

# МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ *STREPTOMYCES ALBUS* ЯК ОСНОВИ ЗАСОБІВ ДЛЯ РОСЛИННИЦТВА

Олянін М.О., Годосійчук Т.С.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, nikolya.oly@gmail.com

**Вступ.** Стрептоміцети – грампозитивні аеробні нитчасті бактерії – широко поширені у природі. Представники роду *Streptomyces* активно використовуються як продуценти широкого спектру речовин для промисловості, фармації та аграрної сфери [1]. Вони відомі своєю здатністю синтезувати різноманітні леткі органічні сполуки, які пригнічують ріст патогенних бактерій і грибів, наприклад такі, як диметилсульфід і триметилсульфід. Серед метаболітів культури наявні антибіотики проти паразитів, мікробних фітопатогенів, інсектицидні та гербіцидні сполуки, що робить їх перспективним об'єктом для розробок препаратів та технологій біоконтролю рослин [2, 3].

Тому **метою нашої роботи** був аналіз метаболічного профілю типового представника стрептоміцетів *Streptomyces albus* та оцінка перспектив даного виду для використання в розробках препаратів для аграрної сфери, а також визначення сучасних підходів до створення засобів для біоконтролю сільськогосподарських рослин.

**Матеріали і методи.** Пошук та систематизація нових наукових даних і результатів щодо метаболічних шляхів синтезу, можливостей виявлення біосинтетичної здатності до продукування біологічно активних речовин, які визначають перспективи використання *Streptomyces albus* для створення агропрепаратів.

**Результати та обговорення.** Стрептоміцети належать до ризосферних мікроорганізмів, що колонізують рослини, здатні позитивно впливати на життя рослин, покращуючи засвоєння поживних речовин або стимулюючи механізми захисту рослин від патогенів [2, 4]. Водночас відносно недавно було виявлено їх здатність діяти як стимулятори росту рослин. До таких продуцентів належить культура *S. albus*, вплив якої на регуляцію росту рослин раніше передусім пов'язували з синтезом різноманітних ферментів. Натепер тривають дослідження, спрямовані на з'ясування ролі *S. albus* у біорегуляції росту рослин та ефективності застосування у рослинництві [5, 6]. Загалом, стрептоміцет даного виду продукує широкий спектр метаболітів, що дає можливість створювати на їх основі препарати комплексної дії і це робить вид перспективним промисловим продуцентом [3].

За останнє десятиліття у зв'язку з розвитком нових методів дослідження в біології стало можливим з'ясувати особливості та додаткові умови виявлення здатності до синтезу різноманітних сполук мікробними культурами ще на рівні їх генетичного аналізу. Саме *S. albus*, як типовий вид роду, став об'єктом багатьох досліджень. Так, проведено секвенування геномів семи штамів *S. albus*, що дало можливість аналізу різноманіття метаболітів культури [7, 8]. Біоінформаційний аналіз ідентифікував загалом 48 унікальних кластерів генів штамів *S. albus*. Вісімнадцять із цих кластерів генів визначають основний вторинний метаболит виду. Чотирнадцять кластерів генів містяться в одному

або кількох штамів і вважаються допоміжними, тоді як 16 кластерів генів кодують продукцію передбачуваних вторинних метаболітів, специфічних для штаму.

Аналіз штамів *S. albus* дозволив припустити, що кожен з них, ймовірно, містить принаймні один специфічний для штаму кластер біосинтетичних генів. Це означає, що різноманіття кластерів генів не вичерпане і продовжуватиме виявляти нові властивості виду [8-10]. У всіх штамів *S. albus* присутні ще 10 генних кластерів, які на рівні роду присутні значно менше. Їх метаболіти містять: кандицидин та полієнову протигрибкову сполуку, інгібітор дихального ланцюга та анти-апоптотичний засіб, антимицин, антибактеріальний препарат, подібний до граміцидину, летючий антибактеріальний терпеноїд, альбафлавенон та протигрибковий альтерамід. Основний вторинний метаболіт *S. albus* містить також п'ять невідомих продуктів, кодованих кластерами генів NRPS (2), PKS типу I PKS (1) і бактеріоцину (2) [7].

Біоінформаційний аналіз показав, що окрім основного метаболіту, *S. albus* містить 14 додаткових кластерів біосинтетичних генів, які неоднорідно зберігаються штамів даного виду. Штами *Streptomyces* sp. PVA 94-07 і *Streptomyces* sp. GBA 94-10, містять кластери генів, що кодують біосинтез ентероцину та сполуки, спорідненої кіянаміцину, які є антибактеріальними агентами [11]. Наявні результати досліджень показують, що серед метаболітів *S. albus* залишаються невідомими багато кластерів генів, які потенційно можуть бути корисними для застосування в різних сферах. В тому числі частина цих кластерів може кодувати антибактеріальні сполуки чи пестициди, придатні для розробки агропрепаратів для біоконтролю.

Вивчення біосинтетичної активності штаму *S. albus* J1074 іншими дослідниками показало, що він продукує глікозильовані антибіотики пауломіцини [12]. Використавши прийом інактивації ряду генів і ферментів було встановлено шлях біосинтезу пауломіцинів, а за допомогою комбінаторного біосинтезу були отримані нові похідні пауломіцинів, що несуть модифікації в L-пауломікозній групі. Останні виявили нижчу активність за вихідні сполуки, що підтверджує важливий вплив реакційних груп на активність антибіотиків.

Серед основних напрямків, які сьогодні обрані дослідниками, щоб розкрити біосинтетичний потенціал стрептоміцетів можна виділити наступні [13-15]: високочутливі методи скринінгу на основі антисенс-технологій, генно-інженерне конструювання продуцентів та комбінаторний біосинтез, виділення продуцентів з малодосліджених екоотопів. Водночас серед нових відкритих вторинних метаболітів *S. albus* є антибактеріальні біологічно активні сполуки (десферріоксамін, альбафлавенон, летючий антибактеріальний терпеноїд, антибактеріальний препарат, подібний до граміцидину) та пестицид (антимицин) які використовуються в агровиробництві.

Аналіз специфічної цільової активності агропрепаратів, а особливо умови, в яких вона має виявлятися обумовлюють переваги стрептоміцетів загалом для їх виробництва, оскільки вони є ґрунтовими мікроорганізмами і мають природні механізми адаптації до таких умов.

**Висновки.** Широкий спектр біологічно активних сполук *Streptomyces albus*, які не лише виявляють активність щодо різного типу негативних факторів розвитку рослин (фітопатогенів, комах, акаридів тощо), а й стимулюють їх ріст, визначає його як цікавий та перспективний об'єкт для розробки комплексних препаратів для рослинництва. Участь стрептоміцетів в процесах мінералізації органічних сполук обумовлюватиме й додаткову дію біопрепаратів на їх основі щодо біоремедіації ґрунтів. Показаний значний ще не розкритий біосинтетичний потенціал даного виду відкриває можливості різних підходів до модифікації продуцентів або створення генетично-змінених штамів з новими властивостями.

**Список використаної літератури:**

1. Donald L., Pipite A., Subramani, R. et al. Streptomyces: Still the Biggest Producer of New Natural Secondary Metabolites, a Current Perspective. *Microbiol. Res.* 2022. No 13. 418–465.
2. Pacios-Michelena S. Aguilar González CN. et al. Application of Streptomyces Antimicrobial Compounds for the Control of Phytopathogens. *Front. Sustain. Food Syst.* 2021; 5:696518.
3. Biliavska L.O. Actinobacteria of the genus Streptomyces and its metabolites in bioregulation of plants: Doctoral thesis. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine; 2018. 47 p.
4. Le K.D., Yu N.H., Park A.R. et al. Streptomyces sp. AN090126 as a biocontrol agent against bacterial and fungal plant diseases. *Microorganisms.* 2022. Vol.10 (4). P. 791.
5. Levchyk N., Liubinska A., Todosiichuk T., Rakhmetov J., & Diakova M. The development of biological product or plant growing on the basis of Streptomyces albus. *EUREKA: Life Sciences.* 2016. Vol. 5. P. 32–39.
6. Левчик Н. Я., Любінська А. В., Герасименко Я. О., Тодосійчук Т. С. Специфічна активність препаратів Streptomyces albus у біорегуляції росту і розвитку рослин огірка. *Innovative biosystems & bioengineering.* 2018. Vol. 2. No. 2. С. 98–104.
7. Seipke R. F. Strain-level diversity of secondary metabolism in Streptomyces albus. *PLoS One.* 2015. Vol. 10 (1); e0116457.
8. Olano C., García I., González A., et al. Activation and identification of five clusters for secondary metabolites in Streptomyces albus J1074. *Microb Biotechnol.* 2014. Vol. 7. P. 242–256.
9. Seipke R.F., Patrick E., Hutchings M.I. Regulation of antimycin biosynthesis by the orphan ECF RNA polymerase sigma factor  $\sigma$  (AntA). *PeerJ.* 2014. Vol. 2. e253.
10. Seipke R.F., Hutchings M.I. The regulation and biosynthesis of antimycins. *Beilstein Journal of Organic Chemistry.* 2013. Vol. 9. P. 2556–2563.
11. Ian E., Malko D.B., Sekurova O.N., Bredholt H., Rückert C., et al. Genomics of Sponge-Associated Streptomyces spp. Closely Related to Streptomyces albus J1074: Insights into marine adaptation and secondary metabolite biosynthesis potential. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, no. 5. P. 1-11.
12. Gonzalez A. et al. New insights into paulomycin biosynthesis pathway in Streptomyces albus J1074 and generation of novel derivatives by combinatorial biosynthesis. *Microbial Cell Factories.* 2016. Vol. 15. P. 56.
13. Lee N. et al. Synthetic Biology Tools for Novel Secondary Metabolite Discovery in Streptomyces (Research Article Review). *Microbiol. Biotechnol.* 2019. Vol. 29(5). P. 667–686.
14. Осташ Б. Сайт-специфічні рекомбінації у генетичній інженерії: новітні технології in vivo. *Цитология и генетика.* 2010. Vol. 44(4). P. 61–69.
15. Komatsu M., Uchiyama T. et al. Genome-minimized Streptomyces host for the heterologous expression of secondary metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107(6). P. 2646–2651.