

УДК 579.64, 579.25

Нерибосомально синтезируемые метаболиты и генетические механизмы их синтеза в реализации фунгицидного эффекта бактерий р. Bacillus и Paenibacillus (обзор)

Празднова Евгения Валерьевна, Андриянов Александр Игоревич,
Васильченко Никита Геннадьевич

prazdnova@sfedu.ru

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Eng: Non-ribosomally synthesized metabolites and the genetic mechanisms of their synthesis in the implementation of the fungicidal effect of Bacillus and Paenibacillus bacteria (review)

Prazdnova Evgenia Valerievna, Andriyanov Alexander Igorevich, Vasilchenko Nikita Gennadyevich

Аннотация

Патогенные грибы, наносящие вред сельскохозяйственным культурам, представляют серьезную угрозу сельскохозяйственной отрасли. Разработка биопрепаратов на основе бактерий – естественных антагонистов грибов является наиболее экологически безопасной стратегией борьбы с ней. Препараты на основе бактерий родов *Bacillus* и *Paenibacillus* рассматриваются сейчас как альтернатива применению фунгицидов, наносящих вред экосистеме и приводящих к развитию резистентности у патогенов. Целью данного обзора являлась систематизация существующих данных по данным бактериям-антагонистам патогенных грибов рода *Fusarium* и механизмам реализации этого антагонизма. В обзоре приведен перечень основных механизмов: олигопептиды и липопептиды (сурфрактины, итурины, фенгицины, фузарицидины и полимиксины); поликетиды – бациллаен, диффицидин, макролактин; ферменты хитиноподобного комплекса, глюканазы и другие литические ферменты, способные разрушать клеточную стенку грибов. В качестве наиболее перспективного для изучения выбран класс вторичных метаболитов – нерибосомально синтезируемые пептиды, рассмотрены 5 основных классов этих веществ - фузарицидин, итурины, полимиксины, сурафрактин, фенгицины. Кратко обсуждаются механизмы их синтеза, основанные на

работе комплексных ферментов, а также представлен ряд генов, ответственных за эти механизмы. Данные гены могут стать важным элементом при разработке системы генетического скрининга штаммов – эффективных антагонистов патогенных грибов. Кроме того, поскольку нерибосомально-синтезируемые пептиды нередко являются многофункциональными молекулами, существует вероятность, что они задействованы и в реализации других полезных свойств бактерий рода *Bacillus*, например, в качестве сигнальных и регуляторных молекул, участвующих в процессе взаимодействия с организмом хозяина при симбиотических отношениях.

Ключевые слова: нерибосомальный синтез, нерибосомально синтезируемые пептиды, бациллы, фитопатогены, фузарицидин, итурин, полимксин, сурафракцин, фенгицин

Abstract

Pathogenic fungi that cause damage to agricultural crops pose a serious threat to the agricultural industry. The development of biological products based on bacteria - natural antagonists of fungi is the most environmentally safe strategy to withstand it. The purpose of this review was to systematize the existing data on bacteria antagonistic to pathogenic fungi of the genus *Fusarium* and the mechanisms for this antagonism's implementation. The review lists the main mechanisms, as well as a number of genes responsible for these mechanisms. These genes can be an important element in the development of a genetic screening system for strains that are effective antagonists of pathogenic fungi.

Key words: non-ribosomal synthesis, non-ribosomally synthesized peptides, bacilli, phytopathogens, fusaricidin, iturin, polymyxin, surafracin, fengicin

Введение

Грибковые болезни зерновых культур, такие, как фузариоз, вызываемый грибами рода *Fusarium*, представляют угрозу для сельского хозяйства, снижая экономическую эффективность данной отрасли [5]. Грибы *Fusarium* выделяют токсичные метаболиты, делающие зараженное зерно непригодным для использования. В среднем годовой урожай зерновых культур из-за поражения фузариозом снижается на 25-30% [3].

Одна из стратегий борьбы с патогеном включает химическую обработку семян и растений фунгицидами. Этот подход, однако, ограничен рядом факторов: развитие резистентности у патогенов, токсичность препаратов, снижение их эффективности под воздействием факторов среды. Более перспективным представляется подход, основанный на разработке биопрепаратов.

Известно, что между микроорганизмами складываются разнообразные, в том числе и конкурентные, взаимоотношения. Для того, чтобы использовать этот антагонизм, необходимо изучить механизмы, с помощью которых он реализуется, а также выдвинуть критерии отбора эффективных штаммов для борьбы с существующей проблемой.

Современная концепция развития биологического метода защиты растений предполагает уничтожение различных фитопатогенов, устойчивость к неблагоприятным факторам внешней среды, увеличение всхожести семян. Также этот метод является безопасной альтернативой химическим пестицидам, безвредным для человека и животных, наиболее эффективным и обеспечивающим комплексную защиту в современном растениеводстве [20].

Потенциальные агенты для биоконтроля фузариоза

Наиболее перспективными для разработки фунгицидных биопрепаратов против фузариоза на данный момент являются представители р. *Bacillus* и *Raenibacillus*. Известно, что они обладают высокой антагонистической активностью против ряда патогенов растений, в том числе и грибов [6,29]. Виды *Bacillus* обладают способностью образовывать эндоспоры и синтезировать огромное количество метаболитов. За исключением *Bacillus anthracis* и *Bacillus cereus*, продуцирующих токсины, они часто считаются полезными и безопасными для растений и экологической среды. Эти свойства видов *Bacillus* делают их хорошими агентами биоконтроля для замены синтетических химических фунгицидов. Такие виды, как *Bacillus subtilis* и *Bacillus amyloliquefaciens* в частности, играют важную роль в защите растений от патогенов и стимуляции их роста, благодаря способности данных бактерий колонизировать корни растений [21].

Представители достаточно близкого к ним вида *Raenibacillus*, такие, как *Raenibacillus polymyxa*, является продуцентом антибиотика полимиксина, который обладает бактерицидной и фунгицидной активностями [8].

История вопроса

Как показывает анализ литературы, антагонизм *Bacillus* и *Fusarium* изучается еще с 1971 года [27], когда была показана эффективность бактерий этого рода против возбудителей фузариоза штаммами. В 1980-е годы более 300 штаммов бактерий и грибов, выделенных из пшеницы в природных условиях, подверглись тестам на антагонизм против *F.graminearum* [31]. Некоторые виды *Raenibacillus macerans* и *Bacillus subtilis* оказались способны подавлять рост *F.graminearum* на 95-100% [39].

Наиболее эффективным действующим агентом из всех выделенных оказался фузарицидин, выделяемый *Bacillus polymyxa* (позже этот вид был переименован в *Paenibacillus polymyxa*). Ранее тем же коллективом из штаммов *B.subtilis* выделены и описаны другие циклические липопептиды (бациллопептины А, В, С, аналогичные бацилломицину L), относящиеся к группе итуринов [22, 23]. Другие соединения из этой группы проявляли противогрибковый эффект против ряда грибковых патогенов [12, 26].

Первые описанные в литературе штаммы и соответствующие им действующие вещества обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Первые описанные в литературе естественные антагонисты *Fusarium*

Штамм бацилл	Штамм фузариума, против которого действует	Действующее вещество	Источник
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Fusarium moniliforme</i>	Неустановленный термостабильный пептид (MAS)	[27]
<i>Paenibacillus polymyxa</i> КТ-8	<i>F.oxysporum</i> HF8801, HF8835	Фузарицидин А	[22]
<i>B.subtilis</i> FR-2	Не видоспецифичен	бациллопептины А, В, С	[23]
<i>B.subtilis</i> M51	<i>Fusarium oxysporum f. sp. lycopersici</i>	итурин А2	[12]
<i>B. subtilis</i> B-3 (NRRL 15813, SRRC 1253)	<i>Fusarium moniliforme</i> SRRC 1086	Итурин А	[26]

Механизмы антагонизма грибов и бактерий

Механизмы действия агентов биологического контроля активно изучаются. На сегодняшний день известны следующие группы соединений, обладающие противогрибковой активностью бактериального происхождения:

- 1) Липопептиды (сурфрактин, итурины, фенгицины, фузарицидины и полимиксины);
- 2) Поликетиды – бациллаен, диффицидин, макролактин;
- 3) Дипептиды;

4) Ферменты хитиноподобного комплекса, глюканазы и другие литические ферменты, способные разрушать клеточную стенку грибов.

Упоминаются также такие вещества, ингибирующие рост фитопатогенов, как: канозамин (kanosamine) и цвиттермицин (zwittermycin A), секретируемые *B. cereus* [36].

Кроме того, наиболее активные штаммы используют сразу комплекс факторов. В частности, показано, что штаммы *B. amyloliquefaciens subsp. plantarum* IMB В-7404 и БИМ В-439Д, обладающие фунгицидной активностью, проявляли внеклеточную протеазную, амилолитическую, β -глюканазную, хитиназную и ксиланазную активности [1].

Хитиназы

Некоторые виды бактерий рода *Bacillus* способны секретировать хитиназы, благодаря чему могут использовать хитин в качестве источника углерода [45].

Известно, что деградацию хитина осуществляют следующие ферменты хитиноподобного комплекса бактерий: экзохитиназа (способна отщеплять димерные звенья полимерной цепи с невозстанавливающего конца), эндохитиназа (расщепляет хитобиозу до N-ацетилглюкозамина) и N-ацетилглюкозаминидаза [19].

Наличие такой способности у бактерий делает возможным применение таких штаммов для защиты сельскохозяйственных растений. Однако известны штаммы с фунгицидной активностью, не обладающие при этом активностью хитиназной.

Поликетиды

Поликетиды являются одной из самых больших групп бактериальных вторичных метаболитов. Они представляют собой ансамбли из жирных кислот, синтезируемые поликетид-синтазами (PKS), нерибосомальными ферментами, имеющими модульное строение [18]. Поликетиды имеют широкий спектр биологической активности, частью которого является и противогрибковая.

Наибольшей противогрибковой активностью обладают полиены [35]. Они связываются с эргостеролом в мембране грибковых клеток и, таким образом ослабляя оболочку, вызывая утечку ионов K^+ и Na^+ , что приводит к гибели клеток [15, 16].

Наиболее интересной как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения является, на наш взгляд, группа метаболитов под названием нерибосомально синтезируемые пептиды.

Нерибосомально синтезируемые пептиды (NRP).

Нерибосомальные пептиды и липопептиды являются вторичными метаболитами грибов и бактерий [32]. Наиболее распространенные пептидные антибиотики нерибосомального происхождения это бацитрацин, грамицидин, актиномицин, ванкомицин и др. В этом ряду есть вещества, как и триазолы, взаимодействующие с веществами клеточной стенки: сфингомиелином, стеринном, сигнальными молекулами. Что касается противогрибковых препаратов, наиболее распространенными и хорошо изученными антимикотиками из этой группы стали: сурфактин, фенгицин, фузарицидин, полимиксин и итурин. Гомологии между различными ферментами, продуцирующие данные вещества, методами биоинформационного анализа не обнаруживается, но таковая прослеживается в работе и структуре этих синтаз. Так, в статье [43] описан принцип доменной структуры в работе ферментов: во время синтеза пептидного антибиотика участвуют разные функциональные сайты (домены) белковой молекулы.

Липопептиды синтезируются нерибосомально при помощи модульных ферментов семейства NRPS и являются биосуфрактами (нерибосомальные пептид-синтетазы) [37]. Полученные пептиды, как правило, представляют собой короткие олигомеры длиной 2-48 аминокислот. В их состав нередко входят нетипичные элементы, такие как D-аминокислоты, метилированные варианты стандартных аминокислот, непротеиногенные, гидроксильные и гликозилированные остатки. Могут существовать в клетке в виде гетерогенной смеси изоформ, различающихся длиной альфа-цепи. Показано, что данные соединения устойчивы к нагреванию до 100°C и действию протеиназы K [47], что, вероятно, связано с наличием в их структуре нетипичных аминокислот и их стереоизомеров [4]. Анализ литературы показывает, что их соотношение специфично для разных штаммов, а активность по отношению к разным штаммам грибов также варьирует.

Механизм работы олигопептидов липопептидов связывают с нарушением целостности мембран. Есть мнение, что чувствительность разных видов и штаммов грибов к действию данных липопептидов зависит от фосфолипидного состава, наличия сфингомиелина и содержания стерола в мембранах. Кроме того, показано, что синтез фунгицидных липопептидов

модулируется химическим сигнальным веществом, выделяемым патогенным грибом в ризосферу [9].

Ферменты семейства нерибосомальных пептид-синтаз (NRPS) и их продукты, характерные для р. *Bacillus* и *Paenibacillus*

При образовании данного класса пептидов в бактериальной клетке работают мультиферментные комплексы, так называемые «сборочные линии» - ряд ферментов выполняющих различные функции. Нерибосомальные пептидные синтазы в большинстве случаев имеют кластерное строение и следующие структурные домены: конденсации, тиоляции, эпимеризации, аденилации и терминации. Порядок доменов может варьировать в зависимости от конкретного метаболита.

Гены NRPS организованы в оперон внутри бактериального генома. Как правило, некоторые локусы данного оперона являются более консервативными и необходимыми для синтеза метаболита. Типичный модуль NRPS включает 1000 аминокислотных остатков, ответственен за один реакционный цикл и подразделен на несколько функциональных доменов. Так, в оперон синтеза сурфрактина входит 4 гена *srfA*, *srfB*, *srfC*, *srfD*, представленные в виде 7 линейных модулей с открытой рамкой считывания [36].

Сборка ферментом антибиотика осуществляется различными активными центрами фермента NRPS. Есть несколько стадий сборки конечной молекулы. 1 - стадия инициации: активация аминокислоты А-доменом, размером около 50 кДа, аденозин монофосфатом, и удержание аминокислоты на ферменте. 2 - элонгация: домен конденсации (также около 50 кДа) образует пептидную связь между двумя активированными аминокислотами. В этой стадии также принимают участие и другие домены, например, домен эпимеризации, осуществляющий смену изоформ аминокислот, метилтрансферазный домен, переносящий метильную группу к соответствующей аминокислоте, и другие домены, осуществляющие модификации аминокислот. 3 – стадия терминации, активируется работа доменов TE, осуществляющую тиоэстеразную реакцию, и С – макроциклизации [33, 44].

Фенгицины

Фенгицин представляет собой циклический липодекапептид, который содержит β -гидроксикислоту с длинной боковой цепи в 16 – 19 атомов

углерода. Фенгицин содержит 10 аминокислот, 8 из которых расположены в циклической структуре. Особенно активен в отношении нитчатых грибов. Фенгицин ингибирует ферменты: фосфолипазу и ароматазу [38]. Фенгицин обычно проявляется в смеси изоформ, которые могут изменяться как по длине, так и по разветвлению фрагмента β -гидроксикислоты, а также может различаться аминокислотный состав пептидного кольца [30]. Например, фенгицин А в 6 положении содержит D-аланин, но эта аминокислота может быть заменена D-валином, и тогда образуется фенгицин В [46, 13].

Сурфактины

Сурфактин является очень мощным поверхностно-активным веществом, которое часто используется в качестве антибиотика. Проявляет антибактериальную, противовирусную, противогрибковую активности.

Структура сурфактина состоит из пептидной петли из семи аминокислот. Этими аминокислотами являются: L-аспаргиновая кислота, два L-лейцина, глутаминовая кислота, L-валин и два D-лейцина [24]. Остатки глутаминовой и аспаргиновой кислот в положениях 1 и 5 составляют небольшой полярный домен. Остаток валина в положении 4 составляет основной гидрофобный домен [14].

Сурфактин имеет неспецифичное действие, и может действовать на многие виды мембран. Действует он относительно высоких концентрациях - от 12 до 50 мкг/мл [17].

Фузарицидины

Фузарицидины представляют собой группу липопептидных антибиотиков, которые были получены из *Paenibacillus polymyxa*. Фузарицидин состоит из гуанидилированной β -гидроксикислоты, которая связана с циклическим гексапептидом, включая в себя четыре аминокислотных остатков D-конфигурации [34]. Химико-физические свойства первого из открытых веществ данной группы, фузарицидина, описаны в работе [22]. Это вещество с формулой $C_{41}H_{74}N_{10}O_{11}$, являющееся циклическим олигопептидом, состоящим из 6 аминокислот (триптофан-валин-валин-аспарагин-аланин-триптофан) с липофильным участком. Кроме противогрибковой активности, он обладает также антимикробной активностью против ряда грамположительных микроорганизмов, в частности, *Staphylococcus aureus*.

Полимиксины

Полимиксины представляют собой группу полипептидных антибиотиков, которые были обнаружены в 1947 году [40], и были выделены из *Paenibacillus polymyxa*. Полимиксины состоят из 10 аминокислотных

остатков, шесть из которых представляют собой L- α,γ -диаминомасляную кислоту. Семь аминокислотных остатков образуют основной циклический компонент, остальные три образуют линейный трипептид. С N-концом трипептида связана жирная кислота [25].

Группа полимиксинов включает в себя пять основных соединений – полимиксин А, В, С, D, Е. Различия в этих соединениях обнаруживаются в аминокислотных последовательностях и боковых цепях жирных кислот. Основными представителями полимиксинов, которые используются чаще всего, являются полимиксин В и полимиксин Е. Основное различие между этими молекулами состоит в том, что полимиксин В содержит фенилаланин в 6 положении, тогда как полимиксин Е содержит D-лейцин [28].

Итурины

Итурины представляют собой группу полипептидных антибиотиков, которые являются гепттапептидами, состоящими из 7 α -аминокислот с включением β -аминомасляной кислоты. Итурины проявляют сильную противогрибковую активность [41, 42].

Ключевые гены NRPS

Хотя существует гипотеза, что нерибосомальные синтазы имеют единое происхождение, в них довольно мало консервативных участков, и подобрать универсальные праймеры для семейства NRPS, для использования их при ПЦР-исследовании, представляется возможным. Для разработки систем диагностики штаммов потенциальной антифузариозной активностью имеет смысл использовать один или несколько ключевых генов в опероне каждой синтазы. В качестве таких генов для 5 основных классов NRPS-синтаз можно предложить: *sgfA* (сурфрактины), *ituC* (итурины), *fenC* (фенгицины), *fusA* (фузарицидины), *pmxA* (полимиксины) [7,10,11] (таблица 2).

Таблица 2. Ключевые гены оперонов NRPS

Метаболит	Свойства метаболита	Оперон	Ген
Сурфактин	Подавляет биопленкообразование, является ПАВ, ингибитор роста грибов.	SrfA-D	srfA
Фенгицин	Подавляет работу стеролов, фосфолипидов, олеиновых кислот.	fenA-E	fenC

Фузарицидин	Ингибирует глюконеогенез, анаболизм грибов.	fusA-F	fusA
Полимиксин	Связывается с анионными липидами, уменьшая плотность мембран.	pmxA-E	pmxE
Итурин	Фунгицид, разрушающий клеточную стенку.	ituA-D	ituA

Заключение

Основные механизмы реализации фунгицидного эффекта бактерий *Bacillus* и *Paenibacillus* в общих чертах изучены давно, тогда как детальное изучение работы некоторых из них, например, нерибосомальных пептид-синтаз, затруднено широкой вариабельностью синтеза метаболитов и нестрогой генетической детерминацией этого процесса. Хотя известны алгоритмы, позволяющие рассчитать паттерны синтеза, такие, как база <https://docs.antismash.secondarymetabolites.org/>, при поиске в биоинформационных базах данных геномов нередко обнаруживается, что гены NRPS в геномах бактерий аннотированы как «неидентифицированная нерибосомальная синтаза», без указания принадлежности к классу. Это говорит о недостаточной изученности генов данного семейства. Тем не менее, для предварительного скрининга бактериальных штаммов для возможного использования их при разработке биопрепаратов, можно использовать анализ по наиболее консервативным генам оперонов NRPS-синтаз, предлагаемым в данном обзоре.

Поскольку нерибосомально-синтезируемые пептиды нередко являются многофункциональными молекулами, существует вероятность, что они задействованы и в реализации других полезных свойств бактерий рода *Bacillus*, например, в качестве сигнальных и регуляторных молекул, участвующих в процессе взаимодействия с организмом хозяина при симбиотических отношениях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, проект МК-5950.2018.4.

Список литературы

Празднова Е. В., Андриянов А. И., Васильченко Н. Г., Нерибосомально синтезируемые метаболиты и генетические механизмы их синтеза в реализации фунгицидного эффекта бактерий *Bacillus* и *Paenibacillus* (обзор) // «Живые и биокосные системы». – 2018. – № 25; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-25/article-6>

1. Авдеева Л. В. и др. Антагонистическая активность штаммов *Bacillus amyloliquefaciens* subsp. *plantarum* IMB В-7404 и БИМ В-439Д по отношению к фитопатогенным бактериям и микромицетам //Мікробіологічний журнал. – 2014. – №. 76,№6. – С. 27-33.
2. Климова Е. В. Современное состояние и проблемы исследования токсиногенных грибов, поражающих злаковые культуры //Экологическая безопасность в АПК. Реферативный журнал. – 2001. – №. 3. – С. 749-749.
3. Львова Л. С. и др. Микотоксины фузариозной пшеницы. Особенности ее приемки, хранения и переработки //Обзорная информация.–Сер.: Элеваторная промышленность.–М.: ЦНИИТЭМ хлебопроизводство. – 1992. – С. 1-44.
4. Мелентьев А. И. Выделение и предварительная характеристика антигрибных соединений штамма *Bacillus subtilis* ИБ-54–антагониста почвенных микромицетов. – 2010.
5. Монастырский О. А. Современное состояние и проблемы исследования токсиногенных грибов, поражающих злаковые культуры //Актуальные вопросы биологизации защиты растений.-Пушино. – 2000. – С. 79-89.
6. Стадниченко М. А. Перспективы биологического контроля возбудителя ботритиоза на пасленовых культурах// Вестник БГУ. Сер. 2. - № 2. – 2011.
7. Ayuso-Sacido A., Genilloud O. New PCR primers for the screening of NRPS and PKS-I systems in actinomycetes: detection and distribution of these biosynthetic gene sequences in major taxonomic groups //Microbial ecology. – 2005. – Т. 49. – №. 1. – С. 10-24.
8. Beatty P. H., Jensen S. E. Paenibacillus polymyxa produces fusaricidin-type antifungal antibiotics active against *Leptosphaeria maculans*, the causative agent of blackleg disease of canola //Canadian Journal of Microbiology. – 2002. – Т. 48. – №. 2. – С. 159-169.
9. Cawoy H. et al. Lipopeptides as main ingredients for inhibition of fungal phytopathogens by *Bacillus subtilis/amyloliquefaciens* //Microbial biotechnology. – 2015. – Т. 8. – №. 2. – С. 281-295.
10. Choi S. K. et al. Identification and functional analysis of the fusaricidin biosynthetic gene of *Paenibacillus polymyxa* E681 //Biochemical and biophysical research communications. – 2008. – Т. 365. – №. 1. – С. 89-95.
11. Choi S. K. et al. Identification of a polymyxin synthetase gene cluster of *Paenibacillus polymyxa* and heterologous expression of the gene in *Bacillus subtilis* //Journal of bacteriology. – 2009. – Т. 191. – №. 10. – С. 3350-3358.
12. Citernes A. S. et al. Effects of the antimycotic molecule Iturin A2, secreted by *Bacillus subtilis* strain M51, on arbuscular mycorrhizal fungi //Microbiological research. – 1994. – Т. 149. – №. 3. – С. 241-246.

13. Deleu M., Paquot M., Nylander T. Effect of fengycin, a lipopeptide produced by *Bacillus subtilis*, on model biomembranes // *Biophysical journal*. – 2008. – Т. 94. – №. 7. – С. 2667-2679.
14. Grau A. et al. A study on the interactions of surfactin with phospholipid vesicles // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. – 1999. – Т. 1418. – №. 2. – С. 307-319.
15. Hamilton-Miller J. M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics // *Bacteriological Reviews*. – 1973. – Т. 37. – №. 2. – С. 166.
16. Harunari E., Komaki H., Igarashi Y. Biosynthetic origin of butyrolactol A, an antifungal polyketide produced by a marine-derived *Streptomyces* // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2017. – Т. 13. – С. 441.
17. Heerklott H., Seelig J. Detergent-like action of the antibiotic peptide surfactin on lipid membranes // *Biophysical journal*. – 2001. – Т. 81. – №. 3. – С. 1547-1554.
18. Hertweck C. The biosynthetic logic of polyketide diversity // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – Т. 48. – №. 26. – С. 4688-4716.
19. Howard M. B. et al. Detection and characterization of chitinases and other chitin-modifying enzymes // *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. – 2003. – Т. 30. – №. 11. – С. 627-635.
20. Hu W. et al. Potential of *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* strain Pcho10 as a biocontrol agent against *Fusarium graminearum* // *Phytopathology*. – 2014. – Т. 104. – №. 12. – С. 1289-1297.
21. Idris E. E. et al. Use of *Bacillus subtilis* as biocontrol agent. VI. Phytohormonelike action of culture filtrates prepared from plant growth-promoting *Bacillus amyloliquefaciens* FZB24, FZB42, FZB45 and *Bacillus subtilis* FZB37/Nutzung von *Bacillus subtilis* als Mittel für den biologischen Pflanzenschutz. VI. Phytohormonartige Wirkung von Kulturfiltraten von pflanzenwachstumsfördernden *Bacillus amyloliquefaciens* FZB24, FZB42, FZB45 und *Bacillus subtilis* FZB37 // *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz/Journal of Plant Diseases and Protection*. – 2004. – С. 583-597.
22. Kajimura Y., Kaneda M. Fusaricidin A, a new depsipeptide antibiotic produced by *Bacillus polymyxa* KT-8 // *The Journal of antibiotics*. – 1996. – Т. 49. – №. 2. – С. 129-135.
23. Kajimura Y., Sugiyama M., Kaneda M. Bacillopeptins, new cyclic lipopeptide antibiotics from *Bacillus subtilis* FR-2 // *The journal of antibiotics*. – 1995. – Т. 48. – №. 10. – С. 1095-1103.
24. Kakinuma A. et al. Determination of the location of lactone ring in surfactin // *Agricultural and Biological Chemistry*. – 1969. – Т. 33. – №. 10. – С. 1523-1524.

25.Katz E., Demain A. L. The peptide antibiotics of *Bacillus*: chemistry, biogenesis, and possible functions //Bacteriological reviews. – 1977. – Т. 41. – №. 2. – С. 449.

26.Klich M. A., Lax A. R., Bland J. M. Inhibition of some mycotoxigenic fungi by iturin A, a peptidolipid produced by *Bacillus subtilis* //Mycopathologia. – 1991. – Т. 116. – №. 2. – С. 77-80.

27.Koltin Y., Chorin-Kirsch I. Alteration of fungal morphology induced by a substance from *Bacillus cereus* //Microbiology. – 1971. – Т. 66. – №. 2. – С. 145-151.

28.Landman D. et al. Polymyxins revisited //Clinical microbiology reviews. – 2008. – Т. 21. – №. 3. – С. 449-465.

29.Liu C. et al. Biocontrol activity of *Bacillus subtilis* isolated from *Agaricus bisporus* mushroom compost against pathogenic fungi //Journal of agricultural and food chemistry. – 2015. – Т. 63. – №. 26. – С. 6009-6018.

30.Loeffler W. et al. Antifungal Effects of Bacilysin and Fengymycin from *Bacillus subtilis* F-29-3 A Comparison with Activities of Other *Bacillus* Antibiotics //Journal of Phytopathology. – 1986. – Т. 115. – №. 3. – С. 204-213.

31.Luz W.C. da. Biocontrol of fungal pathogens of wheat with bacteria and yeasts / In: 5th International Congress of Plant Pathol. - Kyoto, Japan, 1988. - P. 348.

32.Mongkolthananuruk W. Classification of *Bacillus* beneficial substances related to plants, humans and animals //J Microbiol Biotechnol. – 2012. – Т. 22. – №. 12. – С. 1597-1604.

33.Mootz H. D., Schwarzer D., Marahiel M. A. Ways of assembling complex natural products on modular nonribosomal peptide synthetases //ChemBioChem. – 2002. – Т. 3. – №. 6. – С. 490-504.

34.Nakajima N., Chihara S., Koyama Y. A new antibiotic, gatavalin //The Journal of antibiotics. – 1972. – Т. 25. – №. 4. – С. 243-247.

35.NCBI Bookshelf. Polyene Antifungal Drugs //The University of Texas Medical Branch at Galveston. – 1996.

36.Ongena M., Jacques P. *Bacillus* lipopeptides: versatile weapons for plant disease biocontrol //Trends in microbiology. – 2008. – Т. 16. – №. 3. – С. 115-125.

37.Palazzini J. M. et al. *Bacillus velezensis* RC 218 as a biocontrol agent to reduce *Fusarium* head blight and deoxynivalenol accumulation: Genome sequencing and secondary metabolite cluster profiles //Microbiological research. – 2016. – Т. 192. – С. 30-36.

38.Steller S., Vater J. Purification of the fengycin synthetase multienzyme system from *Bacillus subtilis* b213 //Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 2000. – Т. 737. – №. 1-2. – С. 267-275.

39. Stockwell C. A., Bergstrom G. C., Luz W. C. Selection of microbial antagonists for biological control of *Fusarium* head blight of wheat // Proceedings of the 1999 National *Fusarium* Head Blight Forum, Michigan State University, University Printing, East Lansing, MI. – 1999. – С. 82-84.
40. Storm D. R., Rosenthal K. S., Swanson P. E. Polymyxin and related peptide antibiotics // Annual review of biochemistry. – 1977. – Т. 46. – №. 1. – С. 723-763.
41. Thimon L. et al. Effect of the lipopeptide antibiotic, iturin A, on morphology and membrane ultrastructure of yeast cells // FEMS Microbiology Letters. – 1995. – Т. 128. – №. 2. – С. 101-106.
42. Tsuge K., Akiyama T., Shoda M. Cloning, sequencing, and characterization of the iturin A operon // Journal of bacteriology. – 2001. – Т. 183. – №. 21. – С. 6265-6273.
43. Walsh C. T. Insights into the chemical logic and enzymatic machinery of NRPS assembly lines // Natural product reports. – 2016. – Т. 33. – №. 2. – С. 127-135.
44. Walsh C. T. Insights into the chemical logic and enzymatic machinery of NRPS assembly lines // Natural product reports. – 2016. – Т. 33. – №. 2. – С. 127-135.
45. Wang S. L., Chang W. T. Purification and characterization of two bifunctional chitinases/lysozymes extracellularly produced by *Pseudomonas aeruginosa* K-187 in a shrimp and crab shell powder medium // Applied and environmental microbiology. – 1997. – Т. 63. – №. 2. – С. 380-386.
46. Wei Y. H. et al. Production and characterization of fengycin by indigenous *Bacillus subtilis* F29-3 originating from a potato farm // International journal of molecular sciences. – 2010. – Т. 11. – №. 11. – С. 4526-4538.
47. Zalila-Kolsi I. et al. Antagonist effects of *Bacillus* spp. strains against *Fusarium graminearum* for protection of durum wheat (*Triticum turgidum* L. subsp. durum) // Microbiological research. – 2016. – Т. 192. – С. 148-158.

References

1. Avdeeva L. V. i dr. Antagonisticheskaya aktivnost' shtammov *Bacillus amyloliquefaciens* subsp. *plantarum* IMV V-7404 i BIM V-439D po otnosheniyu k fitopatogennym bakteriyam i mikromicetam // Mikrobiologichnij zhurnal. – 2014. – №. 76, № 6. – С. 27-33.
2. Klimova E. V. Sovremennoe sostoyanie i problemy issledovaniya toksinogennyh gribov, porazhayushchih zlakovye kul'tury // Ekologicheskaya bezopasnost' v APK. Referativnyj zhurnal. – 2001. – №. 3. – С. 749-749.

3. L'vova L. S. i dr. Mikotoksiny fuzarioznoj psheicy. Osobennosti ee priemki, hraneniya i pererabotki //Obzornaya informaciya.–Ser.: EHlevatornaya promyshlennost'.–M.: CNIITEHM hleboproizvodstvo. – 1992. – S. 1-44.
4. Melent'ev A. I. Vydelenie i predvaritel'naya harakteristika antigribnyh soedinenij shtamma *Bacillus subtilis* IB-54–antagonista pochvennyh mikromicetov. – 2010.
5. Monastyrskij O. A. Sovremennoe sostoyanie i problemy issledovaniya toksinogennyh gribov, porazhayushchih zlakovye kul'tury //Aktual'nye voprosy biologizacii zashchity rastenij.-Pushchino. – 2000. – S. 79-89.
6. Stadnichenko M. A. Perspektivy biologicheskogo kontrolya vzbuditelya botritioza na paslenovyh kul'turah// Vestnik BGU. Ser. 2. - № 2. – 2011.
7. Ayuso-Sacido A., Genilloud O. New PCR primers for the screening of NRPS and PKS-I systems in actinomycetes: detection and distribution of these biosynthetic gene sequences in major taxonomic groups //Microbial ecology. – 2005. – T. 49. – №. 1. – C. 10-24.
8. Beatty P. H., Jensen S. E. *Paenibacillus polymyxa* produces fusaricidin-type antifungal antibiotics active against *Leptosphaeria maculans*, the causative agent of blackleg disease of canola //Canadian Journal of Microbiology. – 2002. – T. 48. – №. 2. – C. 159-169.
9. Cawoy H. et al. Lipopeptides as main ingredients for inhibition of fungal phytopathogens by *Bacillus subtilis/amyloliquefaciens* //Microbial biotechnology. – 2015. – T. 8. – №. 2. – C. 281-295.
10. Choi S. K. et al. Identification and functional analysis of the fusaricidin biosynthetic gene of *Paenibacillus polymyxa* E681 //Biochemical and biophysical research communications. – 2008. – T. 365. – №. 1. – C. 89-95.
11. Choi S. K. et al. Identification of a polymyxin synthetase gene cluster of *Paenibacillus polymyxa* and heterologous expression of the gene in *Bacillus subtilis* //Journal of bacteriology. – 2009. – T. 191. – №. 10. – C. 3350-3358.
12. Citernes A. S. et al. Effects of the antimycotic molecule Iturin A2, secreted by *Bacillus subtilis* strain M51, on arbuscular mycorrhizal fungi //Microbiological research. – 1994. – T. 149. – №. 3. – C. 241-246.
13. Deleu M., Paquot M., Nylander T. Effect of fengycin, a lipopeptide produced by *Bacillus subtilis*, on model biomembranes //Biophysical journal. – 2008. – T. 94. – №. 7. – C. 2667-2679.
14. Grau A. et al. A study on the interactions of surfactin with phospholipid vesicles //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. – 1999. – T. 1418. – №. 2. – C. 307-319.
15. Hamilton-Miller J. M. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics //Bacteriological Reviews. – 1973. – T. 37. – №. 2. – C. 166.

16. Harunari E., Komaki H., Igarashi Y. Biosynthetic origin of butyrolactol A, an antifungal polyketide produced by a marine-derived *Streptomyces* // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2017. – Т. 13. – С. 441.
17. Heerklotz H., Seelig J. Detergent-like action of the antibiotic peptide surfactin on lipid membranes // *Biophysical journal*. – 2001. – Т. 81. – №. 3. – С. 1547-1554.
18. Hertweck C. The biosynthetic logic of polyketide diversity // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2009. – Т. 48. – №. 26. – С. 4688-4716.
19. Howard M. B. et al. Detection and characterization of chitinases and other chitin-modifying enzymes // *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*. – 2003. – Т. 30. – №. 11. – С. 627-635.
20. Hu W. et al. Potential of *Pseudomonas chlororaphis* subsp. *aurantiaca* strain Pcho10 as a biocontrol agent against *Fusarium graminearum* // *Phytopathology*. – 2014. – Т. 104. – №. 12. – С. 1289-1297.
21. Idris E. E. et al. Use of *Bacillus subtilis* as biocontrol agent. VI. Phytohormonelike action of culture filtrates prepared from plant growth-promoting *Bacillus amyloliquefaciens* FZB24, FZB42, FZB45 and *Bacillus subtilis* FZB37 // *Nutzung von Bacillus subtilis als Mittel für den biologischen Pflanzenschutz. VI. Phytohormonartige Wirkung von Kulturfiltraten von pflanzenwachstumsfördernden Bacillus amyloliquefaciens* FZB24, FZB42, FZB45 und *Bacillus subtilis* FZB37 // *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz/Journal of Plant Diseases and Protection*. – 2004. – С. 583-597.
22. Kajimura Y., Kaneda M. Fusaricidin A, a new depsipeptide antibiotic produced by *Bacillus polymyxa* KT-8 // *The Journal of antibiotics*. – 1996. – Т. 49. – №. 2. – С. 129-135.
23. Kajimura Y., Sugiyama M., Kaneda M. Bacillopeptins, new cyclic lipopeptide antibiotics from *Bacillus subtilis* FR-2 // *The journal of antibiotics*. – 1995. – Т. 48. – №. 10. – С. 1095-1103.
24. Kakinuma A. et al. Determination of the location of lactone ring in surfactin // *Agricultural and Biological Chemistry*. – 1969. – Т. 33. – №. 10. – С. 1523-1524.
25. Katz E., Demain A. L. The peptide antibiotics of *Bacillus*: chemistry, biogenesis, and possible functions // *Bacteriological reviews*. – 1977. – Т. 41. – №. 2. – С. 449.
26. Klich M. A., Lax A. R., Bland J. M. Inhibition of some mycotoxigenic fungi by iturin A, a peptidolipid produced by *Bacillus subtilis* // *Mycopathologia*. – 1991. – Т. 116. – №. 2. – С. 77-80.
27. Koltin Y., Chorin-Kirsch I. Alteration of fungal morphology induced by a substance from *Bacillus cereus* // *Microbiology*. – 1971. – Т. 66. – №. 2. – С. 145-151.

28. Landman D. et al. Polymyxins revisited // *Clinical microbiology reviews*. – 2008. – Т. 21. – №. 3. – С. 449-465.
29. Liu C. et al. Biocontrol activity of *Bacillus subtilis* isolated from *Agaricus bisporus* mushroom compost against pathogenic fungi // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2015. – Т. 63. – №. 26. – С. 6009-6018.
30. Loeffler W. et al. Antifungal Effects of Bacilysin and Fengymycin from *Bacillus subtilis* F-29-3 A Comparison with Activities of Other *Bacillus* Antibiotics // *Journal of Phytopathology*. – 1986. – Т. 115. – №. 3. – С. 204-213.
31. Luz W.C. da. Biocontrol of fungal pathogens of wheat with bacteria and yeasts / In: 5th International Congress of Plant Pathol. - Kyoto, Japan, 1988. - P. 348.
32. Mongkolthananuk W. Classification of *Bacillus* beneficial substances related to plants, humans and animals // *J Microbiol Biotechnol*. – 2012. – Т. 22. – №. 12. – С. 1597-1604.
33. Mootz H. D., Schwarzer D., Marahiel M. A. Ways of assembling complex natural products on modular nonribosomal peptide synthetases // *ChemBioChem*. – 2002. – Т. 3. – №. 6. – С. 490-504.
34. Nakajima N., Chihara S., Koyama Y. A new antibiotic, gatavalin // *The Journal of antibiotics*. – 1972. – Т. 25. – №. 4. – С. 243-247.
35. NCBI Bookshelf. Polyene Antifungal Drugs // The University of Texas Medical Branch at Galveston. – 1996.
36. Ongena M., Jacques P. *Bacillus* lipopeptides: versatile weapons for plant disease biocontrol // *Trends in microbiology*. – 2008. – Т. 16. – №. 3. – С. 115-125.
37. Palazzini J. M. et al. *Bacillus velezensis* RC 218 as a biocontrol agent to reduce *Fusarium* head blight and deoxynivalenol accumulation: Genome sequencing and secondary metabolite cluster profiles // *Microbiological research*. – 2016. – Т. 192. – С. 30-36.
38. Steller S., Vater J. Purification of the fengycin synthetase multienzyme system from *Bacillus subtilis* b213 // *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. – 2000. – Т. 737. – №. 1-2. – С. 267-275.
39. Stockwell C. A., Bergstrom G. C., Luz W. C. Selection of microbial antagonists for biological control of *Fusarium* head blight of wheat // *Proceedings of the 1999 National Fusarium Head Blight Forum*, Michigan State University, University Printing, East Lansing, MI. – 1999. – С. 82-84.
40. Storm D. R., Rosenthal K. S., Swanson P. E. Polymyxin and related peptide antibiotics // *Annual review of biochemistry*. – 1977. – Т. 46. – №. 1. – С. 723-763.
41. Thimon L. et al. Effect of the lipopeptide antibiotic, iturin A, on morphology and membrane ultrastructure of yeast cells // *FEMS Microbiology Letters*. – 1995. – Т. 128. – №. 2. – С. 101-106.

42. Tsuge K., Akiyama T., Shoda M. Cloning, sequencing, and characterization of the iturin A operon //Journal of bacteriology. – 2001. – Т. 183. – №. 21. – С. 6265-6273.

43. Walsh C. T. Insights into the chemical logic and enzymatic machinery of NRPS assembly lines //Natural product reports. – 2016. – Т. 33. – №. 2. – С. 127-135.

44. Walsh C. T. Insights into the chemical logic and enzymatic machinery of NRPS assembly lines //Natural product reports. – 2016. – Т. 33. – №. 2. – С. 127-135.

45. Wang S. L., Chang W. T. Purification and characterization of two bifunctional chitinases/lysozymes extracellularly produced by *Pseudomonas aeruginosa* K-187 in a shrimp and crab shell powder medium //Applied and environmental microbiology. – 1997. – Т. 63. – №. 2. – С. 380-386.

46. Wei Y. H. et al. Production and characterization of fengycin by indigenous *Bacillus subtilis* F29-3 originating from a potato farm //International journal of molecular sciences. – 2010. – Т. 11. – №. 11. – С. 4526-4538.

47. Zalila-Kolsi I. et al. Antagonist effects of *Bacillus* spp. strains against *Fusarium graminearum* for protection of durum wheat (*Triticum turgidum* L. subsp. durum) //Microbiological research. – 2016. – Т. 192. – С. 148-158.