

УДК 579.222, 579.64, 504.062

СУРФАКТИН: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ (ОБЗОР)

© 2023 г. О. В. Кисиль^{1, *}, В. С. Трефилов², В. С. Садыкова¹, М. Э. Зверева², Е. А. Кубарева³

¹Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, 119021 Россия

²Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

³Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: olvv@mail.ru

Поступила в редакцию 12.08.2022 г.

После доработки 30.08.2022 г.

Принята к публикации 02.09.2022 г.

Обобщена и проанализирована актуальная информация о сурфактине — циклическом липопептиде, одном из наиболее изученных микробных биосурфактантов. Представлены механизм биосинтеза сурфактина, спектр его природных и синтетических изоформ, биологическая активность сурфактина и его роль в регуляции процессов жизнедеятельности продуцентов. Продемонстрирован потенциал использования сурфактина и биопрепаратов, полученных на основе бактерий рода *Bacillus* — продуцентов сурфактина, для защиты и стимуляции иммунитета растений.

Ключевые слова: сурфактин, *Bacillus* spp., защита растений

DOI: 10.31857/S0555109923010026, **EDN:** CPUNHX

Стратегии микробного контроля с использованием антибиотиков постоянно сталкиваются с проблемой появления резистентных бактериальных штаммов, в том числе встроенных в биопленочные образования. В последние годы внимание исследователей приковано к бактериальным поверхностно-активным веществам — биосурфактантам — гетерогенной группе амфифильных соединений: с гидрофильными (аминокислотными или пептидными; ди- или полисахаридными; анионными или катионными) и гидрофобными (остатками насыщенных или ненасыщенных алифатических кислот) фрагментами, которые, непосредственно взаимодействуя с компонентами матрикса патогенных бактерий и грибов, изменяют физические свойства поверхности биопленки и иницируют ее деградацию. Было показано, что диспергирующие свойства биосурфактантов в отношении бактериальных и дрожжевых биопленок, а также мембранных структур вирусов не уступают таковым современных фармпрепаратов. Это делает их потенциальными кандидатами для использования в качестве антимикробных агентов нового поколения и/или в качестве адъювантов для других антибиотиков. Микробные биосурфактанты имеют ряд преимуществ в сравнении с синтетическими поверхностно-активными веществами (ПАВ): биоразлагаемость, низкая токсичность и физико-химическая стабильность в условиях высоких

температур или экстремальных значений pH среды [1]. Некоторые биосурфактанты в настоящее время используются в клинической, пищевой, фармацевтической и экологической сферах, в то время как другие пока остаются на стадии изучения и разработки.

Сурфактин является наиболее изученным представителем биосурфактантов, продуцируемых *Bacillus* spp. [2]. В 1968 г. Арима с соавт. [3] в процессе исследований, посвященных изучению влияния микробных метаболитов на фибринолитическую систему и систему свертывания крови, обнаружили мощный ингибитор свертывания, секретируемый в культуральную жидкость несколькими штаммами *Bacillus subtilis*. Ингибитор был выделен в виде белых игольчатых кристаллов и из-за его высокой поверхностной активности, превышающей таковую для лаурилсульфата натрия, был назван “Сурфактин” (“Surfactin” от английского surface-active). В Японии он запатентован как мощный биосурфактант, ингибирующий образование тромбов [4]. На сегодняшний день установлено, что сурфактин продуцируется несколькими видами рода *Bacillus*, включая *B. amyloliquefaciens*, *B. subtilis*, *B. pumilus*, *B. mojavensis*, *B. licheniformis*, *B. circulans*, *B. natto*, *B. tequilensis*, *B. inaquosorum*, *B. spizizenii*, *B. vallismortis* *B. subtilis* subsp. *subtilis* и *B. velezensis* (The National Center for Biotechnology Information, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

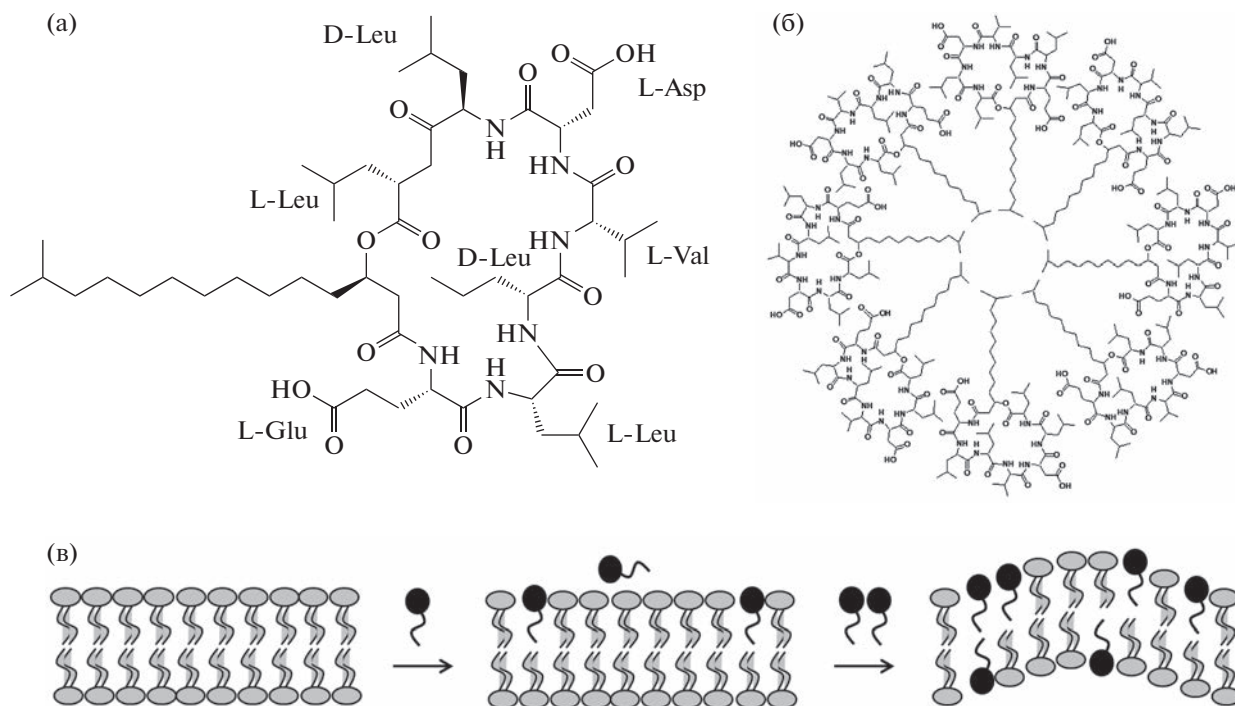


Рис. 1. Сурфактин, структура и взаимодействие с мембраной клетки: а — структурная формула сурфактина; б — предполагаемое строение мицеллы, образованной из молекул сурфактина (адаптировано из [2]); в — схематическая модель дестабилизации фосфолипидной мембраны (липиды показаны серым цветом) молекулами сурфактина (черный цвет), адаптировано из [16].

[5–7]. Исследование 35 штаммов дикого типа и коммерческих продуцентов, проведенное Хсе и соавт. [8], показало, что среди всех культур штаммы дикого типа *B. amyloliquefaciens* и *B. subtilis* отличаются наиболее высоким уровнем производства сурфактина — 452.5 и 125.6 мг/л соответственно.

Сурфактин является амфифильной молекулой, что обуславливает его уникальные физико-химические свойства: способность к пенообразованию, эмульгированию, модификации гидрофобных поверхностей и хелатированию [9, 10]. Он может диспергировать нефтяные разливы на поверхности воды, увеличивая эффективность их утилизации аборигенными морскими микроорганизмами, а также улучшать адгезию бактерий к нефтяному пятну для повышения продуктивности биоремедиации [11]. Эмульгирующие свойства сурфактина предполагают возможность применения его в косметической промышленности и бифармацевтике [12]. Показано, что сурфактин индуцирует цитотоксичность в отношении клеточных линий многих типов злокачественных образований, таких как рак груди и толстой кишки, лейкоemia и гепатома [2]. Амфифильная природа сурфактина позволяет легко вводить его в нанопрепараты (полимерные наночастицы, мицеллы, микроэмульсии, липосомы), что позволяет оптимизировать доставку сурфактина в злокачествен-

ные образования и повысить эффективность противоопухолевой терапии. К сожалению, коммерческий потенциал сурфактина в качестве терапевтического агента не может быть полностью реализован из-за его гематотоксичности, выражающейся в гемолизе эритроцитов.

Структурное разнообразие сурфактина. Первоначально структура сурфактина была установлена путем гидролиза молекулы на фрагменты с последующей их идентификацией и определением порядка следования сначала по аминокислотной последовательности, а затем по цепи алифатических кислот [13, 14]. Сурфактин состоит из замкнутой пептидной цепи, образованной семью остатками α -аминокислот, соединенной с остатком β -гидроксиалифатической кислоты. Типичная последовательность аминокислотных остатков в циклопептидном фрагменте (рис. 1а) следующая: L-Glu1-L-Leu2-D-Leu3-L-Val4-L-Asp5-D-Leu6-L-Leu7 [15]. Отметим, что в положениях 3 и 6 находятся аминокислотные остатки в D-форме. Полярная часть сурфактина состоит из двух отрицательно заряженных аминокислотных остатков Glu и Asp (в природном сурфактине).

Изучение трехмерной структуры сурфактина методом ^1H ЯМР показало наличие минорного полярного и основного гидрофобного доменов. Минорный домен образован основной цепью

циклического пептида и двумя его отрицательно заряженными аминокислотными остатками — Glu1 и Asp5. Гидрофобный домен образован углеводородной цепью остатка жирной кислоты и аминокислотами Leu2, Leu3, Val4, Leu6, Leu7. Такая двудоменная структура обуславливает амфифильный характер сурфактина и, как следствие, высокую поверхностную активность [15]. Основываясь на данных спектроскопии кругового дихроизма и инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, Васс с соавт. [17] показали, что сурфактин в растворе обладает значительной способностью к самосборке с образованием мицелл и более крупных агрегатов, при этом на морфологию образующихся мицелл заметно влияют условия окружающей среды, такие как pH, ионы металлов и температура (рис. 16).

Относительная сложность и вариабельность структуры определяет сосуществование большого количества изомеров сурфактина в образцах, выделяемых из культуральной жидкости бактерий [18]. Из-за широкого круга изомеров молекулярная масса сурфактинов варьируется в диапазоне 993–1049 Да [5]. Основные структурные аналоги сурфактина можно разделить на 2 группы: (1) изомеры, отличающиеся аминокислотной последовательностью гидрофильной “головы” и (2) изомеры, отличающиеся количеством атомов углерода в алифатической части жирной кислоты, то есть длиной “хвоста”. Компьютерный анализ кластеров генов вторичных метаболитов показал, что большинство вариантов сурфактина, кодируемых в геномах представителей рода *Bacillus*, различаются по положению 1 и 7 пептидного кольца. Гены биосинтеза сурфактина из *B. subtilis* и *B. amyloliquefaciens* — в положении 7 Leu, из *B. atrophaeus* — Ile, а из *B. licheniformis* — кодируют Gln и Ile в положениях 1 и 7 соответственно [19]. Были идентифицированы природные изоформы сурфактина с вариациями гидрофобных аминокислотных остатков в положениях 2 (Leu меняется на Val или Ile) и 4 (Val меняется на Leu, Ala или Ile) [5]. Гидрофильный остаток аспарагинового кислоты в положении 5 может подвергаться модификации: он метилируется и превращается в относительно гидрофобный 4-метиловый эфир аспарагиновой кислоты [20]. Предположительной причиной такого широкого спектра вариаций могут быть аминокислотные замены в доменах аденилирования субъединиц сурфактинсинтетазы (см. раздел “Биосинтез сурфактина”) [21].

Длина гидрофобного “хвоста” сурфактина также подвержена изменению: она может составлять от 13 до 18 атомов углерода. Основные изоформы имеют 14 и 15 атомов углерода [5]. Варьироваться может не только длина углеводородной цепи, но и ее разветвленность. Показано существование изомеров *изо*-C12, *изо*-C13, *антеизо*-C13, *изо*-C14,

н-C14, *изо*-C15, *н*-C15, *антеизо*-C15, *антеизо*-C16 и *антеизо*-C17 [22].

На соотношение различных изомеров в синтезируемом бактериями сурфактине можно влиять путем изменения условий культивирования, а именно добавления в питательную среду различных низкомолекулярных соединений. Бартал и соавт. [5] показали, что изоформный состав сурфактина зависит от источника углерода в питательной среде, при этом наибольший эффект наблюдался при использовании фруктозы и ксилозы. Введение в культуральную жидкость ионов металлов Mn^{2+} , Cu^{2+} и Ni^{2+} приводит к образованию как новых метилированных по аспартату форм сурфактина, так и изомеров с более длинными цепями жирных кислот: две трети молекул были гомологами C16, C17 или C18. Смежные исследования в этой области показали, что присутствие аминокислот в питательной среде также влияет на изомерный состав синтезируемого сурфактина [22]. Так, при добавлении в питательную среду *B. subtilis* TD7 аминокислот Arg, Gln или Val возрастает доля изомеров сурфактина с четной длиной гидрофобного “хвоста”, тогда как добавление Cys, His, Ile, Leu, Met, Ser, или Thr способствует увеличению доли изомеров с нечетной длиной “хвоста”.

Взаимосвязь структура — активность сурфактина. Различия в структуре — длине и строении углеводородного “хвоста”, а также аминокислотном составе — оказывают влияние на биологическую активность сурфактинов. Показано, что с увеличением длины цепи поверхностная и межфазная активность сурфактинов увеличивается, поэтому липопептид с короткой углеводородной цепью имеет тенденцию к образованию небольших мицелл, в то время как при увеличении длины цепи наблюдается тенденция к укрупнению мицелл и их агрегированию (рис. 16) [15]. Степень проникновения сурфактина в фосфолипидную мембрану клетки прямо пропорциональна длине углеводородной цепи. Показано, что сурфактин с “хвостом” C15 обладает большей противоопухолевой активностью, чем с углеводородной цепью C13 и C14 [23]. Аналогичные данные были получены и при инаktivации сурфактином оболочечных вирусов. Сурфактин C13 показал очень низкую противовирусную активность по сравнению с изоформами C14 и C15 [24]. К сожалению, с увеличением гидрофобности жирных кислот (длины “хвоста”) увеличивалась не только противовирусная активность, но и гемолитическое действие сурфактина.

Критичной для адсорбции сурфактина на липидной поверхности и его проникновения в липидную пленку оказывается и цикличность пептидного фрагмента. Показано, что линейный сурфактин, полученный путем химического расщепления цикла, обладает меньшей поверхностной актив-

ностью, чем природный сурфактин [25]. Что же касается роли природы аминокислотных остатков в биологической активности сурфактина, результаты экспериментов показали, что поверхностная активность повышается, а критическая концентрация мицеллообразования снижается при замене аминокислот на более гидрофобные [15]. Значимую роль в амфифильных свойствах сурфактина играют два отрицательно заряженных остатка Glu и Asp. Показано, что природный метилированный по Glu сурфактин C15 (C15-сурфактин-О-метиловый эфир) обладает более высокой поверхностной активностью и меньшим противоопухолевым действием, чем C15-сурфактин [26]. Если остатки Glu или Asp метилированы или амидированы, то активность сурфактина по снижению поверхностного натяжения увеличивается на 20%, несмотря на то, что растворимость липопептида в воде при этом уменьшается. При модификации остатков Glu1 и Asp5 аминотансульфоновой кислотой поверхностная активность сурфактина резко снижалась из-за электростатических и стерических факторов [26].

Исследования показывают, что структуру сурфактина можно модифицировать для усиления его желательных и ослабления нежелательных эффектов. Одним из основных недостатков использования сурфактина в качестве противоопухолевого и антибактериального препарата является его гемолитическая активность. Для ее преодоления, были разработаны линейные формы сурфактина, для которых, в отличие от циклических форм, не наблюдается значительного гемолиза [28]. Варианты сурфактина, у которых в кольце отсутствуют остатки Leu3 или Leu6, также демонстрируют пониженную гемолитическую активность. В то же время сурфактин без Asp5 сохраняет гемолитические свойства, но демонстрирует лучшие, по сравнению с природным сурфактином, антибактериальные свойства в отношении *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), подавляющая развитие данных патогенов, составила 25 мкг/мл для сурфактина без Asp5 и 50 мкг/мл для нативного сурфактина [29].

Биосинтез сурфактина. Известно, что вторичный метаболический аппарат бактерий организован в кластеры генов, внутри которых в непосредственной близости друг от друга располагаются гены, отвечающие за биосинтез продуцируемых бактериями соединений [30]. Подобный кластер для сурфактина был описан параллельно разными группами ученых [31]. В базе данных (Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster, <http://mibig.secondarymetabolites.org>) зарегистрирован кластер генов биосинтеза сурфактина для *Bacillus velezensis* FZB42 (идентификатор MiBIG: BG0000433) [32].

Биосинтез сурфактина, как и большинства других циклических липопептидов, осуществляется по нерибосомальному механизму с помощью специальных систем — нерибосомальных пептидных синтетаз (НРПС). НРПС представляют собой мультиферментные комплексы, которые условно можно разделить на модули — участки НРПС, отвечающие за встраивание определенной аминокислоты в пептидную цепь [2, 6]. В свою очередь, каждый модуль может быть разделен на несколько доменов: домен аденилирования (А), домен тиолирования (Т) и домен конденсации (С). А-домен отвечает за узнавание и активацию конкретной аминокислоты за счет образования аминокислотаденилата (процесс аналогичен активации карбоксильной группы аминокислоты тРНК-синтетазой при рибосомальном пептидном синтезе). Далее подвижная и гибкая 4'-фосфопантетиновая часть Т-домена образует тиоэфирную связь с карбоксильной группой аминокислоты, и за счет своей относительно большой длины (20 Å) переносит аминокислотный остаток из активного центра Т-домена к С-домену. С-домен, в свою очередь, катализирует образование новой пептидной связи и перемещение удлиненного пептида к следующему модулю (рис. 2) [31]. Линейное расположение нескольких таких модулей в виде сборочной линии обеспечивает координированное удлинение пептидной цепи. После модулей 3 и 6 дополнительно имеются домены эпимеризации (Е-домены), отвечающие за изомеризацию остатков природного L-Leu, связанного с Т-доменом в 3 и 6 модулях, в D-изомеры, так как молекула сурфактина содержит именно D-Leu в этих положениях. В большинстве случаев нерибосомальный синтез пептида завершается макроциклизацией, при этом части молекулы, удаленные в построенной линейной пептидной цепи, ковалентно связываются друг с другом. Процесс циклизации чаще всего катализируется тиюэстеразными доменами на С-конце сборочной линии НРПС. Остаток β-гидроксиалифатической кислоты, содержащийся в сурфактинах и других микробных липопептидах, встраивается в молекулу в начале биосинтеза. В стартовом модуле НРПС на N-конце имеется дополнительный домен (С*), отвечающий за образование связи между CoA-активированным остатком β-гидроксиалифатической кислоты с первой аминокислотой.

Гены, кодирующие субъединицы НРПС сурфактина — *srfAA*, *srfAB*, *srfAC* и *srfAD* — объединены в единый оперон *srfA* (рис. 3). Белки SrfAA и SrfAB состоят из трех модулей, а SrfAC — из одного модуля и тиюэстеразного (ТЕ) домена, отвечающего, как упоминалось выше, за высвобождение гептапептидной цепи и ее макроциклизацию. Кроме того, субъединица SrfAA содержит на N-конце также уже упоминавшийся дополнительный домен, катализирующий присоединение к первой

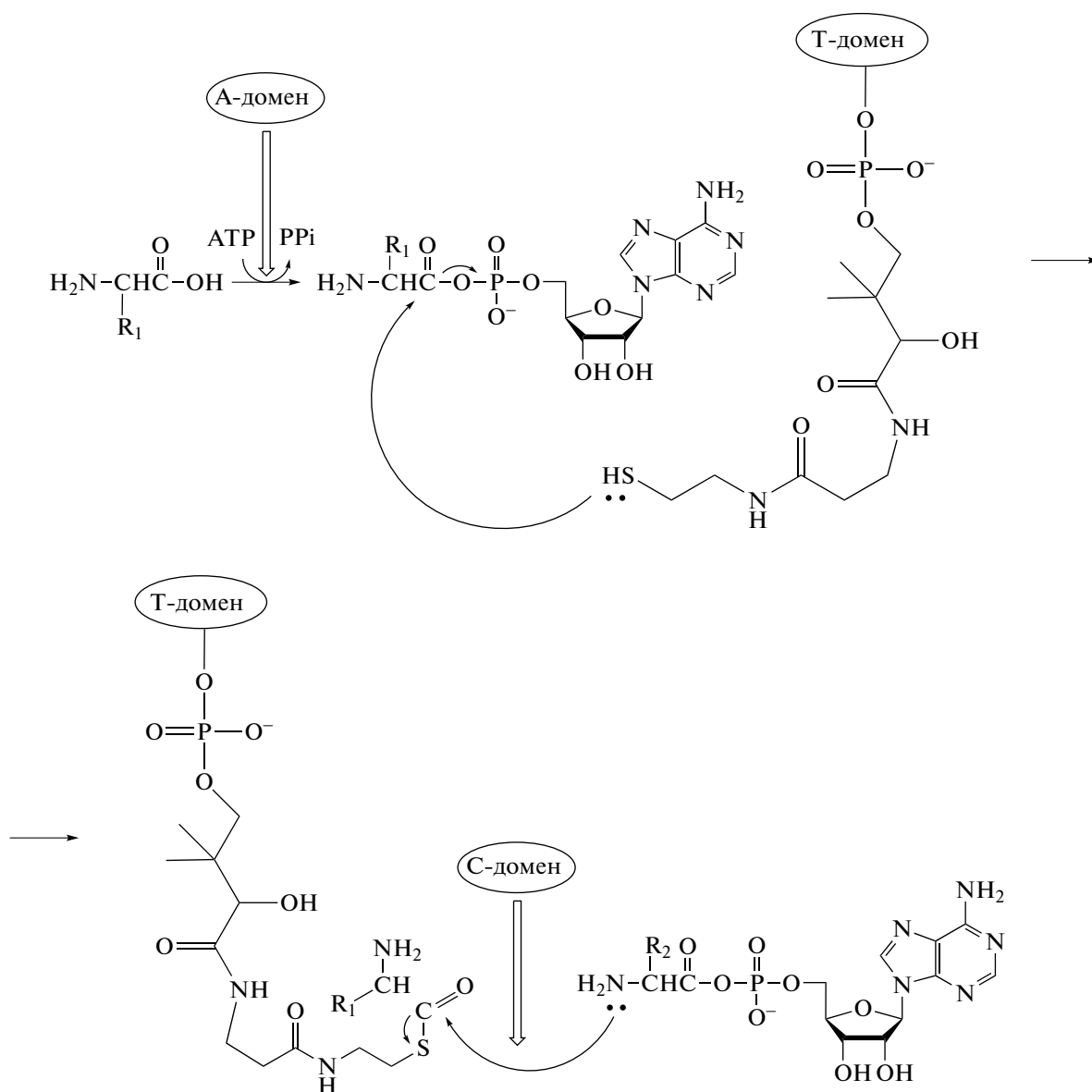


Рис. 2. Схема реакции биосинтеза сурфактина одним из модулей нерибосомальных пептидных синтетаз. R_1 и R_2 – боковые цепи аминокислотных остатков.

аминокислоте (в случае сурфактина это чаще всего Glu) липофильного “хвоста”, остатка β -гидроксиалифатической кислоты. SrfAD представляет собой ТЕ-домен и отвечает за регенерацию ошибочно связанных Т-доменов в модулях первых трех субъединиц [31].

Все 4 гена, кодирующие НРПС сурфактина, включены в один оперон *srfA*, транскрипция которого контролируется промотором P_{srfA} . Активность P_{srfA} , в свою очередь, регулируется транскрипционным фактором ComA, являющимся частью двухкомпонентной системы ComP/ComA. Когда концентрация бактериальных клеток *B. subtilis* достигает определенного значения, мембранная

гистидиновая киназа ComP фосфорилирует белок ComA, в результате он активируется и индуцирует транскрипцию оперона *srfA*, инициируя биосинтез сурфактина. В работе [33] промотор P_{srfA} , активность которого, из-за зависимости от концентрации клеток в окружающей среде, непостоянна во времени, был заменен на нативный конститутивный промотор P_{veg} , содержащийся в геноме *B. subtilis*, с целью повышения количества синтезируемого сурфактина. Оказалось, что подобная замена приводит к повышению синтеза сурфактина только в малоэффективных штаммах-продуцентах, а в штаммах с повышенным природным производством сурфактина, его вы-

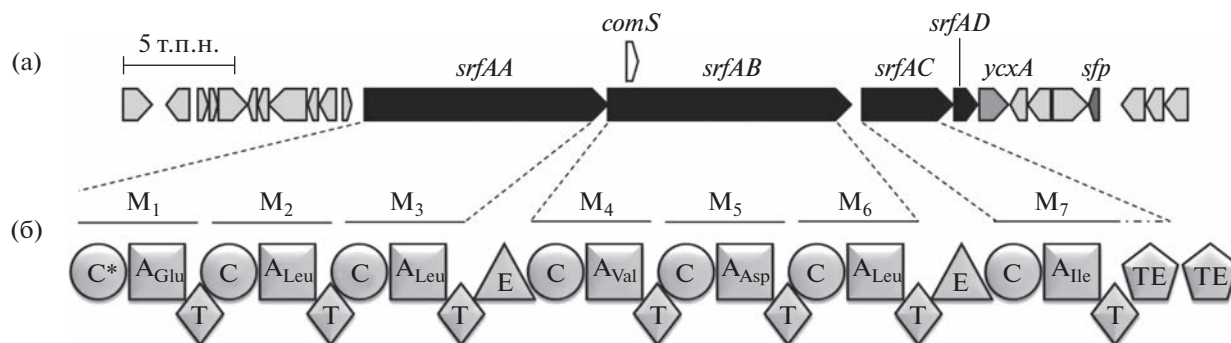


Рис. 3. Кластер генов белков, ответственных за биосинтез сурфактина (а) и классическая схема сборочной линии сурфактина (б). Гены субъединиц НРПС выделены черным; М — модуль сборочной линии; остальные гены кластера обозначены серым. Масштаб размера генов кластера приведен в тысячах п.н. Регуляторный ген *comS* транскрибируется совместно с *srfAB*; (адаптировано из [31]).

ход падает. В другой работе группа ученых заменила промотор P_{srfA} в штамме-продуcente *B. subtilis* ТНУ-7 на другой “сильный” природный для штамма *B. subtilis* ТНУ-7 промотор P_{groE} , однако получила тот же результат — производство сурфактина в модифицированном штамме заметно уменьшилось. Вместе с тем, при замене P_{srfA} на искусственный промотор P_{g3} , индуцируемый экзогенно изопропил- β -D-1-тиогалактопиранозидом (ИПТГ), производство сурфактина возросло в 18 раз по сравнению с нативным штаммом [34].

Помимо структурных генов сурфактинсинтазы кластер биосинтетических генов сурфактина включает один встроенный и несколько смежных дополнительных генов, кодирующих транспортеры и регуляторные белки (рис 3, верхняя панель, серые стрелки) [32]. Среди них следует отдельно выделить гены *sfp*, *yscA*, *krsE*, *yerP* и *comS*, транскрипция которых напрямую связана с эффективностью производства сурфактина. Особого внимания заслуживает ген *sfp*, кодирующий фосфоантетеинилтрансферазу — фермент, катализирующий перенос остатка фосфоантетеинила на неактивный Т-домен субъединиц НРПС и тем самым активирующий их [35]. Показано, что наличие интактного гена *sfp* в геноме бактерии строго необходимо для производства сурфактина. Так, штамм *Bacillus subtilis* 168, который систематически использовался в качестве модельной системы для грамположительных организмов, не производит сурфактин, при этом гены оперона *srfA* идентичны генам в штаммах-продуцентах сурфактина. Выяснилось, что у *B. subtilis* 168 вследствие мутации в гене *sfp* появился один лишний нуклеотид (А в позиции 634), что вызвало инактивацию белка Sfp и блокирование синтеза сурфактина. При этом его производство восстанавливается при внесении в штамм *B. subtilis* 168 вектора, содержащего интактный ген *sfp*, выделенный из штамма-продуцента [36]. Немаловажную роль как в процессе биосинтеза сурфактина,

так и в механизме устойчивости клеток-продуцентов к нему, играет система экспорта сурфактина через мембрану, позволяющая избежать внутриклеточного накопления сурфактина. Были идентифицированы три гена, которые участвуют в оттоке сурфактина: *yscA*, *krsE*, и *yerP* [37]. Показано, что основным экспортером является белок Yerp, повышение экспрессии которого увеличивает количество сурфактина в культуральной жидкости на 145% [37].

Ген *comS*, расположенный внутри оперона *srfA* в открытой рамке считывания гена *srfAB*, кодирует белок ComS, имеющий несколько функций. С одной стороны, ComS участвует в положительной регуляции генетической компетентности клетки (способность захватывать экзогенный генетический материал и ассимилировать его), а с другой стороны, является частью системы *comQXPA*, отвечающей за распознавание окружающих клетку родственных бактерий (“quorum sensing”) и регулирующей биосинтез сурфактина [33, 38].

Биологическая активность сурфактина. Сурфактин как поверхностно-активное вещество. Биосурфактанты, обладая свойствами ПАВ, могут изменять условия на границах раздела двух фаз, различающихся полярностью и количеством водородных связей (например, вода/масло или вода/воздух) [2]. Существует два предполагаемых механизма влияния биосурфактантов на жизнеспособность клеток-продуцентов: (1) повышение способности к эмульгированию, что, в свою очередь, увеличивает доступность гидрофобных соединений в качестве источника питательных веществ и (2) помощь в прикреплении и отделении микроорганизмов от поверхностей [6]. Сурфактин известен как один из самых мощных ПАВ. Он снижает поверхностное натяжение воды с 72 до 27 мН/м при концентрации всего 10 мкМ, что намного ниже его критической концентрации мицеллообразования в воде (23 мг/л) и примерно на два порядка меньше, чем для большинства мою-

щих средств [39]. Мозаичное распределение полярности и разветвленная кольцевая структура позволяют сурфактину принимать сферическую, мицеллярную структуру для облегчения плотной упаковки на границах раздела фаз (рис. 16). В среднем масса мицеллы 179000, число агрегации $n = 173$ [40]. Липидный “хвост”, свободно движущийся в растворе, активно участвует в гидрофобных взаимодействиях в супрамолекулярных структурах на границе раздела вода/воздух. Молекулы сурфактина на границе раздела фаз очень тесно выстроены, при этом адсорбционные свойства сурфактина зависят не только от концентрации, но и от длины углеводородной цепи [15].

Сурфактин в “quorum sensing”. Бактериальные сообщества могут чувствовать изменения окружающей среды и соответствующим образом корректировать свое поведение с помощью системы распознавания кворума. Этот процесс зависит от плотности клеток и регулируется сигнальными молекулами — аутоиндукторами. Концентрация последних повышается во внеклеточной среде по мере того, как увеличивается плотность бактериальных клеток, и, когда она достигает определенного порогового уровня, группа клеток начинает действовать синхронно. Сигнальные молекулы приводят к дифференцировке клеток в различные типы для адаптации к изменениям окружающей среды. Например, при неблагоприятных условиях сурфактин инициирует развитие субпопуляции *B. subtilis*, известной как каннибалы. Они выделяют особые токсины, которые разрушают соседние клетки, при этом сами клетки-каннибалы к токсинам невосприимчивы. Предполагается, что сурфактин является сигнальной молекулой в микробной коммуникации и участвует в активации гистидинкиназы сенсорного рецептора, ассоциированной с мембраной (KinC). В свою очередь, KinC активирует экспрессию гена белка раннего спорообразования Spo0A, что в конечном итоге активирует споруляцию, образование биопленок и колонизацию корней растений [41].

Сурфактин и дестабилизация биологических мембран. Биологическая активность сурфактина связана с его взаимодействием с липидной частью биологических мембран всех видов бактерий. Благодаря своей амфифильной структуре, молекулы сурфактина могут легко встраиваться в липидные слои и прочно закрепляться там: гидрофобная часть сурфактина взаимодействует с углеводородными цепями фосфолипидов мембраны, а пептидная часть — с полярными группами липидов (рис. 1в). Проникновение сурфактина в фосфолипидный бислой приводит к нарушениям и/или созданию каналов в цитоплазматической мембране, что, в свою очередь, может активировать каскад молекулярных событий, приводящих к защитным реакциям [23, 42]. Сурфактин деста-

билизирует мембрану с помощью нескольких механизмов: (1) встраивание в липидные бислои, (2) образование каналов/пор или диффузия одно- и двухзарядных ионов через мембранный барьер и (3) солюбилизация мембраны подобно действию детергента. Какой именно механизм будет задействован, зависит от концентрации сурфактина [43]. Показано, что при низкой концентрации антимикробные пептиды склонны проникать в мембрану и встраиваться в липидный бислой [44]. Это вызывает образование однослойных везикул на внешней мембране, приводя к деформации клетки и, в конечном итоге, к ее гибели (рис. 1в) [45].

С увеличением концентрации сурфактин начинает образовывать агрегаты в липидном бислое, создавая поры в клеточной мембране. Образовавшиеся поры дают возможность для выхода нуклеиновых кислот, незаменимых ионов и АТФ из клетки, приводя к ее гибели. Показано, что ионы Ca^{2+} помогают более глубокому проникновению сурфактина в мембрану за счет нейтрализации зарядов как сурфактина (экранирование отрицательных зарядов остатков Glu1 и Asp5 пептидного цикла), так и заряженных частей липидов [46, 47]. При высоких концентрациях преобладает детергентный механизм разрушения мембраны, основой которого является солюбилизация фосфолипидов молекулами сурфактина, при этом степень проникновения сурфактина прямо пропорциональна длине “хвоста”. Лю с соавт. [48] показали, что сурфактин ингибирует образование биопленки *Staphylococcus aureus* за счет снижения процентного содержания растворимых в щелочной среде полисахаридов и подавления экспрессии генов *ica A* и *icaD*, участвующих в формировании биопленки.

Сурфактин в образовании биопленок и колонизация корней растений. *B. subtilis* — это подвижная грамположительная спорообразующая факультативная аэробная почвенная бактерия. Для рода *Bacillus* миграция клеток по поверхности сред, роение, а также способность к колонизации корней растений путем образования на их поверхности биопленок напрямую связаны с производством сурфактина [6, 49]. В неподвижной субпопуляции *B. subtilis* сурфактин посредством взаимодействия с KinC активирует транскрипцию гена белка Spo0A, что приводит к изменению моторно-роторных жгутиковых механизмов [38, 50]. Сурфактин способствует смачиваемости гидрофобной кутикулы растения, что способствует не только увеличению подвижности бактериальных клеток, но также растворимости и диффузии субстратов для роста. Показано, что сурфактин может изменять вязкость поверхностей, тем самым влияя на подвижность клеток [51, 52]. Анализ генома штамма *B. amyloliquefaciens* subsp. *plantarum* FZB42, коммерчески используемого в качестве биоудобрения в

сельском хозяйстве и представляющего собой модельную бактерию для изучения взаимодействий с растениями, показал, что почти 10% генома этого продуцента связано с синтезом антимикробных метаболитов [53]. При этом исследования на растениях демонстрируют, что, за исключением сурфактина, количество антимикробных метаболитов, обнаруживаемых вблизи корней растений, относительно невелико. Таким образом, именно сурфактины позволяют колониям бактерий р. *Bacillus* образовывать биопленки [54].

Бактерии инициируют образование биопленки в ответ на определенные сигналы окружающей среды, такие как доступность питательных веществ и кислорода. При переходе от свободноживущих организмов к неподвижным колониям в биопленке они претерпевают динамические изменения, включая специфическую продукцию вторичных метаболитов и значительное повышение устойчивости к биологическим, химическим и физическим воздействиям. Опыт успешного использования сурфактина для повышения устойчивости растений к патогенам в лабораторных условиях суммирован в табл. 1. Известно, что сурфактин влияет на способность *B. subtilis* стимулировать развитие растений через формирование биопленки [55]. Терrien с соавт. [56] показали, что продукция сурфактина не является принципиальной для формирования биопленки, но отсутствие сурфактина снижает разрастание колоний *B. subtilis*.

Базис с соавт. [59] продемонстрировали способность сурфактина из *B. subtilis* колонизировать корни арабидопсиса с образованием стабильной биопленки и, таким образом, защищать их от *Pseudomonas syringae* как *in vitro*, так и в почве МИК сурфактина в отношении *P. syringae* составила 25 мкг/мл, что является относительно высоким для противомикробного агента, но приемлемо для коммерческого биоpestицида. В экспериментах с корнями *Arabidopsis*, которые были предварительно инокулированы суспензией *B. subtilis*, уровни сурфактина в промытых корнях были значительными: 151.6 мкг/мл на 50 мг сырого веса корней. Возможно, что на поверхности корня концентрация растворенного сурфактина значительно выше, чем МИК против *P. syringae*, определенная *in vitro*. Интересно, что после инокуляции патогенным штаммом *P. syringae* продукция сурфактина увеличивалась примерно в два раза. Авторы протестировали мутантный штамм с делецией в гене *sfp*, дефицитный по продукции сурфактина. Он был неэффективен в качестве средства биологической борьбы с *P. syringae* и не образовывал прочных биопленок ни на корнях арабидопсиса, ни на инертных поверхностях. Аналогичные результаты были получены и Луо с соавт. [61], которые получили мутантные штаммы *B. subtilis* 916 с делециями в гене первой субъединицы НРПС сурфактина *srf4A*.

B. subtilis 916 является ключевым компонентом популярного в Китае коммерчески доступного биофунгицида “Wenquning”. Мутантные дефицитные по продукции сурфактина штаммы продемонстрировали изменение роевой подвижности, снижение антагонистической активности и уменьшение эффективности образования биопленки [61]. При этом роевая подвижность восстанавливалась при добавлении сурфактина в дозе 10 мкг/мл, в то время как образование биопленок не удалось восстановить даже при добавлении дозы 50 мкг/мл. В работе Фан с соавт. [62] мутантный штамм *B. subtilis*, со сниженной выработкой сурфактина, показал уменьшение образования биопленки, снижение роевой подвижности и не проявлял способности ингибировать рост *Acidovorax citrulli* [62].

Изоформы сурфактина видоспецифичны и опосредуют конкретную для каждого вида передачу сигналов, приводящую к различному экологическому поведению. Мутантный штамм *B. atrophaeus* со сниженной выработкой сурфактина реагировал на экзогенный родственный сурфактин С, полученный из нативного штамма, образуя прочные биопленки, в то время как в присутствии сурфактина А, производимого *B. subtilis*, наблюдалась только разреженная биопленка [21]. Аналогично, родственный сурфактин А вызывал устойчивые биопленки у дефицитного по сурфактину штамму *B. subtilis*, в то время как сурфактин С, полученный из *B. atrophaeus*, индуцировал у *B. subtilis* разреженные биопленки.

В работе Дэбоиз с соавт. [73] показано, что сурфактин является основным бактериальным метаболитом, накапливающимся в растениях в течение первых часов взаимодействия бактерии с корнями растения. Синтез сурфактина специфически стимулируется при взаимодействии бактерий с полимерами клеточных стенок растения: ксиланом или арабиногалактаном, что приводит к быстрому накоплению микромолярных количеств липопептида в корневой системе. При таких концентрациях сурфактин не только усиливает способность штамма-продуцента колонизировать корни, но и активирует индуцированную системную устойчивость растения-хозяина.

Сурфактин и индуцированная системная устойчивость растений. Помимо прямого антагонизма, некоторые бактерии могут защищать растения косвенно, стимулируя индуцируемые защитные механизмы, которые делают растение-хозяина более устойчивым к проникновению патогена. Такая индуцируемая защита проявляется на протяжении всего онтогенеза и по своей природе близка к естественным иммунным реакциям. Описываемое явление получило название индуцированной системной устойчивости (induced systemic resistance, ISR). Считается, что сурфактин не вызывает защитного ответа растений, свя-

Таблица 1. Использование сурфактина для повышения устойчивости растений к патогенам

Штамм	Действующий липопептид	Объект защиты	Способ обработки	Патоген	Ссылка
Защита растений от патогена вследствие прямого антимикробного действия					
<i>B. subtilis</i> RB14	Смесь липопептидов: итурина и сурфактина	Томат (листья)	Инокуляция почвы до посадки проросших семян, обработка растений	<i>Rhizoctonia solani</i>	[57]
<i>B. subtilis</i> GA1	Смесь липопептидов: итурина, фенгицина и сурфактина	Яблоки (плоды)	Обработка плодов	<i>Botrytis cinerea</i>	[58]
<i>B. subtilis</i> 6051	Сурфактин	Арабидопсис (корни)	Инокуляция корней и почвенного грунта	<i>Pseudomonas syringae</i> pv <i>tomato</i>	[59]
<i>B. subtilis</i> UMAF6614	Смесь липопептидов: бацилломицина, фенгицина и сурфактина. (Показано, что сурфактин основной детерминатор атипатогенного ответа)	Дыня (листья)	Опрыскивание листьев	<i>Podosphaera fusca</i> , <i>Pectobacterium carotovorum</i> subsp. <i>carotovorum</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>cucurbitae</i>	[60]
<i>B. subtilis</i> 916	Смесь изоформ сурфактина от C13 до C15	Рис (стебель, листья)	Опрыскивание стеблей и листьев	<i>Rhizoctonia solani</i>	[61]
<i>B. atrophaeus</i> 176s, <i>B. atrophaeus</i> 1942, <i>B. subtilis</i> OKB105, <i>B. amyloliquefaciens</i> FZB42	Сурфактины А, В и С. Смесь изоформ от C13 до C16	Помидоры (корни), салат (корни), сахарная свекла (корни)	Обработка корней	<i>Rhizoctonia solani</i>	[21]
<i>B. subtilis</i> 9407	Сурфактин А. Смесь изоформ от C13 до C16	Дыня (листья)	Замачивание проросших семян	<i>Acidovorax citrulli</i>	[62]
<i>B. velezensis</i> Bvel1	Смесь липопептидов: итурина А2, изоформ сурфактина C13 и C15, оксидифицилина, бацилликапина, L-дигидроан-тикапсина	Виноград (грозди)	Обработка ягод	<i>Botrytis cinerea</i>	[63]
Стимулирование индуцированной системной устойчивости растений к заболеваниям					
<i>B. subtilis</i> 2500, <i>B. subtilis</i> 2508	Смесь изоформ от C13 до C15	Фасоль (листья), томат (листья)	Обработка семян. Добавление бактериальной суспензии в почву и прикорневая поливка через неделю	<i>Botrytis cinerea</i>	[42]

Таблица 1. Окончание

Штамм	Действующий липопептид	Объект защиты	Способ обработки	Патоген	Ссылка
<i>B. subtilis</i> UMAF6639	Смесь липопептидов, включая сурфактин. Показано, что сурфактин является основной детерминантой стимуляции иммунного ответа	Тыква (листья)	Инокуляция корней и прикорневая поливка через неделю	<i>Podosphaera fusa</i>	[64]
<i>B. amyloliquefaciens</i> S499	Смесь липопептидов: итурина, фенгигина и сурфактина	Сахарная свекла (корни)	Полив растений	<i>Polymyxa betae</i>	[65]
<i>B. amyloliquefaciens</i> S499, <i>B. amyloliquefaciens</i> FZB42, <i>B. amyloliquefaciens</i> QST713, <i>B. subtilis</i> 98S	Сурфактин	Томат (листья), табак (листья)	Добавление сурфактина в гидропонный раствор	<i>Botrytis cinerea</i>	[66]
<i>B. subtilis</i> ABS-S14	Сурфактин. (Показан синергизм смеси липопептидов: итурина, фенгигина и сурфактина)	Апельсин (плоды)	Обработка плодов	<i>Penicillium digitatum</i>	[67]
<i>B. amyloliquefaciens</i> FZB42-AK3	Смесь изоформ сурфактина от C12 до C15	Пастбищный райграс (листья)	Замачивание семян в суспензии бактериальных клеток/ растворе сурфактина. Добавление бактериального инокулята/ раствора сурфактина в почву и прикорневая поливка через 3 недели	<i>Magnaporthe oryzae</i>	[68]
<i>B. amyloliquefaciens</i> S13-3	Смесь липопептидов, включая сурфактин Коммерческий препарат сурфактина	Земляника (листья)	Опрыскивание листьев	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	[69]
<i>B. subtilis</i>	Коммерческий препарат сурфактина	Арахис (стебель)	Погружение корней проростков в раствор сурфактина	<i>Sclerotium rolfsii</i>	[70]
<i>B. subtilis</i> 26Д	Сурфактин	Пшеница (листья)	Замачивание семян	<i>Septoria nodorum</i>	[71]
<i>B. subtilis</i> GLB19.1	Смесь липопептидов: сурфактина и фенгигина	Виноград (листья)	Опрыскивание листьев	<i>Plasmopara viticola</i>	[72]
<i>B. velezensis</i> BBC023, <i>B. velezensis</i> BBC047	Смесь изоформ сурфактина от C12 до C17	Томат (корни, листья)	Инокуляция поверхности корней или листьев	<i>Botrytis cinerea</i>	[49]

занного с существенным генетическим перепрограммированием и приспособлением, а скорее включает защитные механизмы хозяина для инициации системной устойчивости [73]. Потенциал сурфактина вызывать системную устойчивость растений был впервые показан на образцах фасоли и томата [42]. Применение липопептида в чистом виде в микромолярных концентрациях привело к значительному снижению заболеваемости растений, инфицированных *Botrytis cinerea*. Кавой с соавт. [66] было проведено исследование с большим количеством природных изолятов рода *Bacillus*, различающихся по способности продуцировать липопептиды в заданных условиях *in vitro*. Некоторые изоляты не продуцировали ни одного липопептида, другие продуцировали два или все три семейства липопептидов, включая итурины, фенгицины и сурфактины в разных пропорциях. Наблюдалась сильная корреляция между защитной активностью бактериальных экстрактов против *Botrytis cinerea* и количеством продуцируемого ими сурфактина.

Воздействием на растения в первые 15–20 сут онтогенеза или до посева путем обработки семян определенными биологически активными веществами, можно индуцировать изменение их метаболизма в сторону, неблагоприятную для патогенов [74]. Замачивание семян пастбищного райграсса в суспензии бактериальных клеток *B. amyloliquefaciens*, продуцирующих сурфактин, привело к активации индуцированной системной устойчивости растений против *Magnaporthe oryzae* [68].

Основой коммерческого препарата “Фитоспорин-М”, широко применяемого в России и содержащего бактерии *B. subtilis*, является штамм *B. subtilis* 26Д, продуцирующий сурфактин. В геноме штамма *B. subtilis* 26Д были обнаружены гены, кодирующие субъединицы сурфактинсинтетазы, при этом не было обнаружено генов, ответственных за синтез итуринсинтетазы, и фенгицинсинтетазы [71]. Авторы показали, что сурфактин из *B. subtilis* 26Д защищает растение от септориоза злаков, причем не только за счет прямого фунгицидного действия, но и опосредованно — через усиление экспрессии генов защитных белков растений и активации у растений-хозяев иммунного потенциала. Обработка корней пастбищного райграсса сурфактином и суспензией клеток *B. amyloliquefaciens* FZB42-АК3 (штамм продуцирует только сурфактин, но не противогрибковые соединения бацилломицин D и фенгицин) значительно снижало заболеваемость растений *M. oryzae* [68]. Показано, что сурфактин вызывает многоуровневую активацию ISR у райграсса за счет усиленного накопления перекиси водорода в корнях растений и протекания последующих H_2O_2 -опосредованных защитных реакций. Наблюдалось быстрое повышение активности пероксидазы в межклеточной жидкости обработанных растений.

Показано отложение каллозы и фенольных соединений на листовых пластинках райграсса в местах заражения *M. oryzae*. H_2O_2 -зависимая, опосредованная пероксидазой, взаимосвязь локализованных в клеточной стенке фенольных соединений играет значимую роль в укреплении клеточных стенок растений и ограничении проникновения патогенов. В работе Онгена с соавт. [42] инициация сурфактином ISR приводила к увеличению активности всех ферментов, разлагающих гидропероксиды. В работе Родригеса с соавт. [70] пероксидазная активность и отложение фенольных соединений под зоной грибковой инфекции были значительно выше у зараженных образцов арахиса, предварительно обработанных сурфактином, по сравнению с необработанными сурфактином образцами.

Точный механизм непосредственного действия сурфактина против бактериальных патогенов пока неизвестен. Опубликованные на настоящий день данные показывают, что ингибирующий эффект сурфактина не связан с его прямым воздействием на жизнеспособность клеток-мишеней, а обусловлен вмешательством в ключевые процессы развития патогена такие как образование биопленки *Pseudomonas syringae* [59] или развитие воздушных гиф, как показано для свободной почвенной бактерии *Streptomyces coelicolor* [75]. При этом сурфактин не ингибирует рост субстратных гиф *S. coelicolor*, что можно было бы ожидать, если бы он действовал как антибиотик.

Почти все антибиотики, повышающие устойчивость растения к патогенам, глубоко проникают в ткани растений, увеличивая риск пагубного влияния плодов этого растения на человека. Однако сурфактин не распространяется в тканях растений. В работе Онгена с соавт. [42] живые клетки изолята, принадлежащего роду *Bacillus*, не были обнаружены в образцах листьев фасоли и томата после обработки корневой системы бактериальной суспензией, что свидетельствует о том, что бактерии не мигрируют в межклеточное пространство растений. Таким образом, для сурфактина ингибирование развития фитопатогенов происходит за счет индукции резистентности в растении-хозяине, поскольку бациллы и патоген остаются локализованными на разных частях растения. При этом бактериальная популяция на корнях находится в пределах концентраций, необходимых для иницирования индуцированной системной устойчивости.

В последние годы исследования возможности применения в сельском хозяйстве аэробных эндоспорообразующих бактерий привели к разработке различных продуктов на основе штаммов рода *Bacillus* для коммерческого использования в качестве микробных пестицидов, фунгицидов или удобрений [72]. Бациллы способны образовывать споры, которые позволяют им противо-

стоять неблагоприятным условиям окружающей среды, их можно безопасно транспортировать, хранить и суспендировать в жидкости для удобства применения [76]. Несколько коммерческих продуктов на основе *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. pumilus* и *B. subtilis* продаются как биофунгициды.

Согласно данным литературы, разные штаммы рода *Bacillus* продуцируют разные типы липопептидов, и как следствие, обладают разной активностью даже в отношении одного и того же возбудителя. Молекулярные и физиологические механизмы, с помощью которых бациллы проявляют биофунгицидную активность, во многих случаях полностью не изучены. Предполагается, что биорегулирующая активность бацилл является результатом согласованного действия их антибактериальной активности и колонизации растений. Исследования последних лет, обобщенные в настоящем обзоре, доказывают ключевую роль сурфактина в колонизации корней среди ассоциированных с растениями видов *Bacillus* spp., образовании биопленки, а также в качестве сигнальной молекулы во время формирования внеклеточного матрикса. Для широкого спектра растений-хозяев показано, что малые концентрации сурфактина являются пусковым сигналом к включению сложного каскада защитных механизмов индуцированной системы устойчивости к фитопатогенам. Учитывая, что такой механизм защиты растений является более благоприятным для окружающей среды, чем применение пестицидов, стоит рассмотреть использование сурфактина в сельском хозяйстве в качестве природного биопестицида и стимулятора роста растений. Все представленные в настоящем обзоре эксперименты по использованию сурфактина были выполнены в лабораторных условиях. В настоящее время речь не идет о широком применении сурфактина в сельском хозяйстве. Однако тот факт, что именно сурфактин является ведущим липопептидом среди липопептидов рода *Bacillus*, должен стимулировать исследователей к скринингу эффективных штаммов-продуцентов сурфактина среди бацилл, для выбора кандидатов для производства биопестицидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации “Анализ микробиомов растений и беспозвоночных животных экстремальных мест обитания с целью разработки штаммов-продуцентов новых метаболитов и ферментов” № 075-15-2021-1396 от 26 октября 2021 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fracchia L., Banat J.J., Cavallo M., Ceres C., Banat I.V. // AIMS Bioengineering. 2015. V. 2. № 3. P. 144–162. <https://doi.org/10.3934/bioeng.2015.3.144>
2. Wu Y.S., Ngai S.C., Goh B.H., Chan K.G., Lee L.H., Chuah L.H. // Front Pharmacol. 2017. V. 8. Art. 76. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00761>
3. Arima K., Kakinuma A., Tamura G. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1968. V. 31. P. 488–494. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(68\)90503-2](https://doi.org/10.1016/0006-291X(68)90503-2)
4. Lilge L., Ersig N., Hubel P., Aschern M., Pillai E., Klausmann P., Pfannstiel J., Henkel M., Heravi K.M., Hausmann R. // Microorganisms. 2022. V. 10. № 4. P. 779. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040779>
5. Bartal A., Vigneshwari A., Boka B., Voros M., Takacs I., Kredics L., Manczinger L., Varga M., Vágvolgyi C., Szekeres A. // Molecules. 2018. V. 23. № 10 Art. 2675. <https://doi.org/10.3390/molecules23102675>
6. Stein T. // Mol. Microbiol. 2005. V. 56. № 4. P. 845–857. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04587.x>
7. Caulier S., Nannan C., Gillis A., Licciardi F., Bragard C., Mahillon J. // Front. Microbiol. 2019. V. 10. Art. 302. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00302>
8. Hsieh F.C., Li M.C., Lin T.C., Kao S.S. // Curr. Microbiol. 2004. V. 49. P. 186–191. <https://doi.org/10.1007/s00284-004-4314-7>
9. Long X., He N., He Y., Jiang J., Wu T. // Bioresour. Technol. 2017. V. 241. P. 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.05.120>
10. Marcelino L., Puppini-Rontani J., Coutte F., Machini M.T., Etcheagaray A., Puppini-Rontani R.M. // Amino Acids. 2019. V. 51. P. 1233–1240. <https://doi.org/10.1007/s00726-019-02750-1>
11. Banat I.M., Franzetti A., Gandolfi I., Bestetti G., Martinotti M.G., Fracchia L., Smyth T.J., Marchant R. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2010. V. 87. № 2. P. 427–444. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2589-0>
12. Varvaresou A., Iakovou K. // Lett. Appl. Microbiol. 2015. V. 61. № 3. P. 214–223. <https://doi.org/10.1111/lam.12440>
13. Kakinuma A., Hori M., Isono M., Tamura G., Arima K. // Agric. Biol. Chem. 1969. V. 33. P. 971–972. <https://doi.org/10.1080/00021369.1969.10859408>
14. Kakinuma A., Sugino H., Isono M., Tamura G., Arima K. // Biol. Chem. 1969. V. 33. P. 973–976. <https://doi.org/10.1080/00021369.1969.10859409>
15. Liu J.F., Mbadinga S.M., Yang S.Z., Gu J.D., Mu B.Z. // Int. J. Mol. Sci. 2015 V. 16. № 3. P. 4814–4837. <https://doi.org/10.3390/ijms16034814>
16. Liu J., Zou A., Mu B. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2010. V. 361. P. 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2010.03.021>
17. Vass E., Besson F., Majer Z., Volpon L., Hollosi M. // Biochem. Biophys. Res Commun. 2001. V. 282. № 1. P. 361–367. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4469>
18. Bonmatin J.-M., Laprevote O., Peypoux F. // Comb. Chem. High Throughput Screen. 2003. V. 6. № 6. P. 541–556. <https://doi.org/10.2174/138620703106298716>
19. Aleti G., Sessitsch A., Brader G. // Comput. Struct. Biotechnol. J. 2015. V. 13. P. 192–203. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2015.03.003>

20. *Kecskemeti A., Bartal A., Boka B., Kredics L., Manczinger L., Shine K., Alharby N.S., Khaled J.M., Varga M., Vagvolgyi C., Szekeres A.* // *Molecules*. 2018. V. 23. Art. 2224.
<https://doi.org/10.3390/molecules23092224>
21. *Aleti G., Lehner S., Bacher M., Compant S., Nikolic B., Plesko M., Schuhmacher R., Sessitsch A., Brader G.* // *Environ. Microbiol.* 2016. V. 18. № 8. P. 2634–2645.
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.13405>
22. *Liu J.F., Yang J., Yang S.Z., Ye R.Q., Mu B.Z.* // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2012. V. 166. № 8. P. 2091–2100.
<https://doi.org/10.1007/s12010-012-9636-5>
23. *Liu X., Tao X., Zou A., Yang S., Zhang L., Mu B.* // *Protein Cell*. 2010. V. 1. № 6. P. 584–594.
<https://doi.org/10.1007/s13238-010-0072-4>
24. *Kracht M., Rokos H., Ozel M., Kowall M., Pauli G., Vater J.* // *J. Antibiot. (Tokyo)*. 1999. V. 52. № 7. P. 613–619.
<https://doi.org/10.7164/antibiotics.52.613>
25. *Eeman M., Berquand A., Dufrene Y.F., Paquot M., Dufour S., Deleu M.* // *Langmuir*. 2006. V. 22. № 26. P. 11337–11345.
26. *Liu X., Yang S., Mu B.* // *Process Biochemistry*. 2009. V. 44. № 1. P. 1144–1151.
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.06.014>
27. *Morikawa M., Hirata Y., Imanaka T.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. V. 1488. № 3. P. 211–218.
[https://doi.org/10.1016/S1388-1981\(00\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S1388-1981(00)00124-4)
28. *Dufour S., Deleu M., Nott K., Wathélet B., Thonart P., Paquot M.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 2005. V. 1726. № 1. P. 87–95.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.06.015>
29. *Jiang J., Gao L., Bie X., Lu Z., Liu H., Zhang C., Lu F., Zhao H.* // *BMC Microbiol.* 2016. V. 16. Art. 31.
<https://doi.org/10.1186/s12866-016-0645-3>
30. *Medema M.H., Kottmann R., Yilmaz P., Cummings M., Biggins J.B., Blin K., de Bruijn I., Chooi Y.H., Claessen J., Coates R.C.* // *Nat. Chem. Biol.* 2015. V. 11. P. 625–631.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.1890>
31. *Theatre A., Cano-Prieto C., Bartolini M., Laurin Y., Deleu M., Niehren J., Fida T., Gerbinet S., Alanjary M., Medema M.H., Leonard A., Lins L., Arabolaza A., Gramajo H., Gross H., Jacques P.* // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021. V. 9. Art. 623701.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.623701>
32. *Koumoutsi A., Chen X.H., Henne A., Liesegang H., Hitzeroth G., Franke P., Vater J., Borriss R.* // *J. Bacteriol.* 2004. V. 186. № 4. P. 1084–1096.
<https://doi.org/10.1128/JB.186.4.1084-1096.2004>
33. *Willenbacher J., Mohr T., Henkel M., Gebhard S., Mascher T., Syldatk C., Hausmann R.* // *J. Biotechnol.* 2016. V. 224. P. 14–17.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.03.002>
34. *Jiao S., Li X., Yu H., Yang H., Li X., Shen Z.* // *Biotechnol. Bioeng.* 2017. V. 114. P. 832–842.
<https://doi.org/10.1002/bit.26197>
35. *Quadri L.E., Weinreb P.H., Lei M., Nakano M.M., Zuber P., Walsh C.T.* // *Biochemistry*. 1998. V. 37. № 6. P. 1585–1595.
<https://doi.org/10.1021/bi9719861>
36. *Nakano M.M., Corbell N., Besson J., Zuber P.* // *MGG Mol. Gen. Genet.* 1992. V. 232. P. 313–321.
<https://doi.org/10.1007/BF0028001>
37. *Li X., Yang H., Zhang D., Li X., Yu H., Shen Z.* // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2015. V. 42. P. 93–103.
<https://doi.org/10.1007/s10295-014-1527-z>
38. *Rahman F.B., Sarkar B., Moni R., Rahman M.S.* // *Biotechnol. Rep.* 2021. V. 32. P. e00686.
<https://doi.org/10.1016/j.btre.2021.e00686>
39. *Seydlova G., Svobodova J.* // *Cent. Eur. J. Med.* 2008. V. 3. P. 123–133.
<https://doi.org/10.2478/s11536-008-0002-5>
40. *Ishigami Y., Osman M., Nakahara H., Sano Y., Ishiguro R., Matsumoto M.* // *Colloids Surf. B*. 1995. V. 4. P. 341–348.
41. *Chen B., Wen J., Zhao X., Ding J., Qi G.* // *Front. Microbiol.* 2020. V. 11. Art. 631.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00631>
42. *Ongena M., Jourdan E., Adam A., Paquot M., Brans A., Joris B., Arpigny J.L., Thonart P.* // *Environ Microbiol.* 2007. V. 9. № 4. P. 1084–1090.
<https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2006.01202.x>
43. *Deleu M., Lorent J., Lins L., Brasseur R., Braun N., El Kirat K., Nylander T., Dufrene Y.F., Mingeot-Leclercq M.P.* // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1828. № 2. P. 801–815.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.11.007>
44. *Li T., Li L., Du F., Sun L., Shi J., Long M., Chen Z.* // *Molecules*. 2021. V. 26. № 11. Art. 3438.
<https://doi.org/10.3390/molecules26113438>
45. *Tran C., Cock I.E., Chen X., Feng Y.* // *Antibiotics (Basel)*. 2022. V. 11. № 1. Art. 88.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11010088>
46. *Maget-Dana R., Ptak M.* // *Biophys. J.* 1995. V. 68. P. 1937–1943.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(95\)80370-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(95)80370-X)
47. *Maget-Dana R., Ptak M.* // *J. Colloid Interface Sci.* 1992. V. 153. P. 285–291.
[https://doi.org/10.1016/0021-9797\(92\)90319-H](https://doi.org/10.1016/0021-9797(92)90319-H)
48. *Liu J., Li W., Zhu X., Zhao H., Lu Y., Zhang C., Lu Z.* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019. V. 103. № 11. P. 4565–4574.
<https://doi.org/10.1007/s00253-019-09808-w>
49. *Stoll A., Salvatierra-Martínez R., Gonzalez M., Araya M.* // *Microorganisms*. 2021. V. 9. № 11. Art. 2251.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms9112251>
50. *Marahiel M.A., Nakano M.M., Zuber P.* // *Mol. Microbiol.* 1993. V. 7. № 5. P. 631–636.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01154.x>
51. *Raaijmakers J.M., De Bruijn I., Nybroe O., Ongena M.* // *FEMS Microbiol. Rev.* 2010. V. 34. № 6. P. 1037–1062.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00221.x>
52. *Sachdev D.P., Cameotra S.S.* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013. V. 97. P. 1005–1016.
<https://doi.org/10.1007/s00253-012-4641-8>
53. *Chowdhury S.P., Hartmann A., Gao X., Borriss R.* // *Front. Microbiol.* 2015. V. 6. Art. 780.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00780>
54. *Hofemeister J., Conrad B., Adler B., Hofemeister B., Feesche J., Kucheryava N., Steinborn G., Franke P., Grammel N., Zwintscher A., Leenders F., Hitzeroth G., Vater J.* // *Mol. Genet. Genomics*. 2004. V. 272. № 4. P. 363–378.
<https://doi.org/10.1007/s00438-004-1056-y>

55. Morikawa M. // J. Biosci Bioeng. 2006. V. 101. № 1. P. 1–8.
<https://doi.org/10.1263/jbb.101>
56. Therien M., Kiesewalter H.T., Auria E., Charron-Lamoureux V., Wibowo M., Maroti G., Kovacs A.T., Beauregard P.B. // Biofilm. 2020. V. 2. Art. 100021.
<https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2020.100021>
57. Asaka O., Shoda M. // Appl. Environ. Microbiol. 1996. V. 62. № 11. P. 4081–4085.
<https://doi.org/10.1128/aem.62.11.4081-4085.1996>
58. Toure Y., Ongena M., Jacques P., Guirao A., Thonart P. // J. Appl. Microbiol. 2004. V. 96. № 5. P. 1151–1160.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02252.x>
59. Bais H.P., Fall R., Vivanco J.M. // Plant Physiol. 2004. V. 134. № 1. P. 307–319.
<https://doi.org/10.1104/pp.103.028712>
60. Zerrouh H., de Vicente A., Perez-García A., Romero D. // Environ. Microbiol. 2014. V. 16. № 7. P. 2196–2211.
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.12271>
61. Luo C., Zhou H., Zou J., Wang X., Zhang R., Xiang Y., Chen Z. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2015. V. 99. № 4. P. 1897–1910.
<https://doi.org/10.1007/s00253-014-6195-4>
62. Fan H., Zhang Z., Li Y., Zhang X., Duan Y., Wang Q. // Front. Microbiol. 2017. V. 8. Art. 1973.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01973>
63. Nifakos K., Tsalgaidou P.C., Thomloui E.E., Skagia A., Kotopoulis D., Baira E., Delis C., Papadimitriou K., Markellou E., Venieraki A., Katinakis P. // Plants (Basel). 2021. V. 10. № 8. Art. 1716.
<https://doi.org/10.3390/plants10081716>
64. García-Gutiérrez L., Zerrouh H., Romero D., Cubero J., de Vicente A., Perez-García A. // Microb. Biotechnol. 2013. V. 6. № 3. P. 264–274.
<https://doi.org/10.1111/1751-7915.12028>
65. Desoignes N., Schramme F., Ongena M., Legréve A. // Mol. Plant Pathol. 2013. V. 14. № 4. P. 416–421.
<https://doi.org/10.1111/mpp.12008>
66. Cawoy H., Mariutto M., Henry G., Fisher C., Vasilyeva N., Thonart P., Dommes J., Ongena M. // Mol. Plant Microbe Interact. 2014. V. 27. № 2. P. 87–100.
<https://doi.org/10.1094/MPMI-09-13-0262-R>
67. Waewthongrak W., Leelasuphakul W., McCollum G. // PLoS One. 2014. V. 9. № 10. Art. e109386.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109386>
68. Rahman A., Uddin W., Wenner N.G. // Mol. Plant Pathol. 2015. V. 16. № 6. P. 546–558.
<https://doi.org/10.1111/mpp.12209>
69. Yamamoto S., Shiraishi S., Suzuki S. // Lett. Appl. Microbiol. 2015. V. 60. № 4. P. 379–386.
<https://doi.org/10.1111/lam.12382>
70. Rodriguez J., Tonelli M.L., Figueredo M.S., Ibanez F., Far A. // Eur. J. Plant Pathol. 2018. V. 152. P. 845–851.
<https://doi.org/10.1007/s10658-018-1524-6>
71. Черепанова Е.А., Благова Д.К., Бурханова Г.Ф., Сарварова Е.С., Максимов И.В. // Экобиотех. 2019. Т. 2. № 3. С. 339–346.
<https://doi.org/10.31163/2618-964X-2019-2-3-339-346>
72. Li Y., Heloir M.C., Zhang X., Geissler M., Trouvelot S., Jacquens L., Henkel M., Su X., Fang X., Wang Q., Adrian M. // Mol. Plant Pathol. 2019. V. 20. № 8. P. 1037–1050.
<https://doi.org/10.1111/mpp.12809>
73. Debois D., Fernandez O., Franzil L., Jourdan E., de Brogniez A., Willems L., Clément C., Dorey S., De Pauw E., Ongena M. // Environ. Microbiol. Rep. 2015. V. 7. № 3. P. 570–582.
<https://doi.org/10.1111/1758-2229.12286>
74. Поликсенова В.Д. // Вестник БГУ. Сер. 2. 2009. № 1. С. 48–60.
75. Straight P.D., Willey J.M., Kolter R. // J. Bacteriol. 2006. V. 188. № 13. P. 4918–4925.
<https://doi.org/10.1128/JB.00162-06>
76. Pérez-García A., Romero D., de Vicente A. // Curr. Opin. Biotechnol. 2011. V. 22. № 2. P. 187–193.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2010.12.003>

SURFACTIN: BIOLOGICAL ACTIVITY AND THE POSSIBILITY OF AGRICULTURE APPLICATION (REVIEW)

O. V. Kisil^{a,*}, V. S. Trefilov^b, V. S. Sadykova^a, M. E. Zvereva^b, and E. A. Kubareva^c

^a Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, 119021 Russia

^b Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

^c Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: olvv@mail.ru

Relevant information about surfactin, a cyclic lipopeptide which is one of the strongest bacterial biosurfactants, is summarized in the review. Mechanisms of surfactin biosynthesis and spectrum of surfactin's native and synthetic isoforms are demonstrated. Surfactin biological activity and its role in regulation of the all processes of strain-producers are analyzed. The application potential of surfactin and its biological derivatives, which were obtained with the usage of surfactin producing strains of the genus *Bacillus*, for plants protection and stimulation of plant immunity is pointed out.

Keywords: surfactin, *Bacillus* spp., plants protection