H., Thomas R. K., Chen C. Y., Darton R. C., Baker S. C., Penfold J. Aggregation of the naturally occurring lipopeptide, surfactin, at interfaces and in solution: an unusual type of surfactant? *Langmuir.* 2009, 25(7), 4211–4218.
69. Hathout Y., Ho Y. P., Ryzhov V., Demirev P., Fenselau C. Kurstakins: a new class of lipopeptides isolated from *Bacillus thuringiensis*. *J. Nat. Prod.* 2000, 63(11), 1492–1496.
70. Hagelin G., Indrevoll B., Hoeg-Jensen T. Use of synthetic analogues in confirmation of structure of the peptide antibiotics maltacines. *Int. J. Mass. Spectrom.* 2007, 268(2–3), 254–264.
71. Storm D. R., Rosenthal K. S., Swanson P. E. Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annu. Rev. Biochem.* 1977, V. 46, P. 723–763.
72. Lee S. C., Kim S. H., Park I. H., Chung S. Y., Choi Y. L. Isolation and structural analysis of bamylocin A, novel lipopeptide from *Bacillus amyloliquefaciens* LP03 having antagonistic and crude oil-emulsifying activity. *Arch. Microbiol.* 2007, 188(4), 307–312.
73. Roongsawang N., Hase K., Haruki M., Imanaka T., Morikawa M., Kanaya S. Cloning and characterization of the gene cluster encoding arthrofactin synthetase from *Pseudomonas* sp. MIS38. *Chem. Biol.* 2003, 10(9), 869–880.
74. Kruijt M., Tran H., Raaijmakers J. M. Functional, genetic and chemical characterization of biosurfactants produced by plant growth-promoting *Pseudomonas putida* 267. *J. Appl. Microbiol.* 2009, 107(2), 546–556.
75. Gross H., Stockwell V. O., Henkels M. D., Nowak-Thompson B., Loper J. E., Gerwick W. H. The genomisotopic approach: a systematic method to isolate products of orphan biosynthetic gene clusters. *Chem. Biol.* 2007, 14(1), P. 53–63.
76. Paulsen I. T., Press C. M., Ravel J., Kobayashi D. Y., Myers G. S., Mavrodi D. V., DeBoy R. T., Seshadri R., Ren Q., Madupu R., Dodson R. J., Durkin A. S., Brinkac L. M., Daugherty S. C., Sullivan S. A., Rosovitz M. J., Gwinn M. L., Zhou L., Schneider D. J., Cartinhour S. W., Nelson W. C., Weidman J., Watkins K., Tran K., Khouri H., Pierson E. A., Pierson L. S., Thomashow L. S., Loper J. E. Complete genome sequence of the plant commensal *Pseudomonas fluorescens* Pf-5. *Nat. Biotechnol.* 2005, 23(7), 873–878.
77. Sinnaeve D., Michaux C., Van Hemel J., Jan Vandenkerckhove, Eric Peys E., Frans A. M.

- Borremans, Benedikt Sas, Johan Wouters, Martins José C. Structure and X-ray conformation of pseudodesmins A and B, two new cyclic lipodepsipeptides from *Pseudomonas* bacteria. *Tetrahedron*. 2009, 65(21), 4173–4181.
78. Berti A. D., Greve N. J., Christensen Q. H., Thomas M. G. Identification of a biosynthetic gene cluster and the six associated lipopeptides involved in swarming motility of *Pseudomonas syringae* pv. *tomato* DC3000. *J. Bacteriol.* 2007, 189(17), 6312–6323.
79. Fiore A., Mannina L., Sobolev A. P., Salzano A. M., Scaloni A., Grgurina I., Fullone M. R., Gallo M., Swasey C., Fogliano V., Takemoto J. Y. Bioactive lipopeptides of ice-nucleating snow bacterium *Pseudomonas syringae* strain 31R1. *FEMS Microbiol. Lett.* 2008, 286(2), 158–165.
80. Richter M., Willey J. M., Sümuth R., Günther Jung, Hans-Peter Fiedler Streptofactin, a novel biosurfactant with aerial mycelium inducing activity from *Streptomyces tendae* Tü 901/8c. *FEMS Microbiol. Lett.* 1998, 163(2), 165–171.
81. Knoche H. W., Shively J. M. The structure of an ornithine-containing lipid from *Thiobacillus thiooxidans*. *J. Biol. Chem.* 1972, 247(1), 170–178.
82. Tahara Y., Yamada Y., Kondo K. A new lysin containing lipid isolated from *Agrobacterium tumefaciens*. *Agric. Biol. Chem.* 1976, 40(7), 1449–1450.
83. Tahara Y., Kameda M., Yamada Y., Kondo K. A new lipid; the ornithine and taurine-containing ‘cerilipin’. *Agric. Biol. Chem.* 1976, 40(1), 243–244.
84. Hino M., Fujie A., Iwamoto T., Hori Y., Hashimoto M., Tsurumi Y., Sakamoto K., Takase S., Hashimoto S. Chemical diversity in lipopeptide antifungal antibiotics. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2001, 27(3), 157–162.
85. Hansen D. B., Bumpus S. B., Aron Z. D., Kelleher N. L., Walsh C. T. The loading module of mycosubtilin: an adenylation domain with fatty acid selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(20), 6366–6367.
86. Tsuge K., Akiyama T., Shoda M. Cloning, sequencing, and characterization of the iturin A operon. *J. Bacteriol.* 2001, 183(21), 6265–6273.
87. Finking R., Marahiel M. A. Biosynthesis of nonribosomal peptides 1. *Annu. Rev. Microbiol.* 2004, V. 58, 453–488.
88. Fischbach M. A., Walsh C. T. Assembly-line enzymology for polyketide and nonribosomal Peptide antibiotics: logic, machinery, and mechanisms. *Chem. Rev.* 2006, 106(8), 3468–3496.
89. Marahiel M. A., Essen L. O. Nonribosomal peptide synthetases: mechanistic and structural aspects of essential domains. *Meth. Enzymol.* 2009, V. 458, P. 337–351.
90. Felnagle E. A., Jackson E. E., Chan Y. A., Podevels A. M., Berti A. D., McMahon M. D., Thomas M. G. Nonribosomal peptide synthetases involved in the production of medically relevant natural products. *Mol. Pharm.* 2008, 5(2), 191–211.
91. Roongsawang N., Lim S. P., Washio K., Takanokawa K., Kanaya S., Morikawa M. Phylogenetic analysis of condensation domains in the nonribosomal peptide synthetases. *FEMS Microbiol. Lett.* 2005, 252(1), 143–151.
92. Samel S. A., Wagner B., Marahiel M. A., Essen L. O. The thioesterase domain of the fengycin biosynthesis cluster: a structural base for the macrocyclization of a nonribosomal lipopeptide. *J. Mol. Biol.* 2006, 359(4), 876–889.
93. Schwarzer D., Mootz H. D., Marahiel M. A. Exploring the impact of different thioesterase domains for the design of hybrid peptide synthetases. *Chem. Biol.* 2001, 8(10), 997–1010.
94. Trauger J. W., Kohli R. M., Walsh C. T. Cyclization of backbone-substituted peptides catalyzed by the thioesterase domain from the tyrocidine nonribosomal peptide synthetase. *Biochemistry*. 2001, 40(24), 7092–7098.
95. Koglin A., Löhr F., Bernhard F., Rogov V. V., Frueh D. P., Strieter E. R., Mofid M. R., Güntert P., Wagner G., Walsh C. T., Marahiel M. A., Dötsch V. Structural basis for the selectivity of the external thioesterase of the surfactin synthetase. *Nature*. 2008, 454(7206), 907–911.
96. Sieber S. A., Marahiel M. A. Molecular mechanisms underlying nonribosomal peptide synthesis: approaches to new antibiotics. *Chem. Rev.* 2005, 105(2), 715–738.
97. Peypoux F., Bonmatin J. M., Wallach J. Recent trends in the biochemistry of surfactin. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1999, 51(5), 553–563.
98. Balibar C. J., Vaillancourt F. H., Walsh C. T. Generation of D amino acid residues in assembly of arthrofactin by dual condensation/epimerization domains. *Chem. Biol.* 2005, 12(11), 1189–1200.
99. De Bruijn I., de Kock M. J., de Waard P., van Beek T. A., Raaijmakers J. M. Massetolide A biosynthesis in *Pseudomonas fluorescens*. *J. Bacteriol.* 2008, 190(8), 2777–2789.
100. De Souza J. T., De Boer M., De Waard P., van Beek T. A., Raaijmakers J. M. Biochemical, genetic, and zoosporicidal properties of cyclic lipopeptide surfactants produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003, 69(12), 7161–7172.
101. Haas D., Défago G. Biological control of soil-borne pathogens by fluorescent *Pseudomonads*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005, 3(4), 307–319.
102. Heeb S., Haas D. Regulatory roles of the *GacS/GacA* two-component system in

- plant-associated and other gram-negative bacteria. *Mol. Plant. Microbe Interact.* 2001, 14(12), 1351–1363.
103. Wang N., Lu S. E., Records A. R., Gross D. C. Characterization of the transcriptional activators SalA and SyrF, Which are required for syringomycin and syringopeptin production by *Pseudomonas syringae* pv. *Syringae*. *J. Bacteriol.* 2006, 188(9), 3290–3298.
 104. Koch B., Nielsen T. H., Sorensen D., Andersen J. B., Christophersen C., Molin S., Givskov M., Sorensen J., Nybroe O. Lipopeptide production in *Pseudomonas* sp. strain DSS73 is regulated by components of sugar beet seed exudate via the Gac two-component regulatory system. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002, 68(9), 4509–4516.
 105. Venturi V. Regulation of quorum sensing in *Pseudomonas*. *FEMS Microbiol. Rev.* 2006, 30(2), 274–291.
 106. Cui X., Harling R., Mutch P., Darling D. Identification of N-3-hydroxyoctanoyl-homoserine lactone production in *Pseudomonas fluorescens* 5064, pathogenic to broccoli, and controlling biosurfactant production by quorum sensing. *Eur. J. Plant. Pathol.* 2005, 111(4), 297–308.
 107. Dubern J. F., Lugtenberg B. J., Bloemberg G. V. The ppuI-rsaL-ppuR quorum-sensing system regulates biofilm formation of *Pseudomonas putida* PCL1445 by controlling biosynthesis of the cyclic lipopeptides putisolvins I and II. *J. Bacteriol.* 2006, 188(8), 2898–2906.
 108. De Bruijn I., Raaijmakers J. M. Diversity and functional analysis of LuxR-type transcriptional regulators of cyclic lipopeptide biosynthesis in *Pseudomonas fluorescens*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009, 75(14), 4753–4761.
 109. Dubern J. F., Coppoolse E. R., Stiekema W. J., Bloemberg G. V. Genetic and functional characterization of the gene cluster directing the biosynthesis of putisolvin I and II in *Pseudomonas putida* strain PCL1445. *Microbiology*, 2008, 154(7), 2070–2083.
 110. Lu S. E., Scholz-Schroeder B. K., Gross D. C. Characterization of the *salA*, *syrF*, and *syrG* regulatory genes located at the right border of the syringomycin gene cluster of *Pseudomonas syringae* pv. *Syringae*. *Mol. Plant. Microbe Interact.* 2002, 15(1), 43–53.
 111. Dubern J. F., Lagendijk E. L., Lugtenberg B. J., Bloemberg G. V. The heat shock genes *dnaK*, *dnaJ*, and *grpE* are involved in regulation of putisolvin biosynthesis in *Pseudomonas putida* PCL1445. *J. Bacteriol.* 2005, 187(17), 5967–5976.
 112. De Bruijn I., Raaijmakers J. M. Regulation of cyclic lipopeptide biosynthesis in *Pseudomonas fluorescens* by the ClpP protease. *J. Bacteriol.* 2009, 191(6), 1910–1923.
 113. Duitman E. H., Wyczawski D., Boven L. G., Venema G., Kuipers O. P., Hamoen L. W. Novel methods for genetic transformation of natural *Bacillus subtilis* isolates used to study the regulation of the mycosubtilin and surfactin synthetases. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007, 73(11), 3490–3496.
 114. Mäder U., Antelmann H., Buder T., Dahl M. K., Hecker M., Homuth G. *Bacillus subtilis* functional genomics: genome-wide analysis of the DegS-DegU regulon by transcriptomics and proteomics. *Mol. Genet. Genomics.* 2002, 268(4), 455–467.
 115. Hayashi K., Ohsawa T., Kobayashi K., Ogasawara N., Ogura M. The H₂O₂ stress-responsive regulator PerR positively regulates *srfA* expression in *Bacillus subtilis*. *J. Bacteriol.* 2005, 187(19), 6659–6667.
 116. Steller S., Sokoll A., Wilde C., Bernhard F., Franke P., Vater J. Initiation of surfactin biosynthesis and the role of the SrfD-thioesterase protein. *Biochemistry.* 2004, 43(35), 1131–1143.
 117. Koumoutsis A., Chen X. H., Vater J., Borriss R. *DegU* and *YczE* positively regulate the synthesis of bacillomycin D by *Bacillus amyloliquefaciens* strain FZB42. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007, 73(21), 6953–6964.
 118. Tsuge K., Matsui K., Itaya M. Production of the non-ribosomal peptide plipastatin in *Bacillus subtilis* regulated by three relevant gene blocks assembled in a single movable DNA segment. *J. Biotechnol.* 2007, 129(4), 592–603.
 119. Vollenbroich D., Pauli G., Ozel M., Vater J. Antimycoplasma properties and application in cell culture of surfactin, a lipopeptide antibiotic from *Bacillus subtilis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 1997, 63(1), 44–49.
 120. Moyne A. L., Shelby R., Cleveland T. E., Tuzun S. Bacillomycin D: an iturin with antifungal activity against *Aspergillus flavus*. *J. Appl. Microbiol.* 2001, 90(4), 622–629.
 121. De Bruijn I., de Kock M. J., Yang M., de Waard P., van Beek T. A., Raaijmakers J. M. Genome-based discovery, structure prediction and functional analysis of cyclic lipopeptide antibiotics in *Pseudomonas* species. *Mol. Microbiol.* 2007, 63(2), 417–428.
 122. De Souza J. T., Mazzola M., Raaijmakers J. M. Conservation of the response regulator gene *gacA* in *Pseudomonas* species. *Environ. Microbiol.* 2003, 5(12), 1328–1340.
 123. Kim B. S., Lee J. Y., Hwang B. K. *In vivo* control and *in vitro* antifungal activity of rhamnolipid B, a glycolipid antibiotic, against *Phytophthora capsici* and *Colletotrichum orbiculare*. *Pest. Manag. Sci.* 2000, 56(12), 1029–1035.
 124. Tran H., Kruijt M., Raaijmakers J. M. Diversity and activity of biosurfactant-producing *Pseudomonas* in the rhizosphere of black pepper in Vietnam. *J. Appl. Microbiol.* 2008, 104(3), 839–851.

125. Van de Mortel J. E., Tran H., Govers F., Raaijmakers J. M. Cellular responses of the late blight pathogen *Phytophthora infestans* to cyclic lipopeptide surfactants and their dependence on G proteins. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009, 75(15), 4950–4957.
126. Yoo D. S., Lee B. S., Kim E. K. Characteristics of microbial biosurfactant as an antifungal agent against plant pathogenic fungus. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2005, 15(6), 1164–1169.
127. Ronn R., McCaig A. E., Griffiths B. S., Prosser J. I. Impact of protozoan grazing on bacterial community structure in soil microcosms. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002, 68(12), 6094–6105.
128. Matz C., Kjelleberg S. Off the hook—how bacteria survive protozoan grazing. *Trends Microbiol.* 2005, 13(7), 302–307.
129. Jousset A., Lara E., Wall L. G., Valverde C. Secondary metabolites help biocontrol strain *Pseudomonas fluorescens* CHA0 to escape protozoan grazing. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006, 72(11), 7083–7090.
130. Matz C., Deines P., Boenigk J., Arndt H., Eberl L., Kjelleberg S., Jürgens K. Impact of violacein-producing bacteria on survival and feeding of bacterivorous nanoflagellates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004, 70(3), 1593–1599.
131. Pradel E., Zhang Y., Pujol N., Matsuyama T., Bargmann C. I., Ewbank J. J. Detection and avoidance of a natural product from the pathogenic bacterium *Serratia marcescens* by *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007, 104(7), 2295–2300.
132. Mazzola M., de Bruijn I., Cohen M. F., Raaijmakers J. M. Protozoan-induced regulation of cyclic lipopeptide biosynthesis is an effective predation defense mechanism for *Pseudomonas fluorescens*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009, 75(21), 6804–6811.
133. Daniels R., Reynaert S., Hoekstra H., Verreth C., Janssens J., Braeken K., Fauvart M., Beullens S., Heusdens C., Lambrichts I., De Vos D. E., Vanderleyden J., Vermant J., Michiels J. Quorum signal molecules as biosurfactants affecting swarming in *Rhizobium etli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006, 103(40), 14965–14970.
134. Andersen J. B., Koch B., Nielsen T. H., Nybroe O., Christophersen C., Sørensen J., Molin S., Givskov M. Surface motility in *Pseudomonas* sp. DSS73 is required for efficient biological containment of the root-pathogenic microfungi *Rhizoctonia solani* and *Pythium ultimum*. *Microbiology.* 2003, 149(1), 37–46.
135. Kearns D. B., Losick R. Swarming motility in undomesticated *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.* 2003, 49(3), 581–590.
136. Kinsinger R. F., Shirk M. C., Fall R. Rapid surface motility in *Bacillus subtilis* is dependent on extracellular surfactin and potassium ion. *J. Bacteriol.* 2003, 185(18), 5627–5631.
137. Nielsen T. H., Nybroe O., Koch B., Hansen M., Sørensen J. Genes involved in cyclic lipopeptide production are important for seed and straw colonization by *Pseudomonas* sp. strain DSS73. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, 71(7), 4112–4116.
138. Tran H., Ficke A., Asiimwe T., Höfte M., Raaijmakers J. M. Role of the cyclic lipopeptide massetolide A in biological control of *Phytophthora infestans* and in colonization of tomato plants by *Pseudomonas fluorescens*. *New Phytol.* 2007, 175(4), 731–742.
139. Koumoutsis A., Chen X. H., Henne A., Liesegang H., Hitzeroth G., Franke P., Vater J., Borriss R. Structural and functional characterization of gene clusters directing nonribosomal synthesis of bioactive cyclic lipopeptides in *Bacillus amyloliquefaciens* strain FZB42. *J. Bacteriol.* 2004, 186(4), 1084–1096.
140. Hofemeister J., Conrad B., Adler B., Hofemeister B., Fesche J., Kucheryava N., Steinborn G., Franke P., Grammel N., Zwiñtscher A., Leenders F., Hitzeroth G., Vater J. Genetic analysis of the biosynthesis of non-ribosomal peptide- and polyketide-like antibiotics, iron uptake and biofilm formation by *Bacillus subtilis* A1/3. *Mol. Genet. Genomics.* 2004, 272(4), 363–378.
141. López D., Vlamakis H., Losick R., Kolter R. Cannibalism enhances biofilm development in *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.* 2009, 74(3), 609–618.
142. Nitschke M., Araújo L. V., Costa S. G., Pires R. C., Zeraik A. E., Fernandes A. C., Freire D. M., Contiero J. Surfactin reduces the adhesion of food-borne pathogenic bacteria to solid surfaces. *Lett. Appl. Microbiol.* 2009, 49(2), 241–247.
143. Mireles J. R., Toguchi A., Harshey R. M. *Salmonella enterica* serovar typhimurium swarming mutants with altered biofilm-forming abilities: surfactin inhibits biofilm formation. *J. Bacteriol.* 2001, 183(20), 5848–5854.
144. Straight P. D., Willey J. M., Kolter R. Interactions between *Streptomyces coelicolor* and *Bacillus subtilis*: Role of surfactants in raising aerial structures. *J. Bacteriol.* 2006, 188(13), 4918–4925.
145. Janek T., Lukaszewicz M., Krasowska A. Antiadhesive activity of the biosurfactant pseudofactin II secreted by the Arctic bacterium *Pseudomonas fluorescens* BD5. *BMC Microbiol.* 2012, doi: 10.1186/1471-2180-12-24.
146. Scholz-Schroeder B. K., Hutchison M. L., Grgurina I., Gross D. C. The contribution of syringopeptin and syringomycin to virulence of *Pseudomonas syringae* pv. *syringae* strain B301D on the basis of *sypA* and *syrB1* biosynthesis mutant analysis. *Mol. Plant. Microbe. Interact.* 2001, 14(3), 336–348.

147. Hildebrand P. D., Braun P. G., McRae K. B., Lu X. Role of the biosurfactant viscocin in broccoli head rot caused by a pectolytic strain of *Pseudomonas fluorescens*. *Can. J. Plant. Pathol.* 1998, 20(3), 296–303.
148. Ongena M., Jourdan E., Adam A., Paquot M., Brans A., Joris B., Arpigny J. L., Thonart P. Surfactin and fengycin lipopeptides of *Bacillus subtilis* as elicitors of induced systemic resistance in plants. *Environ. Microbiol.* 2007, 9(4), 1084–1090.
149. Blée E. Impact of phyto-oxylipins in plant defense. *Trends Plant. Sci.* 2002, 7(7), 315–322.
150. Wang C. L., Ng T. B., Yuan F., Liu Z. K., Liu F. Induction of apoptosis in human leukemia K562 cells by cyclic lipopeptide from *Bacillus subtilis* natto T-2. *Peptides.* 2007, 28(7), 1344–1350.
151. Kim S. Y., Kim J. Y., Kim S. H., Bae H. J., Yi H., Yoon S. H., Koo B. S., Kwon M., Cho J. Y., Lee C. E., Hong S. Surfactin from *Bacillus subtilis* displays anti-proliferative effect via apoptosis induction, cell cycle arrest and survival signaling suppression. *FEBS Lett.* 2007, 581(5), 865–871.
152. Grangemard I., Wallach J., Maget-Dana R., Peypoux F. Lichenysin: a more efficient cation chelator than surfactin. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2001, 90(3), 199–210.
153. Rautenbach M., Swart P., van der Merwe M. J. The interaction of analogues of the antimicrobial lipopeptide, iturin A2, with alkali metal ions. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8(11), 2539–2548.
154. Banat I. M., Makkar R. S., Cameotra S. S. Potential commercial applications of microbial surfactants. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2000, 53(5), 495–508.
155. Phale P. S., Basu A., Majhi P. D., Deveryshetty J., Vamsee-Krishna C., Shrivastava R. Metabolic diversity in bacterial degradation of aromatic compounds. *OMICS.* 2007, 11(3), 252–279.
156. Velraeds M. M., van der Mei H. C., Reid G., Busscher H. J. Inhibition of initial adhesion of uropathogenic *Enterococcus faecalis* by biosurfactants from *Lactobacillus* isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996, 62(6), 1958–1963.
157. Busscher H. J., van Hoogmoed C. G., Geertsema-Doornbusch G. I., van der Kuijl-Booij M., van der Mei H. C. *Streptococcus thermophilus* and its biosurfactants inhibit adhesion by *Candida* sp. on silicone rubber. *Appl. Environ. Microbiol.* 1997, 63(10), 3810–3817.
158. Gan B. S., Kim J., Reid G., Cadieux P., Howard J. C. *Lactobacillus fermentum* RC-14 inhibits *Staphylococcus aureus* infection of surgical implants in rats. *J. Infect. Dis.* 2002, 185(9), 1369–1372.
159. Rodrigues L., van der Mei H., Banat I. M., Teixeira J., Oliveira R. Inhibition of microbial adhesion to silicone rubber treated with biosurfactant from *Streptococcus thermophilus* A. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006, 46(1), 107–112.
160. Rodrigues L., van der Mei H. C., Teixeira J., Oliveira R. Influence of biosurfactants from probiotic bacteria on formation of biofilms on voice prostheses. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004, 70(7), 4408–4410.
161. Rodrigues L. R., Teixeira J. A., van der Mei H. C., Oliveira R. Isolation and partial characterization of a biosurfactant produced by *Streptococcus thermophilus* A. *Colloids. Surf. B. Biointerfaces.* 2006, 53(1), 105–112.
162. Rodrigues L. R., Teixeira J. A., van der Mei H. C., Oliveira R. Physicochemical and functional characterization of a biosurfactant produced by *Lactococcus lactis* 53. *Surf. B. Biointerfaces.* 2006, 49(1), 79–86.
163. Austin B. Novel pharmaceutical compounds from marine bacteria. *J. Appl. Bacteriol.* 1989, 67(5), 461–470.
164. Jensen P. R., Fenical W. Strategies for the discovery of secondary metabolites from marine bacteria: ecological perspectives. *Annu. Rev. Microbiol.* 1994, V. 48, 559–584.
165. Bertrand J. C., Bonin P., Goutx M., Mille G. Biosurfactant production by marine microorganisms: potential application to fighting hydrocarbon marine pollution. *J. Mar. Biotechnol.* 1993, 1(3), 125–129.
166. Weiner R. M. Biopolymers from marine prokaryotes. *Trends. Biotechnol.* 1997, 15(10), 390–394.
167. Weiner R. M., Colwell R. R., Jarman R. N., Stein D. C., Somerville C. C., Bonar D. B. Applications of biotechnology to the production, recovery and use of marine polysaccharides. *Nat. Biotechnol.* 1985, 3(10), 899–902.
168. Maneerat S. Biosurfactants from marine microorganisms. *Songklanakarim J. Sci. Technol.* 2005, 27(6), 1263–1272.
169. Nerurkar A. S., Hingurao K. S., Suthar H. G. Bioemulsifiers from marine microorganisms. *J. Sci. Ind. Res.* 2009, 68(4), 273–277.
170. Zhenming C., Yan F. Exopolysaccharides from marine bacteria. *J. Ocean. Univ. China.* 2005, 4(1), 67–74.
171. Das P., Mukherjee S., Sen R. Antimicrobial potential of a lipopeptide biosurfactant derived from a marine *Bacillus circulans*. *J. Appl. Microbiol.* 2008, 104(6), 1675–1684.
172. Das P., Mukherjee S., Sen R. Improved bioavailability and biodegradation of a model polyaromatic hydrocarbon by a biosurfactant producing bacterium of marine origin. *Chemosphere.* 2008, 72(9), 1229–1234.
173. Das P., Mukherjee S., Sen R. Substrate dependent production of extracellular biosurfactant by a marine bacterium. *Bioresour. Technol.* 2009, 100(2), 1015–1019.
174. Maneerat S., Nitoda T., Kanzaki H., Kawai F. Bile acids are new products of a marine bacterium, *Myroides* sp. strain SM1. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2005, 67(5), 679–683.

175. Peng F., Liu Z., Wang L., Shao Z. An oil-degrading bacterium: *Rhodococcus erythropolis* strain 3C-9 and its biosurfactants. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2007, 102(6), 1603–1611.
176. Pepi M., Cesàro A., Liut G., Baldi F. An antarctic psychrotrophic bacterium *Halomonas* sp. ANT-3b, growing on *n*-hexadecane, produces a new emulsifying glycolipid. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2005, 53(1), 157–166.
177. Thavasi R., Jayalakshmi S., Balasubramanian T., Banat I. M. Biodegradation of crude oil by nitrogen fixing marine bacteria *Azotobacter chroococcum*. *Res. J. Microbiol.* 2006, 1(5), 401–408.
178. Thavasi R., Jayalakshmi S., Balasubramanian T., Banat I. M. Biosurfactant production by *Corynebacterium kutscheri* from waste motor lubricant oil and peanut oil cake. *Lett. Appl. Microbiol.* 2007, 45(6), 686–691.
179. Thavasi R., Subramanyam Nambaru V. R., Jayalakshmi S., Balasubramanian T., Banat I. M. Biosurfactant production by *Azotobacter chroococcum* isolated from the marine environment. *Mar. Biotechnol. (NY)*. 2009, 11(5), 551–556.

МИКРОБНЫЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА. II. ЛИПОПЕПТИДЫ

Т. П. Пирог, А. Д. Конон, А. П. Софилканич

Национальный университет пищевых технологий, Киев, Украина

E-mail: tapirog@nuft.edu.ua

Представлены классификация и химическая структура липопептидов, их продуцентов (представители родов *Bacillus* и *Pseudomonas*). Описана роль липопептидов в движении клеток и формировании биопленок, связывании металлов и деструкции ксенобиотиков, а также их действие на клетки про- и эукариот. Рассмотрены этапы нерибосомального синтеза липопептидов, освещена роль двухкомпонентных (GacA/GacS, ComA/ComP) и кворумной систем регуляции этого процесса.

Раскрыт потенциал молочнокислых бактерий и морских микроорганизмов как нетрадиционных перспективных продуцентов ПАВ различной химической природы (гликолипидов, липопептидов, фосфолипидов и жирных кислот, гликолипептидов), показаны их продуктивность и преимущества перед традиционными продуцентами. Описаны свойства поверхностно-активных веществ, синтезированных молочнокислыми бактериями (снижение поверхностного натяжения, критическая концентрация мицеллообразования, устойчивость в широком диапазоне pH, температуры, биологическое действие).

Поверхностно-активные вещества пробиотических непатогенных бактерий могут быть использованы как эффективные антиадгезивные и антимикробные агенты, а морские продуценты способны к синтезу уникальных метаболитов, не продуцируемых другими микроорганизмами.

Ключевые слова: микробные поверхностно-активные вещества, липопептиды, молочнокислые бактерии, нетрадиционные продуценты.

MICROBIAL SURFACTANTS. II. LIPOPEPTIDES

T. P. Pirog, A. D. Konon, A. P. Sofilkanich

National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

E-mail: tapirog@nuft.edu.ua

The classification and the chemical structure of the lipopeptides and their producers (bacteria of the genera *Bacillus* and *Pseudomonas*) are given. The role of the lipopeptides in cells motility, biofilm formation, metal binding and xenobiotics degradation and their action on the cells of pro- and eukaryotes is summarized. The stages of the nonribosomal lipopeptides synthesis and the role of two-component (GacA/GacS, ComA/ComP) and the quorum system regulation of this process are shown.

The potential of lactic acid bacteria and marine microorganisms as alternative surfactants producers (glycolipids, lipopeptides, phospholipids and fatty acids, glycolipopeptides) are discussed. Their productivity and advantages over traditional producers are given as well. The properties of surfactants synthesized by lactic acid bacteria (the reduction of the surface tension, the critical micelle concentration, the stability in a wide range of pH, the temperature, the biological activity) are summarized.

Surfactants of nonpathogenic probiotic bacteria could be used as effective antimicrobial agents and antiadhesive and marine producers which able to synthesize unique metabolites that are not produced by other microorganisms.

Key words: microbial surfactants, lipopeptides, lactic acid bacteria, alternative producers.