

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ *Bacillus subtilis* И ИХ РОЛЬ В КОНТРОЛЕ ФИТОПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ (обзор)

Т.М. СИДОРОВА, А.М. АСАТУРОВА, А.И. ХОМЯК

Применение непатогенных почвенных бактерий, живущих в ассоциации с корнями высших растений, усиливает адаптивный потенциал хозяев, стимулирует их рост и служит перспективной альтернативой химическим пестицидам (В.К. Чеботарь с соавт., 2015). Бактерия *Bacillus subtilis* признана мощным инструментом биоконтроля, поскольку обладает супрессивными качествами по отношению к широкому набору фитопатогенов благодаря способности продуцировать множество вторичных метаболитов различной химической природы: циклических липопептидов, полипептидов, белков и непептидных соединений (Т. Stein, 2005). Информация о структуре активных метаболитов бактерий — антагонистов фитопатогенов, а также механизмах их биологической активности способствует целенаправленному отбору штаммов для создания микробиологических препаратов. Цель настоящего обзора заключалась в сборе и систематизации данных отечественных и зарубежных исследователей о биологически активных метаболитах бактерии *B. subtilis*. Бактерия *B. subtilis* широко распространена благодаря способности формировать биопленки (А.Л. McLoon с соавт., 2011). Химический состав соединений определяется ее генетическими особенностями и физико-химическими условиями окружающей среды. Циклический липопептид сурфактин проявляет антимикробную (антибактериальную, антивирусную, антигрибную) активность, вызывая лизис клетки, а также способствует снижению продукции микотоксинов микроорганизмами (М. Mohammadpour с соавт., 2009). Структура другого пептидного метаболита — ризоктицина способствует проникновению в микробную клетку и ингибированию синтеза белка (К. Kino с соавт., 2009). Бактерии *B. subtilis* способны продуцировать различные гидролитические ферменты, благодаря которым происходит лизис клеточной стенки фитопатогенного гриба (С.Р. Qadros с соавт., 2011). Среди метаболитов, синтезируемых бактериями, важное значение имеют антибиотики, структура которых позволяет осуществить синтез пептидогликана, что способствует формированию пор в цитоплазматической мембране (J. Parisot с соавт., 2008). Семейство поликетонов проявляет антимикробную активность благодаря способности собирать многофункциональные полипептиды в большие пестицидные комплексы. Фосфолипидный антибиотик бацилизонин вырабатывается непосредственно после прекращения роста и перед формированием термостабильных спор, проявляет фунгицидную активность против некоторых грибов (А. Hamdache с соавт., 2011). Известны штаммы *B. subtilis*, которые синтезируют полиеновые антибиотики с сопряженными двойными связями, например гексаены, и ингибируют рост фитопатогенных грибов (Е.В. Kudryashova с соавт., 2005). Часть почвенных микроорганизмов, в том числе некоторые штаммы *B. subtilis*, способны синтезировать гиббереллины и гиббериллиноподобные вещества, стимулирующие рост растений (R. Aloni с соавт., 2006). Белки, липопептиды, полисахариды и другие соединения, ассоциированные с клеточной стенкой *B. subtilis*, могут запускать защитный механизм растения, то есть выступать в качестве элиситоров (М. Ongena с соавт., 2007). Таким образом, исследования, направленные на изучение биологически активных метаболитов *B. subtilis*, обладающих свойствами биопестицидов или индукторов устойчивости растений к болезням, открывают новые перспективы для разработки экологически безопасных технологий защиты от фитопатогенов.

**Ключевые слова:** биологический контроль, *Bacillus subtilis*, метаболиты, антимикробная активность, биопрепарат, фитопатогены, системная устойчивость.

Биологический контроль с использованием микроорганизмов — перспективная альтернатива широкому применению дорогостоящих пестицидов, которые накапливаются в растениях и неблагоприятно влияют на здоровье человека. Химические пестициды также могут быть летальными для полезных обитателей почвы и вызывать появление штаммов патогенов, резистентных к фунгицидам. Они оказывают кратковременное ингибирующее действие на фитопатогенные микроорганизмы, тогда как биологические агенты негативно воздействуют на фитопатогены в течение всего вегетационного сезона (1-5).

Непатогенные почвенные бактерии живут в ассоциации с корнями высших растений, усиливая адаптивный потенциал хозяев и стимулируя

их рост. В 1980 году J.W. Клоппер назвал их ризобактериями, содействующими росту растения (plant growth promoting rizobacteria, PGPR). Одной из характеристик ризосферы растений, отражающей ее заселенность микроорганизмами, служит количественное отношение R/S (rhizosphere/soil). Для большинства ризобактерий величина R/S колеблется от 2 до 25 (6). Особенности, благодаря которым ризобактерии могут действовать как агенты биоконтроля, несколько. Это возможность конкурировать с фитопатогенами за экологические ниши (7), продуцировать различные антимикробные соединения (8-10), воздействовать на защитную систему растения (системную устойчивость), стимулировать рост растений посредством увеличения доступности для поглощения из почвы питательных веществ — азота, фосфора, аминокислот (11).

Цель настоящего обзора заключалась в сборе и систематизации данных отечественных и зарубежных исследователей о биологически активных метаболитах бактерии *Bacillus subtilis*, которая в настоящее время признана мощным инструментом биоконтроля.

*B. subtilis* может поддерживать постоянный контакт с высшими растениями и стимулировать их рост. Благодаря широкому кругу хозяев, способности формировать эндоспоры и продуцировать различные антибиотики лучше других представителей рода *Bacillus* вид *B. subtilis* пригоден в качестве агента биоконтроля (12). Бактерия обладает супрессивными качествами *in vitro* по отношению более чем к 20 типам фитопатогенных организмов за счет способности продуцировать значительное количество вторичных метаболитов: циклических липопептидов, полипептидов, белков и непептидных соединений (13, 14). Эти вещества, преимущественно пептиды, имеют либо рибосомальное, либо нерибосомальное происхождение (15).

Основная фракция антибиотиков *B. subtilis*, подавляющая фитопатогены, — нерибосомально синтезируемые пептидные производные, в основном липопептиды (15). Липопептидные антибиотики образуются при соединении  $\beta$ -гидроксильных остатков или  $\beta$ -аминогрупп и жирных кислот. Длина и разветвленность цепочек жирных кислот и заместителей аминокислот определяют свойства продукта (16).

Бактерии *B. subtilis* широко распространены в окружающей среде, поскольку многие дикие штаммы способны формировать биопленку на поверхности корней растений (17, 18). Циклический липопептид сурфактин содержит карбоксильную кислоту (3-гидрокси-13-метилтетрадекановая кислота) и семь аминокислот. Структура характеризуется наличием гептапептида, соединенного с жирной  $\beta$ -гидрокси кислотой через лактоновую связь (19, 20). Другие аналоги сурфактина — пумилаципдин, бацирцин и лихенизин (21). Сурфактин — один из наиболее активных биосурфактантов (13, 21), известный стимулятор формирования биопленки. Частично это объясняется его действием как активатора мембраночувствительной гистидинкиназы (17, 22, 23).

Экзополимерные соединения играют важную роль в формировании биопленки, а их химическое строение влияет на ее свойства и качество (24, 25). Биопленка способствует колонизации корней бактериями и тем самым повышает локальную концентрацию антибиотиков (26). В то же время ее образование способствует повышению антимикробной устойчивости (27-29). Сурфактин обладает антибактериальной, антивирусной, антигрибной, антимикоплазменной, инсектицидной и гербицидной активностью (30-34), стимулирует устойчивость к проникновению патогена, воздействуя на защитный механизм растения (35, 36). Биоконтроль фитопатогенного гриба *Aspergillus flavus* с помощью сурфактина способствует

снижению контаминации растений микотоксинами (37).

Близкие по строению циклические липопептиды микосубтилин, итурин и бацилломицин с мощной антигрибной и гемолитической, но ограниченной антибактериальной активностью многие авторы объединяют под общим названием итурины. Антигрибной эффект проявляется при взаимодействии с цитоплазматической мембраной клеток, при этом формируются ионопроницаемые поры (38, 39). В Китае выделен новый штамм *B. subtilis*, который продуцирует антибиотик *jean*-пептид, близкий по строению к итуруну (40). *Jeau*-пептид проявляет фунгицидные свойства против возбудителей болезней различных сельскохозяйственных культур (41, 42). Штамм продуцирует это биофунгицидное соединение при условии, что клетки бактерии адсорбированы на кусочках дерева.

Фенгицин (синоним плиптаин) сочетает в своем строении несколько соединений с необычной структурой: составляющие части циклических, разветвленных и редких веществ (43). Он содержит жирную  $\beta$ -гидроксикислоту, связанную с N-конечным декапептидом, который включает четыре  $\beta$ -аминокислотных остатка и редкую аминокислоту L-орнитин. C-конечный остаток пептида частично связан с остатком тирозина в положении 3, при этом сохраняется точка разветвления ацилпептида и восьмичленного циклического лактона (15). Фенгицин обладает антигрибной активностью против некоторых нитевидных грибов (44). Соединение успешно применяется для контроля *Fusarium moniliforme*, при этом подавляется рост мицелия и образование спор. Возможный механизм антигрибной активности фенгицина состоит во взаимодействии молекул стирола и фосфолипида в мембране, из-за чего нарушается структура мембран клеток мишени (45-47).

Ризоктицин — фосфатсодержащий олигопептидный антибиотик, синтезируемый грамположительной бактерией *B. subtilis* ATCC 6633 (48). Это ди- и трипептид, содержащий аминокислоту аргинин и L-2-амино-5-фосфорно-3-пентеноиновую аминокислоту, не встречающуюся в структуре белков. Ризоктицины проникают в грибную клетку через олигопептидную транспортную систему. В результате пептидазой освобождается небелковая фосфатсодержащая аминокислота, которая ингибирует синтез белка. Фосфонатные соединения распространены среди биологически активных веществ главным образом благодаря способности влиять на карбокси- и фосфатсодержащие метаболиты (46).

Лантибиотики — рибосомально синтезируемые пептидные антибиотики с уникальными особенностями (лантионинсодержащие антибиотики). Лантионин образуется за счет рибосомального синтеза либо модификации (дегидратации серина и последующего соединения с тиолоновыми группами цистеина) (49). Свойства разных типов лантибиотиков, основанные на их структуре, неодинаковы. Лантибиотики типа А (21-38 аминокислотных остатка) имеют более линейную вторичную структуру и разрушают грамположительные клетки-мишени, формируя поры в цитоплазматической мембране.

Субтилин — 32-аминокислотный пентациклический лантибиотик, структурно связанный с низином (*Lactococcus lactis*), который широко используется в биозащите (50). Синтез лантибиотиков регулирует как плотность клеток, так и механизм споруляции. Биологическая активность лантибиотиков, образуемых грамположительной бактерией, ингибирует синтез пептидогликана и укорачивает его молекулу, что облегчает формирование пор (51). В синтезе субтилина участвуют также сериновые протеазы. Высокое содержание липопептида микосубтилина (880 мг/г) обнаружено у

штамма *B. subtilis* — антагониста *Candida* sp. (18).

Эрицин S и субтилин различаются только по четырем аминокислотам, то есть антимикробные свойства обоих лантибиотиков сопоставимы. Однако эрицин A отличается от эрицина S строением кольца и расположением 16 аминокислот (16). Лантибиотик мерсацидин относится к лантибиотикам типа B, которые имеют более крупный размер молекул и разнообразную структуру.

Субтиломицин синтезируется *B. subtilis* MMA7, выделенной из морской губки *Halilona simulans*. Субтилозин A синтезируют несколько штаммов *B. subtilis*, он имеет макроциклическую структуру с тремя промежуточными связями, включая эфирные связи между сульфатом цистеина и  $\alpha$ -углеводом аминокислоты (15). Субланцин 168 с  $\beta$ -метиллантиониновым мостиком и редкими для лантибиотиков двумя дисульфидными связями активен преимущественно против грамположительных бактерий.

Бактерии *B. subtilis* применяют в качестве продуцентов амилаз, протеаз, хитиназ, ксиланаз, липаз, глюконаз, целлюлаз и других ферментов (52, 53). Бациллы прикрепляются к грибным гифам, лизируют клеточные стенки фитопатогенного гриба и используют продукты лизиса в качестве дополнительного источника питания и энергии (54).

*B. subtilis* наряду с пептидными антибиотиками продуцирует поликетоны, которые служат активными агентами в биологическом контроле фитопатогенов. Поликетоны — семейство метаболитов, представляющих собой ферменты поликетонсинтетазы, которые проявляют антимикробную активность благодаря способности собирать многофункциональные полипептиды в большие пестицидные комплексы. По строению это линейные молекулы с двумя амидными связями, состоящие из разнообразных остатков и заместителей. В зависимости от строения и функций эти метаболиты объединены в следующие группы: бациллоены, дегидробациллоены, диффицидин, оксидиффицидин, макролацин (40, 43).

Внутри клеток *B. subtilis* 168 непосредственно после прекращения роста и перед формированием термостабильных спор вырабатывается фосфолипидный антибиотик бацилизозин. Его активность в большей степени проявляется против эукариотического организма *Sacharomyces cerevisiae*, а также низших грибов *Candida pseudotropicalis* и *Cryptococcus neoformans*, которые характеризуются ненитевидным ростом (55, 56).

Фосфолипиды, продуцируемые *B. subtilis*, проявляют антимикробную активность против грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*), грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis*), *Actinomyces* sp. и грибов (*Aspergillus niger*, *Candida albicans*) (57). Обнаружено, что их антимикробный эффект усиливается с повышением температуры (до 50 °C) и pH (до 10) (58, 59).

Некоторые штаммы *B. subtilis* синтезируют метаболиты, относящиеся к полиеновым антибиотикам с сопряженными двойными связями. Гексаены других штаммов *B. subtilis* в разной степени ингибируют рост фитопатогенных грибов *Fusarium culmorum*, *F. sporotrichiella*, *F. oxysporum*, *Botrytis sorokiniana*, *Alternaria tenuis* и *Phytophthora infestans* (60).

Изокумарины представляют интересную группу фенольных соединений, которые встречаются у видов *Bacillus* как производные фенилпропанола. Одиннадцать штаммов *B. subtilis*, выделенных из различных географических и экологических ниш, продуцируют амикумадины, отнесенные к антибиотикам изокумариновой группы. Амикумадин и бациллосарцин, выделенные из культуральной жидкости морской бактерии *B. subtilis* TP-B0611, защищают растения от амбарной моли (43).

Изопрен — самый малочисленный представитель природных терпеноидов. В отличие от других бактерий, *B. subtilis* 6051, *B. subtilis* 23029 и *B. subtilis* 23856 выделяют летучее вещество изопрен в относительно высоких концентрациях (43). Спорулены А, В и С — три терпеноида, выделенные из спор *B. subtilis*, которые могут защищать споры бацилл от оксидативного стресса. Биологическая роль споруленов определяется споруляцией *B. subtilis* (43).

Некоторые штаммы *B. subtilis* продуцируют гиббереллины и гиббереллиноподобные вещества (61). Цитокинины — регуляторы клеточного деления и дифференциации в различных тканях растения. Они играют важную роль в росте и формировании узелков. У *B. subtilis* показано выделение смеси летучих соединений, главным образом 3-гидроксипутан-2-она и бутан-2,3-диола, стимулирующих рост растений (46, 57).

Индукцированная системная устойчивость — результат взаимодействия микроорганизмов и растения, особая роль в котором отводится ризобактериям, в частности *B. subtilis*. Элиситорами, запускающими защитный механизм растения, могут быть белки, липопептиды, полисахариды и другие соединения, ассоциированные с клеточной стенкой бактерии *B. subtilis* (61, 62). Бактериальные метаболиты, обладающие свойствами индуцированной устойчивости, включают цепочку взаимосвязанных друг с другом защитных реакций, в том числе образование активных форм кислорода, фосфорилирование белков, запуск базовых механизмов фитоиммунитета, которые приводят к развитию системной устойчивости (63, 64). Циклические липопептиды сурфактин, итурин и фенгицин способны оказывать влияние на сигнальные клетки растений, в результате чего запускаются природные иммунные реакции (65).

Соединения, которые высвобождаются из клеточной стенки фитопатогенов в результате воздействия гидролаз антагонистов, могут функционировать как элиситоры устойчивости, вызывая в растении возникновение защитных реакций: синтез фитоалексинов, активацию гидролитических ферментов, лигнификацию и т.д. Например, штамм *B. subtilis* AF1, выделенный из почв, супрессивных к *Fusarium udum*, способен индуцировать устойчивость арахиса против *Aspergillus niger* (66). Обнаружено, что этот штамм стимулирует накопление фенилаланинаммиаклиазы и пероксидазы, выступая в качестве индуктора устойчивости. В других системах значительные изменения в защитной реакции растительных клеток связаны с модификацией фенолов (66). Обработка суспензией клеток табака с добавлением низких концентраций сурфактина вызывает у растения активацию фосфорилирования и окислительных реакций, приводящих к гибели растительных клеток, а также проникшего в них фитопатогена (67).

Таким образом, *Bacillus subtilis* продуцирует значительное количество биологически активных метаболитов, имеющих разнообразную химическую структуру: циклические липопептиды, белки, полипептиды, кетоны, полиеновые соединения и ряд других. Способность бактерий синтезировать соединения определенной структуры предполагает наличие специфичного механизма действия на фитопатогенный объект, а также объясняет биологическую активность определенного штамма в отношении конкретных микроорганизмов. При подборе штаммов-продуцентов для создания эффективных биопрепаратов необходимо уделить внимание исследованию структуры и свойств активных метаболитов, которые они синтезируют, поскольку на этой основе могут быть разработаны новые экологически безопасные технологии защиты растений от фитопатогенов.

## BIOLOGICALLY ACTIVE METABOLITES OF *Bacillus subtilis* AND THEIR ROLE IN THE CONTROL OF PHYTOPATHOGENIC MICROORGANISMS (review)

T.M. Sidorova, A.M. Asaturova, A.I. Homyak

All-Russian Research Institute of Biological Plant Protection, Federal Agency for Scientific Organizations, 39, Krasnodar, 350039 Russia, e-mail 0166505@mail.ru (✉ corresponding author), biocontrol-vniibzr@yandex.ru, HomyakAI87@mail.ru

ORCID:

Sidorova T.M. [orcid.org/0000-0003-4281-5278](https://orcid.org/0000-0003-4281-5278)

Homyak A.I. [orcid.org/0000-0001-9360-2323](https://orcid.org/0000-0001-9360-2323)

Asaturova A.M. [orcid.org/0000-0002-0060-1995](https://orcid.org/0000-0002-0060-1995)

The author declares no conflict of interests

Received January 30, 2017

doi: 10.15389/agrobiology.2018.1.29eng

### Abstract

The use of nonpathogenic soil bacteria living in association with the roots of higher plants enhances the adaptive potential of the hosts, stimulates their growth and serves as a promising alternative to chemical pesticides (V.K. Chebotar' et al., 2015). The bacterium *Bacillus subtilis* is recognized as a powerful biocontrol tool because of suppression of a wide range of phytopathogens due to the ability to produce a variety of secondary metabolites of different chemical nature, e.g. cyclic lipopeptides, polypeptides, proteins and nonpeptidic compounds (T. Stein, 2005). Information on the structure of bioactive metabolites of bacterial antagonists of phytopathogens, as well as mechanisms of their biological activity promotes targeted selection of strains for the development of microbiological products. *B. subtilis* is widely distributed due to the ability to form biofilms (A.L. McLoon et al., 2011). The chemical composition of compounds produced by the bacteria is determined by genetic characteristics and physical and chemical conditions of the environment. The cyclic lipopeptide surfactin exhibits antimicrobial (antibacterial, antiviral, antifungal) activity, causing lysis of the cell, and also contributes to a decrease in the production of mycotoxins by microorganisms (M. Mohammadi-pour et al., 2009). The structure of another peptide metabolite, rizotocin, promotes penetration into the microbial cell and inhibition of protein synthesis (K. Kino et al., 2009). *B. subtilis* can produce various hydrolytic enzymes which lyse the phytopathogenic fungus cell wall (C.P. Quardros et al., 2011). Among the metabolites synthesized by bacteria, lantibiotics play important role, their structure allows the synthesis of peptidoglycan which contributes to the formation of pores in cytoplasmic membrane (J. Parisot et al., 2008). A large family of polyketones exhibits antimicrobial activity due to the ability to collect multifunctional polypeptides into large pesticide complexes. The phospholipid antibiotic bacilizycin, which is produced immediately after the growth ceases and before the formation of thermostable spores, exhibits fungicidal activity against some fungi (A. Hamdache et al., 2011). Some strains of *B. subtilis* synthesize polyene antibiotics with conjugated double bonds, for example, hexaenes which inhibit growth of phytopathogenic fungi (E.B. Kudryashova et al., 2005). Several soil microorganisms, including strains of *B. subtilis*, can synthesize gibberellins and gibberellin-like substances that stimulate plant growth (R. Aloni et al., 2006). Proteins, lipopeptides, polysaccharides and other compounds associated with the *B. subtilis* cell wall can trigger the protective mechanism of the plant, that is, act as elicitors (M. Ongena et al., 2007). Thus, research aimed at studying biologically active metabolites of *B. subtilis*, which possess the properties of biopesticides or inducers of plant resistance to diseases, opens new prospects for the development of environmentally friendly technologies for protection against phytopathogens.

Keywords: biological control, *Bacillus subtilis*, metabolites, antimicrobial activity, biopreparation, phytopathogens, system resistance.

### REFERENCES

1. Chebotar' V.K., Shcherbakov A.V., Shcherbakova E.N., Maslennikova S.N., Zaplatkin A.N., Mal'fanova N.V. Biodiversity of endophytic bacteria as a promising biotechnological resource. *Agricultural Biology*, 2015, 50(5): 648-654 (doi: 10.15389/agrobiology.2015.5.648eng).
2. Olf K.-F., Saoussen B.K., Mouna D., Amel K., Hayfa J.-K., Majda D.-R., Slim T. Improve-

- ment of antifungal metabolites production by *Bacillus subtilis* V 26 for biocontrol of tomato postharvest disease. *Biol. Control*, 2016, 95: 73-82 (doi: 10.1016/j.biocontrol.2016.01.005).
3. Mnif I., Ghribi D. Review lipopeptides biosurfactants: mean classes and new insights for industrial, biomedical and environmental applications. *Biopolymers*, 2015, 104(3): 129-147 (doi: 10.1002/bip.22630).
  4. Lirong Y., Quana X., Xuea B., Goodwin P.H., Lua S., Wanga J., Dua W., Wua C. Isolation and identification of *Bacillus subtilis* strain YB-05 and its antifungal substances showing antagonism against *Gaeumannomyces graminis* var. *tritici*. *Biol. Control*, 2015, 85: 52-58 (doi: 10.1016/j.biocontrol.2014.12.010).
  5. Ines M., Dhouha G. Lipopeptide surfactants: production, recovery and pore forming capacity. *Peptides*, 2015, 71: 100-112 (doi: 10.1016/j.peptides.2015.07.006).
  6. Boronin A.M. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*, 1998, 10: 25-31 (in Russ.).
  7. Ongena M., Jacques P., Touré Y., Destain J., Jabrane A., Thonart P. Involvement of fengycin-type lipopeptides in the multifaceted biocontrol potential of *Bacillus subtilis*. *Appl. Microbiol. Biot.*, 2005, 69: 29-38 (doi: 10.1007/s00253-005-1940-3).
  8. Timmusk S., Grantcharova N., Wagner E.G. *Paenibacillus polymyxa* invades plant roots and forms biofilms. *Appl. Environ. Microb.*, 2005, 71: 7292-7300 (doi: 10.1128/AEM.71.11.7292-7300.2005).
  9. Sidorova T.M., Sidorov I.A. *Materialy V Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Agrotekhnicheskii metod zashchity rastenii ot vrednykh organizmov»* [Proc. V Int. Conf. on agrotechnologies for crop protection against pests]. Krasnodar, 2011: 335-337 (in Russ.).
  10. Asaturova A.M., Sidorova T.M., Sidorov I.A., Dubyaga V.M., Tomashevich N.S., Zharnikova M.D., Zhevnova N.A., Khomyak A.I. *Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Biologicheskaya zashchita rastenii — osnova stabilizatsii agroekosistem»* [Proc. Int. Conf. «BioMethods in plant protection for sustainable agroecocoenoses. Iss. 7]. Krasnodar, 2012, vypusk 7: 167-169 (in Russ.).
  11. Ongena M., Duby F., Jourdan E., Beandry T., Jadin V., Dommes J., Thonart P. *Bacillus subtilis* M4 decreases plant susceptibility towards fungal pathogens by increasing host resistance associated with differential gene expression. *Appl. Microbiol. Biot.*, 2005, 67: 692-698 (doi: 10.1007/s00253-004-1741-0).
  12. Khomyak A. I., Asaturova A. M., Sidorova T. M. *Materialy II nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh «Sovremennye aspekty proizvodstva i pererabotki sel'skokhozyaistvennoi produktsii»* [Proc. II Conf. of students, graduate students and young scientists «Food stuffs — modern aspects of production and processing]. Krasnodar, 2016: 216-224 (in Russ.).
  13. Stein T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions. *Micro Review. Mol. Microbiol.*, 2005, 56(4): 845-857 (doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04587.x).
  14. Wang T., Liang Y., Wu M., Chen Z., Lin J., Yang L. Natural products from *Bacillus subtilis* with antimicrobial properties. *Chinese J. Chem. Eng.*, 2015, 23(4): 744-754 (doi: 10.1016/j.cjche.2014.05.020).
  15. Jacques P. Surfactin and other lipopeptides from *Bacillus* spp. In: *Biosurfactants. Microbiology monographs*. G. Soberón-Chávez (ed.). Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, V. 20 (doi: 10.1007/978-3-642-14490-5\_3).
  16. Nagorska K., Bikowski M., Obuchowski M. Multicellular behavior and production of a wide variety of toxic substances support usage of *Bacillus subtilis* as a powerful biocontrol agent. *Acta Biochim. Pol.*, 2007, 54(3): 495-508.
  17. Lopez D., Fischbach M.A., Chu F., Losick R., Kolter R. Structurally diverse natural products that cause potassium leakage trigger multicellularity in *Bacillus subtilis*. *PNAS USA*, 2009, 106: 280-285 (doi: 10.1073/pnas.0810940106).
  18. Fickers P., Guez L.-S., Dambon C., Leclérel V., Béchet M., Jacques P., Joris B. High-level biosynthesis of the anteiso-C<sub>17</sub> isoform of the antibiotic mycosubtilin in *Bacillus subtilis* and characterization of its candidacidal activity. *Appl. Environ. Microb.*, 2009, 75: 4636-4640 (doi: 10.1128/AEM.00548-09).
  19. Farace G., Fernandez O., Jacquens L., Coutte F., Krier F., Jacques Ph., Clément Ch., Barka E.A., Jacquard C., Dorey S. Cyclic lipopeptides from *Bacillus subtilis* activate distinct patterns of defense responses in grapevine. *Mol. Plant Pathol.*, 2015, 16(2): 177-187 (doi: 10.1111/mpp.12170).
  20. Kino K., Kotanaka Y., Arai T., Yagasaki M. A novel L-amino acid ligase from *Bacillus subtilis* NBRC3134, a microorganism producing peptide — antibiotic rhizoctin. *Biosci. Biotech. Bioch.*, 2009, 73(4): 901-907 (doi: 10.1271/bbb.80842).
  21. Sharma A. Rhamnolipid producing PGPR and their role in damping off disease suppression. In: *Plant bacteria interactions strategies and techniques to promote plant growth*. I. Ahmad, J. Pichtel, S. Haya (eds.). Wiley VCH Publications, Weinheim, 2008.
  22. Jourdan E., Henry G., Duby F., Dommes J., Barthélemy J.P., Thonart P., Ongena M. Insights into the defense-related events occurring in plant cells following perception of surfactin-type lipopeptide from *Bacillus subtilis*. *Mol. Plant Microbe In.*, 2009, 22: 456-468 (doi: 10.1094/MPMI-22-4-0456).

23. Korenblum E., de Araujo L.V., Guimarães C.R., de Souza L.M., Sasaki G., Abreu F., Nitschke M., Lins U., Guimarães-Freire D.M., Barreto-Bergter E., Seldin L. Purification and characterization of a surfactin-like molecule produced by *Bacillus* sp. H<sub>2</sub>O-1 and its antagonistic effect against sulfate reducing bacteria. *BMC Microbiol.*, 2012, 12(252): 1-13 (doi: 10.1186/1471-2180-12-252).
24. McLoon A.L., Guttenplan S.B., Kearns D.B., Kolter R., Losick R. Tracing the domestication of a biofilmforming bacterium. *J. Bacteriol.*, 2011, 193: 2027-2034 (doi: 10.1128/JB.01542-10).
25. Chu F., Kearns D.B., McLoon A., Chai Y., Kolter R., Losick R. A novel regulatory protein governing biofilm formation in *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.*, 2008, 68(5): 1117-1127 (doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06201.x).
26. Chen Y., Yan F., Chai Y., Liu H., Kolter R., Losick R., Guo J. Biocontrol of tomato wilt disease by *Bacillus subtilis* isolates from natural environments depends on conserved genes mediating biofilm formation. *Environ. Microbiol.*, 2013, 15(3): 848-864 (doi: 10.1111/j.1462-2920.2012.02860.x).
27. Earl A.M., Losick R., Kolter R. Ecology and genomics of *Bacillus subtilis*. *Trends Microbiol.*, 2008, 16: 269-275 (doi: 10.1016/j.tim.2008.03.004).
28. Branda S.S., Chu F., Kearns D.B., Losick R., Kolter R. A major protein component of the *Bacillus subtilis* biofilm matrix. *Mol. Microbiol.*, 2005, 59: 1229-1238 (doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.05020.x).
29. Epstein A.K., Pokroy B., Seminara A., Aizenberg J. Bacterial biofilm shows persistent resistance to liquid wetting and gas penetration. *PNAS USA*, 2011, 108: 995-1000 (doi: 10.1073/pnas.1011033108).
30. Kovács A.T., van Gestel J., Kuipers O.P. The protective layer of biofilm: a repellent function for a new class of amphiphilic proteins. *Mol. Microbiol.*, 2012, 85(1): 8-11 (doi: 10.1111/j.1365-2958.2012.08101.x).
31. Abdel-Mawgoud A.M., Aboulwafa M.M., Hassouna N.A.-H. Characterization of surfactin produced by *Bacillus subtilis* isolates BS5. *Appl. Biochem. Biotech.*, 2008, 150(3): 289-303 (doi: 10.1007/s12010-008-8153-z).
32. Leclère V., Béchet M., Adam A., Guez J.-S., Wathélet B., Ongena M., Thonart P., Gancel F., Chollet-Imbert M., Jacques P. Mycosubtilin overproduction by *Bacillus subtilis* BBG100 enhances the organism's antagonistic and biocontrol activities mycosubtilin. *Appl. Environ. Microb.*, 2005, 71(8): 4577-4584 (doi: 10.1128/AEM.71.8.4577-4584.2005).
33. Fernandes P.A.V., Arruda I.R., Santos A.F.B., Araujo A.A., Major A.M.S., Ximenes E.A. Antimicrobial activity of surfactants produced by *Bacillus subtilis* R14 against multidrug-resistant bacteria. *Braz. J. Microbiol.*, 2007, 38: 704-709 (doi: 10.1590/S1517-83822007000400022).
34. Shoeb E., Akhlag F., Badar U., Akhter J., Imtiaz S. Classification and industrial applications of biosurfactants. *Academic Research International*, 2013, 4(3): 243-252.
35. Debois D., Fernandez O., Franzil L., Jourdan E., de Brogniez A., Willems L., Clément C., Dorey S., De Pauw E., Ongena M. Plant polysaccharides initiate underground crosstalk with bacilli by inducing synthesis of the immunogenic lipopeptide surfactin. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2015, 10: 1758-2229 (doi: 10.1111/1758-2229.12286).
36. Cawoy H., Mariutto M., Henry G., Fisher C., Vasilyeva N., Thonart P., Dommes J., Ongena M. Plant defense stimulation by natural isolates of *Bacillus* depends on efficient surfactin production. *Mol. Plant Microbe In.*, 2014, 27: 87-100 (doi: 10.1094/MPMI-09-13-0262-R).
37. Mohammadipour M., Mousivand M., Jouzani G.S., Abbasalizadeh S. Molecular and biochemical characterization of Iranian surfactin-producing *Bacillus subtilis* isolates and evaluation of their biocontrol potential against *Aspergillus flavus* and *Colletotrichum gloeosporioides*. *Can. J. Microbiol.*, 2009, 55: 395-404 (doi: 10.1139/w08-141).
38. Li J., Yang Q., Zhao L., Zhang S., Wang Y., Zhao X. Purification and characterization of a novel antifungal protein from *Bacillus subtilis* strain B29. *J. Zhejiang Univ.-Sc. B*, 2009, 10(4): 264-272 (doi: 10.1631/jzus.B0820341).
39. López D., Vlamakis H., Losick R., Kolter R. Cannibalism enhances biofilm development in *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.*, 2009, 74: 609-618 (doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06882.x).
40. Zhong J., Zhang X., Ren Y., Yang J., Tan H., Zhou J. Optimization of *Bacillus subtilis* cell growth effecting jeean-peptide production in fed batch fermentation using central composite design. *Electron. J. Biotechn.*, 2014, 17: 132-136 (doi: 10.1016/j.ejbt.2014.04.010).
41. Zhang X., Zhou J., Fu W., Li Z., Zhong J., Yang J., Xiao L., Tan H. Response surface methodology used for statistical optimization of jeean-peptide production by *Bacillus subtilis*. *Electron. J. Biotechn.*, 2010, 15: 0717-3458 (doi: 10.2225/vol13-issue4-fulltext-5).
42. Meena K.R., Kanwar S.S. Lipopeptides as the antifungal and antibacterial agents: applications in food safety and therapeutics. *BioMed Res. Int.*, 2014, 2015: 9 (doi: 10.1155/2015/473050).
43. Willey J.M., van der Donk W.A. Lantibiotics: peptides of diverse structure and function. *Annu. Rev. Microbiol.*, 2007, 61: 477-501 (doi: 10.1146/annurev.micro.61.080706.093501).
44. Hu L.B., Shi Z.Q., Zhang T., Yang Z.M. Fengycin antibiotics isolated from B-FS 01 culture inhibit the growth of *Fusarium moniliforme* Sheldon ATCC38932. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2007, 272: 91-98 (doi: 10.1111/j.1574-6968.2007.00743.x).
45. Sachdev D.P., Cameota S.S. Biosurfactants in agriculture. *Appl. Microbiol. Biot.*, 2013, 97:



- 1005-1016 (doi: 10.1007/s00253-012-4641-8).
46. Choudhary D.K., Johri B.N. Interactions of *Bacillus* spp. and plants — with special reference to induced systemic resistance (ISR). *Microbiol. Res.*, 2008, 164: 493-513 (doi: 10.1016/j.micres.2008.08.007).
  47. Degering C., Eggert T., Puls M., Bongaerts J., Evers S., Maurer K.-H., Jaeger K. Optimization of protease secretion in *Bacillus subtilis* and *Bacillus licheniformis* by screening of homologous and heterologous signal peptides. *Appl. Environ. Microb.*, 2010, 76: 6370-6376 (doi: 10.1128/AEM.01146-10).
  48. Borisova S.A., Circello B.T., Zhang J.K., van der Donk W.A., Metcalf W.W. Biosynthesis of rhizocitins, antifungal phosphonate oligopeptides produced by *Bacillus subtilis* ATCC6633. *Chemistry Biology*, 2010, 17: 28-37 (doi: 10.1016/j.chembiol.2009.11.017).
  49. Parisot J., Carey S., Breukink E., Chan W.C., Narbad A. Molecular mechanism of target recognition by subtilin, a class I lanthionine antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008, 52: 612-618 (doi: 10.1128/AAC.00836-07).
  50. Al-Bahry S.N., Al-Wahaibi Y.M., Elshafie A.E., Al-Bemani A.S., Joshi S.J., Al-Makhmari H.S., Al-Sulaimani H.S. Biosurfactant production by *Bacillus subtilis* B20 using date molasses and its possible application in enhanced oil recovery. *Int. Biodeter. Biodegr.*, 2013, 81: 141-146 (doi: 10.1016/j.ibiod.2012.01.006).
  51. Fickers P. Antibiotic compounds from so *Bacillus*: why are they amazing? *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 2012, 8(1): 38-43 (doi: 10.3844/ajbbsp.2012.38.43).
  52. Chebotar' V.K., Makarova N.M., Shaposhnikov A.I., Kravchenko L.V. Antifungal and phyto-stimulating characteristics of *Bacillus subtilis* Ch-13 rhizospheric strain, producer biopreparations. *Appl. Biochem. Microbiol.*, 2009, 45(4): 419-423 (doi: 10.1134/s0003683809040127).
  53. van Loon L.C. Plant responses to plant growth promoting rhizobacteria. *Eur. J. Plant Pathol.*, 2007, 119: 243-254 (doi: 10.1007/s10658-007-9165-1).
  54. Quardros C.P., Teixeira Duarte M.C., Pastore G.M. Biological activities of a mixture of biosurfactant from *Bacillus subtilis* and alkaline lipase from *Fusarium oxysporum*. *Braz. J. Microbiol.*, 2011, 42: 354-361 (doi: 10.1590/s1517-83822011000100045).
  55. Kino K., Kotanaka Y., Arai T., Yagasaki M. A novel L-amino acid ligase from *Bacillus subtilis* NBRC3134, a microorganism producing peptide-antibiotic rhizocitin. *Biosci. Biotech. Bioch.*, 2009, 73(4): 901-907 (doi: 10.1271/bbb.80842).
  56. Deleu M., Paquot M., Nylander T. Fengycin interaction with lipid monolayers at the air-aqueous interface — implications for the effect of fengycin on biological membranes. *J. Colloid Interf. Sci.*, 2005, 283: 358-365 (doi: 10.1016/j.jcis.2004.09.036).
  57. Linares J.F., Gustafsson I., Baquero F., Martinez J.L. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *PNAS USA*, 2006, 103: 19484-19489 (doi: 10.1073/pnas.0608949103).
  58. Hamdache A., Lamarti A., Aleu J., Collado I.G. Non-peptide metabolites from the genus *Bacillus*. *J. Nat. Prod.*, 2011, 74(4): 893-899 (doi: 10.1021/np100853e).
  59. Alaa R.K., alden Sanaa B. Antimicrobial effect of phospholipid produced from *Bacillus subtilis*. *World Journal of Experimental Biosciences*, 2014, 2(2): 59-63.
  60. Kudryashova E.B., Vinokurova N.G., Ariskina E.V. *Bacillus subtilis* and phenotypically similar strains producing hexaene antibiotics. *Appl. Biochem. Microbiol.*, 2005, 41(5): 486-489 (doi: 10.1007/s10438-005-0087-4).
  61. Aloni R., Aloni E., Langhans M., Ullrich C.I. Role of cytokinin and auxin in shaping root architecture: regulating vascular differentiation, lateral root initiation, root apical dominance and root gravitropism. *Annals of Botany*, 2006, 97: 883-893 (doi: 10.1093/aob/mcl027).
  62. Yarullina L.G., Kasimova R.I., Ibragimov R.I., Akhatova A.R., Umarov I.A., Maksimov I.V. Qualitative and quantitative changes of potato tuber proteome under the influence of signal molecules and infection with *Phytophthora infestans*. *Appl. Biochem. Microbiol.*, 2016, 52(1): 71-78 (doi: 10.1134/S0003683816010154).
  63. Vandeputte O., Öden S., Mol A., Vereecke D., Goethals K., El Jaziri M., Prinsen E. Biosynthesis of auxin by the Gram-positive phytopathogen *Rhodococcus fascians* is controlled by compounds specific to infected plant tissues. *Appl. Environ. Microb.*, 2005, 71(3): 1169-1177 (doi: 10.1128/AEM.71.3.1169-1177.2005).
  64. Gordillo A., Maldonado M.C. Purification of peptides from *Bacillus* strains with biological activity. *Chromatography and Its Applications*, 2012, 11: 201-225.
  65. Dyakov Yu.T., Ozeretskovskaya O.L. Vertical pathosystem: Resistance genes and their products. Immune response. In: *Comprehensive and molecular phytopathology*. Yu.T. Dyakov, V.G. Dzhavakhiya, T. Korpela (eds.). Elsevier, Amsterdam, 2007: 181-215 (doi: 10.1016/B978-044452132-3/50011-0).
  66. Ongena M., Jourdan E., Adam A., Paquot M., Brans A., Joris B., Arpigny J.L., Thonart P. Surfactin and fengycin lipopeptides of *Bacillus subtilis* as elicitors of induced systemic resistance in plants. *Environ. Microbiol.*, 2007, 9: 1084-1090 (doi: 10.1111/j.1462-2920.2006.01202.x).
  67. Jordan E., Henry G., Duby F., Dommès J., Barthélemy J.P., Thonart P., Ongena M. Insights into defense-related events occurring in plant cells following perception of surfactin-type lipopeptide from *Bacillus subtilis*. *Mol. Plant Microbe In.*, 2009, 22: 456-468 (doi: 10.1094/MPMI-22-4-0456).