DOI: http://dx.doi.org/10.18524/2307 4663.2017.2(38).105024

УДК 579.852.1

М.В. Штеніков, В.О. Іваниця
Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна, тел.: +38 (0482) 68 79 64,
e-mail: shtenikovnik@gmail.com

БАКТЕРІОЦИНИ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЕРОБНИХ СПОРОУТВОРЮВАЛЬНИХ БАКТЕРІЙ

В огляді наведена інформація щодо бактеріоцинів – низькомолекулярних білків факультативно-анаеробних спороутворювальних бактерій (ФАСБ), що володіють антимікробною активністю, їх класифікації, структури та властивостей. Серед бактеріоцинів ФАСБ виділяють такі, що при синтезі зазнають вторинної модифікації, та такі, що їй не піддаються. Перші в свою чергу поділяються на лантибіотики, циклічні пептиди, сактібіотики, глікоцини, лінійні азолвмісні бактеріоцини та лассо-пептиди, які виявлені в ФАСБ поки лише методами біонформатики. Серед не модифікованих бактеріоцинів ФАСБ виділяють педіоцин-подібні та некласифіковані. Окремо стоїть група бактеріоцинів, які мають високу молекулярну масу та на даний час мало досліджені. Ступінь вивчення різних таксономічних груп ФАСБ на предмет бактеріоциногенності на даний момент є дуже нерівномірним. Основні продуценти належать до родів Bacillus та Paenibacillus, для деяких родин інформація в літературі відсутня. Вивчення бактеріоцинів ФАСБ – перспективний напрямок як фундаментальних, так і прикладних досліджень.

Ключові слова: бактеріоцини, Bacillus, Bacillaceae, лантибіотики, сактибіотики, азолвмісні пептиди, лассо-пептиди.

ВСТУП

Розповсюдження резистентності до антибіотиків серед патогенних бактерій останніми десятиріччями набуло загрозливого масштабу. В одній лише Європі протягом 2014 року від хвороб, спричинених антибіотикорезистентними бактеріями померло 25 000 чоловік [5]. Фактично, перед людством постала загроза повернення до епохи, що передувала відкриттю антибіотиків, коли кожна інфекція актуально загрожувала смертю і шанси вижити залежали лише від імунітету хворого та ефективності підтримувальної терапії. Найочевидніше вирішення проблеми – пошук нових антибіотиків, але це займає багато часу та призводить до значних витрат ресурсів.

Відомо, що лише один з приблизно 10000 потенційних медикаментів проходить всю низку клінічних випробувань та стає клінічним препаратом. Якщо взяти до уваги, що медицина – не єдина сфера, де людство має потребу в антимікробних препаратах, то ситуація стає ще більш загрозливою [50, 75].

Ці обставини змушують шукати альтернативні по відношенню до антибіотиків засоби контролю мікроорганізмів, одними з найбільш перспективних серед яких є бактеріоцини – антимікробні білки прокаріот що секретуються [8, 9, 53, 59, 62].

© М.В. Штеніков, В.О. Іваниця, 2017

До позитивних рис бактеріоцинів як антимікробних засобів, можна віднести білкову природу, що робить можливою їх утилізацію організмом людини і тварин без утворення шкідливих проміжних та кінцевих продуктів. Також сюди можна віднести їх активність у низьких концентраціях відносно антибіотиків і низьку специфічність щодо мішені – останній чинник знижує вірогідність виникнення резистентних форм [18]. Значна частка бактеріоцинів без проблем переносять режим пастеризації, частина – режим стерилізації гарячим паром. Також важливою обставиною є простота експресії у генно-інженерних штамах-продуцентах [10, 27 , 39, 48, 54].

На відміну від хімічно різноманітних антибіотиків, всі бактеріоцини є білками, тому їх фізико-хімічні властивості добре піддаються передбаченню, зокрема в тому аспекті, що стосується імунологічних властивостей. Висока антимікробна специфічність до збудника робить їх цілком безпечними для людини і тварин [56].

На сьогоднішній день найбільш активно вивчаються бактеріоцини молочнокислих бактерій (МКБ). Ця обставина не може бути задовільною як мінімум з двох причин. По-перше, різноманітність бактеріоцинів МКБ не може вичерпувати собою різноманітність бактеріоцинів фірмікут взагалі, бо вони являють собою групу зі спеціалізацією до життя у специфічному копіотрофному середовищі, мають ряд неспецифічних засобів активної конкуренції на зразок секреції органічних кислот [3]. По-друге, бактеріоцини МКБ з тих самих причин часто демонструють незадовільну стабільність та/чи ефективність у фізіологічних умовах [66, 68]. В таких умовах потребує фундаментального вивчення феномен бактеріоциногенності, який виявився недооціненим порівняно з явищем синтезу антибіотиків, хоча бактеріоцини і були відкриті на 3 роки раніше за антибіотики. Ці явища мають не лише спільні загальні риси, але і низку відмінностей, окрім характеру біосинтезу сполук двох даних груп. Їх вплив на еволюцію організмів – носіїв цих фенотипових характеристик лишається недослідженим [58, 72].

Метою даної роботи є огляд і аналіз літературних даних щодо бактеріоцинів відомих на цей час у факультативно-анаеробних спороутворювальних бактерій.

1. Загальна характеристика бактеріоцинів ФАСБ

Вивчення здатності до синтезу бактеріоцинів на сьогодні було присвячено головним чином молочнокислим бактеріям, що зумовлено їх широким використанням у різних галузях промисловості, важливою роллю у фізіології людини і тварин, та цілковитою безпечністю для них. Проте така стратегія залишає невикористаним значний потенціал бактерій, які не належать до молочнокислих, але теж здатні до синтезу бактеріоцинів. Фактично, гени, що за тими чи іншими ознаками близькі до генів бактеріоцинів, виявлені у близько 99% секвенованих прокаріотних геномів [20, 34].

Однією з груп мікроорганізмів, вивчення бактеріоцинів якої можна вважати перспективним, є факультативно-анаеробні спороутворювальні бактерії (ФАСБ). Ця група прокаріот включає близько 600 видів, розподілених по близько 60 родах та кількох родинах, що належать до одного порядку. ФАСБ дуже різноманітні за фізіологічними, біохімічними та екологічними

характеристиками. Серед них є як убіквісти, розповсюджені майже всюди в межах біосфери, окрім біотопів, придатних лише для існування екстремофілів, так і вузько спеціалізовані форми (наприклад, *Bacillus anthracis*) [41]. Найяскравішою рисою фізіології цих істот є їх здатність до утворення стійких до екстремальних чинників форм – ендоспор, механізм формування яких надзвичайно складний [19, 25, 46].

Серед них є термо-, психро- та мезофіли, з широким спектром оптимуму pH, є форми з різними ступенями галофільності, хоча переважають мезонейтрофільні хемоорганогетеротрофи. Ендоспори кожного виду виходять зі стану спокою, коли потрапляють у сприятливі для даного виду умови довкілля [65].

ФАСБ здатні використовувати широкий спектр джерел органічного вуглецю, включаючи білки, різноманітні ліпіди, вуглеводи (в т.ч. агар-агар), вуглеводні і т.п. Деякі представники є метанотрофами та автотрофами. Утилізують широкий спектр джерел електронів та акцепторів для анаеробного дихання (наприклад, нітрати, хлорати, хромати, селенати, арсенати тощо) [19, 25].

Як і переважна більшість інших прокаріот, ФАСБ мають здатність до синтезу низки біологічно активних сполук, що виступають чинником антагонізму до певних категорій мікроорганізмів-конкурентів. Це антибіотики (у першу чергу ліпопептидної природи та полікетиди) і власне бактеріоцини [57, 72].

ФАСБ легко піддаються виділенню в чисту культуру, у переважній більшості випадків легко культивуються та цікаві як з прикладного, так і фундаментального погляду. Проте практичний інтерес до бактеріоцинів ФАСБ зумовлений не лише легкістю культивування продуцентів, але й фізіологічною різноманітністю та специфічними цитологічними рисами [69].

Фундаментальне значення бактеріоциногенності ФАСБ полягає, головним чином, у тому, що дає змогу краще зрозуміти низку фундаментальних аспектів еволюції фірмікутів. По-перше, характер взаємодії таких ознак, що надають значної еволюційної переваги, як бактеріоциногенність і спороутворення, з одного боку, та бактеріоциногенність і синтез антибіотиків з іншого, по-друге, теоретичну можливість «консервації» у геномах ФАСБ генів бактеріоцинів інших груп прокаріот [57].

ФАСБ відомі головним чином на прикладі представників роду *Bacillus*; власне, впродовж тривалого часу діагноз даного таксону зводився до здатності утворювати ендоспори та росту у присутності кисню в атмосферній концентрації. Таксономічне впорядкування групи ФАСБ розпочалося на початку 90-х років завдяки впровадженню методів молекулярної філогенії, через що ФАСБ були розподілені по різних родах і родинах в межах одного порядку [7, 19].

Бактеріоцини являють собою білки, які синтезуються прокаріотами та виявляють бактерицидну чи/та бактеріостатичну дію на штами бактерій виду продуцента чи близьких видів. Важливо відзначити, що саме їх синтез, який відбувається на рибосомах, є принциповою характеристикою бактеріоцинів, що відрізняє їх від часто хімічно схожих пептидних антибіотиків. Специфічність дії варіює, залежно від конкретного бактеріоцину, і може бути такою ж широкою, як у деяких антибіотиків. Багато еукаріот синтезують антимікробні пептиди, за функціями та структурою схожі на прокаріотні, але бактеріоцинами не називаються, хоча в деяких оглядах розглядаються разом [44, 65, 74].

В більшості випадків бактеріоцини являють собою короткі (20–60 амінокислотних залишків), позитивно заряджені або гідрофобні пептиди. Відомі також окремі бактеріоцини з більш високою молекулярною масою (наприклад, А-216 з відносною молекулярною масою 66 кДа), проте вони являють собою скоріше виключення із правил [40].

Однією з суттєвих відмінностей бактеріоцинів від антибіотиків є те, що перші активно синтезуються в експоненційній фазі росту та є первинним метаболітами, а другі – у стаціонарній і є вторинними метаболітами. Характер регуляції експресії генів бактеріоцинів у багатьох випадках не з'ясований. Для субтиліну відомо, що його експресія запускається системою кворум сенсинг, медіатором якої є сам бактеріоцин, що забезпечує наростання його продукції за механізмом позитивного зворотнього зв'язку [71]. Експресія ж самих генів системи кворум сенсинг (рецептора-кінази та транскрипційного регулятора) регулюється фактором транскрипції AbrB. В цілому, системи регуляції експресії генів бактеріоциногенності не менш складні, ніж продукції антибіотиків [14, 33].

Історично так склалося, що вивчення бактеріоцинів різних груп бактерій просувалося нерівномірно, незалежно формувалися системи класифікації та термінологія. Перший бактеріоцин, що синтезується грампозитивною бактерією, був відкритий у 1928 році. Це був нізин, який продукується *Lactococcus lactis*. Серед грампозитивних бактерій найбільш вивченими є бактеріоцини лактобактерій, точніше представників сестринського до Bacillales порядку Lactobacillales [4, 17, 74].

Здатність бактерії продукувати певний бактеріоцин визначаються складним кластером генів, які узгоджено експресуються. В першу чергу це структурний ген самого бактеріоцину (який звичайно позначається літерою А – наприклад, *nisA*, структурний ген нізину, що продукується *L. lactis*), гени що відповідають за процесинг пропептиду та його транспорт, гени автоімунітету та регуляції експресії. Деякі гени кластеру, частіше структурний, іноді бувають дуплікові, що сприяє більш продуктивній експресії. Деякі бактеріоцини синтезуються при активації Sec-системи та не потребують власної транспортної системи, проте це не відноситься до більшості бактеріоцинів [2, 29].

Досить типовим для бактеріоцинів є те, що після синтезу вони піддаються значній вторинній модифікації (рис.1). В першу чергу це стосується протеолітичного відщеплення сигнальних пептидів (наявність яких обов'язкова через потребу у трансмембранному транспорті продукту). Сигнальний пептид може мати значні розміри по відношенню до корової частини пропептиду. Як правило сигнальний пептид розташований на N-кінці молекули. Бактеріоцини не набувають фізіологічної активності до відщеплення сигнального пептиду [76].

Окрім відщепленого сигнального пептиду, зріла молекула бактеріоцину може і не мати інших вторинних модифікацій, проте більшість бактеріоцинів все ж має більш складну структуру. До них належать, зокрема, дисульфідні зв'язки, пептидний зв'язок між N- та C- кінцями, лантионинові містки тощо. Набір вторинних модифікацій не лише надає молекулі специфічності відносно мішені, але й визначає її резистентність по відношенню до чинників навколишнього середовища [6].

Найбільш стабільними є лантибіотики – бактеріоцини, що містять непротеїногенну амінокислоту лантионін. В ФАСБ, на відміну від лактобактерій, експериментально зафіксовано не всі з перерахованих модифікації, проте дані аналізу геномів цих сіквенсів свідчать про наявність у ФАСБ більш широкого спектру бактеріоцинів, ніж це виявляється класичними методами [47].

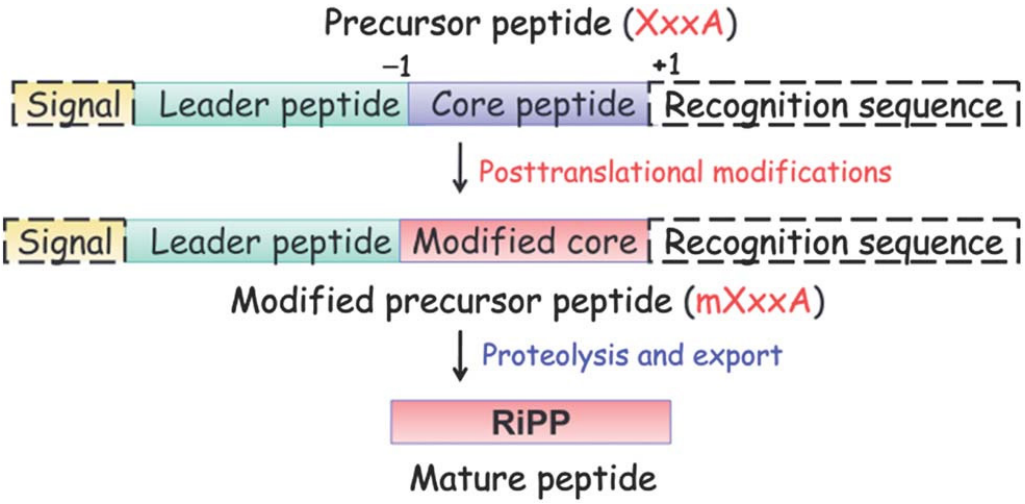

Рис. 1. Загальна схема процесингу молекули бактеріоцина [6]

Fig. 1. The general scheme of bacteriocin processing [6]

Цікавий феномен являють собою двохкомпонентні бактеріоцини, тобто такі, які експресуються у вигляді двох фізично не зв'язаних молекул, які функціонують у синергетичний спосіб. Такі бактеріоцини відомі серед лантибіотиків бацил [2, 59].

Важливо відзначити, що у випадку, коли бактеріоцин зазнає посттрансляційної модифікації, то як правило таких модифікацій кілька. Одна з них є характерною та її наявність корелює з гомологією первинної послідовності білків. Це робить можливою певну класифікацію бактеріоцинів, про що мова піде нижче.

Важливою характеристикою кожного бактеріоцину є спектр його активності. Як витікає з визначення, бактеріоцини, як правило, виявляють активність щодо споріднених видів чи навіть до того самого штаму, але позбавленого відповідного кластеру (наприклад, разом з утраченою плазмідою). Частина бактеріоцинів ФАСБ демонструє активність проти грамнегативних бактерій. Для низки бактеріоцинів також спостерігається виражена фунгіцидна та фунгістатична активність [2].

Дія бактеріоцинів грампозитивних бактерій звичайно пов'язана з формуванням постійних чи тимчасових пор у ЦПМ, що призводять до підвищення її проникності і як наслідок – до втрати мембранного потенціалу (рис. 2). Часто (зокрема, наприклад, у деяких лантибіотиків) безпосереднє зв'язування

молекули бактеріоцину мембраною відбувається через посередництво ліпіду II і таким чином відбувається ще й пригнічення синтезу пептидоглікану.

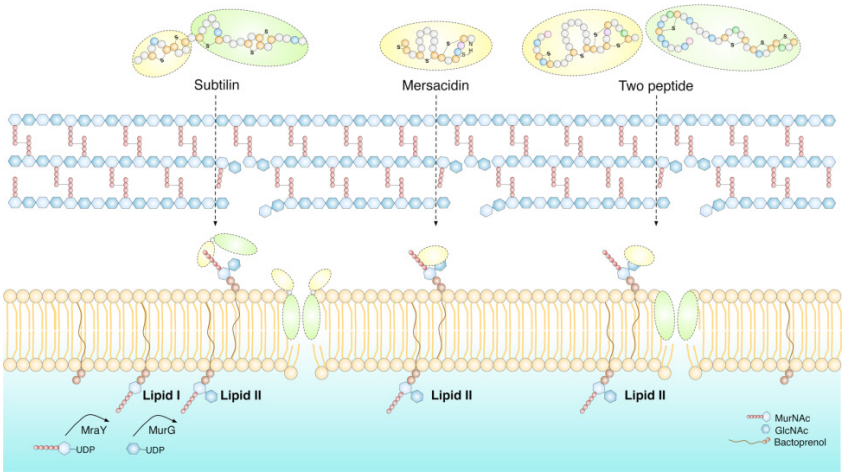

Рис. 2. Схема дії бактеріоцинів групи лантибіотиків [10]

Fig. 2. The scheme of action of bacteriocins of lantibiotic group [10]

Серед бактеріоцинів ФАСБ зустрічаються також бактеріоцини з іншими механізмами дії, більш характерними для відповідних сполук грамнегативних бактерій, зокрема, інгібітори цитоплазматичних ферментів (наприклад, лассо-пептиди) [6]. Ряд бактеріоцинів (в першу чергу це стосується тих, що утворюють пори) не мають певного рецептора, зв'язуються безпосередньо з самою ЦПМ завдяки своєму позитивному заряду. Відмітимо, що вироблення резистентності до таких речовин потребує від генетичного апарату бактерій значно суттєвіших перебудов, ніж формування резистентності до більш специфічних щодо мішені сполук [1, 13, 50, 70].

Можна припустити, що усю сукупність бактеріоцинів можна поділити на кластери, що відповідають продуктам дивергенції вихідного бактеріоцину. В межах таких кластерів повинні спостерігатися аналогії за набором ферментів, що виконують процесинг пропептиду, його секрецію, регуляцію експресії та імунітет, і гомологія відповідних за функціями білків. Виходячи з даної схеми, можна проілюструвати сучасну класифікацію бактеріоцинів не лише прикладами самих білків як представників своєї групи, а й (за можливості) структурами відповідних генних кластерів з зазначенням гомологій. Враховуючи значну філогенетичну гетерогенність бактеріоцинів, дуже сумнівними є перспективи побудови «природної» їх класифікації на зразок сучасної класифікації живих істот. Проте потреба у систематизації бактеріоцинів стає все гострішою через відкриття нових типів молекул. Серед відомих на сьогоднішній день бактеріоцинів лише мала частка вивчена достатньо для того, щоб їх певним чином класифікувати. Крім того, багато описань нових бактеріоцинів зроблені без фундаментального доведення того, що нова сполука є саме бактеріоцином (таким доказом може слугувати, наприклад, виявлення гомологічної до бактеріоцину послідовності у геномному сіквенсі продуцента).

З теоретико-еволюційної точки зору, бактеріоцини являють собою засіб активної конкуренції на між- та внутрішньовидовому рівнях. Крім того, враховуючи ту обставину, що їх генетичні детермінанти часто локалізовані на різноманітних мобільних генетичних елементах (МГЕ), можна припустити їх роль у розповсюдженні МГЕ в прокаріотних популяціях. Фактично, гени бактеріоциногенності надають МГЕ, що їх несуть, селективної переваги. Підлягає з'ясуванню питання, як даний механізм підвищення конкурентоздатності генетичного елементу взаємодіє з іншими, такими як системи токсин-антитоксин тощо [32, 61].

Бактеріоцини можуть мати як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію на штами-мішені. Бактерицидна дія являє собою, як слідує із назви, загибель бактеріальних клітин, бактеріостатична – пригнічення їх росту. Звичайно перша пов'язана із перфорацією мембран та/чи гальмуванням синтезу пептидоглікану, друга – з пригніченням цитоплазматичних ферментів [44].

Як вже зазначалося вище, здатність до продукції бактеріоцинів детермінується генами, що зазвичай утворюють низку оперонів. Гени бактеріоциногенності зазвичай пов'язані із мобільними генетичними елементами, з якими вступають у відносини аналогічні мутуалістичним, зокрема фаговими геномами та плазмідами, рідше просто знаходяться на хромосомі [79].

Існує два шляхи вивчення бактеріоцинів – пошук нових сполук шляхом скринінгу продуцентів з виділенням чистих речовин для подальшої характеристики, та пошук нових бактеріоцинів у геномних сіквенсах за допомогою спеціального програмного забезпечення, яке орієнтується на сигнатури, характерні для бактеріоцинів різних груп. Підхід з використанням методів *in silico* набув популярності в останні роки та його результати часто виявляються досить несподіваними. Проте знайдені біоінформативно бактеріоцини часто не вдається отримати у вигляді очищеного препарату, придатного для визначення принаймні первинної послідовності [42,79].

Геноми близько 99% прокаріот містять оперони, різною мірою гомологічні відомим детермінантам бактеріоцинів, часто в одному геномі їх кілька [79]. Але на практиці бактеріоцини відомі для нечисленної кількості видів та штамів. Це пояснюється низкою причин. По-перше, експресія генів бактеріоциногенності часто перебуває під підвищеним контролем. Умови для індукції таких генів часто відрізняються від умов лабораторного скринінгу [33], по-друге, специфічність бактеріоцинів може бути такою, що не відповідає наявним індикаторним штамам [64].

Подальший аналіз сфокусовано саме на бактеріоцинах, які були виділені та вивчені у лабораторних умовах [35].

2. Класифікація бактеріоцинів ФАСБ

Перша система бактеріоцинів грампозитивних бактерій була запропонована Klaenhammer у 1993 році [36]. Вона стосувалася лише бактеріоцинів лактобактерій, як найбільш вивченої на той час групи продуцентів бактеріоцинів [26, 36]. Згідно його системи, бактеріоцини поділялися на такі класи:

1. Лантибіотики (пептиди, відносна молекулярна маса яких менша за 5кДа, що містять (метил)лантионін та діють на мембрану);

2. Малі, термостабільні мембраноактивні пептиди, маса яких менша за 10 кДа, що не містять лактионін;
   2.1. Пептиди, що активні проти лістерій з характерною послідовністю на N-кінці Tyr-Gly-Asn-Gly-Val-Xaa-Cys;
   2.2. Двокомпонетні спороутворювальні бактеріоцини;
   2.3. Пептиди, що активуються тіолом (потребують відновлених цистеїнових залишків для активації);
3. Високомолекулярні (з молекулярною масою більше 30 кДа) термолабільні пептиди;
4. Складні бактеріоцини, що складаються з білка та ковалентно зв'язаних залишків небілкової природи (ліпідів чи вуглеводів), наявність яких є критичною для активності.

З наведеного вище можна зазначити головний недолік системи Кленхаммера – її емпіризм і малу прив'язку до біохімії та генетики бактеріоцинів, які були мало відомі на час її публікації.

Впродовж років різні автори пропонували свої варіанти номенклатури бактеріоцинів, в тому числі і для бактеріоцинів бацил. В фундаментальному огляді Abriouel та співавторів [2] запропонували підсумовуючу систему, в основу якої було покладено систему бактеріоцинів лактобактерій у редакції Klaenhammer, з низкою інновацій.

Бактеріоцини поділили на 3 класи, два з яких у свою чергу поділяються на підкласи:

1. Вторинно модифіковані бактеріоцини
   1.1. Линійні лантипептиди
   1.2. Глобулярні лантипептиди
   1.3. Двомолекулярні лантипептиді
   1.4. Інші модифіковані лантипептиди
2. Не модифіковані бактеріоцини
   2.1. Педіоцин-подібні
   2.2. Турицин-подібні
   2.3. Інші не модифіковані батеріоцини
3. Не модифіковані високомолекулярні термолабільні бактеріоцини.

Як можна побачити, майже через 20 років після першої пропозиції Кленхаммера ситуація принципово не змінилася. Речовини дуже різної структури та характеру біосинтезу були об'єднані в широких категоріях системи класифікації [2, 11].

В роботі Zhao і Kuipers (2016) була запропонована революційна класифікація бактеріоцинів грампозитивних бактерій, з урахуванням даних біохімії посттрансляційно модифікованих пептидів. Zhao і Kuipers пропонують поділити усю множину бактеріоцинів, як вивчених, так і невідомих, на дві великі групи: такі, що піддаються постранляційній модифікації та такі, що їй не піддаються. Кожна з цих груп має підгрупи, особливо це стосується першої. Суттєвою її відмінністю від системи Abriouel та співавторів є той факт, що виявився розформованим клас 2.2. «турицин-подібні білки», які виявилися групою сактибіотиків.

У подальшому буде описано приклади бактеріоцинів кожного типу за схемою, що включає дані про їх специфічні біохімічні особливості, будову генного кластеру, локалізацію генів (плазмідну чи хромосомну), механізм дії тощо. Для конкретних бактеріоцинів – спектр штамів, проти яких спостерігається активність та її характер (бактерицидна чи бактеріостатична) і повну назву штама-продуцента. Варто мати на увазі, що відомий вид-продуцент може бути не єдиним джерелом даного бактеріоцину і до його продукції часто мають відношення навіть штами, що належать до інших родів [3].

А. Модифіковані бактеріоцини

А.1. Лантибіотики

Лантибіотиками називають бактеріоцини, які містять у своєму складі одну з двох чи обидві непротеїногенні амінокислоти – лантионін чи метилантионін (рис. 3). Ці амінокислоти утворюються шляхом посттрансляційної модифікації, під час якої радикали аланіну чи валіну піддаються спочатку дегідруванню, а потім дегідроаланін чи дегідробутирін, відповідно, піддається полімеризації з залишком серину того самого поліпептиду. У випадку аланіну утворюється лантионін, у випадку валіну - відповідно, метиллантионін. Іноді лантибіотики несуть, поряд з залишками лантіоніну, дегідровані радикали аланіну та валіну без їх подальшого процесингу у відповідні місткові амінокислоти [12].

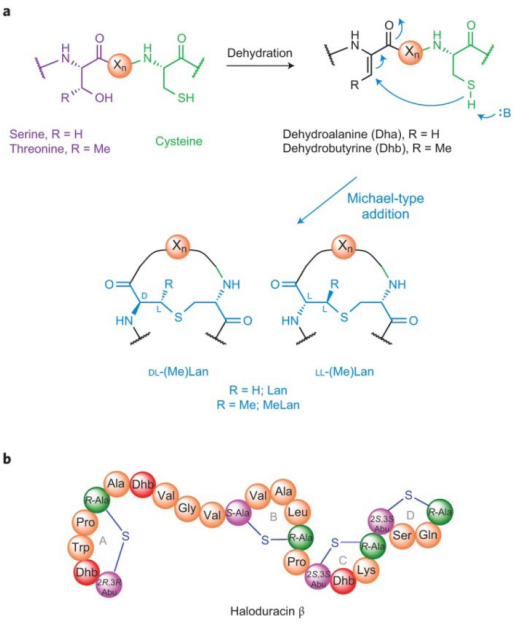

Рис. 3. Схема утворення лантіоніну [18]

Fig. 3. The scheme of lanthionine formation [18]

Лантибіотики являють собою частковий випадок більш широкої категорії лантипептидів – білків, що містять (метил)лантіонін [38].

Залежно від набору ферментів, що каталізують синтез (метил)лантіоніну, лантибіотики поділяють на 4 класи. До класу I відносять ті, залишки аланіну та валіну яких дегідруються ферментом LanB, а циклізація здійснюється циклазою LanC. Лантибіотики II, III та IV класів модифікуються відповідними біфункціональними ферментами. Ті, що належать до класу II дегідруються і циклізуються одним поліфункціональним ферментом LanM, амінокінцевий домен, молекула якого має дегідратазну активність, а карбоксикінцевий – циклазну. Лантибіотики класу III дегідруються і циклізуються ферментом LanKC, лантибіотики четвертого класу, відповідно, LanL.

Циклазні домени ферментів II, III та IV класів демонструють гомологію до LanC. Ферменти, що каналізують формування лантіоніну демонструють

відносно низьку субстратну специфічність і амінокислотні заміни, що безпосередньо не задіяні у модифікації, не призводять до припинення синтезу бактеріоцину. Ця обставина сприяє еволюції бактеріоцинів та в теорії полегшує дизайн нових речовин в лабораторних умовах [55]. Цікаво, що лантипептиди III та IVкласів не демонструють значної антимікробної активності та, як можна припустити, відіграють роль регуляторів різноманітних фізіологічних процесів [3, 6, 22, 76, 78].

При найменуванні генів, що входять до кластерів конкретних бактеріоцинів, всі гени кластеру отримують загальну трибуквену назву, що утворюється від назви самого бактеріоцину (наприклад, нізину – nis, мерсацидіну – mrs і т.п.). Окремі гени, що входять до його складу, отримують назви відповідно до гомологій з відповідними генами описаної вище типової схеми (запропонованої на основі даних про кластер нізину). Структурний ген отримує літеру A, дегідратаза та циклаза (якщо лантибіотик належить до класу I) – B і C, відповідно, і т.д [21]. В цілому, лантибіотики – найбільш вивчена і, мабуть, чисельна група бактеріоцинів [76].

Найбільш вивченим представником цієї групи є субтилін, який продукується *B. subtilis*. Цей білок, що складається з 32 амінокислотних залишків, близький за первинною послідовністю до найбільш вивченого бактеріоцину – нізину. Генний кластер, що детермінує його синтез, складається з чотирьох оперонів: *spa S* (моноцистронний, кодує пропептид субтиліну), *spa BCT* (кодує, відповідно, циклазу, дегідратазу та транспортер), *spa IFEG* (гени імунінету до субтиліну – ліпід-зв'язаний білок-секвестор spa I та ABC-транспортер *spa FEG*) та гени білків, що беруть участь у аутоіндукторній регуляції експресії spa RK [71]. Як зазначалося вище, субтилін є гомологом нізину, що продукується *L. lactis*, ерицинів S і A *B. subtilis* та ін. Гомологія зберігається головним чином в місцезнаходженні лантионінових петель молекули [2]. Транспортер – продукт генів *spa FEG* відноситься до ABC-транспортерів 2 типу і складається з двох субодиниць Spa F, відповідальних за зв'язування АТФ на цитоплазматичному боці, гідроліз якого постачає енергію для транспорту; кожна з молекул Spa F прикріплена до однієї з молекул Spa E та Spa G [77]. Субтилін активний проти широкого спектру грампозитивних бактерій [16].

Інший представник лантибіотиків – мерсацидин (продуцент – низка штамів *B. amyloliquefaciens*) складається з 20 а.к. залишків і діє також шляхом зв'язування з ліпідом II, проте призводячи лише до припинення синтезу пептидоглікану [10].

Галодурацин (продукується алкалофілом *B. halodurans* C-125) та ліхеніцидин (відомо два штами-продуценти, *B. licheniformis* ATCC 14580 та *B. licheniformis* DSM 13) являють собою двокомпонентні лантибіотики, кожен з яких синтезується у вигляді двох окремих фрагментів, що діють у синергетичний спосіб. Формально вони називаються A1 та A2. Відповідні фрагменти обох бактеріоцинів гомологічні один одному. Галодурацин демонструє бактерицидну активність проти низки грампозитивних бактерій, включаючи представників родів *Listeria, Streptococcus, Enterococcus, Bacillus* та *Pediococcus*. Ліхеніцидин демонструє антимікробну активність проти *Listeria monocytogenes*, MRSA, та VRE [2, 59].

Генетичні кластери ліхеніцидину та галодурацину дуже схожі між собою та являють собою варіанти типового лантибіотикового кластеру, описаного вище. Специфічною їх особливістю є наявність, крім відокремлених цитронів для кожної субодиниці, також наявність двох копій білка *lan M* (ці лантибіотики належать до II класу) [79].

А.2. Циклічні кільцеві пептиди

Важливо зауважити, що коли йдеться мова про циклічні бактеріоцини, часто мають на увазі лантибіотики, сактибіотики, про які мова піде нижче або інші бактеріоцини, молекули яких містять макроцикли. До цього класу належать саме бактеріоцини, які, по-перше, циклізовані у специфічний спосіб – пептидний зв'язок утворений між С- та N- кінцями молекули, по-друге, не містять ніяких інших вторинних модифікацій. Характерно також, що цей зв'язок утворюється виключно між лейцином на N- кінці молекули корового пептиду та триптофаном на С- кінці. Прикладом такого бактеріоцину серед тих, що синтезуються ФАСБ, може слугувати амілоцикліцин (продуцент – *B. amyloliquefaciens* FZB42). Пропептид містить 112 амінокислотних залишків, з яких 42 належать лідерному пептиду [6, 79].

Досконало генетика не відома ні для одного продуцента. Будова генного кластеру з'ясована лише частково. Виходячи з даних про частоту виявлення амілоцикліцин-подібних послідовностей у секвенованих геномах, можна припустити відкриття у майбутньому нових циклічних бактеріоцинів [49, 79].

А.3. Сактибіотики

Сактибіотики мають унікальний сірчаний місток, відмінний від дисульфідного чи лантионінового. Він утворюється між α-атомом одного амінокислотного залишку та атомом сірки, що входить до складу радикалу другого. Це дало назву даній групі пептидів: Sulfur to Alpha-Carbon antibiotic. Синтезується такий місток у радикальній ферментативній реакції за участі S-аденозилметініну. Цікаво, що сактибіотики для МКБ відомі лише in silico, на відміну від ФАСБ, для яких на цей час виділено та охарактеризовано на рівні первинної структури як мінімум чотири досить відмінних один від одного пептиди [3, 64].

Найбільш вивченим є субтилізин А (продуцент – *B. subtilis* ATCC 6633, відомий також у низки близьких видів). Його пропептид складається з 42 амінокислотних залишків, з них 7 на Н-кінці утворюють сигнальний пептид. Демонструє бактерицидну активність щодо *Bacillus spp., Listeria monocytogenes, Gardnerella vaginalis, Streptococcus agalactiae* та низки грамнегативних бактерій. Виявлена сперміцидна активність щодо сперматозоїдів хребетних [2, 3, 6, 79].

Як механізм дії для сактибіотиків пропонується утворення пор у ЦПМ [43]. Приклади–турицин 17, турицин Н, Sporulation Killing Factor *B. atrophaeus*. Три з 5 секвенованих на сьогоднішній день турицинів є сактипептидами [64].

А.4. Глікоцини

Глікоцини – це бактеріоцини, які модифіковані шляхом глікозилювання. Субланцин 168 (*B. subtilis)* містить 37 амінокислотних залишки (пропептид – 56), два дисульфідних зв'язки та залишок глюкози приєднаний через радикал цистеїну.

Гени *bdbA* та *bdbB* кодують ферменти процесингу (оксидоредуктази, які в даному випадку каталізують утворення дисульфідних зв'язків), функції рамок зчитування *yolJ* та *yolF* до недавнього часу лишалися невідомими. Виявилося, що друга з них бере участь у автоімунітеті, тому була перейменована в sunI, по аналогії з *LanI*. Продукт sunT забезпечує транспорт і є класичним ABC-транспортером з протеолітичною активністю. Пригнічує ріст грампозитивних бактерій *(B. cereus, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus)*, але грамнегативні до його дії резистентні [2]. Механізм дії не відомий, але є спостереження, що пригніченню піддається не лише процес росту вегетативних клітин, але й процес проростання ендоспор [6, 33, 79].

А.5. Лінійні азолвмісні бактеріоцини

Як виходить з назви, ці бактеріоцини містять гетероциклічні кільця тіазолу або (метил)оксазолу, що утворюються з цистеїнових, серинових та треонінових залишків в ході складної послідовності хімічних реакцій. Ці реакції організовані у досить стандартну для даного типу бактеріоцинів послідовність та включають АТФ-залежне дегідрування з подальшим ФМН-залежним дегідрогенуванням. Характерними ознаками є специфічна послідовність біля С-кінця пептиду та наявність залишків серину у кожній третій позиції в ділянках молекули, що відповідають майбутнім масивам оксазолових кілець (чи цистеїну, у випадку тіазольних кілець). Ці реакції каталізуються мультиферментним комплексом, гени білків якого входять до кластера відповідного бактеріоцину. Синтез кожного тіазолового кільця потребує послідовної роботи двох ферментів – дегідрази та дегідрогенази, що поєднані фізично [6].

Відомо три представники цієї групи – сонорензин *(B. sonorensis)*, плантазоліцини А *(B. amyloliquefaciens)* і В *(B. methylotrophicus)*, хімічно ці останні дві сполуки відрізняються відсутністю та наявністю, відповідно, двох метильних груп при одному з атомів азоту [79]. Їх пропептид складається з 41 амінокислотних залишків, яких сигнальний пептид займає 27. Після того, як кластер ферментів, побудований з продуктів оперону pnzBCD створює систему гетероциклів, що відбувається у 9 етапів, протеаза pnzE видаляє лідерний пептид з утворенням готового плантазоліцину В. Гени pnzB та pnzC кодують ферменти – відповідно циклодегідратазу та дегідрогеназу, а pnzD – білок, на якому збирається вся «конструкція». У *B. amyloliquefaciens* метилювальний фермент pnzL перетворює плантазоліцин А на плантазоліцин В шляхом переносу метильних груп [15].

Послідовності, характерні для генних кластерів лінійних азолвмісних бактеріоцинів, були виявлені шляхом геномного майнінгу в геномі збудника сибірської виразки. Механізм дії лишається невідомим. Для мікроцину В17, який має хімічну структуру подібну до лінійних азолвмісних бактеріоцинів, відомий такий, що реалізується за певних умов, механізм дії шляхом пригнічення гірази [6].

А.6. Лассо-пептиди

Характерною особливістю ласо-пептидів є наявність на N-кінці ларіатної структури, що утворюється через виникнення пептидного зв'язку між кінцевою аміногрупою та карбоксильною групою радикалу глутамінової чи аспарагінової кислоти у 7, 8 чи 9 положенні.

Кластер включає як мінімум три білки – пропептид, цистеїнова протеаза та лактам-синтаза [79]. Як хімічно виділені речовини для ФАСБ та МКБ ці бактеріоцини не відомі, проте вивчені на прикладі низки грамнегативних бактерій та стрептоміцетів. Механізми активності відомих представників різноманітні та включають пригнічення синтезу РНК, протеолізу та навіть генерування активних форм кисню [3, 6].

В. Немодифіковані бактеріоцини

Їх класифікація розроблена значно слабше за класифікацію вторинно модифікованих бактеріоцинів.

В.1. Педіоцин-подібні бактеріоцини

Педіоцин-подібні бактеріоцини отримали свою назву через схожість з добре вивченим бактеріоцином *Pediococcus acidilactici* – педіоцином PA-1/AcH. Їх характерним маркером є гептапептид YGNGVXC на N кінці. Припускають, що цей консервативний мотив бере участь у розпізнаванні мішені. Для бактеріоцинів цього класу характерна активність щодо лістерій.

Прикладом бактеріоцинів цієї групи є коагулін, що продукується *B. coagulans*. Зрілий білок складається з 44 амінокислотних залишків. Від вищезгаданого педіоцину відрізняється лише однією амінокислотною заміною. Гени розташовані на мобільній плазміді. Кластер включає чотири гени *coaABCD*: структурний *coaA*, ген імунності *coaB* та генABC-транспортеру *coaCD*. Спектр активності включає бактерій родів *Listeria, Oenococcus, Pediococcus, Leuconostoc, Enterococcus* [2].

Механізм дії педіоцин-подібних бактеріоцинів полягає в утворенні пор у мембрані. Молекулярною мішенню слугує молекула фосфатрансферазного транспортеру маннози (субодиниці MptC чи/та MptD). Наслідком зв'язування бактеріоцину з рецептором є перетворення комплексу «бактеріоцин-транспортер» на трансмембранний канал, через який відбувається витік розчинних компонентів цитоплазми. Білок, що забезпечує автоімунітет до педіоцин-подібних бактеріоцинів, не секретується назовні, а є цитоплазматичним комплексом, пошкоджує мембрану, зв'язуючись з ним з цитоплазматичного боку [52].

В.2. Інші не модифіковані пептиди

Такі бактеріоцини утворюють окрему некласифіковану групу. Причиною відсутності класифікації є дефіцит інформації про певні бактеріоцини чи/та висока специфічність їх будови та генетики. Все ж, серед некласифікованих бактеріоцинів також можна виділити низку груп, спільних за механізмами біосинтезу та первинною послідовністю [67].

Ліхенін – унікальний «анаеробний» бактеріоцин. Синтезується лише в анаеробних умовах, хоча продуцент – факультативний анаероб. В присутності молекулярного кисню в атмосферних концентраціях інактивується. Також не має лідерного пептиду [2, 79]. Бактерії групи *B. cereus* синтезують низку близьких за властивостями сполук під загальною назвою «цереїни». Вони активні проти грампозитивних бактерій та секретуються у Sec-залежний спосіб.

Холіни та холін-подібні бактеріоцини являють собою гомологи однойменних білків, що забезпечують лізис інфікованої бактеріальної клітини на

пізніх етапах бактеріальної інфекції [2, 79]. Близький до холінів бактеріоцин BhlA синтезується деякими видами роду *Bacillus*, зокрема представниками групи *B. cereus*. Він демонструє актибактеріальну активність проти метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* та *Micrococcus luteus* [4].

Нещодавно виділено бактеріоцин *B. thuringiensis*, що виявляє гомологію до білків теплового шоку [31].

С. Високомолекулярні бактеріоцини

Високомолекулярні бактеріоцини мають відносну молекулярну масу більшу за 10 кДа. На відміну від бактеріоцинів попередніх груп, вони характеризуються термолабільністю та іноді складаються з кількох субодиниць, що поєднуються в активну молекулу. Відома незначна кількість представників цієї групи, зокрема мегацини *(B. megatherium)*. Типовий генний кластер відсутній, група гетерогенна, проте нестача інформації робить неможливою її класифікацію на даному етапі [2].

Мегацини А-216 та А-19213 кодуються генами, локалізованими у плазмідах. Механізмом їх дії є фосфоліпазна активність, за типом фосфоліпази А2 [79].

3. Бактеріоциногенність різних таксонів ФАСБ

Аеробні спороутворювальні бактерії порядку Bacillales нерівномірно розподілені між кілька родинами, що входять до його складу: Bacillaceae, Paenibacillaceae, Planococcaceae, Thermoactynomycetaceae, Alycyclobacillaceae та Sporolactobacillaceae. Ступінь вивченості представників на предмет бактеріоциногенності дуже неоднорідна. Так, найбільш вивченими в цьому відношенні є представники родини Bacillaceae та рід Bacillus зокрема. Дещо меншою мірою – родина Paenibacillaceae та її типовий рід. Такий стан речей робить сумнівними узагальнення щодо усіх ФАСБ на основі наявних даних.

Родина Bacillaceae найбільша і найбільш вивчена з родин ряду Bacillales. На цей час до неї входить 52 роди. Найбільший з них містить 335 видів, з надзвичайно різноманітною екологією (що фактично відображує все, що було сказано про екологію ФАСБ вище). Цікавим є питання про гетерогенність за характером бактеріоциногенності різних родів родини Bacillaceae. Проблема полягає у значно меншому ступені вивчення цих родів порівняно з типовим [19, 30, 37].

Родина Paenibacillaceae близька до Bacillaceae містить близькі для них екологічно види, геноми яких, однак, несуть ознаки довгого самостійного еволюційного шляху. Рід Paenibacillus включає близько 200 видів, серед яких є азотфіксатори. У представників родин Paenibacillaceae та Bacillaceae відмічені всі відомі бактеріоцини [23].

Родина *Planococcaceae,* відрізняється від вищеперерахованих тим, що лише близько половини родів не містять здатних до утворення ендоспор видів, хоча допускається, загальний предок даної групи таку властивість мав. Досить цікавим у перспективі є порівняння бактеріоциногенності спорогенних та аспорогенних представників цієї родини. На жаль, дані про бактеріоциногенність представників цієї родини відсутні [19, 63].

Представники родини *Thermoacthynomycetaceae,* до якої входять морфоекологічні «двійники» представників роду *Streptomyces,* не вивчені з погляду бактеріоциногенності. Те ж стосується родини *Alycylobacillaceae,* що представлена термоацидофілами. Можливо, специфічна екологія призвела до того, що дані мікроорганізми практично «не потребують» знарядь активної конкуренції. Дослідження з геномного майнінгу не виявили відкритих рамок зчитування бактеріоцинів у геномах досліджених аліциклобацил. Інформації щодо аналогічних досліджень представників *Thermoacthynomycetaceae* на цей час не виявлено [19, 23].

Родина *Sporolactobacillaceae* представлена монофілетичною групою бацил, що засвоїла екологію молочнокислих бактерій, не втративши здатності до утворення ендоспор. Роботи з бактеріоциногенності представників даної групи відсутні. Варто мати на увазі, що бактеріоциногенний вид *Bacillus coagulans* відносно нещодавно відносився до цієї родини [23, 63].

Заключення

Вивчення бактеріоцинів ФАСБ знаходиться на початку свого шляху. З суто фундаментальної точки зору, дослідження бактеріоцинів ФАСБ повинні пролити світло на закономірності еволюції бактеріальних систем активної конкуренції, їх взаємодію з МГЕ різного типу. Навіть без урахування особливостей цитофізіології бацил дані щодо їх бактеріоцинів важливі для порівняння з даними для інших груп прокаріот [80].

Проблема резистентності патогенних бактерій до традиційних антимікробних препаратів може бути принаймні частково вирішена за допомогою бактеріоцинів. Крім того, хімічно вони більш однорідні за антибіотики, їх фізіологічна дія на організм людини легше піддається прогнозуванню [13, 73].

Механізми формування резистентності бактерій до дії бактеріоцинів лише тільки починають вивчати. Одним з теоретично можливих шляхів її виникнення є перенесення генів від продуцентів. Адекватне розуміння природної різноманітності кластерів бактеріоциногенності дасть змогу прогнозувати можливий характер резистентності до конкретного бактеріоцину і враховуючи ці дані впроваджувати ефективні клінічні практики майбутнього [1, 50, 60]. Важливим напрямком прикладних досліджень є синтез нових сполук на основі природних бактеріоцинів [51, 55].

Не дивлячись на очевидний потенціал бактеріоцинів з погляду багатьох галузей промисловості, їх практичне використання залишається досить обмеженим. Це пояснюється недостатніми знаннями про переважну більшість бактеріоцинів, інерцією технологій та масової свідомості, що досі орієнтовані на антибіотики як засоби хіміотерапії та профілактики бактеріозів [5]. Практичні перспективи дослідження бактеріоцинів ФАСБ полягають, в першу чергу, у пошуку нових засобів хімічного захисту від патогенних чи шкідливих для людини мікроорганізмів [24].

Можливими проблемами медичного використання бактеріоцинів є висока імуногенність деяких їх типів, що може призводити до реакцій гіперчутливості і мало вивченими механізмами формування патогенами резистентності до дії бактеріоцинів [45].

Бактеріоцини можуть використовуватися для боротьби з патогенами сільськогосподарських тварин та рослин, що спричиняють значні економічні збитки у світовому масштабі [17, 28].

Перспективним є використання бактеріоцинів при виробництві харчових продуктів для їх довгострокового зберігання замість хімічних консервантів, оскільки вони є нетоксичними для людини білками [53, 68].

M.D. Shtenikov, V.O. Ivanytsia
Odesa National Mechnykov University
2, Dvoryanska str, Odesa, 65082, Ukraine, phone: +38 (0482) 63 57 61,
e-mail: shtenikovnik@gmail.com

BACTERIOCINS OF FACULTATIVELY-ANAEROBIC ENDOSPOREFORMING BACTERIA

Summary
The survey provides information on low-weight proteins of endosporeforming facultative anaerobic bacteria (EFAB) – bacteriocins that have antimicrobial activity, their classification, structure and properties. The bacteriocins of EFAB are divided into that, which undergoes secondary modification during the synthesis, and such that do not. First, in its turn, they are divided into lantibiotics, cyclic peptides, sactibiotics, glicocins, linear azole-containing and lasso bacteriocins, the last are found in EFAB still only with bioinformatics methods. Among non-modified bacteriocins of EFAB there are separated pediocin-like and unclassified ones. A separate group is represented by heavy bacteriocins that have a high molecular weight, and are currently poorly understood. Knowledge of different taxonomic groups in terms bacteriocinogenity EFAB is very uneven currently. General producers are belonging to the genera Bacillus and Paenibacillus, for some families there is no information in the literature at all. Investigation of EFABbacteriocins is a promising direction both in fundamental and applied research.

Key words: bacteriocins, Bacillus, Bacillaceae, lantibiotics, sactibiotics, azol-containing peptides, lasso-peptides.

Н.Д. Штеников, В.О. Иваныця
Одесский Национальный университет имени И.И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина, тел.: +38 (0482) 68 79 64,
e-mail: shtenikovnik@gmail.com

БАКТЕРИОЦИНЫ ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАРЕРОБНЫХ СПОРООБРАЗУЮЩИХ БАКТЕРИЙ

Реферат
В обзоре приведена информация о низкомолекулярных белках факультативно-анаэробных спорообразующих бактерий (ФАСБ) – бактериоцинах, которые обладают антимикробной активностью, их классификации, структуре и свойствах. Среди бактериоцинов ФАСБ выделяют подвергающиеся посттрансляционной модификации и не подвергающиеся таковой.

Первые в свою очередь делятся на лантибиотики, циклические пептиды, сактибиотики, гликоцины, линейные азол-содержащие бактериоцины и лассо-пептиды, выявленные у ФАСБ пока только методами биоинформатики. Среди немодифицированных ФАСБ выделяют педиоцин-подобные и неклассифицированные. Отдельно стоит группа высокомолекулярных бактериоцинов, которые имеют высокую молекулярную массу и на данный момент слабо изучены. Исследованность разных таксономических групп ФАСБ на предмет бактериоциногенности на данный момент очень неравномерна. Основные продуценты принадлежат к родам Bacillus и Paenibacillus, для некоторых семейств информация в литературе отсуствует. Изучение бактериоцинов ФАСБ – перспективное направление как фундаментальних, так и прикладних исследований.

Ключевые слова: бактериоцины, Bacillus, Bacillaceae, лантибиотики, сактибиотики, азол-содержащие пептиды, лассо-пептиды.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Abee* T.Pore-forming bacteriocins of Gram-positive bacteria and self-protection mechanisms of producer organisms //FEMS Microbiology Letters. –1995. –**129**, N 1. – P. l–10.

2. *Abriouel H., Franz C.M., Ben Omar N., Gálvez A.* Diversity and applicationsof *Bacillus* bacteriocins // FEMS Microbiology Rev. – 2011. –**35**, N 1. – P. 201–232.

3. *Alvarez-Sieiro P., Montalbán-López M., Mu D., Kuipers O.P.* Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2016. –**100**, N 7. – P. 2939–2951.

4. *Ansari A., Aman A.,Siddiqui N.N.,Iqbal S. Ali ul Qader S.* Bacteriocin (BAC-IB17): Screening, isolation and production from *Bacillus subtilis* KIBGE IB-17 // Pak. J. Pharm. Sci. – 2012. –**25**, N 1.– P. 195–201.

5. Antimicrobial Resistance. Global Report on surveillance 2014 //Режим доступу: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf

6. *Arnison P.G., Bibb M.J., Bierbaum G., Bowers A.A., Bugni T.S et al.* Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: overview and recommendations for a universal nomenclature // Nat.Prod. Rep. – 2013. –**30**, N 1. –P. 108–160.

7. *Ash C. et al.* Phylogenetic heterogeneity of the genus *Bacillus* revealed by comparative analysis of small-subunit-ribosomal RNA sequences // Letters in Applied Microbiology. – 1991. –**13**, N 4. – P. 202–206.

8. *Balciunas E. M., Martinez F.A.C.,Todorov S.D.,Bernadette Dora Gombossy de Melo Francob, Attilio Converti, Ricardo Pinheiro de Souza Oliveira Novel* biotechnological applications of bacteriocins: A review // Food Control. – 2013. –**32**, N 1. –P. 134–142.

9. *Bali V., Panesar P.S., Bera M.B., Kennedy J.F.* Bacteriocins: Recent Trends and Potential Applications // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2016. –**56**. – P. 817–834.

10. *Barbosa J., Caetano T., Mendo S.* Class I and Class II Lanthipeptides Produced by *Bacillus spp.* // J. Nat. Prod. –2015. –**78**, N 11. – P. 2850–2866.

11. *Baruzzi F., Quintieri L., Morea M.,CaputoL.* Antimicrobial compounds produced by *Bacillus spp.* and applications in food//Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. –2011. –**2**.– P. 1102–1111.

12. *Basi-Chipalu S., Dischinger J., Josten M., Szekat C.,Zweynert A., Sahl H.-G., Bierbaum G.* Pseudomycoicidin, a Class II Lantibiotic from *Bacillus* pseudomycoides // Applied and Environmental Microbiology. – 2015. –**81**, N 10. – P. 3419–3429.

13. *Bastos M. C., Coelho M.L., Santos O.C.* Resistance to bacteriocins produced byGram-positive bacteria//Microbiology. – 2015. – **161**. – P. 683–700.

14. *Bochmann S.M., Spieß T., Kötter P., Entian K.-D.* Synthesis and Succinylation of Subtilin-Like Lantibiotics Are Strongly Influenced by Glucose and Transition State Regulator AbrB // Appl Environ Microbiol. –2015. –**81**.– P. 614–622.

15. *Chopra L., Singh G., Choudhary V., Sahoo D.K.* Sonorensin: an Antimicrobial Peptide, Belonging to the Heterocycloanthracin Subfamily of Bacteriocins, from a New Marine Isolate, *Bacillus sonorensis* MT93 // Applied and Environmental Microbiology. – 2014. –**80**, N 10. – P. 2981–2990.

16. *Collins F.W., O'Connor P..M., O'Sullivan O., Rea M.C., Hill C., Ross R.P.* Formicin – a novel broad-spectrum two-component lantibiotic produced by *Bacillus paralicheniformis* APC 1576 // Microbiology. – 2016. –**162**, N 9. – P. 1662–1671.

17. *Crvallo D.E.,Gianmarco S.D., Silva R.J.* Health and Environment in Aquaculture. – In Tech, 2012.– 428 p.

18. *Czaplewski L., Bax R., Clokie M., Dawson M., Fairhead H., Fischetti V.A., Foster S., Gilmore B.F., Hancock R.E., Harper D., Henderson I.R., Hilpert K., Jones B.V., Kadioglu A., Knowles D., Ólafsdóttir S., Payne D., Projan S., Shaunak S., Silverman J., Thomas C.M., Trust T.J., Warn P., Rex J.H.* Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review //Lancet Infect Dis. – 2016. –**16**, N 2. – P. 239–251.

19. *De Vos P., et al.* Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology Second Edition Volume Three The Firmicutes. – Springer Heidelberg London New York, 2009. – 1450 p.

20. *Dias L., Caetano T., Pinheiro M., Mendo S.* The lanthipeptides of *Bacillus methylotrophicus* and their association with genomic islands // Systematic and Applied Microbiology. – 2015. – **38**, N 8. – P. 525–533.

21. *Donk van der W.A., Nair S.K.* Structure and mechanism of lanthipeptide biosynthetic Enzymes // Current Opinion in Structural Biology. –2014. –**29**. –P. 58–66.

22. *Drider D., Bendali F., Naghmouchi K., Chikindas M.L.* Bacteriocins: Not Only Antibacterial Agents // Probiotics & Antimicro. Prot. – 2016. – **8**, N 4. – P. 177–182.

23. *Dworkin M.* (Editor-in-Chief) The Prokaryotes Third Edition Volume 4: Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria. – Springer, 2006. – 1182 p.

24. *Egan K., Field D., Rea M.C., Ross R.P., Hill C., Cotter P.D.* Bacteriocins: Novel Solutions to Age Old Spore-Related Problems? // Front. Microbiol. – 2016. – **7**. – Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824776/

25. *Fajardo-Cavazos P., Maughan H., Nicholson W.L.* Evolution in the *Bacillaceae* // Microbiol. Spectrum. – 2014. –**2**, N 5. – Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104365

26. *Fickers P.* Antibiotic Compounds from *Bacillus*: Why are they so Amazing? American Journal of Biochemistry and Biotechnology 2012. –**8**,N 1. –P. 38–43.

27. *Field D., Cotter P.D., Hill C., Ross R. P.* Bioengineering Lantibiotics for Therapeutic Success // Front. Microbiol. – 2015. –**6**. – P. 1363.

28. *Gillor O., Etzion A., RileyM. A.* The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics // Appl Microbiol Biotechnol. – 2008. –**81**, N4.– P. 591–606.

29. *Ghadbane M., Harzallah D., Laribi A.I., Jaouadi B., Belhadj H.* Purification and Biochemical Characterization of a Highly Thermostable Bacteriocin Isolated from *Brevibacillus brevis* Strain GM100 // Biotechnol. Biochem. – 2013. –**77**,N 1. – P. 151–160.

30. *Gholizadeh S.S., Baserisalehi M., Bahador N.* Study on Bioactive Compounds Produced by Soil Origin *Brevibacillus spp.*// Nature Environment and Pollution Technology. – 2013.–**12**, N 2. – P. 209–214.

31. *Huang T., Zhang X., Pan J., Su X., Jin X., Guan X.* Purification and Characterizationof a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by *Bacillus thuringiensis*// Sci. Rep. – 2016. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5071883/

32. *Jack R.W., Tagg J.R., Ray B.* Bacteriocins of gram-positive bacteria // Microbiol. Rev. – 1995. – **59**, N 2. – P. 171–200.

33. *Ji S., Li W., Baloch A.R., Wang M., Cao B.* Improved production of sublancin via introduction of three characteristic promoters into operon clusters responsible for this novel distinct glycopeptide biosynthesis // Microbial Cell Factories. – 2015. –Режим доступу: https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-015-0201-0

34. *Kate S.* Perspectives on lantibiotic discovery – where have we failed and what improvements are required? // Expert Opin. Drug Discov. – 2015. –**10**, N 4.– P. 315–320 .

35. *Khosa S., Lagedroste M., Smits S.H.J.* Protein Defense Systems against the Lantibiotic Nisin: Function of the Immunity Protein NisI and theResistance Protein NSR // Front. Microbiol. – 2016. – 7. – P. 504.

36. *Klaenhammer T.R.* FEMS Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria // Microbiol. Rev. –1993.–**12**, N 1-3. – P. 39–85.

37. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature // Режим доступу: http://www.bacterio.net/bacillus.html

38. *Lohans C.T., Vederas J.C.* Structural characterization of thioether-bridged Bacteriocins // The Journal of Antibiotics. –2013.–**67**, N 1. – P. 23–30.

39. *López-Meza J.E., Ochoa-Zarzosa A., Barboza-Corona J.E., Bideshi D.K.* Antimicrobial Peptides: Current and Potential Applications in Biomedical Therapies // BioMed Research International. –2015. –**2015**. –Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365301/

40. *MalanovicN., Lohner K.* Antimicrobial Peptides Targeting Gram-Positive Bacteria // Bacteria Pharmaceuticals. – 2016. –**9**, N 3. – P. 59.

41. *Mandic-Mulec I. et al.* Ecology of *Bacillaceae.* // Microbiology Spectrum. – 2015.– **3**, N 1. –P. 1–24.

42. *Marsh A.J., O'Sullivan O., Ross R.P., Cotter P.D., Hill C.* In silico analysis highlights the frequency and diversity of type I lantibiotic gene clusters in genome sequenced bacteria // BMC Genomics. – 2010. – **11**. – P. 679.

43. *Mathur H., Rea M.C., Cotter P.D., Hill C., Ross R.P.* The Sactibiotic Subclass of Bacteriocins: An Update // Current Protein and Peptide Science. – 2015. –**16**, N 6. – P. 549–558.

44. *Mathur H., Rea M.C., Fallico V., Cotter P.D., Hill C., Ross P.* Flow Cytometry as a Tool to Study the Effects of Bacteriocins on Prokaryoticand Eukaryotic Cells // J. Mol. Biomarkers Diagn. –2016. – **8**. –Режим доступу: https://www.omicsonline.org/open-access/flow-cytometry-as-a-tool-to-study-the-effects-of-bacteriocins-on-prokaryoticand-eukaryotic-cells-2155-9929-S8-013.php

45. *Mercer D.K., O'Neil D.A.* Peptides as the next generation of anti-infectives // Future Med. Chem. – 2013. –**5**, N 3. – P. 315–337.

46. *Mondol M.A.M., Shin H.J., Islam M.T.* Diversity of Secondary Metabolites from Marine *Bacillus* Species: Chemistry and Biological Activity // Mar. Drugs. – 2013. –**11**, N 8. – P. 2846–2872.

47. *Mongkolthanaruk W.* Classification of *Bacillus* Beneficial Substances Related to Plants, Humans and Animals // J. Microbiol. Biotechnol. –2012. – **22**, N 12. – P. 1597–1604.

48. *Montalbán-López M., Heel van A.J., Kuipers O.P.* Employing the promiscuity of lantibiotic biosynthetic machineries to produce novel antimicrobials // FEMS Microbiology Reviews. – 2016. –**41**, N 1. – P. 5–18.

49. *Montalbán-López M., Sánchez-Hidalgo M., Cebrián R., Maqueda M.* Discovering the Bacterial Circular Proteins: Bacteriocins, Cyanobactins, and Pilins // The Journal Of Biological Chemistry. –2012. –**287**, N 32. – P. 27007–27013.

50. *Nawrocki K.L., Crispell E.K., McBride S.M.* Antimicrobial Peptide Resistance Mechanisms of Gram-Positive Bacteria // Antibiotics. –2014. −**3**, N 4. – P. 461–492.

51. *Newman D.J., CraggG. M.* Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014 // J. Nat. Prod. − 2016. − **79**. − P. 629−661.

52. *Nissen-Meyer J., Oppegård C., Rogne P., Haugen H.S., Kristiansen P.E.* Structure and Mode-of-Action of the Two-Peptide (Class-IIb) Bacteriocins // Probiotics Antimicrob Proteins. − 2010. − **2**, N 1. − P. 52−60.

53. *O'Connor P.M., R. Ross R.P., Hill C., Cotter P.D.* Antimicrobial antagonists against food pathogens; a bacteriocin perspective //Current Opinion in Food Science. – 2015. – **2**. – P. 51–57.

54. *Oliveira V.F., Abreu Y.J.L., Fleming L.R. Nascimento J. S.*Anti-Staphylococcal and Antifungal Substances Produced By Endospore-Forming Bacilli //Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2012. –**2**, N 4. – P. 154–157.

55. *Ongey E.L., Neubauer P.* Lanthipeptides: chemical synthesis versus in vivo biosynthesis as tools for pharmaceutical production // Microb. Cell. Fact. – 2016. –**15**. – P. 97.

56. *Panasiuk K., Andruschenko Y.* Antimicrobial Substances Of Natural Origin As An Alternative To Antibiotics // Scientific Works of NUFT. – 2014. –**20**, N 4. – P. 61–68.

57. *Pidot S.J., Coyne S., Kloss F., Hertweck C.* Antibiotics from neglected bacterial sources// International Journal of Medical Microbiology. – 2014. –**304**, N 1. – P. 14–22.

58. *Pranckutė P., KaunietisA., Kananavičiūtė R., Lebedeva J., Kuisienė N., Šaleikienė J., ČitavičiusD.* Differences of antibacterial activity spectra and properties of bacteriocins, produced by *Geobacillus sp.* bacteria isolated from different environments // Journal of microbiology, biotechnology and food sciences. – 2015. – **5**, N 2.– P. 155–161.

59. *Prieto M.L., O'Sullivan L., Tan S.P., McLoughlin P., Hughes H., O'Connor P.M., Cotter P.D., Lawlor P.G., Gardiner G.E.* Assessment of the Bacteriocinogenic Potential of Marine Bacteria Reveals Lichenicidin Production by Seaweed-Derived *Bacillus spp.* // Mar. Drugs. – 2012. – **10**, N 10. – P. 2280–2299.

60. *Revilla-Guarinos A., Gebhard S., Mascher T., Zúñiga M.*Defence against antimicrobial peptides: different strategies in Firmicutes // Environmental Microbiology. –2014. – **16**, № 5. – P. 1225–1237.

61. *Riley M.A., Chavan M.A. (Eds.)*Bacteriocins: Ecology and Evolution. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007 – 135 p.

62. *Riley M. A, Robinson S. M., Roy C.M., Dorit R.L.* Rethinking the composition of a rational antibiotic arsenal for the 21st century // Future Med. Chem.– 2013. –**5**, N 11. – P. 1231–1242.

63. *Rosenberg E.*(Editor-in-Chief) The Prokaryotes Firmicutes and Tenericutes Fourth Edition. –Springer, 2014. – 573p.

64. *Salazar-Marroquín E.L., Galán-Wong L.J., Moreno-Medina V.R., Reyes-López M.Á., Pereyra-Alférez B.* Bacteriocins synthesized by *Bacillus thuringiensis*:generalities and potential applications// Reviews in Medical Microbiology. – 2016. – **27**, N 3. – P. 95–101.

65. *Sansinenea E.,Ortiz A.* Secondary metabolites of soil *Bacillus spp* // Biotechnol Lett. – 2011. –**33**, N 8.– P. 1523–1538.

66. *Sella S.R., Vandenberghe L.P., Soccol C.R. Bacillus atrophaeus*: main characteristics and biotechnological applications – a review // Crit Rev Biotechnol. – 2014. – **35, N** 4. – P. 533–545.

67. *Senbagam D., Gurusamy R., Senthilkumar B.* Physical chemical and biological characterization of a new bacteriocin produced by *Bacillus* cereus NS02 // Asian. Pac. J. Trop. Med. – 2013. – **6**, N 12. – P. 934–941.

68. *Sharma V., Aseri G.K., Sohal J.S., Khare N., Kumar V.* Exploration of Bacteriocins as Potential Food Preservatives // International Journal of Pharmaceutical Technology and Biotechnology. – 2016. –**3**, N 1. – P. 55–82.

69. *Singh P.K., Chittpurna, Ashish, Sharma V., Patil P.B., Korpole S.*. Identification, Purification and Characterization of Laterosporulin, a Novel Bacteriocin Produced by *Brevibacillus sp.* Strain GI-9 // PLoS One. – 2012. – **7**, N 3. –Режим доступу: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0031498

70. *Snyder A.B., Worobo R.W.* Chemical and genetic characterization of bacteriocins: antimicrobial peptides for food safety // J. Sci. Food. Agric. – 2014. –**94**, N 1. – P. 28–44.

71. *Spieß T., Korn S.M.,Kötter P., Entian K.-D.* Autoinduction Specificities of the Lantibiotics Subtilin and Nisin // Applied and Environmental Microbiology. – 2015. –**81**, N 22. – P. 7914–7923.

72. *Stein T. Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions // Molecular Microbiology.– 2005. – **56**, N 4. – P. 845–857.

73. *Sumi C.D., Yang B.W., Yeo I.C., Hahm Y.T.* Antimicrobial peptides of the genus *Bacillus*: a new era for Antibiotics Chandra // Can. J. Microbiol. –2015. –**61**, N 2. – P. 93–103.

74. *Tagg J.R., Dajani A.S., Wannamaker L.W.* Bacteriocins of Gram-Positive Bacteria // Bacteriological Reviews.–1976. – **40**, N 3. – P. 722–756.

75. *Wang G., Mishra B., Lau K., Lushnikova T., Golla R., Wang X.* Antimicrobial Peptides in 2014 // Pharmaceuticals. – 2015. – **8**, N 1.–P. 123–150.

76. *Willey J.M., van der Donk W.A.*Lantibiotics: Peptides of Diverse Structure and Function // Annu. Rev. Microbiol. –2007. – **61**, N 1. – P. 477–501.

77. *Xin B., Zheng J., Xu Z., Song X., Ruan L., Peng D., Sun M.*The *Bacillus cereus* Group Is an Excellent Reservoir of Novel Lanthipeptides // Applied and Environmental Microbiology. – 2015. – **81**, N 5. – P. 1765–1774.

78. *Zhang Q , YuY. , Vélasquez J.E.,van der DonkW.A.* Evolution of lanthipeptide synthetases // PNAS. – 2012. – **109**, N 45. – P. 18361–18366.

79. *Zhao X., Kuipers O.P.* Identification and classification of known and putative antimicrobial compounds produced by a wide variety of Bacillales species // BMC Genomics. – 2016. – **17**, N 1. – P. 882.

80. *Zheng J.,Gänzle M.G., Lin X. B. Ruan L., Sun M.* Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome // Environmental Microbiology. – 2015, – **17**, N 6. – P. 2133–2143.

Referens

1. Abee T. Pore-forming bacteriocins of Gram-positive bacteria and self-protection mechanisms of producer organisms. FEMS Microbiology Letters. 1995;(129):l–10.

2. Abriouel H, Franz CM, Ben Omar N, Gálvez A. Diversity and applications of *Bacillus* bacteriocins. FEMS Microbiology Rev. 2011;(35):201–232.

3. Alvarez-Sieiro P, Montalbán-López M, Mu D, Kuipers OP. Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2016(100):2939-2951.

4. Ansari A, Aman A, Siddiqui NN, Iqbal S Ali ul Qader S. Bacteriocin (BAC-IB17): Screening, isolation and production from *Bacillus subtilis* KIBGE IB-17. Pak. J. Pharm. Sci. 2012;(25):195–201.

5. Antimicrobial Resistance. Global Report on surveillance 2014 Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf

6. Arnison PG, Bibb MJ, Bierbaum G, Bowers AA, Bugni TS, Bulaj G, Camarero JA, Campopiano DJ, Challis GL, Clardy J, Cotter PD, Craik DJ, Dawson M, Dittmann E, Donadio S, Dorrestein PC, Entian KD, Fischbach MA, Garavelli JS, Göransson U, Gruber CW, Haft DH, Hemscheidt TK, Hertweck C, Hill C, Horswill AR, Jaspars M, Kelly WL, Klinman JP, Kuipers OP, Link AJ, Liu W, Marahiel MA, Mitchell DA, Moll GN, Moore BS, Müller R, Nair SK, Nes IF, Norris GE,

Olivera BM, Onaka H, Patchett ML, Piel J, Reaney MJ, Rebuffat S, Ross RP, Sahl HG, Schmidt EW, Selsted ME, Severinov K, Shen B, Sivonen K, Smith L, Stein T, Süssmuth RD, Tagg JR, Tang GL, Truman AW, Vederas JC, Walsh CT, Walton JD, Wenzel SC, Willey JM, van der Donk W.A. Ribosomally synthesized and post-translationallymodified peptide natural products: overview andrecommendations for a universal nomenclature. Nat.Prod.Rep. 2013;(30):108–160.

7. Ash C, Farrow JAE, Wallbanks S, Collins MD. Phylogenetic heterogeneity of the genus *Bacillus* revealed by comparative analysis of small-subunit-ribosomal RNA sequences. Letters in Applied Microbiology. 1991;(13):202-206

8. Balciunas EM, Martinez FAC,Todorov SD, Gombossy de Melo Franco BD, Converti A , Pinheiro de Souza Oliveira R. Novel biotechnological applications of bacteriocins: A review. Food Control. 2013:(32):134–142.

9. Bali V, Panesar PS, Bera MB, Kennedy JF. Bacteriocins: Recent Trends and Potential Applications. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2016;(56):817–834.

10. Barbosa J, Caetano T, Mendo S. Class I and Class II Lanthipeptides Produced by *Bacillus spp.* J. Nat. Prod. 2015;(78):2850–2866.

11. Baruzzi F, Quintieri L, Morea M,Caputo L. Antimicrobial compounds produced by *Bacillus spp.* and applications in in food. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. 2011;(2):1102–1111.

12. Basi-Chipalu S, Dischinger J, Josten M, Szekat C, Zweynert A, Sahl HG, Bierbaum G. Pseudomycoicidin, a Class II Lantibiotic from *Bacillus* pseudomycoides. Applied and Environmental Microbiology. 2015;(81):3419–3429.

13. Bastos MC, Coelho ML, Santos OC. Resistance to bacteriocins produced byGram-positive bacteria. Microbiology. 2015(161):683–700.

14. Bochmann SM, Spieß T, Kötter P, Entian KD. Synthesis and Succinylation of Subtilin-Like Lantibiotics Are Strongly Influenced by Glucose and Transition State Regulator AbrB. Appl Environ Microbiol. 2015;(81):614–622.

15. Chopra L, Singh G, Choudhary V, Sahoo DK. Sonorensin: an Antimicrobial Peptide, Belonging to theHeterocycloanthracin Subfamily of Bacteriocins, from a New MarineIsolate, *Bacillus sonorensis* MT93. Applied and Environmental Microbiology. 2014;(80):2981–2990.

16. Collins FW, O'Connor PM, O'Sullivan O, Rea MC, Hill C, Ross RP. Formicin – a novel broad-spectrum two-component lantibiotic produced by *Bacillus paralicheniformis* APC 1576. Microbiology. 2016;(162):1662–1671.

17. Crvallo DE, Gianmarco SD, Silva RJ. Health and Environment in Aquaculture. InTech, 2012. 428 p.

18. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, Foster S, Gilmore BF, Hancock RE, Harper D, Henderson IR, Hilpert K, Jones BV, Kadioglu A, Knowles D, Ólafsdóttir S, Payne D, Projan S, Shaunak S, Silverman J, Thomas CM, Trust TJ, Warn P, Rex JH. Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review. Lancet Infect Dis. 2016;16:239–251.

19. De Vos P, Garrity G, Jones, D, Krieg, NR, Ludwig W, Rainey FA, Schleifer KH, Whitman W. Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology Second Edition Volume Three The Firmicutes. Springer Heidelberg London New York, 2009. 1450 p.

20. Dias L, Caetano T, Pinheiro M, Mendo S. The lanthipeptides of *Bacillus methylotrophicus* and their association withgenomic islands. Systematic and Applied Microbiology. 2015;(38):525-533.

21. Donk van der WA, Nair SK. Structure and mechanism of lanthipeptide biosynthetic Enzymes. Current Opinion in Structural Biology. 2014;(29):58-66.

22. Drider D, Bendali F, Naghmouchi K, Chikindas ML. Bacteriocins: Not Only Antibacterial Agents. Probiotics & Antimicro. Prot. 2016;(8):177-182

23. Dworkin M. The Prokaryotes Bacteria: Firmicutes, Cyanobacteria. Springer, 2006. 1182 p.

24. Egan K, Field D, Rea MC, Ross RP, Hill C, Cotter PD. Bacteriocins: Novel Solutions to Age Old Spore-Related Problems? Front Microbiol. 2016; 7, available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824776/

25. Fajardo-Cavazos P., Maughan H., Nicholson W.L. Evolution in the *Bacillaceae.* Microbiol. Spectrum. 2014; 2, available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26104365

26. Fickers P. Antibiotic Compounds from *Bacillus:* Why are they so Amazing? American Journal of Biochemistry and Biotechnology. 2012;(8):38–43.

27. Field D, Cotter PD, Hill C, Ross RP. Bioengineering Lantibioticsfor Therapeutic Success. Front. Microbiol. 2015;(6):1363.

28. Gillor O, Etzion A, Riley MA. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. Appl Microbiol Biotechnol. 2008;(81):591–606.

29. Ghadbane M, Harzallah D, Laribi AI, Jaouadi B, Belhadj H. Purification and Biochemical Characterization of a Highly Thermostable Bacteriocin Isolated from *Brevibacillus brevis* Strain GM100. Biotechnol. Biochem. 2013;(77):151–160.

30. Gholizadeh SS, Baserisalehi M, Bahador N. Study on Bioactive Compounds Produced by Soil Origin *Brevibacillus spp.* Nature Environment and Pollution Technology. 2013;(12):209–214.

31. Huang T, Zhang X, Pan J, Su X, Jin X, Guan X. Purification and Characterizationof a Novel Cold Shock Protein-Like Bacteriocin Synthesized by *Bacillus thuringiensis.* Sci. Rep. – 2016; 6, available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5071883/

32. Jack RW, Tagg JR, Ray B. Bacteriocins of gram-positive bacteria. Microbiol. Rev. 1995;(59):171–200.

33. Ji S, Li W, Baloch AR, Wang M, Cao B. Improved production of sublancin via introduction of three characteristic promoters into operon clusters responsible for this novel distinct glycopeptide biosynthesis. Microbial Cell Factories. 2015; 14, available at: https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-015-0201-0

34. Kate S. Perspectives on lantibiotic discovery – where havewe failed and what improvements are required? Expert Opin. Drug Discov. 2015;(10):315–320 .

35. Khosa S, Lagedroste M, Smits SHJ. Protein Defense Systems against the Lantibiotic Nisin: Function of the Immunity Protein NisI and the Resistance Protein NSR. Front. Microbiol. 2016;(7):1-9.

36. Klaenhammer TR. FEMS Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. Microbiol. Rev. 1993;(12):39–85.

37. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Available: http://www.bacterio.net/bacillus.html

38. Lohans CT, Vederas JC. Structural characterization of thioether-bridged Bacteriocins. The Journal of Antibiotics. 2013;(67):23–30.

39. López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Barboza-Corona JE, Bideshi DK. Antimicrobial Peptides: Current and Potential Applications inBiomedical Therapies. BioMed Research International. 2015; 2015, available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365301/

40. Malanovic N, Lohner K. Antimicrobial Peptides TargetingGram-Positive Bacteria. Bacteria Pharmaceuticals. 2016;(9):1–33.

41. Mandic-Mulec I, Stefanic P, van Elsas JD.. Ecology of *Bacillaceae.* Microbiology Spectrum. 2015;(3):1-24.

42. Marsh AJ, O'Sullivan O, Ross RP, Cotter PD, Hill C. In silico analysis highlights the frequency and diversity of type I lantibiotic gene clusters ingenome sequenced bacteria. BMC Genomics. 2010;(11):1-21.

43. Mathur H, Rea MC, Cotter PD, Hill C, Ross RP. The Sactibiotic Subclass of Bacteriocins: An Update. Current Protein and Peptide Science. 2015. (16):549–558.

44. Mathur H, Rea MC, Fallico V, Cotter PD, Hill C, Ross P. Flow Cytometry as a Tool to Study the Effects of Bacteriocins on Prokaryoticand Eukaryotic Cells. J. Mol. Biomarkers Diagn. 2016; 8, available at:https://www.omicsonline.org/open-access/flow-cytometry-as-a-tool-to-study-the-effects-of-bacteriocins-on-prokaryoticand-eukaryotic-cells-2155-9929-S8-013.php

45. Mercer DK, O'Neil DA. Peptides as the next generation ofanti-infectives. Future Med. Chem. 2013;(5):315–337.

46. Mondol MAM, Shin HJ, Islam MT. Diversity of Secondary Metabolites from Marine *Bacillus* Species: Chemistry and Biological Activity. Mar. Drugs. 2013;(11):2846–2872.

47. Mongkolthanaruk W. Classification of *Bacillus* Beneficial Substances Related to Plants, Humans and Animals. J. Microbiol. Biotechnol. 2012;(22):1597–1604.

48. Montalbán-López M, Heel van AJ, Kuipers OP. Employing the promiscuity of lantibiotic biosynthetic machineries to produce novel antimicrobials. FEMS Microbiology Reviews. 2016;(41):5–18.

49. Montalbán-López M, Sánchez-Hidalgo M, Cebrián R, Maqueda M. Discovering the Bacterial Circular Proteins: Bacteriocins, Cyanobactins, and Pilins. The Journal Of Biological Chemistry. 2012;(287):27007–27013.

50. Nawrocki KL, Crispell EK, McBride SM. Antimicrobial Peptide Resistance Mechanisms of Gram-Positive Bacteria. Antibiotics. 2014;(3):461–492.

51. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. J. Nat. Prod. 2016;(79):629−661.

52. Nissen-Meyer J, Oppegård C, Rogne P, Haugen HS, Kristiansen PE. Structure and Mode-of-Action of the Two-Peptide (Class-IIb) Bacteriocins. Probiotics Antimicrob Proteins. 2010;(2):52−60.

53. O'Connor PM, Ross RP, Hill C, Cotter PD. Antimicrobial antagonists against food pathogens; a bacteriocin perspective. Current Opinion in Food Science. 2015;(2):51-57.

54. Oliveira VF, Abreu YJL, Fleming LR, Nascimento JS. Anti-Staphylococcal and Antifungal Substances Produced By Endospore-Forming Bacilli. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2012;(2):154–157.

55. Ongey EL, Neubauer P. Lanthipeptides: chemical synthesis versus in vivo biosynthesis as toolsfor pharmaceutical production. Microb. Cell. Fact. 2016;(15):97.

56. Panasiuk K, Andruschenko Y. Antimicrobial Substances Of Natural Origin As An Alternative To Antibiotics. Scientific Works of NUFT. 2014;(20):61-68.

57. Pidot SJ, Coyne S, Kloss F, Hertweck C. Antibiotics from neglected bacterial sources. International Journal of Medical Microbiology. 2014;(304):14–22.

58. Pranckutė P, Kaunietis A, Kananavičiūtė R, Lebedeva J, Kuisienė N, Šaleikienė J, Čitavičius D. Differences of antibacterial activity spectra and properties of bacteriocins, producedby *Geobacillus sp.* bacteria isolated from different environments. Journal of microbiology, biotechnology and food sciences. 2015;(5):155–161.

59. Prieto ML, O'Sullivan L, Tan SP, McLoughlin P, Hughes H, O'Connor PM, Cotter PD, Lawlor PG, Gardiner GE. Assessment of the Bacteriocinogenic Potential of Marine Bacteria Reveals Lichenicidin Production by Seaweed-Derived *Bacillus spp.* Mar. Drugs. 2012;(10):2280–2299.

60. Revilla-Guarinos A, Gebhard S, Mascher T, Zúñiga M. Defence against antimicrobial peptides: different strategies in Firmicutes. Environmental Microbiology. 2014;(16):1225–1237

61. Riley MA, Chavan MA. Bacteriocins: Ecology and Evolution. Verlag Berlin Heidelberg: Springer, 2007. 135 p.

62. Riley MA, Robinson SM, Roy CM, Dorit RL. Rethinking the composition of a rational antibiotic arsenal for the 21st century. Future Med. Chem. 2013;(5):1231–1242.

63. Rosenberg E. The Prokaryotes Firmicutes and Tenericutes. Springer, 2014. 573p.

64. Salazar-Marroquín EL, Galán-Wong LJ, Moreno-Medina VR, Reyes-López MÁ, Pereyra-Alférez B. Bacteriocins synthesized by *Bacillus thuringiensis:* generalities and potential applications. Reviews in Medical Microbiology. 2016;(27):95–101.

65. Sansinenea E, Ortiz A. Secondary metabolites of soil *Bacillus spp.* Biotechnol Lett. 2011;(33):1523–1538.

66. Sella SR, Vandenberghe LP, Soccol CR. *Bacillus atrophaeus:* main characteristics and biotechnological applications – a review. Crit Rev Biotechnol. 2014;(35):533–545.

67. Senbagam D, Gurusamy R, Senthilkumar B. Physical chemical and biological characterization of a new bacteriocin produced by *Bacillus cereus* NS02. Asian. Pac. J. Trop. Med. 2013;(6):934–941.

68. Sharma V, Aseri GK, Sohal JS, Khare N, Kumar V. Exploration of Bacteriocins as Potential Food Preservatives. International Journal of Pharmaceutical Technology and Biotechnology. 2016; (3):55–82.

69. Singh PK, Chittpurna, Ashish, Sharma V, Patil PB, Korpole S. Identification, Purification and Characterization of Laterosporulin, a Novel Bacteriocin Produced by *Brevibacillus sp.* Strain GI-9 PLoS One. 2012; 7, available at: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0031498

70. Snyder AB, Worobo RW. Chemical and genetic characterization of bacteriocins: antimicrobial peptides for food safety. J. Sci. Food. Agric. 2014;(94):28–44.

71. Spieß T, Korn SM, Kötter P, Entian KD. Autoinduction Specificities of the Lantibiotics Subtilin and Nisin. Applied and Environmental Microbiology. 2015. –(81):7914–7923.

72. Stein T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses andspecific functions. Molecular Microbiology. 2005;(56):845–857.

73. Sumi CD, Yang BW, Yeo IC, Hahm YT. Antimicrobial peptides of the genus *Bacillus:* a new era for Antibiotics Chandra. Can. J. Microbiol. 2015;(61):93–103.

74. Tagg JR, Dajani AS, Wannamaker LW. Bacteriocins of Gram-Positive Bacteria. Bacteriological Reviews. 1976;(40):722–756.

75. Wang G, Mishra B, Lau K, Lushnikova T, Golla R, Wang X. Antimicrobial Peptides in 2014. Pharmaceuticals. 2015;(8):123–150.

76. Willey JM, van der Donk WA. Lantibiotics: Peptides of Diverse Structure and Function. Annu. Rev. Microbiol. 2007;(61):477–501.

77. Xin B, Zheng J, Xu Z, Song X, Ruan L, Peng D, Sun M. The *Bacillus cereus* Group Is an Excellent Reservoir of Novel Lanthipeptides. Applied and Environmental Microbiology. 2015;(81):1765–1774.

78. Zhang Q, Yu Y, Vélasquez JE, van der Donk WA. Evolution of lanthipeptide synthetases. PNAS. 2012;(109):18361–18366.

79. Zhao X, Kuipers OP. Identification and classification of known and putative antimicrobial compounds produced by a wide variety of Bacillales species. BMC Genomics. 2016;(17):1-18.

80. Zheng J, Gänzle MG, Lin XB. Ruan L, Sun M. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome. Environmental Microbiology. 2015;(17):2133–2143.

Стаття надійшла до редакції 12.06.2017 р.