УДК: 60:579.8.06

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ДЛЯ СИНТЕЗА БАКТЕРИОЦИНОВ ШТАММАМИ *BACILLUS ENDOPHETICUS* И *BACILLUS LICHENIFORMIS* И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СТАБИЛЬНОСТИ

М.И. Зимина[1,*], А.Ю. Просеков[2], С.А. Сухих[1], О.О. Бабич[2], С.Ю. Носкова[1]

[1] ФГБОУ ВО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности (университет)», 650056, Россия, г. Кемерово, б-р Строителей, 47

[2] ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650043, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6

**e-mail: mariia.zimina@list.ru*

Дата поступления в редакцию: 21.09.2016
Дата принятия в печать: 24.10.2016

Бактериоцины являются веществами белковой природы, обладающими антимикробными свойствами. За счет широкого спектра антагонистической активности, свойственной для бактериоцинов некоторых штаммов микроорганизмов, они имеют потенциал для применения в составе антибактериальных препаратов. Из-за широкого распространения проблемы антибиотикорезистентности многих бактериальных штаммов, вызывающих заболевания человека, изучение бактериоцинов является особенно актуальным, так как они могут представлять альтернативу антибиотикам. Несмотря на популярность проведения исследований по изучению свойств бактериоцинов в последние годы, многие бактериоцины еще не изучены и данное направление исследований является актуальным. Таким образом, целью исследований являлось определение оптимальных условий культивирования штаммов *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis*, являющихся продуцентами бактериоцинов, для повышения эффективности их синтеза, а также изучение стабильности бактериоцинов, что позволит использовать их для разработки лекарственных препаратов. Определили оптимальные условия культивирования штаммов *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis.* Для этого исследовали прирост биомассы исследуемых штаммов при температурах от 25 до 37 °С и активной кислотности среды от 6,5 до 8,0. Выявили, что оптимальной для роста штаммов является температура 30 °С и pH 6,5. Исследовали чувствительность бактериоцинов к воздействию температуры и pH, бактериоцины оказались стабильны при нейтральной кислотности среды и температуре, не превышающей 80 °С. Антагонистическую активность бактериоцинов, выдержанных при разных температурах и pH, по отношению к тест-культуре *Escherichia coli* определяли диско-диффузионным методом. Полученные результаты исследований представляют ценность для разработки лекарственных препаратов нового поколения на основе бактериоцинов.

Бактериоцины, оптимальные условия культивирования, стабильность, антагонистическая активность

Введение

Впервые антагонистическая активность у бактерий была обнаружена Пастером и Хобертом [1]. Уже тогда были изучены возможности по использованию непатогенных бактерий для лечения дифтерии и сибирской язвы. Позднее объектом исследований стали метаболиты, продуцируемые бактериями. Ученые открыли, что ряд веществ, продуцируемых бактериальными штаммами, обладают ингибирующей активностью. К ним отнесли антибиотики, бактериофаги, бактериоцины и ферменты. Изначально бактериоцины относили к группе коалицинов, для которых свойственным является: узкий спектр антагонистической активности преимущественно по отношению к родственным видам; летальная природа биосинтеза бактериоцинов, приводящая к гибели клетки; способность адсорбироваться на специфичных рецепторах клетки. Так, долгое время отсутствовала информация, позволяющая дать точное определение бактериоцинам, и они не были выделены в отдельную группу с собственной классификацией [2].

В дальнейшем стало уделяться пристальное внимание изучению бактериоцинов. В настоящее время изучено множество представителей бактериоцинов и приведено несколько классификаций этих веществ, которые могут варьироваться в зависимости от вида штамма-продуцента, также описаны структуры, киллерные свойства и механизмы литического действия бактериоцинов.

Итак, бактериоцины – это группа гетерогенных антибиотикоподобных веществ белковой природы, которые продуцируются многими бактериальными штаммами и проявляют бактерицидное действие по отношению к представителям филогенетически близких видов, но при этом некоторые виды бактериоцинов обладают более широким спектром действия [3].

Благодаря результатам многочисленных исследований, посвященных изучению природы бактериоцинов, подробно описаны механизмы их действия, придающие им уникальность как одним из самых эффективных природных ингибиторов, что даже позволяет им конкурировать с антибиотиками.

Механизмы действия бактериоцинов разнообразны, и по мере изучения открываются новые способы влияния бактериоцинов на клетки. Выделяют три основных способа направленного действия бактерицинов против бактериальных клеток. К перво-

му относят образование каналов в цитоплазматической мембране, через которые выходят ионы K^+, H^+ [4, 5]. Это является причиной нарушения мембранного потенциала клетки, способствует ухудшению способности клетки поглощать питательные вещества и нарушению всех биохимических процессов, происходящих в клетке.

Ко второму способу относят способность бактериоцинов вызывать нуклеазную деградацию нуклеиновых кислот клетки. Молекулярный механизм нуклеазной деградации заключается в образовании одно- и двуцепочечных разрывов ДНК [6], блокировании включения тиамина в молекулу нуклеиновой кислоты, а также ингибировании синтеза ДНК [7]. Кроме разрушения клеточной ДНК, бактериоцины способны вызывать полное ингибирование липидного синтеза бактерий [8].

Следующий способ направленного действия бактериоцинов проявляется в нарушении белкового синтеза клетки, что происходит за счет специфического расщепления рибосомальной 16S РНК. Так, некоторые виды бактериоцинов вызывают нарушение синтеза тРНК и клеточных ферментов [9, 10].

К одному из механизмов действия бактериоцинов на бактеральные клетки относится нарушение синтеза муреина, что, в свою очередь, приводит к разрушению клеточной стенки и вызывает лизис бактерий или образование сферопластов.

После обнаружения способности бактериоцинов к направленному подавлению развития некоторых патогенных штаммов проводилось их изучение для лечения инфекционных заболеваний [11]. Несмотря на данные исследования, большее внимание уделялось изучению антибиотиков и потенциал бактериоцинов не был достаточно раскрыт. Стремительное развитие антибиотиков, их широкое разнообразие и популярность использования привели к резкому увеличению антибиотикорезистентных штаммов. Это является серьезной проблемой для современного общества, приводит к появлению новых инфекций, не поддающихся лечению, и к отсутствию возможности лечить уже существующие заболевания.

Все это возрождает заинтересованность в изучении бактериоцинов в качестве альтернативы антибиотикам. На сегодняшний день активно ведутся разработки препаратов на основе бактериоцинов. Один из препаратов для местного применения, применяющийся в медицинской практике и содержащий бактериоцины, называется пиолизин [12]. Делаются даже попытки использования бактериоцинов для влияния на полирезистентные штаммы микроорганизмов [13]. Некоторые работы показали эффективность действия некоторых видов бактериоцинов на рост опухолевых клеток [14].

Для повышения эффективности действия бактериоцинов и устранения некоторых недостатков в их применении ведутся разработки генетически модифицированных бактериоцинов [15].

Все вышеперечисленные факторы делают изучение бактериоцинов перспективным направлением современной науки и открывают множество перспектив для их применения.

Целью данного исследования является определение оптимальных условий культивирования штаммов *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis* для повышения эффективности синтеза бактериоцинов данными штаммами, а также определение стабильности продуцируемых бактериоцинов.

Объекты и методы исследований

Объектами исследований являлись штаммы *Bacillus endopheticus, Bacillus licheniformis,* выделенные с поверхности помидора и болгарского перца. Видовую принадлежность штаммов определяли методом секвенирования по гену 16S РНК.

В исследовании были использованы следующие реактивы: мясной экстракт, пептон сухой ферментативный, сухой питательный агар (ООО «Лаб-Биомед», Россия); ацетат натрия, дигидрофосфат калия, дигидрофосфат натрия, хлорид натрия, гидроксид натрия (ООО «РеаХим», Россия); уксусная кислота и борная кислота, лимонная кислота (ООО «Компонент-Реактив», Россия); соляная кислота (ООО «Компонент-Реактив», Россия); трис (Applichem, США).

На первом этапе исследований осуществляли подбор оптимальных условий для культивирования штаммов. Культивирование штаммов осуществляли в жидкой питательной среде МПБ следующего состава, г/л: мясной экстракт – 12; хлорид натрия – 6; пептон сухой ферментативный – 12. Культивирование штаммов вели при температурах 25, 30, 37 °С и pH 6,0, 6,5, 8,0 в течение 24 ч. Через определенные промежутки времени по оптической плотности культуральной жидкости определяли концентрацию биомассы в мг/см^3 по калибровочной кривой.

Антимикробную активность бактериоцинов штаммов рода *Bacillus* определяли диско-диффузионным методом с измерением зоны подавления роста тест-культуры в мм, в качестве тест-культуры использовали штамм *Escherichia coli* 1753. Выделение бактериоцинов осуществляли по следующей методике. Культивирование штаммов проводили в жидкой питательной среде МПБ в течение 18 ч при температуре (30±2) °С и pH 6,5. Клетки отделяли от культуральной жидкости центрифугированием в течение 30 мин при 4200 об/мин. Осаждение бактериоцинов проводили сульфатом аммония до 90 % от насыщающей концентрации. Разделение осадка и культуральной жидкости осуществляли центрифугированием при 4200 об/мин в течение 40 мин. Осадок растворяли в 20 ммоль ацетатном буфере pH 5,0. Отделяли нерастворимый осадок центрифугированием в течение 30 мин при 4200 об/мин. Затем осадок ещё раз промывали в 20 ммоль ацетатном буфере pH 5,0 и повторно отделяли центрифугированием [16]. Осадок отбрасывали, а полученный в результате двух промывок осадка препарат использовали для определения антимикробной активности.

Для изучения свойств бактериоцинов проводили исследование их стабильности под действием температуры и активной кислотности среды.

Для изучения влияния температуры на стабильность бактериоцинов препараты бактериоцинов

выдерживали при температурах от 20 до 100 °С в течение 30 мин. Для исследования влияния pH к выделенным бактериоцинам прибавляли следующие буферы: цитратный (pH 2,0 и 3,0), ацетатный (pH 4,0 и 5,0), фосфатный (pH 6,0 и 7,0), Tris-буфер и боратный буфер (pH 9,0 и 10,0) и выдерживали при 0 °С в течение суток.

Результаты и их обсуждение

Для определения температуры, оптимальной для культивирования штаммов и наработки бактериоцинов, проводили исследования зависимости прироста биомассы от температуры. Температуру варьировали от 25 до 37 °С. Результаты представлены на рис. 1–3.

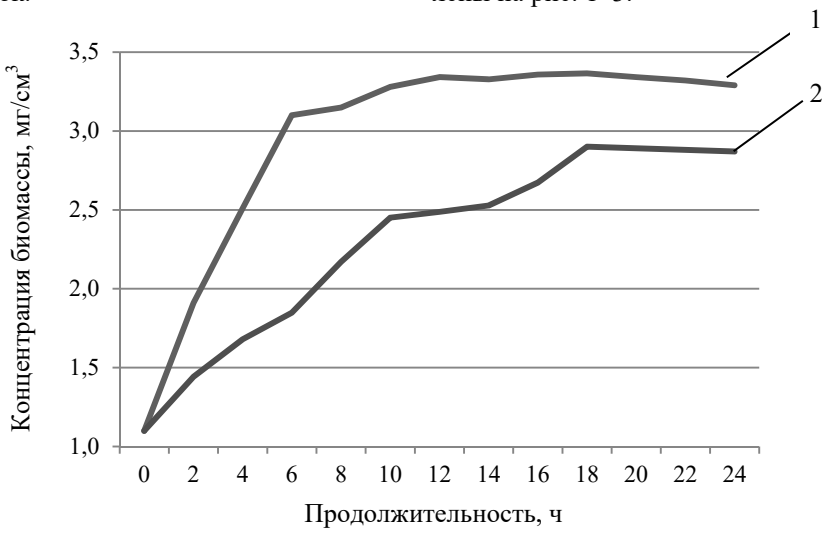

Рис. 1. Влияние температуры (25±2) °С на концентрацию биомассы исследуемых штаммов: 1 – *Bacillus endopheticus;* 2 – *Bacillus licheniformis*

Анализируя данные, приведенные на рис. 1, сделали заключение, что при культивировании штаммов микроорганизмов при температуре (25±2) °С у штамма *Bacillus endopheticus* наблюдалась максимальная концентрация биомассы, ее значение составило 3,36 мг/см^3. Для штамма *Bacillus licheniformis* наибольшая концентрация биомассы составила 2,9 мг/см^3.

Рис. 2. Влияние температуры (30±2) °С на концентрацию биомассы исследуемых штаммов: 1 – *Bacillus endopheticus;* 2 – *Bacillus licheniformis*

При анализе данных, представленных на рис. 2, сделали заключение, что при осуществлении культивирования при температуре (30±2) °С меньший прирост биомассы наблюдался у штамма *Bacillus licheniformis,* максимальная концентрация которого достигла значения 3,51 мг/см^3. У штамма *Bacillus endopheticus* максимальная концентрация биомассы составила 3,68 мг/см^3 при культивировании в течение 18 ч, затем при продолжении культивирования наблюдалось незначительное уменьшение концентрации.

Графики, приведенные на рис. 3, свидетельствуют о том, что при температуре культивирования (37±2) °С максимальные значения концентрации биомассы исследуемых штаммов соответствуют следующим значениям: *Bacillus licheniformis* – 3,15; *Bacillus endopheticus* – 3,36 мг/см^3. Таким образом, максимальное накопление биомассы при температу-

ре культивирования (37±2) °С обнаружили у штамма *Bacillus endopheticus*, минимальное – у штамма *Bacillus licheniformis.*

Дальнейшие исследования направлены на изучение влияния активной кислотности среды на прирост биомассы. Исследования проводили при следующих значениях активной кислотности: 6,0; 6,5; 8,0. Культивирование проводили при температуре (30±2) °С в течение 24 ч. Результаты представлены на рис. 4–6.

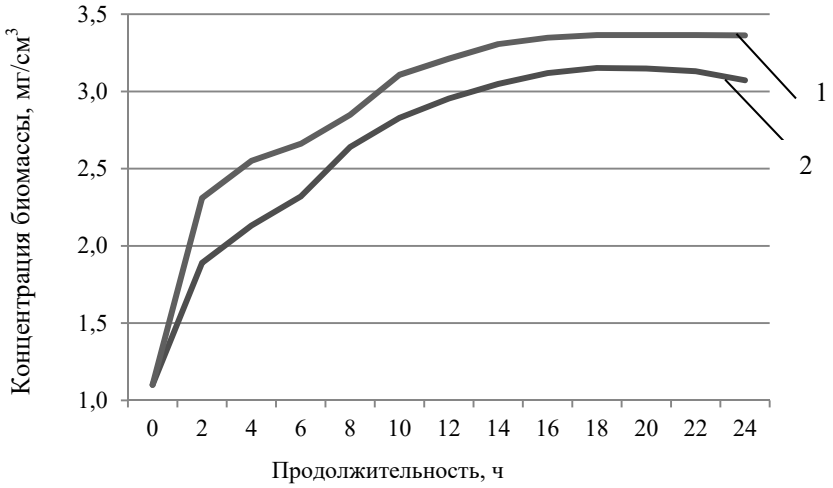

Рис. 3. Влияние температуры (37±2) °С на концентрацию биомассы исследуемых штаммов: 1 – *Bacillus endopheticus;* 2 – *Bacillus licheniformis*

Рис. 4. Влияние pH 6,0 на концентрацию биомассы исследуемых штаммов: 1 – *Bacillus endopheticus;* 2 – *Bacillus licheniformis*

По данным, приведенным на рис. 4, сделали заключение, что при осуществлении культивирования штаммов микроорганизмов при температуре (30±2) °С и активной кислотности среды 6,0 максимальную интенсивность прироста биомассы наблюдали у штамма *Bacillus endopheticus*, при этом концентрация биомассы составила 3,75 мг/см^3, у штамма *Bacillus licheniformis* концентрация биомассы составила 3,5 мг/см^3.

По данным, отраженным на рис. 5, можно сделать заключение о том, что при исследовании прироста биомассы при pH 6,5 штамм микроорганизмов *Bacillus licheniformis* показал наименьший прирост биомассы с соответствующей концентрацией 3,78 мг/см^3. Для штамма *Bacillus endopheticus* максимальное значение концентрации биомассы составило 4,23 мг/см^3.

Проведя анализ данных, приведенных на рис. 6, сделали вывод, что максимальные концентрации биомассы исследуемых штаммов соответствовали следующим значениям: *Bacillus licheniformis* – 2,9 мг/см^3; *Bacillus endopheticus* – 3,2 мг/см^3. Из вышесказанного следует, что штамм *Bacillus licheniformis* проявил наименьшую интенсивность роста.

Рис. 5. Влияние pH 6,5 на концентрацию биомассы исследуемых штаммов: 1 – *Bacillus endopheticus;* 2 – *Bacillus licheniformis*

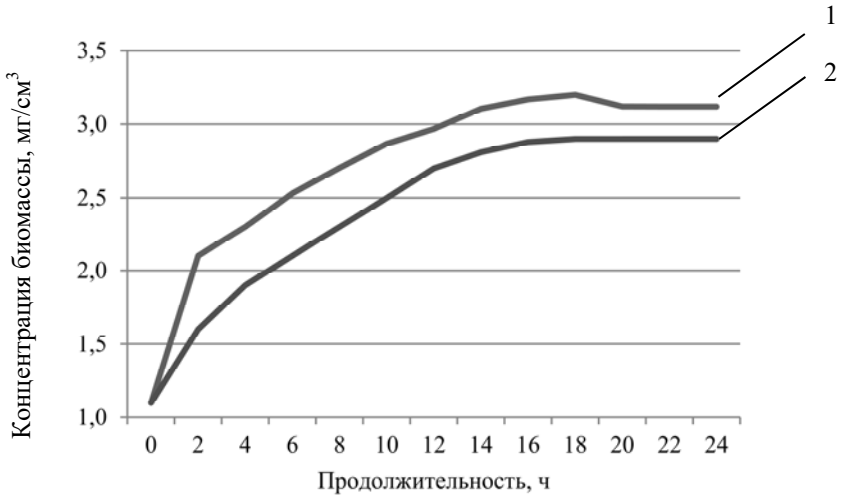

Рис. 6. Влияние pH 8,0 на концентрацию биомассы исследуемых штаммов: 1 – *Bacillus endopheticus;* 2 – *Bacillus licheniformis*

При исследовании влияния температуры и pH на стабильность бактериоцинов определяли антагонистическую активность выделенных бактериоцинов по отношению к тест-культуре *E. coli.* Исследование проводили при температурах от 20 до 100 °С. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость зон ингибирования от температуры

Штамм микроорганизмов	Температура, °С								
	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Bacillus endophyticus	12	12	12	12	12	11	9	-	-
Bacillus licheniformis	13	13	13	13	13	13	10	-	-

По результатам проведенного исследования обнаружили, что бактериоцины штамма *Bacillus endopheticus* стали терять свою активность при температуре 70 °С. У бактериоцинов штамма *Bacillus licheniformis* наблюдалось уменьшение антагонистической активности при температуре 80 °С. Полная потеря антагонистической активности у бактериоцинов исследуемых штаммов наблюдалась при температурах 90 и 100 °С, что свидетельствует об отсутствии стабильности бактериоцинов при этих температурах.

Для определения стабильности бактериоцинов при различных значениях pH исследовали их способность сохранять антимикробные свойства при pH от 2,0 до 10,0.

Для проведения исследования бактериоцины выдерживали в буферах с разной активной кислотностью, использовали следующие виды буферов: цитратный, ацетатный, фосфатный, боратный и трис-буфер. Результаты исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2

Зависимость зон ингибирования от pH

Штамм микроорганизмов	pH								
	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0
Bacillus endopheticus	-	-	-	9	10	12	8	-	-
Bacillus licheniformis	-	-	-	10	12	13	11	-	-

Анализируя полученные данные, сделали вывод о том, что бактериоцины штаммов *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis* не проявили ингибирующей активности при pH от 2,0 до 4,0. По мере повышения pH активность бактериоцинов росла и достигла максимального предела при pH 7,0. В кислой среде бактериоцины стали терять свою активность: при pH 8,0 их активность начала уменьшаться, а при pH 9,0 и 10,0 наблюдалось ее полное отсутствие. Максимальная антимикробная активность бактериоцинов, продуцируемых штаммами *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis,* наблюдалась при pH 7,0.

Выводы

При исследовании оптимальной температуры культивирования штаммов *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis* выявили, что наименьший прирост биомассы у исследуемых штаммов микроорганизмов обнаружен при температуре культивирования (25±2) и (37±2) °С. Наибольший прирост биомассы наблюдался при температуре культивирования (30±2) °С. Таким образом, сделали вывод о том, что данная температура являлась оптимальной для культивирования штаммов.

При определении оптимальной активной кислотности среды сделали выводы о том, что при pH 6,0 и pH 8,0 у исследуемых штаммов наблюдалась достаточно низкая интенсивность роста, что подтверждалось низкими значениями концентрации биомассы. При проведении культивирования штаммов при pH 6,5 наблюдалась наибольшая концентрация биомассы, что также говорит о наиболее интенсивном росте штаммов микроорганизмов. В связи с вышесказанным pH 6,5 являлось оптимальным для осуществления культивирования штаммов *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis*.

В связи с тем, что в промежутке от 0 до 18 ч происходил основной прирост биомассы, приняли решение проводить культивирование штаммов в дальнейшем в течение 18 ч.

При изучении чувствительности бактериоцинов к воздействию температуры и pH бактериоцины проявили наибольшую стабильность при нейтральной кислотности среды, в кислой среде бактериоцины потеряли свои антимикробные свойства. Бактериоцины штаммов *Bacillus endopheticus* и *Bacillus licheniformis* сохраняли свою стабильность при температурах, не превышающих 80 °С. При температуре 80 °С наблюдалась незначительная потеря их активности, и под воздействием температур 90 и 100 °С активность отсутствовала.

Определение оптимальных условий культивирования штаммов-продуцентов бактериоцинов позволило определить условия, в которых наблюдается максимальный прирост биомассы и, следовательно, максимальный синтез бактериоцинов. Изучение чувствительности бактериоцинов к действию температур и pH позволило получить информацию об их стабильности. Полученные результаты исследований представляют ценность и могут быть использованы для разработки лекарственных препаратов нового поколения на основе бактериоцинов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, договор № 3/16 от 14.03.2016 г.

Список литературы

1. Charbon et septicemia / L. Pasteur, J. F. Joubert // Soc. Biol. Paris. – 1877. – Vol. 85. – P. 101–115.
2. Bacteriocins of Gram-Positive Bacteria / J. R. Tagg, A. S. Dajani, W. L.Wannamaker // Bacteuological reviews. – 1976. – P. 722–756.
3. Study of biocompatibility and antitumor activity of lactic acid bacteria isolated from the human gastrointestinal tract / A.Y. Prosekov, L.S. Dyshlyuk, I.S. Milentieva, S.A. Sukhikh, O.O. Babich, S.A. Ivanova, V.A. Pavsky, M.V. Shishin, L.V. Matskova // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 13647–13661.
4. The pyocins of *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Michel-Briand, C. Bayss // Biochimie. – 2002. – Vol. 5. – P. 499–510.
5. Colicin crystal structures: pathways and mechanisms for colicin insertion into membranes / S.D. Zakharova, W.A. Cramer // Biochim. Biophys. Acta. – 2002. – Vol. 2. – P. 333–346.
6. Importation of nuclease colicins into *E.coli* cells: endoproteolytic cleavage and its prevention by the immunity protein / M. Zamaroczy, R.H. Buckingham // Biochimie. – 2002. – Vol. 5. – P. 423–432.
7. Evidence for the role of DNA strand passage in the mechanism of action of microcin B17 on DNA gyrase / O.A. Pierrat, A. Maxwell // Biochemistry. – 2005. – Vol. 11. – P. 4204–4215.
8. Molecular structures and functions of pyocins S1 and S2 in *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Sano, H. Matsui, M. Kobayashi, M. Kageyama // J. Bacteriol. – 1993. – Vol. 10. – P. 2907–2916.
9. The modes of action of colicins E5 and D, and related cytotoxic tRNases / H. Masaki, T. Ogawa // Biochimie. – 2002. – Vol. 5. – P. 433–438.
10. Ton-dependent colicins and microcins: modular design and evolution / V. Braun, S.I. Patzer, K. Hantke // Biochimie. – 2002. – Vol. 5. – P. 365–380.
11. Treatment of experimental *Escherichia coli* infection in mice with colicine V / H.W. Smith, M.B. Huggins // J. Med. Microbiol. – 1977. – Vol. 4. – P. 479–482.

12. Гольдина, О.А. Мазь пиолизин – эффективное средство монотерапии в широкой дерматологии / О.А. Гольдина, Ю.В. Горбачевский // Поликлиника. – 2010. – № 2. – С. 104–109.

13. A predicted S-type pyocin shows a bactericidal activity against clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates through membrane damage / H. Ling, N. Saeidi, B.H. Rasouliha, M.W. Chang // FEBS Lett. – 2010. – 584. – Vol. 15. – P. 3354–3358

14. Antineoplastic properties of bacteriocins: revisiting potential active agents / G. Cornut, C. Fortin, D. Soulières // Am. J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 4. – P. 399–404.

15. Genetically engineered bacteriocins and their potential as the next generation of antimicrobials / O. Gillor, L.M. Nigro, M.A. Riley // Cur. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 8. – P. 1067–1075.

16. Луценко, Н.Г. Начала биохимии: курс лекций / Н.Г. Луценко; РХТУ им. Д.И. Менделеева. – М.: МАЙК «Наука/Интерпериодика», 2002. – 124.

DETERMINATION OF OPTIMUM CULTIVATION CONDITIONS FOR SYNTHESIS OF BACTERIOCINS WITH *BACILLUS ENDOPHYTICUS* AND *BACILLUS LICHENIFORMIS* STRAINS AND THEIR STABILITY INVESTIGATION

M.I. Zimina[1,*], A.Yu. Prosekov[2], S.A. Sukhikh[1], O.O. Babich[2], S.Yu. Noskova[1]

[1] *Kemerovo Institute of Food Science and Technology (University), 47, Boulevard Stroiteley, Kemerovo, 650056, Russia*

[2] *Kemerovo State University 6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650043, Russia*

**e-mail: mariia.zimina@list.ru*

Received: 21.09.2016
Accepted: 24.10.2016

Bacteriocins are substances of protein nature which have antimicrobial properties. Due to the wide spectrum of antagonistic activity which bacteriocins of some microorganisms have, they have the potential for being used as components of antibacterial drugs. Due to the widespread problem of antibiotic resistance of many bacterial strains that cause human diseases, the studying of bacteriocins is particularly relevant as they may be an alternative to antibiotics. Despite the popularity of researches devoted to the study of bacteriocins properties in recent years, many bacteriocins have not been discovered yet and this field of research is relevant. Thus the aim our research is determination of the optimum conditions for cultivation of *Bacillus endopheticus* and *Bacillus licheniformis* strains producing bacteriocins for increasing the efficiency of their synthesis, and studying the stability of bacteriocins. Optimum conditions for cultivation of *Bacillus endopheticus* and *Bacillus licheniformis* strains have been determined. They are the temperatures from 25 to 37 °C and the acidity of the medium from 6.5 to 8.0. The maximum growth of strains is observed at the temperature of 30 °C and pH 6.5. The influence of temperature and pH on bacteriocins sensitivity has been studied. Bacteriocins are proved to be stable at a neutral pH and a temperature not higher than 80 °C. Antagonistic activity of bacteriocins subjected to different temperatures and pH towards *Escherichia coli* strain has been determined using a disk diffusion method. The research results are valuable for the development of novel medicinal preparations based on bacteriocins.

Bacteriocins, the optimum condition of cultivation, stability, antagonistic activity

References

1. Pasteur L. and Joubert J.F. Charbon et septicemia. *Soc. Biol. Paris*., 1877, vol. 85, pp. 101–115.

2. Tagg J.R., Dajani A.S., and Wannamaker W.L. Bacteriocins of Gram-Positive Bacteria. *Bacteuological reviews*, 1976, pp. 722–756

3. Prosekov A.Yu., Dyshlyuk L.S., Milentieva I.S., et al. Study of biocompatibility and antitumor activity of lactic acid bacteria isolated from the human gastrointestinal tract. *International Journal of Pharmacy and Technology*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 13647–13661.

4. Michel-Briand Y. and Bayss C. The pyocins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochimie*, 2002, vol. 5, pp. 499–510.

5. Zakharova S.D. and Cramer W.A. Colicin crystal structures: pathways and mechanisms for colicin insertion into membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, 2002, vol. 2, pp. 333–346.

6. Zamaroczy M. and Buckingham R.H. Importation of nuclease colicins into *E.coli* cells: endoproteolytic cleavage and its prevention by the immunity protein. *Biochimie*, 2002, vol. 5, pp. 423–432.

7. Pierrat O.A. and Maxwell A. Evidence for the role of DNA strand passage in the mechanism of action of microcin B17 on DNA gyrase. *Biochemistry*, 2005, vol. 11, pp. 4204–4215.

8. Sano Y., Matsui H., Kobayashi M., and Kageyama M. Molecular structures and functions of pyocins S1 and S2 in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol*., 1993, vol. 10, pp. 2907–2916.

9. Masaki H. and Ogawa T. The modes of action of colicins E5 and D, and related cytotoxic tRNases. *Biochimie*, 2002, vol. 5, pp. 433–438.

10. Braun V., Patzer S.I., and Hantke K. Ton-dependent colicins and microcins: modular design and evolution. *Biochimie*, 2002, vol. 5, pp. 365–380.

11. Smith H.W. and Huggins M.B. Treatment of experimental *Escherichia coli* infection in mice with colicine V. *J. Med. Microbiol*., 1977, vol. 4, pp. 479–482.

12. Gol'dina O.A. and Gorbachevskiy Yu.V. Maz' piolizin – effektivnoe sredstvo monoterapii v shirokoy dermatologii [Ointment Pyolysin – Effective agent of monotherapy in broad of dermatology]. *Poliklinika* [Policlinic], 2010, no. 2, pp. 104–109.

13. Ling H., Saeidi N., Rasouliha B.H., and Chang M.W. A predicted S-type pyocin shows a bactericidal activity against clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates through membrane damage. *FEBS Lett*, 2010, no. 584, vol. 15, pp. 3354–3358.

14. Cornut G., Fortin C., and Soulières D. Antineoplastic properties of bacteriocins: revisiting potential active agents. *Am. J. Clin. Oncol*., 2008, vol. 4, pp. 399–404.

15. Gillor O., Nigro L.M., and Riley M.A. Genetically engineered bacteriocins and their potential as the next generation of antimicrobials. *Cur. Pharm. Des*., 2005, vol. 8, pp. 1067–1075.

16. Lutsenko N.G. *Nachalo biokhimii* [Beginning of Biochemistry]. Moscow, MAIK "Nauka/Interperiodica" 2002. 124 p.

Дополнительная информация / Additional Information

Определение оптимальных условий культивирования для синтеза бактериоцинов штаммами *Bacillus endopheticus* и *Bacillus Licheniformis* и изучение их стабильности / М.И. Зимина, А.Ю. Просеков, С.А. Сухих, О.О. Бабич, С.Ю. Носкова // Техника и технология пищевых производств. – 2016. – Т. 43. – № 4. – С. 22–29.

Zimina M.I., Prosekov A.Yu., Sukhikh S.A., Babich O.O., Noskova S.Yu. Determination of optimum cultivation conditions for synthesis of bacteriocins with *Bacillus Endophyticus* and *Bacillus Licheniformis* strains and their stability investigation. *Food Processing: Techniques and Technology*, 2016, vol. 43, no. 4, pp. 22–29. (In Russ.)

Зимина Мария Игоревна
научный сотрудник НИИ биотехнологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности (университет)», 650056, Россия, г. Кемерово, б-р Строителей, 47, e-mail: mariia.zimina@list.ru

Просеков Александр Юрьевич
д-р техн. наук, профессор РАН, и.о. ректора, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650043, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6, тел.: +7 (3842) 58-12-26

Сухих Станислав Алексеевич
канд. техн. наук, директор НИИ биотехнологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности (университет)», 650056, Россия, г. Кемерово, б-р Строителей, 47, тел.: +7 (3842) 68-06-83, e-mail: stas-asp@mail.ru

Бабич Ольга Олеговна
д-р техн. наук, проректор по науке и инновациям, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650043, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, 6,
тел.: +7 (3842) 58-28-39, e-mail: olich.43@mail.ru

Носкова Светлана Юрьевна
канд. техн. наук, старший преподаватель кафедры бионанотехнологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский технологический институт пищевой промышленности (университет)», 650056, Россия, г. Кемерово, б-р Строителей, 47, тел.: +7 (3842) 39-05-37, e-mail: ykrum@mail.ru

Mariya I. Zimina
Researcher of the Research Institute of Biotechnology, Kemerovo Institute of Food Science and Technology (University), 47, Boulevard Stroiteley, Kemerovo, 650056, Russia,
e-mail: mariia.zimina@list.ru

Aleksander Yu. Prosekov
Dr.Sci.(Eng.), Professor RAS, Acting Rector, Kemerovo State University, 6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650043, Russia, phone: +7 (3842) 58-12-26

Stanislav A. Sukhikh
Cand.Sci.(Eng.), Director of the Research Institute of Biotechnology, Kemerovo Institute of Food Science and Technology (University), 47, Boulevard Stroiteley, Kemerovo, 650056, Russia, phone: +7 (3842) 68-06-83, e-mail: stas-asp@mail.ru

Olga O. Babich
Dr.Sci.(Eng.), Acting Vice-Rector for Science and Innovations, Kemerovo State University, 6, Krasnaya Str., Kemerovo, 650043, Russia, phone: +7 (3842) 58-28-39,
e-mail: olich.43@mail.ru

Svetlana Yu. Noskova
Cand.Sci.(Eng.), Senior Lecturer of the Department of Bionanotechnology, Kemerovo Institute of Food Science and Technology (University), 47, Boulevard Stroiteley, Kemerovo, 650056, Russia, phone: +7 (3842) 39-05-37,
e-mail: ykrum@mail.ru