

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БАКТЕРИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ СТЕРОЛОВ*



Е.М. Ноговицина,
Институт экологии и генетики
микроорганизмов УрО РАН

Охарактеризован потенциал бактерий в качестве эффективных биокатализаторов процесса трансформации природных стеролов с целью получения биологически активных веществ.

Ключевые слова: биотрансформация, бактерии, природные стеролы, холестерол, β -ситостерол, биологически активные вещества.

Стеро́лы – особая группа природных веществ, представляющих собой тетрациклические спирты с циклопентанопергидрофенантроновым углеродным остовом (рис. 1). Данные соединения присутствуют практически во всех тканях животных (холестерол), растений (β -ситостерол, кампестерол, стигмастерол) и в микроорганизмах (эргостерол), являются предшественниками стероидных гормонов и желчных кислот, а также витаминов, некоторых защитных веществ, входят в состав клеточных мембран, стабилизируя их. За счет комплексообразующих свойств стеролов обеспечивается детоксикация вредных для организма веществ, например, сапонинов и полиеновых антибиотиков. Главное отличие стеролов от стероидов заключается в наличии алифатической боковой цепи в молекуле. Сложность молекулярной структуры стеро-

лов нередко является причиной их трудоемкой многостадийной модификации химическими методами с применением дорогостоящих и агрессивных реагентов.

Более эффективная трансформация стеролов достигается с использованием бактерий, высокий биокаталитический потенциал которых в отношении данных веществ был обнаружен еще в начале XX века. Однако обстоятельный научный анализ возможностей использования бактерий для одностадийного биокаталитического синтеза стероидных гормонов из стеролов появился только в 40-е годы, что привело к стремительному развитию данной области исследований. Внедрение в промышленное производство биотехнологических способов получения стероидных гормонов и интермедиатов для их синтеза с использованием бактерий позволило значительно сни-

* Работа поддержана грантом Министерства образования и науки РФ в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение № 8793).

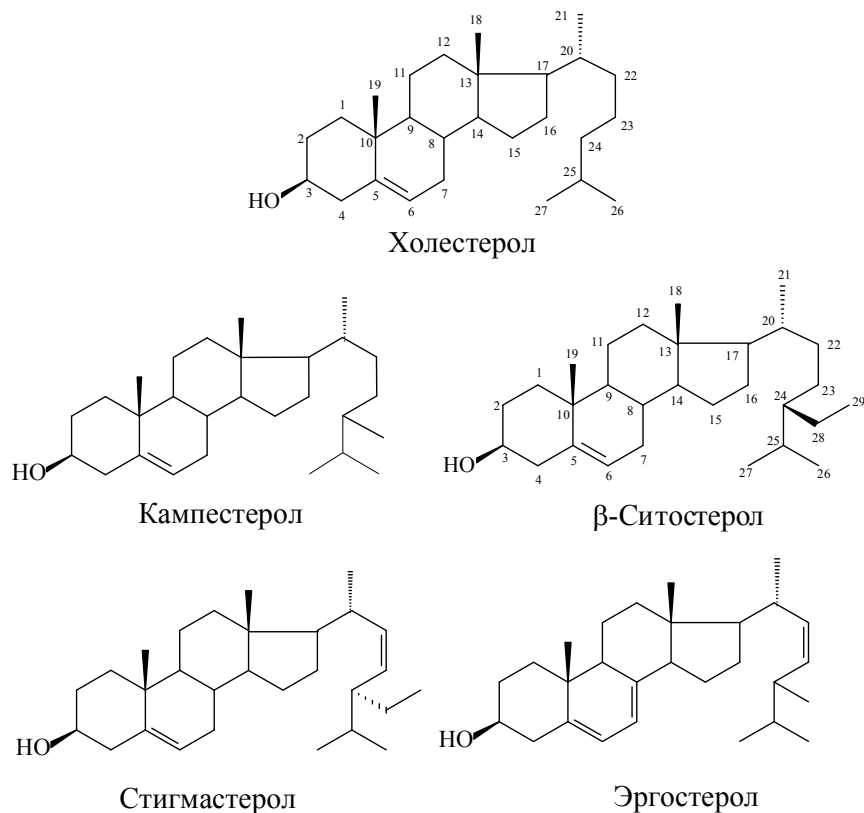
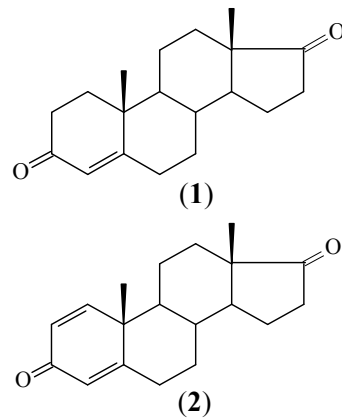


Рис. 1. Химическая структура основных представителей стеролов

зить себестоимость создаваемых на их основе лекарственных препаратов [1]. Следует отметить, что, несмотря на высокую селективность и субстратную специфичность индивидуальных бактериальных ферментов, в процессе биотрансформации стеролов в основном используются целые клетки бактерий, что позволяет трансформировать не только заданный субстрат, но и его структурные аналоги в одну стадию. Известны отдельные исследования по биотрансформации стеролов с использованием ферментных препаратов, промышленное применение которых, как показывает практика, ограничивается низкой устойчивостью и узким кругом метаболизируемых ими субстратов [3].

Наиболее характерные продукты, образующиеся в процессе бактериальной трансформации стеролов, – это производные андростанового типа андрост-4-ен-3,17-дион (1) и андроста-1,4-диен-3,17-дион (2), используемые в качестве ключевых соединений в промышленном синтезе лекарственных гормональных препаратов.



В последнее время наряду с холестерином – основным источником андростановых веществ, все чаще в роли субстратов бактериальной трансформации рассматриваются стеролы растительного происхождения (фитостеролы). При этом особое внимание уделяется β-ситостеролу, получаемому в результате химической переработки отходов деревообрабатывающей промышленности. Преимущества использования β-ситостерола заключаются в широком распространении его в природе, доступности для микроорганиз-

мов и относительно низкой стоимости получения [21]. В медицинской практике применение β -ситостерола и его производных направлено на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и коррекцию липидно-жирового обмена. Выявлено также, что многие из производных β -ситостерола проявляют ангиогенное, жаропонижающее, иммуномодулирующее, противоопухолевое, антимутагенное действие.

В основном подбор оптимальных условий процесса биотрансформации холестерина, β -ситостерола и их аналогов в андростановые вещества проводится с использованием бактерий, активно растущих в жидких питательных средах. Повышение растворимости в водной среде и биодоступности для бактерий стеролов, имеющих липофильную природу, являются основными задачами при разработке эффективных способов биотрансформации данных соединений [6, 21, 23]. Это достигается в результате исследования влияния на процесс биотрансформации стеролов состава питательной среды, индукторов каталитической активности бактерий, дополнительных источников углерода, растворителей и поверхностно-активных веществ (сурфактантов), модификации клеточной стенки бактерий, их генетической трансформации, а также адаптации к экстремально высоким (до 56 г/л) концентрациям стеролов. В качестве поверхностно-активных веществ (ПАВов) в процессе биотрансформации стеролов в андростановые соединения наиболее часто применяются Твины – синтетические сурфактанты неионной природы, и циклодекстрины – циклические олигосахариды, образующие комплексы с липофильными соединениями.

Описаны также примеры биоконверсии стеролов с использованием липида лецитина или неионных сурфактантов Тритона X-100 и X-114 [9, 18]. Несмотря на многочисленные сведения по биотрансформации стеролов в андростановые соединения в присутствии ПАВов, подобные исследования не утратили свою актуаль-

ность. Постоянно проводится оценка трансформирующей активности новых бактериальных биокатализаторов в присутствии Твинов и циклодекстринов, исследуется процесс биотрансформации стеролов в условиях добавления в питательную среду ПАВов, ранее не применяемых в подобных исследованиях [8, 16, 23].

Начальная стадия биотрансформации стеролов в андростановые соединения – отдельная область исследования каталитической активности бактерий и их ферментов. Окисление стеролов на данном этапе происходит, как правило, под действием холестеролоксидазы – фермента, относящегося к группе оксидоредуктаз, использующих в качестве акцептора электронов молекулярный кислород (рис. 2). Интерес к бактериальным продуцентам холестеролоксидазы обусловлен широким практическим использованием данного фермента в диагностике уровня холестерина в биологических жидкостях при переработке холестеролсодержащего сырья в диетические продукты, промышленном получении физиологически активных стероидов.

Данный фермент наиболее активно продуцируется бактериями родов *Arthrobacter*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Rhodococcus*, а также представителями *Brevibacterium sterolicum*, *Schizophyllum commune*, *Streptomyces violascens*, *Streptoverticillium cholesterolicum* [10]. При этом наиболее высокой активностью характеризуются представители *Rhodococcus equi*, патогенная природа которых ограничивает их коммерческое применение. Описаны непатогенные продуценты данного фермента (*Rhodococcus erythropolis*, в частности), которые используются для окисления в препаративных масштабах как стероидных, так и нестероидных соединений (аллиловых, моно- и полициклических спиртов) [7, 13, 25].

Практически во всех работах холестерол применяется как индуктор ферментативной активности холестеролоксидазы, при этом в качестве основного продукта реакции образуется холест-4-ен-3-он.

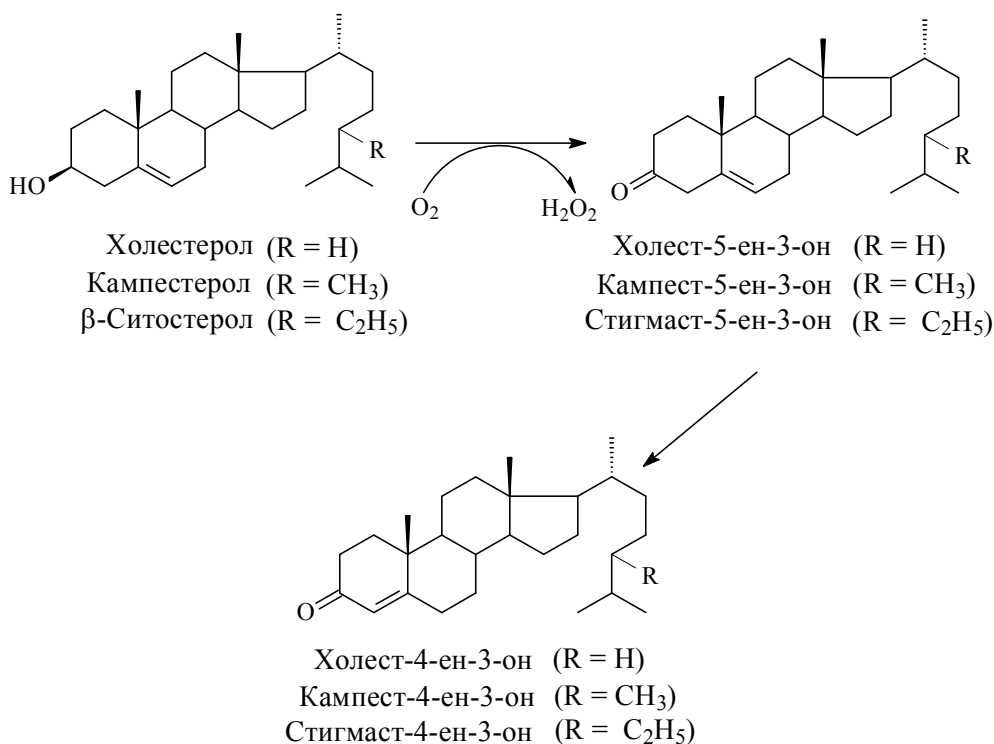


Рис. 2. Биотрансформация стеролов под действием холестеролоксидазы с образованием 4-ен-3-оновых продуктов

Вместе с тем описаны соединения, получаемые из растительных стеролов под действием данного фермента, обладающие ценной физиологической активностью. Так, стигмаст-4-ен-3-он, образующийся из β-ситостерола, перспективен при лечении доброкачественной опухоли простаты и способствует снижению глюкозы в крови при гипергликемии [4, 28]. В основном исследования, касающиеся биокаталитического образования стигмаст-4-ен-3-она, ограничиваются оценкой активности холестеролоксидазы в отношении β-ситостерола. Описан процесс биотрансформации 5 г/л β-ситостерола с образованием 40 % стигмаст-4-ен-3-она под действием холестеролоксидазы родококков [17]. Недавно в результате изучения трансформирующей активности бактерий *R. erythropolis*, поддерживаемых в Региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (акроним ИЭГМ, номер во Всемирной федерации коллекций культур 768, www.iegm.ru/iegmcol), раз-

работан эффективный способ биокаталитического получения стигмаст-4-ен-3-она из β-ситостерола [2]. Проведены детальные исследования процесса биотрансформации β-ситостерола в высоких концентрациях в присутствии углеводов, жирных кислот в условиях добавления ПАВов Твина-80 и β-циклодекстрина (рис. 3). Установлено, что добавление в инкубационную среду свободной пальмитиновой кислоты в качестве индуктора холестеролоксидазной активности родококков позволяет сократить продолжительность процесса биоконверсии β-ситостерола в стигмаст-4-ен-3-он с 7 до 5 сут. Отобраны бактерии, трансформирующие 10 г/л β-ситостерола с образованием от 45 до 75 % стигмаст-4-ен-3-она (табл. 1).

Известно, что физиологическое состояние бактериальных клеток может оказывать значительное влияние на процесс биотрансформации органических веществ.

Как показывает практика, высокая трансформирующая способность бактерий в неростовых условиях достигается реже, чем при использовании ростовых

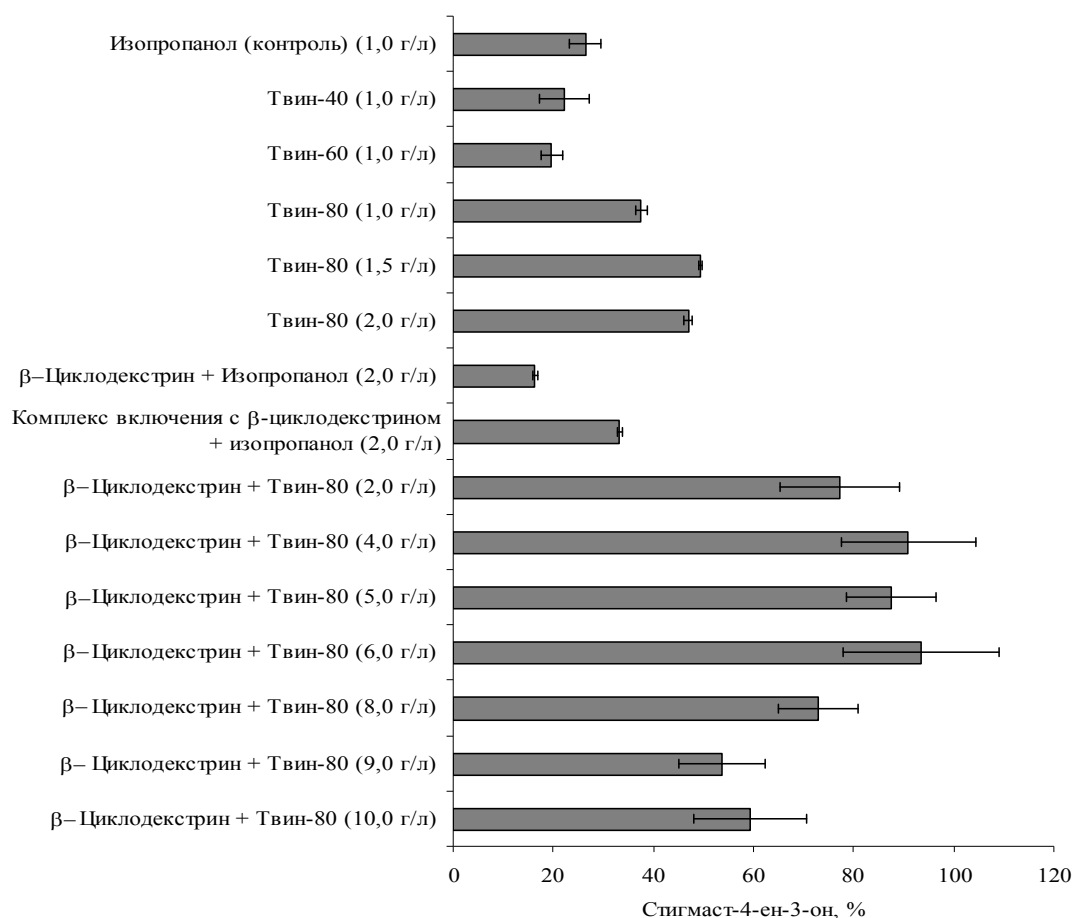


Рис. 3. Биотрансформация β -ситостерола в стигмаст-4-ен-3-он *R. erythropolis* ИЭГМ 487 в присутствии *n*-гексадекана и пальмитиновой кислоты в условиях добавления Твинов и β -циклодекстрина. В скобках приведена исходная концентрация β -ситостерола в ростовой среде

Таблица 1

Биотрансформация β -ситостерола представителями *R. erythropolis*

Штамм	Стигмаст-4-ен-3-он, %	Штамм	Стигмаст-4-ен-3-он, %
Абиотический контроль	0	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 270	47
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 10	52	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 487	45
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 11	61	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 490	75
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 18	59	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 503	54
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 20	57	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 507	60
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 179	44	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 609	55
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 183	57	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 682	49
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 190	52	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 683	51
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 212	57	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 698	49
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 244	57	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 745	52
<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 267	51	<i>R. erythropolis</i> ИЭГМ 766	60

сред, в которых бактериальные культуры, как правило, проявляют максимальную метаболическую активность. Вместе с тем использование нерастущих форм биокатализаторов позволяет значительно сократить продолжительность процесса биотрансформации по сравнению с таковой при использовании активно растущих культур, при этом процесс может проводиться в нестерильных условиях, в присутствии более высоких концентраций субстратов [9].

Данные преимущества достигаются также при использовании иммобилизованных клеток бактерий. Иммобилизацией (от лат. *immobilis* – неподвижный) в биотехнологии называют процесс фиксации целых клеток или индивидуальных ферментов на нерастворимой основе в результате их адсорбции на поверхности или включения внутрь носителя. Нерастущие и иммобилизованные бактериальные клетки более стабильны, пригодны к многократному использованию, устойчивы к экстремальным факторам внешней среды. Применение нерастущих и иммобилизованных бактериальных клеток в процессе биотрансформации стеролов носит фрагментарный характер. При этом в качестве сред культивирования активно используются двухфазные системы (органический растворитель/вода), что позволяет не только решить проблему растворимости гидрофобных субстратов, но и снизить токсический эффект образующихся продуктов.

Установлено, что при использовании фталатов, силиконового масла или пропиленгликоля в качестве органиче-

ской фазы достигается количественная конверсия β -ситостерола в андрост-4-ен-3,17-дион нерастущими бактериями. В табл. 2 приведены сведения по биотрансформации β -ситостерола или обогащенной β -ситостеролом смеси растительных стеролов иммобилизованными бактериями с образованием андрост-4-ен-3,17-диона.

В результате исследования стеролтрансформирующей способности актинобактерий рода *Rhodococcus*, закрепленных на поверхности твердых носителей, нами получены иммобилизованные биокатализаторы с относительно высокой окислительной активностью в отношении β -ситостерола. При этом установлено, что, несмотря на высокий (80 %) уровень адсорбции родококков на каталитическом волокнистом углеводе, использование данного биокатализатора не перспективно ввиду его низкой (3,5 %) активности в отношении β -ситостерола. Эффективная (57 %) биотрансформации β -ситостерола в стигмаст-4-ен-3-он достигается при использовании клеток родококков, закрепленных на технической полимерной ткани (рис. 4).

Наряду с подбором оптимальных условий образования характерных продуктов биотрансформации стеролов постоянно выявляются новые каталитические свойства бактерий в отношении данных субстратов. Так, установлено, что помимо андрост-4-ен-3,17-диона и андроста-1,4-диен-3,17-диона, в качестве продуктов биотрансформации холестерина или β -ситостерола бактериями образуют-

Таблица 2

Биотрансформация β -ситостерола в андрост-4-ен-3,17-дион иммобилизованными клетками микобактерий			
Среда культивирования	Носитель	Выход продукта, %	Ссылка
Органический растворитель бис(2-этилгексил) фталат	Целит	70	[12]
Двухфазная система с бис(2-этилгексил) фталатом	Хризотил	90	[11]
Трис-НСI буфер	Силикон	40	[15]
Среда с глюкозой	Гидрогель поливинилового спирта и поливинилпирролидона	82	[5]

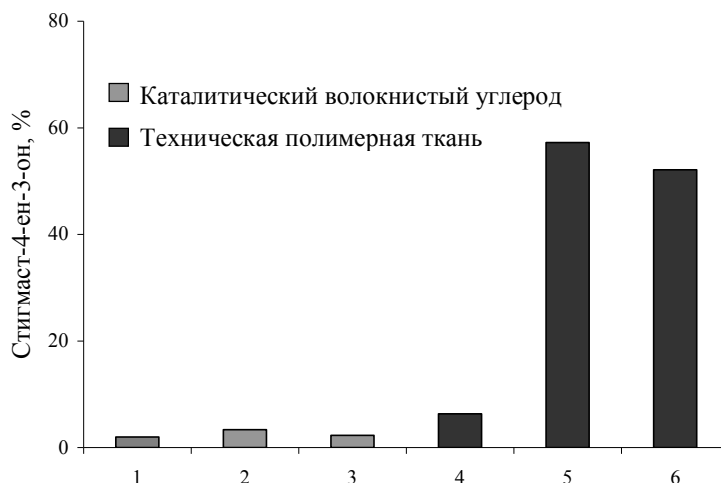
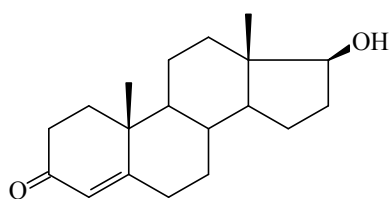
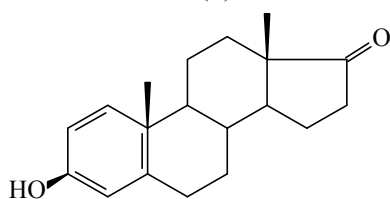


Рис. 4. Биотрансформация β -ситостерола иммобилизованными родококками в минеральной среде «К» с добавлением *n*-гексадекана (1, 4) или глюкозы (2, 5); среде *D. Wilmańska* и др. [14] (3, 6)

ся мужской половой гормон тестостерон (3), продукты с частично редуцированной боковой цепью, а также важные предшественники в синтезе биологически активных стероидов, в том числе глюкокортикоидных гормонов [19, 20, 24, 27]. Сравнительно недавно выявлено, что в процессе биотрансформации смеси растительных стеролов бактериями *Moraxella ovis* и *Corynebacterium urealyticum* в качестве продукта реакции наряду с соединениями андростанового типа регистрируется образование женского полового гормона эстрона (4) [22].



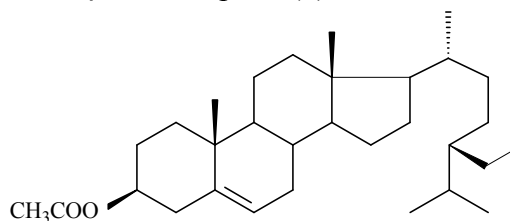
(3)



(4)

Детально исследована реакция этерификации стеролов жирными кислотами, при этом в качестве биокатализаторов ис-

пользованы иммобилизованные бактериальные ферменты. Разработаны эффективные методы получения эфиров холестерина или разделения смеси растительных стеролов под действием липаз бактерий родов *Alcaligenes*, *Pseudomonas*, *Chromatobacter* или ацилтрансферазы *Aeromonas salmonicida* [26, 29, 30]. Интерес представляют результаты, полученные нами в процессе биотрансформации родококками β -ситостерола, в неростовых условиях. Установлено, что в фосфатно-щелочном буфере с нейтральным или слабощелочным pH при участии данных бактерий происходит процесс биотрансформации β -ситостерола с образованием этерифицированного продукта – ацетата β -ситостерола (5).



(5)

Приведенные в статье сведения свидетельствуют о том, что, несмотря на большое число работ по бактериальной трансформации стеролов, данная область исследования по-прежнему остается актуальной. Выявляются новые закономерности

сти процесса биоконверсии исходных субстратов бактериями; разрабатываются эффективные методы биотрансформации стеролов с образованием известных или ранее не описанных фармакологически активных соединений. Необходимо отметить, что биотрансформация стеролов не-

растущими и иммобилизованными биокатализаторами в большинстве исследований проводится с применением фитостеролов, а не холестерина, активно используемого для получения андростановых соединений в условиях роста бактерий в питательных средах.

Библиографический список

1. Ахрем А.А., Титов Ю.А. Микробиологические трансформации стероидов. – М.: Наука, 1965. – 504 с.
2. Гришко В.В., Ноговицина Е.М., Ившина И.Б. Оптимизация условий биокаталитического получения стигмаст-4-ен-3-она // Химия природных соединений. – 2012. – № 3. – С. 390–392.
3. Толстиков А.Г., Гришко В.В., Ившина И.Б. Энантиоселективное биокаталитическое окисление органических сульфидов в хиральные сульфоксиды // Современные проблемы асимметрического синтеза. – Екатеринбург, 2003. – С. 165–205.
4. Alexander-Lindo R.L., Morrison E.Y.S.A., Nair M.G. Hypoglycaemic effect of stigmast-4-en-3-one and its corresponding alcohol from the bark of *Anacardium occidentale* (Cashew) // Phytother. Res. – 2004. – Vol. 18. – № 5. – P. 403–407.
5. Amin H.A.S., El-Hadi A.A., Mohamed S.S. Immobilization of *Mycobacterium* sp. NRRL B-3805 cells onto radiation crosslinked PVA/PVP hydrogels for production of androstenones from β -sitosterol // Aust. J. Basic Appl. Sci. – 2010. – Vol. 4. – № 8. – P. 2196–2205.
6. Andhale M.S., Sambrani S.A. Cholesterol biotransformation in monophasic systems by solvent tolerant *Bacillus subtilis* AF 333249 // Indian J. Biotechnol. – 2006. – Vol. 5. – № 3. – P. 389–393.
7. Biellmann J.F. Resolution of alcohols by cholesterol oxidase from *Rhodococcus erythropolis*: Lack of enantiospecificity for the steroids // Chirality. 2001. – Vol. 13. – № 1. – P. 34–39.
8. Biotransformation of cholesterol to 1,4-androstadiene-3,17-dione (ADD) by *Nocardia* species / P. Sharma, P.S. Slathia, P. Somal, P. Mehta // Ann. Microbiol. – 2012. – Vol. 62. – № 4. – P. 1651–1659.
9. Biotransformation of phytosterol to produce androstadienedione by resting cells of *Mycobacterium* in cloud point system / Z. Wang, F. Zhao, D. Chen, D. Li // Process Biochem. – 2006. – Vol. 41. – № 3. – P. 557–561.
10. Cholesterol oxidase: sources, physical properties and analytical applications / J. MacLachlan, A.T.L. Wotherspoon, R.O. Ansell, C.J.W. Brooks // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2000. – Vol. 72. – № 5. – P. 169–195.
11. Chrysolite as a support for the immobilization of *Mycobacterium* sp. NRRL B-3805 cells for the bioconversion of β -sitosterol in an organic-aqueous two-liquid phase system / R. Wendhausen, M. Frigato, P. Fernandes, C.C.C.R. Carvalho, A. Cruz, H.M. Pinheiro, J.M.S. Cabral // J. Mol. Catal. B: Enzymatic. – 2005. – Vol. 32. – № 3. – P. 61–65.
12. Dias A.C., Cabral J.M., Pinheiro H.M. Sterol side-chain cleavage with immobilized *Mycobacterium* cells in water-immiscible organic solvents // Enzym. Microb. Technol. – 1994. – Vol. 16. – № 8. – P. 708–714.
13. Hydroxyl groups at C-3 and at C-17 of the unnatural enantiomer *ent*-androsta-5,9(11)-diene-3 β ,17 β -diol are oxidised by cholesterol oxidase from *Rhodococcus erythropolis* / D. Kitamoto, S. Dieth, A. Burger, D. Tritsch, J.-F. Biellmann // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42. – № 3. – P. 505–507.
14. Identification of cholesterol oxidase from fast-growing mycobacterial strains and *Rhodococcus* sp. / D. Wilmańska, J. Dziadek, A. Sajduda, K. Milczarek, A. Jaworski, Y. Murooka // J. Ferment. Bioeng. – 1995. – Vol. 79. – № 2. – P. 119–124.
15. Immobilization of mycobacterial cells onto silicone – assessing the feasibility of the immobilized biocatalyst in the production of androstenedione from sitosterol / M.J.C. Claudino, D. Soares, F. Van Keulen, M.P.C. Marques, J.M.S. Cabral, P. Fernandes // Bioresource Technology. – 2008. – Vol. 99. – № 7. – P. 2304–2311.
16. Influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on phytosterol biotransformation by different strains of *Mycobacterium neoaurum* / Y.-B. Shen, M. Wang, H.-N. Li, Y.-B. Wang, J.-M. Luo // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. – 2012. – Vol. 39. – № 9. – P. 1253–1259.
17. Kreit J., Lefebvre G., Germain P. Membrane-bound cholesterol oxidase from *Rhodococcus* sp. cells. Production and extraction // J. Biotechnol. – 1994. – Vol. 33. – № 15. – P. 271–282.
18. Lecithin-enhanced biotransformation of cholesterol to androsta-1,4-diene-3,17-dione and androst-4-ene-3,17-dione / Z.F. Wang, Y.L. Huang, J.F. Rathman, S.T. Yang // J. Chem. Technol. Biotechnol. – 2002. – Vol. 77. – № 12. – P. 1349–1357.

19. Liu W.H., Lo C.K. Production of testosterone from cholesterol using a single-step microbial transformation by mutant of *Mycobacterium* sp. // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. – 1997. – Vol. 19. – № 4. – P. 269–272.
20. Lo C.K., Pan C.P., Liu W.H. Production of testosterone from phytosterol using a single-step microbial transformation by mutant of *Mycobacterium* sp. // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. – 2002. – Vol. 28. – № 5. – P. 280–283.
21. Malaviya A., Gomes J. Androstenedione production by biotransformation of phytosterols // Bioresour. Technol. – 2008. – Vol. 99. – № 15. – P. 6725–6737.
22. Microbial transformation of phytosterols mixture from rice bran oil unsaponifiable matter by selected bacteria / L.A.R. Sallam, M.E. Osman, A.A. Hamdy, G.M. Zaghlol // World J. Sci. Technol. 2008. – Vol. 24. – № 9. – P. 1643–1656.
23. Optimization of biotransformation from phytosterol to androstenedione by a mutant *Mycobacterium neoaurum* ZJUVN-08 / X.-y. Zhang, Y. Peng, Z.-r. Su, Q.-h. Chen, H. Ruan, G.-q. He // J. Zhejiang. Univ.-Sci. B (Biomed. Biotechnol.). – 2013. – Vol. 14. – № 2. – P. 132–143.
24. Pawar K., Bhatt M. Accumulation of a pharmacologically important 17-ketosteroid during side chain cleavage of cholesterol by *Pseudomonas putida* MTCC 1259 // World J. Sci. Technol. – 2011. – Vol. 1. – № 5. – P. 62–65.
25. Pollegioni L., Piubelli L., Mollas G. Cholesterol oxidase: biotechnological applications // FEBS J. – 2009. – Vol. 276. – № 23. – P. 6857–6870.
26. Selective transesterification of stanols in mixtures comprising sterols and stanols / M.I. Basterrechea, M.A.F. Diaz, M.A. Rojas, M.E. Schersl. – 2006. Filed 08.08.2002. Published 26.02.2003. Appl. № EP20020255546.
27. US patent. No. 4923403. Microbiological process for degradation of steroids / N.P. Ferreira. – 1990. Filed 15.08.1985. Published 08.05.1990. Appl. № 06/766.126.
28. US patent No. 5264428. Use stigmasta-4-en-3-on in the treatment of androgen dependent disease / S. Streber. – 1993. Filed: 29.04.1992. Published: 23.11.1993. Appl. № 07/876.131.
29. US patent No. 2004/0105931 A1. Enzymatic modification of sterols using sterol-specific lipase / S. Basheer, D. Plat. – 2004. Filed 03.04.2001. Published 03.06.2004. Appl. № 10/240.546.
30. US patent No. 7638293 B2. Method / A. de Kreij, S.M. Madrid, J.D. Mikkelsen, J.B. Søe. – 2009. Filed 15.07.2005. Published 29.12.2009. Appl. № 11/182.480.

PRODUCTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS FROM PLANT STEROLS USING BACTERIA

E.M. Nogovitsina

The paper describes the capabilities of bacteria as effective biocatalysts of the natural sterol transformation process to produce biologically active substances.

Keywords: biotransformation, bacteria, natural sterols, cholesterol, β -sitosterol, biologically active substances.

Сведения об авторах

Ноговицина Екатерина Михайловна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории алканотрофных микроорганизмов, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (ИЭГМ УрО РАН), 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; e-mail: nogov@iegm.ru

Материал поступил в редакцию 16.04.2013 г.