

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВИОЛАЦЕИН: СВОЙСТВА, БИОСИНТЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

© 2022 г. Н. С. Ляховченко<sup>1</sup>, В. М. Травкин<sup>1</sup>, В. Ю. Сенченков<sup>1</sup>, И. П. Соляникова<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, 308015 Россия

\*e-mail: [solyanikova@bsu.edu.ru](mailto:solyanikova@bsu.edu.ru)

Поступила в редакцию 22.01.2022 г.

После доработки 24.05.2022 г.

Принята к публикации 04.07.2022 г.

В обзоре рассматриваются свойства виолацеина – хромогенного вторичного метаболита бактерий, обладающего широким спектром биологической активности, а также вопросы его микробного синтеза и перспективы применения. Синтезирующие виолацеин бактерии выделены из различных источников, среди которых ризосфера культурных растений, почвы, болота, морское побережье, пруды, талые воды ледников. Исследование антибактериальных, антимикозных, инсектицидных и противоопухолевых свойств виолацеина ставит его в ряд чрезвычайно перспективных биологически-активных соединений и обуславливает неуклонно возрастающий интерес как к самому соединению, так и к группе бактерий, его продуцирующих, для разработки новых лекарственных и ветеринарных средств, а также средств защиты растений. Целью данного обзора является попытка обобщения значительного массива данных об этом соединении, особенно касающихся его анти-микробных и противораковых свойств.

**Ключевые слова:** вторичные метаболиты, пигменты, виолацеин, антимикробная активность, цитотоксичность, инсектициды, биотехнологическая значимость

DOI: 10.31857/S0555109922060071

Бактерии многих родов, в том числе наиболее изученные *Chromobacterium* [1–3], *Janthobacterium* [4–6], *Iodobacter*, *Collimonas* [7, 8], а также некоторые представители таких родов, как *Alteromonas* и *Pseudomonas* [9–11], способны синтезировать пигмент фиолетового цвета – виолацеин или [3-(1,2-дигидро-(5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-3*H*-пиррол-3-илидена)-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он] (рис. 1), обладающий чрезвычайно широким спектром биологической активности [12–15].

Интерес исследователей к виолацеину и синтезирующим это соединение микроорганизмам неуклонно растет. Так, на запрос о виолацеине в базах даются ссылки на более чем 5.5 тыс. публикаций, на запрос “*C. violaceum*” – на более, чем 15 тыс. публикаций в период с 2012 по 2022 гг. [NCBI PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed 20 Jan 2021].

Вместе с этим, работ в русскоязычных журналах остается относительно немного, в этой связи настоящий обзор посвящен общей характеристике данного соединения, путям его биосинтеза, некоторым свойствам и перспективам использования.

**Биосинтез виолацеина.** Биосинтез виолацеина осуществляется экспрессией *vio* оперона при участии считываемых в одном направлении пяти ге-

нов *vioA*, *vioB*, *vioC*, *vioD*, и *vioE*, обеспечивающих конденсацию двух молекул L-триптофана, являющегося универсальным метаболитом ряда вторичных метаболических путей у микроорганизмов [17], что приводит к образованию молекулы пигмента (рис. 1, табл. 1). Приоритет в открытии пути биосинтеза виолацеина принадлежит Пембертону с соавт. [16].

Биосинтез виолацеина начинается с образования аутоиндуктора N-гексаноил-L-гомосерин лактона (C<sub>6</sub>-АГЛ), являющегося основным сигналом кворум сенсинга. С увеличением плотности клеточной популяции за счет каталитического превращения жирных кислот или S-аденозил-метионина с участием синтазы, находящейся под контролем гена *CviI*, образуется C<sub>6</sub>-АГЛ и, формируя белок-лигандный комплекс с рецепторным белком *CviR*, изменяет его конфигурацию, что обуславливает возможность связываться с ДНК. Образовавшийся комплекс запускает кворум-зависимую транскрипцию целевых генов *vio ABEDC*-оперона, связываясь с его промоторным сайтом [19–21] (рис. 2).

Продукт гена, *VioA*, флавиновзависимая триптофан 2-монооксигеназа, катализирует окислительную трансформацию L-триптофана в индол-3-пи-

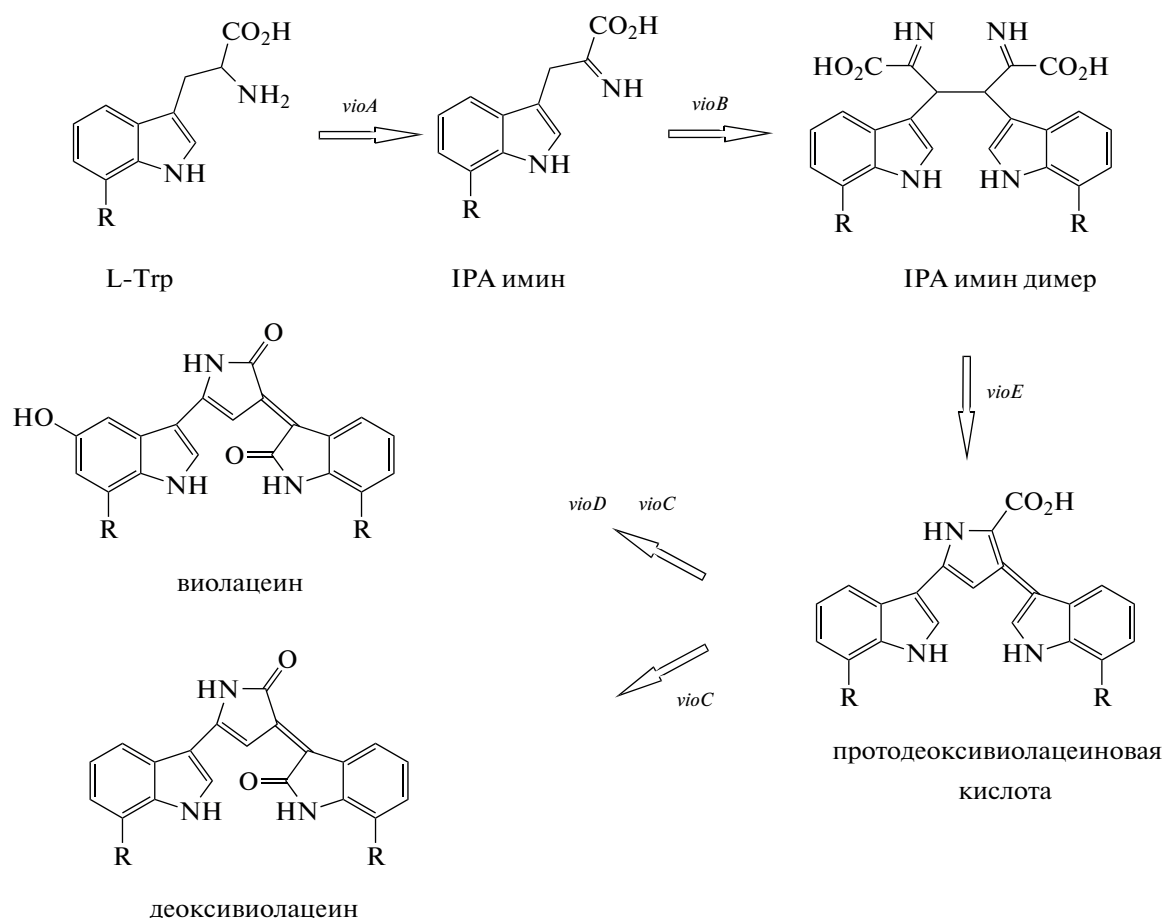


Рис. 1. Пути биосинтеза бактериального виолацеина.

руватимин (**IPA**) в процессе, сопряженном с восстановлением флавинадениндинуклеотида (FAD) [22, 23].

На следующем этапе две молекулы IPA с участием гемсодержащей синтазы, кодируемой *vioB*, превращаются в короткоживущий димер [24–26], который с участием фермента VioE превращается далее в протодеоксивиолацеиновую кислоту. Индольное кольцо протодеоксивиолацеиновой кислоты в пятой позиции гидроксيليруется с участием

монооксигеназы VioD с образованием провиолацеина. Окончательный этап биосинтеза заключается в образовании виолацеина из провиолацеина под контролем флавинзависимой монооксигеназы VioC. Детальные характеристики пути биосинтеза представлены в базе данных *MetaCyc*: <https://bio-cyc.org/META/NEW-IMAGE?object=PWY-7040>.

Виолацеин продуцируется широким кругом бактерий, населяющих практически все типы природных экосистем — от морских вод до сель-

Таблица 1. Гены *vio* оперона [18]

| Ген         | Обозначение | Функция                                                  | Молекулярная масса | Размер (п.о.) | Номер в PDB |
|-------------|-------------|----------------------------------------------------------|--------------------|---------------|-------------|
| <i>vioA</i> | CV_RS16140  | Флавинзависимая триптофан 2-монооксигеназа               | 48                 | 1257          | 5G3S        |
| <i>vioB</i> | CV_RS16135  | Синтаза димера иминофенил-пируват                        | 111                | 2997          | —           |
| <i>vioC</i> | CV_RS16130  | FAD-зависимая монооксигеназа                             | 48                 | 1290          | 2WBO        |
| <i>vioD</i> | CV_RS16125  | Флавин-зависимая монооксигеназа                          | 42                 | 1122          | 3C4A        |
| <i>vioE</i> | CV_RS16120  | Изомераза, отвечающая за конверсию флаванона в изофлаван | 22                 | 576           | 2ZF3        |

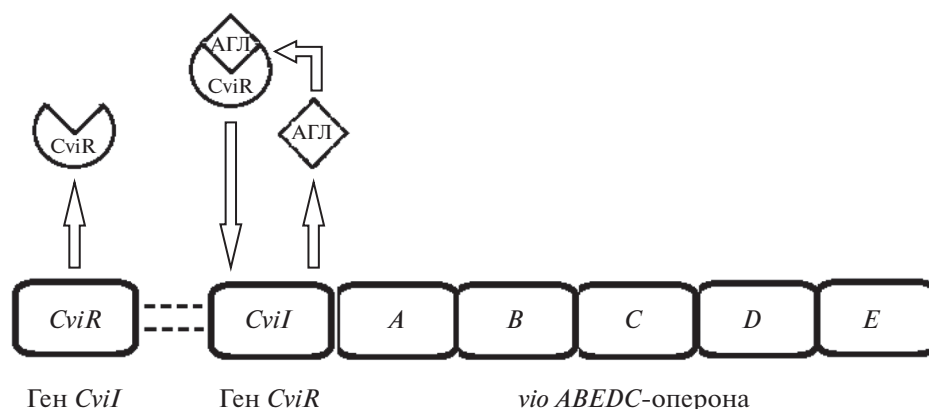


Рис. 2. Кворум-зависимый синтез виолацеина у *C. violaceum* [21].

скохозяйственных почв и ледников. В этой связи представляется достаточно затруднительно дать однозначное определение биологической роли виолацеина. Например, как и для ряда других пигментов бактерий, его роль может заключаться в защите клетки от ультрафиолетового излучения [27]. В то же время было показано, что *C. violaceum* синтезирует виолацеин в качестве агента конкурентной борьбы в межмикробных взаимодействиях. На такую же мысль наводит и тот факт, что продуценты виолацеина – в основном виды, ведущие прикрепленный образ жизни и являющиеся в силу этого легкой добычей для хищников [28].

В 2003 г. вышла публикация об осуществлении полногеномного секвенса *C. violaceum* [29]. Анализ генома привел авторов работы к выводу о том, что очень высокая степень адаптивности и универсальность, которые демонстрирует *C. violaceum*, обусловлены большим и сложным геномом бактерии, включающим значительную долю открытых рамок считывания (ORF), специфически связанных со способностью организма взаимодействовать и реагировать на окружающую среду. Сложность генома может иметь большое практическое значение в силу того, что бактерия является важным потенциальным источником биотехнологически пригодных генов, в частности биосинтеза виолацеина.

**Биологические эффекты виолацеина.** Антибактериальные свойства виолацеина, по-видимому, одна из первых особенностей, на которую обратили внимание исследователи [30–34]. Так, в работе Барич с соавт. [35] был показан антимикробный эффект экстракта культуральной жидкости выделенной в Антарктике бактерии *Janthinobacterium lividum* – ROICE173 по отношению к 200 бактериальным штаммам природного и клинического происхождения, обладающим множественной лекарственной устойчивостью. Экстракт показал бактерицидный эффект в отношении 40% штаммов, бактериостатический эффект в отношении 12%,

на 48% изучаемых штаммов виолацеина не оказывал эффекта. Примечательно, что был отмечен значительный эффект ингибирования по отношению к таким микроорганизмам, как стафилококки, энтерококки, энтеробактерии.

Антимикробные свойства виолацеина исчерпывающе освещены в обзоре [36]. В частности, одним из клинически значимых штаммов, который в последнее время привлекает наибольшее внимание, является *Staphylococcus aureus*, отчасти из-за его статуса патогена с множественной лекарственной устойчивостью. Несколькими исследовательскими коллективами [37–39] было установлено, что виолацеин способен подавлять рост *S. aureus* в концентрациях от 5.7 до 15 мг/л, или приблизительно от 17 до 43 мкмоль/л.

Видеолацеин является гидрофобным соединением, коэффициент липофильности которого составляет 3.34 [40], в связи с чем возникает вопрос о том, каким образом он может поступать в окружающую среду и оказывать воздействие на другие организмы. В определенной степени это может быть объяснено работами, описывающими транспортные системы для виолацеина. Достаточно подробно описан механизм доставки виолацеина для подавления жизнедеятельности бактерий – потенциальных конкурентов с использованием везикул наружной мембраны (ВНМ) в работе Батиста с соавт. [41]. Было установлено, что ВНМ бактерии *C. violaceum* являются транспортным средством доставки виолацеина на большие расстояния для уничтожения конкурентов. Высвобождение ВНМ *C. violaceum* является кворум-сенсинг (QS)-регулируемым процессом, необходимым для межбактериальной конкуренции с использованием доставки антимикробного соединения. При этом виолацеин индуцирует биогенез ВНМ для собственной доставки и способствует формированию биопленки. ВНМ без виолацеина безвредны для бактерий. Образование везикул обусловлено накоплением фосфолипидов во внешней мем-

бране и регулируется фосфолипидным транспортером VacJ/Yrb. При низкой плотности клеток скорость высвобождения ВНМ снижается из-за увеличенной экспрессии системы VacJ/Yrb. Напротив, отмечено, что экспрессия VacJ/Yrb снижается на ранних стадиях инфицирования хозяина, что стимулирует везикуляцию и, соответственно, адаптацию к условиям среды. Таким образом, двухкомпонентная система “кворум сенсинга” CviI/CviR активирует выработку виолацеина.

Являясь структурным компонентом биопленки, виолацеин-содержащие везикулы играют роль защиты популяции виолацеин-синтезирующих бактерий от простейших, которую обнаружили и описали Матз с соавт. [42]. Авторы показали, что виолацеин подавляет жизнедеятельность жгутиков, инфузорий и амёб. В экспериментах с нематодой *Caenorhabditis elegans* было обнаружено, что виолацеин нарушает функционирование сигнального пути IIS, включающего инсулиноподобный фактор роста, что опосредует апоптоз клеток [43]. В этой же работе было показано, что апоптоз у нематоды вызывался и присутствием в кишечнике хозяина *E. coli*, в которой были экспрессированы гены синтеза виолацеина. В заключение авторы, сопоставляя полученные ими результаты с данными других исследований по токсическому воздействию виолацеина на клетки млекопитающих и простейших, делают предположение о наличии общего молекулярного апоптозоподобного механизма клеточной смерти у отдаленно-родственных эукариотических систем как мишени для токсического воздействия виолацеина.

Некоторые молекулярные механизмы воздействия виолацеина на простейших представлены в работе [44], результаты которой показали, что виолацеин нарушает функции шаперонов у малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum*, что приводит к нарушению структуры белков, протеосомальной деградации и нарушению развития паразита.

Негативный эффект виолацеин оказывает и на грибные культуры [45]. Являясь по своей химической структуре алкалоидом, виолацеин, как и многие другие алкалоиды, обладает очень широким спектром физиологической активности. Уже упоминалось об антибактериальной активности виолацеина, позволяющей виолацеин-синтезирующим бактериям выигрывать конкурентную борьбу. При этом было показано, что у многоклеточных организмов виолацеин может оказывать стимулирующее и регулирующее влияние на микробное сообщество ЖКТ. Пауэр с соавт. [46] при оценке влияния разных доз виолацеина, 50 и 500 мкг/мл, перорально вводимого крысам в течение месяца, выяснили, что маленькие дозы виолацеина были связаны с обнаружением большего таксономического разнообразия кишечной мик-

робиоты по сравнению с контрольной группой и высокими дозами виолацеина. В группе, обрабатываемой низкой дозой виолацеина, доминировали представители классов *Bacilli* и *Clostridia*, как полагают авторы, в результате снижения конкурентноспособности других групп бактерий, в том числе, протеобактерий.

В экспериментах с лабораторными мышами и крысами был продемонстрирован значительный иммуномодулирующий, противовоспалительный и обезболивающий эффекты виолацеина, полученного из штамма *Chromobacterium violaceum* [47]. Авторы предположили, что эффект обусловлен тем, что виолацеин в дозах 10, 20 и 40 мг/кг веса способен ингибировать синтез/высвобождение медиаторов воспаления.

Веринауд с соавт. [48] показали в экспериментах с мышами, у которых вызывали острый или хронический воспалительный процесс, что интраперитонеальное введение мышам 3.5 мг/кг веса виолацеина приводило к подавлению выработки цитокинов (при остром воспалении) и оказывало стимулирующий эффект в отношении регуляторных Т-клеток (при хроническом воспалении), что в значительной степени сглаживало картину воспалительного эффекта.

Располагая противоречивыми данными о влиянии виолацеина на экспрессию фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) (до этого было сообщение Альшатви с соавт. об индукции экспрессии фактора некроза опухоли в клеточной культуре рака молочной железы MCF-7 [49], в то время, как Феррейра с соавт. [50] не обнаружили индукции при исследовании клеток пораженной эндомитохондрием слизистой оболочки желудка крыс), Венегас с соавт. [51] выяснили, что виолацеин способен оказывать непосредственное влияние на клетки макрофаги. Прежде всего, авторы на примере клеточной линии макрофагов мыши Raw 264.7 показали, что виолацеин не влияет на динамику выделения оксида азота макрофагами. Далее они установили, что виолацеин непосредственно повышает уровень иммунного ответа, индуцируя экспрессию провоспалительных цитокинов в клетках Raw 264.7 и ANA-1 за счет активации сигнального пути TLR. Используя в работе линию клеток почек эмбриона человека HEK-293, авторы установили, что в концентрации 15 мкмоль/л виолацеин активирует тол-подобные рецепторы hTLR8, функция которых состоит в активации клеточного иммунного ответа за счет распознавания молекулярных структур патогенов и запуска сигнального каскада, ведущего к синтезу цитокинов и других ассоциированных с воспалением молекул. Была отмечена экспрессия генов, вовлеченных в воспалительный ответ и сигнальную систему, хемотаксис, а также изменение уровня экспрессии генов, связанных с регуляцией клеточной проли-

ферации. В работе получены доказательства того, что виолацеин может связываться с hTLR8 аналогично имидазохинолиновым соединениям. Имидазохинолиновые соединения с низкой молекулярной массой являются агонистами TLR8-рецепторов и демонстрируют противовирусные и противораковые свойства. В свете полученных доказательств становится очевидно, что виолацеин обладает потенциалом для использования в будущих стратегиях иммунной терапии. Рецептор TLR8 участвует в распознавании одноцепочечной РНК (ssRNA) и инициирует иммунный ответ, который может передаваться через два различных механизма с участием различных адаптерных белков, а именно MyD88 или TRIF.

Значительный объем информации накоплен относительно противораковой активности виолацеина. Ряд исследований показал, что виолацеин способен вызывать апоптоз в различных типах раковых клеток, включая линии клеток лейкемии. Авторы работы [52] использовали неопухолевые (CHO-K1 and MRC-5) и опухолевые (HeLa) клеточные линии для оценки влияния виолацеина как окислителя. Не установив взаимосвязи между появлением биомаркеров окислительного стресса в ответ на обработку клеток виолацеином (3 и 5 мкМ) и индукцией апоптоза, авторы тем не менее пришли к заключению о том, что виолацеин вызывает гиперполяризацию митохондриальных мембран, вызывая тем самым гибель клеток. Наибольший эффект наблюдался для линий MRC-5 и HeLa.

В работе [53] описаны молекулярные механизмы воздействия виолацеина на клетки меланомы: виолацеин вызывает значительное снижение экспрессии гистоновой деацетилазы 6, активатора пролиферации клеток меланомы. Кроме того, было обнаружено ингибирование виолацеином сигнальных путей (рецептор тирозинкиназы AXL и киназы АКТ), отвечающих за уход от апоптоза. Сверхэкспрессия AXL характерна для многих типов раковых опухолей. Эти молекулярные события обуславливают ингибирование аутофагии и, как следствие, гибели клеток меланомы в результате апоптоза.

Несмотря на значительные успехи в изучении механизмов антираковой активности виолацеина, многие аспекты остаются неизученными. Так, лишь в недавней работе [54] были установлены механизмы воздействия виолацеина на клетки гепатоцеллюлярной карциномы. В данном исследовании впервые показано, что виолацеин ингибирует пролиферацию линии клеток гепатокарциномы Huh7 и Hep3B. Антипролиферативный эффект виолацеина был связан с остановкой клеточного цикла на стадии интерфазы sub-G1 и индукцией апоптотической гибели клеток. Виолацеин менял потенциал митохондриальной мембраны

(MMP), увеличивал генерацию реактивных видов кислорода (ROS), активировал каспазный каскад и повышал уровень p53 и p21. Белок p21 является внутриклеточным ингибитором циклин-зависимой киназы. Динамика p21, в зависимости от внутриклеточной локализации белка, коррелирует с агрессивностью опухоли и ее способностью к метастазированию. Белок p53 индуцирует апоптоз – программируемую смерть клетки. Белок p53 находится в цитоплазме в латентном состоянии, активация его происходит не только в ответ на поражение ДНК, но также может явиться следствием многих других процессов, происходящих в клетке, в том числе активации онкогенов, гипоксии, дефицита питания, старения и др. При активации белок p53 способен инициировать независимо друг от друга 2 программы: 1 – временную остановку клеточного цикла в G1-фазе с помощью белка p21W AFI, ингибирующего циклин-зависимые киназы; 2 – стимуляцию апоптоза путем активации генов Bax или Bid – проапоптотических генов семейства Bcl-2 и/или активации образования свободных форм кислорода, способствующих выходу цитохрома из митохондрий. Виолацеин подавлял пролиферацию и образование опухолевых клеток гепатокарциномы Huh7, раковых стволовых клеток гепатомы Hep3B, снижал экспрессию ключевых маркеров стволовых клеток рака, включая CD133, Sox2, Oct4 и Nanog, путем ингибирования путей сигнала трансдуктора и активатора транскрипции-3 (STAT3)/АКТ/ЕРК.

Исследованиями также было показано, что виолацеин повышает уровень отрицательных регуляторов прогрессии клеточного цикла p53, p27 и p21 [55] и вызывает опосредованный реактивными видами кислорода апоптоз на примере клеток рака толстой кишки [56]. Отталкиваясь от полученных Мело [57] результатов, показавших, что клетки линии HL60 промиелоцитарной лейкемии реагируют на виолацеин как повышенной гибелью клеток, так и снижением клеточной пролиферации, Феррейра с соавт. [50] раскрыли механизм этого действия, показав, что виолацеин активирует сигнал фактора некроза опухоли (TNF). Поскольку данный эффект оказался специфичен для этих клеток (авторы не обнаружили аналогичного эффекта в клетках линий U937 или K562), был сделан вывод о том, что виолацеин является представителем нового класса цитотоксических препаратов, которые опосредуют апоптоз путем специфической активации сигнальной трансдукции рецептора TNF 1. В клетках HL60 воздействие виолацеина привело к фосфорилированию p38 MAP-киназы, повышению регуляции пути NF-κB и активации каспазы.

MAP-киназа p38 играет основную роль во множестве сигнальных путей, которые вовлечены в инициацию и поддержание хронического длительного воспаления при заболеваниях человека. MAP-киназу p38 активирует ряд провоспалитель-

ных цитокинов. Эта активация приводит к накоплению и высвобождению дополнительных провоспалительных цитокинов. Окислительный стресс является наиболее сильным специфическим стрессом, активирующим p38 MAPK. Аномальная активность (выше или ниже физиологической) p38 вызывает патологические стрессы в некоторых тканях, включая нейроны, кости, легкие, сердечные и скелетные мышцы, эритроциты и ткани плода. Белковый продукт протоонкогена RAS может увеличивать активность p38 и тем самым вызывать чрезмерно высокую активность фактора транскрипции NF-κB. Этот фактор транскрипции обычно регулируется внутриклеточными путями, которые интегрируют сигналы от окружающей ткани и иммунной системы. В свою очередь, эти сигналы координируют выживаемость и гибель клеток. Нарушение регуляции активности NF-κB может активировать гены, которые вызывают выживание раковых клеток, а также могут активировать гены, которые способствуют метастазированию раковых клеток в другие ткани. Таким образом, считается, что ингибиторы, направленные против MAPK p38α/β, являются эффективными в отношении снижения различных параметров воспаления в клетках и тканях.

Высокий потенциал виолацеина как антиракового агента показали исследования Мехта с соавт. [58], с использованием раковых клеточных линий U87 (глиобластома), A549 (легочная ткань) and MCF7 (молочная железа). Обработка клеток U87, A549 и MCF7 виолацеином в концентрации 1 мкМ привела к снижению клеточной пролиферации всех трех клеточных линий в течение 5 дней. В этих же клеточных линиях был проанализирован уровень экспрессии нескольких внутриклеточных сигнальных белков при воздействии виолацеином в различных концентрациях. В клеточных линиях U87, A549 и MCF7, подвергшихся воздействию виолацеина, были исследованы белки выживания и про-апоптотические белки Akt и PARP. В результате обнаружилось существенное повышение уровня расщепленного PARP в клетках опухоли мозга U87, обработанных виолацеином в концентрации 500 нМ, а также в клетках рака легких A549, обработанных 1 мкМ виолацеином. Эта же доза виолацеина достоверно повышала уровень p-44/42 MAPK в клетках линии U87, но при этом не было отмечено изменений в экспрессии про-апоптотического белка Akt. Также виолацеин не менял уровень экспрессии рибосомального белка pS6. Указанные наблюдения позволили авторам заключить, что виолацеин не оказывает влияния на сигнальную сеть трансляционного контролера, но ингибирует миграцию клеток опухоли мозга, вероятно, в результате разрушения субклеточных доменных структур актиновой филаментной сети, включая ламеллиподии и филоподии, что приводит к изменению фенотипа клеток,

нарушающему их подвижность. То, что виолацеин реализует различные механизмы воздействия на клетки, подтверждается и данными Квайроса с соавт. [59], обнаружившими, что виолацеин показал селективную цитотоксичность для клеточных линий HL60 и TF1, но пути, приводящие к клеточной гибели, оказались разными для этих двух линий.

Как было упомянуто ранее [50], в клетках HL60 воздействие виолацеина привело к фосфорилированию p38 MAP-киназы, повышению регуляции пути NF-κB и активации каспазы. В клетках же TF1, по-видимому, канонический апоптотический путь не реализуется [59]. В данном случае гибель лейкозных клеток не была опосредована апоптозом и/или аутофагией, поскольку динамика биомаркеров обоих типов клеточной смерти не менялась под воздействием виолацеина. Методом профилирования кинома с использованием пептидных массивов авторы получили картину клеточной киназной активности, согласно которой про-апоптотная активность виолацеина фактически осуществляется путем ингибирования кальпаина и DAPK1 и активации PKA, AKT и PDK, за которыми следуют структурные изменения, вызванные стрессом эндоплазматического ретикулума и разрушением аппарата Гольджи, что приводит к гибели клетки. Результаты этого исследования убедительно свидетельствуют о том, что виолацеин вызывает перепрограммирование кинома, преодолевая дисфункции сигналов смерти в устойчивых к внутреннему воздействию клетках лейкемии человека. Виолацеин оказался способен обойти естественную резистентность клеток TF1, за счет активации киназ, способствующих стрессу ретикулума [59]. Противораковая активность виолацеина и близкого к нему по свойствам продигозина достаточно полно описана в обзоре [36].

Несмотря на огромное внимание исследователей всего мира к виолацеину, однозначные выводы о механизмах его действия на данный момент отсутствуют. Однако тот факт, что виолацеин оказывает цитотоксическое действие на широкое разнообразие организмов и клеток, указывает на вероятное существование общей мишени или пути. Изучение влияния виолацеина и подобных ему соединений (бисиндолов) на генетическом уровне на модельных эукариотических организмах, таких как *C. elegans*, поможет в выяснении механизма его действия и позволит оценить его перспективность и потенциал в качестве клинического терапевтического средства.

**Получение виолацеина.** В связи с возможностью и перспективностью применения виолацеина как антиканцерогенного агента, значительный интерес представляет вопрос микробного синтеза виолацеина в масштабах, достаточных для его коммерческого использования. Это касается как

подбора штаммов-продуцентов, так и, что не менее важно, условий культивирования.

Уже в достаточно ранних сообщениях подчеркивалась необходимость оптимизации состава культуральной среды и условий культивирования для оптимального выхода виолацеина. Мендес с соавт. [60] использовали так называемую методологию поверхности отклика с целью установления оптимальных параметров культивирования штамма *C. violaceum*. Оказалось, что триптон и дрожжевой экстракт в культуральной среде положительно коррелируют с выходом биомассы и содержанием виолацеина, в то же время использование глюкозы приводит к отрицательной корреляции.

Также изучалось влияние на продуктивность культур таких параметров, как температура, освещение, величина рН, наличие витаминов. В частности, показано, что для *C. violaceum* штамма ВВ-78 критичным для биосинтеза фактором явилось наличие в среде культивирования метионина [61].

Используя методы многофакторного эксперимента, авторы [62] определили оптимальное содержание в культуральной среде основных компонентов — мясного бульона, триптофана, нитрата калия, величины рН, объёма среды и инокулята. В результате им удалось получить выход 1.62 г/л сырого виолацеина, что значительно превысило известные до этого показатели.

Вместе с этим, при выборе продуцента необходимо учитывать тот факт, что значительная часть известных природных продуцентов виолацеина — патогенны для человека. Так, к II классу патогенности отнесены *C. violaceum* [63, 64] и *Janthinobacterium lividum* [65]. В этой связи внимание исследователей было направлено как на отбор природных непатогенных штаммов-продуцентов, так и, что более перспективно, на возможность создания безопасных генноинженерных конструкций для производства виолацеина. Так, в работе [66] детально описана процедура культивирования дрожжей *Yarrowia lipolytica*, несущей плазмиду *rYaliA1-vioDCBAE*, оптимизация процесса биосинтеза, выделение и очистка виолацеина. Клонирование генов синтеза виолацеина в дрожжах открыло перспективу эффективного масштабирования лабораторного процесса наработки этого соединения. Тонг с соавт. [67] использовали метод сборки Golden Gate для создания библиотеки штаммов, продуцирующих виолацеин в дрожжах *Yarrowia lipolytica*, где каждый ген в пути синтеза виолацеина контролировался тремя различными промоторами с различной силой транскрипции. Результаты показали, что сильная экспрессия генов, кодирующих *VioB*, *VioC* и *VioD*, способствовала наработке виолацеина с минимальным побочным продуктом дезоксивиолацеином. Оптимизации состава среды и условий культивирования позволила достичь выхода виолацеина 70.04 мг/л. Разработанные про-

токолы клонирования позволяют, по мнению авторов, получить доступ в том числе и к промежуточным продуктам пути биосинтеза виолацеина и использованию *Y. lipolytica* в качестве промышленно значимого продуцента для биосинтеза.

Фанг с соавт. [68] реконструировали метаболический путь биосинтеза виолацеина непосредственно из глюкозы в *E. coli*. Генный кластер пути синтеза виолацеина они скомбинировали с модифицированным триптофановым путем и получили в результате высокий уровень выхода готового продукта. В 5-литровом биореакторе при периодическом культивировании с глюкозой в качестве источника углерода использование рекомбинантной *E. coli* В2/рED + рVio позволило получать сырой виолацеин с выходом 1.75 г л<sup>-1</sup> и производительностью 36 мг л<sup>-1</sup> ч<sup>-1</sup>.

Создание генноинженерных конструкций с использованием различных подходов для микробного синтеза вторичных метаболитов, биологически активных соединений привлекает все большее внимание исследователей. Произошедшие за последнее десятилетие прорывы в области геномики и развитие системной биологии дали возможность развитию методик модифицирования так называемого микробного шасси — рабочей платформы микроорганизма-продуцента, на основе которой будут создаваться новые микробные метаболические пути как с целью фундаментальных исследований, так и практического использования — для развития биотехнологических, фармацевтических, биомедицинских и др. направлений [69]. Вей Лиу с соавт. [70] экспрессировали гетерологичный путь синтеза β-каротина и виолацеина. Обычно гетерологичный метаболический путь конструируют путем генной инженерии шасси и оптимизации экзогенного пути. Зачастую это метод проб и ошибок. Авторы использовали комбинаторный метод на основе рекомбиназы (названный “SCRaMbLE-in”) для одновременного решения обеих задач. Метод включает набор рекомбиназ *in vitro* для быстрого создания прототипов и диверсификации экспрессии генов на уровне путей и систему перестановки генома *in vivo* для интеграции собранных путей в синтетический геном дрожжей, при этом комбинаторно вызывая массивные геномные перестройки в шасси хозяина. В результате были успешно собраны, диверсифицированы и интегрированы пути биосинтеза β-каротина и виолацеина в дрожжевом продуценте. Авторы позиционируют этот метод как быстрый, эффективный и универсальный для ускорения цикла манипуляций в инженерной биологии.

Часто низкий выход продукта, а также относительно ограниченный спектр природных соединений обусловлен, в том числе, их сложной химической структурой и, соответственно, непростой

генетической организацией путей биосинеза. Авторы работы [71], апеллируя к успешно используемым генетическим манипуляциям [72–74], полагают, что интеграция синтетической биологии с синтетической химией позволяет получить доступ к гораздо более разнообразному спектру не имеющих прямых аналогов в природе активных соединений, и это должно ускорить открытие новых терапевтических средств. Так, учитывая тот факт, что фермент VioA обладает достаточно широкой субстратной специфичностью по отношению к аналогам триптофана, авторы, используя неочищенный клеточный экстракт и галогенированные производные триптофана, получили в конечном итоге 26 новых аналогов виолацеина или дезоксивиолацеина, обладающих высокой биологической активностью.

Применение последних технологических достижений в области написания и редактирования генома, имитирующих процесс естественной эволюции на геномном уровне, методологии структурных перестроек, перспективность таких подходов отражены в ряде интересных работ [36, 75, 76].

\*\*\*

В данном обзоре представлены некоторые направления исследований в области изучения продуцируемого бактериями бисиндола виолацеина. Уникальные характеристики виолацеина привлекли к нему внимание многих исследовательских групп. Перспективность этого соединения для использования в области медицины, ветеринарии, сельского хозяйства является несомненной.

Широкий спектр биологической активности, включая антимикробные, противовоспалительные, иммуностимулирующие, противораковые и другие свойства, ожидаемо делает виолацеин и его производные объектом клинических исследований. Имеющиеся пока сложности, связанные с производством виолацеина, такие как низкая продуктивность штаммов, высокая стоимость продукта должны быть преодолены с развитием синтетической биологии и химии, которые уже позволяют разрабатывать эффективные протоколы и новые штаммы-продуценты, что приведет в итоге к возможности получения биологически активных соединений, включая виолацеин, в количествах, необходимых для глубокого изучения и практического применения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hoshino T.* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011. V. 91. № 6. P. 1463–1475.
2. *Moss M.O., Ryall C., Logan N.A.* // *J. General Microbiol.* 1978. V. 105. № 1. P. 11–21.
3. *Duran N.D., Menck C.F.M.* // *Crit. Rev. Microbiol.* 2001. V. 27. № 3. P. 201–222.

4. *Jude B.A., Tanner J., Koko T., McLaughlin E.C.* // *Abstr. Papers Am. Chem. Soc.* 2012. V. 244. 1155.
5. *Lu Y., Wang L., Xue Y., Chong Z.* // *Biochem. Engin. J.* 2009. V. 43. № 2. P. 135–141.
6. *Pantanella F., Berlutti F., Passariello C., Sarli S., Morea C., Schippa S.* // *J. Appl. Microbiol.* 2007. V. 102. № 4. P. 992–999.
7. *Hakvag S., Fjærvik E., Klinkenberg G., Borgos S.E.F., Josefsen K.D., Ellingsen T.E., Zotchev S.B.* // *Marine Drugs.* 2009. V. 7. № 4. P. 576–588.
8. *Wang H.S., Jiang P.X., Lu Y., Ruan Z., Jiang R., Xing X.-H., Lou K., Wei D.* // *Biochem. Engin. J.* 2009. V. 44. № 2–3. P. 119–124.
9. *Yang L.H., Xiong H., Lee O.O., Qi S.-H., Qian P.-Y.* // *Let. Appl. Microbiol.* 2007. V. 44. № 6. P. 625–630.
10. *Zhang X., Enomoto K.* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011. V. 90. № 6. P. 1963–1971.
11. *Mccarthy S.A., Johnson R.M., Kakimoto D., Sakata T.* // *Bull. Japan. Soc. Sci. Fish.* 1985. V. 51. № 7. P. 1115–1121.
12. *De Carvalho J.C., Cardoso L.C., Ghiggi V., Woiciechowski A.L., de Souza Vandenberghe L.P., Soccol C.R.* // *Microbial Pigments. In: Biotransformation of Waste Biomass into High Value Biochemicals.* / Eds. S.K. Brar, G.S. Dillon, C.R. Soccol. N.Y.: Springer, 2014. P. 73–97. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8005-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8005-1_4)
13. *Adzzie-Shazleen A., Mawang Ch-I., Sazaly A.* // *Natur. Product Comm.* 2018. V. 13. № 12. <https://doi.org/10.1177/1934578X1801301240>
14. *Choi S.Y., Yoon K-hye., Lee J., Mitchell R.J.* // *BioMed Res. Intern.* 2015. V. 2015. P. 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/465056>
15. *August P.R., Grossman T.H., Minor C., Draper M.P., MacNeil I.A., Pemberton J.M. et al.* // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2000. V. 2. № 4. P. 513–519.
16. *Pemberton J.M., Vincent K.M., Penfold R.J.* // *Curr. Microbiol.* 1991. V. 22. P. 355–358. <https://doi.org/10.1007/BF02092154>
17. *Ryan K.S., Drennan C.L.* // *Chem. Biol.* 2009. V. 16. № 4. P. 351–364. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2009.01.017>
18. *Kothari V., Sharma S., Padia D.* // *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2017. V. 10. № 8. P. 744–752. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.07.022>
19. *Stauff D.L., Bassler B.L.* // *J. Bacteriol.* 2011. V. 193. P. 3871–3878.
20. *Devescovi G., Kojic M., Covaceuszach S., Miguel C., Williams P., Bertani I., Subramoni S., Venturi V.* // *Front. Microbiol.* 2017. V. 8. P. 349. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00349>
21. *Инчагова К.С.* // “Симбиоз-Россия 2020”. Сборник статей XII Всероссийского конгресса молодых ученых-биологов с международным участием. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет, 2020. С. 106–108.
22. *Füller J.J., Röpke R., Krausz J., Rennhack K.E., Nils P.D., Blankenfeldt W., Schulz S., Jahn D., Moser J.* // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 38. P. 20068–20084. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.741561>



23. *Shinoda K., Hasegawa T., Sato H., Shinozaki M., Kuramoto H., Takamiya Y., Sato T., Nikaidou N., Watanabe T., Hoshino T.* // Chem. Commun. (Camb). 2007. V. 28. № 40. P. 4140–4142.  
<https://doi.org/10.1039/b705358d>
24. *Balibar C.J., Walsh C.T.* // Biochemistry. 2006. V. 45. P. 15444–15457.
25. *Kameya M., Onaka H., Asano Y.* // Anal. Biochem. 2013. V. 438. P. 124–132.
26. *Sanchez C., Brana A.F., Mendez C., Salas J.A.* // Chem-BioChem. 2006. V. 7. № 8. P. 1231–1240.  
<https://doi.org/10.1002/cbic.200600029>
27. *Antônio R.V., Creczynski-Pasa T.B.* // Genet. Mol. Res. 2004. V. 3. № 1. P. 85–91.
28. *Matz C., Webb J.S., Schupp P.J., Phang S.Y., Penesyan A., Egan S., Steinberg P., Kjelleberg S.* // PLoS One. 2008. V. 3. № 7. P. 2744–2751. doi.org/10.1371
29. *Brazilian National Genome Project Consortium / Ed. R. Haselkorn* // PNAS. 2003. V.100. № 20. P. 11660–11665.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1832124100>
30. *Nakamura Y., Sawada T., Morita Y., Tamiya E.* // Biochem. Engin. J. 2002. V. 12. № 1. P. 79–86.  
[https://doi.org/10.1016/s1369-703x\(02\)00079-7](https://doi.org/10.1016/s1369-703x(02)00079-7)
31. *Duran N., Menck C.F.M.* // Crit. Rev. Microbiol. 2001. V. 27. № 3. P. 201–222.  
<https://doi.org/10.1080/20014091096747>
32. *Duran N., Erazo S., Campos V.* // Anais da Academia Brasileira de Ciências. Rio De Janeiro. 1983. P. 231–234.
33. *Nakamura Y., Asada C., Sawada T.* // Biotechnol. Bioproc. Eng. 2003. V. 8. № 1. P. 37–40.  
<https://doi.org/10.1007/BF02932896>
34. *Pauer H., Hardoim C.C.P., Teixeira F.L., Miranda K.R., Barbirato D.D.S., Carvalho D.P.D.L. et al.* // PLoS ONE. 2018. V. 13. № 9. P. 203748. doi.org/10.1371
35. *Baricz A., Teban A., Chiriac C.M., Szekeres E., Farkas A., Nica M. et al.* // Sci. Rep. 2018. V. 8. P. 15272–15283.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-33691-6>
36. *Choi S.Y., Lim S., Yoon Kh., Lee J.I., Mitchell R.J.* // J. Biol. Eng. 2021. V. 15. № 10.  
<https://doi.org/10.1186/s13036-021-00262-9>
37. *Nakamura Y., Sawada T., Morita Y., Tamiya E.* // Biochem. Engin. J. 2002. V. 12. № 1. P. 79–86.  
[https://doi.org/10.1016/s1369-703x\(02\)00079-7](https://doi.org/10.1016/s1369-703x(02)00079-7)
38. *Cazoto L., Martins D., Ribeiro M. Garcia M., Nelson D., Gerson N.* // J. Antibiot. 2011. V. 64. № 5. P. 395–397.  
<https://doi.org/10.1038/ja.2011.13>
39. *Subramaniam S., Ravi V., Sivasubramanian A.* // Pharm. Biol. 2014. V. 52. № 1. P. 86–90.
40. *Choi S.Y., Lim S., Cho G., Kwon J., Mun W., Im H., Mitchell R.J.* // Environ. Microbiol. 2020. V. 22. № 2. P. 705–713.
41. *Batista J.H., Leal F.C., Fukuda T.T.H., Diniz J.A., Almeida F., Pupo M.T., da Silva J.F.N.* // Environm. Microbiol. 2020. V. 22. № 6. P. 1462–15033.  
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.15033>
42. *Matz C., Webb J.S., Schupp P.J., Phang S.Y., Penesyan A., Egan S. et al.* // PLoS ONE. 2008. V. 3. № 7. e2744.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002744>
43. *Ballestrero F., Daim M., Penesyan A., Nappi J., Schleheck D., Bazzicalupo P. et al.* // PLoS ONE. 2014. V. 9. № 10. e109201.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109201>
44. *Tavella T.A., da Silva N.M., Spillman N., Kayano A.C.A.V., Cassiano G.C., Vasconcelos A.A. et al.* // ACS Infectious Diseases. 2021. V. 7. № 4. P. 759–776.  
<https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.0c00454>
45. *Durán M., Ponezi A.N., Faljoni-Alario A., Teixeira M.F.S., Justo G.Z., Durán N.* // Med. Chem. Res. 2012. V. 21. P. 1524–1532.  
<https://doi.org/10.1007/s00044-011-9654-9>
46. *Pauer H., Hardoim C.C.P., Teixeira F.L., Miranda K.R., Barbirato D.D.S., Carvalho D.P.D. et al.* // PLoS ONE. 2018. V. 13. № 9. e0203748.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203748>
47. *Antonisamy P., Ignacimuthu S.* // Phytomedicine. 2010. V. 17. P. 300–304.
48. *Verinaud L., Lopes S.C.P., Prado I.C.N., Zanucoli F., Alves da Costa T., Di Gangi R. et al.* // PLoS ONE. 2015. V. 10. № 5. e0125409.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125409>
49. *Alshatwi A.A., Subash-Babu P., Antonisamy P.* // Exp. Toxicol. Pathol. 2016. V. 68. 89–97.  
<https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.10.002>
50. *Ferreira C.V., Bos C.L., Versteeg H.H., Justo G.Z., Durán N., Peppelenbosch M.P.* // Blood. 2004. V.104. № 5. P. 1459–1464.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0594>
51. *Venegas F. A., Köllisch G., Kerstin M., Wibke D., Kaufmann A., Bauer S.* // Scientific Reports. 2019. V. 9. № 1. P. 13661–13678.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-50038-x>
52. *Leal A.M.D.S., de Queiroz J.D.F., de Medeiros S.R.B., Lima T.K.D.S., Agnez-lima L.F.* // BMC Microbiology. 2015. V. 15. P. 115–122.  
<https://doi.org/10.1186/s12866-015-0452-2>
53. *Goncalves P.R., Rocha-Brito K.J.P., Fernandes M.R.N., Abrantes J.L., Duran N., Ferreira-Halder C.V.* // Tumor Biol. 2016. V. 37. № 10. P. 14049–14058.  
<https://doi.org/10.1007/s13277-016-5265-x>
54. *Kim Y.J., Yuk N., Shin H.J., Jung H.J.* // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. P. 10731–10745.  
<https://doi.org/10.3390/ijms221910731>
55. *Kodach L.L., Bos C.L., Durán N., Peppelenbosch M.P., Ferreira C.V., Hardwick J.C.* // Carcinogenesis. 2006. V. 27. № 3. P. 508–516.  
<https://doi.org/10.1093/carcin/bgi307>
56. *de Carvalho D.D., Costa F.T., Duran N., Haun M.* // Toxicol In Vitro. 2006. V. 20. № 8. P. 1514–1521.  
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.06.007>
57. *Melo P.S., Justo G.Z., De Azevedo M.B.M., Dura'n N., Haun M.* // Toxicology. 2003. V. 186. № 3. P. 217–225.  
[https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00751-5](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00751-5)
58. *Mehta T., Vercruyse K., Johnson T., Ejiiofor A., Myles E., Quincy Q.* // Mol. Med. Reports. 2015. V. 12. P. 1443–1448.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3525>
59. *Queiroz K.C.S., Milani R., Ruela-de-Sousa R.R., Fuhler G.M., Justo G.Z., Zambuzzi W.F. et al.* // PLoS ONE. 2012. V. 7. № 10. e45362.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045362>

60. Mendes A.S., de Carvalho J.E., Duarte M.C.T., Duran N., Bruns R.E. // *Biotechnol. Lett.* 2001. V. 23. № 23. P. 1963–1969.  
<https://doi.org/10.1023/A:1013734315525>
61. Riveros R., Haun M., Duran N. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1989. V. 22. № 5. P. 569–577.
62. Wang H.S., Jiang P. X., Lu Y., Ruan Z., Jiang R., Xing Xin-H. et al. // *Biochem. Engin. J.* 2009. V. 44. № 2–3. P. 119–124.
63. Aruldass C.A., Masalamany S.R.L., Venil C.K., Ahmad W.A. // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018. V. 25. № 6. P. 5164–5180.  
<https://doi.org/10.1007/s11356-017-8855-2>
64. Martyanov S.V., Letarov A.V., Ivanov P.A., Plakunov V.K. // *Microbiology.* 2018. V. 87. № 3. P. 437–440.
65. Baricz A., Teban A., Chiriac C.M., Szekeres E., Farkas A., Nica M. et al. // *Sci Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 15272–15284.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-33691-6>
66. Tong Y., Zhou J., Zhang L., Xu P. // *bioRxiv.* 2019.  
<https://doi.org/10.1101/687012>
67. Tong Y., Zhou J., Zhang L., Xu P. // *ACS Synth. Biol.* 2021. V. 10. P. 115–124.
68. Fang M.-Y., Zhang C., Yang S., Cui J.-Yu., Jiang P.-Xia., Lou K., Wachi Masaaki., Xing X.-H. // *Microb. Cell Fact.* 2015. V. 14. № 1. P. 8–20.  
<https://doi.org/10.1186/s12934-015-0192-x>
69. Chi H., Wang X., Shao Y., Qin Y., Deng Z., Wang L., Chen S. // *Synth. Sys. Biotechnol.* 2019. V. 4. P. 25–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.synbio.2018.12.001>
70. Liu W., Luo Z., Wang Y., Pham N.T., Tuck L., Pi I.P. et al. // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 1936.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04254-0>
71. Lai H.-En., Obled. A.M.C., Chee1 S.M., Morgan R.M., Lynch R., Sharma S.V. et al. // *ACS Chem. Biol.* 2021. V. 16. № 11. P. 2116–2123.  
<https://doi.org/10.1101/202523>
72. Jones J.A., Vernacchio V.R., Lachance D.M., Lebovich M., Fu L., Shirke A.N., et al. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 11301.  
<https://doi.org/10.1038/srep11301>
73. Jeschek M., Gerngross D., Panke S. // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 11163.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms11163>
74. Zalatan J.G., Lee M.E., Almeida R., Gilbert L.A., Whitehead E.H., La Russa M. et al. // *Cell.* 2015. V. 160. № 1–2. P. 339–350.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.052>
75. Zhou S., Wu Y., Xie Ze-X., Jia Bin., Yuan Y.-J. // *Chem. Soc. Rev.* 2021.  
<https://doi.org/10.1039/d1cs00722j>
76. Wu X., Kazakov A.E., Gushgari-Doyle S., Yu X., Trotter V., Stuart R.K., Chakraborty R. // *Microbiol. Spectr.* 2021. V. 9. № 3. e01414-21.  
<https://doi.org/10.1128/Spectrum.01414-21>

## Bacterial Violacein: Properties, Biosynthesis and Application Prospects

N. S. Lyakhovchenko<sup>a</sup>, V. M. Travkin<sup>a</sup>, V. Yu. Senchenkov<sup>a</sup>, and I. P. Solyanikova<sup>a</sup>, \*

<sup>a</sup>Belgorod State National Research University, Belgorod, 308015 Russia

\*e-mail: [solyanikova@bsu.edu.ru](mailto:solyanikova@bsu.edu.ru)

The review discusses the properties of violacein, a chromogenic secondary metabolite of bacteria with a wide range of biological activity, as well as the issues of its microbial synthesis and prospects for application. Violacein-synthesizing bacteria have been isolated from various sources, including the rhizosphere of cultivated plants, soils, marshes, sea coasts, ponds, and glacier melt waters. The study of the antibacterial, antimycotic, insecticidal and antitumor properties of violacein puts it in a number of extremely promising biologically active compounds and causes a steadily increasing interest both in the compound itself and in the group of bacteria that produce it, in terms of the development of new drugs and veterinary drugs, as well as plant protection products. The purpose of this review is to attempt to summarize the considerable amount of data on this compound, especially regarding its antimicrobial and anticancer properties.

**Keywords:** secondary metabolites, pigments, violacein, antimicrobial activity, cytotoxicity, insecticides, biotechnological significance