

УДК 615.281.9:578.89:578.24

А.Б. Балко

Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины
ул. Академика Заболотного, 154, Киев, ГСП Д03680, Украина

ХАРАКТЕРИСТИКА, СВОЙСТВА, ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОЦИНОВ

Проанализированы данные литературы, а также результаты собственных исследований бактериоцинов – одних из наиболее распространенных факторов бактериального антагонизма, которые выделяются большинством видов микроорганизмов и обладают бактерицидным действием по отношению к представителям филогенетически близких видов. Принимая во внимание высокую литическую активность и узкую специфичность действия бактериоцинов, рассматривается перспектива их использования в качестве альтернативных антимикробных средств. Приведены основные подходы к классификации бактериоцинов, охарактеризовано их разнообразие, описаны структуры, киллерные свойства и механизмы литического действия основных типов бактериоцинов относительно чувствительных культур микроорганизмов. Указаны перспективные направления использования и возможное значение данных антибактериальных веществ в медицине.

Ключевые слова: бактериоцины, механизмы литического действия.

Множественная устойчивость микроорганизмов к антибиотикам является глобальной проблемой здравоохранения всех стран мира [27]. Возбудителями инфекционных болезней все чаще становятся мульти- и панрезистентные штаммы микроорганизмов, в связи с чем лечение вызванных ими заболеваний известными антибиотиками оказывается неэффективным [32]. Широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов приобретает угрожающие темпы и свидетельствует о возрастающем «кризисе антибактериальной терапии» [43]. Как следствие, возникает необходимость поиска, детального изучения и введения в медицинскую практику новых, альтернативных антибиотикам противомикробных средств [16]. Среди широкого арсенала факторов бактериального антагонизма, кроме антибиотиков, известны также другие группы высокоактивных веществ, которые могут быть использованы в клинической практике. Одними из них являются бактериоцины – наиболее распространенные природные средства защиты бактерий [4]. Учитывая их высокий киллерный потенциал, в обзорной статье сделана попытка охарактеризовать бактериоцины относительно перспективы их возможного использования в качестве альтернативных антимикробных средств.

Бактериоцины – это группа гетерогенных антибиотикоподобных веществ, преимущественно белковой природы, которые синтезируются большинством бактерий и характеризуются бактерицидным действием относительно представителей филогенетически близких видов [36]. К данной группе относятся киллерные факторы с разными морфологическими и биохимическими свойствами: пептиды, низкомолекулярные белки, ферменты, фагоподобные структуры [20]. Узкая специфичность действия и белковая природа бактериоцинов отличает их от классических антибиотиков [19].

Классификация. Первое детальное исследование бактериоцинов было проведено Reeves, который разделил их на 16 групп и назвал соответственно виду микроорганизма-продуцента [19]. Таким образом, антибиотические факторы, синтезируемые *Escherichia coli*, обозначили термином «колицины», *Enterobacter cloacae* – «клоацины», *Pseudomonas aeruginosa* – «пиоцины» и т.д. [40]. Необходимо отметить, что термин «пиоцины» был использован по отношению к старому названию *P. aeruginosa* – «синегнойная палочка» или *Bacillus pyocyaneus*. Со временем систематическое положение микроорганизмов изменилось, но более корректное название продуцируемых ими бактериоцинов – «азругиноцины» так и не прижилось.

В дальнейшем, Bradley предложил дополнительно разделить все бактериоцины на две группы: низко- и высокомолекулярные. К низкомолекулярным бактериоцинам относятся тер-

© А.Б. Балко, 2012

мостабильные, невидимые в электронном микроскопе вещества белковой природы, которые не осаждаются при ультрацентрифугировании, свободно диффундируют в агар и характеризуются высокой чувствительностью к действию протеаз. Высокомолекулярные бактериоцины характеризуются большими размерами молекулы, термоллабильностью, нечувствительностью к обработке трипсином. Эти частицы свободно осаждаются при высокоскоростном центрифугировании и визуализируются при электронной микроскопии [19]. Несколько позже, в отдельную группу были выделены низкомолекулярные полипептиды – микроцины [30]. Таким образом, среди общего количества исследованных бактериоцинов выделяют структуры трех типов – аналоги фаговых хвостовых отростков (макромолекулярные частицы), вещества белковой природы (колициноподобные бактериоцины) и низкомолекулярные полипептиды (микроцины).

Макромолекулярные бактериоцины, согласно электронно-микроскопическим исследованиям, морфологически соответствуют хвостовым отросткам бактериофагов, хотя последние характеризуются несколько большими размерами [19]. Частицы бактериоцинов, как и хвостовые отростки, состоят из внутреннего стержня, футляра, а также базальной пластинки с фибриллами.

Одними из наиболее изученных частиц этого типа являются пиоцины – бактериоцины *Pseudomonas aeruginosa* [24]. По строению и размерам молекулы они представляют собой довольно большую и разнообразную группу, объединяющую три типа частиц: R, F и S пиоцины [28]. Частицы R-типа напоминают негибкие, сократительные хвостовые отростки бактериофагов и разделяются на 5 подгрупп: R1, R2, R3, R4 и R5 [31]. Пиоцины F-типа морфологически близки к гибким и несократительным хвостовым отросткам. Эта группа состоит из пиоцинов F1, F2, F3 и 28, а также частиц 430F [19]. Пиоцины S типа своей организацией напоминают колицины и относятся к низкомолекулярным бактериоцинам [37]. Большинство макромолекулярных R-пиоцинов в несокращенном состоянии характеризуются средними размерами 100×15 нм. После их сокращения обнаруживаются полые внутренние стержни размером 100×7 нм и футляры около 45×17 нм [19]. Пиоцины F типа имеют вид палочек 105×10 нм, к концам которых прикреплены фибриллоподобные структуры длиной до 43 нм [28]. Молекулярная масса частиц пиоцинов F типа составляет в среднем около 3×10⁶ Да, а R типа – 1×10⁷ Да [19]. При электронной микроскопии пиоцины обнаруживаются в нескольких конформационных состояниях: в виде сокращенных частиц, полностью замкнутых колец и двух несокращенных формах [19]. Тем не менее, киллерная активность характерна только структурам в несокращенном состоянии.

Многочисленные исследования проводятся также и среди каротоворицинов – антибиотических веществ фитопатогенных бактерий *Erwinia carotovora*. Этим микроорганизмам также характерно выделение киллерных факторов двух типов – макромолекулярных частиц типа фаговых хвостовых отростков [8] и колициноподобных бактериоцинов [5]. Макромолекулярные каротоворицины можно разделить на четыре группы. Однако, если учитывать характер лизиса чувствительных культур, то их количество может быть и большим [6]. При электронной микроскопии макромолекулярные каротоворицины имеют вид палочкоподобных структур длиной 128–192 нм и диаметром около 15 – 21 нм. На проксимальном конце хвостовых отростков штамма J2 *E. carotovora* обнаруживается специфическое образование (структура ANS – abnormal structure), которое отличается по своей организации от основной части чехла и, возможно, состоит из субъединиц особого белка [8]. В состав макромолекулярных частиц *E. carotovora* J2 входят три мажорных (23, 25, 46 кДа) и четыре минорных полипептидных компонента (31, 54, 58, 91 кДа) [2]. При длительном хранении высокомолекулярные каротоворицины могут спонтанно переходить в сокращенное состояние. В дальнейшем, на особых центрах кристаллизации возможна повторная самостоятельная сборка частиц, аналогичных по своей морфологии исходным структурам, что свидетельствует о высоком уровне их структурной организации и механизмов синтеза [9].

Колициноподобные бактериоцины являются высоко гетерогенной группой веществ белковой природы, к которым относят разные по строению и массе киллерные факторы – от небольших пептидов до сложных белков. Бактериоцинам этого типа характерна доменная структура. В молекуле колицинов, например, выделяют 3 функциональных домена [14]. N-концевой домен принимает участие в переносе бактериоцинов через клеточную оболочку, центральная

часть отвечает за связывание с бактериальным рецептором, а С-концевой фрагмент характеризуется ионофорными, нуклеазными и гидролитическими свойствами [14]. У S пиоцинов порядок расположения доменов транслокации и рецепторного распознавания обратный [19]. В структуре других низкомолекулярных бактериоцинов возможны некоторые отличия. Так, на С-конце клоаина DF13 обнаружен дополнительный фрагмент, который связывается с белком иммунитета. Необходимо отметить, что генетические детерминанты колициноподобных бактериоцинов могут иметь различную локализацию. Гены пиоцинов, например, находятся в бактериальной хромосоме [19], а колицинов – в составе плазмид [36]. Генетические детерминанты кодируют, преимущественно, два белка, которые формируют одну молекулу и, в дальнейшем, функционируют вместе [38]. При этом больший компонент отвечает за киллерную активность молекулы, а меньший – за резистентность клеток-продуцентов к собственным бактериоцинам [28]. Описанная структура характерна, например, для колицинов E2, E3 [18], пиоцинов Ap41, S1 и S2 [38], а также клоаина DF13 [18]. В другом случае порообразующие колицины Ia, Ib, B не содержат в составе бактериоцинового оперона гена, ответственного за их выделение из клетки [36].

Группа низкомолекулярных бактериоцинов *E. coli* (колицинов) считается наиболее исследованной среди киллерных факторов этого типа [14]. По механизму влияния на чувствительные микроорганизмы и сходству белковых последовательностей среди колицинов выделяют две большие группы: порообразующие колицины и колицины с нуклеазной активностью [36]. Порообразующие колицины по своей структуре достаточно неоднородны и поэтому дополнительно разделяются на три подгруппы: Ia, E1 и A. Колицины с нуклеазной активностью характеризуются большим сходством, и, в зависимости от соотношения ДНКазной и РНКазной активностей, среди этих бактериоцинов выделяют две разные подгруппы. Первая подгруппа характеризуется высшей ДНКазной активностью и включает колицины E2, E7, E8, E9, в то время как другая представлена колицинами E3, E5, E6, E4, DF13 с более выраженными РНКазными свойствами [36]. В зависимости от особенностей строения домена транслокации, колицины дополнительно разделяются на две группы. К группе А относят бактериоцины, которым для проникновения в цитоплазму чувствительных микроорганизмов необходима клеточная Tol-система транспорта (колицины А, E1, E2, E3, K, L) [33]. В группу В входят частицы, зависящие от Ton-системы транспорта белков (колицины В, Ia, Ib, V, D, M) [12].

Пиоцины S типа – колициноподобные, протеазочувствительные белки, которые характеризуются ДНКазной активностью и представляют собой группу морфологически простых пептидов с молекулярной массой не выше 100 кДа [38]. Среди них выделяют несколько подтипов: S1, S2, S3, Ap41, S4 и S5 [19, 36].

Большинство бактериоцинопродуцирующих штаммов *E. carotovora* также способны синтезировать колициноподобные бактериоцины, а в отдельных случаях бактериоциногенность носит множественный характер [10]. При этом выделению разных типов каротоворицинов присущий волнообразный характер [11]. Показано, что за синтез колициноподобных частиц отвечает ген *brg* размером 1280 пар нуклеотидов. Указанный ген имеет хромосомную локализацию и кодирует протеин из 99 аминокислот [15]. В проведенных нами исследованиях показано, что в состав колициноподобных бактериоцинов *E. carotovora* J2 входит один мажорный полипептид массой 54 кДа [2]. Ген *brg*, кроме бактериоцинов, может синтезировать также и другие белки, необходимые для полноценного функционирования клетки. Считается, что этот ген оказывает плейотропное влияние на клетку, которое проявляется в осмотической, стабильности формы и размеров бактерий, регулярности деления, а также устойчивости клеток к УФ-облучению [15].

Микроцинами называют группу антимикробных низкомолекулярных полипептидов, которые выделяются бактериями семейства *Enterobacteriaceae* [30]. Считается, что микроцины имеют большое значение в бактериальном антагонизме кишечной микрофлоры млекопитающих [21]. На данный момент известно лишь девять микроцинов: E492, 24, J25, H47, B17, C7, D93, V и L [22]. Однако, несмотря на их незначительное количество, некоторые микроцины детально изучены – H47, C7 и J25, тогда как другие остаются практически не изученными – L, 24, V [29]. Данные факторы антагонизма представляют собой группу простых белков с молекулярной массой не выше 10 кДа, резистентных к действию многих протеаз. Кроме того, они характеризуются высокой термостабильностью и устойчивостью к изменениям pH в значи-

тельном диапазоне [29]. Индукция синтеза микроцинов не зависит от активности бактериальной SOS-системы, а происходит при культивировании бактерий в обедненной ростовой среде [29]. Необходимо отметить, что выделение этих веществ не сопровождается гибелью клеток. Учитывая особенности строения и структурной организации микроцинов, было предложено разделить их на две группы [35]. Первая группа включает микроцины B17, C7, J25 и D93, которые представлены небольшими молекулами с молекулярной массой ниже 5 кДа. В процессе созревания большинство бактериоцинов данной группы претерпевают посттрансляционную модификацию, а киллерное влияние осуществляют на специфические внутриклеточные мишени [35]. Вторая группа включает микроцины V, E492, H47, L и 24. По своему строению эти частицы в некоторой степени сходны с бактериоцинами IIa класса грам-положительных бактерий. Молекулярная масса микроцинов второй группы составляет от 7 до 10 кДа [35]. Выделение микроцинов происходит при помощи транспортной ABC системы клетки, а их антибактериальная активность обусловлена взаимодействием с бактериальными мембранами [35].

Реализация киллерной активности макромолекулярных бактериоцинов начинается с их прикрепления к рецепторам на клеточной стенке бактерий. Каротоворицины, например, связываются с компонентами O-цепи бактериальной стенки (S-липополисахарид), которые содержат маннозу, фукозу, ксилозу и рамнозу [7]. Исследование кинетики адсорбции показало, что это довольно быстрый процесс. За первые две минуты происходит прикрепление основного количества бактериоцинов, тогда как в последующий период (до 60 мин) наблюдается только медленное насыщение рецепторов. При этом на процесс прикрепления бактериоцинов может также влиять структурная конформация молекул липополисахарида [7]. В дальнейшем происходит сокращение хвостовых отростков, что приводит к механическому и ферментативному разрушению оболочки клетки [28]. Для макромолекулярных каротоворицинов *E. carotovora* J2 показано, что при контакте с мембраной чувствительных клеток первой сокращается свойственная им структура ANS. Вследствие этого последняя претерпевает некоторые конформационные изменения, которые распространяются на футляр хвостового отростка и могут приводить или к его дальнейшему сокращению, или к разрушению дистальной части каротоворицина [8]. Следствием влияния бактериоцинов является выход внутриклеточного содержимого и ингибирование синтеза бактериальных ДНК, РНК и белка. Это, в свою очередь, приводит к быстрой и полной остановке роста чувствительной культуры [19]. Таким образом, макромолекулярные бактериоцины убивают бактерии лизисом «извне» [31]. Частицы указанного типа в чувствительных микроорганизмах, подобно бактриофагам, не размножаются. Исходя из этого следует, что для разрушения одной бактериальной клетки необходимо намного большее количество частиц бактериоцинов, нежели бактериофагов [19]. При сравнении киллерных свойств бактериоцинов разных типов было обнаружено, что они отличаются между собой по эффективности. На примере пиоцинов показано, что на одну летальную единицу активности приходится 1–2 частицы R пиоцинов, около 280 киллерных факторов F-типа и более 300 молекул S пиоцинов.

Механизм киллерного действия низкомолекулярных бактериоцинов заключается в их способности влиять на разнообразные клеточные структуры и блокировать большинство процессов [42]. Вещества этого типа проявляют свое биологическое действие путем адсорбции к специфическим рецепторам, которые локализованы на поверхности внешней мембраны чувствительных клеток [13]. Так, некоторым микроцинам для связывания и транспортирования в бактериальную клетку необходимы белки Top-Tol системы клетки хозяина [12]. Для проникновения в цитоплазму бактерий могут использоваться также и другие структуры. Так, например, микроцин J25 присоединяется к многофункциональному рецептору FhuA, который относится к группе рецепторов сидерофоров, колицины E – к рецептору VtuB, необходимому для транспорта витамина B12 [14]. После прикрепления бактериоцины перемещаются через клеточную оболочку и влияют на ряд специфических мишеней внутри бактерий [13]. Как следствие, происходит блокирование жизненно важных процессов и наступает гибель клетки.

При более тщательном исследовании механизмов действия бактериоцинов было показано три основных способа их киллерного влияния на клетку. Первый тип влияния заключается в образовании каналов в цитоплазматической мембране, через которые выходят ионы K^+ , H^+ (микроцины E492, V; колицины A, E1, K, Ia, Iv; пиоцин S5) [28, 44]. Это приводит к умень-

шению мембранного потенциала клетки и блокированию поглощения питательных веществ. Бактериоцины первого типа могут также препятствовать накоплению предшественников всех биохимических процессов. Другим механизмом действия является нуклеазная деградация нуклеиновых кислот. На молекулярном уровне такой тип влияния проявляется путем образования одно- и двуцепочечных разрывов ДНК (колицины E2, E7, E9) [45], блокирования включения тимина в молекулу нуклеиновой кислоты (колицин E2, микроцин B17), а также ингибирования синтеза ДНК (микроцины B17, J25) [34]. Наличие неспецифической эндонуклеазной активности было показано нами и для колициноподобных каротоворицинов, причем данная активность дополняет их киллерное действие путем лизогенной индукции умеренных бактериофагов [1]. ДНКазные свойства также характерны пиоцинам S1, S2, S3 и AP41 [28]. Кроме разрушения клеточной ДНК, пиоцины S1 и S2 вызывают полное ингибирование липидного синтеза бактерий [38]. Следующий способ деградации заключается в специфическом расщеплении рибосомальной 16S РНК, что приводит к угнетению белкового синтеза (колицин E3 и микроцин C7) [44, 45]. На синтез клеточных белков дополнительно влияет разрушение тРНК колицинами E5, D [26] и пиоцинами S4 [28]. Данная группа также включает вещества, способные ингибировать клеточные ферменты. Например, микроцин C15 связывает гомосерин-О-трансуксинаат, необходимый для синтеза метионина. И, наконец, последний тип влияния – это угнетение биосинтеза муреина, что приводит к разрушению клеточной стенки и вызывает лизис бактерий или образование сферопластов (колицин M) [12].

Показано, что клетки-продуценты бактериоцинов устойчивы к летальному действию собственных продуктов. Бактерии также могут быть резистентными и относительно бактериоцинов других, близкородственных видов. Это свойство обусловлено синтезом относительно низкомолекулярного гидрофобного белкового продукта, названного белком иммунитета [45]. Указанные белки встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и предотвращают ее разрушение. Для некоторых колицинов белки иммунитета прочно связаны с гомологическими молекулами киллеров (колицины E2, E3, DF13), угнетая, таким образом, их литическую активность [44]. В соответствии со степенью резистентности микроорганизмов к действию бактериоцинов бактерии разделяются на два бактериоцинотипа – с высокой и низкой чувствительностью. На примере каротоворицинов показано, что с расширением спектра литической активности частиц, уменьшается бактериоциночувствительность их родительских штаммов к действию бактериоцинов других бактерий [6].

Использование бактериоцинов для лечения инфекционных заболеваний впервые было предложено в 50-х годах минувшего столетия. Например, применение колицина Col V при экспериментальных инфекциях у подопытных мышей показало положительные результаты [41]. Однако стремительное развитие эры антибиотиков отодвинуло большинство данных исследований на второй план. В настоящий период в связи с резким увеличением количества антибиотикорезистентных штаммов возрождается заинтересованность бактериоцинами, как альтернативе традиционным антимикробным препаратам [4]. Так, в медицинской практике нашел применение комбинированный препарат для местного применения, содержащий бактериоцины – пиолизин [3]. Делаются даже попытки использования бактериоцинов для влияния на полирезистентные штаммы микроорганизмов [25].

Кроме того, в отдельных работах была показана высокая эффективность действия некоторых киллерных факторов (пиоцин S2) на рост опухолевых клеток [17]. Лантибиотики – бактериоцины молочнокислых бактерий (например, низин), уже более 40 лет успешно используются в пищевой промышленности в качестве консервантов [39].

Необходимо отметить, что бактериоцины имеют и ряд недостатков, которые существенно ограничивают возможность широкого применения их нативных структур в медицине [4]. Сюда следует отнести возможность неучтенной специфической активности бактериоцинов (токсические белки, белки с прионоподобным эффектом), необходимость введения в организм человека большого количества белка и опасность развития аллергических реакций, высокая специфичность и возникновение резистентности при мутациях рецепторов или мишеней, а также некоторые другие [4]. Для устранения указанных недостатков активно разрабатываются бактериоцины, модифицированные с помощью генной инженерии [23]. Тем не менее, бактериоцины следует рассматривать как мощный арсенал антимикробных средств, который все

еще требует дальнейших исследований, но имеет полное право быть использованным для решения соответствующих проблем настоящего и будущего.

Автор выражает глубокую признательность заведующему отделом молекулярной генетики бактериофагов, д-р биол. наук Товкачу Ф.И., а также заведующей отделом антибиотиков, д-р мед. наук, Авдеевой Л.В. за консультативную помощь, обсуждение представленных данных и всестороннюю поддержку при проведении исследований.

О.Б. Балко

*Институт мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, МСП Д03680, Україна*

ХАРАКТЕРИСТИКА, ВЛАСТИВОСТІ, ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОЦИНІВ

Резюме

Проаналізовано літературні джерела, а також результати власних досліджень бактеріоцинів - одних із найпоширеніших факторів бактеріального антагонізму, які виділяються більшістю видів мікроорганізмів і володіють бактерицидною дією по відношенню до представників філогенетично близьких видів. Зважаючи на високу літичну активність і вузьку специфічність дії бактеріоцинів, розглядається перспектива їх використання як альтернативних антимікробних засобів. Наведено основні підходи до класифікації бактеріоцинів, охарактеризовано їх різноманіття, описано структуру, кілерні властивості і механізми літичної дії основних типів бактеріоцинів щодо чутливих культур мікроорганізмів. Вказано перспективні напрямки використання і можливе значення даних антибактеріальних речовин для медицини.

Ключові слова: бактеріоцини, механізми літичної дії.

A.B. Balko

*Zabolotny Institute of Microbiology and Virology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

CHARACTERISTIC, PROPERTIES, PROSPECT OF APPLICATION OF BACTERIOCINS

Summary

Literary data and own research results dedicated to bacteriocin investigations have been analysed. Bacteriocins as one of the most widespread factors of bacterial antagonism, which are distinguished by the majority of microorganisms and characterized by bactericidal action in respect of representatives of phylogenetically related species have been considered. Allowing for their high lytic activity and narrow action specificity, the prospects for the use of the bacteriocins as possible alternative antibacterial remedies are examined. The basic approaches to bacteriocin classification, their variety, structure, killer properties and mechanisms of lytic action are presented. The perspective trends of the use and possible significance of these antibacterial substances in medicine are indicated.

The paper is presented in Russian.

Key words: bacteriocins, mechanisms of lytic action.

The author's address: Balko A.B., Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, National Academy of Sciences of Ukraine; 154 Acad. Zabolotny St., Kyiv, MSP, D 03680, Ukraine.

1. Балко О.Б., Товкач Ф.И. Ендонуклеазная активность, асоційована із частками бактеріоцинів *Erwinia carotovora* // Наук. вісн. Чернів. універ. – 2006. – 297. – С. 132–136.
2. Балко О.Б. Структурно-функціональна організація каротоворіцинів та їх роль в мікробному антагонізмі: Автореф. дис. канд. біол. наук: 03.00.06 / Інст. мікробіол. і вірусол. ім. Д. К. Заболотного НАН України. – К., 2007. – 20 с.
3. Гольдина О.А., Горбачевский Ю.В. Мазь пиолизин эффективное средство монотерапии в широкой дерматологии // Поликлиника. – 2010. – 2. – С. 104–109.

4. Крылов В.Н. Фаготерапия с точки зрения генетики бактериофага: надежды, перспективы, проблемы безопасности, ограничения // Генетика. – 2001. – **37**, № 7. – С. 869–887.
5. Максименко Л.А., Товкач Ф.И. Ассоциация пигментсодержащего липида и низкомолекулярного бактериоцина *Erwinia carotovora* // Микробиол. журн. – 2009. – **71**, № 5. – С. 51–57.
6. Товкач Ф.И. Соотношение между лизирующей активностью макромолекулярных каротоворицинов и бактериоциночувствительностью у *E. carotovora* // Микробиология. – 1998. – **67**, № 6. – С. 775–781.
7. Товкач Ф.И., Мороз С.Н., Гвоздяк П.И. Изучение адсорбционных рецепторов макромолекулярных бактериоцинов *E. carotovora* subsp. *carotovora* // Микробиол. журн. – 2001. – **63**, № 1. – С. 23–33.
8. Товкач Ф.И. Дефектная лизогения *E. carotovora* // Микробиология. – 2002. – **71**, № 3. – С. 359–367.
9. Товкач Ф.И. Самосборка надмолекулярных структур *in vitro* после спонтанного разрушения каротоворицинов // Там же. – 2002. – **71**, № 4. – С. 467–474.
10. Товкач Ф.И., Максименко Л.О., Балко О.Б. Множинність бактеріоцинів *Erwinia carotovora* // Вісник ДАУ. – 2005. – **2**. – С. 163–168.
11. Товкач Ф.И., Балко А.Б., Муквич Н.С. Особенности лизогенной индукции бактериоцинов у тиминовых мутантов *Erwinia carotovora* // Микробиол. журн. – 2006. – **68**, № 3. – С. 33–46.
12. Braun V., Patzer S.I., Hantke K. Ton-dependent colicins and microcins: modular design and evolution // Biochimie. – 2002. – **84**, N 5. – P. 365–380.
13. Cao Z., Klebba P.E. Mechanisms of colicin binding and transport through outer membrane porins // Biochimie. – 2002. – **84**, N 5. – P. 399–412.
14. Cascales E., Buchanan S.K., Duché D., Kleanthous C., Lloubès R., Postle K., Riley M., Slatin S., Cavard D. Colicin biology // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2007. – **71**, N 1. – P. 158–229.
15. Chuang D. Y., Kyeremeh A. G., Gunji Y. Identification and cloning of an *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* bacteriocin regulator gene by insertional mutagenesis // J. Bacteriol. – 1999. – **181**, N 6. – P. 1953–1957.
16. Coates A.R., Hu Y. Targeting non-multiplying organisms as a way to develop novel antimicrobials // Trends. Pharmacol. Sci. – 2008. – **29**, N 3. – P. 143–150.
17. Cornut G, Fortin C, Soulières D. Antineoplastic properties of bacteriocins: revisiting potential active agents // Am. J. Clin. Oncol. – 2008. – **31**, N 4. – P. 399–404.
18. Cursino L., Smarda J., Chartone-Souza E., Nascimento A.M.A. Recent updated aspects of colicins of *Enterobacteriaceae* // Braz. J. Microbiol. – 2002. – **33**, N 3. – P. 185–195.
19. Daw M.A., Falkner F.R. Bacteriocins: Nature, Function and Structure // Micron. – 1996. – **27**, N 6. – P. 467–479.
20. Desriac F., Defer D., Bourgougnon N., Brillet B., Le Chevalier P., Fleury Y. Bacteriocin as weapons in the marine animal-associated bacteria warfare: inventory and potential applications as an aquaculture probiotic // Mar. Drugs. – 2010. – **8**, N 4. – P. 1153–1177.
21. Destoumieux-Garçon D., Peduzzi J., Rebuffat S. Focus on modified microcins: structural features and mechanisms of action // Biochimie. – 2002. – **84**, N 6. – P. 511–519.
22. Frana T.S., Carlson S.A., Rauser D.C., Jones B.D., Fergen B.J., Griffith R.W. Effects of microcin 24-producing *Escherichia coli* on shedding and multiple-antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* in pigs // Am. J. Vet. Res. – 2004. – **65**, N 12. – P. 1616–1620.
23. Gillor O., Nigro L.M., Riley M.A. Genetically engineered bacteriocins and their potential as the next generation of antimicrobials // Cur. Pharm. Des. – 2005. – **11**, N 8. – P. 1067–1075.
24. Köhler T., Donner V., van Delden C. Lipopolysaccharide as shield and receptor for R-pyocin-mediated killing in *Pseudomonas aeruginosa* // J. Bacteriol. – 2010. – **192**, N 7. – P. 1921–1928.
25. Ling H., Saeidi N., Rasouliha B.H., Chang M.W. A predicted S-type pyocin shows a bactericidal activity against clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates through membrane damage // FEBS Lett. – 2010. – **584**, N 15. – P. 3354–3358.
26. Masaki H., Ogawa T. The modes of action of colicins E5 and D, and related cytotoxic tRNases // Biochimie. – 2002. – **84**, N 5. – P. 433–438.
27. McGowan J.E.Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum // Am. J. Med. – 2006. – **6**, N 1. – P. 29–36.
28. Michel-Briand Y., Baysse C. The pyocins of *Pseudomonas aeruginosa* // Biochimie. – 2002. – **84**, N 5. – P. 499–510.
29. Moreno F., San Millan J.L., Hernández-Chico C., Kolter R. Microcins // Biotechnol. Ser. – 1995. – **28**, N 1. – P. 307–321.
30. Moreno F., González-Pastor J.E., Baquero M.-R. Bravo D. The regulation of microcin B, C and J operons // Biochimie. – 2002. – **84**, N 6. – P. 521–529.

31. Nakayama K., Takashima K., Ishihara H., Shinomiya T., Kageyama M., Kanaya S., Ohnishi M., Murata T., Mori H., Hayashi T. The R – type pyocin of *Pseudomonas aeruginosa* is related to P2 phage, and the F – type is related to lambda phage // Mol. Microbiol. – 2000. – **38**, N 2. – P. 213–231.
32. O'Fallon E., Pop-Vicas A., D'Agata E. The emerging threat of multidrug-resistant gram-negative organisms in long-term care facilities // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 2009. – **64**, N 1. – P. 138–141.
33. Papagianni M. Ribosomally synthesized peptides with antimicrobial properties: biosynthesis, structure, function, and applications // Biotechnol. Adv. – 2003. – **21**, N 6. – P. 465–499.
34. Pierrat O.A., Maxwell A. Evidence for the role of DNA strand passage in the mechanism of action of microcin B17 on DNA gyrase // Biochemistry. – 2005. – **44**, N 11. – P. 4204–4215.
35. Pons A.-M., Lanneluc I., Cottenceau G., Sable S. New developments in non-post translationally modified microcins // Biochimie. – 2002. – **84**, N 6. – P. 531–537.
36. Riley M.A., Chavan M. Bacteriocins: ecology and evolution. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2007. – 154 p.
37. Saleem F., Ahmad S., Yaqoob Z., Rasool S.A. Comparative study of two bacteriocins produced by representative indigenous soil bacteria // Pak. J. Pharm. Sci. – 2009. – **22**, N 3. – P. 252–258.
38. Sano Y., Matsui H., Kobayashi M., Kageyama M. Molecular structures and functions of pyocins S1 and S2 in *Pseudomonas aeruginosa* // J. Bacteriol. – 1993. – **175**, N 10. – P. 2907–2916.
39. Sapatnekar N.M., Patil S.N., Aglave B.A. Extraction of bacteriocin and study of its antagonistic assay // Intern. J. Biotechnol. Biochem. – 2010. – **6**, N 6. – P. 865–870.
40. Seo S.T., Furuya N., Iiyama K., Takeshita M., Takanami Y., Tsuchiya K., Lim C.-K. Characterization of an antibacterial substance produced by *Erwinia carotovora* subsp. *carotovora* Ecc 32 // J. Gen. Plant. Pathol. – 2004. – **70**, N 5. – P. 273–277.
41. Smith H.W., Huggins M.B. Treatment of experimental *Escherichia coli* infection in mice with colicine V // J. Med. Microbiol. – 1977. – **10**, N 4. – P. 479–482.
42. de Souza E.L., da Silva C.A., de Sousa C.P. Bacteriocins: molecules of fundamental impact on the microbial ecology and potential food biopreservatives // Braz. Arch. Biol. Technol. – 2005. – **48**, N 4. – P. 559–566.
43. Wang C.Y., Jerng J.S., Cheng K.Y., Lee L.N., Yu C.J., Hsueh P.R., Yang P.C. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. – **12**, N 1. – P. 63–68.
44. Zakharova S.D., Cramer W.A. Colicin crystal structures: pathways and mechanisms for colicin insertion into membranes // Biochim. Biophys. Acta. – 2002. – **1565**, N 2. – P. 333–346.
45. de Zamaroczy M., Buckingham R. H. Importation of nuclease colicins into *E.coli* cells: endoproteolytic cleavage and its prevention by the immunity protein // Biochimie. – 2002. – **84**, N 5. – P. 423–432.

Отримано 14.09.2011