

INFLUENCE OF COMPETITIVE EUKARYOTIC MICROORGANISMS ON THE SYNTHESIS AND PROPERTIES OF SECONDARY METABOLITES. PART 2. YEAST AS REGULATORS OF SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SECONDARY METABOLITES

T. Pirog, M. Parfeniuk

National University of Food Technologies

Key words:

Co-cultivation

Inducer

Yeasts

Secondary metabolites

Article history:

Received 12.07.2023

Received in revised form
28.07.2023

Accepted 11.08.2023

Corresponding author:

T. Pirog

E-mail:

tapirog@nuft.edu.ua

ABSTRACT

From year to year, the number of publications with the keywords "co-cultivation" and "co-culture" is increasing, which deals with the cultivation of practically valuable metabolites producers with competitive microorganisms or biological inducers, which makes it possible to increase the synthesis and/or activity of the final product. The vast majority of publications on this topic are devoted to the co-cultivation of bacteria and micromycetes, but in recent years there have been reports on the cultivation of bacteria with yeast and the using yeast inducers as a factor regulating the secondary metabolites synthesis by prokaryotes. The few analyzed literature data confirm the importance of co-cultivation as a new tool for intensifying the synthesis of practically valuable secondary metabolites, regulation of their biological activity and even the discovery of new biologically active compounds. Thus, according to literature data, under co-cultivation of bacterial producers with yeast, it is possible to increase the synthesis of surfactants by 2—12, antibiotics — 1.5, and other secondary metabolites — 1.1—8 times. However, despite the increase in the synthesis of secondary metabolites, their concentration is not high enough compared to that synthesized by industrial producers. The effect of yeast inducers on the synthesis of biologically active compounds also requires further research, since, according to the literature data, their addition was not always accompanied by an intensification of the final products synthesis. One of the approaches to solving this problem can be the expansion of the spectrum of yeasts used for this, since in the vast majority of works saccharomycete yeast cells were used as inducers.

Citation: Т. П. Пирог, М. А. Парфенюк (2023). Вплив конкурентних еукаріотичних мікроорганізмів на синтез і властивості вторинних метаболітів. Частина 2. Дріжджі як регулятори синтезу та біологічної активності вторинних метаболітів. *Наукові праці НУХТ*, 29(4), 50—60.
DOI: 10.24263/2225-2924-2023-29-4-6

DOI: 10.24263/2225-2924-2023-29-4-6

ВПЛИВ КОНКУРЕНТНИХ ЕУКАРІОТИЧНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ НА СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІТІВ. ЧАСТИНА 2. ДРІЖДЖІ ЯК РЕГУЛЯТОРИ СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВТОРИННИХ МЕТАБОЛІТІВ

Т. П. Пирог, М. А. Парфенюк

Національний університет харчових технологій

З року в рік збільшується кількість публікацій з ключовими словами «co-cultivation» і «co-culture», в яких мова йде про культивування продуцентів практично цінних метаболітів з конкурентними мікроорганізмами або біологічними індукторами, що дає змогу підвищити синтез та/або активність цільового продукту. Переважна більшість публікацій з цієї тематики присвячена спільному культивуванню бактерій і мікроміцетів, але упродовж останніх років з'являються повідомлення про вирощування бактерій з дріжджами і використання дріжджових індукторів як фактора регуляції синтезу вторинних метаболітів прокаріотами. Проаналізовані нечисленні літературні дані підтверджують значення спільного культивування як нового інструменту для інтенсифікації синтезу практично цінних вторинних метаболітів, регуляції їх біологічної активності і навіть відкриття нових біологічно активних сполук. Так, згідно з даними літератури у процесі спільного культивування бактеріальних продуцентів із дріжджами вдається підвищити синтез поверхнево-активних речовин у 2–12, антибіотиків — у 1,5, інших вторинних метаболітів — в 1,1–8 разів. Водночас, незважаючи на збільшення синтезу вторинних метаболітів, їх концентрація є недостатньо високою порівняно із синтезованою промисловими продуцентами. Потребує подальших досліджень і вплив дріжджових індукторів на синтез біологічно активних сполук, оскільки за даними літератури їх додавання не завжди супроводжувалося інтенсифікацією синтезу цільових продуктів. Одним із підходів до вирішення цієї проблеми може бути розширення спектра використання для цього дріжджів, оскільки у переважній більшості досліджень як індуктори використовували клітини дріжджів-сахароміцетів.

Ключові слова: спільне культивування, індуктор, дріжджі, вторинні метаболіти.

Постановка проблеми. У нашій попередній праці (Пирог, & Парфенюк, 2023) зазначалося, що зростаюча резистентність патогенних мікроорганізмів до антибіотиків стимулювала пошук нових нетоксичних екологічно безпечних антимікробних метаболітів природного походження. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є стратегія спільного вирощування продуцента з конкурентними мікроорганізмами або внесення у середовище культивування так званих біологічних індукторів, що дає змогу не тільки підвищити синтез цільового продукту і посилити його антимікробну активність, а й забезпечити утворення нових, нехарактерних для монокультур біологічно-активних речовин у результаті активації

мовчазних кластерів біосинтетичних генів (Rutledge, & Challis, 2015; Tan та ін., 2019; Tomm, Ucciferri, & Ross, 2019; Arora, Gupta, Jaglan, Roullier, Grovel, & Bertrand, 2020; Hoskisson, & Seipke, 2020).

Переважає більшість публікацій з цієї тематики присвячена спільному культивуванню бактерій (Alves, Sequeira, & Cunha, 2019; Pirog, Kluchka, Skrotska, & Stabnikov, 2020; Qiao та ін., 2022), але упродовж останніх років з'являється все більше інформації про вирощування бактерій — продуцентів антимікробних речовин з еукаріотами, зокрема мікроміцетами (Пирог, & Парфенюк, 2023), а також дріжджами (Ariana, & Hamed, 2017; Wang, Miao, Qiao, Xu, & Cheng, 2022) і використання дріжджових індукторів як фактора регуляції синтезу вторинних метаболітів прокаріотами (Shi, Tao, & Liu, 2017; Song, Ma, Bechthold, & Yu, 2020).

Зазначимо, що поняття «спільне культивування мікроорганізмів» і «біологічний індуктор» є різними, про що йшлося в наших попередніх дослідженнях (Пирог, Іванов, & Ярова, 2021; Пирог, & Парфенюк, 2023). У процесі спільного вирощування інокулят обох штамів (і продуцента, і конкурентного мікроорганізму) вносять у середовище культивування в практично однаковій концентрації. У другому випадку живі або інактивовані клітини індуктора, або супернатант (фільтрат) після вирощування конкурентного мікроорганізму вносять у середовище у значно нижчій концентрації порівняно з клітинами продуцента цільових метаболітів.

Мета статті: узагальнення літературних даних щодо регуляції синтезу та біологічної активності вторинних метаболітів під час спільного культивування бактеріальних продуцентів із дріжджами, або внесення дріжджових індукторів у середовище культивування бактерій.

Матеріали і методи. Матеріалами дослідження стали наукові публікації зарубіжних учених у провідних періодичних і спеціалізованих світових виданнях, що стосуються впливу спільного культивування бактерій і дріжджів, або використання дріжджових індукторів на утворення та біологічну активність різних вторинних метаболітів.

Викладення основних результатів дослідження. Спільне культивування продуцентів вторинних метаболітів з дріжджами. У літературі наведено дані щодо впливу конкурентних дріжджів на синтез поверхнево-активних речовин (ПАР) (Priya та ін., 2015; Wang, Miao, Qiao, Xu, & Cheng, 2022), антибіотиків (Ariana, & Hamed, 2017), а також інших вторинних метаболітів (Zhang та ін., 2017).

Поверхнево-активні речовини. У праці (Ding, Guo, & Chen, 2019) було встановлено, що в разі внесення у середовище культивування *Bacillus amyloliquefaciens* PC3 екзогенних жирних кислот підвищувалася концентрація ліпопептидів у культуральній рідині та їх антимікробна активність. Тому пізніше інші автори (Bai та ін., 2022) досліджували вплив дріжджів *Yarrowia lipolytica* YL21, які синтезують C₁₄-C₁₈ жирні кислоти, на синтез ліпопептидів *B. amyloliquefaciens* HM618. Показано, що після спільного культивування продуцента ПАР з дріжджами у середовищі з глюкозою концентрація синтезованих штамом HM618 фенгіцину, сурфактину та ітуруну А збільшувалась у 7,24, 12,13 та 3,23 рази відповідно порівняно з показниками вирощування монокультури *B. amyloliquefaciens* HM618.

Ліпопептиди, синтезовані співкультурою, виявляли вищу антифунгальну активність щодо *Botrytis cinerea* і *Rhizoctonia solani*, ніж синтезовані монокультурою.

У праці (Wang, Miao, Qiao, Xu, & Cheng, 2022) встановлено, що спільне культивування на харчових відходах *B. amyloliquefaciens* HM618 з генно-інженерними штамами *Pichia pastoris* GS115, яким притаманна амілазна та ліпазна активність, супроводжувалося підвищенням концентрації утвореного фенгіцину у 7 і 2 рази відповідно порівняно з показниками синтезу ПАР бактеріальною монокультурою.

Дослідження, проведені з цим же продуцентом ліпопептидів (Chen та ін., 2022) підтвердили, що результатом спільного вирощування *B. amyloliquefaciens* HM618 з генно-інженерним бактеріальним надсинтетиком проліну *Corynebacterium glutamicum* стало збільшення у 3,19, 2,05 та 1,63 рази концентрації ітуруину А, фенгіцину та сурфактину відповідно порівняно з синтезом штамом HM618. Спільне культивування трьох штамів (продуцента ПАР *B. amyloliquefaciens* HM618, надсинтетика проліну *C. glutamicum* та рекомбінантного штаму дріжджів *P. pastoris* GS115 з амілазною активністю) дало змогу підвищити синтез ліпопептидів на харчових відходах. Зазначимо, що позитивний вплив проліну на утворення ліпопептидів полягає в тому, що ця амінокислота входить до складу цих поверхнево-активних речовин.

У праці (Priya та ін., 2015) зазначається, що для регуляції синтезу ПАР *Bacillus pumilus* TER1 MS2 і *Bacillus licheniformis* TER1 MS3 можливим є культивування цих бактеріальних штамів із дріжджами *Candida vishwanathii* TER1 MS1. Під час спільного вирощування бактеріальних штамів з дріжджами на нафті в умовах, описаних раніше (Simons та ін., 2013; Sheppard та ін., 2014), посилювався синтез ПАР, про що свідчило зниження поверхневого натягу вільної від клітин культуральної рідини співкультури до 26 мН/м порівняно з 69 мН/м для монокультур бактерій роду *Bacillus*.

Отже, наведені дані підтверджують можливість підвищення синтезу поверхнево-активних речовин та їх антифунгальної активності у результаті спільного культивування бактеріальних продуцентів ПАР з дріжджами.

Антибіотики. Натепер у доступній літературі нам вдалося знайти лише одну працю, присвячену підвищенню синтезу антибіотиків у результаті ко-культивування бактеріальних продуцентів з дріжджами. Так, у процесі спільного вирощування *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* UTMC 106 з дріжджами *Y. lipolytica* ATCC 18942 концентрація утвореного нізину в культуральній рідині була на 53,4% вищою порівняно з синтезованою монокультурою *L. lactis* subsp. *lactis* UTMC 106 (Ariana, & Hamed, 2017). Автори вважають, що одним з механізмів підвищення синтезу антибіотика є споживання дріжджами утворюваної лактобактеріями молочної кислоти, що супроводжується підвищенням pH, завдяки чому продуцент довше перебуває у продуктивній для синтезу нізину фазі росту.

Інші вторинні метаболіти. Відомо, що результатом спільного культивування бактеріальних продуцентів із дріжджовими конкурентними мікроорганізмами є утворення й інших вторинних метаболітів: флавоноїдів (Zhang та ін., 2017; бактеріоцинів (Balabekyan, Karapetyan, Khachatryan, Khachatryan, & Tatikyan, 2018; Nie та ін., 2023).

Так, під час спільного вирощування *Escherichia coli* і *Saccharomyces cerevisiae* на такому субстраті, як ксилоза спостерігали незначне (на 6,1%) підвищення синтезу флавоноїду нарінгеніну порівняно з показниками синтезу монокультурою бактерій (Zhang та ін., 2017).

Balabekyan із співавт. (Balabekyan, Karapetyan, Khachatryan, Khachatryan, & Tatikyan, 2018) встановили, що в ході спільного культивування молочнокислих бактерій *Lactobacillus rhamnosus* 2012 із дріжджами *Kluveromyces marxianus* 86 синтезуються антимікробні сполуки з вищою антимікробною активністю, ніж синтезовані монокультурою лактобактерій. Супернатант після вирощування співкультури ефективніше на 20—50% пригнічував ріст *Staphylococcus aureus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* та *Klebsiella* sp., ніж супернатант після культивування *L. rhamnosus* 2012.

Спільне культивування продуцента бактеріюцину (плантарицину) *Lactiplantibacillus paraplantarum* RX-8 з дріжджами *Wickerhamomyces anomalus* Y-5 супроводжувалося підвищенням синтезу цього антимікробного метаболіту: на 24 год вирощування активність плантарицину досягала 512 Од/мл, що у 8 разів вище порівняно з показниками, встановленими для монокультури *L. paraplantarum* RX-8 (Nie та ін., 2023).

Узагальнену інформацію щодо впливу конкурентних дріжджів на утворення вторинних метаболітів бактеріями наведено в табл. 1. Такі дані засвідчують можливість використання спільного культивування бактеріальних продуцентів із дріжджами з метою посилення синтезу ПАР (у 2—12 разів), незначною мірою — антибіотиків (у 1,5 раза) та інших вторинних метаболітів (в 1,1—8 разів) (у табл. 1 не наведено).

Таблиця 1. Синтез поверхнево-активних речовин і антибіотиків у процесі спільного культивування бактерій-продуцентів з дріжджами

Продуцент	Конкурентні дріжджі	Середовище для вирощування інокуляту продуцента/ конкурентних дріжджів	Субстрат для культивування співкультури	Концентрація вторинних метаболітів монокультура/ співкультура	Література
<i>Bacillus amylolique faciens</i> HM618	<i>Yarrowia lipolytica</i> YL21	Дріжджовий екстракт-пептоно-декстрозний агар	Глюкоза	Фенгіцин: 10,52/76,19 мг/л; сурфактин: 15,89/192,80 мг/л; ігурип А: 9,69/31,32 мг/л	Bai та ін, 2022
<i>Lactococcus lactis</i> sub sp. <i>lactis</i> UTMС 106	<i>Yarrowia lipolytica</i> ATCC 18942	Сахароза, дріжджовий екстракт, пептон, неорганічні солі/ Дріжджовий екстракт, пептон, гліцерин	Меляса	Нізин: 176/270 мг/л	Ariana, & Hamedі, 2017

<i>Escherichia coli</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Середовище Лурія-Бертані/ Глюкоза, суміш амінокислот	Ксилоза	Нарингенін: 19,94/21,16 ± 0,41 мг/л	Zhang та ін, 2017
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> HM618	<i>Pichia pastoris</i> GS115-amy70	Дріжджовий екстракт-пептоно-декстрозний агар	Харчові відходи	Фенгіцин: 2,4/15,9 мг/л	Wang, Miao, Qiao, Xu, & Cheng, 2022
	<i>Pichia pastoris</i> GS115-lip7	Дріжджовий екстракт-пептоно-декстрозний агар	Харчові відходи	Фенгіцин: 2,4/4,6 мг/л	

Нові вторинні метаболіти. У літературі є кілька повідомлень про утворення нових вторинних метаболітів як результат спільного культивування бактерій з дріжджами (Minami та ін., 2008; Zhou, Qiao, Edgar, & Stephanopoulos, 2015; Robbins та ін., 2016).

У праці (Robbins та ін., 2016) показано, що під час спільного вирощування *Actinomycete* sp. WAC 2288 з дріжджами *Cryptococcus neoformans* синтезується макролактон ібоміцин, який характеризувався антимікробною активністю щодо *C. neoformans*.

Zhou із співавт. (Zhou, Qiao, Edgar, & Stephanopoulos, 2015) встановили можливість синтезу оксигенованого алкалоїду таксану концентрацією 33 мг/л під час вирощування *E. coli* з *S. cerevisiae* на глюкозі. За використання такої ж спільної культури Minami та співавт. (Minami та ін., 2008) одержали бензилхінолінові алкалоїди магнофлорин та скулерин концентраціями 7,2 та 8,3 мг/л відповідно.

Синтез поверхнево-активних речовин і антибіотиків за наявності дріжджових індукторів. У літературі є інформація про вплив дріжджових індукторів на синтез вторинних метаболітів прокаріотичними продуцентами. Більша частина такої інформації присвячена індукції синтезу антибіотиків (Wang, Yuan, Gu, & Shi, 2013; Sharma та ін., 2017; Shi, Tao, & Liu, 2018; Song, Ma, Bechthold, & Yu, 2020;), менша — поверхнево-активних речовин (Ramchandran, Ramesh, Thakur, Chakrabarti, & Roy, 2020).

Поверхнево-активні речовини. У праці (Ramchandran, Ramesh, Thakur, Chakrabarti, & Roy, 2020) встановлено, що за наявності інактивованих нагріванням дріжджових клітин *Candida albicans* SC 5314 у середовищі культивування продуцента ПАР *Bacillus subtilis* RLID 12.1. концентрація синтезованих ліпопептидів AF₃ і AF₅ підвищувалася в 1,4 і 2 рази відповідно порівняно з показниками без індуктора. Крім того, одержані поверхнево-активні речовини виявляли антифунгальну дію на дріжджі роду *Candida*: мінімальні інгібуючі концентрації становили 4—16 мкг/мл.

Антибіотики. У більшості публікацій наявна інформація про синтез антибіотиків актинобактеріями роду *Streptomyces* за наявності клітин *Saccharomyces*

cerevisiae: живих (Wang, Yuan, Gu, & Shi, 2013; Sharma та ін., 2017) та інактивованих (Song, Ma, Bechthold, & Yu 2020), або відповідного супернатанту (Shi, Tao, & Liu 2017; Song, Ma, Bechthold, & Yu 2020).

Дослідники (Wang, Yuan, Gu, & Shi, 2013) здійснювали вирощування продуценту *Streptomyces natalensis* HW-2 за наявності живих клітин *S. cerevisiae* AS 2.2081 або супернатанту. Встановлено, що в разі внесення живих дріжджових клітин (10 мг/л) індукції синтезу натаміцину не відбувалося, а додавання відповідного супернатанту (2,5%) супроводжувалося незначним (на 10%) підвищенням концентрації цього антибіотика порівняно з показниками у середовищі без індуктора.

У праці (Shi, Tao, & Liu 2017) також досліджували вплив *S. cerevisiae* (штам не вказано) на синтез натаміцину, але іншим продуцентом (*Streptomyces natalus* N5). Як індуктор використовували супернатант дріжджів (5%), який вносили у середовище з глюкозою на початку культивування. Експерименти показали, що наявність індуктора не впливала на утворення антибіотика.

Song із співавт. (Song, Ma, Bechthold, & Yu 2020) встановили, що синтез антибіотика римоцидину штамом *Streptomyces rimosus* M527 за наявності *S. cerevisiae* A3 залежав від фізіологічного стану індуктора. Так, у разі внесення в середовище культивування продуцента антибіотика індуктора у вигляді супернатанту та живих клітин дріжджів концентрація римоцидину підвищувалася на 64 і 36% відповідно порівняно з такою без індуктора. Інактивовані клітини дріжджового індуктора не впливали на синтез римоцидину.

У праці (Sharma та ін., 2017) показано, що за наявності живих клітин *S. Cerevisiae* (штам не вказано) у середовищі культивування продуцента валіноміцину *Streptomyces lavendulae* ACR-DA1 концентрація антибіотика збільшувалася на 34% порівняно з показниками у середовищі без індуктора.

Luti і Yonis (Luti, & Yonis, 2013) досліджували вплив на синтез феназину *Pseudomonas aeruginosa* (штам не вказано) живих та інактивованих клітин *S. Cerevisiae* (штам не вказано). Встановлено, що внесення у середовище культивування продуцента антибіотика живих клітин дріжджів (0,5 і 1%) супроводжувалося синтезом 12,2 і 14,46 мг/л феназину відповідно, що у 1,6 і 1,89 рази вище, ніж концентрація метаболіту, одержаного без індуктора. Додавання в середовище культивування *P. aeruginosa* інактивованих нагріванням клітин *S. cerevisiae* (0,5 і 1%) також привело до збільшення концентрації феназину в 2,6 і 3,19 рази відповідно порівняно з синтезом без дріжджових клітин (7,6 мг/л).

Інші вторинні метаболіти. У (Luti, Yonis & Mahmoud, 2018) встановлено, що в разі внесення живих клітин *S. cerevisiae* у середовище культивування *Serratia marcescens* (продуцент продигіозину) спостерігали збільшення концентрації цього пігменту у 1,5 і 2,4 рази порівняно з використанням як індуктора інактивованих клітин дріжджів і показниками синтезу без індуктора, відповідно.

У табл. 2 наведено узагальнену інформацію щодо синтезу вторинних метаболітів за наявності дріжджових індукторів у середовищі культивування бактеріальних продуцентів. Ці дані засвідчують, що внесення живих, інактивованих клітин або супернатанту після вирощування дріжджів є простим, але ефективним підходом для підвищення синтезу поверхнево-активних речовин та деяких анти-

біотиків. Разом з тим додавання індуктора не завжди супроводжувалося інтенсифікацією синтезу цільових продуктів. Крім того, утворення вторинних метаболітів часто залежало від фізіологічного стану дріжджових індукторів. Не можна також не звернути увагу на використання у більшості досліджень як індуктора клітин непатогенних дріжджів *S. cerevisiae*. У той же час з літератури відомо, що, зазвичай, максимальна інтенсифікація синтезу вторинних метаболітів з антимікробною активністю досягається за наявності в середовищі продуцента умовно патогенних чи патогенних мікроорганізмів (Sung, Gromek, & Balunas, 2017).

Таблиця 2. Вплив дріжджових індукторів на синтез поверхнево-активних речовин і антибіотиків

Продуцент	Індуктор	Фізіологічний стан індуктора	Цільовий продукт	Концентрація цільового продукту, синтезованого		Література
				без індуктора	за наявності індуктора	
<i>Bacillus subtilis</i> RLID 12.1	<i>Candida albicans</i> SC 5314	Інактивовані клітини	Ліпопептиди	AF ₃ : 920 мг/л; AF ₅ : 501 мг/л	AF ₃ : 1280 мг/л; AF ₅ : 960 мг/л	Ramchandran, Ramesh, Thakur, Chakrabarti, & Roy, 2020
<i>Streptomyces natalensis</i> HW-2	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> AS 2.2081	Живі клітини, супернатант	Натаміцин	0,639 г/л	0,639 г/л (живі клітини); 0,7 г/л (супернатант)	Wang, Yuan, Gu, & Shi, 2013
<i>Streptomyces natalus</i> N5	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Супернатант	Натаміцин	0,85 г/л	0,85 г/л	Shi, Tao, & Liu, 2017
<i>Streptomyces lavendulae</i> ACR-DA1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Живі клітини	Валіноміцин	50 мг/л	67 мг/л	Sharma та ін., 2017
<i>Streptomyces rimosus</i> M527	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> A3	Супернатант, живі та інактивовані клітини	Римоцидин	0,21—0,22 г/л	0,36 г/л (супернатант); 0,3 г/л (живі клітини); 0,24 г/л (інактивовані клітини)	Song, Ma, Bechthold & Yu, 2020
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Живі та інактивовані клітини	Феназин	7,6 мг/л	14,46 мг/л (живі клітини); 29,8 мг/л (інактивовані клітини)	Luti, & Yonis, 2013

Висновки

У пропонованому огляді ми узагальнили інформацію, наведену в працях щодо індукції синтезу мікробних вторинних метаболітів за використання стратегій спільного культивування бактеріальних штамів-продуцентів з дріжджами. Незважаючи на наявну натеper обмежену кількість таких праць, результати викладених у них досліджень підтверджують значення комбінованого культивування мікроорганізмів та/або використання біологічних індукторів як нового інструменту для підвищення синтезу практично цінних вторинних метаболітів, регуляції їх біологічної активності і навіть відкриття нових біологічно активних сполук.

Література

- Пирог, Т. П., Иванов, М. С., Ярова, Г. А. (2021). Антимікробна активність поверхнево-активних речовин *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241, синтезованих за наявності біологічних індукторів. *Наукові праці НУХТ*, 27(4), 43—52. <http://dspace.nuft.edu.ua/jspui/handle/123456789/36596>.
- Пирог, Т. П., Парфенюк, М. А. (2023). Вплив конкурентних еукаріотичних мікроорганізмів на синтез та властивості вторинних метаболітів. Частина 1. Мікроміцети як регулятори синтезу та біологічної активності вторинних метаболітів. *Наукові праці НУХТ*, 29(3), 33—49. https://drive.google.com/file/d/1FMij5Z8QCEJji31X_9ej6_lPkz_1q3N4/view.
- Alves, A. R., Sequeira, A. M., Cunha Â. (2019). Increase in bacterial biosurfactant production by co-cultivation with biofilm-forming bacteria. *Letters in Applied Microbiology*, 69(1), 79—86. doi: 10.1111/lam.13169.
- Ariana, M., Hamed, J. (2017). Enhanced production of nisin by co-culture of *Lactococcus lactis* sub sp. *lactis* and *Yarrowia lipolytica* in molasses based medium. *Journal of Biotechnology*, 256, 21—26. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.07.009.
- Arora, D., Gupta, P., Jaglan, S., Roullier, C., Grovel, O., Bertrand, S. (2020). Expanding the chemical diversity through microorganisms co-culture: current status and outlook. *Biotechnology Advances*, 107521. doi:10.1016/j.biotechadv.2020.107521.
- Bai, S., Qiao, B., Hou, Z. J., Gao, G. R., Cao, C. Y., Cheng, J. S., Yuan, Y. J. (2023). Mutualistic microbial community of *Bacillus amyloliquefaciens* and recombinant *Yarrowia lipolytica* co-produced lipopeptides and fatty acids from food waste. *Chemosphere*, 310, 136864. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.136864.
- Balabekyan, T. R., Karapetyan, K. J., Khachatryan, T. V., Khachatryan, G. E., Tatikyan, S. S. (2018). Antimicrobial activity of preparations after combined cultivation of lactic acid bacteria and yeast strains. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(4), 933—938. doi: 10.1111/jpn.12891.
- Chen, X. Y., Sun, H. Z., Qiao, B., Miao, C. H., Hou, Z. J., Xu, S. J., ..., Cheng, J. S. (2022). Improved the lipopeptide production of *Bacillus amyloliquefaciens* HM618 under co-culture with the recombinant *Corynebacterium glutamicum* producing high-level proline. *Bioresource Technology*, 349:126863. doi: 10.1016/j.biortech.2022.126863.
- Ding, L., Guo, W., Chen, X. (2019). Exogenous addition of alkanolic acids enhanced production of antifungal lipopeptides in *Bacillus amyloliquefaciens* Pc3. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 5367—5377. doi: 10.1007/s00253-019-09792-1.
- Hoskisson, P. A., Seipke, R. F. (2020). Cryptic or silent? The known unknowns, unknown knowns, and unknown unknowns of secondary metabolism. *mBio*, 11(5). doi:10.1128/mBio.02642-20.
- Luti, K. J. K., Yonis, R. W. (2013). Elicitation of *Pseudomonas aeruginosa* with live and dead microbial cells enhances phenazine production. *Romanian Biotechnological Letters*, 18(6), 8769—8778.

- Luti, K. J., Yonis, R. W., Mahmoud, S. T. (2018). An application of solid state fermentation and elicitation with some microbial cells for the enhancement of prodigiosin production by *Serratia marcescens*. *Al-Nahrain Journal of Science*, 21(2), 98—105. doi: 10.22401/JNUS.21.2.15.
- Minami, H., Kim, J.-S., Ikezawa, N., Takemura, T., Katayama, T., Kumagai, H., Sato, F. (2008). Microbial production of plant benzylisoquinoline alkaloids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(21), 7393—7398. doi:10.1073/pnas.0802981105.
- Pirog T., Kluchka L., Skrotska O., Stabnikov V. (2020). The effect of co-cultivation of *Rhodococcus erythropolis* with other bacterial strains on biological activity of synthesized surface-active substances. *Enzyme and Microbial Technology*, 142:109677. doi: 10.1016/j.enzmictec.2020.109677.
- Priya, A., Mandal, A. K., Ball, A. S., Manefield, M., Lal, B., Sarma, P. M. (2015). Mass culture strategy for bacterial yeast co-culture for degradation of petroleum hydrocarbons in marine environment. *Marine Pollution Bulletin*, 100(1), 191—199. doi: 10.1016/j.marpolbul.2015.08.050.
- Qiao, W., Qiao, Y., Gao, G., Liao, Z., Wu, Z., Saris, P.E.J., ..., Qiao, M. A novel co-cultivation strategy to generate low-crystallinity bacterial cellulose and increase nisin yields. *International Journal of Biological Macromolecules*, 202:388—396. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.038.
- Ramchandran, R., Ramesh, S., Thakur, R., Chakrabarti, A., Roy, U. (2020). Improved production of two anti-*Candida* lipopeptide homologues co-produced by the wild-type *Bacillus subtilis* RLID 12.1 under optimized conditions. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(5), 438—450. doi: 10.2174/1389201020666191205115008.
- Robbins, N., Spitzer, M., Wang, W., Waglechner, N., Patel, D. J., O'Brien, J. S., ..., Wright, G. D. (2016). Discovery of ibomycin, a complex macrolactone that exerts antifungal activity by impeding endocytic trafficking and membrane function. *Cell Chemical Biology*, 23(11), 1383—1394. doi:10.1016/j.chembiol.2016.08.015.
- Rutledge, P.J., Challis, G. L. (2015). Discovery of microbial natural products by activation of silent biosynthetic gene clusters. *Nature Reviews Microbiology*, 13(8), 509—523. doi:10.1038/nrmicro3496.
- Sharma, R., Jamwal, V., Singh, V. P., Wazir, P., Awasthi, P., Singh, D., ..., Chaubey, A. (2017). Revelation and cloning of valinomycin synthetase genes in *Streptomyces lavendulae* ACR-DA1 and their expression analysis under different fermentation and elicitation conditions. *Journal of Biotechnology*, 253, 40—47. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.05.008.
- Shi, S., Tao, Y., Liu, W. (2017). Effects of fungi fermentation broth on natamycin production of *Streptomyces*. *Progress in Applied Microbiology*, 1(1). <https://ipindexing.com/journal-article-file/24360/Effectsoffungifermentationbrothonnatamycinproductionofstreptomyces/>.
- Song, Z., Ma, Z., Bechthold, A., Yu, X. (2020). Effects of addition of elicitors on rimocidin biosynthesis in *Streptomyces rimosus* M527. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104, 4445-4455. doi:10.1007/s00253-020-10565-4.
- Sung, A. A., Gromek, S. M., Balunas, M. J. (2017). Upregulation and identification of antibiotic activity of a marine-derived *Streptomyces* sp. via co-cultures with human pathogens. *Marine Drugs*, 15(8):250. doi:10.3390/md15080250/.
- Tan, Z. Q., Leow, H. Y., Lee, D. C. W., Karisnan, K., Song, A. A. L., Mai, C. W., ..., Lai, K. S. (2019). Co-culture systems for the production of secondary metabolites: Current and future prospects. *The Open Biotechnology Journal*, 13(1), 18—26. doi: 10.2174/1874070701913010018.
- Tomm, H. A., Ucciferri, L., Ross, A. C. (2019). Advances in microbial culturing conditions to activate silent biosynthetic gene clusters for novel metabolite production. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*. doi:10.1007/s10295-019-02198-v.
- Wang, X. F., Miao, C. H., Qiao, B., Xu, S. J., Cheng, J. S. (2022). Co-culture of *Bacillus amyloliquefaciens* and recombinant *Pichia pastoris* for utilizing kitchen waste to produce fengycins. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 133(6), 560—566. doi: 10.1016/j.jbiosc.2022.02.009.
- Wang, D., Yuan, J., Gu, S., Shi, Q. (2013). Influence of fungal elicitors on biosynthesis of natamycin by *Streptomyces natalensis* HW-2. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97, 5527—5534. doi: 10.1007/s00253-013-4786-0.

Zhang, W., Liu, H., Li, X., Liu, D., Dong, X. T., Li, F. F., ..., Yuan, Y. J. (2017). Production of naringenin from D-xylose with co-culture of *E. coli* and *S. cerevisiae*. *Engineering in Life Sciences*, 17(9), 1021—1029. doi: 10.1002/elsc.201700039.

Zhou, K., Qiao, K., Edgar, S., Stephanopoulos, G. (2015). Distributing a metabolic pathway among a microbial consortium enhances production of natural products. *Nature Biotechnology*, 33(4), 377—383. doi:10.1038/nbt.3095.