

ОГЛЯДОВІ ПРАЦІ

DOI: [http://dx.doi.org/10.18524/2307-4663.2022.1\(54\).252478](http://dx.doi.org/10.18524/2307-4663.2022.1(54).252478)

УДК 579.26(0.17.8)

**Б.М. Галкін, М.О. Фіногенова, А.С. Семенець,
М.Б. Галкін, Т.О. Філіпова**

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна,
тел.: +380482635761, e-mail: bgalkin@ukr.net

БІОСУРФАКТАНТИ МОРСЬКИХ МІКРООРГАНІЗМІВ: II. ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ

Морські мікроорганізми мають унікальні метаболічні та фізіологічні особливості і є важливим джерелом нових біомолекул, зокрема, таких як біосурфактанти. Деякі з поверхнево-активних сполук, синтезованих морськими мікроорганізмами, виявляють антимікробну, антиадгезивну та антибіоплівкову активність щодо широкого спектру патогенних мікроорганізмів, які резистентні до антибіотиків та протимікробних препаратів. Біоповітряно-активні речовини (Біо-ПАР) виявляють протипухлинну активність, що можна розглядати як альтернативу традиційній терапії. У цьому огляді розглядаються найважливіші біосурфактанти, що виробляються морськими мікроорганізмами, які можуть застосовуватися у медицині, як альтернативи існуючим препаратам.

Ключові слова: біосурфактанти, морські мікроорганізми, антимікробна, антиадгезивна, антибіоплівкова, протиракова активності

Актуальною проблемою лікування інфекційних хвороб є стрімке зростання числа полірезистентних штамів патогенних мікроорганізмів, які нечутливі до більшості сучасних антибіотиків. Крім того, за останні десятиліття відкриття нових протимікробних препаратів значно сповільнилося. Так, з 1962 року у медичну практику впроваджено лише два нових класи антибіотиків, тоді як у період між 1940 і 1962 роками – 20 класів. Це пов'язано з труднощами ідентифікації нових ефективних сполук та великими витратами коштів на впровадження у лікарську практику. Тому існує нагальний попит на нові антимікробні препарати та антибіотики. Авторами [14, 32] показано, що деякі біосурфактанти виявляють антимікробну активність щодо різних патогенних мікроорганізмів. Крім того, ці сполуки виявляють антиадгезивну та антибіоплівкову активності, що робить їх корисними для уповільнення колонізації та руйнування попередньо сформованих патогенами біоплівок. Мікроорганізми, які синтезують такі Біо-ПАР, були виділені з наземних зразків, забруднених вуглеводнями ділянок доквілля, та з морського середовища [13, 16].

© Б.М. Галкін, М.О. Фіногенова, А.С. Семенець, М.Б. Галкін, Т.О. Філіпова, 2022



Біо-ПАР як потенційні антимікробні, антиадгезивні та антибіоплівкові засоби

В численних дослідженнях були описані біосурфактанти, що синтезуються морськими мікроорганізмами і виявляють антимікробну, антиадгезивну та антибіоплівкову дію [7, 11, 12, 21, 22, 26, 33]. Деякі з цих біосурфактантів ефективні проти широкого спектру патогенних мікроорганізмів, включаючи грампозитивні, грамнегативні бактерії, а також дріжджі *Candida albicans*. Важливо, що вони є також ефективними проти клінічних ізолятів патогенних мікроорганізмів. Тому вони можуть бути альтернативою існуючим препаратам для лікування інфекцій, спричинених патогенними мікроорганізмами. Більшість морських мікроорганізмів, які синтезують Біо-ПАР, відноситься до актиноміцетів. Вони є симбіонтами морських макроорганізмів, таких, наприклад, як губки, молюски та інші морські безхребетні. Сполуки, які виробляють мікросимбіонти відіграють вирішальну роль у захисті від хижаків, збудників інфекцій та біоплівкоутворювальних мікроорганізмів [11, 12, 16, 20].

У більшості досліджень Біо-ПАР були структурно охарактеризовані лише частково, а їх активність вивчалася з використанням неочищених екстрактів, але є роботи, в яких з екстрактів були виділені та охарактеризовані окремі хімічні сполуки. Так, з грубого екстракту культури морського актиноміцету *Nocardiosis dassonvillei* MAD08 за допомогою зворотної вискоефективної рідинної хроматографії були виділені 11 різних антимікробних речовин. З них тільки одна мала і антибактеріальну, і сурфактантну активність та була охарактеризована, як ліпопептид. На відміну від інших ліпопептидів, таких як сурфактин, ця Біо-ПАР не мала гемолітичної активності [33]. Детальний хімічний аналіз показав, що біосурфактант, який синтезується штамом *Bacillus circulans* DMS-2, був сумішшю різних ізоформ фенгіцину (в т.ч. С15-, С16- та С17-фенгіцинів). Чотири різні поверхнево-активні фракції були очищені за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії і лише одна з них, що містить С16-фенгіцин мала антимікробну активність [7].

Крім того, деякі Біо-ПАР, виділені з морських мікроорганізмів, за антибіотичною активністю не поступалися відомим антибіотикам, або були ефективнішими за них. Для порівняння визначали мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК) та мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК). МІК та МБК активної фракції ліпопептиду *N. dassonvillei* MAD08 щодо *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* та *Enterobacter cloacae* становили 10 та 60 мкг/мл, відповідно. В свою чергу, ці показники для пеніциліну та стрептоміцину знаходилися у межах від 40 до 900 мкг/мл. Також ця фракція ліпопептиду була активною проти *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, стійких до пеніциліну та стрептоміцину: її МІК та МБК становили 60–800 мкг/мл проти 200–1000 мкг/мл відомих антибіотиків [33]. Біо-ПАР з *N. dassonvillei* MAD08, була також більш ефективною проти *E. coli* та *Staphylococcus epidermidis*, ніж левоміцетин [26].

Ліпопептид феллутамід В з *Penicillium fellutanum* виявився потужним інгібітором росту *Mycobacterium tuberculosis* [24,34].



Біо-ПАР гліколіпідної природи з *Streptomyces sp.* МАВ36 мала інгібувальну активність щодо *Aspergillus niger* та *C. albicans*. Встановлено, що її дія подібна ністатину [37]. Біосурфактант, синтезований *S. marcescens*, виявляв більш високий інгібувальний ефект проти *C. albicans* та *Pseudomonas aeruginosa* порівняно із звичайними протимікробними засобами флуконазолом та стрептоміцином [33].

Деякі з цих Біо-ПАР мали значну антиадгезивну та антибіоплівкову активність. Гліколіпід з тропічної морської бактерії *S. marcescens* у концентрації 50 мкг/мл пригнічував адгезію *C. albicans* на 76%, *P. aeruginosa* PA01 на 75% та *B. pumilus* на 89%. Попередньо сформовані цими тест-мікроорганізмами біоплівки були зруйновані з ефективністю 55%, 62% і 55%, відповідно [11]. Біо-ПАР гліколіпідної природи, синтезована морською актинобактерією *Brevibacterium casei* MSA19 і частково очищений за допомогою тонкошарової хроматографії, руйнував попередньо сформовані біоплівки *E. coli*, *P. aeruginosa* та *Vibrio spp.* в концентрації 30 мкг/мл [6].

Основною перешкодою широкому застосуванню є низька продуктивність біосинтезу біосурфактантів. Оптимізація живильних середовищ та умов вирощування може суттєво збільшити синтез цих сполук [21]. Крім того, склад живильного середовища може змінити структуру та активність Біо-ПАР. Антимікробна активність біосурфактантів з *B. circulans*, залежала від використаного джерела вуглецю внаслідок продукування різних ізоформ. Біо-ПАР отримана з використанням культуральних середовищ, що містять гліцерин, крохмаль або сахарозу, виявляла вищу антимікробну активність у порівнянні з тією, що виробляється у середовищі, яке містить глюкозу [12]. Однак у випадку морських мікроорганізмів, які пристосовані до умов морського середовища, їх вирощування в лабораторних або в промислових масштабах може бути складним. Однією з альтернатив є отримання цих Біо-ПАР у гетерологічних господарів. В синтезі ліпопептиду у *Bacillus licheniformis* NIOT-AMKV06, беруть участь три гени, *sfp*, *sfpO* та *srfA*. Завдяки їх клонуванню та експресії в *E. coli* виробництво Біо-ПАР було збільшено з 3 г/л до 11,7 г/л [8, 22].

Найбільш широко використовуваними Біо-ПАР є рамноліпіди, основним продуцентом яких є штами умовно-патогенної бактерії *P. aeruginosa*. Але знайдені і непатогенні штами бактерій, які синтезують рамноліпіди. Так, штам *Streptomyces sp.* ISP2-49E, виділений із зразків морських донних відкладень затоки Галвестон (Техас), синтезує дирамноліпід: L-рамнозил-L-рамнозил- β -гідроксидеканоїл- β -гідроксидеканоат (Rha-Rha-C10-C10) [46]. Рамноліпіди, які були виділені з цього штаму мають широкий спектр антимікробної та антиадгезивної активності [46]. Отже, використання альтернативних непатогенних продуцентів Біо-ПАР може сприяти розробці безпечних біотехнологічних регламентів та зростанню ефективності їх виробництва [13, 27, 32, 42].

Приклади антимікробної, антиадгезивної та антибіоплівкової активності синтезованих морськими мікроорганізмами Біо-ПАР, наведені у таблиці.

Таким чином, антагоністична активність, що проявляється біосурфактантами морських мікроорганізмів робить їх кандидатами на використання як альтернатив традиційним антибіотикам.



Таблиця
Table

Антимікробна, антиадгезивна та антибіоплівкова активності біосурфактантів морських мікроорганізмів
Antimicrobial, antiadhesive and antibiofilm activity of marine microorganisms biosurfactants

| Мікроорганізми | Тип Біо-ПАР (структура) | Активність | Посилання |
|---|--|--|-----------|
| 1 <i>Brevibacterium casei</i> MSA19 (з морської губки <i>Dendrilla nigra</i>) | 2 Гліколіпід (невідомо) | 3 Антимікробна активність проти <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , haemolytic <i>Streptococcus</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> та <i>Vibrio vulnificus</i> | 4 [21] |
| <i>Serratia marcescens</i> (з морського коралу <i>Symphyllia sp.</i>) | Гліколіпід (глюкоза + пальмітинова кислота) | Антимікробна, антиадгезивна та антибіоплівкова активності проти <i>P. aeruginosa</i> | [11] |
| <i>Streptomyces sp. B3</i> (виділений з донного відкладення) | Гліколіпід (невідомо) | Антимікробна активність проти <i>C. albicans</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> | [19] |
| <i>Streptomyces sp. МАВ36</i> (виділений з донного відкладення) | Гліколіпід (невідомо) | Антимікробна активність проти <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Shigella boydii</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> , | [26] |
| <i>Bacillus circulans</i> (зі зразка морської води) | Ліпепептид (невідомо) | Антимікробна активність проти <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia marcescens</i> та стійких до різних препаратів <i>E. coli</i> ^a , <i>K. pneumoniae</i> ^b та <i>S. aureus</i> ^c Антиадгезивна та антибіоплівкова активність проти <i>C. freundii</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> та <i>S. marcescens</i> | [7] |

Продовження таблиці

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|--|--|------|
| <i>Bacillus circulans</i> DMS-2 (морської зразки) | Ліпопептид (суміш трьох різних фенгіцинів: β-гідрокси жирна кислота з 15, 16 або 17 атомами вуглецю +циклічний декапептид) | Антимікробна активність щодо <i>C. freundii</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> та <i>S. marcescens</i> | [7] |
| <i>Bacillus licheniformis</i> NIOT-AMKV06 (з морської губки <i>Acanthella sp.</i>) | Ліпопептид (невідомо) | Антимікробна активність проти, <i>Shigella flexineri</i> <i>E. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Vibrio cholera</i> , <i>M. luteus</i> , <i>P. mirabilis</i> | [22] |
| <i>Brevibacterium aureum</i> MSA13 (з морської губки <i>Dendrilla nigra</i>) | Ліпопептид (Бревіфактин: метиловий ефір октадеканової кислоти + про-лей-глі-глі) | Антимікробна активність щодо <i>C. albicans</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. luteus</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> та <i>Streptococcus haemolytic</i> | [21] |
| <i>Nocardiosis alba</i> MSA10 (з морської губки <i>Fasciospongia cavernosa</i>) | Ліпопептид (невідомо) | Антимікробна активність щодо, <i>S. aureus</i> та <i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. luteus</i> , | [12] |
| <i>Nocardiosis dassonvillei</i> MAD08 (з морської губки <i>Dendrilla nigra</i>) | Не ідентифікований | Антимікробна активність щодо <i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> та стійких до кількох препаратів <i>E. coli</i> ^d , <i>K. pneumoniae</i> ^d , <i>P. mirabilis</i> ^d , <i>P. aeruginosa</i> ^d , <i>S. typhi</i> ^d , <i>S. epidermidis</i> ^d , та <i>V. cholera</i> ^d | [33] |

Примітка: ^a бактерії стійки до ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, стрептоміцину, пеніциліну, цефтазидину, норфлоксацину та офлоксацину; ^b бактерії стійки до цефтріаксону, ципрофлоксацину, офлоксацину, норфлоксацину, норфлоксацину, піперациліну, тазобактаму, стрептоміцину та пеніциліну; ^c бактерії стійки до метициліну та стрептоміцину; ^d бактерії стійки до левоміцетину, стрептоміцину, оксигетрацикліну, ампіциліну та еритроміцину.



Біо-ПАР з морських мікроорганізмів як альтернативні протипухлинні засоби

Злоякісні онкологічні захворювання є небезпечними та ведуть доволі часто до летальних результатів [35]. Враховуючи його непередбачуваний характер, рак є основною проблемою для здоров'я людини. Протягом багатьох років було застосовано різні медичні технології до лікування онкохворих. Це пошук нових біомаркерів, створення препаратів для хіміо- та імунотерапії та ін. Традиційна хіміотерапія раку в основному базується на застосуванні сильно цитотоксичних препаратів, які неспецифічно націлені на будь-які клітини, що швидко діляться, тому загальний прогноз для більшості пацієнтів залишається незадовільним, а лікування неспецифічним, неселективним та токсичним. У цьому сенсі пошук та розробка нових, протиракових препаратів з вибірковою дією має великі перспективи. В даний час численні протипухлинні препарати, що застосовуються в клінічній практиці, є природними продуктами або їх похідними [3, 35]. З цієї причини, ймовірно, що систематичне дослідження природних джерел, зокрема, таких як морська мікробіота, призведе до появи нових біологічно активних речовин з протираковою активністю. Мікробний синтез протиракових препаратів є вигідним порівняно з їх вилученням із природних джерел, а можливість використання генно-інженерних мікроорганізмів може дати велику кількість необхідного продукту [17].

Біо-ПАР, зокрема ліпопептиди та гліколіпіди, можуть використовуватися як потенційні протиракові засоби, що перешкоджають процесам прогресування раку [27]. Ці сполуки досліджувалися на етапах міжклітинного молекулярного розпізнавання, серед яких, зокрема, передача сигналу, диференціація клітин та імунна відповідь клітин [14]. Крім того, ці сполуки мають низьку токсичність, високу ефективність та легко розкладаються, що є важливими характеристиками будь-якого протиракового агента. Основними механізмами дії цих сполук є затримка клітинного циклу, інгібування тирозинкіназ і ключових сигнальних шляхів, таких як Akt та JAK/STAT, зменшення ангиогенезу, активізація природних Т-кілерів (NKT) та індукція апоптозу через рецептори смерті в ракових клітинах. Крім того, ймовірним механізмом протипухлинної активності Біо-ПАР є їх здатність порушувати клітинні мембрани, що призводить до послідовності подій, які включають підвищення проникності мембран, лізис та витік метаболітів [32].

Ліпопептиди, особливо сурфактин, був активним на різних клітинних лініях раку [10, 18]. Механізм дії сурфактину пов'язаний з гідрофобною природою жирних кислот ліпідної частини молекули, які взаємодіють з ацильним ланцюгом фосfolіпідів мембран [36]. Одночасно його пептидна частина взаємодіє з полярними головками мембранних ліпідів пухлинних клітин. Сурфактин таким чином проникає в мембрану ракових клітин [36]. В залежності від моделей ракових клітин (молочної залози, товстої кишки, лейкемії, печінки, меланоми) сурфактин може мати різні механізми протиракової активності. Це інгібування матриксних металопротеїназ, що беруть участь у процесах інвазії та метастазування [25], зупинка клітинного циклу на стадії G2/M [29] та описані вище механізми дії гліколіпідів. Цей циклічний ліпопептид



складається з семи амінокислот, а ліпідний фрагмент містить 13–15 атомів вуглецю, продукується кількома штамми бацил, отриманих з різних джерел, включаючи морське середовище [18]. Морська бактерія *B. circulans* DMS-2 продукує ліпопептиди, а саме ізоформи сурфактину та фенгіцину, які мають високу та селективну антипроліферативну активність щодо клітинних ліній раку товстої кишки людини НСТ-15 (IC_{50} 80 мкг/мл) та НТ-29 (IC_{50} 120 мкг/мл) [10]. Крім того, різні штами *Bacillus* виробляють ітурини (бациломіцини, ітурини та мікосубтиліни). Ці ліпопептиди є амфифільними молекулами, що містять циклічний пептидний ланцюг, кон'югований з β -аміно жирною кислотою, яка містить 13–17 атомів вуглецю. Встановлено, що ітурин А, вироблений морським штамом *Bacillus megaterium*, суттєво блокує проліферацію та інгібує мережу передачі сигналів Akt, що веде до індукції апоптозу в клітинах раку молочної залози ліній MDA-MB-231 та MCF-7. Перш за все це пов'язано з блокуванням сигнальних молекул проліферації, що призводить до апоптозу ракових клітин. Також було виявлено, що ітурин А пригнічує ріст пухлини на моделі ксенотрансплантату раку молочної залози [4]. Інші Біо-ПАР, що синтезуються морськими мікроорганізмами, серед класу ітуринів, це халобацилін [9] та міксирина [43]. Халобацилін з *Bacillus sp.*, виділеного з морських донних відкладень поблизу басейну Гуаймас (Мексика), є цитотоксичним щодо клітинної лінії раку товстої кишки людини НСТ-116 (IC_{50} 0,98 мкг/мл) [9]. Міксирина (А, В і С), виділені з морських бацил, є циклічними октапептидами, що містять суміш L- та D-амінокислот з β -аміноалкановою кислотою. Подібним чином ці ліпопептиди були цитотоксичними щодо клітин раку товстої кишки. Найбільш активним був міксирин А [43]. Також існують різні структурні аналоги цих речовин, що синтезуються іншими мікроорганізмами: сомоцистинамід А [40], феллутаміди [34], ракіцидин [31, 41] та апратоксин [5]. З ціанобактерії *Lyngbya majuscula* був отриманий ліпопептид сомоцистинамід А. Цей біосурфактант виявляв високу цитотоксичність проти лейкозу, раку легенів, молочної залози та клітин простати зі значеннями IC_{50} від 0,97 мкМ до 1,3 мкМ залежно від клітинної моделі раку. Він вважається плюрипотентним інгібітором ангиогенезу та проліферації пухлинних клітин [40]. Феллутаміди А і В – це ліпопептиди, виділені з гриба *Penicillium fellutanum*. Було виявлено, що ці Біо-ПАР є цитотоксичними щодо клітин мишачого лейкозу P388, L1210 та клітин епідермоїдної карциноми людини KB [34]. Феллутаміди С і F, виділені з гриба *Aspergillus versicolor*, виявляли цитотоксичні ефекти проти раку шкіри SK-MEL-2, раку товстої кишки НСТ-15, раку легенів A549 та раку яєчників SK-OV-3, зі значеннями IC_{50} від 3,1 до 33,1 мкМ для феллутаміду С та від 0,2 до 3,1 мкМ для феллутаміду F [23]. Ракіцидини – це протиракові ліпопептиди, що синтезуються морською бактерією *Micromonospora* [31,41]. Серед цих ліпопептидів ракіцидин А виявляє високу цитотоксичність до клітинних ліній раку [41]. Також повідомляється, що ракіцидин В активний проти клітин плоскоклітинного раку стравоходу (EC109), клітин раку легенів (A549 і 95D), ракових клітин шлунка (SGC7901), ракових клітин шийки матки (HeLa) та клітин гепатоцелюлярної карциноми (HepG2) [41]. Це похідне ракіцидину індукувало апоптоз шляхом активації каспази-3, -7 та -9 та блокувало сигнальні шляхи JNK/p38. Похідні ракіцидину С і D, що містять короткі лі-



підні ланцюги, не були цитотоксичними, проте похідне D перешкоджало інвазивності агресивних клітин раку молочної залози [31].

Апратоксини – це нова група циклічних ліпопептидів, виділених із морських ціанобактерій, які виявляють значну цитотоксичність щодо низки ракових клітин. Також було показано, що гліколіпіди беруть участь у зупинці росту та апоптозі кількох видів ракових клітин [5].

Морське середовище є перспективним джерелом нових біоактивних сполук. Біо-ПАР морського походження, хоча і менш досліджені, ніж їх наземні аналоги, мають деякі властивості, які роблять їх корисними для використання у медичній практиці, як альтернативи існуючим препаратам. Однак складність виділення та вирощування цих морських мікроорганізмів означає, що більша частина морського мікробного світу залишається невивченою [38].

В даному огляді увага була приділена двом найважливішим напрямкам застосування біосурфактантів у медицині: антимікробна та протипухлинна терапія. Однак можливості використання Біо-ПАР не обмежуються лише цими двома галузями біомедицини. Є окремі повідомлення про їх ефективність як протизапальних та антивірусних засобів [39, 47]. Доведена можливість їх застосування у дерматології, фармацевтиці, косметології [1, 30]. Завдяки властивостям морської мікробіоти саме її представники є перспективними продуцентами біосурфактантів. Особливої уваги заслуговують мікроорганізми асоційовані з морськими макроорганізмами та ті їх види, що є пробіотичними для людини.

**B.N. Galkin, M.O. Finogenova, A.S. Semenets,
M.B. Galkin, T.O. Filipova**

Odessa National University named after I. I. Mechnikov,
st. Dvoryanskaya, 2, Odessa, 65082, Ukraine

BIOSURFACTANTS FROM MARINE MICROORGANISMS: II. POTENTIAL APPLICATIONS IN MEDICINE

Summary

Marine microorganisms have unique metabolic and physiological characteristics and are an important source of new biomolecules such as biosurfactants. Many surfactants are synthesized by marine microorganisms and exhibit antimicrobial, antiadhesive and antibiofilm activity against a wide range of pathogenic microorganisms resistant to antibiotics and antimicrobial drugs. Biosurfactants exhibit anticancer activity and can be considered as an alternative to traditional therapy for cancer. This review examines the most important biosurfactants produced by marine microorganisms that can be used in medicine as alternatives to existing drugs.

Key words: biosurfactants, marine microorganisms, antimicrobial, antiadhesive, antibiofilm, anticancer activity



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Adu S.A., Naughton P.J., Marchant R., Banat I.M.* Microbial Biosurfactants in cosmetic and personal skincare pharmaceutical formulations // *Pharmaceutics*. – 2020. – V. 12(11):e1099.
2. *Benincasa M., Abalos A., Oliveira I., Manresa A.* Chemical structure, surface properties and biological activities of biosurfactant produced by *Pseudomonas aeruginosa* LBI from soapstock // *Antonie Van Leeuwenhoek*. – 2004. – V. 85. – P. 1–8.
3. *Bolhassani A.* Cancer chemoprevention by natural carotenoids as an efficient strategy // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2015. – V. 15(8). – P. 1026–1031.
4. *Cao X.H., Wang A.H., Jiao R.Z. et al.* Surfactin induces apoptosis and G(2)/M arrest in human breast cancer MCF-7 cells through cell cycle factor regulation // *Cell Biochem. Biophys.* – 2009. – V. 55(3). – P. 163–171.
5. *Chen Q.Y., Liu Y., Luesch H.* Systematic chemical mutagenesis identifies a potent novel apratoxin A/E hybrid with improved *in vivo* antitumor activity // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 2(11). – P. 861–865.
6. *Das P., Mukherjee S., Sen R.* Antiadhesive action of a marine microbial surfactant // *Colloids Surf. B Biointerfaces*. – 2009. – V. 71(2). – P. 183–186.
7. *Das P., Mukherjee S., Sen R.* Antimicrobial potential of a lipopeptide biosurfactant derived from a marine *Bacillus circulans* // *J. Appl. Microbiol.* – 2008. – V. 104(6). – P. 1675–1684.
8. *Das P., Mukherjee S., Sen R.* Substrate dependent production of extracellular biosurfactant by a marine bacterium // *Bioresour. Technol.* – 2009. – V. 100(2). – P. 1015–1019.
9. *Dey G., Bharti R., Dhanarajan G. et al.* Marine lipopeptide Iturin A inhibits Akt mediated GSK3 β and FoxO3 α signaling and triggers apoptosis in breast cancer // *Sci. Rep.* – 2015. – V. 5: e10316.
10. *Dey G., Bharti R., Sen R., Mandal M.* Microbial amphiphiles: A class of promising new-generation anticancer agents // *Drug. Discov.* – 2015. – V. 20(1). – P. 136–146.
11. *Dusane D. H., Pawar V. S., Nancharaiyah Y.V. et al.* Anti-biofilm potential of a glycolipid surfactant produced by a tropical marine strain of *Serratia marcescens* // *Biofouling*. – 2011. – V. 27(6). – P. 645–654.
12. *Gandhimathi R., Kiran G. S., Hema T. A. et al.* Production and characterization of lipopeptide biosurfactant by a sponge-associated marine actinomycetes *Nocardiopsis alba* MSA10 // *Bioprocess Biosyst. Eng.* – 2009. – V. 32(6). – P. 825–835.
13. *Gudiña E. J., Teixeira J. A., Rodrigues L. R.* Biosurfactants produced by marine microorganisms with therapeutic applications // *Mar. Drugs*. – 2016. – V. 14(2). – P. 1–15.
14. *Gudiña E. J., Rangarajan V., Sen R., Rodrigues L. R.* Potential therapeutic applications of biosurfactants // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2013. – V. 34(12). – P. 667–675.
15. *Haba E., Pinazo A., Jauregui O. et al.* Physicochemical characterization and antimicrobial properties of rhamnolipids produced by *Pseudomonas aeruginosa* 47T2 NCBIM 40044 // *Biotechnol. Bioeng.* – 2003. – V. 81(3). – P. 316–322.



16. Jackson S. A., Borchert E., O'Gara F., Dobson A.D.W. Metagenomics for the discovery of novel biosurfactants of environmental interest from marine ecosystems // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2015. – V. 33(1). – P. 176–182.
17. Janakiram N. B., Mohammed A., Rao C.V. Sea cucumbers metabolites as potent anti-cancer agents // *Mar. Drugs.* – 2015. – V. 13(5). – P. 2909–2923.
18. Janek T., Krasowska A., Radwanska A., Lukaszewicz M. Lipopeptide biosurfactant pseudofactin II induced apoptosis of melanoma A375 cells by specific interaction with the plasma membrane // *PLoS ONE.* – 2013. – V. 8. – e57991.
19. Khopade A., Ren B., Liu X.Y. et al. Production and characterization of biosurfactant from marine *Streptomyces* species B3 // *J. Colloid Interface Sci.* – 2012. – V. 367(1). – P. 311–318.
20. Kiran G. S., Hema T. A., Gandhimathi R. et al. Optimization and production of a biosurfactant from the sponge-associated marine fungus *Aspergillus ustus* MSF3 // *Colloids Surf. Biointerfaces.* – 2009. – V. 73(2). – P. 250–256.
21. Kiran G. S., Sabarathnam B., Selvin J. Biofilm disruption potential of a glycolipid biosurfactant from marine *Brevibacterium casei* // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2010. – V. 59(3). – P. 432–438.
22. Lawrance A., Balakrishnan M., Joseph T.C. et al. Functional and molecular characterization of a lipopeptide surfactant from the marine sponge-associated eubacteria *Bacillus licheniformis* NIOT-AMKV06 of Andaman and Nicobar Islands, India // *Mar. Pollut. Bull.* – 2014. – V. 82(1-2). – P. 76–85.
23. Lee Y.M., Dang H.T., Hong J. et al. A cytotoxic lipopeptide from the sponge-derived fungus *Aspergillus versicolor* // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2010. – V. 31(1). – P. 205–208.
24. Lin G., Li D., Chidawanyika T., Nathan C., Li H. Fellutamide B is a potent inhibitor of the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2010. – V. 501(2). – P. 214–220.
25. Liu X., Tao X., Zou A. et al. Effect of the microbial lipopeptide on tumor cell lines: Apoptosis induced by disturbing the fatty acid composition of cell membrane // *Protein Cell.* – 2010. – V. 1(6). – P. 584–594.
26. Manivasagan P., Sivasankar P., Venkatesan J. et al. Optimization, production and characterization of glycolipid biosurfactant from the marine actinobacterium, *Streptomyces* sp. MAB36 // *Bioprocess Biosyst. Eng.* – 2014. – V. 37(5). – P. 783–797.
27. Niraula N. P., Kim S. H., Sohng J. K., Kim E. S. Biotechnological doxorubicin production: Pathway and regulation engineering of strains for enhanced production // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2010. – V. 87(4). – P. 1187–1194.
28. Nunnery J.K., Meyers E., Gerwick W.H. Biologically active secondary metabolites from marine cyanobacteria // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2010. – V. 21(8). – P. 787–793.
29. Park S.Y., Kim J. H., Lee Y.J. et al. Surfactin suppresses TPA-induced breast cancer cell invasion through the inhibition of MMP-9 expression // *Int. J. Oncol.* – 2013. – V. 42(1). – P. 287–296.
30. Plaza G.A., Chojniak J., Banat I.M. Biosurfactant mediated biosynthesis of selected metallic nanoparticles // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – V. 15. – P. 13720–13737.



31. *Poulsen T.B.* A concise route to the macrocyclic core of the rakicidins // *Chem. Commun. (Camb.)*. – 2011. – V. 47(48). – P. 12837–12839.
32. *Rodrigues L. R., Banat I. M., Teixeira J. A., Oliveira R.* Biosurfactants: Potential applications in medicine // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – V. 57(4). – P. 609–618.
33. *Selvin J., Shanmughapriya S., Gandhimathi R. et al.* Optimization and production of novel antimicrobial agents from sponge associated marine actinomycetes *Nocardioopsis dassonvillei* MAD08 // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2009. – V. 83(3). – P. 435–445.
34. *Shigemori H., Wakuri S., Yazawa K. et al.* Fellutamide-A and fellutamide-B, cytotoxic peptides from a marine fish-possessing fungus *Penicillium fellutanum* // *Tetrahedron*. – 1991. – V. 47(40). – P. 8529–8534.
35. *Siegel R.L., Miller K. D., Jemal A.* *Cancer Statistics // CA Cancer J. Clin.* – 2015. – V. 65. – P. 5–29.
36. *Sivapathasekaran C., Das P., Mukherjee S. et al.* Marine bacterium derived lipopeptides: Characterization and cytotoxic activity against cancer cell lines // *Int. J. Pept. Res. Ther.* – 2010. – V. 16(1). – P. 215–222.
37. *Sivapathasekaran C., Mukherjee S., Samanta R., Sen R.* High-performance liquid chromatography purification of biosurfactant isoforms produced by a marine bacterium // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2009. – V. 395(3). – P. 845–854.
38. *Stein J. L., Marsh T. L., Wu K. Y. et al.* Characterization of uncultivated prokaryotes: Isolation and analysis of a 40-kilobase-pair genome fragment from a planktonic marine archaeon // *J. Bacteriol.* – 1996. – V. 178(3). – P. 591–599.
39. *Subramaniam M.D., Venkatesan D., Iyer M. et al.* Biosurfactants and anti-inflammatory activity: A potential new approach towards COVID-19 // *Curr. Opin. Environ. Sci. Health.* – 2020. – V. 17. – P. 72–81
40. *Suyama T. L., Gerwick W. H.* Stereospecific total synthesis of somocystinamide A // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10(20). – P. 4449–4452.
41. *Takeuchi M.I.* Rakicidin A effectively induces apoptosis in hypoxia adapted Bcr-Abl positive leukemic cells // *Cancer Sci.* – 2011. – V. 102(3). – P. 591–596.
42. *Tavares L.F.D., Silva P.M., Junqueira M. et al.* Characterization of rhamnolipids produced by wild-type and engineered *Burkholderia kururiensis* // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2013. – V. 97(5). – P. 1909–1921.
43. *Trischman J.A., Jensen P.R., Fenical W.* Halobacillin-A cytotoxic cyclic acyl-peptide of the iturin class produced by a marine *Bacillus* // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – V. 35(31). – P. 5571–5574.
44. *Wilson W.R., Hay M. P.* Targeting hypoxia in cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2011. – V. 11(6). – P. 393–410.
45. *Xie J. J., Zhou F., Li E. M. et al.* FW523-3, a novel lipopeptide compound, induces apoptosis in cancer cells // *Mol. Med. Rep.* – 2011. – V. 4(4). – P. 759–763.
46. *Yan X., Sims J., Wang B., Hamann M. T.* Marine actinomycete *Streptomyces* sp. ISP2–49E, a new source of rhamnolipid // *Biochem. Syst. Ecol.* – 2014. – V. 55(2). – P. 292–295.



47. Yuan L., Zhang S., Wang Y., Li Y., Wang X., Yang Q. Surfactin inhibits membrane fusion during invasion of epithelial cells by enveloped viruses // J. Virol. – 2018. – 92:e00809-18.
48. Zhang H.L., Hua H.M., Pei Y.H., Yao X.S. Three new cytotoxic cyclic acyl-peptides from marine *Bacillus* sp. // Chem. Pharm. Bull. – 2004. – V. 52(8). – P. 1029–1030.

REFERENCES

1. Adu SA, Naughton PJ, Marchant R, Banat IM. Microbial Biosurfactants in cosmetic and personal skincare pharmaceutical formulations. *Pharmaceutics*. 2020;12(11):e1099.
2. Benincasa M, Abalos A, Oliveira I, Manresa A. Chemical structure, surface properties and biological activities of biosurfactant produced by *Pseudomonas aeruginosa* LBI from soapstock. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2004;85:1–8.
3. Bolhassani A. Cancer chemoprevention by natural carotenoids as an efficient strategy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2015;15(8):1026–1031.
4. Cao XH, Wang AH, Jiao RZ et al. Surfactin induces apoptosis and G(2)/M arrest in human breast cancer MCF-7 cells through cell cycle factor regulation. *Cell Biochem Biophys*. 2009;55(3):163–171.
5. Chen QY, Liu Y, Luesch H. Systematic chemical mutagenesis identifies a potent novel apratoxin A/E hybrid with improved *in vivo* antitumor activity. *ACS Med Chem Lett*. 2011;2(11):861–865.
6. Das P, Mukherjee S, Sen R. Antiadhesive action of a marine microbial surfactant. *Colloids Surf Biointerfaces*. 2009;71(2):183–186.
7. Das P, Mukherjee S, Sen R. Antimicrobial potential of a lipopeptide biosurfactant derived from a marine *Bacillus circulans*. *J Appl Microbiol*. 2008;104(6):1675–1684.
8. Das P, Mukherjee S, Sen R. Substrate dependent production of extracellular biosurfactant by a marine bacterium. *Bioresour Technol*. 2009;100(2):1015–1019.
9. Dey G, Bharti R, Dhanarajan G et al. Marine lipopeptide Iturin A inhibits Akt mediated GSK3 β and FoxO3 α signaling and triggers apoptosis in breast cancer. *Sci Rep*. 2015;e5:10316.
10. Dey G, Bharti R, Sen R, Mandal M. Microbial amphiphiles: A class of promising new-generation anticancer agents. *Drug Discov*. 2015;20(1):136–146.
11. Dusane D H, Pawar VS, Nancharaiah YV et al. Anti-biofilm potential of a glycolipid surfactant produced by a tropical marine strain of *Serratia marcescens*. *Biofouling*. 2011;27(6):645–654.
12. Gandhimathi R, Kiran GS, Hema TA et al. Production and characterization of lipopeptide biosurfactant by a sponge-associated marine actinomycetes *Nocardiopsis alba* MSA10. *Bioprocess Biosyst Eng*. 2009;32(6):825–835.
13. Gudiña EJ, Teixeira JA, Rodrigues LR. Biosurfactants produced by marine microorganisms with therapeutic applications // *Mar Drugs*. 2016;14(2):1-15.



14. Gudiña EJ, Rangarajan V, Rodrigues LR. Potential therapeutic applications of biosurfactants. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(12):667–675.
15. Haba E, Pinazo A, Jauregui O. et al. Physicochemical characterization and antimicrobial properties of rhamnolipids produced by *Pseudomonas aeruginosa* 47T2 NCBIM 4004. *Biotechnol Bioeng.* 2003;81(3):316–322.
16. Jackson SA, Borchert E, O’Gara F, Dobson ADW. Metagenomics for the discovery of novel biosurfactants of environmental interest from marine ecosystems. *Curr Opin Biotechnol.* 2015;33(1):176–182.
17. Janakiram NB., Mohammed A, Rao CV. Sea cucumbers metabolites as potent anti-cancer agents. *Mar Drugs.* 2015;13(5):2909–2923.
18. Janek T, Krasowska A, Radwanska A, Lukaszewicz M. Lipopeptide biosurfactant pseudofactin II induced apoptosis of melanoma A375 cells by specific interaction with the plasma membrane. *PLoS ONE.* 2013;8:e57991.
19. Khopade A, Ren B, Liu XY et al. Production and characterization of biosurfactant from marine *Streptomyces* species B3 *J Colloid Interface Sci.* 2012;367(1):311–318.
20. Kiran GS, Hema TA, Gandhimathi R et al. Optimization and production of a biosurfactant from the sponge-associated marine fungus *Aspergillus ustus* MSF3. *Colloids Surf Biointerfaces.* 2009;73(2):250–256.
21. Kiran GS, Sabarathnam B, Selvin J. Biofilm disruption potential of a glycolipid biosurfactant from marine *Brevibacterium casei* FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;59(3):432–438.
22. Lawrance A, Balakrishnan M, Joseph TC et al. Functional and molecular characterization of a lipopeptide surfactant from the marine sponge-associated eubacteria *Bacillus licheniformis* NIOT-AMKV06 of Andaman and Nicobar Islands, India. *Mar Pollut Bull.* 2014; 82(1-2):76–85.
23. Lee YM, Dang HT, Hong J et al. A cytotoxic lipopeptide from the sponge-derived fungus *Aspergillus versicolor*. *Bull Korean Chem Soc.* 2010;31(1):205–208.
24. Lin G, Li D, Chidawanyika T, Nathan C, Li H. Fellutamide B is a potent inhibitor of the *Mycobacterium tuberculosis* proteasome *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2010;501(2):214–220.
25. Liu X, Tao X, Zou A et al. Effect of the microbial lipopeptide on tumor cell lines: Apoptosis induced by disturbing the fatty acid composition of cell membrane. *Protein Cell.* 2010;1(6):584–594.
26. Manivasagan P, Sivasankar P, Venkatesan J et al. Optimization, production and characterization of glycolipid biosurfactant from the marine actinobacterium, *Streptomyces* sp. MAB36. *Bioprocess Biosyst Eng.* 2014;37 (5):783–797.
27. Niraula NP, Kim SH, Sohng JK, Kim ES. Biotechnological doxorubicin production: Pathway and regulation engineering of strains for enhanced production. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010;87(4):1187–1194.
28. Nunnery JK, Meyers E, Gerwick WH. Biologically active secondary metabolites from marine cyanobacteria. *Curr Opin Biotechnol.* 2010;21(8):787–793.



29. Park SY, Kim JH, Lee YJ et al. Surfactin suppresses TPA-induced breast cancer cell invasion through the inhibition of MMP-9 expression. *Int J Oncol.* 2013;42 (1):287–296 .
30. Płaza GA, Chojniak J, Banat IM. Biosurfactant mediated biosynthesis of selected metallic nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 2014;15:13720–13737.
31. Poulsen TB. A concise route to the macrocyclic core of the rakicidins. *Chem Commun (Camb.).* 2011;47(48):12837–12839.
32. Rodrigues LR, Banat IM, Teixeira JA, Oliveira R. Biosurfactants: Potential applications in medicine. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(4):609–618.
33. Selvin J, Shanmughapriya S, Gandhimathi R et al. Optimization and production of novel antimicrobial agents from sponge associated marine actinomycetes *Nocardopsis dassonvillei* MAD08. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2009;83(3):435–445.
34. Shigemori H, Wakuri S, Yazawa K et al. Fellutamide-A and fellutamide-B, cytotoxic peptides from a marine fish-possessing fungus *Penicillium fellutanum*. *Tetrahedron.* 1991;47(40):8529–8534.
35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2015;65: 5–29.
36. Sivapathasekaran C, Das P, Mukherjee S. et al. Marine bacterium derived lipopeptides: Characterization and cytotoxic activity against cancer cell lines. *Int J Pept Res Ther.* 2010;16(1):215–222.
37. Sivapathasekaran C, Mukherjee SR, Sen R. High-performance liquid chromatography purification of biosurfactant isoforms produced by a marine bacterium. *Anal Bioanal Chem.* 2009;395(3):845–854.
38. Stein JL, Marsh TL, Wu KY et al. Characterization of uncultivated prokaryotes: Isolation and analysis of a 40-kilobase-pair genome fragment from a planktonic marine archaeon. *J Bacteriol.* 1996;178 (3):591–599.
39. Subramaniam MD, Venkatesan D, Iyer M et al. Biosurfactants and anti-inflammatory activity: A potential new approach towards COVID-19. *Curr Opin Environ Sci Health.* 2020;17:72-81.
40. Suyama TL, Gerwick WH. Stereospecific total synthesis of somocystinamide A. *Org Lett.* 2008;10(20):4449–4452.
41. Takeuchi MI. Rakicidin A. effectively induces apoptosis in hypoxia adapted Bcr-Abl positive leukemic cells. *Cancer Sci.* 2011;102(3):591–596.
42. Tavares LFD, Silva PM, Junqueira M et al. Characterization of rhamnolipids produced by wild-type and engineered *Burkholderia kururiensis* *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013;97(5):1909–1921.
43. Trischman JA, Jensen PR, Fenical W. Halobacillin-A cytotoxic cyclic acyl-peptide of the iturin class produced by a marine *Bacillus*. *Tetrahedron Lett.* 1994;35(31):5571–5574.
44. Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(6):393–410.
45. Xie JJ, Zhou F, Li EM et al. FW523-3, a novel lipopeptide compound, induces apoptosis in cancer cells. *Mol Med Rep.* 2011;4(4):759–763.
46. Yan X, Sims J, Wang B, Hamann MT. Marine actinomycete *Streptomyces* sp. ISP2–49E, a new source of rhamnolipid. *Biochem Syst Ecol.* 2014;55(2):292–295.



47. Yuan L, Zhang S, Wang Y, Li Y, Wang X, Yang Q. Surfactin inhibits membrane fusion during invasion of epithelial cells by enveloped viruses. *J Virol.* 2018;92:e00809-18.
48. Zhang HL, Hua HM, Pei YH, Yao XS. Three new cytotoxic cyclic acylpeptides from marine *Bacillus* sp. *Chem Pharm Bull.* 2004;52(8):1029–1030.

Стаття надійшла до редакції 19.10.2021 р.

