

УДК 639.3.09

UDC 639.3.09

4.3.1. Технологии, машины и оборудование для агропромышленного комплекса (технические науки)

4.3.1. Technologies, machinery and equipment for the agro-industrial complex (technical sciences)

БАКТЕРИОЦИНЫ КАК АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБИОТИКАМ В АКВАКУЛЬТУРЕ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

BACTERIOCINS AS AN ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS IN AQUACULTURE: APPLICATION PROSPECTS AND TECHNOLOGICAL ASPECTS

Ольшевская Анастасия Владимировна
к.тех.н., доцент кафедры Технологии и оборудование переработки продукции агропромышленного комплекса
SPIN РИНЦ: 8026-6860
e-mail: olshevskaya.av@gs.donstu.ru
Донской государственный технический университет, Россия, 344010, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина 1

Olshevskaya Anastasia Vladimirovna
Cand.Tech.Sci., Associate Professor of the Department of Technology and Equipment for Processing Agricultural Products
SPIN RSCI: 8026-6860
e-mail: olshevskaya.av@gs.donstu.ru
Don State Technical University, 1 pl.Gagarina, Rostov-on-Don, 344010, Russia

Шевченко Виктория Николаевна
к.б.н., доцент кафедры Технологии и оборудование переработки продукции агропромышленного комплекса
SPIN РИНЦ: 5860-1478 ORCID: 0000-0002-5001-4959
e-mail: vshevchenko@donstu.ru
Донской государственный технический университет, Россия, 344010, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина 1

Shevchenko Viktoria Nikolaevna
Cand.Biol.Sci., Associate Professor of the Department of Technology and Equipment for Processing Agricultural Products
SPIN RSCI: 5860-1478 ORCID: 0000-0002-5001-4959
e-mail: vshevchenko@donstu.ru
Don State Technical University, 1 pl.Gagarina, Rostov-on-Don, 344010, Russia

Козырев Денис Андреевич
к.б.н.
SPIN РИНЦ: 1871-6987; ORCID: 0000-0003-1202-6622; ResearcherID: E-9058-2019
e-mail: dinis.kozyrev@bk.ru
Донской государственный технический университет, Россия, 344010, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина 1

Kozyrev Denis Andreevich
Cand.Biol.Sci.
SPIN RSCI: 1871-6987; ORCID: 0000-0003-1202-6622; ResearcherID: E-9058-2019
e-mail: dinis.kozyrev@bk.ru
Don State Technical University, 1 pl.Gagarina, Rostov-on-Don, 344010, Russia

Одабашян Мэри Юрьевна
к.б.н., доцент кафедры Технологии и оборудование переработки продукции агропромышленного комплекса
SPIN РИНЦ: 5866-4856; ORCID: 0000-0002-3371-0098; ResearcherID: R-5011-2016
e-mail: modabashyan@donstu.ru
Донской государственный технический университет, Россия, 344010, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина 1

Odabashyan Mary Yurievna
Cand.Biol.Sci., Associate Professor of the Department of Technology and Equipment for Processing Agricultural Products
SPIN RSCI: 5866-4856; ORCID: 0000-0002-3371-0098; ResearcherID: R-5011-2016
e-mail: modabashyan@donstu.ru
Don State Technical University, 1 pl.Gagarina, Rostov-on-Don, 344010, Russia

Теплякова Светлана Викторовна
к.тех.н., доцент кафедры Технологии и оборудование переработки продукции агропромышленного комплекса
SPIN РИНЦ: 5088-2149; ORCID: 0000-0003-4245-1523; ResearcherID: AАЛ-7931-2020
e-mail: teplyakova.sv@gs.donstu.ru
Донской государственный технический университет, Россия, 344010, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина 1

Teplyakova Svetlana Viktorovna
Cand.Tech.Sci., Associate Professor of the Department of Technology and Equipment for Processing Agricultural Products
SPIN RSCI: 5088-2149; ORCID: 0000-0003-4245-1523; ResearcherID: AАЛ-7931-2020
e-mail: teplyakova.sv@gs.donstu.ru
Don State Technical University, 1 pl.Gagarina, Rostov-on-Don, 344010, Russia

университет, Россия, 344010, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина 1

Rostov-on-Don, 344010, Russia

Смена полунтенсивного метода выращивания в рыбоводстве на интенсивный способствует снижению резистентности объектов аквакультуры и возникновению заболеваний различной этиологии, среди которых наибольший экономический ущерб хозяйствующим субъектам наносят заболевания бактериальной природы. На протяжении длительного времени в аквакультуре и других отраслях сельского хозяйства применялись антибактериальные лекарственные препараты в качестве средства профилактики и лечения. Нерациональное использование антибиотиков привело к появлению устойчивых штаммов бактерий, что угрожает не только устойчивости сельского хозяйства, но и здоровью человека. Созданная угроза распространения генов устойчивости к антибиотикам создает предпосылки разработки альтернативных способов борьбы с патогенными бактериями, среди которых наиболее перспективным является использование бактериоцинов. Рассматриваемые вещества являются низкомолекулярными белками, состоящими из 20–60 аминокислот. Из-за высокой гетерогенности этой группы существует несколько подходов к их классификации: в зависимости от степени посттрансляционной модификации, на основании функциональной характеристики клеточной стенки бактерии-продуцента и т.д. Среди представителей пептидов лантибиотического типа цитолизин является одним из наиболее изученных белков. Грамположительными штаммами-продуцентами бактериоцинов являются, например, бактерии родов *Lactobacillus* и *Staphylococcus*. О грамотрицательных бактериях-продуцентах бактериоцинов имеется незначительное количество сведений. Известно о продуцировании бактериоцинов группой энтеробактерий, в частности, *Escherichia coli*. В статье указаны механизмы антимикробного действия бактериоцинов, основанные на их гидрофобности, амфифильности и наличием положительного заряда. Показано, что наиболее распространенный способ основан на повышении проницаемости мембраны целевого микроорганизма за счет образования пор

The change from a semi-intensive method of cultivation in fish farming to an intensive one contributes to a decrease in the resistance of aquaculture objects and the occurrence of diseases of various etiologies, among which the greatest economic damage to economic entities is caused by diseases of bacterial nature. For a long time, antibacterial drugs have been used in aquaculture and other sectors of agriculture as a means of prevention and treatment. Irrational use of antibiotics has led to the emergence of resistant strains of bacteria, which threatens not only the sustainability of agriculture, but also human health. The threat of spreading antibiotic resistance genes creates prerequisites for developing alternative methods of combating pathogenic bacteria, among which the most promising is the use of bacteriocins. The substances in question are low-molecular proteins consisting of 20-60 amino acids. Due to the high heterogeneity of this group, there are several approaches to their classification: depending on the degree of post-translational modification, based on the functional characteristics of the cell wall of the producer bacterium, etc. Among the representatives of lantibiotic-type peptides, cytolysin is one of the most studied proteins. Gram-positive strains-producers of bacteriocins are, for example, bacteria of the genera *Lactobacillus* and *Staphylococcus*. There is little information about gram-negative bacteria-producers of bacteriocins. It is known that a group of enterobacteria produces bacteriocins, in particular, *Escherichia coli*. The article describes the mechanisms of antimicrobial action of bacteriocins based on their hydrophobicity, amphiphilicity and the presence of a positive charge. It is shown that the most common method is based on increasing the permeability of the membrane of the target microorganism due to the formation of pores

Ключевые слова: АКВАКУЛЬТУРА, РЫБОВОДСТВО, БАКТЕРИОЦИНЫ, АНТИБИОТИКИ, ТЕРАПИЯ, ЗАБОЛЕВАНИЯ РЫБ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Keywords: AQUACULTURE, FISH FARMING, BACTERIOCINS, ANTIBIOTICS, THERAPY, FISH DISEASES, CLASSIFICATION

<http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-211-064>

<http://ej.kubagro.ru/2025/07/pdf/64.pdf>

Введение

Сектор аквакультуры демонстрирует наиболее динамичный рост среди отраслей сельского хозяйства, обеспечивая растущий спрос на рыбную продукцию. Однако интенсификация методов выращивания, характеризующаяся высокой плотностью посадки гидробионтов, неизбежно ведет к снижению их естественной резистентности и учащению вспышек заболеваний различной этиологии [1, 2]. Наибольший экономический ущерб предприятиям аквакультуры наносят бактериальные инфекции, вызываемые такими патогенами, как *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp. и представителями *Enterobacteriaceae* [3].

На протяжении десятилетий основным инструментом борьбы с бактериальными заболеваниями в рыбоводстве, как и в других отраслях животноводства, служили антибиотики. Их широкое, зачастую нерациональное применение привело к формированию селекционного давления и появлению множественных антибиотикорезистентных штаммов бактерий [4]. В аквакультуре используется более 60 различных типов антибактериальных препаратов, что способствует распространению генов устойчивости (таких как *tetA*, *tetB*, *tetM*, *qnr*, *sulI*) не только в водных экосистемах, но и создает прямую угрозу здоровью человека через пищевую цепь и горизонтальный перенос генов [5]. В связи с этим аквакультура признана значимым «генетическим очагом» резистентности к антимикробным препаратам.

Возникшая глобальная проблема антибиотикорезистентности диктует острую необходимость поиска эффективных и безопасных альтернатив традиционным антибиотикам для применения в аквакультуре [6]. Одним из наиболее перспективных классов таких альтернатив являются бактериоцины – низкомолекулярные рибосомально синтезируемые антимикробные пептиды (АМП), продуцируемые

бактериями [7]. Бактериоцины обладают рядом преимуществ: специфичностью действия в отношении близкородственных или филогенетически удаленных патогенов, биоразлагаемостью, относительной стабильностью и, что критически важно, механизмами действия, отличными от классических антибиотиков, что снижает риск перекрестной резистентности. Их потенциал уже доказан в пищевой промышленности в качестве био-консервантов [6].

Однако, несмотря на перспективность, практическое применение бактериоцинов в аквакультуре Российской Федерации остается ограниченным. Одной из причин является высокая гетерогенность этой группы соединений, затрудняющая их систематизацию и выбор оптимальных представителей для конкретных задач. Существуют различные подходы к классификации бактериоцинов: по типу продуцента (грамположительные или грамотрицательные бактерии), степени посттрансляционной модификации, молекулярной массе, термостабильности и, прежде всего, по функциональным характеристикам и механизмам антимикробного действия [8]. Наиболее изучены бактериоцины молочнокислых бактерий (например, родов *Lactobacillus*, *Enterococcus*), такие как низин, цитолизин, педиоцин ПА-1, энтероцины (AS-48, P, L50), а также колицины и микроцины грамотрицательных бактерий (например, *Escherichia coli*) [9, 10]. Основной механизм действия многих бактериоцинов связан с нарушением целостности цитоплазматической мембраны целевых клеток за счет образования пор, чему способствуют их гидрофобность, амфифильность и положительный заряд [11]. Эффективное внедрение бактериоцинов в практику аквакультуры требует также надежных и воспроизводимых методов их выделения, очистки и идентификации, включающих как классические микробиологические подходы (анализ антимикробной активности,

скрининг), так и современные молекулярно-генетические методы (ПЦР-детекция генов бактериоциногении) [12, 13].

Целью данного обзора является сбор, анализ и систематизация современных научных данных о разнообразии бактериоцинов, их функциональной классификации, основных механизмах антимикробного действия, а также о методологических подходах к их выделению и идентификации, с акцентом на потенциальное применение этих соединений в качестве альтернативы антибиотикам в аквакультуре.

Материалы и методы

Поиск и отбор информационных источников для проведения систематического анализа осуществлялся с использованием международных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science), онлайн-библиотек (Wiley Online Library, SpringerLink, ScienceDirect), а также поисковых систем (Google Академия). Стратегия поиска включала использование ключевых слов и их комбинаций: «bacteriocins», «aquaculture», «antibiotic resistance», «alternative therapy», «fish pathogens», «classification», «mode of action», «isolation methods», «identification», «probiotics». Временные рамки при поиске не устанавливались с целью охвата как классических, так и самых современных исследований. Отобранные публикации анализировались на предмет релевантности, научной новизны и потенциальной применимости выводов в контексте решения проблем аквакультуры.

Результаты

Бактериоцины в аквакультуре

Переход на интенсивные методы рыбоводства влечёт за собой рост бактериальных заболеваний (*Aeromonas hydrophila*, *Vibrio* spp., *Streptococcus iniae*), наносящих значительный экономический ущерб. Широкое и зачастую нерациональное применение антибиотиков привело к кризису антимикробной резистентности (АМР), угрожающему не только

устойчивости аквакультуры, но и здоровью человека через передачу генов резистентности. В этом контексте бактериоцины представляют собой стратегически важную альтернативу, обладающую специфичностью действия, биоразлагаемостью и меньшим потенциалом к развитию устойчивости. Проведенные исследования демонстрируют их высокую эффективность. Например, низин (класс I) показал активность *in vitro* и *in vivo* против таких патогенов, как *Lactococcus garvieae* и *Aeromonas salmonicida*, снижая смертность рыб при добавлении в корм [14, 15]. Педиоцин ПА-1 (класс IIa) эффективен против листерий и некоторых штаммов стрептококков у лососевых [4]. Особый интерес представляют энтероцины (AS-48, P), продуцируемые энтерококками, которые проявляют сильную активность против грамотрицательных патогенов *Vibrio* spp. и *Aeromonas* spp., а также микроцины, стабильные в широком диапазоне pH и температур [16]. Наиболее перспективной формой применения являются пробиотики на основе штаммов-продуцентов бактериоцинов (молочнокислые бактерии *Lactococcus lactis*, *Carnobacterium maltaromaticum*, непатогенные *Enterococcus*), которые колонизируют ЖКТ рыб, конкурируют с патогенами и осуществляют прямую локальную поставку антимикробных пептидов. Это позволяет избежать затрат на очистку и повышает эффективность. Также бактериоцины добавляют в функциональные корма для профилактики кишечных инфекций и используют для биоконсервации продукции.

Однако внедрению бактериоцинов препятствует ряд технологических ограничений, которые требуют детального изучения и проработки. Узкий спектр действия некоторых из них требует точной идентификации патогена. Стабильность в условиях аквакультуры может быть недостаточной из-за чувствительности к протеазам ЖКТ, солям и переменному pH воды, что требует разработки сложных систем доставки (микрокапсулирование). Промышленное производство и очистка остаются

дорогостоящими. Серьёзным барьером являются сложные и длительные регуляторные процедуры регистрации новых препаратов для ветеринарии.

Решением поставленных вопросов является совершенствование систем доставки (наночастицы, липосомы) для защиты пептидов и контролируемого высвобождения. Оптимизация пробиотических штаммов-продуцентов, адаптированных к условиям аквакультуры. Интеграция бактериоцинов в стратегии биобезопасности и создание функциональных кормов нового поколения («синбиотики»). Ключевое значение имеет развитие нормативной базы, ускоряющей вывод эффективных и безопасных продуктов на рынок. Уже сейчас существуют коммерческие пробиотики (на основе *Bacillus*, *Pediococcus*), чья эффективность частично обусловлена бактериоцинами, и появляются прямые препараты (например, на основе низина). Таким образом, бактериоцины переходят из стадии фундаментальных исследований к практическому применению. Уникальные свойства делают их незаменимым инструментом для перехода к устойчивой аквакультуре. Для Российской Федерации инвестиции в разработку отечественных бактериоцин-содержащих препаратов на основе местных штаммов представляются стратегически важным направлением для обеспечения продовольственной безопасности.

Классификация бактериоцинов

Бактериоцины (антимикробные пептиды) – низкомолекулярные белки, синтезируемые на рибосомах, длиной чаще всего 20-60 аминокислот [15]. В связи с тем, что бактериоцины – гетерогенная группа веществ, существует несколько подходов к их систематизации и классифицированию.

Один из подходов применяется для классификации бактериоцинов, синтезируемых молочнокислыми бактериями, среди которых выделяют пептиды класса I (подвергаются посттрансляционной модификации) и пептиды класса II, не подвергающиеся значительным модификациям (к

возможным преобразованиям можно отнести образование дисульфидных мостиков, циркуляризации или добавление N –формилметионина) [6].

Более подробное классифицирование антимикробных пептидов разработано в отношении посттрансляционно модифицированных веществ. Пептиды класса I подразделяются на лантибиотики [17], линаридины [5], протеузины [11], линейные азол- или азолинсодержащие пептиды [18], цианобактины (включая пателламидоподобные и пренилированные, анацикламидоподобные цианобактины) [19], тиопептиды [20], лассо-пептиды [21], сактибиотики [22], боттромицины [23], гликоцины [24, 25] и иные микромицины [26].

Другой классификационный подход изначально предлагал подразделение бактериоцинов на 4 класса, однако по мере развития учения о бактериоцинах, 4 класс, состоящий из лейконоцина S и лактоцина, был ликвидирован, и эта группа веществ названа бактериолизинами [12]. Таким образом, бактериоцины подразделены на 3 класса [27].

Класс I включает антимикробные пептиды, состоящие из 19-50 аминокислот, характеризующиеся посттрансляционной модификацией, благодаря которой синтезируются нестандартные аминокислоты: лантионин, β -метиллантионин, дегидробутирин, дегидроаланин и лабиринтин [28]. Наиболее распространенным представителем этого класса является низин [29].

Ко II классу бактериоцинов относятся небольшие термостабильные немодифицированные пептиды. Известным представителем этого класса являются педиоцин-подобные бактериоцины [7].

III класс включает в себя крупные и термолабильные бактериоцины. Известным представителем этого класса является колицин, синтезируемый кишечной палочкой *Escherichia coli* [30]. Подробные сведения о этой классификации представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Функциональная характеристика классов бактериоцинов и механизм их действия в отношении групп бактерий-мишеней [30]

Класс	Функциональная характеристика	Наименование бактериоцина	Механизм действия	Штамм-продуцент	Группы бактерий - мишеней
I, Ia	лантибиотики (пептиды <5 кДа, содержащие лантионин и β-метиллантионин)	низин	проницаемость мембраны за счет образования пор	<i>L. lactis</i>	грам+
I, Ib	карбациклические лантибиотики, содержащие лабиринтин и лабионин	лабиринтопептин A1	—*	<i>Actinomadura namibiensis</i>	HIV, HSV
I, Ic	сактибиотики (пептиды, содержащие серу и альфа-углерод)	турицин CD	—	<i>B. thuringiensis</i>	грам+
II, IIa	небольшие термостабильные пептиды, имеют консенсусную последовательность YGNGV-C на N-конце	педиоцин ПА-1, сакацины А и Р, лейкоцин А	проницаемость мембраны за счет образования пор	<i>P. pentosaceus</i> , <i>P. acidilactici</i> , <i>Lactobacillus sakei</i>	грам+, грам-
II, IIb	двухкомпонентные системы: два разных пептида, необходимые для формирования активного порирующего комплекса	лактококцины G, плантарицин EF и плантарицин JK	проницаемость мембраны за счет образования пор	<i>L. lactis subsp. cremoris</i> , <i>Lb. plantarum</i>	грам+
II, IIc	круговые бактериоцины	гассерицин А, энтероцин AS-48, гарвицин ML	проницаемость мембраны за счет образования пор	<i>L. gasseri</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>L. garvieae</i>	грам+
II, IId	немодифицированные, линейные, безлидерные, непедиоциноподобные бактериоцины	бактофенцин А, LsbB	проницаемость мембраны за счет образования пор	<i>L. salivarius</i> , <i>L. lactis subsp. Lactis</i>	грам+
III	крупные и термолабильные бактериоцины	гельветицин М, гельветицин J и энтеролизин А	проницаемость мембраны за счет	<i>Lb. crispatus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>E.</i>	грам+, грам-

			образования пор	<i>faecalis</i>	
*механизм действия неизвестен					

В иной классификации бактериоцины II класса именуются энтероцинами, среди которых цитолизин (штамм-продуцент *E. faecalis*) является одним из наиболее изученных и единственных представителей пептидов лантибиотического типа [2]. Структурно цитолизин представлен двумя цепями белка, содержащих остатки лантионина. Экспрессируемый цитолизин ген находится на плазмиде pAD1 размером 58 кб [13]. Аминокислотные последовательности зрелых бактериоцинов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Аминокислотные последовательности и молекулярная масса зрелых бактериоцинов различных классов [9]

Наименование бактериоцина	Аминокислотная последовательность /	Молекулярная масса (Da)
I класс / I class		
Цитолизин (CylL L ^{''}) / Cytolysin (CylL L ^{''})	TTPVCAVAATAAASSAACGWVGGG	3437
Цитолизин (CylL S ^{''}) / Cytolysin (CylL S ^{''})	TTPACFTIGLGVGALFSAKFC	2031
II класс / II class		
Энтероцин А / Enterocin A	TTHSGKYYYGNVYCTKNKCTVDWAK ATTCIAGMSIGGFLGGAIPGKC	4829
Мундтицин / Mundtisin	KYYGNGVSCNKKGCSVDWGKAIGIIG NNSAANLATGGAAGWSK	4287
Мундтицин КС / Mundtitsin KS	KYYGNGVSCNKKGCSVDWGKAIGIIG NNSAANLATGGAAGWKS	4287
Энтероцин CRL35 / Enterocin CRL35	KYYGNGVSCNKKGCSVDWGKAIGIIG NNSAANLATGGAAGWKS	4289
Бактериоцин 31 / Bacteriocin 31	ATYYGNGLYCNKQKCWVDWNKASR EIGKIIVNGWVQHGPWAPR	5008
Бактериоцин RC714 / Bacteriocin RC714	ATYYGNGLYCNKEKCWVDWNQAKG EIGKIIVNGWVNHGPWAP	4780
Бактериоцин Т8 / Bacteriocin T8	ATYYGNGLYCNKEKCWVDWNQAKG EIGKIIVNGWVNHGPWAPRR	5100
Энтероцин SE-K4 / Enterocin SE-K4	ATYYGNGVYCNKQKCWVDWSRARS EIIDRGVKA YVNGFTKVLG	5356
Энтероцин Р / Enterocin P	ATRSYGNGVYCNNSKCVNNGWGEA KENIAGIVISGWASGLAGMGH	4993
Энтероцин L50A /	MGAIAKLVAKFGWPIVKKYYKQIMQ	5190

Enterocin L50A	FIGEGWAINKIIEWIKKHI	
Энтероцин MR10A / Enterocin MR10A	MGAIAKLVAKFGWPVKKYYKQIMQ FIGEGWAINKIIDWIKKHI	5202
Энтероцин RJ-11 / Enterocin RJ-11	APAGLVAKFGRPIVKKYYKQIMQFIG EGSAINKIIPWIARMWRT	5177
Энтероцин L50B / Enterocin L50B	MGAIAKLVTKFGWPLIKKFYKQIMQ FIGQGWTIDQIEKWLKRH	5178
Энтероцин MR10B / Enterocin MR10B	MGAIAKLVAKFGWPFIKKFYKQIMQ FIGQGWTIDQIEKWLKRH	5208
Энтероцин Q / Enterocin Q	MNFLKNGIAKWMGTGAELQAYKKK YGCLPWEKISC	3950
Энтероцин EJ97 / Enterocin EJ97	MLAKIKAMIKKFPNPYTLAAKLT YEINWYKQQYGRYPWERPVA	5340
Энтероцин 1071A / Enterocin 1071A	ESVFSKIGNAVGPAAYWILKGLGN MSDVNQADRINRKKH	4284
Энтероцин 1071B / Enterocin 1071B	GPGKWLPWLQPAYDFVTGLAKGI GKEGNKNKWKNV	3897
Энтероцин B / Enterocin B	ENDHRMPNELNRPNNLSKGGAKCG AAIAGGLFGIPKGPLAWAAGLANVYSKCN	5463
Бактериоцин 32 / Bacteriocin 32	FTPSVSFSQNGGVVEAAAQRGYIYKKY PKGAKVPNKVKMLVNIRGKQTMRTCY LMSWTASSRTAKYYYYI	7998
III класс / III class		
Энтероцин AC-48 / Enterocin AC-48	MAKEFGIPAAVAGTVLNVVEAGGWV TTIVSILTAVGSGGLSLLAAAGRESIKA YLKKEIKKKGKRAVIAW	7149
Энтероцин AS-48 RJ / Enterocin AS-48 RJ	MAKEFGIPAAVAGTVLNVVVAGGW VTTIVSILTAVGSGGLSLLAAAGRESI KAYLKKEIKKKGKRAVIAW	7125
IV класс / IV class		
Энтеролизин A / Enterolysin A	ASNEWSWPLGKPYAGRYEEGQQFGNT AFNRGGTYFHDGDFGSAIYGNGSVYA VHDGKILYAGWDPVGGGSLGAFIVLQA GNTNVIYQEFSRNVGDIKVSTGQTVKK GQLIGKFTSSHLHLGMTKKEWRSASS WNKDDGTWFNPIPILOGGSTPTPPNPGPK NFTTNVRYGLRVLGGSWLPEVTNFNNT NDGFAGYPNRQHDMLYIKVDKGQMK YRVHTAQSGWLPWVSKGDKSDTVNGA AGMPGQAIDGVQLNYITPKGEKLSQAY YRSQTTKRSGWLKVSADNGSIPGLDSYA GIFGEPLDRLQIGISQSNPF	34501

Одна из классификаций этих белковых веществ основана на функциональной характеристике клеточной стенки бактерии-продуцента: грамположительные и грамотрицательные.

Грамположительными штаммами-продуцентами бактериоцинов являются, например, бактерии родов *Lactobacillus* и *Staphylococcus*. Бактериоцины от грамположительных бактерий, в свою очередь, подразделяются на 3 класса (рис. 1).

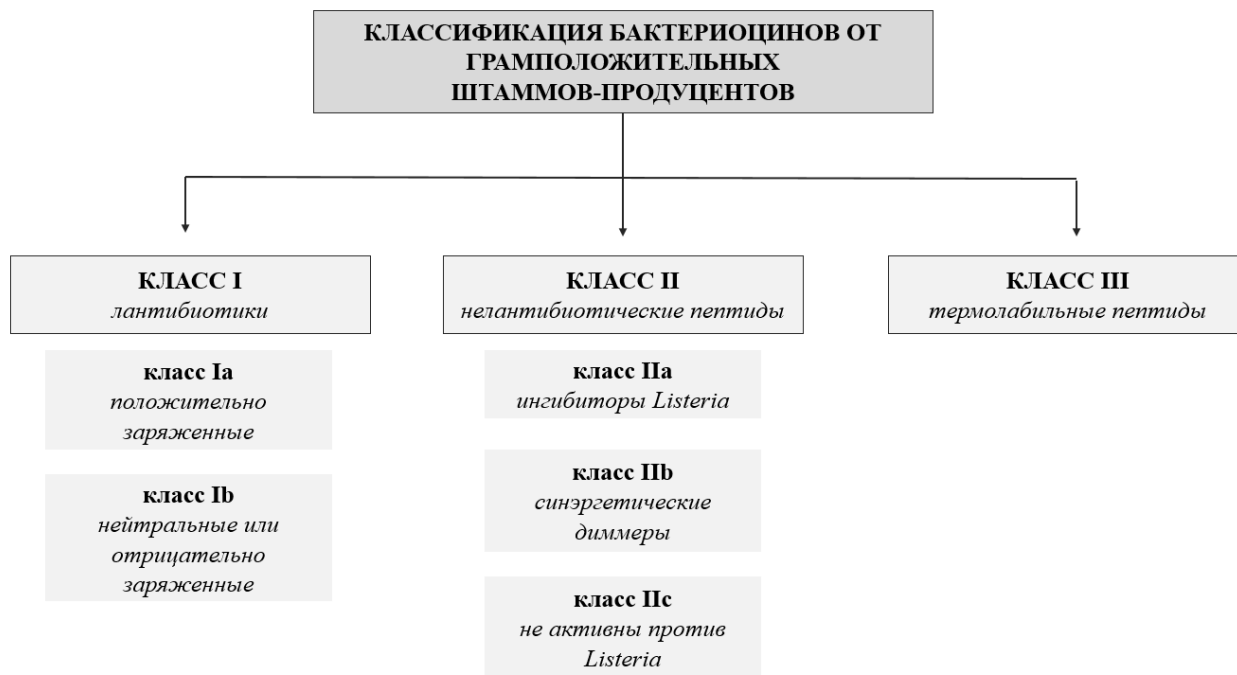


Рисунок 1 – Классификация бактериоцинов от грамположительных штаммов-продуцентов [31]

Среди грамотрицательных бактерий, являющихся продуцентами бактериоцинов, присутствует не так много видов, и информация об этой группе ограничена. Известно о продуцировании бактериоцинов группой энтеробактерий, в частности, *Escherichia coli* (кишечная палочка). Дифференциация бактериоцинов от грамотрицательных бактерий сводится к различиям в их молекулярной массе. Группа включает 3 класса (рис. 2).



Рисунок 2 – Классификация бактериоцинов от грамотрицательных штаммов-продуцентов [16]

Колицины, продуцируемые *E. coli*, содержат в своем составе особую плазмиду, которую называют колициногенной [32]. Микроцины характеризуются высокостабильной молекулярной массой, активностью в широком диапазоне pH и температуры, а также относительно устойчивы к воздействию протеаз [16], что делает их наиболее перспективными для введения в биотехнологический цикл выращивания различных объектов аквакультуры.

Механизм действия бактериоцинов

Наиболее изучен механизм действия лишь нескольких бактериоцинов: PLNC8 (ингибитор *Helicobacter pylori*), а также группы LAB-бактериоцинов и колицинов (LAB – молочнокислые бактерии). Продуцентами LAB-бактериоцинов являются грамположительные бактерии рода *Lactobacillus*, являющиеся популярными продуцентами лантибиотиков [10]. Ингибирующие механизмы лантибиотиков сводятся к нарушениям синтеза клеточной стенки и образованию пор.

Нарушения в синтезе клеточной стенки возможно несколькими способами: связывание с липидом II (промежуточный продукт в реакции трансгликозилирования) и блокирование включения глюкозы и D-аланина в предшественники молекул клеточной стенки, тем самым ингибируя синтез пептидогликана.

В ходе проведения экспериментов было установлено, что некоторые бактериоцины (в частности, класса II) характеризуются неспецифическим мембранолитическим эффектом при микромолярных концентрациях, что способствует образованию пор в клеточной стенке и обеспечивает антимикробный эффект [33].

Антимикробный эффект рассматриваемых белков связан с их свойствами, а именно гидрофобностью, амфифильностью и наличием положительного заряда. Мембранолитический механизм включает скрепление положительно заряженной области белков с отрицательно заряженной поверхностью клеточной стенки бактерий с последующей интеграцией гидрофобной части пептида в липидный бислой клеточной стенки и образованием поры в ней [34].

Методические подходы к выделению и идентификации бактериоцинов

Создание бактериоцинов включает несколько этапов [4]:

1. выбор источника для поиска штаммов – продуцентов бактериоцинов;
2. скрининг штаммов бактерий, перспективных к использованию в качестве продуцентов антимикробных пептидов;
3. анализ экспрессии (продуцирования) бактериоцинов;
4. очистка и идентификация бактериоцинов.

Перед началом масштабной работы по выделению бактериоцинов рекомендуется предварительно проверить антибактериальную активность штамма. Традиционные методы оценки антибактериальной активности штаммов включают точечный анализ на газоне, диско-диффузионный и диффузионный анализы. Патогенный штамм инокулируется в соответствующую питательную среду в фазе экспоненциального роста. Подбор индикаторных патогенных штаммов зависит от цели разработки. Метод точечного анализа на газоне требует не менее 10 мкл исследуемого

образца и наиболее подходит для веществ с сильной антибактериальной активностью, таких как очищенные экстракты. Анализ диффузии в агаре и диско-диффузионный метод требуют приблизительно 100 мкл образца для заполнения лунки или замачивания диска, и поэтому подходят для образцов супернатанта с низкой активностью, которые можно легко получить центрифугированием. Эти методы оценивают антибактериальную активность путем измерения зоны лизиса вокруг тестового пятна. Хотя эти методы интуитивно понятны, они требуют много времени и большого объема скрининговой работы.

Антибактериальную активность перспективных бактериоцинов в их бесклеточных супернатантах возможно осуществлять методом диффузии в агаровую лунку, куда предварительно размещаются патогенные микроорганизмы. Те вещества, которые проявили внеклеточную антимикробную активность, подвергаются обработке протеиназой К в концентрации 5 и 10 мг/мл при 37 °С в течение 3 часов, а затем нагревание до 100°С в течение 10 минут. В качестве положительного контроля выполняют аналогичные температурные девиации, но без инокуляции в пробы протеиназы. После температурной обработки определяют остаточную антимикробную активность [1]. Для подтверждения наличия у штаммов генов, отвечающих за синтез бактериоцинов, проводят диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров (табл. 3).

Таблица 3 – Возможные специфические праймеры в отношении ключевых генов, отвечающих за выработку различных бактериоцинов, для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1]

№ п/п	Наименование специфического праймера	Наименование бактериоцина	Ген, отвечающий за выработку бактериоцина
1	EnterA-F/EnterA-R	энтероцин А	entA
2	EntB3/EntB5	энтероцин В	entB
3	EntP1/EntP2	энтероцин Р	entP

4	EntL50-R1/EntL50-R2	энтероцин L50	entL50A – entL50B
5	EntQ-R1/EntQ-R2	энтероцин Q	entqA
6	AS48-R1/AS48-R2	энтероцин AS-48	entAS - 48
7	CFr-1/CFr-2	энтероцины 1071A и 1071B	ent1071A – ent1071B
8	PCEL-F/PCEL-R	энтеролизин А	enlA
9	CylL LS -R1/CylL LS -R2	цитолизин (гемолизин– бактериоцин)	cylL L – cylL S

Для ПЦР-идентификации генов, отвечающих за синтез курвацина и сакацина возможно использование следующих последовательностей для разработки специфичных праймеров [8; 35]:

- CurA1 (5'-ATGAATAATGTA AAAAGAATG AAGTATGAC-3');
- CurA2 (5'-GCTAGATCATATGGCAACGGTG-3');
- CurA3 (5'-CATG CCAGCTAAACCACTAGCC-3');
- SakP1 (5'-ATGGAAAAGTTTATGGAATTATC-3');
- SakP2 (5' -AAATATTAAGTTAACGGTG TAC-3');
- SakP3 (5'-TTATTCCAGCCAGCGTTTC-3').

Обязательным элементом изучения свойств штаммов, которых планируется использовать в качестве продуцентов пробиотиков, является их тестирование на биологическую безопасность. Основными факторами патогенности, в отношении которых необходим обязательный контроль, является желатиназа, гемолизин и протеаза. Оценку рекомендуется проводить как на молекулярно-генетическом уровне, так и стандартными микробиологическими методами. При ПЦР-анализе в качестве праймера для поиска гена желатиназы возможно использовать ген gelE.

Технологии производства и применения бактериоцинов в аквакультуре

Технология производства бактериоцинов начинается с выбора высокопродуктивного и безопасного штамма-продуцента, идентифицированного в ходе скрининга. Наиболее перспективными для промышленности являются штаммы молочнокислых бактерий (LAB),

такие как *Lactococcus lactis* (продуцент низина), *Pediococcus acidilactici* (продуцент педиоцина РА-1) или нетоксигенные штаммы *Enterococcus faecium*, благодаря их общепризнанному статусу безопасности (GRAS – Generally Recognized As Safe) и высокой продуктивности [6, 14]. Процесс производства обычно включает ферментацию в крупногабаритных биореакторах (ферментерах) объемом от сотен до тысяч литров. Критически важными параметрами, подлежащими строгому контролю и оптимизации, являются состав питательной среды (источники углерода, азота, макро- и микроэлементы), pH, температура, аэрация и скорость перемешивания, поскольку они напрямую влияют на рост биомассы и уровень экспрессии целевого бактериоцина [10]. Для индукции синтеза некоторых бактериоцинов требуется добавление в среду специфических сигнальных пептидов или использование условий стресса [8].

После ферментации следует этап отделения биомассы методом центрифугирования или ультрафильтрации. Целевые антимикробные пептиды содержатся в бесклеточном супернатанте, который затем подвергается концентрированию и очистке. Методы очистки включают осаждение сульфатом аммония, ультрафильтрацию, хроматографические techniques (ионообменная, гель-фильтрационная, аффинная хроматография) и их комбинации [28]. Однако сложность и многоступенчатость процесса очистки являются основным фактором, определяющим высокую себестоимость препаратов бактериоцинов фармацевтического класса.

Для снижения затрат и упрощения технологии наиболее прагматичным подходом является использование неочищенных или частично очищенных ферментационных продуктов, либо, что еще более перспективно, применение самих продуцентных штаммов в виде пробиотических добавок. Это позволяет избежать дорогостоящих процессов выделения и очистки, а также обеспечивает непрерывную

локальную продукцию бактериоцина непосредственно в желудочно-кишечном тракте гидробионтов.

Основными формами применения бактериоцинов в аквакультуре являются пробиотики на основе бактериоцин-продуцирующих штаммов. Живые культуры добавляются в корм или непосредственно в воду. Колонизируя ЖКТ рыб, они подавляют патогены за счет прямой конкурентной борьбы за ресурсы и рецепторы, а также за счет постоянной *in situ* продукции бактериоцинов. Это обеспечивает длительный профилактический эффект. Примером могут служить коммерческие препараты на основе *Bacillus*, *Pediococcus* или *Lactobacillus* [15]. Также имеет место применение Функциональных кормовых добавок. Очищенные или полуочищенные препараты бактериоцинов (например, низин) инкапсулируются или адсорбируются на носитель и вводятся в состав комбикормов. Инкапсуляция в липосомы, или альгинатные микросферы критически важна для защиты пептида от деградации протеазами ЖКТ, солей желчи и низкого рН, обеспечивая его доставку в целевые отделы кишечника в активной форме [33]. Растворы бактериоцинов могут применяться для обработки рыбы и морепродуктов после вылова для подавления патогенной и порчовой микрофлоры (*Listeria*, *Aeromonas*), тем самым увеличивая сроки хранения и повышая безопасность продукции [7].

Заключение

Таким образом, бактериоцины, являясь природными антимикробными пептидами рибосомального синтеза, представляют собой один из наиболее перспективных и экологичных инструментов для борьбы с бактериальными заболеваниями в аквакультуре и преодоления кризиса антибиотикорезистентности. Рассматриваемая группа соединений чрезвычайно гетерогенна по структуре, механизмам действия и спектру активности, что обуславливает существование нескольких систем их классификации (по типу посттрансляционных модификаций, молекулярной

массе, термостабильности, по типу продуцента). Наиболее детально изучены бактериоцины молочнокислых бактерий (LAB), которые подразделяются на лантибиотики (Класс I), немодифицированные пептиды (Класс II) и крупные термолабильные белки (Класс III). Механизм их действия связан с нарушением целостности клеточной мембраны и образованием пор. Методы выделения и идентификации новых бактериоцинов включают как классические микробиологические подходы (скрининг на активность, методы диффузии), так и современные молекулярно-генетические методы (ПЦР, секвенирование). Ключевым выводом данного анализа является демонстрация значительного потенциала бактериоцинов для терапии против основных рыбных-патогенов (*Aeromonas*, *Vibrio*, *Streptococcus* и др.), против которых традиционная антибиотикотерапия становится все менее эффективной. Однако для успешной интеграции бактериоцинов в практику аквакультуры необходимы дальнейшие интенсивные исследования, направленные на: 1) скрининг и селекцию высокоактивных и безопасных штаммов-продуцентов, адаптированных к условиям водной среды; 2) оптимизацию экономически эффективных и масштабируемых методов биосинтеза и очистки; 3) проведение комплексных исследований *in vivo* на объектах аквакультуры для оценки эффективности, безопасности, оптимальных доз и способов введения (через корм, воду); 4) всестороннее изучение их влияния на микробиом гидробионтов и окружающую среду. Решение этих задач позволит создать новое поколение эффективных и безопасных биологических препаратов для устойчивой и экологически ответственной аквакультуры.

Благодарности: Работа проведена в рамках выполнения проекта «Разработка персонафицированных кормов нового поколения с растительными и пробиотическими добавками для повышения выживаемости и улучшения здоровья рыб» (FZNE-2023-0003)

Список литературы

1. Almeida T., Brandao A., Muñoz Atienza E., Goncalves A., Torres C., Igrejas G., Poeta P. Identification of bacteriocin genes in enterococci isolated from game animals and saltwater fish. – 2011. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-11-016.
2. Booth M. C., Bogie C. P., Sahl H. G., Siezen R. J., Hatter K. L., Gilmore M. S. Structural analysis and proteolytic activation of *Enterococcus faecalis* cytolysin, a novel lantibiotic //Molecular Microbiology. – 1996. – Vol. 21. – №. 6. – P. 1175-1184. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1996.831449.x
3. Cabello F. C., Godfrey H. P., Tomova A., Ivanova L., Dölz H., Millanao A., Buschmann A. H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health //Environmental microbiology. – 2013. – Vol. 15. – №. 7. – P. 1917-1942.
4. Chen X., Liu H., Liu S., Mao J. Impact of bacteriocins on multidrug-resistant bacteria and their application in aquaculture disease prevention and control //Reviews in Aquaculture. – 2024. DOI: 10.1111/raq.12897
5. Claesen J., Bibb M. Genome mining and genetic analysis of cypemycin biosynthesis reveal an unusual class of posttranslationally modified peptides //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010. – Vol. 107. – №. 37. – P. 16297-16302. DOI: 10.1073/pnas.1008608107.
6. Cotter P. D., Hill C., Ross R. P. Bacteriocins: developing innate immunity for food //Nature Reviews Microbiology. – 2005. – Vol. 3. – №. 10. – P. 777-788. DOI: 10.1038/nrmicro1273.
7. Drider D., Fimland G., Héchard Y., McMullen L. M., Prévost H. The continuing story of class IIa bacteriocins //Microbiology and molecular biology reviews. – 2006. – Vol. 70. – №. 2. – P. 564-582. DOI: 10.1128/MMBR.00016-05
8. Eijsink V. G., Brurberg M. B., Middelhoven P. H., Nes I. F. Induction of bacteriocin production in *Lactobacillus sake* by a secreted peptide //Journal of bacteriology. – 1996. – Vol. 178. – №. 8. – P. 2232-2237. DOI: 10.1128/jb.178.8.2232-2237.1996
9. Franz C. M. A. P., Van Belkum M. J., Holzapfel W. H., Abriouel H., Gálvez A. Diversity of enterococcal bacteriocins and their grouping in a new classification scheme //FEMS microbiology reviews. – 2007. – Vol. 31. – №. 3. – P. 293-310. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2007.00064.x.
10. Fernandes A., Jobby R. Bacteriocins from lactic acid bacteria and their potential clinical applications //Applied Biochemistry and Biotechnology. – 2022. – Vol. 194. – №. 10. – P. 4377-4399. DOI: 10.1007/s12010-022-03870-3.
11. Freeman M. F., Gurgui C., Helf M. J., Morinaka B. I., Uria A. R., Oldham N. J., Piel J. Metagenome mining reveals polytheonamides as posttranslationally modified ribosomal peptides //Science. – 2012. – Vol. 338. – №. 6105. – P. 387-390. DOI: 10.1126/science.1226121.
12. Güllüce M., Karadayı M., Barış Ö. Bacteriocins: promising natural antimicrobials //Local Environ. – 2013. – Vol. 3. – №. 6. – P. 1016-1027
13. Gilmore M. S., Segarra R. A., Booth M. C., Bogie C. P., Hall L. R., Clewell D. B. Genetic structure of the *Enterococcus faecalis* plasmid pAD1-encoded cytolytic toxin system and its relationship to lantibiotic determinants //Journal of bacteriology. – 1994. – Vol. 176. – №. 23. – P. 7335-7344. DOI: 10.1128/jb.176.23.7335-7344.1994.
14. Pereira W. A., Mendonça C. M. N., Urquiza A. V., Marteinsson V. Þ., LeBlanc J. G., Cotter P. D., Oliveira R. P. Use of probiotic bacteria and bacteriocins as an alternative to antibiotics in aquaculture //Microorganisms. – 2022. – Vol. 10. – №. 9. – P. 1705.

15. Nayak A., Karunasagar I., Chakraborty A., Maiti B. Potential application of bacteriocins for sustainable aquaculture //Reviews in Aquaculture. – 2022. – Vol. 14. – №. 3. – P. 1234-1248.
16. Pérez-Ramos A., Madi-Moussa D., Coucheney F., Drider D. Current knowledge of the mode of action and immunity mechanisms of LAB-bacteriocins //Microorganisms. – 2021. – Vol. 9. – №. 10. – P. 2107. DOI: 10.3390/microorganisms9102107
17. Willey J. M., Van Der Donk W. A. Lantibiotics: peptides of diverse structure and function //Annu. Rev. Microbiol. – 2007. – Vol. 61. – №. 1. – P. 477-501. DOI: 10.1146/annurev.micro.61.080706.093501.
18. Melby J. O., Nard N. J., Mitchell D. A. Thiazole/oxazole-modified microcins: complex natural products from ribosomal templates //Current opinion in chemical biology. – 2011. – Vol. 15. – №. 3. – P. 369-378. DOI: 10.1016/j.cbpa.2011.02.027
19. Sivonen K., Leikoski N., Fewer D. P., Jokela J. Cyanobactins-ribosomal cyclic peptides produced by cyanobacteria //Applied microbiology and biotechnology. – 2010. – Vol. 86. – P.1213-1225. DOI: 10.1007/s00253-010-2482-x
20. Li C., Kelly W. L. Recent advances in thiopeptide antibiotic biosynthesis //Natural product reports. – 2010. – Vol. 27. – №. 2. – P. 153-164. DOI: 10.1039/B922434C
21. Knappe T. A., Linne U., Xie X., Marahiel M. A. The glucagon receptor antagonist BI-32169 constitutes a new class of lasso peptides //FEBS letters. – 2010. – Vol. 584. – №. 4. – P. 785-789. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.12.046.
22. Murphy K., O'Sullivan O., Rea M. C., Cotter P. D., Ross R. P., Hill C. Genome mining for radical SAM protein determinants reveals multiple sactibiotic-like gene clusters //PloS one. – 2011. – Vol. 6. – №. 7. – P. e20852
23. Hou Y., Tianero M. D. B., Kwan J. C., Wyche T. P., Michel C. R., Ellis G. A., Bugni T. S. Structure and biosynthesis of the antibiotic bottromycin D //Organic letters. – 2012. – Vol. 14. – №. 19. – P. 5050-5053. DOI: 10.1371/journal.pone.0020852
24. Hsieh Y. S. Y., Wilkinson B. L., O'Connell M. R., Mackay J. P., Matthews J. M., Payne R. J. Synthesis of the bacteriocin glycopeptide sublancin 168 and S-glycosylated variants //Organic letters. – 2012. – Vol. 14. – №. 7. – P. 1910-1913. DOI: 10.1021/ol300557g
25. Oman T. J., Boettcher J. M., Wang H., Okalibe X. N., Van Der Donk W. A. Sublancin is not a lantibiotic but an S-linked glycopeptide //Nature chemical biology. – 2011. – Vol. 7. – №. 2. – P. 78-80. DOI: 10.1038/nchembio.509
26. Severinov K., Nair S. K. Microcin C: biosynthesis and mechanisms of bacterial resistance //Future microbiology. – 2012. – Vol. 7. – №. 2. – P. 281-289. DOI: 10.2217/fmb.11.148.
27. Liu W., Pang H., Zhang H., Cai Y. Biodiversity of lactic acid bacteria //Lactic acid bacteria: fundamentals and practice. – 2014. – P. 103-203
28. Parada J. L., Caron C. R., Medeiros A. B. P., Socol C. R. Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification, properties and use as biopreservatives //Brazilian archives of Biology and Technology. – 2007. – Vol. 50. – P. 512-542. DOI: 10.1590/S1516-89132007000300018
29. Lay C. L., Dridi L., Bergeron M. G., Ouellette M., Fliss I. L. Nisin is an effective inhibitor of Clostridium difficile vegetative cells and spore germination //Journal of medical microbiology. – 2016. – Vol. 65. – №. 2. – P. 169-175. DOI: 10.1099/jmm.0.000202
30. Kumariya R., Garsa A. K., Rajput Y. S., Sood S. K., Akhtar N., Patel S. Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria //Microbial pathogenesis. – 2019. – Vol. 128. – P. 171-177. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.01.002

31. Sharma K., Kaur S., Singh R., Kumar N. Classification and mechanism of bacteriocin induced cell death: a review: bacteriocin classification and their mode action //Journal of microbiology, biotechnology and food sciences. – 2021. – Vol. 11. – №. 3. – P. e3733-e3733. DOI: 10.15414/jmbfs.3733.
32. Negash A. W., Tsehai B. A. Current applications of bacteriocin //International Journal of Microbiology. – 2020. – Vol. 2020. – №. 1. – P. 4374891. DOI: 10.1155/2020/4374891
33. Yi Y., Li P., Zhao F., Zhang T., Shan Y., Wang X., Lü X. Current status and potentiality of class II bacteriocins from lactic acid bacteria: structure, mode of action and applications in the food industry //Trends in Food Science & Technology. – 2022. – Vol. 120. – P. 387-401. DOI: 10.1016/j.tifs.2022.01.018
34. Ríos Colombo N. S., Chalón M. C., Navarro S. A., Bellomio A. Pediocin-like bacteriocins: new perspectives on mechanism of action and immunity //Current Genetics. – 2018. – Vol. 64. – P. 345-351. DOI: 10.1007/s00294-017-0757-9.
35. Tichaczek P. S., Vogel R. F., Hammes W. P. Cloning and sequencing of cur A encoding curvacin A, the bacteriocin produced by *Lactobacillus curvatus* LTH1174 //Archives of microbiology. – 1993. – Vol. 160. – P. 279-283. DOI: 10.1007/BF00292077

Reference

1. Almeida T., Brandao A., Muñoz Atienza E., Goncalves A., Torres C., Igrejas G., Poeta P. Identification of bacteriocin genes in enterococci isolated from game animals and saltwater fish. – 2011. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-11-016.
2. Booth M. C., Bogie C. P., Sahl H. G., Siezen R. J., Hatter K. L., Gilmore M. S. Structural analysis and proteolytic activation of *Enterococcus faecalis* cytolysin, a novel lantibiotic //Molecular Microbiology. – 1996. – Vol. 21. – №. 6. – P. 1175-1184. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1996.831449.x
3. Cabello F. C., Godfrey H. P., Tomova A., Ivanova L., Dölz H., Millanao A., Buschmann A. H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health //Environmental microbiology. – 2013. – Vol. 15. – №. 7. – P. 1917-1942.
4. Chen X., Liu H., Liu S., Mao J. Impact of bacteriocins on multidrug-resistant bacteria and their application in aquaculture disease prevention and control //Reviews in Aquaculture. – 2024. DOI: 10.1111/raq.12897
5. Claesen J., Bibb M. Genome mining and genetic analysis of cypemycin biosynthesis reveal an unusual class of posttranslationally modified peptides //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010. – Vol. 107. – №. 37. – P. 16297-16302. DOI: 10.1073/pnas.1008608107.
6. Cotter P. D., Hill C., Ross R. P. Bacteriocins: developing innate immunity for food //Nature Reviews Microbiology. – 2005. – Vol. 3. – №. 10. – P. 777-788. DOI: 10.1038/nrmicro1273.
7. Drider D., Fimland G., Héchard Y., McMullen L. M., Prévost H. The continuing story of class IIa bacteriocins //Microbiology and molecular biology reviews. – 2006. – Vol. 70. – №. 2. – P. 564-582. DOI: 10.1128/MMBR.00016-05
8. Eijsink V. G., Brurberg M. B., Middelhoven P. H., Nes I. F. Induction of bacteriocin production in *Lactobacillus sake* by a secreted peptide //Journal of bacteriology. – 1996. – Vol. 178. – №. 8. – P. 2232-2237. DOI: 10.1128/jb.178.8.2232-2237.1996
9. Franz C. M. A. P., Van Belkum M. J., Holzapfel W. H., Abriouel H., Gálvez A. Diversity of enterococcal bacteriocins and their grouping in a new classification scheme //FEMS microbiology reviews. – 2007. – Vol. 31. – №. 3. – P. 293-310. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2007.00064.x.

10. Fernandes A., Jobby R. Bacteriocins from lactic acid bacteria and their potential clinical applications // *Applied Biochemistry and Biotechnology*. – 2022. – Vol. 194. – №. 10. – P. 4377-4399. DOI: 10.1007/s12010-022-03870-3.
11. Freeman M. F., Gurgui C., Helf M. J., Morinaka B. I., Uria A. R., Oldham N. J., Piel J. Metagenome mining reveals polytheonamides as posttranslationally modified ribosomal peptides // *Science*. – 2012. – Vol. 338. – №. 6105. – P. 387-390. DOI: 10.1126/science.1226121.
12. Güllüce M., Karadayı M., Barış Ö. Bacteriocins: promising natural antimicrobials // *Local Environ.* – 2013. – Vol. 3. – №. 6. – P. 1016-1027
13. Gilmore M. S., Segarra R. A., Booth M. C., Bogie C. P., Hall L. R., Clewell D. B. Genetic structure of the *Enterococcus faecalis* plasmid pAD1-encoded cytolytic toxin system and its relationship to lantibiotic determinants // *Journal of bacteriology*. – 1994. – Vol. 176. – №. 23. – P. 7335-7344. DOI: 10.1128/jb.176.23.7335-7344.1994.
14. Pereira W. A., Mendonça C. M. N., Urquiza A. V., Marteinsson V. Þ., LeBlanc J. G., Cotter P. D., Oliveira R. P. Use of probiotic bacteria and bacteriocins as an alternative to antibiotics in aquaculture // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – №. 9. – P. 1705.
15. Nayak A., Karunasagar I., Chakraborty A., Maiti B. Potential application of bacteriocins for sustainable aquaculture // *Reviews in Aquaculture*. – 2022. – Vol. 14. – №. 3. – P. 1234-1248.
16. Pérez-Ramos A., Madi-Moussa D., Coucheney F., Drider D. Current knowledge of the mode of action and immunity mechanisms of LAB-bacteriocins // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – №. 10. – P. 2107. DOI: 10.3390/microorganisms9102107
17. Willey J. M., Van Der Donk W. A. Lantibiotics: peptides of diverse structure and function // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2007. – Vol. 61. – №. 1. – P. 477-501. DOI: 10.1146/annurev.micro.61.080706.093501.
18. Melby J. O., Nard N. J., Mitchell D. A. Thiazole/oxazole-modified microcins: complex natural products from ribosomal templates // *Current opinion in chemical biology*. – 2011. – Vol. 15. – №. 3. – P. 369-378. DOI: 10.1016/j.cbpa.2011.02.027
19. Sivonen K., Leikoski N., Fewer D. P., Jokela J. Cyanobactins-ribosomal cyclic peptides produced by cyanobacteria // *Applied microbiology and biotechnology*. – 2010. – Vol. 86. – P.1213-1225. DOI: 10.1007/s00253-010-2482-x
20. Li C., Kelly W. L. Recent advances in thiopeptide antibiotic biosynthesis // *Natural product reports*. – 2010. – Vol. 27. – №. 2. – P. 153-164. DOI: 10.1039/B922434C
21. Knappe T. A., Linne U., Xie X., Marahiel M. A. The glucagon receptor antagonist BI-32169 constitutes a new class of lasso peptides // *FEBS letters*. – 2010. – Vol. 584. – №. 4. – P. 785-789. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.12.046.
22. Murphy K., O'Sullivan O., Rea M. C., Cotter P. D., Ross R. P., Hill C. Genome mining for radical SAM protein determinants reveals multiple sactibiotic-like gene clusters // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6. – №. 7. – P. e20852
23. Hou Y., Tianero M. D. B., Kwan J. C., Wyche T. P., Michel C. R., Ellis G. A., Bugni T. S. Structure and biosynthesis of the antibiotic bottromycin D // *Organic letters*. – 2012. – Vol. 14. – №. 19. – P. 5050-5053. DOI: 10.1371/journal.pone.0020852
24. Hsieh Y. S. Y., Wilkinson B. L., O'Connell M. R., Mackay J. P., Matthews J. M., Payne R. J. Synthesis of the bacteriocin glycopeptide sublancin 168 and S-glycosylated variants // *Organic letters*. – 2012. – Vol. 14. – №. 7. – P. 1910-1913. DOI: 10.1021/ol300557g
25. Oman T. J., Boettcher J. M., Wang H., Okalibe X. N., Van Der Donk W. A. Sublancin is not a lantibiotic but an S-linked glycopeptide // *Nature chemical biology*. – 2011. – Vol. 7. – №. 2. – P. 78-80. DOI: 10.1038/nchembio.509

26. Severinov K., Nair S. K. Microcin C: biosynthesis and mechanisms of bacterial resistance //Future microbiology. – 2012. – Vol. 7. – №. 2. – P. 281-289. DOI: 10.2217/fmb.11.148.
27. Liu W., Pang H., Zhang H., Cai Y. Biodiversity of lactic acid bacteria //Lactic acid bacteria: fundamentals and practice. – 2014. – P. 103-203
28. Parada J. L., Caron C. R., Medeiros A. B. P., Soccol C. R. Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification, properties and use as biopreservatives //Brazilian archives of Biology and Technology. – 2007. – Vol. 50. – P. 512-542. DOI: 10.1590/S1516-89132007000300018
29. Lay C. L., Dridi L., Bergeron M. G., Ouellette M., Fliss I. L. Nisin is an effective inhibitor of *Clostridium difficile* vegetative cells and spore germination //Journal of medical microbiology. – 2016. – Vol. 65. – №. 2. – P. 169-175. DOI: 10.1099/jmm.0.000202
30. Kumariya R., Garsa A. K., Rajput Y. S., Sood S. K., Akhtar N., Patel S. Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria //Microbial pathogenesis. – 2019. – Vol. 128. – P. 171-177. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.01.002
31. Sharma K., Kaur S., Singh R., Kumar N. Classification and mechanism of bacteriocin induced cell death: a review: bacteriocin classification and their mode action //Journal of microbiology, biotechnology and food sciences. – 2021. – Vol. 11. – №. 3. – P. e3733-e3733. DOI: 10.15414/jmbfs.3733.
32. Negash A. W., Tsehai B. A. Current applications of bacteriocin //International Journal of Microbiology. – 2020. – Vol. 2020. – №. 1. – P. 4374891. DOI: 10.1155/2020/4374891
33. Yi Y., Li P., Zhao F., Zhang T., Shan Y., Wang X., Lü X. Current status and potentiality of class II bacteriocins from lactic acid bacteria: structure, mode of action and applications in the food industry //Trends in Food Science & Technology. – 2022. – Vol. 120. – P. 387-401. DOI: 10.1016/j.tifs.2022.01.018
34. Ríos Colombo N. S., Chalón M. C., Navarro S. A., Bellomio A. Pediocin-like bacteriocins: new perspectives on mechanism of action and immunity //Current Genetics. – 2018. – Vol. 64. – P. 345-351. DOI: 10.1007/s00294-017-0757-9.
35. Tichaczek P. S., Vogel R. F., Hammes W. P. Cloning and sequencing of cur A encoding curvacin A, the bacteriocin produced by *Lactobacillus curvatus* LTH1174 //Archives of microbiology. – 1993. – Vol. 160. – P. 279-283. DOI: 10.1007/BF00292077