ПРИКЛАДНАЯ БИОХИМИЯ И МИКРОБИОЛОГИЯ, 2020, том 56, № 1, с. 19–34

УДК 579.64:57.017.3:57.047:632.93

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИЙ – ПРОДУЦЕНТОВ ЛИПОПЕПТИДОВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ РАСТЕНИЙ (ОБЗОР)

© 2020 г. И. В. Максимов[1, *], Б. П. Сингх[2, **], Е. А. Черепанова[1], Г. Ф. Бурханова[1], Р. М. Хайруллин[1]

[1]*Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, 450054 Россия*

[2]*Департамент биотехнологии Университета Мизорам, Аизавл, Индия*

**e-mail: igor.mak2011@yandex.ru*

***e-mail: bhimpratap@gmail.com*

Поступила в редакцию 25.04.2019 г.
После доработки 21.08.2019 г.
Принята к публикации 30.08.2019 г.

В обзоре приводятся современные сведения о липопептидах бактерий, преимущественно продуцируемых представителями рода *Bacillus*, играющих важную роль в защите растений от болезней грибной, бактериальной и вирусной этиологии, проявляющих фунгицидные, антибиотические, антивирусные и инсектицидные свойства, а также фитоиммуно-модулирующую активность. Приведена структурная характеристика липопептидов, описаны гены, ответственные за их синтез, принципиальные методы выделения и количественного и качественного анализа антибиотиков. Указаны защитные механизмы растений, реагирующие на липопептиды и связанные с сигнальными системами, регулируемыми салицилатами и жасмонатами. Обзорное сообщение обосновывает перспективность поиска штаммов среди ризосферных и эндофитных бактерий с целью создания биопрепаратов для защиты растений от комплекса вредных организмов, стимуляции роста и продуктивности культур.

Ключевые слова: защита растений, микроорганизмы, стимулирующие рост растений, липопептиды, патогены, системная устойчивость растений

DOI: 10.31857/S0555109920010134

Важнейшим условием получения высоких урожаев сельскохозяйственных культур является интегрированная защита посевов от вредителей, болезней и сорняков, включающая организационно-хозяйственные и агротехнические мероприятия, использование биологических методов и химических средств защиты растений при сочетании профилактических и истребительных мер. Основными методами защиты растений до сих пор являются химические. Однако в последнее время в ассортименте растениеводов появились генно-модифицированные сорта, созданные на базе системы геномного редактирования CRISPR-Cas, и препараты, основанные на индукции фитоиммунных реакций растений или на механизмах РНК-интерференции целевых генов вирулентности патогена или чувствительности самого растения, что позволяет в некоторых случаях отказаться от химической защиты.

Особый интерес среди новых подходов к защите растений представляют биопрепараты, содержащие живые клетки бактерий и/или их метаболиты. Анализ метаболома таких бактерий, проявляющих высокий защитный эффект в отношении растений, свидетельствует о том, что многие из них синтезируют вещества пептидной природы, подавляющие рост и развитие родственных фитопатогенных видов или штаммов, или обладающие более широким спектром биоцидного действия (бактерицидное, фунгицидное, инсектицидное и противовирусное) [1]. Часть из них синтезируется на рибосомах с участием особых плазмид (бактериоциногенных факторов) [2], другие – нерибосомально, с участием специальных мультиферментных комплексов, названных нерибосомальными пептидными синтетазами (**НРПС**) [1, 3, 4]. Продукты синтеза НРПС – пептиды, согласно обзорной работы Фира с соавт. [1], подразделяются на 10 подклассов.

Многообразие липопептидов бактерий рода *Bacillus*. Среди указанных выше антибиотиков особый интерес представляют липопептиды бацилл. Благодаря особенностям строения эти соединения амфифильны и устойчивы к гидролизу пептидазами и протеазами, а также нечувствительны к окислению, действию относительно высоких

температур. Вместе с тем, их цистеиновые остатки могут окисляться до сульфидов и/или изменять структуру до характерных внутримолекулярных C–S-связей.

Молекулы известных липопептидов содержат от 4 до 16 аминокислотных остатков в L- или D-конфигурации [3]. Основываясь на химической структуре, липопептиды можно разделить на линейные и циклические. К циклическим относят липопептиды с молекулярной структурой, содержащей циклический компонент, сформированный карбоксильной группой C-конца пептидной цепи и аминогруппой пептидной цепи или гидроксильной группой жирной кислоты. Линейные липопептиды содержат линейно расположенные аминокислоты, соединенные друг с другом или с жирной кислотой, связанной с α-аминогруппой или гидроксильным остатком. В зависимости от структуры, циклические липопептиды подразделяются на три класса: 1) сурфактины; 2) итурины (итурин A, микосубтилин и бацилломицин); 3) фенгицины (плипастатин) [1, 4].

В 1949 г. среди метаболитов, выделяемых штаммом бактерии *Bacillus* (*Paenibacillus*) *polymyxa* IAM1213, был детально описан полимиксин – циклический низкомолекулярный пептид с жирнокислотным компонентом [5]. С тех пор структура и функции липопептидов, выделяемых из разных видов рода *Bacillus*, таких, как *B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. thuringiensis*, *B. velezensis*, а также из других бактерий, актиномицетов и грибов, активно изучается [1, 3, 6, 7].

Один и тот же штамм бактерий способен синтезировать несколько антибиотиков различных классов. Так, из почв Алжира выделены антагонистические к почвенным фитопатогенам изоляты *Bacillus* spp., продуцирующие сурфактин, пумалицидин, лихенизин, курстакин и различные изоформы фенгицина [8]. Выявлена закономерность в содержании сурфактинов, фенгицинов и итуринов, 6 : 37 : 57 соответственно, выделяемых штаммами *B. subtilis* в культуральную среду [9, 10]. Определено, что не менее 8% генома эндофитного штамма *B. amyloliquefaciens* FZB42 участвует в продукции вторичных метаболитов, включая бактериоцины, липопептиды и др. [11]. У штамма *Bacillus tequilensis* 7PJ-16 обнаружены генные кластеры, ответственные за синтез липопептидов: сурфактина, фенгицина, бациллибацина и бацилина, и бактериоцинов – субтиллина, субтилозина A [12]. В геноме штамма *B. velezensis* LM2303 обнаружены до 13 кластеров, ответственных за синтез таких липопептидов, как фенгицин-б, итурин, сурфактин-а, бутирозин, плантазолицин и его гиролизованный изомер, киянимицин, бацилизин, дифицидин, бациллаен и бациллаен Б [13]. В геноме штамма *B. amyloliquefaciens* subsp. *plantarum* Fito_F321, выделенного из здоровых тканей винограда *Vitis vinifera* сорта Merlot at Bairrada appellation (размер генома 3856229 п. н., Картахена, Португалия), определены гены, кодирующие белки, ответственные за синтез бациллаена, диацидина, микролактина, сурфактина и фенгицина [14]. У штамма *Bacillus atrophaeus* GQJK17, выделенного из ризосферы дерезы обыкновенной (*Lycium barbarum* L.), обнаружены 8 кандидатных генных кластеров, ответственных за синтез сурфактина, бацилаена, фенгицина и бациллибацина [15]. Проведение полногеномного секвенирования ряда геномов эндофитных бактерий, в частности, рода *Bacillus* spp., позволило определить расположение генетических кластеров, ответственных за синтез липопептидов. Так, у штамма бактерии *Bacillus velezensis* 9D-6 показана локализация генов бацилозин-синтетазы в зоне 174243–215661 п. н. бактериальной хромосомы, сурфактин-синтетазы – 820469–885876 п. н., а фенгицин-синтетазы – 2364456–2489567 п. н. [7].

Не менее интересен факт способности энтомопатогенных бацилл к синтезу антибиотиков, подавляющих рост и развитие фитопатогенных бактерии и грибов. Так, у энтомопатогенной бактерии *B. thuringiensis* pv. *kurstaki* обнаружены курстакины и описана структура генов, ответственных за их синтез [16]. Выявлено, что штаммы *B. thuringiensis* pv. *kurstaki* и *B. thuringiensis* pv. *israelensis*, продуцировали до 146 и 93 мг/г клеток курстакина соответственно [17]. Кроме того, из культурального фильтрата этого вида бактерии выделен и охарактеризован циклический липопептид, по химической структуре близкий к фенгицину, проявляющий, наряду с фунгицидной и бактерицидной активностями (например, против бактерий *Escherichia coli* и *Staphylococcus epidermidis*) также и инсектицидную [18].

Эти и другие данные подтверждают многообразие классов антибиотиков и их изоформ, синтезируемых представителями ризосферных и эндофитных бактерий, и перспективность их исследований с целью поиска новых эффективных антибиотических соединений. Разнообразные свойства, обнаруженные у липопептидов, позволяют активно использовать их в различных областях. Антимикробные, фунгицидные, инсектицидные, антиканцерогенные и иммуномодулирующие свойства липопептидов могут способствовать решению проблем медицины, ветеринарии, растениеводства и формирования экологически безопасной окружающей среды.

Особенности биосинтеза липопептидов бактериями. Характерной особенностью бактериальных липопептидов является их нерибосомальный синтез белковыми комплексами НРПС и содержание в структуре необычных (орнитин и др.) и D-аминокислот [19, 20]. Модульная структура НРПС в точности соответствует структуре их ге-

нов, и каждый модуль является структурным блоком для ступенчатого включения аминокислоты в пептидный фрагмент липопептида [21]. Консервативные мотивы, отвечающие за стандартные процессы аденилирования и тиолирования аминокислот, чередуются с вариабельными локусами, распознающими определенный субстрат. Модули могут быть подразделены на модули инициации и удлинения. Модули инициации обычно состоят из домена аденилирования (A), ответственного за выбор и активацию аминокислот, и домена тиоляции (Tor PCP), ответственного за тиоэтерификацию активированной аминокислоты. Домены тиоэстеразы катализируют циклизацию зрелого пептида и его высвобождение [21]. Поскольку соответствующие линейные формы циклических липопептидов биологически менее активны, считается, что циклизация уменьшает конформационную свободу и обеспечивает стабилизацию соединения, которая необходима для взаимодействия с биологической мишенью.

По структуре оперона, содержащего гены НРПС, можно точно предугадать состав синтезируемого ими конечного олигопептида. Например, оперон сурфактина состоит из четырех биосинтетических генов, три из которых отвечают за пептид-синтетазы, а четвертый кодирует белок тиоэстеразу. Первый ген, *srfAA*, содержащий три модуля, включает первые три аминокислоты в пептид (глутаминовая кислота, лейцин и изолейцин). Второй ген – *srfAB*, также содержит три модуля и включает валин, аспарагиновую кислоту и лейцин. Третий ген – *srfAC*, активирует лейцин и катализирует высвобождение и циклизацию пептидной цепи. Последний ген – *srfAD* кодирует белок, участвующий в восстановлении некорректно встроенных в структуру липопептида аминокислот во время биосинтеза пептидов [22].

За биосинтез фенгицина и плипастатина отвечает оперон fen/pps, содержащий пять генов, кодирующих трехмодульный фермент. Первые четыре гена (*fenA*, *fenC*, *fenD*, *fenE*) кодируют ферменты, интегрирующие аминокислоты в пептид. Пятый ген (*fenB*) кодирует белок, ответственный за включение изолейцина и, возможно, способствует закрытию кольца фенгицина [22].

Анализ профиля метаболитов бактерий рода *Bacillus* свидетельствует, что одни и те же штаммы могут одновременно продуцировать соединения, которые относятся к различным семействам липопептидов, а также и нескольких структурных аналогов одного конкретного липопептида. Например, бактерии *B. subtilis* могут продуцировать до 12 сурфактиновых аналогов, различающиеся пептидными остатками и/или их длиной и разветвлением цепи жирных кислот [23].

Подходы к получению препаратов липопептидов. Большинство бацилл выделяют липопептиды в окружающую среду, что позволяет получать их в производственных масштабах, используя биотехнологические подходы. Наиболее часто используемый способ получения липопептидов в больших количествах – подбор их продуцентов среди природных или искусственно созданных штаммов или линий. Анализ штаммов *B. licheniformis*, выделенных в семи разных географических зонах, выявил различие в содержании липопептидов в зависимости от места происхождения [24]. В патенте Мелентьева с соавт. [25] в качестве продуцента сурфактина предлагается штамм *B. subtilis* ИБ-17 с выходом антибиотика до 1798 мг/л. В работе Фахима [17] приведены результаты анализа содержания липопептидов у восьми различных видов бактерий *Bacillus* spp., показавшие не только разнообразие спектра синтезируемых бактериями антибиотиков, но и выявившие их продуцентов с суммарным выходом до 2000 мг/л. Например, штамм *B. amyloliquefaciens* S499 продуцировал до 1146 мг/л сурфактина, 228 мг/л фенгицина и 614 мг/л бацилломицина, штамм *B. subtilis* ATCC 21322 – 1431 мг/л сурфактина и 360 мг/л плипастатина [17].

Другим подходом к получению продуцентов липопептидов является генетическая модификация штаммов. Так, использование геномного шаффлинга позволило Цхао с соавт. [26] создать линию бактерии *B. amyloliquefaciens* FMB72, синтезирующих в 8.3 раз больше фенгицина, чем исходный штамм *B. amyloliquefaciens* ES-2-4, выделенный из растений шлемника *S. baicalensis* Georgi. Замена промоторной части *PrepU* гена фенгицин-синтетазы на гомологичный промотор гена *Staphylococcus aureus* позволила создать штамм BMG03 с увеличенным выходом фенгицина (плипастатина) с 91 до 507 мг/л [27]. Что интересно, у этого же штамма – суперпродуцента фенгицина, увеличился и выход сурфактина (с 1023 до 1162 мг/л) [27]. Напротив, отключение экспрессии гена сурфактин-синтетазы методом геномного редактирования CRISPR-Cas9 способствовало падению уровня концентрации фенгицина в культуральном фильтрате [28]. Полученные данные свиедтельствуют о взаимосвязи между экспрессией генов, кодирующих сурфактин- и фенгицин-синтетазы.

Усилить синтез липопептидов и/или менять их количественное соотношение можно путем подбора питательных сред и условий культивирования [17, 29]. Так, продукция сурфактинов *B. subtilis* увеличивалась под влиянием присутствия в среде культивирования цитратов [30], сульфатов магния и железа [31]. Для усиления продукции бацилломицина Д штаммом *B. subtilis* fmbJ было предложено добавление в среду культивирования 5 г/л L-глутамина и 30 г/л инулина [32]. Особое место в получении липопептидов играют условия аэрации культуральной среды, от которой, как оказалось, зависит не только количество синтезируемого целевого липопептида, но и соотноше-

ние изомеров антибиотика [17]. Продукция итурина, фенгицина и сурфактина эндофитным штаммом *B. amyloliquefaciens* FJAT-2349 зависела от температуры культивирования и варьировала от 0.41 до 5.89 мг/л, от 4.54 до 181.67 мг/л и от 2.05 до 19.65 мг/л соответственно. Оптимальной для культивирования этого штамма, как продуцента сурфактинов, оказалась температура 20°C [33]. Вместе с тем, штамм *B. amyloliquefaciens* C2LP эффективно синтезировал итурин при 27–30°C [29]. При обработке растений томатов, фасоли и цуккини клетками *B. amyloliquefaciens* S499 отмечено эффективное влияние на продукцию сурфактинов низких положительных температур (15°C) по сравнениию с высокими (30°C), коррелирующее с формированием полных биопленок и устойчивости растений к *Phytophthora infestans*, *B. cinerea* и *Podosphaera xanthii*, соответственно [34].

Обнаружена зависимость формирования биопленки и продукции липопептидов бактериями (как на уровне их накопления, так и экспрессии генов их синтетаз) от наличия метаболитов, выделяемых фитопатогенами или растениями, например, белковых и полисахаридных эксудатов корней [35–39]. В ризосфере наблюдали большее накопление сурфактина в сравнении с итурином и фенгицином, зависящее от набора нутриентов, от стадии колонизации ризосферы, возраста колоний [40] и температуры культивирования [34], но не всегда коррелирующее с таковой *in vitro*. Кроме того, изменения в спектре продукции липопептидов бактериями зависят и от возраста растений и фитогормонального баланса в растительных тканях. Так, бактерии, колонизирующие поверхность корней взрослых растений огурца, продуцировали больше итурина A, чем сурфактина, в сравнении с бактериями, колонизирующими эти же органы более молодых растений [40]. Ауксины, а также микроорганизмы – их продуценты, в том числе и фитопатогены способны снижать антибиотикпродуцирующую активность, например, у ризобактерии *Serratia plymuthica* A153 [37].

Способы выявления липопептидов и определения их количественного содержания. Определить, синтезируют ли виды и штаммы бактерий липопептиды, можно двумя способами: по конечному продукту синтеза и по наличию в геноме соответствующих генов НРПС. Для выявления способности бактерий к синтезу липопептидов часто применяется генетическое типирование бактерий методом ПЦР с использованием праймеров, нацеленных на консервативные участки генов, кодирующих НРПС [41–45]. Поскольку в генах НРПС целевые последовательности неоднократно повторяются, в результате ПЦР амплифицируются полиморфные фрагменты ДНК. Виды и подвиды *Bacillus* spp. неоднородны по набору генов НРПС. Кроме того, значительное разнообразие по изомерам липопептидов предполагает наличие в геноме бактерий различных по гомологии НРПС.

Среди генов, кодирующих НРПС, наиболее изучены семейства синтетаз сурфактина, фенгицина и итурина. Сурфактины известны в основном своей сурфактантной активностью, а также, как было показано, проявляют гемолитические, противовирусные и антибактериальные свойства, но имеют ограниченную противогрибковую активность. Рунгшаванг с соавт. [21] продемонстрировали, что продукт гена *sfp* имеет широкую субстратную специфичность, позволяющую осуществлять посттрансляционную модификацию как пептидилового, так и ацильного концов пептида.

Ген *B. subtilis* ZK8 (кат. NCBI – KT750873), кодирующий фосфопантетинил-трансферазу, имеет наибольшее сходство (98–100%) с гомологичными генами штаммов *B. subtilis* subsp. *krictiensis* (KC454625), *B. subtilis* (AF233756 и AB971633), *B. subtilis* 916 (FJ919233), *B. amyloliquefaciens* MH71 (KJ452562), *B. amyloliquefaciens* JT84 (KX346253), *B. amyloliquefaciens* C6a (KM886934), *B. amyloliquefaciens* Lx-11 (JN086145), *B. amyloliquefaciens* (JX684070), *Microbacterium oxydans* B2 (KP868622). С.К. Гонд с соавт. [42] показали, что эндофитные штаммы *B. amyloliquefaciens* и *B. subtilis* продуцируют данный фермент. Ген *B. subtilis* RP24 (D21876), кодирующий итурин A-синтетазу, гомологичен (98–99%) гену фосфопантетинил-трансферазы *B. subtilis* HSN48 (MF681694), *B. subtilis* B3 (AY040867) и *B. amyloliquefaciens* JT84 (KX346253).

Итурины представлены семейством циклических липопептидов, содержащих 7 аминокислот. Его представители обладают высокой противогрибковой активностью, благодаря тому, что гидрофобные остатки молекулы встраиваются в цитоплазматическую мембрану клеток и автоматически собираются, образуя ионный канал, тем самым вызывая утечку цитоплазмы. Однако они обладают ограниченной противовирусной и антибактериальной активностью. Ген итурин B-синтетазы (JN093026) гомологичен (98–99%) с генами MG009461 *Bacillus siamensis*, EU263005 штамма *B. subtilis* MH25 и гена AY137375 *B. subtilis*, кодирующего бациломицин.

Фенгицины менее гемолитичны, чем сурфактины или итурины, и обладают сильной фунгицидной активностью. Ген AJ011849 штамма *B. subtilis* F29-3, кодирующий фенгицин-синтетазы, обладает гомологией (78–99%) с генами фенгицин-синтетазы *B. subtilis* NCD-2 (GQ906579), *B. subtilis* RMB5 (KM459608), *B. subtilis* BS6 (JN801145), *B. subtilis* NS1 (KM459605), *B. subtilis* BS2 (JN801144), *B. subtilis* BS8 (JN801143), *B. subtilis* NS2 (KM459606), *B. subtilis* S4 (KM459607), *Bacillus tequilensis* SV104 (KX099390). Фенгицин –

как продукт впервые выделен из штамма *B. subtilis* F-29-3 [46].

Кроме методов оценки наличия генов НРПС в бактериальном геноме и соответственно их экспрессионной активности, существуют биохимические и физико-химические способы выделения липопептидов и их идентификации в среде культивирования бактерий. Для этого используют следующие методы.

1. Весовой (гравиметрический) анализ, основанный на полном (количественном) выделении какого-либо компонента из анализируемого образца и последующем точном его взвешивании. Метод весового анализа устанавливает концентрацию растворов антибиотиков, применяемых для других методов количественного анализа.

2. Спектрофотометрическое измерение концентрации пептидов в растворах при длине волны 210 нм [47].

3. Колориметрические методы, когда о концентрации липопептидов судят по интенсивности поглощения света продуктами взаимодействия их с реактивом Фолина–Чокалтеу [48], либо с красителем бромтимоловым синим [49] для обнаружения липидов и фосфолипидов.

4. Метод тонкослойной хроматографии с последующим проявлением хроматограмм специфическими красителями [50].

В качестве еще одного быстрого и эффективного подхода к отбору продуцентов сурфактинов и оценки их функциональной активности предлагают использовать способность липопептидов вызывать лизис эритроцитов и образовывать мицеллы с липидами [51]. Так, сурфактин среди всех известных липопептидов характеризуется как самый сильный сурфактант, снижающий поверхностное натяжение воды от 72 до 27 мН $м^{-1}$ с критической концентрацией мицелл 10^{-5} М [52]. При этом он демонстрирует и очень высокую способность к самоорганизации, образуя сферические мицеллы и более крупные агрегаты при очень низких концентрациях.

Для выделения липопептидов наиболее часто применяют их осаждение подкислением культуральной среды до pH 2 [33] с последующим перерастворением в небольшом количестве дистиллированной воды, нейтрализацией pH и добавлением метанола (до 60–80%). Следующим по частоте применения методом для получения липопептидов является метод их экстракции бутанолом, основанный на способности липопептидов растворяться в спиртах и других органических растворителях [53]. Благодаря тому, что бутанол с водой образует две фазы почти не смешивающихся жидкостей, он часто используется для экстракции липопептидов и других липид-содержащих соединений перед их анализом методом ВЭЖХ. Согласно данным литературы [54], при выделении этим способом удается извлечь до 95% от всех секретируемых бактериями липопептидов, тогда как классическим осаждением кислотой – не более 60%. Однако при выделении из больших объемов культуральной жидкости этот метод используют редко. Для получения отдельных фракций липопептидов могут применяться различные виды жидкостной колоночной хроматографии: гель-хроматография на колонках с сефадексом LH-20, высокоэффективная жидкостная хроматография на колонках Zorbax SB-C_{18} с применением в качестве мобильной фазы ацетонитрила и уксусной кислоты либо ее галоген-производных [42]. Для идентификации изомеров и установления их молекулярной структуры липопептиды анализируют методом масс-спектрометрии [1, 35, 42].

Биоцидные свойства липопептидов. Большой интерес ученых вызывает широкий спектр биоцидного (бактерицидного, фунгицидного, инсектицидного) действия липопептидов [1, 4]. Эти свойства связывают с их способностью нарушать проницаемость бактериальной цитоплазматической мембраны, формировать в ней поры и разрушать ее [1, 9]. Таксономическая избирательность и механизмы образования пор в плазмалемме различны для липопептидов разных семейств, что обуславливает их разную биологическую активность [55, 56].

Показана способность итурина и сурфактина, выделенных из штамма *B. subtilis* OG, разрушать клеточные стенки бактерий *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* и *Xanthomonas axonopodis pv. citri,* вызывающих бактериозы и рак цитрусовых, соответственно [55]. С использованием линий *B. subtilis*, диких и дефицитных по продукции липопептидов, показано, что итурин, но не сурфактин и фенгицин, важный компонент антибактериальной активности [57]. С синтезом изоC_{15}[Leu^7] сурфакттина связывают антибактериальные свойства эндофитного штамма *B. velezensis* 9D-6, ассоциированного с корнями растений, по отношению к *B. cereus, Clavibacter michiganensis, Pantoea agglomerans, Ralstonia solanacearum, Xanthomonas campestris* и *Xanthomonas euvesicatoria,* и антигрибные по отношению к *Alternaria solani*, *Cochliobolus carbonum*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Gibberella pulicaris*, *Gibberella zeae*, *Monilinia fructicola*, *Pyrenochaeta terrestris* и *Rhizoctonia solani* [7]. Формируемые на поверхности корней арабидопсиса с участием сурфактина биопленки штамма *B. subtilis* 6051 ответственны за ингибирование роста патогена *Pseudomonas syringae* pv *tomato* DC3000 [58]. Это было доказано с использованием мутантной линии M1 штамма *B. subtilis* 6051 с подавленным синтезом сурфактина. Близкие по структуре к сурфактинам и итуринам липопептиды были ответственны за формирование фунгицидной активности у штамма *B. subtilis* ИБ-54 – антагониста

почвенных микромицетов [25, 59]. Доказано участие сурфактина и фенгицина, но не бациллаена, синтезируемых *B. mojavensis* [60] и *B. amyloliquefaciens* LL3 [61], в формировании биопленки и устойчивости растений, например, к грибам *A. flavus* [62] и *Fusarium graminearum* [63], кроме того, в многократном снижении уровня микотоксинов [45, 64].

Еще в конце 80-х гг. прошлого столетия было установлено, что штамм *B. subtilis* NK-330, ингибирующий рост грибов *Aspergilus flavus* и *A. parasiticus,* способен подавлять продукцию ими афлатоксина при совместной культивации на кукурузе и арахисе в условиях лаборатории, что не проявлялось в полевых условиях [65]. Особый интерес представляет то, что в деградации микотоксинов, например, гриба *A. flavus* R5, активное участие принимали бактериальные оксидоредуктазы, вовлеченные в биосинтез бацилина [45]. Оценка фунгицидных свойств изолятов *Bacillus* spp., выделенных из ризосферы кукурузы, по отношению к возбудителям фузариоза (корневых гнилей) выявила высокоэффективные штаммы, среди которых штамм NWUMFkBS10.5, идентифицированный как *B. velezensis,* продуцировал комплекс липопептидов трех классов [66]. Точно также, штаммы *B. velezensis* Y6 и F4, выделенные из почв провинции Гуанжоу (Китай), характеризующиеся как комплексные продуценты липопептидов, сдерживали развитие бактерии *R. solanacearum* и гриба *F. oxysporum* [36]. Другой, ассоциированный со злаковыми растениями, штамм *B. velezensis* LM2303, проявлял высокую фунгицидную активность против возбудителя фузариоза колоса *F. graminearum* [67]. Липопептиды эндофитного штамма *B. amyloliquefaciens* FJAT-2349 обладали биоцидной активностью в отношении возбудителя бактериального вилта томатов *R. solanacearum* FJAT-91, как в условиях *in vitro*, так и *in planta* [33].

Итурины и бацилломицины, несмотря на то, что имеют ограниченную антибактериальную активность, характеризуются биоцидной активностью в отношении широкого спектра видов грибов [15, 56, 68]. Итурин, синтезируемый штаммом *B. subtilis* KS03, *in vitro* ингибировал рост возбудителя антракноза *Gloeosporium gloeosporioides* [69]. Высокая антагонистическая активность против гриба *Pythium aphanidermatum,* как *in vitro*, так и *in vivo* обнаружена у штамма *B. subtilis* BBG100, гиперсинтезирующего микосубтилин на растениях томатов [70]. Као с соавт. [36] показали, что итурин B, продуцируемый *B. subtilis* SQR9, стимулировал устойчивость растений огурца к *F. oxysporum* f. sp. *cucumerinum*. Обработка растений огурца этими бактериями значительно, на 68% в сравнении с контролем, уменьшала поражение фузариозом и способствовала росту растительной массы. Итурин в значительной степени ингибировал рост мицелия гриба *F. oxysporum* и уменьшал число проросших спор до 83.6% по сравнению с контролем. Штамм бактерий *Bacillus* BH072, синтезирующий итурин A, проявлял антагонизм по отношению к грибам *Aspergillus niger, Pythium* sp. и *Botrytis cinerea* [42]. Существенную роль итурины *B. velezensis* (Y6 и F7) играли в проявлении антифунгальной активности в отношении грибов *R. solanacearum* и *F. oxysporum* [36], а также *Valsa mali*, *F. oxysporum* и *F. verticilloides* [15]. Антифунгальную активность итуринов, синтезируемых бактериями *Bacillus*, объясняют способностью их взаимодействовать со стеринами, фосфолипидами и олеиновой кислотой мембран грибных клеток [41].

В работе [57] показано, что бацилломицин и фенгицин, выделенные из клеток штамма *B. subtilis* UMAF6614, проявили более высокую биоцидную активность против грибных и бактериальных патогенов дыни, по сравнению с сурфактином. Бацилизин, синтезируемый бактериями *B. megaterium,* приводил к образованию вздутий на кончиках растущих гиф фитопатогенных грибов *Alternaria alternate*, *Drechlera oryrae* и *F. roseum*, а продуцируемый клетками *B. pumilis* приводил к таким же эффектам у возбудителя ржавчины злаков *Puccinia recondita* [71]. Отмечается, что подавление бактериями *B. subtilis* GM5 развития гриба *F. oxysporum* на стадиях прорастания спор, формирования ростковых трубок обусловлено наличием у бактерий сурфактина и фенгицина, вызывающих аномальное ветвления гиф и их аномальное развитие [44, 72]. Под действием метаболитов бактерий рода *Bacillus* подавлялось прорастание спор фитопатогенных грибов, на мицелии образовывались вздутия, нарушалось функционирование мембран клеток мицелия, увеличивалась их проницаемость [44, 71, 73], а впоследствии уменьшалась спорулирующая активность, например, как у гриба *A. flavus* [45].

Выявлено, что эффективность действия штаммов *B. subtilis* NCD-2 против возбудителя ризоктониоза хлопчатника *R. solani* [74], D1/2 против возбудителя фузариоза зерновых культур *F. graminearium* [75], BS155 против *Magnaporthe grisea* [76] и GA1 против серой гнили яблок (гриб *B. cinerea*) [77] определяется наличием фенгицинов. Важно при этом заметить, что синтез бактериями *B. subtilis* GA1 фенгицина индуцировался в плодах, инфицированных грибом, но не в сильно пораженных [77]. Показано, что в антагонизме четырех штаммов *B. subtilis* по отношению к возбудителю болезни листьев дыни – грибу *Podosphaera fusca* ключевую роль играли липопептиды семейств итуринов и фенгицинов [73], а в защите бобовых растений от фитопатогена *Pythium ultimum* – фенгицины, продуцируемые *B. subtilis* [3]. Интересно, что фенгицин, выделенный из штамма *B. thuringiensis* CMB26, проявлял высокую токсичность не только в отношении возбудителя антракноза пер-

ца – гриба *Colletotrichum gloeosporioides*, но и гусениц капустной белянки (*Pieris rapae crucivora*) [78].

Наряду с проявлением антифунгальной активности четырех штаммов *B. subtilis* по отношению к возбудителю мучнистой росы огурца обнаружена их активность против возбудителей гнилей – бактерий *X. campestris* и *Pectobacterium carotovorum* [58]. При этом отмечено, что антифунгальная активность проявляется благодаря наличию липопептидов трех классов и сурфактина, и итурина, и фенгицина. Вместе с тем антибактериальную активность проявлял исключительно итурин [58]. В другой работе [79] после оценки *in vitro* и *in vivo* способности тунисского штамма *B. subtilis* синтезировать итурин и оказывать фунгицидный эффект предложено использовать его в качестве потенциальной основы нового препарата для защиты растений.

Способность подавлять рост 12 видов фитопатогенных грибов, в том числе из родов *Alternaria*, *Botrytis*, *Sclerotinia,* а также возбудителей серой гнили томатов и мучнистой росы огурца и тыквы, проявляли клетки штамма бактерий *B. amyloliquefaciens* CNU114001 и итурин, выделенный из среды их культивирования [80]. Обнаружено, что итурин A, фенгицин и сурфактин ответственны за антагонистический эффект штаммов *B. amyloliquefaciens* S13-3 по отношению к возбудителю антракноза земляники [81], штаммов MEP2 18 и ARP23 – к стеблевой гнили сои [41], а штамма PPCB004 – семи фитопатогенов цитрусовых, поражающих плоды при хранении [82]. Из них итурин был самым сильным ингибитором роста возбудителей болезней *in vitro* [82]. Сурфактины штамма *B. amyloliquefaciens*, изолированного из апельсиновых деревьев, ингибировали рост гриба *F. oxysporum* [83], а итурин, плипастатин (стереоизомер фенгицина) и сурфактин штамма *B. amyloliquefaciens* S76-3, выделенного из колосьев пшеницы – рост гриба *F. graminearum* [84]. Показано, что у бактерий штамма *B. amyloliquefaciens* SQR9 ведущую роль в подавлении *F. oxysporum* играет бацилломицин D [12]. Ассоциированные с растениями штаммы *B. amyloliquefaciens* MEP218 и ARP23, продуцирующие набор липопептидов, подавляли *in vitro* и *in vivo* рост гриба *Sclerotinia sclerotiorum* [41]. Другой штамм этой бактерии NJN-6 продуцировал три гомолога итуринов и два гомолога фенгицинов, которые подавляли рост гриба *F. oxysporum* [84].

Схожесть природы ингибирующего эффекта самих клеток *Bacillus* spp. SS-12.6 и экстракта липопептидов, полученного из культурального фильтрата, по отношению к пятнадцати видам грибов, поражающих лекарственные растения, подтверждает ключевую роль липопептидов в антифунгальном действии штамма [85]. Точно также, антифунгальный эффект по отношению к грибу *S. sclerotiorum* штаммов бактерий *Bacillus* sp. B19, *Bacillus* sp. P12 и *B. amyloliquefaciens* B14, выделенных из почв провинции Сальта (Аргентина) и стимулирующих рост растений фасоли сорта Алюбия, связан с синтезом ими липопептидов, особенно в составе консорциума [86]. Выяснилось, что штаммы с более высоким содержанием липопептидов и широким спектром их изомеров обладали более сильным аддитивным или синергическим антагонизмом в отношении патогенной микрофлоры [6, 87].

Интересные результаты получены при исследовании бактерий, у которых природная способность синтезировать те или иные липопептиды была искусственно отключена [28, 45, 88]. Так, с использованием штаммов *B. subtilis* BBG231 (srfAA-) и BBG232 (srfAC-), мутантных по гену, кодирующему сурфактин-синтетазу, а также штаммов BBG235 и BBG236 с подавленным синтезом полинуклеотид-фосфорилазы (polynucleotide phosphorylase, **PNPase**) показано, что эти ферменты важны в синтезе фенгицина, а их дефицит снижает антигрибковую активность штаммов по отношению к *B. cinerea* [88]. С использованием бактериальных линий *B. subtilis* UTB1 с искусственно нарушенной экспрессией бацилозин-синтетазы обнаружено многократное снижение фунгицидной активности по отношению к грибу *A. flavus*, а также восстановление его спорулирующей активности [45]. Такие линии бактерий слабее разрушали афлатоксины гриба *A. flavus*. Линии бактерий *B. subtilis* HS3 с нарушенным синтезом фенгицина и сурфактина (Δ*sfp*), полученные методом геномного редактирования с использованием системы CRISPR-Cas9, теряли антифунгальную активность по отношению к грибам *Rhizoctonia solani* и *F. culmorum* [28].

Комплексный анализ антифунгальной активности сурфактинов, выделенных из бактериальных культур *B. amyloliquefaciens* KB3 и *B. subtilis* QST-713 (коммерческий продукт Cease "Bioworks Inc.", США), выявил антагонизм против грибов *R. solani*, *Phytophthora capsici*, *Colletotrichum coccodes* и *F. oxysporum in vitro* и *in planta* [89], а липопептидов *B. velezensis* LM2303 – против возбудителя фузариоза колоса – *F. graminearum* [67]. Липопептиды штамма *Bacillus methylotrophicus* (syn. *B. velezensis*) XT1 CECT 8661 проявляли высокую эффективность защиты плодов томатов, винограда и клубники от возбудителя серой гнили *B. cinerea* при хранении [72], а штамма *B. subtilis* GA1 – яблок [77]. Основываясь на антифунгальных свойствах липопептидов, которые они проявляют в относительно низких концентрациях (до 5 мг/л), обусловленных в том числе эффектом ПАВ, их рекомендуют в качестве усилителей некоторых антибактериальных препаратов. Так, использование красного антибактериального пигмента продигиозина в сочетании с сурфактином – серраветтин W1 бактерий *Serratia marcescens* оказалось

более эффективным при подавлении роста бактерии *Corynebacterium glutamicum,* по сравнению с применением компонентов по отдельности [90]. Совместное применение микосубтилина (1.4 мг/л) и сурфактина (1.4 мг/л) позволяло на 82% подавить рост гриба *Zymoseptoria tritici* на растениях пшеницы сорта Dinosor [91]. Интересно, что в других сочетаниях липопептиды, например, микосубтилин + сурфактин + фенгицин, или суфактин + фенгицин, проявляли защитный эффект в более высоких концентрациях. В работе [6], показано, что выделенные из культуры *B. subtilis* микосубтиллин в сочетании с фенгицином или субтилином проявляли синергический фунгицидный эффект против гриба *F. oxysporum* f. sp. *iridacearum,* вызывающего гнили кореневищ ириса, уже в концентрации 5 мг/л, что почти в 100 раз меньше рекомендуемой дозы системного фунгицида Topsin M (“Nippon Soda Co.”, Япония). Кроме того, есть информация о сенсибилизирующей активности липопептидов, выделенных из культуры *B. amyloliquefaciens* JCK-12 при использовании химических фунгицидов, контролирующих развитие фузариоза колоса *F. graminearum* [87].

Показано, что липопептиды бацилл обладают избирательной инсектицидной активностью. Так, ряд изомеров сурфактина, выделенных из культурального фильтрата штамма *B. clausii* DTM1, проявляли инсектицидную активность против тлей, но не против личинок капустной моли *Plutella xylostella* и кукурузного жука *Diabrotica balteata,* а также гербицидую активность против мятлика однолетнего, но не арабидопсиса [23]. При этом у изоC_{13}[Leu^7] сурфактина обнаружена инсектицидная активность и в отношении личинок капустной моли. О способности сурфактинов бактерий *B. amyloliquefaciens* G1 эффективно защищать растения от тлей сообщалось в работах [92, 93], а ларвицидную активность против гусениц мельничной огневки *Ephestia kuehniella* выявили у сурфактинов бактерий *B. subtilis* SPB1 [94]. При оценке способности трех изомеров сурфактина C_{14}[Leu^7], C_{14}[Val^7] и C_{15}[Leu^7] проявлять инсектицидную активность против персиковой тли *Myzus persicae*, было обнаружено, что замена лейцина на валин в структуре липопептида приводит к ухудшению соответствующего показателя [95]. Несомненный интерес представляют и данные о способности сурфактинов штамма *B. subtilis* subsp. *subtilis* (VCRC B471) уменьшать численность личинок комаров [96]. Многократное уменьшение массы личинок листовой кукурузной совки *Spodoptera fruigiperda* и увеличение показателя их смертности обнаружены при инокуляции растений бактериями *B. amyloliquefaciens*, выделенными из семян хосты сорта “Blue Umbrella” [97]. Сурфактины, выделенные из культурального фильтрата штамма *B. amyloliquefaciens* AG1, были эффективны в подавлении развития личинок египетской хлопковой совки *Spodoptera littoralis* и томатной минирующей моли *Tuta absoluta* [98]. Показано, что они вызвали у насекомых нарушение работы кишечника и при этом не конкурировали с инсектотоксином Vip3Aa16 *B. thuringiensis* за рецепторы, аддитивно усиливая инсектицидную активность при совместном применении [98], что предполагает возможное использование консорциума подобных штаммов или даже их метаболитов в качестве эффективного инсектицидного препарата. Нарушение работы кишечника личинок колорадского жука *Leptinotarsa declemlineata* после кормления растениями картофеля, предварительно инокулированными продуцирующим сурфактин штаммом эндофитной бактерии *B. subtilis* 26Д, наблюдалась также в работах [99, 100].

Помимо прямого биоцидного действия сурфактины и фенгицины *B. subtilis* предотвращают адгезию конкурентных организмов на поверхности корней растений [56]. Гонд с соавт. [43] показали, что эндофитные штаммы *B. amyloliquifaciens* и *B. subtilis*, продуцирующие сурфактин-синтетазу, а также культуральные фильтраты бактерий, ингибировали развитие гриба *F. moniliforme* как в условиях *in vitro*, так и на растениях кукурузы *in vivo*. Продуцирующий сурфактин и лихенизин штамм *B. licheniformis* GL174 подавлял рост грибов *Phaeoacremonium aleophilum*, *Botryosphaeria* spp. и *B. cinerea* как в культуре *in vitro*, так и *in vivo* на растениях винограда [101].

Перспективность применения бактерий для повышения урожайности сельскохозяйственных культур и улучшения их качества может быть связана не только с биоцидными свойствами, но и способностью разрушать метаболиты фитопатогенов, например микотоксины, токсичные не только для растений, но и человека. В качестве примера можно привести представителей *Bacillus* spp., у которых при культивировании *in vitro* была выявлена высокая афлатоксин-деградирующая активность *B. subtilis* UTBSP1*, Bacillus* sp. TUBF1*, B. licheniformis* CFR1, а также бактерию *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* [65]. Интересен также штамм *B. subtilis*-2006B – основа коммерческого препарата “Микосубтил”, способный к деструкции в кормах до 95% афлатоксина B1 гриба *A. flavus* и T-2 токсина *F. sporotrichiella* [102].

Антивирусная активность бактериальных метаболитов. Информация о вирицидной активности метаболитов (липопептидов) ризосферных и эндофитных бактерий, в том числе рода *Bacillus*, весьма противоречива. Сообщается, что в растениях томатов, обработанных клетками *B. subtilis* M-22, наблюдалось значительное усиление развития некрозов и накопление вирусных частиц,

вызывающих мозаику табака, в сравнении с контрольными растениями [103].

В тоже время, накапливаются многочисленные сведения об эффективной защите растений от вирусов препаратами на основе ризосферных и эндофитных бактерий и их метаболитов. Так, еще в 1965 г. Манн [104] обратил внимание на уменьшение степени поражения растений табака вирусом мозаики (**ВТМ**) после обработки растений культурой клеток и культуральной жидкостью бактерий *B. uniflagellatus*. Препарат, содержащий консорциум штаммов (PGPMC-1) *B. licheniformis* MML2501 + *Bacillus* sp. MML2551 + *Pseudomonas aeruginosa* MML2212 + *Streptomyces fradiae* MML1042, существенно уменьшал поражение растений подсолнечника вирусом некроза [105], а добавление к нему штаммов *Streptomyces* sp. PM5 и *Trichothecium roseum* MML005 усиливало этот защитный эффект [106]. Обработка консорциумом штаммов *B. amyloliquefaciens* IN937a, *B. pumilus* SE34 и *B. pumilus* T4 семян папайи и томатов способствовала в дальнейшем защите растений от вирусов кольцевой пятнистости и хлоротичной пятнистости соответственно [107]. Джетианон с соавт. [108] показали, что применение комплексного препарата “PGPR mixture”, содержащего клетки *B. amyloliquefaciens* IN937a и *B. pumilus* IN937b, защищало растения огурца от вируса мозаики. Применение препаратов, содержащих бактерии *Bacillus* spp., уменьшало степень поражения томата вирусом крапчатой мозаики, как в полевых условиях, так и в условиях закрытого грунта [109]. Предобработка почвы перед посевом табака бактерией *Pseudomonas putida* A3 уменьшала степень поражения растений вирусом ВТМ по сравнению с контролем без обработки почвы, а также обработкой почвы после посева. Комплексная оценка изолятов *Bacillus* spp., выделенных из ризосферы и тканей растений хлопчатника, по способности защищать от табачного стрик вируса выявила, что обработка растений суспензионной культурой эффективно уменьшала титр вирусов в растительных тканях [110]. Ризосферные бактерии *B. amyloliquefaciens* FZB24 и FZB42, внесенные в почву, способствовали меньшему проявлению симптомов вируса мозаики на листьях табака и уменьшению титра вируса в растительных тканях [111]. Применение бактерий штамма *B. amyloliquefaciens* MBI600, основы биофунгицида Serifel® (“BASF”, Германия), эффективно защищало растения томата от вируса пятнистого увядания, а картофеля – от вируса Y [112].

Таким образом, в научной литературе накопилось довольно много данных о позитивном эффекте бактерий и их метаболитов в защите растений от вирусной инфекции. Механизмы защиты растений от вирусной инфекции с участием стимулирующих рост растений микроорганизмов и их метаболитов могут быть различными. Во-первых, бактерии (метаболиты) непосредственно сами могут связывать и разрушать вирусные частицы, что может быть следствием синтеза бактериями протеаз, нуклеаз и липопептидов [113]. Так обнаружено, что клетки *P. putida* A3 непосредственно разрушают частицы вируса в течение 30 мин в соке из листьев табака, инфицированных ВТМ [114]. Во-вторых, биоцидная активность липопептидов [93] предполагает, что они способны проявлять вирицидность опосредовано, так как бактерии (фитопатогенные), простейшие, грибы, нематоды и насекомые-фитофаги могут быть векторами-переносчиками большого числа вирусных инфекций растений. Например, обнаружено, что изолят *B. subtilis* BS3A25 и его культуральный фильтрат сдерживали развитие вируса мозаики огурца на растениях томата посредством угнетения развития переносчика этого заболевания – бахчевой тли *Aphis gossipi* [115]. Продуцирующие сурфактин бактерии *B. subtilis* BMG02 эффективно защищали растения томатов от мозаики [27], что может быть связано с аффицидностью этого липопептида [92, 93]. Показано, что многократное уменьшение степени поражения свеклы ризоманией, вызываемой вирусом некротического пожелтения жилок (BNYVV), при обработке растений клетками бактерией *B. amylolequifaciens* было связано со значительным уменьшением численности плазмодиофорового псевдогриба *Polymyxa betae* – переносчика этого вируса, а также экспрессией растительных генов, кодирующих защитные белки, например, PR-8 и NPR-1 [116]. В-третьих, ассоциированные с растениями бактерии, могут эффективно защищать их от вирусов через активацию системной устойчивости хозяина различными микробными паттернами, в том числе и липопептидами [111, 112].

Липопептиды и фитоиммунитет. В потоке работ, характеризующих способность бактерий индуцировать защитные системы растений, особый интерес представляет информация о регуляции липопептидами функционирования компонентов фитозащитной системы. Способность липопептидов регулировать различные системы иммунитета растений доказывается различными методами, например с помощью: 1) сравнительного анализа свойств штаммов и линий с различным статусом накопления тех или иных липопептидов; 2) изменений условий совместного культивирования растений и эндофитных бактерий [34]; 3) целенаправленного нарушения структуры конкретных генов, ответственных за синтез липопептидов, с использованием векторов, например содержащих CRISPR-Cas9 [28] или транспозон Tn10 [53], приводящих к подавлению продукции этих антибиотиков.

Иммунная система животных и защитная система растений распознаёт бактериальные липопептиды благодаря их взаимодействию с рецеп-

торными белками плазмалеммы, в том числе Toll-подобными рецепторами, относящимися, например, у животных к подгруппе “TLR2" (TLR1, TLR2 и TLR6) [117]. В растениях арабидопсиса интерлейкин-подобные рецепторы TIR, содержащие нуклеотидсвязывающий сайт и рецепторы, содержащие богатые лейцином повторности, участвовали в системной индуцированной устойчивости, активированной клетками *B. cereus* AR156, против гнили, вызываемой *P. syringae* pv. *tomato* (Pst) DC3000 [118].

Ассоциированные с растениями микроорганизмы (*Pseudomonas* sp. и *Bacillus* sp.) индуцируют фитоиммунную систему хозяев через механизм запуска жасмонат-этиленового сигнального пути, опосредованного сигнальным белком NRP-1, с участием бактериальных детерминантов, в том числе и липопептидов [87, 99]. Показано, что штамм *B. subtilis* BBG111 запускает устойчивость к возбудителю ризоктониоза *R. solani* в ризосфере риса, по меньшей мере, благодаря секреции фенгицина и сурфактина, вызывая реакцию сверхчувствительности и гибель клеток, причем иммунные реакции развиваются по жасмонат/этилен-, АБК- и ауксинзависимым сигнальным путям, что блокирует рост и развитие патогена на ранней стадии патогенеза [119].

Штамм *B. subtilis* 168 – продуцент сурфактина и фенгицина, усиливал устойчивость растений томатов и фасоли к грибу *B. cinerea*, посредством активации ферментов липоксигеназного пути [3], ответственных за синтез жасмоновой кислоты, регулирующей системно индуцированную устойчивость. Сурфактин индуцировал СИУ к болезням у растений фасоли, дыни, томата, табака и винограда, тогда как фенгицин – защитный ответ у картофеля, томатов и табака [120]. Обработка корней томатов липопептидом массетолид А из бактерии *P. fluorescens* повышала устойчивость листьев растений к оомицету *P. infestans* [20]. Клетки бактерий *B. amyloliquefaciens* 5113, продуцирующие сурфактин, индуцировали устойчивость растений рапса к грибу *B. cinerea* [121], также как бактерии *B. amyloliquefaciens* FZB42 – устойчивость растений латука к *R. solani* через жасмонат/этилен-зависимый сигнальный защитный путь экспрессии гена *PDF 1.2* [122]. Рекомбинантные штаммы *B. amyloliquefaciens* FZB42, дефицитные по синтезу сурфактина (CH1), а также и сурфактина, и фенгицина, и бацилломицина Д (CH5) теряли способность индуцировать устойчивость растений салата к ризоктониозу [122].

Известно, что в культуре растительных клеток фенгицины индуцировали экспрессию генов, кодирующих ферменты фенолпропаноидного пути [56], а сурфактины – зависимое от ионов Ca^{2+} подщелачивание среды, активную продукцию H_2O_2 [57] и ряд компонентов оксилипиновой сигнальной защитной системы [35, 123]. До недавнего времени было принято считать, что способностью вызывать устойчивость растений к болезням обладают только два семейства циклических липопептидов – сурфактины и фенгицины, однако недавние исследования доказывают наличие таких свойств и у итуринов [120, 124].

Показано, что в запуске защитной антибактериальной активности линий *B. subtilis* против листовой пятнистости и гнили тыквенных, соответственно вызываемых бактериями *X. campestris* pv. *cucurbitae* и *P. carotovorum* subsp. *carotovorum* важен итурин [57]. Микосубтилин, относящийся к группе итуринов, запускал защитные реакции у растений винограда [120], а липопептиды *B. methylotrophicus* XT1 CECT 8661 активировали антиоксидантную защитную систему плодов томата, винограда и клубники при хранении, что, по мнению авторов работы, является важным компонентом в последующей их защите от серой гнили [72]. Опрыскивание плодов цитрусовых культурой клеток штамма *B. amyloliquefaciens* DH-4, продуцирующего комплекс липопептидных метаболитов, эффективно защищало их от поражения грибом *Penicillium digitatum* [13].

Запускаемая эндофитами и их метаболитами устойчивость сохраняется в растениях долгое время, описывается в научной литературе термином “прайминг” и эффективно функционирует против патогенов даже в условиях хранения [125], наряду и с прямым биоцидным действием штаммов и их метаболитов на патогенов [126]. Она проявляется в каскадном раннем, быстром и многократном накоплении уровня активных форм кислорода в начале инфицирования, в запуске экспрессии редокс-чувствительных трансфакторов и генов PR-белков, а также в регуляции взаимодействия сигнальных путей. Так, обработка томата клетками ризобактерии *P. putida* LSW17S индуцировала быстрое накопление транскриптов PR-генов и продукцию H_2O_2 в инфицированных *P. syringae* pv. *tomato* DC3000 растениях, что ингибировало развитие патогена. Уменьшение степени развития гриба *Rhizopus stolonifer* на плодах персика, обработанных клетками *B. cereus* AR156 и *B. subtilis* SM21, было связано с генерацией H_2O_2, увеличением экспрессии генов хитиназы, β-1,3-глюканазы и фенилаланин-аммиак-лиазы и активностью их белковых продуктов [118]. Штаммы *B. subtilis* BSCBE4 и *P. chlororaphis* PA23 повышали активность пероксидазы и полифенолоксидазы в проростках перца, инфицированных *Pythium aphanidermatum* [110]. Обработка томата клетками *B. thuringiensis* сероваров *fukuokaensis* B88-82, *sotto* RG1-6, *indiana* RG5-17, *israelensis*, *japonensis* N141 и *tohokuensis* уменьшала степень поражения растений патогеном *Ralstonia solanacearum,* вызывающим вилт, что сопровождалось дифференциальной

активацией в растениях генов PR-1, кислой хитиназы и глюканазы, ответственных за салицилатный путь развития защитных реакций [127].

Выявлено, что регуляторная активность самих клеток бактерий и метаболитов *B. amyloliquefaciens* FZB42 [128] и *B. cereus* AR156 [129] связана со способностью ингибировать, с участием растительных малых РНК *miR846* и *miR825/825* соответственно, естественный механизм РНК-интерференции генов супрессоров жасмонатной защитной системы. Анализ экспрессии малых РНК *miR167* и *miR393* в растениях табака, инокулированных бактерией *B. subtilis* ATCC21332 и, впоследствии, инфицированных клетками патогена *Agrobacterium tumefaciens* IBRCM10701, выявил дифференциальный характер этого процесса, связанный с многократным транзиторным накоплением этих РНК в инфицированных, но не бактеризованных растениях, который предотвращался в бактеризованных [130]. Авторы [130] выдвигают предположение, что в этой регуляторной системе, индуцирующей накопление флавоноидов, участвуют липопептиды *B. subtilis*.

Например, известно, что под влиянием ризосферных бактерий и их метаболитов в растениях экспрессируются гены, кодирующие защитные белки класса PR-4 и PR-10 [43, 131] с противовирусной активностью и, в том числе рибонуклеазной активностью. Маурхофер с соавт. [132] показали системное накопление салициловой кислоты и экспрессию защитных белков PR-1 в растениях табака под влиянием бактерий *P. fluorescens* CHA0, сопровождающуюся уменьшением степени инфицирования вирусом табачной мозаики. Выдвигается предположение, что и сами бактерии *P. fluorescens* могут синтезировать салициловую кислоту, наряду с низкомолекулярными липопептидами, например, псевдобактином [133]. Несмотря на то, что полученные данные предполагают участие псевдомонад в защите растений и через путь системной индуцированной устойчивости, опосредованный липопептидами, связанный с генерацией активных форм кислорода и запускающийся салициловой кислотой, использование клеток бактерий *P. fluorescens*, мутантных по синтезу этой сигнальной молекулы и псевдобактина, не доказало это предположение [133].

Это противоречит информации о том, что обработка томата клетками *B. amyloliquefaciens* MBI600 индуцировала устойчивость растений к вирусам пятнистого увядания томатов и Y-вирусу картофеля, сопровождающуюся экспрессией генов салицилат-индуцированного пути [112]. Важно отметить, что накопление PR-белков под влиянием эндофитных бактерий, например штамма *B. amyloliquefaciens* 5B6, сопровождалось уменьшением степени поражения растений вирусной инфекцией [131]. Показано, что в многократном снижении степени поражения растений свеклы ризоманией, вызываемой вирусом некротического пожелтения жилок (BNYVV), при обработке растений бактерией *B. amylolequifaciens* важную роль играет экспрессия генов защитных белков PR-8, NPR-1 [116].

Снижение пораженности растений банана вирусом *Banana bunchy top virus* (BBTV) с конечной эффективностью до 80% под влиянием обработки консорциумом ризосферной бактерий *Pseudomonas fluorescens* Pf1 и эндофитного штамма *Bacillus* spp. EPB22 и их метаболитов коррелировало с активацией пероксидазы, полифенолоксидазы и фенилаланин-аммиаклиазы, а также накоплением фенольных соединений [134]. Устойчивость к вирусу мозаики растений табака под влиянием бактерии *Paenibacillus lentimorbus* B-30488 была связана с экспрессией генов патоген-индуцируемых белков, генерацией активных форм кислорода и накоплением лигнина [135]. Берис с соавт. [112] объясняют формирование устойчивости томатов к вирусу пятнистого увядания и вирусу картофеля Y под влиянием бактерий, ассоциированных с растениями, сочетанной индукцией экспрессии генов защитных белков, преимущественно салицилатного и, частично, жасмонатного сигнальных путей. Бактерии *B. subtilis* BMG02, продуцирующие сурфактин, формировали устойчивость растений томата к вирусу мозаики ToMV и экспрессию генов, кодирующих фенилаланин-аммиаклиазу и 1,3-глюканазу [27]. Авторы полагают, что защитные системы, индуцируемые бактериями, запускаются с участием генов как салицилатного, так и жасмонатного сигнальных путей.

В последнее время стали появляться работы, свидетельствующие об эффективном развитии иммунной реакции растений под влиянием бактерий и их метаболитов в ответ на заселение растений насекомыми. Так, показана дифференциальная индуцированная экспрессия защитных генов в иммунизированных *B. velezensis* YC7010 растениях риса после заселения дефальцидами *Nilaparvata lugens* Stål. [136]. Доказано, что в индукции бактериями устойчивости растений риса к дефальцидам участвует циклический липопептид бацилопептин.

* * *

Биологическая защита растений от вредных организмов приобретает всё большее значение в растениеводстве в связи с усилением антропогенной нагрузки на окружающую среду и необходимостью обеспечения безопасности продуктов питания. Перспективными объектами для разработки биопрепаратов являются бактерии, и, особенно, представители рода *Bacillus*, благодаря возможности спорообразования и повышенной их жизнеспособности в сухой форме, относительно экономически эффективным методам

культивирования и множеству не опасных для человека видов. Способность бактерий одного и того же штамма (линии) продуцировать одновременно антибиотики всех трех классов (сурфактинов, итуринов, фенгицинов) и/или одного класса, но с комплексной активностью, увеличивает шансы на успех поиска в природе микробов с заданными свойствами. К настоящему времени описано множество липопептидов, проявляющих антибактериальные, фунгицидные, антивирусные и инсектицидные свойства [1]. Особый интерес представляет и то, что, наряду с избирательной антибиотической активностью против широкого спектра патогенов и вредителей, они могут индуцировать защитные и ростовые реакции в растениях и изменять структуру патогенного микробиома, что особенно актуально при практическом применении эндофитов – продуцентов этих метаболитов. Необходимость таких работ подтверждается интересными для практики данными о том, что штамм бактерий *B. subtils* 26Д обладает способностью изменять структуру микрофлоры кишечника такого вредителя картофеля, как колорадский жук [99, 100], и, таким образом ухудшать поедаемость растений насекомыми. Ризосферные и эндофитные бактерии, могут выступать против фитопатогенов и вредителей мощным оружием с “различным характером поражающего действия” и представлять интерес для биоконтроля.

Перспективным направлением в изучении свойств бактерий, особенно эндофитных, в составе микробиома растений является выявление способности микроорганизмов к деструкции микотоксинов. Полученная с использованием бактерий, синтезирующих липопептиды, продукция, не содержащая с одной стороны пестициды, а с другой токсины патогенных микроорганизмов окажется востребованной в животноводстве и пищевой промышленности [137].

Обширную область исследования представляют способности метаболитов бактерий, в том числе липопептидов, индуцировать устойчивость растений к болезням [3]. Выявлено, что некоторые эндофитные бактерии активируют устойчивость растений через индукцию защитных реакций, регулируемых жасмонатной и салицилатной сигнальными системами [89, 99, 121, 122]. Изучение таких механизмов важно для разработки комплексных микробиологических препаратов, содержащих регуляторы роста растений, микро- и макроэлементы, так как компоненты, вводимые в бактериальную массу или метаболиты могут блокировать сигнальные пути и приводить к неожидаемым эффектам в защите растений.

Как указывалось выше, не только защитная система растений, но и иммунная система животных распознаёт бактериальные липопептиды благодаря их взаимодействию с рецепторными белками плазмалеммы, в том числе Toll-подобными рецепторами, относящимися у животных к подгруппе “TLR2" (TLR1, TLR2 и TLR6) [117]. Работы в области изучения механизмов их взаимодействия с растительной клеткой могут пролить свет и на механизмы проявления биологической активности бактерий по отношению к инфекционным и онкологическим болезням животных и человека, что открывает перспективы создания актуальных для ветеринарии и медицины препаратов [137, 138].

Общность механизмов действия липопептидов, как на патогены растений, так и человека позволяет создавать новые пробиотические и лечебные препараты на основе эндофитных и ризосферных микроорганизмов – продуцентов липопептидов. Таким образом, поиск высокоэффективных штаммов бактерий, синтезирующих целевые липопептиды, изучение их свойств востребованы не только в растениеводстве, но и в отраслях, связанных с ветеринарией, пищевой промышленностью и фарминдустрией.

Работа выполнена в рамках научного гранта РФФИ-офи_м № 17-29-08014 и частично (в плане антивирусной активности) при финансовой поддержке совместного международного гранта РНФ и Департамента науки и техники (DST) правительства Индии № 19-46-02004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fira D., Dimkić I., Berić T., Lozo J., Stanković S.* // J. Biotechnology. 2018. V. 285. № 1. P. 44–55.
2. *Zacharofa M.P., Lovitt R.W.* // Probiotics Antimicrob Proteins. 2012 V. 4. № 3. P. 187–197.
3. *Ongena M., Henry G., Thonart P.* // Recent Developments in Management of Plant Diseases (Plant Pathology in the 21st Century). V. 1. Eds. Gisi U., Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer Science Business Media B.V., 2010. P. 59–69.
4. *Сидорова Т.М., Астаурова А.М., Хомяк А.И.* // Сельскохозяйственная микробиология. 2018. Т. 53. № 1. С. 29–37.
5. *Jones T.S.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1949. V. 51. P. 909–916.
6. *Mihalache G., Balaes T., Gostin I., Stefan M., Coutte F., Krier F.* // Environ Sci. Pollut. Res. Int. 2018. V. 25. № 30. P. 29784–29793.
7. *Grady E.N., MacDonald J., Ho M.T., Weselowski B., McDowell T., Solomon O., Renaud J., Yuan Z.C.* // BMC microbiology, 2019. V. 19. № 1. Art. 5. https://doi.org/10.1186/s12866-018-1380-8
8. *Abdellaziz L., Chollet M., Abderrahmani A., Béchet M., Yaici L., Chataigné G., Arias A.A., Leclère V., Jacques P.* // Arch. Microbiol. 2018. V. 200. № 8. P. 1205–1216.
9. *Fiedler S., Heerklotz H.* // Biophys. J. 2015. V. 109. P. 2079–2089.
10. *Perez K.J., Viana J.D., Lopes F.C., Pereira J.Q., Dos Santos D.M., Oliveira J.S.* // Front. Microbiol.

2017. V. 8. Art. 61.
https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00061

11. *Chen X.H., Koumoutsi A., Scholz R., Schneider K., Vater J., Sussmuth R., Piel J., Borris R.* // J. Bacteriol. 2009. V. 140. № 1. P. 27–37.
12. *Xu W.F., Ren H.S., Ou T., Lei T., Wei J.H., Huang C.S., Li T., Strobel G., Zhou Z.Y., Xie J.* // Microb. Ecol. 2018. V. 3. № 1. P. 1–13.
13. *Chen L., Heng J., Qin S., Bian K.* // PLoS One. 2018. V. 13. № 6. Art. e0198560.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198560
14. *Pinto C., Sousa S., Froufe H., Egas C., Clément C., Fontaine F., Gomes A.C.* // Stand. Genomic Sci. 2018. V. 13. Art. 30.
https://doi.org/10.1186/s40793-018-0327-x
15. *Ma J., Wang C., Wang H., Liu K., Zhang T., Yao L., Zhao Z., Du B., Ding Y.* // Biomed. Res. Int. 2018. V. 6. Art. 9473542.
https://doi.org/10.1155/2018/9473542
16. *Abderrahmani A., Tapi A., Nateche F., Chollet M., Leclère V., Wathelet B., Hacene H., Jacques P.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2011. V. 92. № 3. P. 571–581.
17. *Fahim S.* // Int. J. Chem. Tech. Research. 2017. V. 10. № 6. P. 1096–1103.
18. *Roy A., Mahata D., Paul D., Korpole S., Franco O.L., Mandal S.M.* // Front. Microbiol. 2013. V. 4. Art. 10–3389.
https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00332
19. *Arima K., Kakinuma A., Tamura G.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1968. V. 31. № 3. P. 488–494.
20. *Tran H., Ficke A., Asiimwe T., Höfte M., Raaijmakers J.M.* // New Phytol. 2007. V. 175. № 4. P. 731–742.
21. *Roongsawang N., Washio K., Morikawa M.* // Int. J. Mol. Sci. 2011. V. 12. № 1. P. 141–172.
22. *Peypoux F., Bonmatin J.M., Wallach J.* // Eur J Biochem. 1994. V. 224. № 1. P. 89–96.
23. *Guo D.L., Wan B., Xiao S.J., Allen S., Gu Y.C., Ding L.S., Zhoua Y.* // Natural Product Com. 2015. V. 10. № 12. P. 2151–2153.
24. *Price N., Rooney A.P., Swezey J.L, Perry E, Cohan FM.* // FEMS Microbiol. Lett. 2007. V. 271. P. 83–89.
25. *Мелентьев А.И., Кузьмина Л.Ю., Яковлева О.В., Курченко В.П.* // Патент РФ № 2270858. 2004. Бюл. № 6 от 27.02.2006.
26. *Zhao J, Zhang C, Lu Z.* // Braz J. Microbiol. 2018. V. 49. Suppl. 1. P. 166–177.
27. *Hussein W., Awad H., Fahim S.* // Am. J. Microbiol. Res. 2016. V. 4. № 5. P. 153–158.
28. *Yi Y., Li Z., Song C., Kuipers O.P.* // Environ Microbiol. 2018. V. 20. № 12. P. 4245–4260.
29. *Dang Y., Zhao F., Liu X., Fan X., Huang R., Gao W., Wang S., Yang C.* // Microb. Cell Fact. 2019. V. 18. № 1. Art. 68.
https://doi.org/10.1186/s12934-019-1121-1
30. *Елисеев С.А., Шульга А.П., Карпенко Е.В.* // Микробиологический журн. 1990. Т. 52. № 3. С. 41–44.
31. *Abushady H.M., Bashandy A.S., Ibrahim H.M.M.* // Int. J. Agricult. Biol. 2005. V. 7. № 3. P. 337–344.
32. *Qian S., Sun J., Lu H., Lu F., Bie. X., Lu. Z.* // Process Biochem. 2017. V. 58. № 2. P. 224–229.
33. *Chen M.C., Wang J.P., Zhu Y.J., Liu B., Yang W.J., Ruan C.Q.* // J. Appl. Microbiol. 2019. V. 126. № 5. P. 1519–1529.
34. *Pertot I., Puopolo G., Hosni T., Pedrotti L., Jourdan E., Ongena M.* // FEMS Microbiol. Ecol. 2013.V. 86. № 3. P. 505–512.
35. *Cawoy H., Debois D., Franzil L., De Pauw E., Thonart P., Ongena M.* // Microb. Biotechnol. 2015. V. 8. № 2. P. 281–295.
36. *Cao Y., Pi H., Chandrangsu P., Li Y., Wang Y., Zhou H., Xiong H., Helmann J.D., Cai Y.* // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. Art. 4360.
https://doi.org/10.1038/s41598-018-22782-z
37. *Matilla M., Daddaoua A., Chini A., Morel B., Krell T.* // Nucleic Acids Res. 2018. V. 46. № 21. P. 11229–11238.
38. *Beauregard P.B., Chai Y., Vlamakis H., Losick R., Kolter R.* // PNAS. USA. 2013. V. 110. № 17. P. 1621–1630.
39. *Debois D., Fernandez O., Franzil L., Jourdan E., de Brogniez A., Willems L., Clément C., Dorey S., De Pauw E., Ongena M.* // Env. Microb. Rep. 2015. V. 7. № 3. P. 570–582.
40. *Kinsella K., Schulthess C., Morris T.F., Stuart J.D.* // Soil. Biol. Biochem. 2009. V. 41. № 2. P. 374–379.
41. *Alvarez F., Castro M., Príncipe A., Borioli G., Fischer S., Mori G., Jofré E.* // J. Appl. Microbiol. 2012. V. 112. № 1. P. 159–174.
42. *Zhao X., Zhou Z.J., Han Y., Wang Z.Z., Fan J., Xiao H.Z.* // Microbiol. Res. 2013. V. 168. № 9. P. 598–606.
43. *Gond S.K., Bergen M.S., Torres M.S., White J.F.Jr.* // Microbiol. Res. 2015. V. 172. № 1. P. 79–87.
44. *Mardanova A.M., Hadieva G.F., Lutfullin M.T., Khilyas I.V., Minnullina L.F., Gilyazeva A.G., Bogomolnaya L.M., Sharipova M.R.* // Agricultural Sci. 2017. V. 8. № 1. P. 1–20.
45. *Afsharmanesh H., Perez–Garcia A., Zeriouh H., Ahmadzadeh M., Romero D.* // Food Control. 2018. V. 94. № 1. P. 48–55.
46. *Vanittanakom N., Loeffler W., Koch U., Jung G.* // J. Antibiot. 1986. V. 39. № 7. P. 888–901.
47. *Scopes R.K.* // Analytical Biochemistry 1974. V. 59. № 1. P. 277–282.
48. *Harborne B.* Phytochemical Methods. A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis. 2nd. Ed. London, New York: Chapman and Hall, 1984. 288 p.
49. *Ong A., Wu J.C.* // Biocatalysis and Agricultural Biotechnol. 2018. V. 16. № 1. P. 121–125.
50. *Alajlani M., Shiekh A., Hasnain S., Brantner A.* // Chromatographia. 2016 V. 79. № 21. P. 1527–1532.
51. *Thavasi R., Sharma S., Jayalakshmi S.* // J. Pet. Environ. Biotechnol. 2011. S. 1:001.
https://doi.org/10.4172/2157-7463.S1-001
52. *Rosenberg E., Ron E.Z.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. 1999. V. 52. № 1. P. 154–162.
53. *Yazgan A., Ozcengiz G., Marahiel M.A.* // B.B.A.-Gene Struct. Expr. 2001. V. 1518. № 1. P. 87–94.
54. *Yokota K., Yatsuda M., Miwa E., Higuchi K.* // J. ISSAAS. 2012. V. 18. № 1. P. 70–75.
55. *Etchegaray A., de Castro Bueno C., de Melo I.S., Tsai S.M., Fiore M.F., Silva–Stenico M.E., de Mo-*

raes L.A., Teschke O. // Archiv Microbiol. 2008. V. 190. № 6. P. 611–622.
56. *Falardeau J., Wise C., Novitsky L., Avis T.J.* // J. Chem. Ecol. 2013. V. 39. № 7. P. 869–878.
57. *Zeriouh H., Romero D., Garcia–Gutierrez L., Cazorla F.M., de Vicente A., Perez–Garcia A.* // Mol. Plant Microbe Interact. 2011. V. 24. № 12. P. 1540–1552.
58. *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
59. *Гиззатуллина С.В., Лукманова К.А., Галимзянова Н.Ф., Мелентьев А.И., Актуганов Г.Э., Ефимов Г.Е., Салихова Н.Х., Кайданек Т.В* // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. № 6. С. 92–95.
60. *Bacon C.W., Hinton D.M., Mitchell T.R.* // J. Appl. Microbiol. 2018. V. 125. № 3. P. 867–875.
61. *Gao W., Liu F., Zhang W., Quan Y., Dang Y., Feng J., Gu Y., Wang S., Song C., Yang C.* // MicrobiologyOpen. 2017. V. 6. Art. e00398. https://doi.org/10.1002/mbo3.398
62. *Gong Q., Zhang C., Lu F., Zhao H., Bie X., Lu Z.* // Food Control. 2014. V. 36. № 1. P. 8–14.
63. *Sun J., Li W., Liu Y., Lin F., Huang Z., Lu F., Bie X., Lu Z.* // J. Stored Products Research. 2018. V. 75. № 1. P. 21–28.
64. *Farzaneh M., Shi Z.-Q., Ghassempour A., Sedaghat N., Ahmadzadeh M., Mirabolfathy M., Javan–Nikkhah M.* // Food Control. 2012. V. 23. № 1. P. 100–106.
65. *Джавахия В.Г., Стацюк Н.В., Щербакова Л.А., Поплетаева С.Б.* Афлатоксины: ингибирование биосинтеза, профилактика загрязнания и деконтаминация агропродукции. М.: ООО "Ред. журнала "Достижения науки и техники АПК"", 2017. 162 с.
66. *Adeniji A.A., Aremu O.S., Babalola O.O.* // MicrobiologyOpen. 2018. V. 25. Art. e742. https://doi.org/10.1002/mbo3.742
67. *Chen K., Tian Z., Luo Y., Cheng Y., Long C.A.* // Phytopathology. 2018. V. 108. № 11. P. 1253–1262.
68. *Jasim B., Sreelakshmi K.S., Mathew J., Radhakrishnan E.K.* // Microb. Ecol. 2016. V. 72. № 1. P. 106–119.
69. *Cho S.J., Lee S.K., Cha B.J., Kim Y.H., Shin K.S.* // FEMS Microbiol Lett. 2003. V. 223. № 1. P. 47–51.
70. *Leclere V., Bechet M., Adam A., Guez J.-S., Wathelet B., Ongena M., Thonart P., Gancel F., Chollet–Imbert M., Jacques Ph.* // Appl. Env. Microbiol. 2005. V. 71. № 8. P. 4577–4584.
71. *Morgan F.L.* // Phytopathology. 1963. V. 53. P. 1346–1348.
72. *Toral L., Rodríguez M., Béjar V., Sampedro I.* // Front. Microbiol. 2018. V. 9. Art. 1315. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01315
73. *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.* // Mol. Plant Microbe Interact. 2007. V. 20. № 4. P. 430–440.
74. *Guo Q., Dong W., Li S., Lu X., Wang P., Zhang X., Wang Y., Ma P.* // Microbiol. Res. 2014. V. 169. № 7–8. P. 533–540.
75. *Chan Y-K., Savard M.E., Reid L.M., Cyr T., McCormick W., Seguin C.* // BioControl. 2009. V. 54. № 4. P. 567–574.
76. *Zhang L., Sun C.* // Appl. Environ. Microbial. 2018. V. 84. Art. e00445-18. https://doi.org/10.1128/AEM.00445-18
77. *Touré Y., Ongena M., Jacques P., Guiro A., Thonart P.* // J. Appl. Microbiol. 2004. V. 96. № 5. P. 1151–1160.
78. *Kim P.I., Bai H., Bai D., Chae H., Chung S., Kim Y., Park R., Chi Y.T.* // J. Appl. Microbiol. 2004. V. 97. № 5. P. 942–949.
79. *Mnif I., Ghribi D.* // Crop Prot. 2015. V. 77. № 1. P. 52–64.
80. *Ji S.H., Paul N.C., Deng J.X. Kim Y.S., Yun B.-S., Yu S.H.* // Microbiology. 2013. V. 41. № 4. P. 234–242.
81. *Yamamoto S., Shiraishi S., Suzuki S.* // Lett. Appl. Microbiol. 2015. V. 60. № 4. P. 379–381.
82. *Arreleda E., Jacobs R., Korsten L.* // J. Apl. Microbiol. 2010. V. 108. № 2. P. 386–395.
83. *Vitullo D., Di Pietro A., Romano A., Lanzotti V., Lima G.* // Plant Pathol. 2012. V. 61. № 5. P. 689–699.
84. *Gong A.P., Li H.P., Yuan O.S. Song X.S., Yao W., He W.-J., Zhang J.-B., Liao Y.-C.* // PlOS One. 2015. V. 10. № 2. Art. e 0116871. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116871
85. *Dimkic´I., Stankovic´S., Nišavic´M., Petković M., Ristivojević P., Fira D., Berić T.* // Front. Microbiol. 2017. V. 8. Art. 925. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00925
86. *Sabaté D.C., Brandan C.P., Petroselli G., Erra-Balsells R., Audisio M.C.* // Microbiol Res. 2018 V. 211. № 1. P. 21–30.
87. *Kim K., Lee Y., Ha A., Kim J.I., Park A.R., Yu N.H., Son H., Choi G.J., Park H.W., Lee C.W., Lee T., Lee Y.W., Kim J.C.* // Front. Plant sci., 2017. V. 8. Art. 2010. https://doi.org/10.3389/fpls.2017.02010
88. *Yaseen Y., Diop A., Gancel F., Béchet M., Jacques P., Drider D.* // Arch Microbiol. 2018. V. 200. № 5. P. 783–791.
89. *Nam H.S., Yang H.-J., Oh B.J., Anderson A.J., Kim Y.C.* // Plant Pathol. J. 2016. V. 32. № 3. P. 273–280.
90. *Hage–Hülsmann J., Grünberger A., Thies S., Santiago–Schübel B., Klein A.S., Pietruszka J., Binder D., Hilgers F., Domrose A., Drepper T., Kohlheyer D., Jaeger1 K.E., Loeschcke A.* // PLOS One. 2018. V. 13. № 7. Art. 0200940. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200940
91. *Mejri S., Siah A., Coutte F., Magnin–Robert M., Randoux B., Tisserant B., Krier F., Jacques P., Reignault P., Halama P.* // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2018. V. 25. № 30. P. 29822–29833.
92. *Yun D.C., Yang S.Y., Kim Y.C., Kim I.S., Kim Y.H.* // J. Korean Soc. for Applied Biol. Chem. 2013. V. 56. № 6. P. 751–753.
93. *Rodríguez M, Marín A, Torres M, Béjar V, Campos M, Sampedro I.* // Front Microbiol. 2018. V. 9. Art. 3114. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03114
94. *Ghribi D., Elleuch M., Abdelkefi L., Ellouze–Chaabouni S.* // J. Stored Products Research. 2012. V. 48. № 1. P. 68–72.
95. *Yang S., Lim D., Noh M., Kim J., Kim Y., Kim I.* // Entomological Research. 2017. V. 47. № 1. P. 55–59.
96. *Geetha I., Paily K.P., Manonmani A.M.* // Pest Management Science. 2012. V. 68. P. 1447–1450.

97. *Li H., Soares M.A., Torres M.S., Bergen M., White Jr. J.F.* // J. Plant Interact. 2015. V. 10. № 1. P. 224–229.

98. *Ben Khedher S., Boukedi H., Dammak M., Kilani–Feki O., Sellami-Boudawara T., Abdelkefi–Mesrati L., Tounsi S.* // J. Invertebr. Pathol. 2017. V. 144. P. 11–17.

99. *Максимов И.В., Сорокань А.В., Нафикова А.Р., Беньковская Г.В.* // Микология и фитопатология. 2015. Т. 49. № 5. С. 317–324.

100. *Sorokan A., Benkovskaya G., Blagova D., Maksimov I.* // AIP Conference Proceedings. 2063, 2019. Art. 020001. https://doi.org/10.1063/1.5087308

101. *Nigris S., Baldan E., Tondello A., Zanella F., Vitulo N., Favaro G., Guidolin V., Bordin N., Telatin A., Barizza E., 2 Marcato S., Zottini M., Squartini A., Valle G., Baldan B.* // BMC Microbiol. 2018. V. 18. № 1. Art. 133. https://doi.org/10.1186/s12866-018-1306-5

102. *Иванов Е.Н., Еремеев И.М., Тремасов М.Я.* // Достижения науки и техники АПК. 2012. № 3. С. 69–72.

103. *Зорина Е.А., Фоминых Т.С., Новикова И.И.* // Вестник защиты растений. 2016. Т. 2. № 88. С. 50–55.

104. *Mann E.W.* // Phytopathology. 1969 V. 59. № 5. P. 658–662.

105. *Srinivasan K., Mathivanan N.* // Biol. Cont. 2009. V. 51. № 3. P. 395–402.

106. *Srinivasan K., Mathivanan N.* // J. Biopesticides. 2011. V. 4. № 1. P. 65–72.

107. *Abdalla O.A., Bibi S., Zhang S.* // Arch. Phytopathol. Plant Protec. 2017. V. 50. № 11–12. P. 584–597.

108. *Jetiyanon K., Fowler W.D., Kloepper J.W.* // Plant Dis. 2003. V. 87. № 11. P. 1390–1394.

109. *Murphy J.F., Zehnder G.W., Schuster D.J., Sikora E.J., Polston J.E., Kloepper J.W.* // Plant Dis. 2000. V. 84. № 7. P. 779–784.

110. *Vinodkumar S., Nakkeeran S., Renukadevi P., Mohankumar S.* // Agriculture, Ecosystems & Environment 2018. V. 267. № 1. P. 42–51.

111. *Wang S., Wu H., Qiao, J., Ma L., Liu J., Xia Y.* // J. Microbiol. Biotechnol. 2009. V. 19. № 10. P. 1250–1258.

112. *Beris D., Theologidis I., Skandalis N., Vassilakos N.* // Scientific Reports. 2018. V.8. № 1. Art. 10320. https://doi.org/10.1038/s41598-018-28677-3

113. *Sokurenko Y., Nadyrova A., Ulyanova V., Ilinskaya O.* // BioMed Research International. 2016. V.2016. Art. ID 4239375. https://doi.org/10.1155/2016/4239375

114. *Yang P., Sun Z.X., Liu S.Y., Lu H.X., Zhou Y., Sun, M.* // Crop Protection. 2013. V. 47. № 1. P. 17–23.

115. *Sudhakar N., Thajuddin N., Murugesan K.* // Biocontrol Sci. and Technol. 2011. V. 21. № 3. P. 367–386.

116. *Desoignies N., Schramme F., Ongena M., Legrève A.* // Mol. Plant Pathol. 2013. V. 14. № 4. P. 416–421.

117. *Сорокина Е.В.* // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. № 2. С. 6–15.

118. *Wang N., Wang L., Zhu K., Hou S., Chen L., Mi D., Gui Y., Qi Y., Jiang C., Guo J.-H.* // Front. Microbiol. 2019. V. 10. Art. 98. https://doi.org/10.4014/jmb.0901.008

119. *Chandler S., Van Hese N., Coutte F., Jacques Ph., Hofte M., De Vleesschauwer D.* // Physiol. Mol. Plant Pathol. 2015. V. 91. P. 20–30.

120. *Farace G., Fernandez O., Jacquens L.* // Mol. Plant Pathol. 2015. V. 16 № 2. P. 177–187.

121. *Sarosh B.R., Danielsson J., Meijer J.* // Plant Mol. Biol. 2009. V. 70. № 1–2. P. 31–45.

122. *Chowdhury S.P., Uhl J., Grosch R., Alquéres S., Pittroff S., Dietel K., Schmitt-Kopplin P., Borriss R., Hartmann A.* // Mol. Plant Microbe Interact. 2015. V. 28. № 9. P. 984–995.

123. *Rahman A., Uddin W., Wenner N.G.* // Mol. Plant. Pathol. 2015. V. 16 № 6. P. 546–558.

124. *Waewthongrak W., Leelasuphakul W., McCollum G.* // PloS one. 2014. V. 9. № 10. art. e109386. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109386

125. *Максимов И.В., Абизгильдина Р.Р., Пусенкова Л.И.* // Прикл. биохимия и микробиология. 2011. Т. 47. № 4. С. 373–385.

126. *Lastochkina O., Seifikalhor M., Aliniaeifard S., Baymiev A., Pusenkova L., Garipova S., Kulabuhova D., Maksimov I.* // Plants. 2019. V. 8. art. 97. https://doi.org/10.3390/plants8040097

127. *Hyakumachi M., Nishimura M., Arakawa T., Asano S., Yoshida S., Tsushima S., Takahashi H.* // Microbes and environments. 2012. V. 28. № 1. P. 128–134.

128. *Xie S., Jiang H., Ding T., Xu Q., Chai W., Cheng B.* // Mol Plant Pathol. 2018. V. 19. № 7. P. 1612–1623.

129. *Niu D., Xia J., Jiang C., Qi B., Ling X., Lin S., Zhang W., Guo J., Jin H., Zhao H.* // J. Integr. Plant Biol. 2016. V. 58. № 4. P. 426–439.

130. *Nazari F., Safaie N., Soltani B.M., Shams–Bakhsh M., Sharifi M.* // Plant Physiol Biochem. 2017. V. 118. № 1. P. 98–106.

131. *Lee G.H., Ryu C.M.* // Plant Dis. 2016. V. 100. № 10. P. 2099–2105.

132. *Maurhofer M.* // Plant Pathol. 1994. V. 44. № 1. P. 40–50.

133. *Djavaheri M., Mercado–Blanco J., Versluis C., Meyer J.M., Loon L.C., Bakker P.A.* // Microbiology Open. 2012. V. 1. № 3. P. 311–325.

134. *Harish S., Kavino M., Kumar N., Balasubramanian P., Samiyappan R.* // Biological Control. 2009. V. 51. № 1. P. 16–25.

135. *Kumar S., Chauhan P.S., Agrawal L., Raj R., Srivastava A., Gupta S., Mishra S.K., Yadav S., Singh P.C., Raj S.K., Nautiyal C.S.* // PLOS One. 2016. V. 11. № 3. Art. e0149980. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149980

136. *Harun-Or-Rashid M., Kim H.J., Yeom S.I., Yu H.A., Manir M.M., Moon S.-S., Kang Y.J., Chung Y.R.* // Front Plant Sci. 2018. V. 9. Art.1904. https://doi.org/10.3389/fpls.2018.01904

137. *Mingmongkolchai S., Panbangred W.* // J. Appl. Microbiol. 2018. V. 124. № 6. P. 1334–1346.

138. *Karpiński T.M., Adamczak A.* // Pharmaceutics, 2018. V. 10. № 2. Art. 54. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020054

Prospects of Application of Lipopeptides Producers Bacteria for Plant Protection (Review)

I. V. Maksimov[a, *], B. P. Singh[b, **], E. A. Cherepanova[a], G. F. Burkhanova[a], and R. M. Khairullin[a]

[a] *Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

[b] *Department of biotechnology, Mizoram University, Aizawl, India*

**e-mail: igor.mak2011@yandex.ru*

***e-mail: bhimpratap@gmail.com*

Received April 25, 2019; revised August 21, 2019; accepted August 30, 2019

The review provides current information on bacterial lipopeptides, mainly produced by representatives of the genus Bacillus, which play an important role in protecting plants against fungi, bacteria and viruses, exhibiting fungicidal, antibiotic, antiviral and insecticidal properties, phytoimmuno-modulating activity as well. The lipopeptides are given structural characteristics, the genes responsible for their synthesis, principal methods of isolation and quantitative and qualitative analysis are described. The protective mechanisms of plants that respond to lipopeptides and associated with signaling systems regulated by salicylates and jasmonates are indicated. Overeview substantiates the prospect of searching for rhizosphere and endophytic strains to create biological products protecting plants from a complex of pathogens and pests, stimulating the growth and productivity of crops.

Keywords: plant protection, plant growth-promoting bacteria, lipopeptides, pathogens, systemic resistance of plants