

Biyosümfaktanlar

Received : 07.09.2010
Revised : 24.01.2011
Accepted : 28.01.2011

F.H. Kural*, R.N. Gürsoy*o

Giriş

Biyolojik kökenli sümfaktanlar; bakteriler, mayalar ve mantarlar tarafından üretilen, yapılarında lipofilik ve hidrofilik kısımlar içeren biyomoleküllerdir (Tablo 1). Kimyasal sümfaktanlarla karşılaştırıldığında daha düşük maliyetli üretimleri nedeniyle son yıllarda biyosümfaktanlara olan ilgi artmaktadır¹. Bu amfilik moleküller genelde suda çözünebilir bir yapıya sahip olup kritik misel konsantrasyonları düşüktür². Diğer kimyasal sümfaktanlara göre bazı avantajları; düşük toksisite, yüksek oranda biyoparçalanabilirlik, çevresel açıdan uyumluluklarıdır³.

Biyosümfaktanlar kimyasal yapılarına ve mikrobiyal orijinlerine göre sınıflandırılmaktadır⁴. Çoğu biyosümfaktan glikolipidleri, lipopeptidleri, fosfolipidleri, partiküler sümfaktanları, polimerik sümfaktanları, yağ asitlerini ve fosfolipidleri içeren kompleks moleküllerdir⁴. Bu yüzey aktif maddeler endüstride de uygulama alanı bulmuşlardır. Ziraat, maden, yağların geri kazanımında, ıslatıcı ajan, köpük yapıcı ajan ve emülsifiye edici ajan olarak farmasötik ve kozmetik endüstrilerinde kullanım alanı bulmuşlardır³ (Tablo 2). Biyosümfaktanların antimikrobiyal ve antifungal etkileri⁵, antibakteriyel etkileri⁶, antiviral etkileri⁷ de bulunmaktadır. Laktonik biyosümfaktanlar, yüzey geriliminin düşürülmesinde daha etkilidir ve antimikrobiyal aktivitenin şiddeti daha yüksektir⁸.

Biyosümfaktanlar, çevre, gıda, petrol ve ziraat başta olmak üzere birçok endüstride uygulama alanı bulmuşlardır⁴. Farmasötik

* Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, 06100, Sıhhiye Ankara, TURKEY

o Corresponding author: E-mail: ngursoy@hacettepe.edu.tr

TABLO I

Üretildikleri mikroorganizmalara göre biyosümfaktanlar (3)

Mikroorganizma	Biyosümfaktan Tipi
<i>Rhodococcus sp.</i>	Trehaloz lipidler
<i>Arthrobacter</i>	Trehaloz dikorinemikolat
<i>Pseudomonas sp.</i>	Ramnolipidler
	Ornitin lipidler
	Yağ asitleri
<i>A. Calcoaceticus</i>	Lipopolisakkaritler
<i>Corynebacterium</i>	Korinemikolik asitler
<i>Bacillus subtilis</i>	Lipopeptidler
<i>Candida tropicalis</i>	Glikolipidler
<i>Torulopsis sp.</i>	Soforolipidler

TABLO II

Biyosümfaktanlar ve bazı uygulama alanları (4)

Endüstri	Uygulama	Biyosümfaktanın rolü
Gıda	Emülsifikasyon/ De-emülsifikasyon	Stabilizan, ıslatıcı, inceltici, köpük yapıcı ajan
Biyoloji	Mikrobiyoloji	Hücreler arası iletişim, hücrelerin fiziksel davranışları
Kozmetik	Sağlık ve güzellik ürünleri	Stabilizan, ıslatıcı, temizleyici, antimikrobiyal ajan
Farmasötik	Eksipiyon/etkin madde	antibakteriyel, antifungal, antiviral, adhesiv ajan, aşı

endüstride antibakteriyel, antifungal, antiviral ve adhesiv ajan olarak kullanılmaktadırlar. Kozmetikte de sağlık ve güzellik ürünlerinde stabilizan, ıslatıcı, temizleyici ve antimikrobiyal ajan olarak uygulama alanları bulunmaktadır^{4,5}. Bu makalede biyosümfaktanların tıp, eczacılık ve kozmetikteki güncel ve potansiyel uygulama alanlarından söz edilecektir.

Glikolipidler

Glikolipidler, biyosürfaktanlar arasında en çok bilinen gruptur. Bu grubun en bilinen alt grupları, Ramnolipidler, Trehalolipidler ve Soforolipidlerdir⁴.

Ramnolipidler

P. aeruginosa türlerinden Ramnolipidlerin üretimi ilk kez Jarvis ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır⁹. Ramnolipid sürfaktanlar suyun yüzey gerilimini 72 mN/m'den 30 mN/m değerlerine, su/yağ sistemlerinde ise yüzeylerarası gerilimini 43 mN/m'den 1 mN/m değerlerine kadar düşürebilmektedirler¹⁰. Pseudomonas ramnolipidleri, hidrokarbonları emülsifiye etme özelliğine sahip olup emülsiyonlar için de stabilizan özellik gösterirler¹¹. Alkanların ve aromatik bileşiklerin emülsiyonları ramnolipidler tarafından stabilize edilebilmektedir¹¹. Ramnolipidlerin bir başka özelliği de antimikrobiyal aktiviteleridir¹². Antibakteriyal ve antifungal etkileri de bildirilmiştir¹²⁻¹⁴.

Trehalolipidler

R. Erythropolis ve *Arthrobacter sp.* türlerinden elde edilen Trehalolipidlerin yüzey gerilimini 40 mN/m'den 25 mN/m'ye, yüzeylerarası gerilimini ise 5 mN/m'den 1 mN/m'ye düşürdükleri bildirilmiştir^{15,16}. Trehalolipidler çevresel iyileştirme (bioremediation) çalışmalarında uygulama alanı bulmuşlardır¹⁷.

Soforolipidler

Soforolipidler ilk olarak Gorin ve arkadaşları tarafından 1961 yılında üretilmişlerdir^{18,19}. Soforolipidler genellikle *Torulopsis bombicola*, *T. Petrophilum* ve *T. Apicola* dan elde edilirler. Soforolipidler, makrolaktonların ve serbest asit formlarının karışımı olarak bulunurlar. Bu biyosürfaktanlar 6-9 arasında değişen farklı hidrofobik soforolipidlerin karışımlarıdır^{4,20}. Soforolipidler suda çözüldüklerinde suyun yüzey gerilimini 72.8 mN/m'den 30-40 mN/m'ye düşürmüşlerdir. Hidrofilik-lipofilik denge (HLB) değerlerinin 10-13 arasında olması, soforolipidleri yağ/su emülsiyonlarında stabilize edici ajan olarak kullanışlı kılmaktadır²¹. Antimikrobiyal etkilerinin yapılarındaki lakton oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Soforolipidler, bağışıklık sistemini düzenleyici etkiye

sahiptirler. Hagler ve arkadaşlarının yaptığı *in vitro* çalışmada, soforolipidlerin U266 hücrelerinde IgE (immunoglobulin E) üretimini azalttığı görülmüştür²². Bu bilgiler, soforolipidlerin IgE düzenleyici etki teşkil ettiğini ve antiinflamatuvar ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Krivobok ve arkadaşlarının soforolipidler üzerinde yaptıkları bir sitotoksosite çalışmasında, soforolipidlerin insan fibroblastlarına düşük toksisite gösterdikleri belirtilmiştir²³.

Kao Private Ltd (Japonya) firması tarafından soforolipidleri içeren kozmetik preparatlar da piyasada bulunmaktadır. Soforolipidleri içeren kozmetik preparatlar, ciltle çok uyumlu olmalarıyla bilinmektedir. Kao firması tarafından kullanılan soforolipidler, ıslatıcı-nemlendirici olarak hem kişisel bakım ürünlerinde hem de makyaj ürünlerinde kullanılmaktadırlar²⁴. Sopholine CoQ10, soforolipid ve hiyaluronat içeren nemlendirici özellikte fonksiyonel bir sabundur. Aynı ürünün vücut temizleyicisi, maskesi, sıvı sabunu ve akne sabunu da piyasada bulunmaktadır⁹.

Kao firması; soforolipid üretimini kendi bünyesinde yapmakta olup, üretim prosesinin bir parçası olan esterleşmeden sonra elde edilen ürünü dudak nemlendiricilerinde, cilt ve saç nemlendirici ürünlerde de kullanılmaktadır²⁵. Soforolipidler kozmetik endüstrisinde deodorantlarda, ve cilt bozukluklarının düzeltilmesinde, ilaç endüstrisinde antikanser ajanlar olarak uygulama alanı bulmuşlardır²⁴.

Yağ Asitleri, Fosfolipidler ve Nötral Lipidler

Bazı mantar ve bakteriler yağ asitlerini ve fosfolipid sürfaktanları büyüme esnasında büyük miktarlarda üretmektedirler²⁵. HLB değerleri yapılarındaki hidrokarbon zincirinin uzunluğuna bağlıdır³. Yağ asitleri gıda endüstrisinde sıkça kullanılmaktadırlar²⁶. Fosfolipidler, mikrobiyal membranların ana bileşenleridir ve yüzey özellikleri pH ve iyonik güç ile değişiklik gösterir²⁷. Fosfolipidler ve nötral lipidler gen taşıyıcı sistemlerde taşıyıcı materyalle eşleştirme (coupling) oluşturmada kullanılırlar²⁶.

Polimerik Biyosürfaktanlar

Polimerik biyosürfaktanlardan en iyi bilinenleri emulsan, liposan ve mannopteindir³. Emulsan, %0.001 ve % 0.01'lik konsantrasyonlarda bile etkili bir emülsifiye edici ajandır. Günümüzde bilinen en güçlü stabilizantlardan biridir²⁸. Polimerik biyosürfaktanlar güçlü etkilerinden dolayı biyoemülsifiye ediciler olarak tanımlanabilirler²⁹.

Partiküler Biyosürfaktanlar

Hücre dışı membran vezikülleri hidrokarbonları bölerek hücre içine alkan alımında önemli rol oynayan mikroemülsiyonları oluştururlar. *Acinetobacter sp.* türleri, 20 nm ve 50 nm arasında bir HO1-N çapıyla ve 1.158 g/cm³ yoğunlukla proteinlerden, fosfolipidlerden ve lipopolisakaritlerden oluşmaktadırlar³⁰.

Lipopeptidler

Değişik türde mikroorganizmalardan çok sayıda siklik yapıdaki lipopeptid üretilmektedir. Dekapeptid antibiyotikleri olan gramisidinler (gramicidin) ve lipopeptid antibiyotikleri olan polimiksinler (polymixcin) bunlara örnektir. *B.subtilis* tarafından üretilen siklik lipopeptid Sürfaktin, çok güçlü bir biyosürfaktan olarak bilinmektedir. Çok düşük konsantrasyonlarda bile (%0.005) suyun yüzey gerilimini 72 mN/m'den 27.9 mN/m'ye kadar düşürebilmektedir³¹. *B. licheniformis*, zorlu koşullarda (sıcaklık, pH ve tuz) dayanıklılığını koruyabilen çeşitli biyosürfaktanlar üretebilmektedir³². *B. licheniformis* 86 türü tarafından üretilen biyosürfaktan suyun yüzey gerilimini 27 mN/m'ye, su-hekzadekan sisteminin yüzeyler arası gerilimini 0.26 mN/m'ye kadar düşürebilmektedir³³. Bu biyosürfaktanlar, sürfaktinle karşılaştırıldığında benzer fizikokimyasal özelliklere sahiptirler³¹.

Sürfaktin

Sürfaktin, molekül ağırlığı 1036 Da olan, *Bacillus Subtilis* tarafından üretilen lipopeptid yapılı, 12 – 16 arasında değişen karbon sayısına sahip

bir biyosürfaktandır³⁴. Yapısında Glutamik asit, Lösin, Aspartik asit ve Valin aminoasitleri bulunmaktadır. Sahip olduğu iki karboksilik asit grubundan biri aspartik asidin diğeri de glutamik asidin yan zincirinde yer almaktadır. Bu gruplar sürfaktinin doğal anyonik yapısını oluşturur³⁷. Farmakolojik etkileri; antibakteriyel – antienflamatuar etki, antimikoplazma etkisi, antiviral etki, antitümör etki ve trombolitik aktivite^{31,36,37} olarak sıralanabilir. Sürfaktinin bu farmakolojik özellikleri, bu molekülün hedef membran ile etkileşerek membranın çift tabaka özelliklerinde değişikliklere sebep olması ile açıklanabilir⁷.

Sürfaktin, sahip olduğu amfifilik karakterden dolayı membranı destabilize eder; bu etkisini hidrofobik etkileşimler aracılığı ile membrana penetre olarak gerçekleştirir. Penetrasyonu, hidrofobik zincir uzunluğu ve membran kalınlığı etkiler. Membranın fosfolipid tabakasında penetrasyonla meydana gelen değişiklikler, sürfaktin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Düşük sürfaktin konsantrasyonlarında; sürfaktin hücre membranına çabuk penetre olur. Orta konsantrasyonlarda lipopeptid formlar, membranın sadece fosfolipid tabakasında etkindir. Yüksek konsantrasyonlarda, sürfaktinin deterjan etkisi hakimdir ve penetrasyonu membranın bozulmasıyla sonuçlanır³⁸. Sürfaktinin membran penetrasyonu, katyonların varlığında kolaylaştırılmıştır. Ortamda bulunan Ca^{++} iyonu, moleküller arası köprü görevini üstlenerek sürfaktinin membrana girişini kolaylaştırmıştır³⁹.

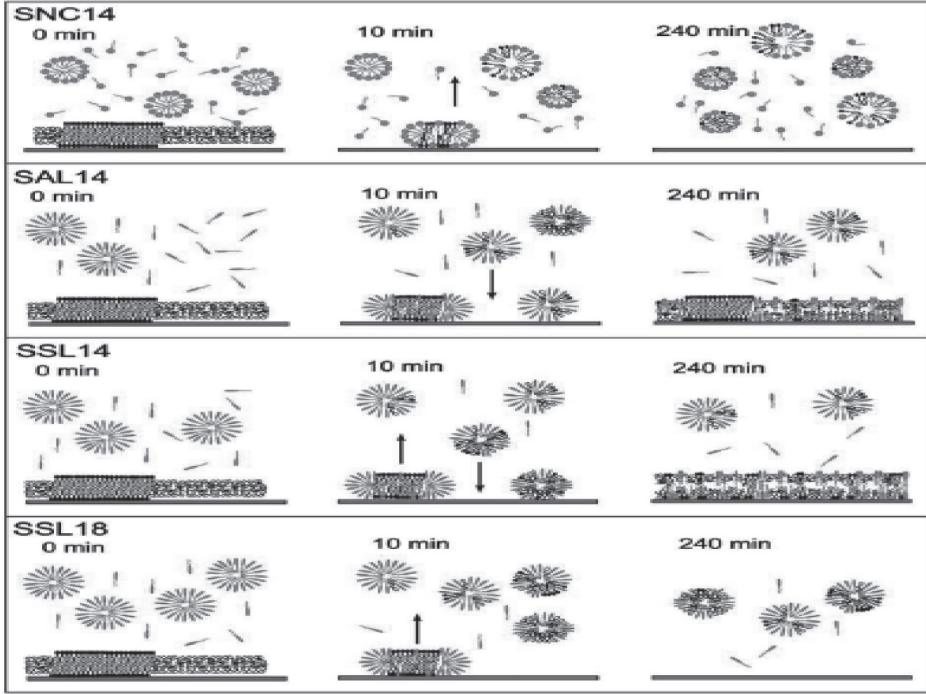
Francius ve arkadaşları, zincir uzunlukları ve siklik-lineer yapıları değişken olan (Tablo 3) farklı yapıdaki sürfaktinlerle membran etkileşimini araştırmışlardır (Şekil 1). Bu çalışmaya göre, sürfaktinin membran

TABLO III

Sürfaktinlerin karakteristik özellikleri (40)

Sürfaktin	SNC14	SAL14	SSL14	SSL10	SSL18
Yapı	siklik	lineer	lineer	lineer	lineer
Yük	2	2	3	3	3
Karbon zinciri uzunluğu	14	14	14	10	18
Molar kütle (g/mol)	1022	1023	967	1079	1039
CMC* (μM)	62	401	302	1114	8

CMC: Kritik misel konsantrasyonu



Şekil 1

Tablo 3'te belirtilen sürfaktinlerin nano boyuttaki membran aktivitesi⁴⁰

aktivitesinin peptid zincirinin yapısına (siklik-lineer), yapısında bulunan karboksilik asit sayısına ve taşıdığı yüke bağlı olduğu belirtilmiştir. Sürfaktinin membran aktivitesinin iyonik yükün artmasıyla birlikte arttığı, açil zinciri uzunluğu arttıkça daha iyi bir çözündürmenin gerçekleştiği belirtilmiştir.

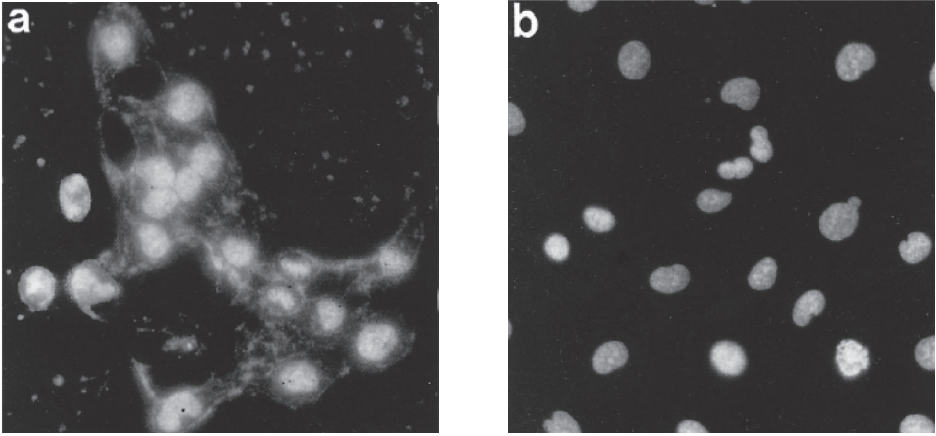
Sürfaktin, çözelti içinde “at eyeri” (Horse-saddle conformation) yapısını alır. pH değeri 5'ten yüksek olan sulu ortamlarda iyi bir çözünürlük gösterir⁴¹. En fazla çözünürlüğe pH 8 – 8.5 arasında ulaşılmıştır. Bu da molekülün asidik yapısıyla ilişkilendirilmiştir³⁵. Sürfaktinin, 10 µM konsantrasyonda suyun yüzey gerilimini 72 mN/m' den yaklaşık 30 mN/m'ye düşürdüğü bulunmuştur^{42,43}. Sürfaktinin; PVC (polivinil klorür) protezlerde ve vinil üretral kateterlerde *S. typhimurium*, *S. Enterica*, *E. Coli* ve *P. mirabilis* tarafından biyofilm oluşumunu azalttığı görülmüştür⁴⁴.

Bir başka çalışmada, D. Vollenbroich ve arkadaşları, sürfaktinin mikoplazmalara karşı biyolojik aktivitesini incelemişlerdir⁴⁷. Mikoplazmalara

37 °C'de 1 saat inkübasyon sonrası 12.5 µM konsantrasyonda sürfaktin uygulanmıştır. Mikoplazmaların hücre yüzeyine tutundukları ve sürfaktinle doğrudan etkileştikleri belirtilmiştir. 25 µM sürfaktin konsantrasyonunda mikoplazmaların parçalanması artmıştır. 50 µM sürfaktin konsantrasyonunda mikoplazma lipid tabakasının yıkımı ve membran sisteminin yok olmasıyla ve tüm mikroorganizmaların parçalanması ile sonuçlanmıştır (Şekil 2).

Fareler üzerinde yapılan in vivo toksisite çalışmalarında sürfaktinin LD₅₀ değeri intramüsküler yoldan uygulandığında 200 mg/kg, oral yoldan uygulandığında ise 4 g/kg olarak tespit edilmiştir⁴⁵. Bu değerler, sürfaktinin toksisitesinin oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Son olarak; H. Kural ve arkadaşları, kendiliğinden mikroemülsifiye olabilen sistemler hazırlayarak sürfaktini bu sistemler içinde formüle etmişler ve sürfaktin içeren bu sistemlerin karakterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir⁴⁸.



Şekil 2

(a) Sürfaktin uygulanan ve *M. Hyorhina* ile kontamine edilen (b) mikoplazma içermeyen, DAPI:ML* hücrelerinin sürfaktin uygulamasının ardından alınan DNA floresans görüntüleri (45) (*DAPI: 6-diamidino-2-phenylindole, ML: mink lung)

Sonuç

Kimyasal sürfaktanlarla karşılaştırıldıklarında biyosürfaktanlar, yüksek oranda biyoparçalanımları, daha iyi çevresel uyumları, yüksek oranda seçicilikleri ve zorlu ortamlardaki aktivitelerinden dolayı üstünlük sağlamaktadırlar. Bu nedenle biyosürfaktanlar üzerinde yapılan araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır. Çeşitli sektörlerde kendine kullanım alanı bulan biyosürfaktanların, antibakteriyel, antiviral, antimikrobiyal özelliklerinden dolayı farmasötik araştırmaları devam etmektedir. Biyosürfaktanların bu özellikleri, hiç kuşkusuz onları özellikle eczacılık, kozmetik ve tıp alanlarında aranan biyomoleküller yapacaktır.

Özet

Biyosürfaktanlar, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen çeşitli yapılarıdaki yüzey aktif moleküllerdir. Bu moleküller sulu çözeltilerde yüzey ve yüzeylerarası gerilimi önemli ölçüde düşürürler. Bu amfifilik moleküller genelde suda çözünebilir bir yapıya sahip olup kritik misel konsantrasyonları düşüktür. Diğer kimyasal sürfaktanlara göre bazı avantajları; düşük toksisite, yüksek oranda biyoparçalanabilirlik, çevresel açıdan uyumluluklarıdır. Farmasötik endüstride antibakteriyel, antifungal, antiviral ve adhesiv ajan olarak kullanılmaktadırlar. Kozmetikte de sağlık ve güzellik ürünlerinde stabilizan, ıslatıcı, temizleyici ve antimikrobiyal ajan olarak uygulama alanları bulunmaktadır. Bu bağlamda; biyosürfaktanlar, eczacılık, kozmetik ve tıpta gelecek vaad eden moleküllerdir.

Anahtar kelimeler: Biyosürfaktan, yüzey/yüzeylerarası gerilim, eczacılık, kozmetik, tıp

Summary

Biosurfactants

Biosurfactants are structurally diverse group of surface active molecules synthesized by microorganisms. These molecules reduce

surface and interfacial tension in aqueous solutions. These amphiphilic molecules are generally water soluble and have a low critical micelle concentration. In comparison with other chemical surfactants, they possess advantages such as; low toxicity, high biodegradability, and environmental compatibility. They are utilized as antibacterial, antifungal, antiviral and adhesive agents in pharmaceutical industry. They are also utilized as stabilizing, wetting, cleansing and antimicrobial agents in beauty and health products in cosmetics. In this respect; biosurfactants appear to be promising molecules in pharmaceuticals, cosmetics and medicine.

Keywords: Biosurfactant, surface/interfacial tension, pharmaceuticals, cosmetic, medicine

KAYNAKLAR

1. Heyd M, Kohnert A, Tan TH, Nusser M, Kirschhofer F, Brenner-Weiss G, Franzreb M and Berensmeier S: Development and trends of biosurfactant analysis and purification using rhamnolipids as an example. *Anal Bioanal Chem*, 391, 1579-90 (2008)
2. Lu JR, Zhao XB and Yaseen M: Biomimetic amphiphiles: Biosurfactants, *Curr Opin Colloid In*, 12, 60-67 (2007)
3. K.K. Gautam VKT: Microbial Surfactants: A Review, *J Oleo Sci*, 55, 155-166, 2006.
4. Mukherjee S, Das P and Sen R: Towards commercial production of microbial surfactants, *Trends Biotechnol*, 24, 509-515 (2006)
5. Singh P and Cameotra ss: Potential applications of microbial surfactants in biomedical sciences, *Trends Biotechnol*, 22, 142-146 (2004)
6. Kim KM, Lee JY, Kim CK and Kang JS: Isolation and characterization of surfactin produced by *Bacillus polyfermenticus* KJS-2. *Arch Pharm Res* 32: 711-5 (2009)
7. Carrillo C, Teruel JA, Aranda FJ and Ortiz A: Molecular mechanism of membrane permeabilization by the peptide antibiotic surfactin, *Biochim Biophys Acta*, 1611: 91-7 (2003)
8. Shah V, Doncel GF, Seyoum T, Eaton KM, Zalenskaya I, Hagver R, Azim A and Gross R: Sphorolipids, microbial glycolipids with anti-human immunodeficiency virus and sperm-immobilizing activities, *Antimicrob Agents Chemother* 49, 4093-100 (2005)
9. http://www.alibaba.com/product-free/12257148/Sopholine_Coq10.html. In.
10. Jarvis FG, Johnson, M.J.: A glycolipid by *Pseudomonas aeruginosa*, *J Am Chem Soc*, 71, 4124-4126 (1949)
11. Parra JL, Guinea J, Manresa MA, Robert M, Mercade ME, Comelles F and Bosch MP: Chemical Characterization and Physicochemical Behavior of Biosurfactants. *J Am Oil Chem Soc*, 66, 141-145 (1989)
12. Patel RM, Desai, A. J.: Biosurfactant Production by *Pseudomonas aeruginosa* GS3 From Molasses, *Lett Appl Microbiol*, 25, 91-94 (1997)
13. Abalos A, Pinazo, A., Infante, M. R., Casals, M., Garcia, F., Manresa, A.: Physicochemical and Antimicrobial Properties of New Rhamnolipids Produced by *Pseudomonas*

- aeruginosa AT10 from Soybean Oil Refinery Wastes, *Langmuir* 17, 1367-1371, (2001).
14. Benincasa M, Abalos A, Oliveira I and Manresa A: Chemical structure, surface properties and biological activities of the biosurfactant produced by *Pseudomonas aeruginosa* LBI from soapstock, *Anton Leeuw Int J G*, 85, 1-8 (2004)
 15. Haba E, Abalos, A., Jauregui, O., Espuny, M.J., Manresa, A.: Use of Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy for Studying the Composition and Properties of Rhamnolipids Produced by Different Strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Surfactants Deterg*, 6, 155-161 (2003)
 16. Kretschmer A, Bock H and Wagner F: Chemical and Physical Characterization of Interfacial-Active Lipids from *Rhodococcus erythropolis* Grown on n-Alkanes, *Appl Environ Microbiol* 44, 864-870 (1982)
 17. Li ZY, Lang S, Wagner F, Witte L and Wray V: Formation and Identification of Interfacial-Active Glycolipids from Resting Microbial Cells, *Appl Environ Microbiol* 48, 610-617 (1984)
 18. Mulligan CN: Environmental applications for biosurfactants, *Environ Pollut* 133, 183-98 (2005)
 19. Gorin PAJ, Spencer, J.F.T., Tulloch, A.P.: Hydroxy fatty acid glycosides sophorose from *Torulopsis magnoliae*, *Can J Chem* 39, 846-851 (1961)
 20. Hirata Y, Ryu, M., Oda, Y., Igarashi, K., Nagatsuka, A., Furuta, T., Sugiura, M.: Novel characteristics of sophorolipids, yeast glycolipid biosurfactants, as bioderadable low-foaming surfactants, *J Biosci Bioeng* 108, 142-146 (2009)
 21. Hommel R, Stüwer O, Stuber W, Haferburg D and Kleber HP: Production of Water-Soluble Surface-Active Exolipids by *Torulopsis apicola*, *Appl Microbiol Biot*, 26, 199-205 (1987)
 22. Van Bogaert IN, Saerens K, De Muynck C, Develter D, Soetaert W and Vandamme EJ: Microbial production and application of sophorolipids, *Appl Microbiol Biot*, 76, 23-34 (2007)
 23. Hagler M, Smith-Norowitz, T.A., Chice, S., Wallner, S.R., Viterbo, D., Mueller, C.M., Gross, R., Nowakowski, M., Schulze, R., Zenilman, M.E., Bluth, M.H.: Sophorolipids Decrease IgE Production in U266 Cells by Downregulation of BSAP (Pax5), TLR-2, STAT3 and IL-6, *J Allergy Clin Immun*, 119, 263 (2007)
 24. Krivobok S, Guiraud, P., Seigle-Murandi, F., Steiman, R.: Production and toxicity assessment of sophorosides from *Torulopsis bombicola*, *J Agrc Food Chem* 42, 1247-1250 (1994)
 25. <http://www.kao.co.jp/en/news/2008/n20080707-01bc.html>. In.
 26. Cavalero DA and Cooper DG: The effect of medium composition on the structure and physical state of sophorolipids produced by *Candida bombicola* ATCC 22214, *J Biotechnol* 103, 31-41 (2003)
 27. Cirigliano MC and Garman GM: Purification and characterization of Liposan, a Bioemulsifier from *Candida lipolytica*, *Applied Environmental Microbiology* 50, 846-850 (1985)
 28. Kitamoto D, Isoda H and Nakahara T: Functions and potential applications of glycolipid biosurfactants--from energy-saving materials to gene delivery carriers, *J Biosci Bioeng* 94, 187-201 (2002)
 29. Rosenberg E and Ron EZ: High- and low-molecular-mass microbial surfactants. *Appl Microbiol Biotechnol* 52, 154-62 (1999)
 30. Cirigliano MC and Carman GM: Isolation of a bioemulsifier from *Candida lipolytica*, *Appl Environ Microbiol* 48, 747-50 (1984)

31. Rodrigues L, Banat IM, Teixeira J and Oliveira R: Biosurfactants: potential applications in medicine, *J Antimicrob Chemother* 57, 609-18 (2006)
32. Kappeli O and Finnerty WR: Partition of alkane by an extracellular vesicle derived from hexadecane-grown *Acinetobacter*, *J Bacteriol* 140, 707-12 (1979)
33. Arima K, Kakinuma A and Tamura G: Surfactin, a crystalline peptidolipid surfactant produced by *Bacillus subtilis*: isolation, characterization and its inhibition of fibrin clot formation, *Biochem Biophys Res Commun* 31, 488-94 (1968)
34. McInerney M.J. J, M., Nagle DP Jr.: Properties of the biosurfactant produced by *Bacillus licheniformis* strain JF-2, *J Ind Microbiol Biot*, 5, 95-101 (1990)
35. Horowitz S, Currie, J.K.: Novel Dispersants of Silicon Carbide and Aluminium Nitride, *J Disper Sci Technol*, 11, 637-659 (1990)
36. Vollenbroich D, Ozel M, Vater J, Kamp RM and Pauli G: Mechanism of inactivation of enveloped viruses by the biosurfactant surfactin from *Bacillus subtilis*, *Biologicals* 25, 289-97 (1997)
37. Abdel-Mawgoud AM, Aboulwafa MM and Hassouna NA: Characterization of surfactin produced by *Bacillus subtilis* isolate BS5, *Appl Biochem Biotechnol* 150, 289-303 (2008)
38. Bernheimer AW and Avigad LS: Nature and properties of a cytolytic agent produced by *Bacillus subtilis*, *J Gen Microbiol* 61, 361-9 (1970)
39. Kracht M, Rokos H, Ozel M, Kowall M, Pauli G and Vater J: Antiviral and hemolytic activities of surfactin isoforms and their methyl ester derivatives, *J Antibiot (Tokyo)* 52, 613-9 (1999)
40. Seydlova G and Svobodova J: Review of surfactin chemical properties and the potential biomedical applications, *Cent Eur J Med*, 3, 123-133 (2008)
41. Grau A, Gomez Fernandez JC, Peypoux F and Ortiz A: A study on the interactions of surfactin with phospholipid vesicles, *Biochim Biophys Acta* 1418, 307-19 (1999)
42. Francius G, Dufour S, Deleu M, Paquot M, Mingeot-Leclercq MP and Dufrene YF: Nanoscale membrane activity of surfactins: influence of geometry, charge and hydrophobicity, *Biochim Biophys Acta* 1778, 2058-68 (2008)
43. Nicolas JP: Molecular dynamics simulation of surfactin molecules at the water-hexane interface, *Biophys J* 85, 1377-91 (2003)
44. Ishigami Y, Osman M, Nakahara H, Sano Y, Ishiguro R and Matsumoto M: Significance of Beta-Sheet Formation for Micellization and Surface-Adsorption of Surfactin, *Colloid Surface B*, 4, 341-348 (1995)
45. Peypoux F, Bonmatin JM and Wallach J: Recent trends in the biochemistry of surfactin, *Appl Microbiol Biotechnol* 51, 553-63 (1999)
46. Mireles JR, 2nd, Toguchi A and Harshey RM: *Salmonella enterica* serovar typhimurium swarming mutants with altered biofilm-forming abilities: surfactin inhibits biofilm formation, *J Bacteriol* 183, 5848-54 (2001)
47. Vollenbroich D, Pauli G, Ozel M and Vater J: Antimycoplasma properties and application in cell culture of surfactin, a lipopeptide antibiotic from *Bacillus subtilis*, *Appl Environ Microbiol* 63, 44-9 (1997)
48. Kural FH, Gürsoy RN: Formulation and characterization of Surfactin-Containing Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SF_SMEDDS), *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy* 30(2), 171-186 (2010)