



## Bacteriocins as Food Bio-preservatives: Mechanism of Action, Purification and Characterization

Berna Öztürk<sup>1,a</sup>, İlkin Yücel Şengün<sup>2,b,\*</sup>

<sup>1</sup>*Istanbul Nişantaşı Üniversitesi, Sanat ve Tasarım Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup>*Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Bornova, İzmir, Türkiye*

\*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 05.03.2024 Accepted : 26.08.2024</p> <p><b>Keywords:</b> Bio-preservation Antimicrobial peptide Bacteriocin Food safety Food quality</p>	<p>In recent years, as consumers have increased their tendency to consume natural products, bio-preservatives that do not have negative effects, environmentally friendly and safer with high antimicrobial effects have become more important as alternative antimicrobial agents in the food industry. Bacteriocins produced by lactic acid bacteria as a result of natural processes provide an important potential to ensure food safety and improve quality. Bacteriocins are antimicrobial peptides that are synthesized ribosomally in the logarithmic phase or at the end of the logarithmic phase and have an antagonistic effect. Bacteriocins have various mechanisms of action on Gram-positive and Gram-negative bacteria, such as pore formation in the cell membrane and disruption of the cell wall structure. In order to characterize bacteriocins, it is very important that purification processes are efficient. Besides, it is of great importance to optimize the growth conditions of microorganisms in order to increase recovery efficiency. The heat stability of bacteriocins increases their usability in many foods processed at high temperatures. In this review study, the classification of bacteriocins, their mechanism of action, factors affecting their production, optimization, purification and characterization, as well as their inhibitory activities in food systems are discussed.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 12(s2): 2375-2397, 2024

## Gıda Biyokoruyucuları olarak Bakteriyosinler: Etki Mekanizması, Saflaştırılması ve Karakterizasyonu

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makalesi</i></p> <p>Geliş : 05.03.2024 Kabul : 26.08.2024</p> <p><b>Anahtar Kelimeler:</b> Biyokoruma Antimikrobiyal peptit Bakteriyosin Gıda güvenilirliği Gıda kalitesi</p>	<p>Son yıllarda tüketicilerin doğal ürünleri tüketmeye yönelik eğilimlerinin artması ile birlikte olumsuz etkileri olmayan, çevre dostu, güvenli ve yüksek antimikrobiyal etkiye sahip biyokoruyucular, gıda endüstrisinde alternatif antimikrobiyal ajanlar olarak daha önemli bir konuma gelmiştir. Laktik asit bakterileri tarafından doğal süreçler sonucu üretilen bakteriyosinler gıda güvenilirliğinin sağlanması ve kalitesinin artırılması açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bakteriyosinler logaritmik fazda ya da logaritmik fazın sonunda ribozomal olarak sentezlenen ve antagonistik etkiye sahip olan antimikrobiyal peptitlerdir. Bakteriyosinler, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerine hücre zarında gözenek oluşumu ve hücre duvarı yapısının bozulması gibi çeşitli etki mekanizmalarına sahiptir. Bakteriyosinlerin karakterize edilebilmesi için saflaştırma proseslerinin verimli olması oldukça önemlidir. Ayrıca, geri kazanım verimini arttırmak amacıyla mikroorganizmaların üreme koşullarının optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bakteriyosinlerin ısıya karşı stabil olmaları, yüksek sıcaklıkta işlem gören birçok gıda maddesinde kullanılabilirliklerini arttırmaktadır. Bu derleme çalışmasında, bakteriyosinlerin sınıflandırılması, etki mekanizması, üretimine etki eden faktörler, optimizasyonu, saflaştırılması ve karakterizasyonunun yanı sıra gıda sistemlerindeki inhibitör etkinlikleri ele alınmıştır.</p>

<sup>a</sup> [berna.ozturk@nisantasi.edu.tr](mailto:berna.ozturk@nisantasi.edu.tr)

<sup>ib</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1104-1863>

<sup>b</sup> [ilkin.sengun@ege.edu.tr](mailto:ilkin.sengun@ege.edu.tr)

<sup>ib</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6940-2129>



## Giriş

Gıda kaynaklı tehlikeleri en aza indirmek, üretim ve tedarik zinciri boyunca ürün kalitesini optimize etmek gıda endüstrisi açısından büyük önem taşımaktadır. Farklı gıda gruplarının muhafazası amacıyla gıda endüstrisinde pek çok kimyasal madde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda tüketicilerin sağlıklı beslenme konusunda bilinçlenmesi ve kimyasal maddeler içeren gıdaların hastalıklardaki rolünün ortaya konulması ile birlikte tüm dünyada doğal antimikrobiyal etkileri bulunan katkıları içeren ürünleri tüketmeye yönelik eğilim artmıştır (İncili ve ark., 2022). Bu nedenle, laktik asit bakteri (LAB)'leri tarafından doğal süreçler sonucu üretilen metabolitlerin gıda güvenilirliği ve kalitesini sağlamak amacıyla kimyasal koruyuculara alternatif olarak kullanımına yönelik yapılan çalışmalar büyük önem kazanmıştır.

Biyokoruma, mikroorganizmaların ve/veya antimikrobiyal ürünlerinin, gıda güvenilirliğinin sağlanması ve raf ömrünün uzatılması amacıyla kullanımını ifade etmektedir (Jo ve ark., 2021). Bu yöntem, gıdaların bozulması sebebiyle oluşan ekonomik kayıpların azaltılması, gıda zinciri boyunca patojen bulaşlarının engellenmesi, artan tüketici talepleri doğrultusunda besleyici değeri yüksek ve kaliteli gıdaların üretimi için uygulanan önemli bir tekniktir. Antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bilinen LAB'leri ve/veya bu mikroorganizmaların ürettikleri metabolik ürünler, biyokoruyucu maddeler olarak kabul edilmekte ve gıdaların doğal yolla korunmasını sağlayabilmektedir. LAB'lerinin antimikrobiyal etkisi, gıdaların pH değerini düşürerek mikrobiyal büyümeyi engelleyen laktik asit üretiminden ve ayrıca hidrojen peroksit, diasetil, ekzopolisakkarit (EPS) ve bakteriyosin gibi çeşitli antimikrobiyal bileşiklerin üretiminden kaynaklanmaktadır (Moradi ve ark., 2021).

Bakteriyosinler, ribozomal olarak sentezlenen peptit yapısındaki antimikrobiyal bileşiklerdir. Etki spektrumları bazı türlerle sınırlı olup, daha çok Gram-pozitif mikroorganizmalar üzerine etkilidir ve genellikle üretici suşa yakın türlere karşı antimikrobiyal etki gösterirler. Bakteriyosinler duyarlı mikroorganizmalar üzerinde farklı etki mekanizmalarına sahiptir (Daba ve ark., 2022; Darbandi ve ark., 2022). Bakteriyosinlerin antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra doğal olmaları, renksiz, tatsız ve kokusuz olmaları ürün özellikleri açısından oldukça önemlidir. Peptit yapılarında olmaları ise, pankreas kaynaklı proteolitik enzimlerden ve mide salgılarından etkilenebildiklerini ve ayrıca insan vücudunda sindirilebileceklerini göstermektedir. Bununla birlikte, bazı bakteriyosinlerin ısı stabilitelerinin olması, yüksek sıcaklıkta işlem gören birçok gıda maddesinde kullanılabilirliğini sağlamaktadır (Verma ve ark., 2022). Bu nedenle, kimyasal koruyuculara alternatif olarak LAB'leri tarafından sentezlenen yeni bakteriyosinlerin tespit edilmesi gıda endüstrisi açısından önem arz eden bir konudur. Dolayısıyla, bu derleme çalışmasında bakteriyosinlerin tanımı, sınıflandırılması, etki mekanizması, saflaştırılması, karakterizasyonu ve gıda uygulamaları ele alınmıştır.

## Bakteriyosinler: Genel Bakış

Bakteriyosinler ribozomal olarak sentezlenen ve antagonistik etkiye sahip olan antimikrobiyal peptitlerdir (Daba ve ark., 2022). Başta LAB'leri olmak üzere, *Bacillus* ve *Escherichia* gibi pek çok mikroorganizma bakteriyosin üretmektedir. Genellikle üretici suşa yakın türlere karşı antimikrobiyal etki gösteren bakteriyosinlerin etki spektrumları bazı türlerle sınırlı olup daha çok Gram-pozitif bakteriler üzerindedir (Bangar ve ark., 2022). Çizelge 1'de LAB'leri tarafından üretilen bazı bakteriyosinler ve antagonistik etki gösterdikleri mikroorganizmalar verilmiştir.

Bakteriyosin ilk olarak 1925 yılında Andre Gratia tarafından, *Escherichia coli* V suşunun ürettiği ısıya dayanıklı bir madde olan Principle V'nin, *E. coli* F suşunun gelişimini engellemesi sonucu keşfedilmiştir (Gratia, 1925). Bu bakteriyosin, *E. coli*'de bulunan Col plazmiti tarafından kodlanması nedeniyle 1948 yılında Gratia ve Fredericq tarafından "kolicin" olarak adlandırılmıştır. 1928 yılında ise Rogers ve Whittier, *Lactococcus lactis* tarafından üretilen bir maddenin *Lactobacillus bulgaricus* üzerine inhibitör etki gösterdiğini saptamıştır (Rogers, 1928). 1947 yılında Mattick ve Hirsch tarafından saflaştırılan bu madde "nisin" olarak adlandırılmıştır (Mattick & Hirsch, 1947). 1969 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yasal bir gıda katkı maddesi olarak kabul edilmiştir (Cogan & Hill, 1993). E234 koduyla gıda katkı maddeleri listesinde yer alan nisin, ilk olarak 1988 yılında ABD'de antibiyotiklerin gıdalarda kullanımının yasaklanmasıyla doğal koruyucu olarak kullanılmıştır. Günümüzde nisin almıştan fazla ülkede gıda koruyucusu olarak kullanılmaktadır. Türk Gıda Kodeksi, Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'ne (2013) göre nisinin, krema ve toz krema, işlenmiş yumurta ve yumurta ürünleri, tatlılar, peynir ve peynir ürünlerinde gıda türüne bağlı olarak 3 mg/kg-L ve 12,5 mg/kg-L arasında değişen miktarlarda kullanımına izin verilmektedir. Çeşitli ülkelerde nisinin gıdalarda kullanım limitleri değişkenlik göstermektedir. Buna göre, Avustralya, Birleşik Krallık ve Fransa'da, peynir, peynir tozu ve konserve gıdalar için herhangi bir limit bulunmamaktadır. Rusya'da diyet peynirler ve konserve sebzeler için kullanım limiti maksimum 8000 IU/g iken, Amerika'da pastörize sütte üretilen peynirlerde maksimum 10000 IU/g nisin kullanımına izin verilmektedir (Gharsallaoui ve ark., 2015).

Ticari olarak kullanılan Pediocin PA-1 ise (Microgard™, Alta™ 2341) *Pediococcus acidilactici* tarafından üretilen ve yemeye hazır gıdalarda kullanılan bir bakteriyosindir. Bu bakteriyosinin *Listeria monocytogenes*'in gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir (Niamah, 2018). Ticari olarak bakteriyosin üreten firmalar Çizelge 2'de gösterilmektedir.

Mikroorganizmalar kendi immün sistemlerini korumak ve diğer mikroorganizmaların antagonistik etkilerinden korunmak amacıyla bakteriyosin gibi çeşitli antimikrobiyal maddeler üretmektedir. Bakteriyosinlerin antibiyotik özellik göstermelerine rağmen, sentezlenme şekilleri, etki mekanizmaları, antimikrobiyal spektrumları, toksik etkileri, direnç mekanizmaları gibi özelliklerinin farklılık göstermesi nedeniyle antibiyotik olarak nitelendirilmesi yanlış bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Çizelge 3).

Çizelge 1. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen bazı bakteriyosinler

Table 1. Some bacteriocins produced by lactic acid bacteria

Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Hedef mikroorganizma	Kaynaklar
Bakteriyosin GA15	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> GA15	<i>Listeria innocua</i>	Daba ve ark., 2022
Enterocin HDX-2	<i>Enterococcus faecium</i> HDX-2	<i>Listeria monocytogenes</i>	Du ve ark., 2022
Bakteriyosin Y19-2	<i>Lactobacillus sakei</i> Y19	<i>Escherichia coli</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i>	Fu ve ark., 2022
Enterocin ST20Kc	<i>Enterococcus faecium</i> ST20Kc	<i>Listeria monocytogenes</i>	Valledor ve ark., 2022
Enterocin ST41Kc	<i>Enterococcus faecium</i> ST41Kc		
Bakteriyosin RSQ04	<i>Lactococcus lactis</i> CGMCC20699	<i>Listeria monocytogenes</i>	Xiang ve ark., 2022
Bakteriyosin XJS01	<i>Lactobacillus salivarius</i> CGMCC2070	<i>Staphylococcus aureus</i>	Li ve ark., 2021
Plantacyclin B21AG	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> A6	<i>Listeria monocytogenes</i>	Parlindungan ve ark., 2021
Bakteriyosin BM173	<i>Lactobacillus crustorum</i> MN047	<i>Escherichia coli</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i>	Qiao ve ark., 2021
Bakteriyosin COE20	<i>Limosilactobacillus fermentum</i> COE20	<i>Staphylococcus aureus</i>	Onwuakor ve ark., 2021
Bakteriyosin ST110LD	<i>Leuconostoc citreum</i> ST110LD	<i>Listeria monocytogenes</i>	Woo ve ark., 2021
Bakteriyosin 1.0320	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> 1.0320	<i>Escherichia coli</i>	Xu ve ark., 2021
Bakteriyosin ZFM54	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i> ZFM54	<i>Salmonella Typhimurium</i>	Ye ve ark., 2021
Bakteriyosin MS1	<i>Lactobacillus acidophilus</i> MS1	<i>Bacillus cereus</i>	Salman ve ark., 2020
Bakteriyosin K10	<i>Pediococcus acidilactici</i> K10	<i>Salmonella Typhimurium</i>	Seo & Kang, 2020
Bakteriyosin HW01	<i>Pediococcus acidilactici</i> HW01		
Plantaricin P1053	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> P1053	<i>Staphylococcus aureus</i>	De Giani ve ark., 2019
Pediocin ITV26	<i>Pediococcus acidilactici</i> ITV26	<i>Listeria innocua</i>	García-Toledo ve ark., 2019
Bakteriyosin DF01	<i>Levilactobacillus brevis</i>	<i>Escherichia coli</i> ve <i>Salmonella Typhimurium</i>	Kim ve ark., 2019
Bakteriyosin ST16Pa	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> ST16Pa	<i>Listeria innocua</i>	Sabo ve ark., 2019
Bakteriyosin Cys2-2	<i>Weissella confusa</i> Cys2-2	<i>Salmonella enterica</i>	Tenea & Lara, 2019
Bakteriyosin IN05	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> IN05	<i>Listeria monocytogenes</i>	Monafathia ve ark., 2018
Acidocin	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bacillus cereus</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i>	Abeer Mohammed ve ark., 2017
Buchnericin LB	<i>Lentilactobacillus buchneri</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Mahdi ve ark., 2016
Fermencin SD11	<i>Limosilactobacillus fermentum</i> SD11	<i>Streptococcus mutans</i>	Wannun ve ark., 2016

Çizelge 2. Bakteriyosin üreten bazı firmalar

Table 2. Some companies that produce bacteriocin

Firma ismi	Ülke	Bakteriyosin
MAYASAN® Biotech	Türkiye	Nisin
Chihon Biotechnology Co., Ltd.	Çin	Nisin
Danisco A/S	Danimarka	Nisin
DSM Food & Beverage	Hollanda	Nisin
Shandong Freda Biotechnology Co., Ltd.	Çin	Nisin
Sivelee B.V.	Hollanda	Nisin
Quest International	ABD	Pediocin

Çizelge 3. Bakteriyosinler ve antibiyotikler arasındaki farklar

Table 3. Differences between bacteriocins and antibiotics

Özellik	Bakteriyosin	Antibiyotik
Uygulama alanı	Gıda/Klinik	Klinik
Sentez	Ribozomal	Sekonder metabolit
Biyoaktivite spektrumu	Çoğunlukla dar	Çoğunlukla geniş
Termal kararlılık	Yüksek	Düşük
Aktif pH aralığı	Geniş	Dar
Direnç geliştiren hedef hücrenin mekanizması	Hücre zarı bileşimindeki değişiklikler yoluyla adaptasyon	Genetik olarak aktarılabilen gen
Etki mekanizması	Genellikle gözenek oluşumu	Hücre zarı inhibisyonu
Proteolitik aktivite	Yüksek	Düşük
Saflaştırma	Yüksek verim	Düşük verim

Bakteriyosinler hızlı etki mekanizmaları sayesinde çok düşük konsantrasyonlarda dahi bakterilerin hedef zarında gözenekler oluşturabilmektedir. Bu nedenle, bakterilerin bakteriyosinlere karşı direnç mekanizması geliştirmesi, antibiyotiklere kıyasla oldukça zordur. Ayrıca, bakteriyosinler protein yapıya sahip olmaları nedeniyle antibiyotiklerden farklılık göstermekte ve proteolitik enzimler tarafından kolaylıkla parçalanabilmektedir. Bakteriyosinleri antibiyotiklerden ayıran diğer önemli özellik ise ikincil metabolit olarak üretilen antibiyotiklere kıyasla daha basit biyosentetik mekanizmaya sahip birincil metabolit yapıları olmalarıdır (Nisa ve ark., 2023; Perez ve ark., 2014).

### Bakteriyosinlerin Sınıflandırılması

Bakteriyosinler Archaea'lar, Gram-negatif bakteriler ve Gram-pozitif bakteriler tarafından sentezlenmektedir. *Halobacterium* tarafından üretilen halocin ve *Sulfolobus* tarafından üretilen sulfolobocin olmak üzere iki arkeocin tanımlanmıştır (Nisa ve ark., 2023; O'Connor ve Shand, 2002). Halocinler, *Halobacterium* türlerine karşı antagonistik etki göstermektedir. 36 amino asitten oluşan kısa bir hidrofobik peptid olan halocin S8, tanımlanan ilk mikrohalocindir. *S. islandicus* tarafından üretilen sulfolobocin, proteaza duyarlı ve ısıya dirençli bir archeocindir. Archeocinlerin sentezi besin elementlerinin azaldığı durağan fazda meydana gelmektedir (Riley ve Wertz, 2002).

*E. coli* tarafından üretilen kolicin, 1925 yılında Andre Gratia tarafından keşfedilen ilk bakteriyosindir. Daha sonra araştırmacılar, bakteriyosin üretiminin *E. coli* ile sınırlı olmadığını ve *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Serratia marcescens* gibi Gram-negatif bakterilerin de bakteriyosin ürettiğini bildirmiştir (Güllüce ve ark., 2013). *E. coli* tarafından üretilen bakteriyosinler dışında diğer tüm Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinler ısıya karşı duyarlıdır. Bu durum Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinlerin en büyük dezavantajını oluşturmakta ve geniş ölçekte uygulanmasını sınırlamaktadır. Bu nedenle, Gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinler bilim dünyasında daha fazla dikkat çekmektedir (Balciunas ve ark., 2013).

Gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinler, birincil yapıları, moleküler ağırlıkları, ısı duyarlılıkları, enzimatik duyarlılıkları, translasyon sonrası modifiye edilen amino asitlerin varlığı ve etki mekanizmaları esas alınarak sınıflandırılmaktadır. Bu bakteriyosinler, ilk olarak 1993 yılında Klaenhammer tarafından dört sınıfa ayrılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre, sınıf I bakteriyosinler translasyon sonrası modifiye edilmiş peptitleri, sınıf II bakteriyosinler translasyon sonrası modifiye edilmemiş peptitleri, sınıf III bakteriyosinler ısıya duyarlı modifiye edilmemiş büyük peptitleri (30 kDa'dan büyük), sınıf IV bakteriyosinler ise karbonhidrat veya lipid kısımları olan kompleks proteinleri içermektedir (Klaenhammer, 1993). Cotter ve ark. (2005) tarafından yapılan başka bir sınıflandırmada bakteriyosinler iki kategoriye ayrılmış ve lantionin içeren bakteriyosinler sınıf I bakteriyosinler (lantibiyotikler), lantionin içermeyen bakteriyosinler ise sınıf II bakteriyosinler olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, Cotter ve ark. (2005) tarafından,

Klaenhammer (1993) tarafından yapılan sınıflandırmada sınıf III ve sınıf IV olarak belirtilen bakteriyosinlerin yüksek molekül ağırlığına sahip olmaları sebebiyle, bu sınıfların "bakteriyosin" başlığı altında ayrı değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir.

En son güncellenen bakteriyosin sınıflandırma şeması Alvarez-Sieiro ve ark. (2016) tarafından önerilmiştir. Bu sınıflandırmada Gram-negatif bakterilere de yer verilmiş ve bakteriyosinler, sınıf I, II ve III olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır.

Sınıf I bakteriyosinler 10 kDa'dan daha düşük moleküler ağırlığa sahip, ısıya dirençli ve translasyon sonrası modifiye edilen peptitleri içermektedir (Çizelge 4). Sınıf I bakteriyosinler, lantibiyotikler veya lantipeptitler (grup Ia), halkasal veya siklik peptitler (grup Ib), saktibiyotikler veya saktipeptitler (grup Ic), lineer azol içeren peptitler (grup Id), glikolize edilmiş bakteriyosinler veya glycocinler (grup Ie) ve lasso peptitler (grup If) olmak üzere 6 alt gruba ayrılmaktadır (Alvarez-Sieiro ve ark., 2016; Choi ve ark., 2023). Grup Ia bakteriyosinleri, lantionin ve beta metil lantionin gibi sıra dışı amino asitlere sahip olmaları nedeniyle "lantibiyotikler" ya da "lantipeptitler" olarak adlandırılmaktadır. Bu bakteriyosinler, lantionin ve metil lantionin gibi yaygın olmayan amino asitlerin yanı sıra dehidre amino asitleri (dehidroalanin ve dehidrobutirin) de içermektedir. Grup Ib bakteriyosinler, N- ve C- terminal uçları bir peptid bağı ile bağlanan ve böylece halkasal bir molekül oluşturan translasyon sonrası modifiye edilmiş peptitleri içermektedir. Grup Ic bakteriyosinler, kükürt-alfa karbon içeren ve "saktibiyotikler" ya da "saktipeptitler" olarak adlandırılan peptitlerdir. Lineer azol peptitleri içeren grup Id bakteriyosinler, ATP bağımlı siklodehidrasyon ve flavin mononükleotid bağımlı dehidrojenasyon ile oluşan serin, sistein ve treonin türevli tiazol ve metiloksaloz heterosiklik halkasal yapıların farklı kombinasyonlarını içermektedir. Grup Ie bakteriyosinler, glikolize edilmiş kalıntılar içermesi sebebiyle "glycocin" olarak adlandırılmaktadır. Grup If bakteriyosinler, amid bağı içermesi nedeniyle "lasso peptitler" olarak adlandırılmaktadır. Bu bakteriyosinler, antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra antikanser ve antiviral etkiler göstermektedir. Karakterize edilen ilk lasso peptid *E. coli* tarafından üretilen microcin J25'tir (Alvarez-Sieiro ve ark., 2016).

Sınıf II bakteriyosinler, 10 kDa'dan daha düşük moleküler ağırlığa sahip, ısıya dirençli ve enzimatik olarak modifiye edilmemiş peptitleri içermektedir (Çizelge 4). Bu bakteriyosinler, yapısal özelliklerine göre dört alt gruba ayrılmaktadır. Grup IIa pediocin benzeri bakteriyosinleri, grup IIb iki peptid bakteriyosinleri, grup IIc halkasal bakteriyosinleri, grup IId ise diğer gruplara dahil olmayan lineer bakteriyosinleri içermektedir (Alvarez-Sieiro ve ark., 2016; Choi ve ark., 2023). Özellikle *Listeria* spp.'ye karşı etkili olan ve geniş spektruma sahip olan grup IIa bakteriyosinler, "pediocin benzeri bakteriyosinler" olarak da adlandırılmaktadır. Bu bakteriyosinler yüksek oranda korunmuş katyonik N- terminal bölgesi ve -YGNGV-amino asit dizisi içermektedir (Cui ve ark., 2012). Ayrıca grup IIa bakteriyosinler, disülfit bağları ile bağlanmış iki sistein kalıntısı içermekte ve bu disülfit bağının hidrofobik etkileşimle değiştirilmesi aktivite üzerinde olumsuz etkiye neden olmamaktadır (Sit ve ark., 2012). Çoğunlukla *Pediococcus* spp. tarafından üretilen bu bakteriyosinler,

*Listeria* spp. dahil olmak üzere çeşitli Gram-pozitif bakterilere karşı güçlü inhibitör etki göstermektedir. Grup IIb bakteriyosinler, iki farklı peptitten oluşan modifiye edilmemiş antimikrobiyal maddelerdir. Bu peptitler ayrı ayrı test edildiklerinde genellikle çok düşük antibakteriyel aktivite sergilemektedirler. Grup IIc bakteriyosinler, N- ve C- terminal uçları kovalent bağ ile bağlı halkasal peptitlerdir. Lider peptitin parçalanmasına gerek kalmadan kolaylıkla sentezlenebilirler (Acedo ve ark., 2015). Grup IId bakteriyosinler, modifiye olmamış, lineer ve pediocin benzeri olmayan bakteriyosinleri içermektedir (Choi ve ark., 2023). *Propionibacterium* spp. tarafından üretilen bakteriyosinlerin çoğunluğu da bu gruba dahil edilmektedir (Heng ve ark., 2007).

Sınıf III bakteriyosinler, altmıştan fazla amino asit içeren (>10 kDa), ısıya duyarlı ve enzimatik olarak modifiye edilmemiş bakteriyosinlerdir (Çizelge 4). Bakteriyolisin olarak da adlandırılan bu bakteriyosinler 2 alt grupta değerlendirilmektedir (Choi ve ark., 2023). IIIa grubunda yer alan *L. helveticus* 1829 ve *S. staphylolyticus* tarafından üretilen helveticin V-1829 ve lysostaphin, hedef hücrenin parçalanmasına neden olan bakteriyolitik aktiviteye sahiptir. *S. zoepidemicus* tarafından üretilen zoocin A, D-alanil-L-alanil endopeptidazdır ve bu grup içerisinde en iyi karakterize edilen bakteriyolisindir. IIIb grubunda yer alan *L. helveticus* 481 ve *L. casei* tarafından üretilen helveticin J ve caseicin ise bakteriyolitik aktiviteye sahip olmayan bakteriyosinlerdir (Ge ve ark., 2019).

Çizelge 4. Bakteriyosinlerin sınıflandırılması

Table 4. Classification of bacteriocins

Sınıf	Alt sınıf	Alt grup	Özellikler	Bakteriyosin-Üretici mikroorganizma	Kaynaklar
Sınıf I	Lantipeptitler	Ia	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 kDa'dan düşük moleküler ağırlığa sahip</li> <li>Isıya dirençli</li> <li>Translasyon sonrası modifiye edilmiş</li> <li>Lantionin ve metil lantionin içeren</li> </ul>	Nisin- <i>Lactococcus lactis</i> Lakticin 3147- <i>Lactococcus lactis</i>	Malaczewska & Lukowska, 2021; Wu ve ark., 2022
	Siklik bakteriyosinler	Ib	<ul style="list-style-type: none"> <li>N ve C terminal uçları bir peptit bağı ile bağlanmış</li> <li>Halkasal bir molekül</li> </ul>	Carnocyclin A- <i>Carnobacterium maltaromaticum</i> Enterocin AS-48- <i>Enterococcus faecalis</i>	Martin-Visscher ve ark., 2008; Grande Burgos ve ark., 2014
	Saktipeptitler	Ic	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kükürtalfa karbon içeren peptitler ile donatılmış</li> </ul>	Subtilosin A- <i>Bacillus subtilis</i> Thuricin CD- <i>Bacillus thuringiensis</i>	Flühe ve ark., 2012; Mathur ve ark., 2017
	Lineer azol içeren peptitler	Id	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiazol ve metiloksazol heterosiklik halkasal yapıların farklı kombinasyonlarını içeren</li> <li>Lineer peptitler</li> </ul>	Streptolicin S- <i>Streptococcus pyogenes</i>	Molloy ve ark., 2011
	Glycocinler	Ie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glikolize edilmiş kalıntılara sahip</li> </ul>	Glycocin F- <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Microcin J25- <i>Escherichia coli</i>	Amso ve ark., 2018
	Lasso peptitler	If	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amid bağı içeren</li> </ul>	Capistruin- <i>Burkholderia thailandensis</i>	Braffman ve ark., 2019; Wang ve ark., 2020
Sınıf II	Pediocin benzeri bakteriyosinler	IIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yüksek oranda korunmuş Nterminal bölgesi ve YGNGV amino asit dizisi içeren</li> <li>En az bir bisülfid bağına sahip</li> <li>Post translasyon sonrası modifiye edilmemiş</li> <li>Özellikle <i>Listeria</i> spp.'ye karşı etkili</li> </ul>	Enterocin A- <i>Enterococcus faecium</i> Pediocin PA-1- <i>Pediococcus acidilactici</i> Pediocin AcH- <i>Pediococcus acidilactici</i> Curvacin A- <i>Lactobacillus curvatus</i> Leucocin A-UAL 187- <i>Leuconostoc gelidum</i>	Mahdy ve ark., 2020; Fathizadeh ve ark., 2021; Heidari ve ark., 2022; Zhu ve ark., 2022
	İki peptit içeren bakteriyosinler	IIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>İki peptitin konjugasyonu</li> </ul>	Lactococcin G- <i>Lactococcus lactis</i>	Britton ve ark., 2020
	Lider peptit içermeyen bakteriyosinler	IIc	<ul style="list-style-type: none"> <li>N ve C uçları arasında kovalent bağ ile bağlı halkasal peptitler</li> </ul>	Lactocyclin Q- <i>Lactococcus</i> sp.	Sawa ve ark., 2009
	Pediocin benzeri olmayan ve tek peptit içeren bakteriyosinler	IId	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lineer peptitler</li> </ul>	Garvieacin Q- <i>Lactococcus garvieae</i>	Tosukhowong ve ark., 2012
Sınıf III	Bakteriyolisin	IIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bakteriyolitik</li> <li>Büyük ve hidrofilik polipeptitler</li> </ul>	Zoocin A- <i>Streptococcus zoepidemicus</i>	Chen ve ark., 2008
	Bakteriyolitik olmayan bakteriyosinler	IIIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bakteriyolitik olmayan</li> <li>Büyük polipeptitler</li> </ul>	Helveticin J- <i>Lactobacillus helveticus</i>	Zhang ve ark., 2013

## Bakteriyosinlerin Etki Mekanizması

Bakteriyosinler Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerinde farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Gram-negatif bakteriler, bakteriyosinlerin hücre zarına ulaşmasını önleyen dış koruyucu zara sahip olmaları nedeniyle, Gram-pozitif bakterilere kıyasla bakteriyosinlere karşı daha dirençlidir. Bununla birlikte, bakteriyosinlerin kimyasal yapılarındaki farklılıklar, protein sentezi inhibisyonu, DNA replikasyonu, transkripsiyon inhibisyonu, hücre duvarı yapısının bütünlüğünün bozulması ve hücre zarında gözenek oluşumu gibi çeşitli etki mekanizmaları göstermelerine neden olmaktadır (Cavera ve ark., 2015).

### Gözenek Oluşumu

Pek çok bakteriyosin, hedef bakterilerin hücre zarı ile etkileşime girmelerini sağlayan fizikokimyasal ve yapısal özelliklere sahiptir. Bakteriyosinler lipit II molekülüne ya da mannoz fosfotransferaz sistemi reseptörüne bağlanarak hücre zarında gözenek oluşturmaktadır (Şekil 1). Gözenek oluşumu, negatif yüklü bir bakteri yüzeyi ile katyonik peptitler arasındaki elektrostatik çekim kuvveti tarafından başlatılmaktadır (Gabrielsen ve ark., 2012; Nisa ve ark., 2023). Gözenek oluşumu, proton itici gücün yok olmasına ya da bozulmasına neden olarak enerjinin tükenmesine ve hücre ölümüne yol açan hücre zarı geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. Hücre zarı geçirgenliğinin artması düşük molekül ağırlığına sahip hücre bileşenlerinin hücre dışına sızmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, iyonların, özellikle de hücre içi pH dengesinin korunmasında etkili olan potasyum iyonunun hücre dışına sızması, hücrede enerji tüketimine neden olmaktadır. Hücrede neden olan bu değişimler, DNA ve RNA gibi hücre içi hayati önemi olan makro moleküllerin degradasyonuna ve bu moleküllerle birlikte protein ve peptidoglikan gibi biyolojik proseslerin inhibisyonuna yol açmaktadır (Galvez ve ark., 2014; Singh, 2018).

### Hücre Duvarı Sentezinin Engellenmesi

Hücre duvarı; hücre morfolojisinin oluşması, hücre içi ozmotik basıncın düzenlenmesi ve hücresel bütünlüğün sağlanması gibi önemli işlevlere sahiptir. Bakteriyosinler hücre duvarının önemli bir molekülü olan lipit II molekülü ile etkileşime girerek hücre duvarı sentezinin engellenmesine neden olmaktadır (Şekil 1). Bununla birlikte, membrana bağlı peptidoglikan, lipit II molekülü ile bir kompleks oluşturarak hücre bölünmesini ve çoğalmasını zorlaştırmaktadır (Hasper ve ark., 2006; Nisa ve ark., 2023).

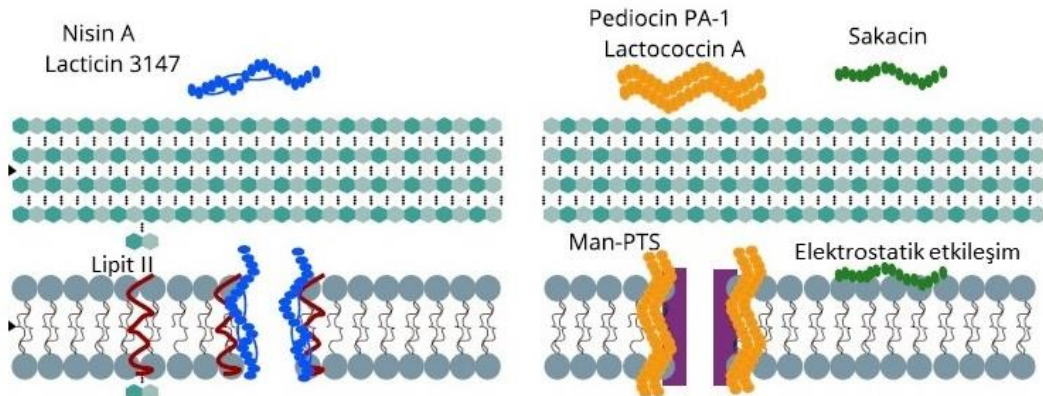
## Bakteriyosinlerin Üretimi

Bakteriyosin üretimi, logaritmik fazda veya logaritmik fazın sonunda, biyokütle üretimi ile doğrusal orantılı olarak gerçekleşmektedir (da Costa ve ark., 2019). Bakteriyosinler, başlangıçta aktif olmayan peptitler olarak üretilmekte ve üretilen peptitlerin taşınması ve parçalanmasından sonra aktif bir forma dönüşmektedir (Darbandi ve ark., 2022). Hücre içinde sentezlenen bakteriyosinler aktivitelerini gösterebilmek için ABC taşıma sistemi ya da sec bağımlı lider dizisi içeren taşıyıcılar yardımıyla hücre dışına taşınmaktadır (Verma ve ark., 2022). Sınıf I ve sınıf II'ye dahil olan bakteriyosinlerin çoğu, hücre dışına ABC taşıma sistemi aracılığı ile taşınmaktadır. Bakteriyosinlerin salgılanmasına, özellikle glisin lider peptite sahip olan bakteriyosinlerde, ABC taşıma sistemi aracılık etmektedir (Daba ve ark., 2022).

### Bakteriyosin Üretimini Belirlemek Amacıyla Kullanılan Yöntemler

Yeni bakteriyosinlerin aranması sırasında genellikle çeşitli gıda ve gıda dışı matrislerden izole edilen yüzlerce bakteri izolatu taranmaktadır. Bakteriyosin üretimini belirlemek amacıyla ilk olarak izolatların inhibisyon etkileri değerlendirilmelidir. Bu amaçla, spot inokülasyon, disk difüzyon, agar difüzyon veya sıvı dilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır. Tüm bu yöntemler indikatör suşun bakteriyosin içeren süpernatant ile reaksiyonu prensibine dayanmaktadır. Broth dilüsyon yöntemi dışındaki diğer tüm testlerde bakteriyosin içeren süpernatantların inhibisyon etkisi, berrak inhibisyon zonlarının ölçülmesiyle belirlenmektedir. Broth dilüsyon yönteminde ise, süpernatantların inhibisyon etkisi, indikatör suş ve bakteriyosin içeren süpernatantların bulunduğu kuyucukların bulanıklığı ölçülerek belirlenmektedir (Kaşkoniené ve ark., 2017; Vijayakumar ve Muriana 2015).

Polimeraz zincir reaksiyonu testi bakteriyosin kodlayan genlerin varlığının hızlı ve kolay bir şekilde tanımlanmasını sağlayan bir yöntemdir (Zou ve ark., 2018). Bu yöntemde, spesifik bir antimikrobiyal peptit, bu peptidin gen sekansına dayalı olarak taranabilmektedir. Bununla birlikte, farklı bakteriyosin üreten bakteri suşları bakteriyosin ile ilgili farklı gen dizileri içermeleri nedeniyle bakteriyosin üreten her bir suş için ayrı primer çiftlerinin tasarlanması gerekmektedir (Wang ve ark., 2020).



Şekil 1. Bakteriyosinlerin etki mekanizması (Man-PTS: mannoz fosfotransferaz sistemi)  
Figure 1. Mechanism of action of bacteriocins (Man-PTS: mannose phosphotransferase system)

Çizelge 5. Karbon kaynaklarının bakteriyosin aktivitesi üzerine etkisi

Table 5. Mechanism of action of bacteriocins (Man-PTS: mannose phosphotransferase system)

Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Besiyeri	Karbon kaynağı	Bakteriyosin üretimi	Kaynaklar
Bakteriyosin B21	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MRS Broth	Fruktoz Sakaroz Laktoz Maltoz Glikoz	%2 laktoz, maltoz ve glikoz ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi arttırılmıştır. Diğer karbon kaynaklarının ilavesi bakteriyosin aktivitesini değiştirmemiştir.	Parlindungan ve ark., 2021
Bakteriyosin ST16	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MRS Broth	İnülin	%1 inülin ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi azalmıştır.	da Silva Sabo ve ark., 2015
Pediocin	<i>Pediococcus acidilactici</i>	MRS Broth	Fruktoz Maltoz Galaktoz Sorbitol Sakaroz Dekstroz Ramnoz Laktoz	%2 dekstroz ilavesi ile en yüksek bakteriyosin aktivitesi elde edilirken, en düşük aktivite %2 sorbitol veya mannoz ilavesi sonucu elde edilmiştir.	Neera ve ark., 2013
Bakteriyosin E204	<i>Enterococcus durans</i>	MRS Broth	Glikoz (%2, 3 ve 4)	%2 glikoz ilavesi ile en yüksek bakteriyosin aktivitesi elde edilmiştir.	Khay ve ark., 2012
Acidocin D20079	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	M17 Broth	Laktoz Glikoz Sakaroz Fruktoz Maltoz Galaktoz Ksiloz Arabinoz Mannoz Rafinoz	%0.5 laktoz ilavesi bakteriyosin üretimini yaklaşık 7 kat arttırmıştır. %0.5 glikoz ilavesinin bakteriyosin üretimi üzerine etkisiz olduğu, diğer karbon kaynaklarının ilavesinin ise bakteriyosin üretimini azalttığı tespit edilmiştir.	Abo-Amer, 2011
Bakteriyosin CWBI-B1430	<i>Enterococcus faecium</i>	M17 Broth	Arabinoz Fruktoz Galaktoz Glikoz Laktoz Maltodekstrin Maltoz Rafinoz Sakaroz Ksiloz	%1 laktoz ilavesi ile en yüksek bakteriyosin aktivitesi elde edilirken, diğer tüm karbon kaynaklarının bakteriyosin aktivitesini oldukça azalttığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte %1 rafinoz ilavesi sonucu bakteriyosin aktivitesi gözlemlenmemiştir.	Aguilar-Galvez ve ark., 2011
Salivaricin CRL 1328	<i>Lactobacillus salivarius</i>	MRS Broth	Glikoz (%0,1 ve 2) Laktoz (%0,1 ve 2)	Glikoz ilavesi bakteriyosin üretimini arttırırken, laktoz ilavesi bakteriyosin üretimi üzerine etkisiz bulunmuştur.	Juárez Tomás ve ark., 2010

### Bakteriyosin Üretimine Etki Eden Faktörler

Bakteriyosinler genellikle logaritmik fazın sonlarına doğru üretilen ve durağan faza ulaşıldığında üretimi sona eren birincil metabolitlerdir. Bu durum, bakteriyosin üretiminin bakteriyel toplam biyokütleyle bağlı olabileceği anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, suşa bağlı olarak bakteriyosin üretimi durağan faza ulaşıldığında da başlayabilmektedir (Powell ve ark., 2007). Üretici suş, ortam bileşimi (karbonhidrat ve azot kaynakları, vb.) ve üreme koşulları (pH, sıcaklık, çalkalama vb.) gibi faktörler bakteriyosin üretimini etkilemektedir (Abbasili ve ark., 2017).

### Ortam bileşiminin etkisi

LAB'lerinin aktivasyonu amacıyla kullanılan de Man Rogosa and Sharpe (MRS), Brain Heart Infusion, M17 ve Trypstone Soya Yeast Extract gibi farklı besi ortamları suşa bağlı olarak bakteriyosin üretimini teşvik edebilmektedir. Ancak, hücre metabolizması için gerekli olan bazı temel moleküllerin yetersizliği, logaritmik üreme fazında oluşabilecek besin eksikliği, demir ve kalsiyum gibi temel

minerallerin eksikliği vb. nedenlerden dolayı bazı suşlar için bu ortamlar bakteriyosin üretimi açısından yetersiz kalmakta ve bakteriyosin üretimini sağlayabilmek amacıyla ortama farklı karbon kaynakları, azot kaynakları ve sürfaktanlar gibi bileşenler ilave edilmektedir (Abbasili ve ark., 2017). Bazı LAB'leri stres koşullarında bakteriyosin üretebilmekte ve stres ortamı yaratabilmek amacıyla besi ortamına bazı bileşenler eklenmektedir. Bununla birlikte, bakteriyosin üretimini arttırabilmek amacıyla besi ortamına eklenen bileşenlerin fazla miktarlarda kullanılması bakteriyosin üretiminin inhibisyonuna yol açabilmektedir (Parlindungan ve ark., 2021). Tüm bu nedenler, bakteriyosin üretimi için besiyeri bileşiminin önemini ortaya koymaktadır.

Glikoz, fruktoz, galaktoz, maltoz, sakaroz, laktoz ve inülin gibi karbon kaynaklarının bakteriyosin aktivitesi üzerine etkilerinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (Çizelge 5). LAB'lerinin farklı karbon kaynaklarını metabolize etme yeteneği, enzimlerin spesifik aktivitelerine dayanmaktadır. LAB'lerini geliştirmek amacıyla besiyerine

eklenen karbon kaynakları hücre gelişimini teşvik edebilirken, ortamda yüksek oranda karbon kaynağı bulunması bakteriyel üreme ve bakteriyosin üretimi üzerinde baskılayıcı etki oluşturabilmektedir (Peng ve ark., 2022). Üreme hızının düşmesine neden olan ozmotik basınç nedeniyle şeker ilavesi bazı durumlarda bakteriyosin üretiminde azalmalara sebep olmaktadır (Dimov ve ark., 2008). Parlindungan ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada, *L. plantarum* tarafından üretilen bakteriyosin B21 aktivitesi üzerine farklı karbon kaynaklarının etkilerini belirlemek amacıyla MRS Broth besiyerine 20 g/L glikoz, fruktoz, sakaroz, laktoz ve maltoz eklenmiştir. Besiyerine glikoz, laktoz ve maltoz ilavesi ile bakteriyosin aktivitesinin 2 kat arttığı, fruktoz ve sakaroz ilavesinin ise bakteriyosin aktivitesini değiştirmediği tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, *L. plantarum* ST202Ch tarafından üretilen BacST202Ch ve *L. plantarum* ST216Ch tarafından üretilen BacST216Ch aktivitesi üzerine farklı karbon kaynaklarının (20 g/L glikoz, fruktoz, laktoz, mannoz, maltoz ve sakaroz) etkileri incelenmiştir. En yüksek BacST202Ch aktivitesi besiyerine laktoz ve sakaroz ilave edildiğinde tespit edilmiştir. Bu durumun, laktoz ve sakarozun parçalanması ile BacST202Ch üretiminin eşzamanlı olmasından ve karbon katabolit baskısının ortadan kalkmasından kaynaklı olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, en yüksek BacST216Ch aktivitesi besi ortamına glikoz ilave edildiğinde belirlenmiştir (Todorov ve ark., 2010).

Bakteriyosin üretimini arttırmak amacıyla kullanılan azot kaynakları arasında maya ekstraktı, sığır ekstraktı, pepton, malt filizi ve soya fasulyesi bulunmaktadır (Çizelge 6). Vitaminler, mineraller, amino asitler ve diğer

kolay tüketilebilir azot kaynakları açısından zengin olan maya ekstraktının mikrobiyal gelişme üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle bakteriyosin üretimini arttırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Peptitler, proteazlar ve serbest amino asitlerin karışımından oluşan, suda çözünür, ısıyla pıhtılaşmayan protein hidrolizatları olarak tanımlanan pepton, besi ortamlarında yaygın olarak kullanılan ve bakteriyosin üretiminin artmasına katkıda bulunan önemli bir organik azot kaynağıdır (Davami ve ark., 2014). Besi ortamına azot kaynağı eklenmesi sonucu bakteriyosin üretimi artmakta ve bu durumun nedeninin, azot kaynaklarında bulunan peptitler, mineraller ve vitaminler gibi üreme faktörlerinden kaynaklı olabileceği bildirilmektedir (Peng ve ark., 2022). Iyapparaj ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus* sp. MSU3IR tarafından üretilen bakteriyosin MSU3IR aktivitesi üzerine farklı azot kaynaklarının (amonyum asetat, amonyum klorür, amonyum nitrat, sodyum sülfat ve sodyum nitrat) etkileri incelenmiştir. En yüksek bakteriyosin üretimi amonyum asetat içeren besiyerinde, en düşük bakteriyosin aktivitesi ise sodyum nitrat içeren besiyerinde geliştirilen kültür tarafından elde edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, MRS Broth besiyeri %2.5 oranında süt tozu, kazein pepton, soya pepton ve peynir altı suyu proteini ile zenginleştirilmiş ve bu kaynakların *P. acidilactici* tarafından üretilen pediocin aktivitesi üzerine etkileri incelenmiştir. En yüksek bakteriyosin aktivitesi soya pepton ile zenginleştirilmiş besiyerinde geliştirilen kültür tarafından elde edilmiştir (Neera ve ark., 2013).

Çizelge 6. Azot kaynaklarının bakteriyosin aktivitesi üzerine etkisi

Table 6. Effect of nitrogen sources on bacteriocin activity

Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Besiyeri	Azot kaynağı	Bakteriyosin üretimi	Kaynaklar
Bakteriyosin B21	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MRS Broth	Proteaz pepton Sığır ekstraktı Maya ekstraktı	%2,5 proteaz pepton ve sığır ekstraktı ilavesi ile en yüksek bakteriyosin aktivitesi tespit edilmiştir. %2,5 maya ekstraktı ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi azalmıştır.	Parlindungan ve ark., 2021
Bakteriyosin MSU3IR	<i>Lactobacillus</i> sp.	MRS Broth	Amonyum asetat Amonyum klorür Amonyum nitrat Sodyum sülfat Sodyum sitrat Sodyum nitrat	En yüksek bakteriyosin üretimi amonyum asetat varlığında, en düşük bakteriyosin üretimi sodyum nitrat varlığında tespit edilmiştir.	Iyapparaj ve ark., 2013
Bakteriyosin E204	<i>Enterococcus durans</i>	MRS Broth	Tripton Maya ekstraktı Sığır ekstraktı	%2 tripton, %2 maya ekstraktı ve %3 maya ekstraktı ilavesi ile en yüksek bakteriyosin aktivitesi elde edilmiştir.	Khay ve ark., 2012
Bakteriyosin DF01	<i>Levilactobacillus brevis</i>	MRS Broth	Maya ekstraktı (%1 ve %3)	%1 maya ekstraktı ilavesi ile bakteriyosin üretimi artarken, %3 maya ilavesi sonucu bakteriyosin aktivitesi azalmıştır.	Lee ve ark., 2012
Acidocin D20079	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	M17 Broth	Sığır ekstraktı Maya ekstraktı Tripton Pepton Proteaz pepton Kazein	%1 maya ekstraktı ilavesi bakteriyosin üretimini etkilememiştir. Diğer azot kaynaklarının ilavesi ise bakteriyosin aktivitesini azaltmıştır.	Abo-Amer, 2011
Bakteriyosin CWBI-B1430	<i>Enterococcus faecium</i>	M17 Broth	Sığır ekstraktı Sığır peptonu Kazein Kazein pepton Proteaz Soy pepton Maya ekstraktı	En yüksek bakteriyosin üretimi %1,5 sığır ekstraktı ilavesi ile elde edilmesine rağmen, azot kaynağı ilavesinin bakteriyosin aktivitesi üzerine olumsuz etki gösterdiği belirlenmiştir.	Aguilar-Galvez ve ark., 2011



Çizelge 7. Sürfaktanların bakteriyosin aktivitesi üzerine etkisi

Table 7. Effect of surfactants on bacteriocin activity

Bakteriyosin	Üretici suş	Besiyeri	Sürfaktanlar	Bakteriyosin üretimi	Kaynaklar
Bakteriyosin GA15	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MRS Broth	Tween 20 Tween 60 Tween 80 Triton X-100	%1 Tween 80 ve Triton X-100 ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi 2 kat artmış, ancak %1 Tween 20 ve Tween 60 ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi azalmıştır.	Daba ve ark., 2022
Bakteriyosin B21	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MRS Broth	Tween 20 Tween 40 Tween 80	0.5 mL/L, 1 mL/L ve 1.5 mL/L Tween 80 ile en yüksek bakteriyosin aktiviteleri tespit edilmiştir. 1 mL/L Tween 20 ve Tween 40 ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi azalmıştır.	Parlindungan ve ark., 2021
Bakteriyosin ST110LD	<i>Leuconostoc citreum</i>	MRS Broth	Tween 80 Tween 20 EDTA SDS Gliserol	Kullanılan sürfaktanların bakteriyosin aktivitesi üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir.	Woo ve ark., 2021
Bakteriyosin ST16Pa	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MRS Broth	Triton X-100 Tween 20 Tween 80 SDS Üre EDTA	En yüksek bakteriyosin aktivitesi %1 SDS ilavesi ile, en düşük bakteriyosin aktivitesi ise %1 Triton X-100 ilavesi ile elde edilmiştir.	Sabo ve ark., 2019
Bakteriyosin 63	<i>Lactococcus lactis</i>	MRS Broth	Tween 80 Tween 20 Triton X-100 SDS Üre	Tween 20 ve Triton X-100 ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi 2 kat artmış, diğer sürfaktanlar ise bakteriyosin aktivitesini etkilememiştir.	Goyal ve ark., 2018
Bakteriyosin E204	<i>Enterococcus durans</i>	MRS Broth	Tween 80 (%0.1, 0.5 ve 1)	En yüksek bakteriyosin üretimi %0,5 Tween 80 ilavesi ile elde edilmiştir.	Khay ve ark., 2012
Sakacin A	<i>Lactobacillus sakei</i>	MRS Broth	Tween 80	Tween 80 ilavesinin bakteriyosin aktivitesi üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir.	Trinetta ve ark., 2008

Tween 80, Tween 20, SDS ve EDTA gibi sürfaktanların bakteriyosin aktivitesi üzerine etkilerinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (Çizelge 7). Besi ortamlarına sürfaktanların eklenmesi, bazı LAB'lerinin üremesini hızlandırabilmekte ve bakteriyosin konsantrasyonu artabilmektedir. Ayrıca, sürfaktanlar indikatör suşun duyarlılığını arttırabilmekte ve proteinli bileşiklerle miseller oluşturarak bakteriyosinleri stabilize edebilmektedir (Zendo ve ark., 2005). Goyal ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, sürfaktanların (Tween80, Tween 20, Triton X-100, SDS ve üre) *L. lactis* tarafından üretilen bakteriyosin 63 aktivitesi üzerine etkileri incelenmiştir. %1 Tween 20 ve %1 Triton X-100 ilavesi ile bakteriyosin aktivitesi iki kat artarken, Tween 80, SDS ve ürenin bakteriyosin aktivitesi üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, *L. plantarum* tarafından üretilen bakteriyosin B21 aktivitesi üzerine sürfaktanların etkilerinin belirlenmesi amacıyla MRS Broth besiyerine Tween 20, Tween 40 ve Tween 80 ilave edilmiştir. En yüksek bakteriyosin aktivitesi 0,5 mL/L, 1 mL/L ve 1,5 mL/L Tween 80 ilave edilen besiyerinde geliştirilen kültürler tarafından tespit edilmiştir. 1 mL/L Tween 20 ve Tween 40 ilavesi ile bakteriyosin aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir (Parlindungan ve ark., 2021).

#### Üreme koşullarının etkisi

Bakteriyosin üretimi için sıcaklık ve besi ortamının pH değeri oldukça önemli parametrelerdir. LAB'lerinin metabolik aktivitesi sıcaklık ve pH değerinden önemli ölçüde etkilenmekte ve bu nedenle bakteriyosin aktivitesi

sıcaklık ve pH değerine göre değişebilmektedir. Bazı LAB'leri için bakteriyosin üretimi optimum olmayan üreme koşullarında artmaktadır (Rajaram ve ark., 2010; Abo-Amer, 2011). Bakteriyosin üretimi için optimum sıcaklık ve pH değerleri suşa ve kullanılan besiyerine bağlı olarak değişim göstermektedir. Malheiros ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, *L. sakei* tarafından üretilen bakteriyosin 2a aktivitesi üzerine farklı pH (4,5, 5, 5,5 ve 6) ve sıcaklık (25, 30, 37 ve 40°C) değerlerinin etkileri incelenmiştir. En yüksek bakteriyosin aktivitesi pH 5 ve 5.5 değerlerinde tespit edilmiş, pH 4.5 değerinde ise bakteriyosin üretiminin olmadığı belirlenmiştir. Bakteriyosin üretimi üzerine sıcaklığın etkisi değerlendirildiğinde ise, en yüksek bakteriyosin aktivitesi 25 ve 30°C değerlerinde tespit edilmiş, 37 ve 40°C değerlerinde ise bakteriyosin üretiminin olmadığı belirlenmiştir.

Bakteriyosin üretimi ortamdaki oksijen varlığından, üretici suşa bağlı olarak pozitif ya da negatif yönde etkilenmektedir. Abbasilias ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, oksijen varlığının *Lacticaseibacillus paracasei* tarafından üretilen bakteriyosin LA07 üzerine etkileri incelenmiştir. Bu amaçla kültür hem aerobik/anaerobik koşullarda hem de çalkalama işlemine (100 ve 200 rpm) tabi tutularak aktifleştirilmiştir. Çalkalama işleminin bakteriyosin aktivitesini arttırdığı ve anaerobik koşullarda bakteriyosin üretiminin daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, *L. mesenteroides* tarafından üretilen bakteriyosin 8293 aktivitesi üzerine çalkalama işleminin

etkisini belirlemek amacıyla, kültür 100, 150, 200 ve 250 rpm'de çalkalanarak geliştirilmiş ve çalkalama işleminin bakteriyosin aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir (Danial ve ark., 2016). da Silva Sabo ve ark. (2015) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, çalkalama işleminin *L. plantarum* tarafından üretilen bakteriyosin ST16 Pa aktivitesi üzerine etkisi incelemiş ve 100 rpm'de çalkalama ile bakteriyosin üretiminin arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, oksijen varlığının bakteriyosin aktivitesini üretici suşa bağlı olarak önemli ölçüde değiştirebileceğini ortaya koymaktadır.

### Bakteriyosin Üretiminin Optimizasyonu

Mikroorganizmaların üreme koşullarının optimizasyonu ticari ölçekte yüksek performanslı bakteriyosin üretimi için kritik bir öneme sahiptir. Üreme

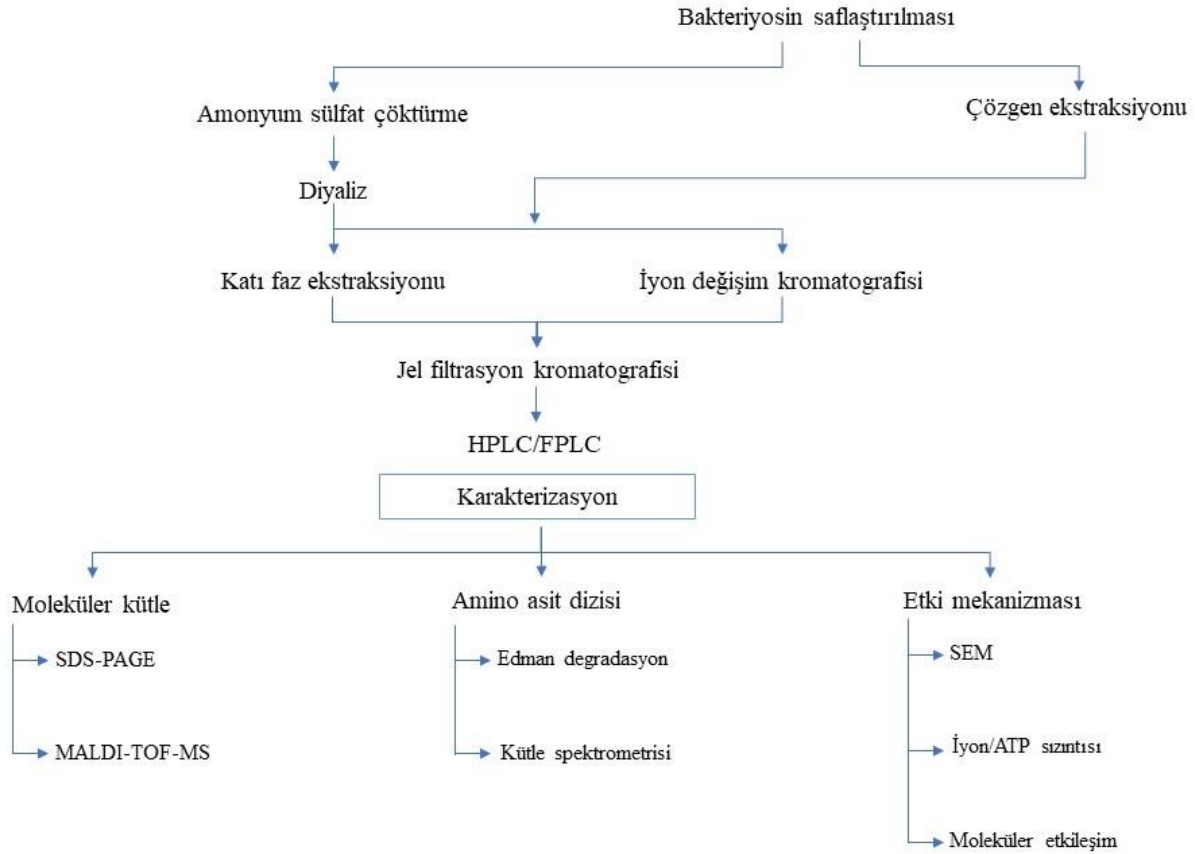
koşullarının optimizasyonu sadece bakteriyosin üretimini artırmak için değil, aynı zamanda maliyetin düşürülmesi açısından da önemli bir faktördür. Bakteriyosin üretimi, inkübasyon sıcaklığı, inkübasyon süresi, besiyerinin pH değeri, karbon kaynağı ve azot kaynağı gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Lahiri ve ark., 2021). Besiyerinin formülasyonu sadece bakteriyosin üretimini arttırmayı değil, aynı zamanda üretimi stabilize etmeyi de amaçlamaktadır. Üreme koşullarının veya ortam bileşiminin optimizasyonu ile yüksek üretim verimleri elde edilmektedir.

Literatürde istatistiksel ve matematiksel tekniklerin birleştirilmiş bir yöntemi olan yanıt yüzey yöntemi (RSM) kullanılarak bakteriyosin üretimi için LAB'lerinin üreme koşullarını optimize etmeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Çizelge 8).

Çizelge 8. Bakteriyosin üretiminin optimizasyonu

Table 8. Optimization of bacteriocin production

İstatistiksel yöntem	Değişkenler	Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Hedef mikroorganizma	Maksimum bakteriyosin üretimi	Kaynaklar
RSM-CCD	Tween 80 (1-5 mL/L) KCl (2-6 g/L) Triamonyumsitrat (2-6 g/L)	Bakteriyosin GA15	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	<i>Listeria innocua</i>	12800 AU/mL (3 mL/L Tween80, 3 g/L KCl, 6 g/L triamonyumsitrat)	Daba ve ark., 2022
RSM-CCD	Sıcaklık (28-32°C) pH (5,5-5,5) NaCl (%1,5-2,5)	Bakteriyosin COE20	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	11.62 mm (31°C, pH 5.9, %1,9 NaCl)	Onwuakor ve ark., 2021
RSM-CCD	Sıcaklık (27-33°C) pH (5,2-6,8) NaCl (%1,2-2,8)	Bakteriyosin MT186647	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	12.31 mm (30,5°C, pH 5,9, %1,94 NaCl)	Onwuakor ve ark., 2020
RSM-Box Behnken	Sıcaklık (15, 30 ve 45°C) pH (3, 6 ve 9) Süre (4, 18 ve 32 saat)	Bakteriyosin MS1	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bacillus cereus</i>	2600 AU/mL (30°C, pH 6, 18 saat)	Salman ve ark., 2020
RSM-Doehlert	Melas (20-50 g/L) Sıcaklık (21,34-38,66°C) Süre (5,13-32,87 saat)	Nisin 2MT	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	3600 AU/mL (42,72 g/L melas, 28,40°C, 17,05 saat)	Kaktcham ve ark., 2019
RSM-CCD	Glikoz (4-7 g/L) pH (4-8) Sıcaklık (20-40°C) Maya ekstraktı (4-16 g/L)	Bakteriyosin IN05	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	3306 AU/mL (5,5 g/L glikoz, pH 6, 30°C, 12 g/L maya ekstraktı)	Monafathia ve ark., 2018
RSM-Box Behnken	pH (4-8) Glikoz (1-10 g/L) Sıcaklık (20-40°C) Tween 20 (5,75-20 µL/mL)	Bakteriyosin 2a	<i>Lactobacillus sakei</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	12800 AU/mL (pH 6,28, 5,5 g/L glikoz, 25°C, 10,5 µL/mL Tween 20)	Malheiros ve ark., 2015
RSM-CCD	Laktoz (2-18 g/L) Sıcaklık (18-32°C)	Bakteriyosin LPSO4	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	640 AU/mL (14,85 g/L laktoz, 25,59°C)	Hwanhlem ve ark., 2014
RSM-CCD	Kazein pepton (%0,75-5,75) Dekstroz (%0,25-5,25) pH (3-11) Sıcaklık (15-55°C)	Pediocin	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	535 AU/mL (%3,97 kazein pepton, %3,45 dekstroz, pH 7, 35°C)	Neera ve ark., 2013
RSM-Box Behnken	pH (5-9) Süre (6-30 saat) Sıcaklık (29.50-39.50°C)	Bakteriyosin LA-1	<i>Lacticaseibacillus casei</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	4652,15 AU/mL (pH 7,19, 33,3°C, 22.2 saat)	Kumar ve ark., 2012
RSM-CCD	Maya ekstraktı (5-15 g/L) Glikoz (10-30 g/L) pH (4,5-8,5)	Bakteriyosin DF01	<i>Levilactobacillus brevis</i>	<i>Lactobacillus curvatus</i>	1280 AU/mL (14,56 g/L maya ekstraktı, 28,95 g/L glikoz, pH 6,8)	Lee ve ark., 2012



Şekil 2. Bakteriyosin saflaştırılması ve karakterizasyonu  
Figure 2. Bacteriocin purification and characterization

Qiao et al. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, *E. faecium* TJUQ1 suşunun optimum düzeyde bakteriyosin ürettiği (816.87 AU/mL) koşullar 15,20 g/L sıgır ekstraktı ve 1,93 g/L  $K_2HPO_4$  içeren pH değeri 7,19'a ayarlanmış besi ortamı olarak tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, *L. lactis* Gh1 suşunun 17,53 g/L soya pepton, 4 g/L fruktoz, 2,5 g/L NaCl ve 1,5 g/L  $Na_2HPO_4$  içeren besi ortamlarında optimum düzeyde bakteriyosin (695,96 AU/mL) ürettiği belirlenmiştir (Jawan ve ark., 2021). Salman ve ark. (2020) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, *L. acidophilus* MS1 suşunun optimum düzeyde bakteriyosin ürettiği koşullar belirlenmiş ve en yüksek bakteriyosin aktivitesi (2600 AU/mL) inkübasyon sıcaklığının 30°C, pH değerinin 6 ve inkübasyon süresinin 18 saat olduğu koşullarda tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, *L. rhamnosus* L43 suşunun optimum düzeyde bakteriyosin ürettiği koşullar tespit edilmiş ve en yüksek bakteriyosin aktivitesi (1680 AU/mL) besiyerine ilave edilen NaCl konsantrasyonunun %2, pH değerinin 7 ve inkübasyon süresinin 18 saat olduğu koşullarda belirlenmiştir (da Costa ve ark., 2019). Yapılan tüm bu çalışmalar, bakteriyosin üretiminin birçok faktöre bağlı olduğunu ve koşulların optimize edilmesiyle bakteriyosin üretiminin artırılabilirliğini ortaya koymaktadır.

### Bakteriyosinlerin Saflaştırılması

Bakteriyosinlerin saflaştırılması amacıyla çözgen ekstraksiyonu, amonyum sülfat çöktürme, katı faz ekstraksiyonu, iyon değişim kromatografisi, jel filtrasyon kromatografisi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi

(HPLC) gibi çeşitli yöntemler kullanılmakta (Şekil 2) ve literatürde bu yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (Çizelge 9).

Abanoz ve Kunduhoglu (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, amonyum sülfat çöktürme ve diyaliz yöntemleri kullanılarak saflaştırılan bakteriyosin KT11 (*E. faecalis*)'in spesifik aktivitesinin sırasıyla 25,87 ve 26,31 kat arttığı ve iki aşamalı saflaştırma sonucu bakteriyosin KT11'in %15,97 geri kazanım verimi ile elde edildiği bildirilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, bakteriyosin ST16Pa (*L. plantarum*) amonyum sülfat çöktürme ve katı faz ekstraksiyonu yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış, spesifik aktivitenin 1, 2 ve 13,71 kat arttığı ve bakteriyosin ST16Pa'nın üç aşamalı saflaştırma sonucu %2 geri kazanım verimi ile elde edildiği belirlenmiştir (Sabo ve ark., 2019). Lahiri ve ark. (2020) tarafından yapılan başka bir çalışmada, *L. lactis* tarafından üretilen leucocin SM amonyum sülfat çöktürme, jel filtrasyon kromatografisi ve HPLC yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış, spesifik aktivitenin sırasıyla 83, 551 ve 4999 kat arttığı ve leucocin SM'nin üç aşamalı saflaştırma sonucu %34,75 geri kazanım verimi elde edildiği bildirilmiştir. Yapılan tüm bu çalışmalar, bakteriyosin saflaştırılması sonucu elde edilen verimin bakteriyosin üreten şuşa ve kullanılan yönteme bağlı olarak farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Geri kazanım veriminin düşük olması, saflaştırma aşamalarında bakteriyosin kaybının fazla olduğu anlamına gelmektedir. Verimi arttırmak amacıyla besiyeri pH değeri, inkübasyon sıcaklığı ve süresi gibi faktörlerin optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Çizelge 9. Bakteriyosin saflaştırma aşamaları

Table 9. Bacteriocin purification steps

Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Saflaştırma aşamaları	Verim (%)	Kaynaklar
Enterocin HDX-2	<i>Enterococcus faecium</i>	Amonyum sülfat çöktürme	83,76	Du ve ark., 2022
		Katı faz ekstrasyonu	44,80	
		Katyon değişim kromatografi	11,07	
		RP-HPLC	6,38	
Bakteriyosin ZFM54	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Katyon değişim kromatografi	11,45	Ye ve ark., 2021
		Jel filtrasyon kromatografi	0,72	
		HPLC	0,51	
Leucocin SM	<i>Leuconostoc lactis</i>	Amonyum sülfat çöktürme	87,50	Lahiri ve ark., 2020
		Jel filtrasyon kromatografi	43,75	
		HPLC	34,75	
Bakteriyosin LF-BZ532	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	Amonyum sülfat çöktürme	52,00	Rasheed ve ark., 2020
		Katyon değişim kromatografi	6,00	
		HPLC	0,85	
Bakteriyosin MS1	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Amonyum sülfat çöktürme	42,20	Salman ve ark., 2020
		Katyon değişim kromatografi	2,10	
		Jel filtrasyon kromatografi	1,10	
Enterocin TJUQ1	<i>Enterococcus faecium</i>	Amonyum sülfat çöktürme	65,56	Qiao ve ark., 2020
		Ters faz kromatografi	13,64	
		Katyon değişim kromatografi	10,49	
Pediocin ITV26	<i>Pediococcus acidilactici</i>	Adsorpsiyon-desorpsiyon	29,05	García-Toledo ve ark., 2019
		Ultrafiltrasyon	1,30	
Bakteriyosin ST16Pa	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Amonyum sülfat çöktürme	40,00	Sabo ve ark., 2019
		Katı faz ekstraksiyon	2,00	
Bakteriyosin KT11	<i>Enterococcus faecalis</i>	Amonyum sülfat çöktürme	23,96	Abanoz & Kunduhoglu, 2018
		Diyaliz	15,97	
Bakteriyosin DY4-2	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Etil asetat ekstraktı	40,00	Lv ve ark., 2018
		Ultrafiltrasyon	16,00	
		Jel filtrasyon kromatografi	4,80	
		HPLC	1,60	
Bakteriyosin J23	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Amonyum sülfat çöktürme	48,00	Zhang ve ark., 2018
		Katyon değişim kromatografi	11,36	
Bakteriyosin BK61	<i>Enterococcus faecalis</i>	Amonyum sülfat çöktürme	24,00	Lim, 2015
		Katyon değişim kromatografi	16,00	
		Hidrofobik etkileşim kromatografi	4,00	
		RP-HPLC	2,00	
Bakteriyosin BK11	<i>Levilactobacillus brevis</i>	Amonyum sülfat çöktürme	66,00	Mahmood ve ark., 2015
		Katyon değişim kromatografi	32,00	
		Jel filtrasyon kromatografi	24,00	
		RP-FPLC	6,00	
Bakteriyosin TLBFT06	<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Amonyum sülfat çöktürme	80,00	Mahmood ve ark., 2015
		HPLC	0,10	

### Bakteriyosinlerin Karakterizasyonu

Bakteriyosinlerin karakterize edilebilmesi için saflaştırma proseslerinin verimli olması çok önemlidir. Bu amaçla, bakteriyosinlerin enzim, pH, sıcaklık gibi faktörlere karşı stabiliteyi, moleküler büyüklükleri ve amino asit dizilimleri belirlenmektedir.

Literatürde bakteriyosinlerin farklı enzim, pH, sıcaklık ve sürfaktan gibi faktörlere karşı stabiliteyi incelenen pek çok çalışma mevcuttur (Çizelge 10). Daba ve ark. (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, *L. plantarum* tarafından üretilen bakteriyosin GA15'in farklı enzim (proteinaz K,  $\alpha$ -kimotripsin, pepsin ve katalaz), pH (3-12), sıcaklık (40°C'de 15 ve 30 dakika, 60°C' 15 ve 30 dakika, 80°C' 15 ve 30 dakika, 100°C' 15 ve 30 dakika, 121°C 15 dakika) ve sürfaktan (Tween 20, Tween 60, Tween 80 ve Triton X-100) uygulamalarına karşı stabiliteyi incelenmiştir. Katalaz dışındaki diğer enzim uygulamalarında bakteriyosin aktivitesi tespit edilememiştir. 40°C, 60°C ve 80°C sıcaklık uygulamalarında bakteriyosin aktivitesini korumuş, 100°C

sıcaklık uygulamalarında bakteriyosin aktivitesi azalmış ve 121°C sıcaklık uygulamasında ise bakteriyosin aktivitesi belirlenmemiştir. Bakteriyosin GA15 pH stabilitesi açısından değerlendirildiğinde, 7,5 ve altındaki pH değerlerinde bakteriyosin aktivitesini korumuş, 8-9,5 pH aralığında bakteriyosin aktivitesi azalmış ve 10-12 pH aralığında bakteriyosin aktivitesi gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, Tween 80 ve Triton X-100 uygulamalarında bakteriyosin aktivesi artış gösterirken, Tween 20 ve Tween 60 uygulamalarında bakteriyosin aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, *E. faecium* tarafından üretilen enterocin TJUQ1'in farklı enzim (tripsin, proteinaz K, papain, pepsin, amilaz ve lipaz), pH (3, 5, 7, 9 ve 11), sıcaklık (37°C'de 30 dakika, 60°C'de 30 dakika, 80°C'de 30 dakika, 100°C'de 30 dakika ve 121°C'de 15 dakika), çözen (ethanol, kloroform, aseton, asetonitril ve benzen) ve sürfaktan (Tween 20, Tween 80, üre ve SDS) uygulamalarına karşı stabiliteyi incelenmiştir.

Çizelge 10. Bakteriyosinlerin çeşitli faktörlere karşı stabiliteyi

Table 10. Stability of bacteriocins against various factors

Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Hedef mikroorganizma	Stabilite	Kaynaklar	
Bakteriyosin GA15	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> JCM 1149	Enzim pH Sıcaklık Sülfaktan	Katalaz 3, 3,5, 4,4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 ve 9,5 40°C, 60°C, 80°C ve 100°C'de 15 ve 30 dakika Tween 20, Tween 60, Tween 80 ve Triton X-100	Daba ve ark., 2022
Enterocin HDX-2	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Enzim pH Çözgen Sülfaktan Metal iyon	Tripsin, proteinaz K, α-amilaz, papain, lipaz, katalaz ve α-kimotripsin 2, 4, 6, 8 ve 10 Metil alkol, etil alkol, propil alkol, bütanol, hekzan, kloroform ve aseton Tween 20, Tween 80, SDS, üre, EDTA, Triton X-100 Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ba <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Fe <sup>2+</sup> , Mn <sup>2+</sup> ve Ca <sup>2+</sup>	Du ve ark., 2022
Bakteriyosin KLDS 1.0338	<i>Lactocaseibacillus casei</i>	<i>Escherichia coli</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i>	Enzim pH Sıcaklık Çözgen Sülfaktan Metal iyon NaCl	Papain, proteinaz K, α-kimotripsin ve α-amilaz 2-12 40°C, 60°C, 80°C ve 100°C'de 15 ve 30 dakika Metanol, etanol, izopropanol, bütanol, triklorometan ve aseton Üre, SDS, EDTA, Tween 20, Tween 80 ve Triton X-100 Ca <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Mg <sup>+</sup> , Fe <sup>2+</sup> , Zn <sup>+</sup> ve Mn <sup>2+</sup> %2, 4, 6, 8, 10 ve 12	Ma ve ark., 2020
Bakteriyosin LF-BZ532	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	<i>Escherichia coli</i>	Enzim pH Sıcaklık	Katalaz 2, 4, 6 ve 8 37°C'de 1 saat, 50°C, 80°C ve 100°C'de 30 dakika ve 121°C'de 20 dakika	Rasheed ve ark., 2020
Bakteriyosin 2MT	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Enzim pH Sıcaklık Sülfaktan	Katalaz, tripsin, α-amilaz ve lipaz 2-10 100°C'de 30 dakika, 121°C'de 15 ve 30 dakika SDS, Tween 80, Tween 20, üre	Kaktcham ve ark., 2019
Bakteriyosin 607A	<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Sıcaklık	80°C ve 90°C'de 30 dakika	Chen ve ark., 2018
Bakteriyosin DY4-2	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Enzim pH Sıcaklık	Proteaz 2,5, 3,5, 4,5 ve 5,5 50°C, 100°C ve 121°C'de 30 dakika	Lv ve ark., 2018
Fermencin SA715	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	Enzim pH Sıcaklık	Proteinaz K, lizozim, proteaz, katalaz, tripsin ve α-kimotripsin 2-10 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C ve 100°C'de 30 dakika	Wayah & Philip, 2018
Fermencin SD11	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	Enzim pH Sıcaklık	α-amilaz, katalaz ve lizozim 3-7 60°C ve 80°C'de 5, 10 ve 20 dakika	Wannun ve ark., 2016
Bakteriyosin BK61	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	Enzim pH Sıcaklık	Proteinaz K, pepsin, tripsin, lizozim, katalaz, α-amilaz, lipaz 2-12 100°C'de 10, 20 ve 30 dakika, 121°C'de 15 dakika	Lim, 2015
Bakteriyosin BK11	<i>Levilactobacillus brevis</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	Enzim pH Sıcaklık	Proteaz, proteinaz K, pepsin, tripsin, lizozim, katalaz, α-amilaz, lipaz 2-12 100°C'de 10, 20 ve 30 dakika, 121°C'de 15 dakika	Lim, 2015
Bakteriyosin CN-25	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Enzim pH Sıcaklık	Lipaz ve katalaz 2-12 60°C, 80°C ve 100°C'de 5 ve 30 dakika, 121°C'de 15 dakika	Sonsa-Ard ve ark., 2015
Bakteriyosin DT24	<i>Levilactobacillus brevis</i>	<i>Escherichia coli</i>	Enzim pH Sıcaklık	α-amilaz, pepsin ve katalaz 2, 4, 6, 8 ve 10 30°C, 45°C, 60°C, 75°C ve 100°C'de 1 saat	Trivedi ve ark., 2013

Çizelge 11. Bakteriyosinlerin moleküler büyüklüğü

Table 11. Molecular size of bacteriocins

Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Yöntem	Moleküler büyüklük	Kaynaklar
Bakteriyosin GA15	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	SDS-PAGE MALDI-TOF-MS	3.3-6.5 kDa 4.369 kDa	Daba ve ark., 2022
Enterocin HDX-2	<i>Enterococcus faecium</i>	SDS-PAGE MALDI-TOF-MS	3.3-6.5 kDa 5.482 kDa	Du ve ark., 2022
Bakteriyosin Y19-2	<i>Lacticaseibacillus casei</i>	SDS-PAGE	20 kDa	Fu ve ark., 2022
Bakteriyosin 1.0320	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>	SDS-PAGE	1-3.3 kDa	Xu ve ark., 2021
Bakteriyosin ZFM54	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MALDI-TOF-MS	1.143 kDa	Ye ve ark., 2021
Bakteriyosin KLDS 1.0338	<i>Lacticaseibacillus casei</i>	SDS-PAGE	6.8 kDa	Ma ve ark., 2020
Bakteriyosin SLG10	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MALDI-TOF-MS	1.422 kDa	Pei ve ark., 2020
Enterocin TJUQ1	<i>Enterococcus faecium</i>	SDS-PAGE MALDI-TOF-MS	3.3-6.5 kDa 5.520 kDa	Qiao ve ark., 2020
Bakteriyosin LF-BZ532	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	MALDI-TOF-MS	1.105 kDa	Rasheed ve ark., 2020
Bakteriyosin 2MT	<i>Lactococcus lactis</i>	SDS-PAGE	4.10 kDa	Kaktcham ve ark., 2019
Bakteriyosin Cys2-2	<i>Weissella confusa</i>	SDS-PAGE	10 kDa	Tenea & Lara, 2019
Bakteriyosin 607A	<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	MALDI-TOF-MS	4.623 kDa	Chen & ark., 2018
Bakteriyosin KS400	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	SDS-PAGE	≈ 7.5 kDa	Gaspar ve ark., 2018
Bakteriyosin DY4-2	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	MALDI-TOF-MS	1.465 kDa	Lv ve ark., 2018
Fermencin SA715	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	MALDI-TOF-MS	1.792 kDa	Wayah & Philip, 2018
Bakteriyosin J23	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	SDS-PAGE	≈ 6.73 kDa	Zhang ve ark., 2018
Bakteriyosin HW01	<i>Pediococcus acidilactici</i>	SDS-PAGE	≈ 6 kDa	Ahn ve ark., 2017
Fermencin SD11	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	SDS-PAGE MALDI-TOF-MS	33 kDa 33.593 kDa	Wannun ve ark., 2016
Bakteriyosin FT259	<i>Lactiplantibacillus paraplantarum</i>	SDS-PAGE	3.900 kDa	Winkelströter ve ark., 2015
Caseicin TN2	<i>Lacticaseibacillus casei</i>	SDS-PAGE MALDI-TOF-MS	5-10 kDa 6.352 kDa	Lü ve ark., 2014
Bakteriyosin DPTLB3	<i>Levilactobacillus brevis</i>	SDS-PAGE	54 kDa	Banerjee ve ark., 2013
Bakteriyosin DT24	<i>Levilactobacillus brevis</i>	SDS-PAGE	≈ 7 kDa	Trivedi ve ark., 2013

Amilaz ve lipaz uygulamalarında bakteriyosin aktivitesini korurken, diğer enzim uygulamalarında bakteriyosin aktivitesi gözlemlenmemiştir. pH, sıcaklık, çözen ve sürfaktan uygulamalarında ise bakteriyosin aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (Qiao ve ark., 2020). Elde edilen tüm bu sonuçlar, bakteriyosin stabilitesinin bakteriyosin çeşidine ve pH, sıcaklık, enzim uygulamaları gibi birçok faktöre bağlı olarak değişim gösterebileceğini ortaya koymuştur.

Sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforez (SDS-PAGE) ve matriks destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş süresi kütle spektrometresi (MALDI-TOF-MS) yöntemleri bakteriyosinlerin moleküler büyüklüğünü tespit etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Gao ve ark., 2015). SDS-PAGE yönteminde proteinlerin yapısının düz zincir haline dönüştürülebilmesi ve proteinlerin negatif yüklerle yüklenebilmesi amacıyla SDS, disülfid bağlarını kırmak amacıyla merkaptotanol gibi indirgeyici ajanlar ve polimerizasyon için serbest radikallerinin oluşumu amacıyla amonyum persülfat kullanılmaktadır. Jel oluşumu, akrilamid ve akrilamid türevi N-N-metilen bis-akrilamidin polimerizasyonu sonucu meydana gelmekte ve örnekler bu jelde yürütülmektedir. Akrilamid molekülleri polimerizasyon için yan yana bağlanarak düz zincir

oluştururlar. Bis-akrilamid molekülleri, iki akrilamid molekülü arasında çapraz bağlar oluşturarak ağısı yapı oluşumunu sağlamaktadır. Por büyüklüğü, akrilamid konsantrasyonuna bağlıdır. Alt ayırma jeli ise proteinleri molekül ağırlıklarına göre ayırmaktadır (Brunelle ve ark., 2014). MALDI-TOF-MS yöntemi ile geniş bir kütle aralığında yüksek hassasiyetle hızlı bir şekilde makromoleküllerin moleküler ağırlığı ve yapısal karakterizasyonu belirlenebilmektedir (Mercado & Olmos, 2022). Literatürde SDS-PAGE yöntemi kullanılarak bakteriyosinlerin moleküler büyüklüğünün incelendiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Çizelge 11). Qiao ve ark. (2020) ve Du ve ark. (2022), *E. faecium* TJUQ1 ve *E. faecium* HDX-2 tarafından üretilen bakteriyosin TJUQ1 ve bakteriyosin HDX-2'nin moleküler büyüklüğünün 3.3-6.5 kDa aralığında olduğunu bildirmiştir. Ahn ve ark. (2017) tarafından yapılan başka bir çalışmada, *P. acidilactici* tarafından üretilen bakteriyosin HW01'in moleküler büyüklüğünün yaklaşık 6 kDa olduğu belirtilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise, *P. pentosaceus* tarafından üretilen bakteriyosin VJ13'ün moleküler büyüklüğünün 4 kDa olduğu bildirilmiştir (Vidhyasagar & Jeevaratnam, 2013).

Edman degradasyon, sıvı kromatografi-elektrosprey iyonizasyon tandem kütle spektrometresi (LC-ESI-MS) ve

MALDI-TOF-MS yöntemleri amino asit dizisini belirlemek için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Edman degradasyonu yönteminde sadece N-terminal amino asidi analiz edilmekte ve peptidin geri kalanı korunmaktadır. Ayrıca, bu yöntemde polipeptitlerin amino asit dizilimleri tam olarak tespit edilmektedir. Bununla birlikte, sınıf I bakteriyosinlerde bulunan lantionin ve metil lantionin gibi modifiye edilmiş amino asitler bu yöntem kullanılarak tanılanamamaktadır (Lohans & Vederas, 2014). Edman degradasyon yöntemine alternatif olarak LC-ESI-MS ya da MALDI-TOF-MS yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde sekans tanılanması spesifik proteazlar kullanılarak peptit parçalanması yoluyla gerçekleştirilmektedir (Yates ve ark., 2009). LC-ESI-MS yöntemi oldukça hassas ve yüksek verim sağlayan bir yöntemdir (Zou ve ark., 2018).

### Bakteriyosinlerin Biyokoruma Amacıyla Gıdalarda Kullanımı

Bakteriyosinlerin antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra doğal, renksiz, tatsız ve kokusuz olmaları, farklı uygulamalarda kullanılabilirlikleri açısından oldukça önemlidir. Gıdaların korunmasında bakteriyosinlerin kullanımı, gıda kaynaklı patojenlerin kontaminasyon riskinin azaltılması, gıdaların bozulmasından kaynaklanan ekonomik kayıpların azaltılması, gıdaların raf ömrünün uzatılması, gıdaların organoleptik özelliklerinin korunması, kimyasal koruyucuların kullanımının azaltılması, sanayi ve tüketici taleplerinin karşılanması gibi çeşitli yararlar sağlamaktadır (Katiyar & Jain, 2018). Bakteriyosinler peptit yapıya sahip olmaları nedeniyle proteolitik enzimler tarafından parçalanabilmekte ve insan vücudunda sindirilebilmektedir. Ayrıca, bazı bakteriyosinlerin ısı stabiliteilerinin olması, yüksek sıcaklıkta işlem gören birçok gıda maddesinde kullanılabilirliğini sağlamaktadır (Verma ve ark., 2022). Bu nedenle, gıda güvenilirliği ve kalitesini sağlamak amacıyla bakteriyosinlerin kimyasal koruyuculara alternatif olarak kullanılması gıda endüstrisi açısından büyük önem taşımaktadır.

#### Bakteriyosinlerin Et ve Et Ürünlerinde Kullanımı

Et ve et ürünleri protein, yağ, esansiyel amino asitler, vitaminler, mineraller ve diğer fonksiyonel besin maddeleri açısından zengin kaynaklar olmasının yanı sıra sahip olduğu su aktivitesi ve pH değeri ile birçok mikroorganizmanın gelişimi için uygun bir ortam sunmaktadır (Manea ve ark., 2017). Son yıllarda tüm Dünya'da artış gösteren gıda kaynaklı hastalık vakalarında et ve et ürünlerinin önemli bir yer tuttuğu ve bu ürün grubunda *E. coli* O157:H7, *L. monocytogenes* ve *Salmonella* spp. gibi patojenlerin hastalıklardan sorumlu mikroorganizmalar olarak ön plana çıktığı bildirilmektedir (CDC, 2023). Bununla birlikte, *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Aeromonas*, *Brochothrix*, *Enterobacter*, *Moraxella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* ve LAB'leri gibi çok sayıda mikroorganizma ette bozulmalara neden olmaktadır (Sperber, 2009). Taze etler soğukta depolandığı için, bu ürünlerde mikrobiyal bozulmadan sorumlu baskın grup psikrotrof bakterilerdir. Aerobik koşullarda etlerde genellikle yüzeyde yapışkanlık, renk değişimi, kötü koku ve tat oluşumu şeklinde bozulmalar meydana gelmektedir.

Kısa jenerasyon süresine sahip olan *Pseudomonas* türleri parça etlerde glikozu ve amino asitleri kullanarak hızla çoğalmakta ve kötü koku oluşumuna neden olmaktadır. Vakum paketlenmiş etlerde psikrotrof fakültatif anaerobik ve anaerobik bakteriler bozulmalara yol açmaktadır. Vakum paketlenmiş sosislerde heterofermentatif LAB'leri ekşime, CO<sub>2</sub> oluşumu, yüzeyde yapışkanlık ve yeşil renk oluşumuna neden olmaktadır. Modifiye atmosferde paketlenmiş etler ise özellikle fakültatif anaerobik *Brochothrix thermosphacta*'nın üremesi için uygun ortam oluşturmaktadır (Cervený ve ark., 2009). Kullanılan kimyasal maddelerin güvenliği konusundaki tüketici endişelerinin artmasıyla birlikte et ve et ürünlerinde mikroorganizmaların inaktivasyonunun sağlanmasında, toksik etki göstermeyen ve çevre dostu alternatif koruyucu maddelerin araştırılmasına yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır.

Et ve et ürünlerinin güvenliğinin sağlanması ve raf ömrünün artırılması amacıyla sentetik maddelere alternatif olarak bakteriyosinlerin kullanımına yönelik çalışmalar artış göstermiştir (Çizelge 12). Castro ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, *L. innocua* (10<sup>9</sup> kob/mL) inoküle edilen tüketime hazır geleneksel Portekiz sosisi örnekleri *P. acidilactici* tarafından üretilen bakteriyosin bacHA-6111-2 (6400 AU/mL) ile işlem gördükten sonra vakum paketlenme yapılarak 4°C'de 60 gün depolanmıştır. Depolanmanın sonunda *L. innocua* sayısının 2.5 log kob/g azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, 10<sup>5</sup> kob/mL düzeyinde *L. monocytogenes* inoküle edilen tüketime hazır dilimlenmiş Bologna sosisi örnekleri 25 µg/mL nisn ile işlem görmüş ve örnekler 4°C'de 7 gün depolanmıştır. Depolanmanın sonunda nisn ile işlem gören örneklerdeki *L. monocytogenes* sayılarında kontrol örneğine kıyasla farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Churklam ve ark., 2020). Smaoui ve ark. (2014) tarafından yapılan diğer bir çalışmada, tavuk göğsü ve kıyma örnekleri *L. plantarum* tarafından üretilen bakteriyosin TN635 (500 ve 1000 AU/g) ile işlem görmüş ve 4°C'de 28 gün depolanmıştır. Depolanmanın 14. gününde tavuk ve kıyma örneklerinin toplam mezofilik aerobik bakteri (TMAB), toplam psikrofilik aerobik bakteri (TPAB) ve Enterobacteriaceae sayıları sırasıyla 2.62-3.92 log kob/g, 2.30-3.71 log kob/g ve 1.91-2.22 log kob/g aralığında azalırken, depolanmanın 21. ve 28. günlerinde örneklerin TMAB, TPAB ve Enterobacteriaceae sayılarının artış gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan tüm bu çalışmalar, bakteriyosinlerin et ve et ürünlerinin güvenilirliğinin sağlanması ve kalitesinin korunması için önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

#### Bakteriyosinlerin Süt ve Süt Ürünlerinde Kullanımı

Çiğ süt içerdiği protein, vitamin ve mineral gibi zengin besin maddelerinin yanı sıra, yüksek pH ve su aktivitesine sahip olması nedeniyle mikroorganizmaların gelişimi için uygun bir ortam sağlamaktadır (Shabbir ve ark., 2020). Süte uygulanan ısı işlemleri ile mikroorganizma inaktivasyonu sağlanmakta, ancak, çiğ sütün pastörizasyonu sırasında bazı *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bacillus* ve *Clostridium* türlerini de içeren termodürük bakteriler canlı kalabilmektedir. Ayrıca, pastörizasyon işleminden sonra koliform grubu bakteriler, *Alcaligenes*, *Flavobacterium* ve *Pseudomonas* türleri canlı kalabilmektedir.

Çizelge 12. Bakteriyosinlerin gıdaların güvenilirlik ve kalitesi üzerine etkisi

Table 12. Effect of bacteriocins on food safety and quality

Bakteriyosin	Üretici mikroorganizma	Gıda örnekleri	Uygulama koşulları	İncelenen ürün özellikleri	Kaynaklar
Bakteriyosin NX371	<i>Lactobacillus helveticus</i> NX371	Mozzarella peyniri	25°C'de 7 gün depolama 35°C'de 7 gün depolama	Depolamanın sonunda <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> Enteritidis ve <i>Staphylococcus aureus</i> sayıları kontrol örneğine kıyasla yaklaşık 7,0, 6,0, 6,0 ve 7,0 log kob/g azalmıştır.	Meng ve ark., 2021
Nisin (25 µg/mL)	<i>Lactococcus lactis</i>	Bologna sosisi	4°C'de 7 gün depolama	Depolamanın sonunda <i>Listeria monocytogenes</i> sayısında kontrol örneğine kıyasla farklılık tespit edilmemiştir.	Churklam ve ark., 2020
Bakteriyosin PFC339, PFC340 ve PFC341 (100 AU/mL)	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> PFC339 <i>Enterococcus faecalis</i> PFC340 <i>Lactococcus lactis</i> PFC341	Pastörize süt	4°C'de 7 gün depolama	Depolamanın sonunda süt örneklerinin <i>Bacillus cereus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i> sayılarının sırasıyla 1,5, 3,0 ve 2,0 log kob/mL azaldığı tespit edilmiştir.	Kaya & Simsek, 2019
Bakteriyosin Cys5-4 (128 AU/mL)	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Cys5-4	Fermente chicha suyu	4°C'de 5 gün depolama	Bakteriyosin uygulaması ile <i>Escherichia coli</i> ve <i>Salmonella enterica</i> sayıları sırasıyla 3,54 ve 1,31 log kob/mL azalmıştır.	Tenea & Barrigas, 2018
Bakteriyosin Cys5-4 (128 AU/mL)	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Cys5-4	Fermente portakal suyu	25°C'de 5 gün depolama	Bakteriyosin uygulaması ile <i>Escherichia coli</i> ve <i>Salmonella enterica</i> sayıları sırasıyla 3,63 ve 1,76 log kob/mL azalmıştır.	Tenea & Barrigas, 2018
Bakteriyosin DM33	<i>Enterococcus faecium</i> DM33	Taze peynir	4°C'de 9 gün depolama	Depolamanın sonunda <i>Listeria monocytogenes</i> sayısının tespit edilebilir limitin altına düştüğü tespit edilmiştir.	Aspri ve ark., 2017
Bakteriyosin bacHA-6111-2	<i>Pediococcus acidilactici</i>	Portekiz sosisi	4°C'de 60 gün depolama	Depolamanın sonunda <i>Listeria innocua</i> sayısının 2,5 log kob/g azaldığı tespit edilmiştir.	Castro ve ark., 2017
Enterocin L3B1K3 (134, 268 ve 536 µg/g)	<i>Enterococcus faecalis</i> L3B1K3	Taze peynir	4°C'de 3 gün depolama	Depolamanın 3. gününde 134 ve 268 µg/g enterocin ilave edilen örneklerin <i>Listeria monocytogenes</i> sayıları sırasıyla 1,0 ve 3,0 log kob/g azalırken, 536 µg/g enterocin ilave edilen örneklerin <i>Listeria monocytogenes</i> sayısı tespit edilebilir limitin altına düşmüştür.	Ribeiro ve ark., 2017
Bakteriyosin LA343 (100 µg/mL)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCDC 343	Fuji elması	25°C'de 20 gün depolama	<i>Staphylococcus aureus</i> sayısının 2,1 log kob/g azaldığı belirlenmiştir.	Bhatia ve ark., 2016
Bakteriyosin LA343 (100 µg/mL)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCDC 343	Fuji elması	25°C'de 20 gün depolama	TMAB ve küf-maya sayıları sırasıyla 2,6 ve 3,4 log kob/g azalmıştır.	Bhatia ve ark., 2016
Nisin (0,25 ve 0,50 mg/L)	<i>Lactococcus lactis</i>	UHT süt	6°C'de 21 gün depolama	Nisin uygulaması ile <i>Bacillus cereus</i> sayısı yaklaşık 2 log kob/mL azalmıştır.	Martinez ve ark., 2016
Nisin (0,5 ve 1 mg/L)	<i>Lactococcus lactis</i>	UHT süt	6°C'de 21 gün depolama	Nisin uygulaması ile <i>Listeria monocytogenes</i> sayısı yaklaşık 1,5-3,0 log kob/mL aralığında azalmıştır	Martinez ve ark., 2016
Lacticin 481 (40000 AU/mg)	<i>Lactococcus lactis</i> L3A21M1	Pico peyniri	4°C'de 7 gün depolama	Bakteriyosin uygulaması ile <i>Listeria monocytogenes</i> sayısı yaklaşık 3,0 log kob/g azalmıştır.	Ribeiro ve ark., 2016
Nisin (100, 200, 300, 400 ve 500 IU/mL)	<i>Lactococcus lactis</i>	Minas peyniri	4°C'de 30 gün depolama	<i>Staphylococcus aureus</i> sayısının kontrole kıyasla istatistiksel açıdan farklılık göstermediği belirlenmiştir	Felicio ve ark., 2015
Nisin (400 IU/mL)	<i>Lactococcus lactis</i>	MAP ile paketlenmiş marul örnekleri	10°C'de 6 gün depolama	<i>Listeria monocytogenes</i> ve <i>Salmonella</i> Typhimurium sayılarının sırasıyla 1,8 ve 1,0 log kob/g azaldığı tespit edilmiştir.	Oliveira ve ark., 2015
Bakteriyosin TN635 (500 ve 1000 AU/g)	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Tavuk göğsü, Kıyma	4°C'de 24 saat depolama	Depolamanın 7. saatinde <i>Listeria monocytogenes</i> sayısı tespit edilebilir limitin altında belirlenmiştir.	Smaoui ve ark., 2014



Peynir ürünlerinde *Alcaligenes* ve *Pseudomonas* türleri sıklıkla yüzeyde yapışkanlık oluşumu ile birlikte pütrit kokuya neden olmaktadır. Vakum paketlenmiş peynir ürünlerinde gaz oluşumu koliform grubu bakteriler, bazı *Leuconostoc* ve *Clostridium* türlerinin gelişimi sonucu meydana gelmektedir. Ayrıca, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Monilia*, *Mucor* ve *Penicillium* cinslerine ait bazı türler peynirlerde küflenmelere neden olmaktadır (Lu & Wang, 2017). Bununla birlikte, peynirlerde *E. coli* O157:H7, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* gibi patojen mikroorganizmaların hastalıklardan sorumlu mikroorganizmalar olarak ön plana çıktığı bildirilmektedir (CDC, 2023).

Süt ve süt ürünlerine mikroorganizmaların bulaşmasının önlenmesi veya gelişimlerinin engellenmesi amacıyla bakteriyosinlerin kullanım potansiyeli çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir (Çizelge 12). Ribeiro ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, süte  $10^5$  kob/mL düzeyinde *L. monocytogenes* inoküle edilmiş ve kontamine süt kullanılarak taze peynir üretilmiştir. Üretilen peynir örneklerine 134, 268 ve 536 µg/g oranlarında *E. faecalis* tarafından üretilen kısmi saflaştırılmış enterocin L3B1K3 ilave edilmiş ve peynirler 4°C'de 3 gün depolanmıştır. Depolamanın 3. gününde 134 ve 268 µg/g oranlarında enterocin ilave edilen örneklerin *L. monocytogenes* sayıları sırasıyla 1.0 ve 3.0 log kob/g azalırken, 536 µg/g enterocin ilave edilen örneğin *L. monocytogenes* sayısının tespit limitlerinin altında olduğu belirlenmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, süt örneklerine  $5 \times 10^5$  kob/mL düzeyinde *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* inoküle edilmiştir. *B. cereus* inoküle edilen süt örneklerine *L. plantarum* PFC339 tarafından üretilen bakteriyosin PFC339 (100 AU/mL), *L. monocytogenes* inoküle edilen örneklere *E. faecalis* PFC340 tarafından üretilen bakteriyosin PFC340 (100 AU/mL), *S. aureus* inoküle edilen örneklere *L. lactis* PFC341 tarafından üretilen bakteriyosin PFC341 (100 AU/mL) ilave edilmiş ve örnekler 4°C'de 7 gün depolanmıştır. Depolamanın sonunda süt örneklerinin *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* sayılarının sırasıyla 1.5, 3.0 ve 2.0 log kob/mL azaldığı tespit edilmiştir (Kaya & Simsek, 2019). Verma ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, *P. pentosaceus* tarafından üretilen pediocin NCDC 273 (%10) çığ manda sütüne ilave edilmiş ve örnekler 4°C'de 6 saat depolanmıştır. Depolamanın sonunda, örneklerin TMAB, *S. aureus*, LAB'leri, Enterobacteriaceae ve küf-maya sayılarının sırasıyla yaklaşık 6.5, 7.5, 6.5, 7.0 ve 2.5 log kob/mL azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, yüzeyine *Lactobacillus* sp. tarafından üretilen bakteriyosin 100 püskürtülen Camembert peyniri örnekleri 4°C'de 40 gün depolanmış ve örneklerin küf-maya sayılarının 0.66-1.63 log kob/g aralığında azaldığı belirlenmiştir (Khider & Elbanna, 2017). Bu çalışmalar, bakteriyosinlerin süt ve süt ürünlerinde kullanımının kimyasal koruyucu maddelerin kullanımını azaltarak, tüketici taleplerinin karşılanmasına olanak sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

### **Bakteriyosinlerin Meyve ve Sebzelerde Kullanımı**

Yüksek karbonhidrat içeriğine ve düşük pH değerine sahip olan meyve ve sebzeler, selüloz ve hemiselüloz gibi diyet lifleri açısından zengin kaynaklar olması nedeniyle beslenme açısından oldukça önemli gıdalardır. Taze olarak

tüketilen meyve ve sebzeler, genellikle açık alanda yetiştirilmekte ve toprak, lağım, sulama suyu, hayvanlar, personel gibi çeşitli kaynaklardan kontamine olabilmektedir (Praeger ve ark., 2018). Ayrıca, hasat sonrası hazırlık, yıkama ve dağıtım sırasında da bu ürünler farklı mikroorganizmalarla kontamine olabilmektedir (Machado-Moreira ve ark., 2019). Dolayısıyla, meyve ve sebzeler, gıda kaynaklı hastalıklara yol açan ve gıda taşıyıcıları olarak kabul edilmektedir. Meyve ve sebzelerin tüketimiyle ilişkili hastalıklarda genellikle *E. coli* O157:H7, *L. monocytogenes* ve *Salmonella* türlerinin rol oynadığı bildirilmiştir (CDC, 2023). Bununla birlikte, taze meyve ve sebzelerde mikrobiyal bozulmaya genellikle küfler ve mayalar neden olmakta, *Erwinia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Clostridium* gibi bazı bakteri türleri de bozulmalara yol açmaktadır (Barth ve ark., 2009). *Alternaria*, *Aspergillus*, *Botrytis*, *Geotrichum*, *Penicillium* ve *Rhizopus* cinslerine ait çeşitli küfler ve *Candida*, *Hansenula*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* ve *Torulopsis* cinslerine ait çeşitli mayalar meyve ve sebzelerde siyah çürüme, gri çürüme, pembe çürüme, yumuşak çürüme ve sap çürümesi gibi bozulmalara neden olmaktadır (Raybaudi-Massilia ve ark., 2009). Dolayısıyla, meyve ve sebze tüketimine bağlı hastalıkların önlenmesi ve bu ürünlerin raf ömrünün uzatılarak gıda israfının önüne geçilebilmesi için mikrobiyal güvenilirlik ve kalitenin sağlanması gıda endüstrisinde önem arz etmektedir.

Meyve ve sebzelerin güvenilirliğinin sağlanması ve kalitesinin artırılması amacıyla sentetik maddelere alternatif olarak doğal, geniş antimikrobiyal spektruma sahip, toksik etki göstermeyen ve genel olarak güvenli statüsünde bulunan bakteriyosinlerin kullanımına yönelik çalışmalar artış göstermiştir (Çizelge 12). Bhatia ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, fuji elması örnekleri *L. acidophilus* tarafından üretilen bakteriyosin LA343 (100 µg/mL) ile işlem görmüş ve örnekler 25°C'de 20 gün depolanmıştır. Depolamanın sonunda TMAB ve küf-maya sayıları sırasıyla 2.6 ve 3.4 log kob/g azalmıştır. Yapılan diğer bir çalışmada, *L. monocytogenes* bulaştırılan ( $10^3$  kob/g) marul örnekleri 400 IU/mL nisin ile işlem gördükten sonra modifiye atmosferde paketlenmiştir. 10°C'de 6 günlük depolamanın ardından, *L. monocytogenes* ve *S. Typhimurium* sayılarının sırasıyla 1.8 ve 1.0 log kob/g azaldığı tespit edilmiştir (Oliveira ve ark., 2015). Yapılan başka bir çalışmada, *L. monocytogenes* ile inoküle edilen ( $10^6$  kob/mL) marul örnekleri, *L. lactis* suşu tarafından üretilen nisin ile hazırlanan yıkama sıvısı ile işlem görmüş ve 4°C'de 7 gün depolanmıştır. Depolama sonunda *L. monocytogenes* sayılarının 1.2-1.6 log kob/g aralığında azaldığı tespit edilmiştir (Allende ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar meyve ve sebzelerin güvenilirliğinin sağlanması ve kalitesinin artırılması amacıyla bakteriyosinlerin kimyasal koruyuculara karşı iyi bir alternatif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

### **Sonuç**

Son yıllarda gıdalarda koruyucu olarak kullanılan kimyasal maddelerin sağlığa zararlı etkilerinin ortaya çıkması ile tüketiciler tarafından tercih edilmemesi, sağlığa olumsuz etkileri olmayan, daha güvenli ve yüksek

antimikrobiyal etkiye sahip kaynakları araştırmanın gerekliliğini ortaya koymuştur. Kimyasal koruyuculara alternatif olarak LAB'leri tarafından sentezlenen bakteriyosinlerin tespit edilmesi ve gıdalarda kullanım potansiyellerinin incelenmesi gıda endüstrisi açısından önem arz eden bir konudur. Nisin ve pediocin günümüzde ticari olarak kullanılan bakteriyosinler olmakla birlikte, gıda endüstrisine farklı bakteriyosinlerin kazandırılması önemli bir husustur. Saflaştırılma aşamalarında geri kazanım veriminin düşük olması bakteriyosinlerin ticari olarak üretimlerini sınırlamaktadır. Bu nedenle, bakteriyosinlerin uygun yöntemler kullanılarak saflaştırılması ve yüksek verimde bakteriyosin üretiminin sağlanmasına yönelik çalışmalar yapılması oldukça önemlidir. Ayrıca, bakteriyosinlerin gıda güvenilirliği ve kalitesi üzerine etkilerinin incelendiği araştırmalar olmasına karşın, bu yönde yapılan çalışmaların artırılması gerektiği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

- Abanoz, H. S., & Kunduhoglu, B. (2018). Antimicrobial activity of a bacteriocin produced by *Enterococcus faecalis* KT11 against some pathogens and antibiotic-resistant bacteria. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, 38(5), 1064. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.e40>
- Abbasiliasi, S., Tan, J. S., Ibrahim, T. A. T., Bashokouh, F., Ramakrishnan, N. R., Mustafa, S., & Ariff, A. B. (2017). Fermentation factors influencing the production of bacteriocins by lactic acid bacteria: a review. *Rsc Advances*, 7(47), 29395-29420. <https://doi.org/10.1039/C6RA24579J>
- Abeer Mohammed, A. B., Al-Saman, M. A., & Tayel, A. A. (2017). Antibacterial activity of fusion from biosynthesized acidocin/silver nanoparticles and its application for eggshell decontamination. *Journal of Basic Microbiology*, 57(9), 744-751. <https://doi.org/10.1002/jobm.201700192>
- Abo-Amer, A. E. (2011). Optimization of bacteriocin production by *Lactobacillus acidophilus* AA11, a strain isolated from Egyptian cheese. *Annals of Microbiology*, 61, 445-452. <https://doi.org/10.1007/s13213-010-0157-6>
- Acedo, J. Z., van Belkum, M. J., Lohans, C. T., McKay, R. T., Miskolzie, M., & Vederas, J. C. (2015). Solution structure of acidocin B, a circular bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* M46. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(8), 2910-2918. <https://doi.org/10.1128/AEM.04265-14>
- Aguilar-Galvez, A., Guillermo, S., Dubois-Dauphin, R., Campos, D., & Thonart, P. (2011). The influence of growth conditions on enterocin-like production by *Enterococcus faecium* CWBI-B1430 and *Enterococcus mundtii* CWBI-B1431 isolates from artisanal Peruvian cheeses. *Annals of Microbiology*, 61(4), 955-964. <https://doi.org/10.1007/s13213-011-0219-4>
- Ahn, H., Kim, J., Kim, & W. J. (2017). Isolation and characterization of bacteriocin-producing *Pediococcus acidilactici* HW01 from malt and its potential to control beer spoilage lactic acid bacteria. *Food Control*, 80, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.04.022>
- Allende, A., Martínez, B., Selma, V., Gil, M. I., Suárez, J. E., & Rodríguez, A. (2007). Growth and bacteriocin production by lactic acid bacteria in vegetable broth and their effectiveness at reducing *Listeria monocytogenes* *in vitro* and in fresh-cut lettuce. *Food Microbiology*, 24(7-8), 759-766. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2007.03.002>
- Alvarez-Sieiro, P., Montalbán-López, M., Mu, D., & Kuipers, O. P. (2016). Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 2939-2951. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7343-9>
- Amso, Z., Bisset, S. W., Yang, S. H., Harris, P. W., Wright, T. H., Navo, C. D., Patchett, M. L., Norris, G. E., Brimble, M. A. (2018). Total chemical synthesis of glycocin F and analogues: S-glycosylation confers improved antimicrobial activity. *Chemical Science*, 9(6), 1686-1691. <https://doi.org/10.1039/c7sc04383j>
- Aspri, M., O'Connor, P. M., Field, D., Cotter, P. D., Ross, P., Hill, C., & Papademas, P. (2017). Application of bacteriocin-producing *Enterococcus faecium* isolated from donkey milk, in the bio-control of *Listeria monocytogenes* in fresh whey cheese. *International Dairy Journal*, 73, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2017.04.008>
- Balciunas, E. M., Martinez, F. A. C., Todorov, S. D., de Melo Franco, B. D. G., Converti, A., & de Souza Oliveira, R. P. (2013). Novel biotechnological applications of bacteriocins: a review. *Food Control*, 32(1), 134-142. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.11.025>
- Banerjee, S. P., Dora, K. C., & Chowdhury, S. (2013). Detection, partial purification and characterization of bacteriocin produced by *Lactobacillus brevis* FPTLB3 isolated from freshwater fish: Bacteriocin from *Lb. brevis* FPTLB3. *Journal of Food Science and Technology*, 50, 17-25. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0240-4>
- Bangar, S. P., Chaudhary, V., Singh, T. P., & Özogul, F. (2022). Retrospecting the concept and industrial significance of LAB bacteriocins. *Food Bioscience*, 46, 101607. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101607>
- Barth, M., Hankinson, T. R., Zhuang, H., & Breidt, F. (2009). Microbiological spoilage of fruits and vegetables. Compendium of the microbiological spoilage of foods and beverages. In: Sperber WH, Doyle MP (editors) Springer, pp. 135-183.
- Bhatia, A., Rani, P., & Kaur, C. (2016). Application of bacteriocin from *Lactobacillus acidophilus* for shelf life enhancement of fuji apples. *International Journal of Scientific Engineering Research*, 7(10), 775-792.
- Braffman, N. R., Piscotta, F. J., Hauver, J., Campbell, E. A., Link, A. J., & Darst, S. A. (2019). Structural mechanism of transcription inhibition by lasso peptides microcin J25 and capistrui. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(4), 1273-1278. <https://doi.org/10.1073/pnas.1817352116>
- Britton, A. P., van der Ende, S. R., van Belkum, M. J., & Martin-Visscher, L. A. (2020). The membrane topology of immunity proteins for the two-peptide bacteriocins carnobacteriocin XY, lactococcin G, and lactococcin MN shows structural diversity. *Microbiology Open*, 9(1), e00957. <https://doi.org/10.1002/mbo3.957>
- Brunelle, J. L., & Green, R. (2014). One-dimensional SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (1D SDS-PAGE). In *Methods in enzymology*, Academic Press, pp. 151-159.
- Castro, S. M., Kolomeytseva, M., Casquete, R., Silva, J., Queirós, R., Saraiva, J. A., & Teixeira, P. (2017). Biopreservation strategies in combination with mild high pressure treatments in traditional Portuguese ready-to-eat meat sausage. *Food Bioscience*, 19, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2017.05.008>
- Cavera, V. L., Arthur, T. D., Kashtanov, D., & Chikindas, M. L. (2015). Bacteriocins and their position in the next wave of conventional antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(5), 494-501. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.07.011>
- CDC. (2023). List of Multistate Foodborne Outbreak Notices. <https://www.cdc.gov/foodsafety/outbreaks/lists/outbreaks-list.html> (Accessed: 31 August 2023)
- Cervený, J., Meyer, J. D., & Hall, P. A. (2009). Microbiological spoilage of meat and poultry products. Compendium of the microbiological spoilage of foods and beverages. In: Sperber WH, Doyle MP (editors) Springer, pp. 69-86.
- Chen, Y., Simmonds, R. S., Sloan, G. L., & Timkovich, R. (2008). The metal binding site of zocin A. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 13, 855-860. <https://doi.org/10.1007/s00775-008-0371-x>

- Chen, Y. S., Wu, H. C., Kuo, C. Y., Chen, Y. W., Ho, S., & Yanagida, F. (2018). Leucocin C-607, a novel bacteriocin from the multiple-bacteriocin-producing *Leuconostoc pseudomesenteroides* 607 isolated from persimmon. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10, 148-156. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9359-6>
- Choi, G. H., Holzapfel, W. H., & Todorov, S. D. (2023). Diversity of the bacteriocins, their classification and potential applications in combat of antibiotic resistant and clinically relevant pathogens. *Critical Reviews in Microbiology*, 49(5), 578-597. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2022.2090227>
- Churklam, W., Chaturongakul, S., Ngamwongsatit, B., & Aunpad, R. (2020). The mechanisms of action of carvacrol and its synergism with nisin against *Listeria monocytogenes* on sliced bologna sausage. *Food Control*, 108, 106864. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106864>
- Cogan, T. M., & Hill, C. (1993). Cheese starter cultures, Physics and Microbiology. In: Fox PF (editor) London: Chapman & Hall.
- Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2005). Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nature Reviews Microbiology*, 3(10), 777-788. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1273>
- Cui, Y., Zhang, C., Wang, Y., Shi, J., Zhang, L., Ding, Z., Qu, X., & Cui, H. (2012). Class IIa bacteriocins: diversity and new developments. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 16668-16707. <https://doi.org/10.3390/ijms131216668>
- da Costa, R. J., Voloski, F. L., Mondadori, R. G., Duval, E. H., & Fiorentin, Â. M. (2019). Preservation of meat products with bacteriocins produced by lactic acid bacteria isolated from meat. *Journal of Food Quality*, 2019, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/4726510>
- da Silva Sabo, S., Converti, A., Todorov, S. D., Domínguez, J. M., & de Souza Oliveira, R. P. (2015). Effect of inulin on growth and bacteriocin production by *Lactobacillus plantarum* in stationary and shaken cultures. *International Journal of Food Science & Technology*, 50(4), 864-870. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12711>
- Daba, G. M., Elnahas, M. O., & Elkhateeb, W. A. (2022). Beyond biopreservatives, bacteriocins biotechnological applications: History, current status, and promising potentials. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 39, 102248. <https://doi.org/10.1016/j.cbab.2021.102248>
- Danial, E. N., Al-Zahrani, S. H. M., & Al-Mahmoudi, Z. A. H. M. (2016). Enhancement of novel extracellular bacteriocin production by media optimization using LAB isolate from meat. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6(12), 20-27. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.601203>
- Darbandi, A., Asadi, A., Mahdizadeh Ari, M., Ohadi, E., Talebi, M., Halaj Zadeh, M., Emamie, A. D., Ghanavati, R., & Kakanj, M. (2022). Bacteriocins: Properties and potential use as antimicrobials. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(1), e24093. <https://doi.org/10.1002/jcla.24093>
- Davami, F., Baldi, L., Rajendra, Y., & Wurm, F. M. (2014). Peptone supplementation of culture medium has variable effects on the productivity of CHO cells. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 3(3), 146.
- De Giani, A., Bovio, F., Forcella, M., Fusi, P., Sello, G., & Di Gennaro, P. (2019). Identification of a bacteriocin-like compound from *Lactobacillus plantarum* with antimicrobial activity and effects on normal and cancerogenic human intestinal cells. *AMB Express*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0813-6>
- Dimov, S., Peykov, S., Raykova, D., & Ivanova, P. (2008). Influence of diverse sugars on BLIS production by three different *Enterococcus* strains. *Trakia Journal of Sciences*, 6(1), 54-59.
- Du, R., Ping, W., & Ge, J. (2022). Purification, characterization and mechanism of action of enterocin HDX-2, a novel class IIa bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* HDX-2. *LWT-Food Science and Technology*, 153, 112451. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112451>
- Fathizadeh, H., Saffari, M., Esmaili, D., Moniri, R., & Mahabadi, J. A. (2021). Anticancer effect of enterocin A-colicin E1 fusion peptide on the gastric cancer cell. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 13(5), 1443-1451. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09770-y>
- Felicio, B. A., Pinto, M. S., Oliveira, F. S., Lempk, M. W., Pires, A. C. S., & Lelis, C. A. (2015). Effects of nisin on *Staphylococcus aureus* count and physicochemical properties of Minas Frescal cheese. *Journal of Dairy Science*, 98(7), 4364-4369. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9520>
- Flühe, L., Knappe, T. A., Gattner, M. J., Schäfer, A., Burghaus, O., Linne, U., & Marahiel, M. A. (2012). The radical SAM enzyme AlBA catalyzes thioether bond formation in subtilisin A. *Nature Chemical Biology*, 8(4), 350-357. <https://doi.org/10.1038/nchembio.798>
- Fu, Y., Zhao, D., Wang, L., Jiang, G., & Liu, X. (2022). A broad-spectrum novel bacteriocin produced by *Lactobacillus sakei* in Nanjing Steamed Roast Duck: Purification, antimicrobial characteristics, and antibacterial mechanisms. *Food Bioscience*, 50, 101995. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101995>
- Gabrielsen, C., Brede, D. A., Hernández, P. E., Nes, I. F., & Diep, D. B. (2012). The maltose ABC transporter in *Lactococcus lactis* facilitates high-level sensitivity to the circular bacteriocin garvicin ML. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), 2908-2915. <https://doi.org/10.1128/AAC.00314-12>
- Galvez, A., López, R. L., Pulido, R. P., & Burgos, M. J. G. (2014). Natural antimicrobials for food biopreservation. Food Biopreservation, New York: Springer.
- Gao, Y., Li, D., Liu, S., & Zhang, L. (2015). Garvicin LG34, a novel bacteriocin produced by *Lactococcus garvieae* isolated from traditional Chinese fermented cucumber. *Food Control*, 50, 896-900. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.10.040>
- García-Toledo, J. A., Torrestiana-Sánchez, B., Martínez-Sánchez, C. E., Tejero-Andrade, J. M., García-Bórquez, A., & Mendoza-García, P. G. (2019). Nanoencapsulation of a bacteriocin from *Pediococcus acidilactici* ITV26 by microfluidization. *Food and Bioprocess Technology*, 12(1), 88-97. <https://doi.org/10.1007/s11947-018-2184-4>
- Gaspar, C., Donders, G. G., Palmeira-de-Oliveira, R., Queiroz, J. A., Tomaz, C., Martinez-de-Oliveira, J., & Palmeira-de-Oliveira, A. (2018). Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *Amb Express*, 8, 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0679-z>
- Ge, J., Kang, J., & Ping, W. (2019). Effect of acetic acid on bacteriocin production by gram-positive. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 1341-1348. <https://doi.org/10.4014/jmb.1905.05060>
- Gharsallaoui, A., Oulahal, N., Joly, C., & Degraeve, P. (2015). Nisin as a food preservative: part 1: physicochemical properties, antimicrobial activity, and main uses. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(8), 1262-1274. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.763765>
- Goyal, C., Malik, R. K., & Pradhan, D. (2018). Purification and characterization of a broad spectrum bacteriocin produced by a selected *Lactococcus lactis* strain 63 isolated from Indian dairy products. *Journal of Food Science and Technology*, 55, 3683-3692. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3298-4>
- Grande Burgos, M. J., Perez Pulido, R., Lopez Aguayo, M. D. C., Gálvez, A., & Lucas, R. (2014). The cyclic antibacterial peptide enterocin AS-48: isolation, mode of action, and possible food applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(12), 22706-22727. <https://doi.org/10.3390/ijms151222706>

- Gratia, A. (1925). Sur un remarquable exemple d'antagonisme entre deux souches de coilbacille. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie Filiales*, 93, 1040-1041.
- Güllüce, M., Karadayı, M., & Barış, Ö. (2013). Bacteriocins: promising natural antimicrobials. *Local Environment*, 3(6), 1016-1027. <https://doi.org/10.13140/2.1.5014.5606>
- Hasper, H. E., Kramer, N. E., Smith, J. L., Hillman, J. D., Zachariah, C., Kuipers, O. P., Kruijff, B. D., & Breukink, E. (2006). An alternative bactericidal mechanism of action for lantibiotic peptides that target lipid II. *Science*, 313(5793), 1636-1637. <https://doi.org/10.1126/science.1129818>
- Heidari, Z., Ghasemi, M. F., & Modiri, L. (2022). Antimicrobial activity of bacteriocin produced by a new *Latilactobacillus curvatus* sp. LAB-3H isolated from traditional yogurt. *Archives of Microbiology*, 204(1), 101. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02641-8>
- Heng, N. C., Wescombe, P. A., Burton, J. P., Jack, R. W., & Tagg, J. R. (2007). The diversity of bacteriocins in Gram-positive bacteria. In *Bacteriocins: ecology and evolution*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 45-92.
- Hwanhlem, N., Chobert, J. M., & Aran, H. (2014). Bacteriocin-producing lactic acid bacteria isolated from mangrove forests in southern Thailand as potential bio-control agents in food: Isolation, screening and optimization. *Food Control*, 41, 202-211. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.01.021>
- İncili, G. K., Karatepe, P., Akgöl, M., Güngören, A., Koluman, A., İlhak, O. İ., Kanmaz, H., Kaya, B., & Hayaloğlu, A. A. (2022). Characterization of lactic acid bacteria postbiotics, evaluation *in-vitro* antibacterial effect, microbial and chemical quality on chicken drumsticks. *Food Microbiology*, 104, 104001. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2022.104001>
- Iyapparaj, P., Maruthiah, T., Ramasubburayan, R., Prakash, S., Kumar, C., Immanuel, G., & Palavesam, A. (2013). Optimization of bacteriocin production by *Lactobacillus* sp. MSU3IR against shrimp bacterial pathogens. *Aquatic Biosystems*, 9(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/2046-9063-9-12>
- Jawan, R., Abbasiliasi, S., Tan, J. S., Kapri, M. R., Mustafa, S., Halim, M., & Ariff, A. B. (2021). Evaluation of the estimation capability of response surface methodology and artificial neural network for the optimization of bacteriocin-like inhibitory substances production by *Lactococcus lactis* Gh1. *Microorganisms*, 9(3), 579. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030579>
- Jo, D. M., Park, S. K., Khan, F., Kang, M. G., Lee, J. H., & Kim, Y. M. (2021). An approach to extend the shelf life of ribbonfish fillet using lactic acid bacteria cell-free culture supernatant. *Food Control*, 123, 107731. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107731>
- Juárez Tomás, M. S., Bru, E., Wiese, B., & Nader-Macías, M. E. F. (2010). Optimization of low-cost culture media for the production of biomass and bacteriocin by a Urogenital *Lactobacillus salivarius* strain. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2, 2-11. <https://doi.org/10.1007/s12602-010-9037-4>
- Kaktcham, P. M., Kouam, E. M. F., Tientcheu, M. L. T., Temgoua, J. B., Wachter, C., Ngoufack, F. Z., & de Lourdes Pérez-Chabela, M. (2019). Nisin-producing *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* 2MT isolated from freshwater Nile tilapia in Cameroon: Bacteriocin screening, characterization, and optimization in a low-cost medium. *LWT-Food Science and Technology*, 107, 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.03.007>
- Kaškonienė, V., Stankevičius, M., Bimbiraitė-Survilienė, K., Naujokaitytė, G., Šernienė, L., Mulkytė, K., Malakauskas, M., & Maruška, A. (2017). Current state of purification, isolation and analysis of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101, 1323-1335. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8088-9>
- Katiyar, V., & Jain, A. K. (2018). Biopreservation: Novel Technique Augmenting Shelf Life. Thomas LV, Clarkson MR and Delves-Broughton J (2000). Nisin. In: *Natural Food Antimicrobial Systems*. Naidu AS (editor). CRC Press, Boca-Raton, FL., pp. 463-524.
- Kaya, H. I., & Simsek, O. (2019). Characterization of pathogen-specific bacteriocins from lactic acid bacteria and their application within cocktail against pathogens in milk. *LWT-Food Science and Technology*, 115, 108464. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108464>
- Khay, E. O., Castro, L. M. P., Bernárdez, P. F., Senhaji, N. S., Idaomar, M., & Abrini, J. (2012). Growth of *Enterococcus durans* E204 producing bacteriocin-like substance in MRS Broth: Description of the growth and quantification of the bacteriocin-like substance. *African Journal of Biotechnology*, 11(3), 659-665. <https://doi.org/10.5897/AJB11.2945>
- Khider, M., & Elbanna, K. (2017). Extending the shelf life of Camembert cheese via controlling over-ripening by bacteriocin of newly lactic acid bacterial isolate LAB100. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 6, 88-98. <https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20170602.15>
- Kim, N. N., Kim, W. J., & Kang, S. S. (2019). Anti-biofilm effect of crude bacteriocin derived from *Lactobacillus brevis* DF01 on *Escherichia coli* and *Salmonella* Typhimurium. *Food Control*, 98, 274-280. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.11.004>
- Klaenhammer, T. R. (1993). Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 12(1-3), 39-85. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1993.tb00012.x>
- Kumar, M., Jain, A. K., Ghosh, M., & Ganguli, A. (2012). Statistical optimization of physical parameters for enhanced bacteriocin production by *L. casei*. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 17, 606-616. <https://doi.org/10.1007/s12257-011-0631-4>
- Lahiri, D., Chakraborti, S., Jasu, A., Nag, M., Dutta, B., Dash, S., & Ray, R. R. (2020). Production and purification of bacteriocin from *Leuconostoc lactis* SM 2 strain. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 30, 101845. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101845>
- Lahiri, D., Nag, M., Dutta, B., Sarkar, T., & Ray, R. R. (2021). Artificial neural network and response surface methodology-mediated optimization of bacteriocin production by rhizobium leguminosarum. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 45, 1509-1517. <https://doi.org/10.1007/s40995-021-01157-6>
- Lee, Y. M., Kim, J. S., & Kim, W. J. (2012). Optimization for the maximum bacteriocin production of *Lactobacillus brevis* DF01 using response surface methodology. *Food Science and Biotechnology*, 21, 653-659. <https://doi.org/10.1007/s10068-012-0085-2>
- Li, H. W., Xiang, Y. Z., Zhang, M., Jiang, Y. H., Zhang, Y., Liu, Y. Y., Lin, L. B., & Zhang, Q. L. (2021). A novel bacteriocin from *Lactobacillus salivarius* against *Staphylococcus aureus*: Isolation, purification, identification, antibacterial and antibiofilm activity. *LWT-Food Science and Technology*, 140, 110826. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110826>
- Lim, E. S. (2015). Purification and characterization of two bacteriocins from *Lactobacillus brevis* BK11 and *Enterococcus faecalis* BK61 showing anti-*Helicobacter pylori* activity. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 58(5), 703-714.
- Lohans, C. T., & Vederas, J. C. (2014). Structural characterization of thioether-bridged bacteriocins. *The Journal of Antibiotics*, 67(1), 23-30.
- Lu, M., & Wang, N. S. (2017). Spoilage of milk and dairy products. In *The microbiological quality of food*, Bevilacqua A, Corbo MR, Sinigaglia M (editors), Woodhead Publishing, pp. 151-178.

- Lü, X., Hu, P., Dang, Y., & Liu, B. (2014). Purification and partial characterization of a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus casei* TN-2 isolated from fermented camel milk (Shubat) of Xinjiang Uygur Autonomous region, China. *Food Control*, 43, 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.03.020>
- Lv, W., Zhang, X., & Cong, W. (2005). Modelling the production of nisin by *Lactococcus lactis* in fed-batch culture. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 68, 322-326. <https://doi.org/10.1007/s00253-005-1892-7>
- Ma, J., Yu, W., Hou, J., Han, X., Shao, H., & Liu, Y. (2020). Characterization and production optimization of a broad-spectrum bacteriocin produced by *Lactobacillus casei* KLDS 1.0338 and its application in soybean milk biopreservation. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 677-692. <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1751656>
- Machado-Moreira, B., Richards, K., Brennan, F., Abram, F., & Burgess, C. M. (2019). Microbial contamination of fresh produce: what, where, and how. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(6), 1727-1750. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12487>
- Mahdi, L., Al Mathkhury, H. J. F., Sana'a, A. K., Rasool, K. H., Zwain, L., Salman, I. M. A., Mahdi, N. Z., Kaabi, S. A. G., & Mahmood, N. N. (2017). Antibacterial activity of *Lactobacillus buchneri* bacteriocin against *Vibrio parahaemolyticus*. *Current Applied Science and Technology*, 17(1), 81-86.
- Mahdy, E. N. D., Al-Zahrani, S. H. M., & Al-Mahmoudi, Z. A. H. M. (2020). Partial purification, characterization and antibacterial activity of bacteriocin from *Leuconostoc mesenteroides*. *International Journal of Life Science and Pharma Research*, 10(3), 6-13. <https://doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2020.10.3.L6-13>
- Mahmood, T., Masud, T., Ali, S., Abbasi, K. S., & Liaquat, M. (2015). Optimization and partial characterization of bacteriocin produced by *Lactobacillus bulgaricus* TLBFT06 isolated from Dahi. *Pakistan Journal Pharmaceutical Science*, 28(2), 549-555.
- Małaczewska, J., & Kaczorek-Lukowska, E. (2021). Nisin-A lantibiotic with immunomodulatory properties: A review. *Peptides*, 137, 170479. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170479>
- Malheiros, P. S., Sant'Anna, V., Todorov, S. D., & Franco, B. D. (2015). Optimization of growth and bacteriocin production by *Lactobacillus sakei* subsp. *sakei*2a. *Brazilian Journal of Microbiology*, 46, 825-834. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246320140279>
- Manea, L., Buruleanu, L., Rustad, T., Manea, I., & Barascu, E. (2017). Overview on the microbiological quality of some meat products with impact on the food safety and health of people, In 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), pp. 105-108.
- Martinez, R. C. R., Alvarenga, V. O., Thomazini, M., Fávoro-Trindade, C. S., & de Souza Sant'Ana, A. (2016). Assessment of the inhibitory effect of free and encapsulated commercial nisin (Nisaplin®), tested alone and in combination, on *Listeria monocytogenes* and *Bacillus cereus* in refrigerated milk. *LWT-Food Science and Technology*, 68, 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.12.027>
- Martin-Visscher, L. A., van Belkum, M. J., Garneau-Tsodikova, S., Whittall, R. M., Zheng, J., McMullen, L. M., & Vederas, J. C. (2008). Isolation and characterization of carnoicyclin A, a novel circular bacteriocin produced by *Carnobacterium maltaromaticum* UAL307. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(15), 4756-4763. <https://doi.org/10.1128/AEM.00817-08>
- Mathur, H., Fallico, V., O'Connor, P. M., Rea, M. C., Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2017). Insights into the mode of action of the sacitibiotic thuricin CD. *Frontiers in Microbiology*, 8, 696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00696>
- Mattick, A. T. R., & Hirsch, A. (1947). Further observations on an inhibitory substance (nisin) from lactic streptococci. *Lancet*, 5, 5-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(47\)90004-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(47)90004-4)
- Meng, F., Zhu, X., Zhao, H., Nie, T., Lu, F., Lu, Z., & Lu, Y. (2021). A class III bacteriocin with broad-spectrum antibacterial activity from *Lactobacillus acidophilus* NX2-6 and its preservation in milk and cheese. *Food Control*, 121, 107597. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107597>
- Mercado, V., & Olmos, J. (2022). Bacteriocin production by *Bacillus* species: Isolation, characterization, and application. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 14(6), 1151-1169. <https://doi.org/10.1007/s12602-022-09966-w>
- Molloy, E. M., Cotter, P. D., Hill, C., Mitchell, D. A., & Ross, R. P. (2011). Streptolysin S-like virulence factors: the continuing saga. *Nature Reviews Microbiology*, 9(9), 670-681. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2624>
- Monafathia, N. R. M. (2018). Optimization of bacteriocin production from *Lactobacillus plantarum* IN05 by using response surface methodology. *Pakistan Journal of Biotechnology*, 15(3), 785-791.
- Moradi, M., Molaei, R., & Guimarães, J. T. (2021). A review on preparation and chemical analysis of postbiotics from lactic acid bacteria. *Enzyme and Microbial Technology*, 143, 109722. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2020.109722>
- Neera, P. M. M., Ramana, K. V., & Bawa, A. S. (2013). Statistical optimization of bacteriocin production by *Pediococcus acidilactici* in a simple food-grade medium. *Journal of Food Processing and Preservation*, 37(2), 179-187. <https://doi.org/10.1111/jfpp.12020>
- Niamah, A. K. (2018). Structure, mode of action and application of pediocin natural antimicrobial food preservative: A review. *Basrah Journal of Agricultural Sciences*, 31(1), 59-69. <https://doi.org/10.33762/bagr.2018.160126>
- Nisa, M., Dar, R. A., Fomda, B. A., & Nazir, R. (2023). Combating food spoilage and pathogenic microbes via bacteriocins: A natural and eco-friendly substitute to antibiotics. *Food Control*, 109710. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109710>
- O'Connor, E., & Shand, R. F. (2002). Halocins and sulfolobocins: the emerging story of archaeal protein and peptide antibiotics. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 28(1), 23-31.
- Oliveira, M., Abadias, M., Colás-Medà, P., Usall, J., & Viñas, I. (2015). Biopreservative methods to control the growth of foodborne pathogens on fresh-cut lettuce. *International Journal of Food Microbiology*, 214, 4-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.07.015>
- Onwuakor, C. E., Ogbulie, J. N., Braide Wesley, O. T. E., Nwokafor Chibuzo, V., & Uchendu, C. E. (2021). Optimization of bacteriocin production by *Lactobacillus fermentum* strain COE20 from fermenting *Pentaclethra macrophylla* benth using response surface methodology. *American Journal of Food Science and Technology*, 9(2), 30-37. <https://doi.org/10.12691/ajfst-9-2-1>
- Onwuakor, C. E., Ogbulie, J. N., Braide, W., Ogbulie, T. E., Nwokafor, C. V., & Uchendu, C. E. (2020). Optimization of culture conditions for enhanced bacteriocin production by *Lactococcus lactis* MT186647 using response surface methodology. *American Journal of Microbiological Research*, 8(4), 110-116. <https://doi.org/10.12691/ajmr-8-4-1>
- Parlindungan, E., Dekiwadia, C., & Jones, O. A. (2021). Factors that influence growth and bacteriocin production in *Lactiplantibacillus plantarum* B21. *Process Biochemistry*, 107, 18-26.
- Pei, J., Jin, W., Abd El-Aty, A. M., Baranenko, D. A., Gou, X., Zhang, H., Geng, J., Jiang, L., Chen, D., & Yue, T. (2020). Isolation, purification, and structural identification of a new bacteriocin made by *Lactobacillus plantarum* found in conventional kombucha. *Food Control*, 110, 106923. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106923>

- Peng, Z., Xiong, T., Huang, T., Xu, X., Fan, P., Qiao, B., & Xie, M. (2022). Factors affecting production and effectiveness, performance improvement and mechanisms of action of bacteriocins as food preservative. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-14. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2100874>
- Perez, R. H., Zendo, T., & Sonomoto, K. (2014). Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): various structures and applications. *Microbial Cell Factories*, 13(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-13-S1-S3>
- Powell, J. E., Witthuhn, R. C., Todorov, S. D., & Dicks, L. M. T. (2007). Characterization of bacteriocin ST8KF produced by a kefir isolate *Lactobacillus plantarum* ST8KF. *International Dairy Journal*, 17(3), 190-198. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.02.012>
- Praeger, U., Herppich, W. B., & Hassenberg, K. (2018). Aqueous chlorine dioxide treatment of horticultural produce: Effects on microbial safety and produce quality-A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(2), 318-333. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1169157>
- Qiao, X., Du, R., Wang, Y., Han, Y., & Zhou, Z. (2020). Isolation, characterization and fermentation optimization of bacteriocin-producing *Enterococcus faecium*. *Waste and Biomass Valorization*, 11, 3173-3181. <https://doi.org/10.1007/s12649-019-00634-9>
- Rajaram, G., Manivasagan, P., Thilagavathi, B., & Saravanakumar, A. (2010). Purification and characterization of a bacteriocin produced by *Lactobacillus lactis* isolated from marine environment. *Advance Journal of Food Science and Technology*, 2(2), 138-144.
- Rasheed, H. A., Tuoheti, T., Zhang, Y., Azi, F., Tekliye, M., & Dong, M. (2020). Purification and partial characterization of a novel bacteriocin produced by bacteriocinogenic *Lactobacillus fermentum* BZ532 isolated from Chinese fermented cereal beverage (Bozai). *LWT-Food Science and Technology*, 124, 109113. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109113>
- Raybaudi-Massilia, R. M., Mosqueda-Melgar, J., Soliva-Fortuny, R., & Martín-Belloso, O. (2009). Control of pathogenic and spoilage microorganisms in fresh-cut fruits and fruit juices by traditional and alternative natural antimicrobials. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 8(3), 157-180. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2009.00076.x>
- Ribeiro, S. C., O'Connor, P. M., Ross, R. P., Stanton, C., & Silva, C. C. (2016). An anti-listerial *Lactococcus lactis* strain isolated from Azorean Pico cheese produces lactacin 481. *International Dairy Journal*, 63, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2016.07.017>
- Ribeiro, S. C., Ross, R. P., Stanton, C., & Silva, C. C. (2017). Characterization and application of antilisterial enterocins on model fresh cheese. *Journal of Food Protection*, 80(8), 1303-1316. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-17-031>
- Riley, M. A., & Wertz, J. E. (2002). Bacteriocins: evolution, ecology, and application. *Annual Reviews in Microbiology*, 56(1), 117-137. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.56.012302.161024>
- Rogers, L. (1928). The inhibiting effect of *Streptococcus lactis* on *Lactobacillus bulgaricus*. *Journal of Bacteriology*, 16(5), 321-325. <https://doi.org/10.1128/jb.16.5.321-325.1928>
- Sabo, S. S., Converti, A., Ichiwaki, S., & Oliveira, R. P. (2019). Bacteriocin production by *Lactobacillus plantarum* ST16Pa in supplemented whey powder formulations. *Journal of Dairy Science*, 102(1), 87-99. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14881>
- Salman, M., Shahid, M., Sahar, T., Naheed, S., Arif, M., Iqbal, M., & Nazir, A. (2020). Development of regression model for bacteriocin production from local isolate of *Lactobacillus acidophilus* MS1 using Box-Behnken design. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 24, 101542. <https://doi.org/10.1016/j.cbab.2020.101542>
- Sawa, N., Zendo, T., Kiyofuji, J., Fujita, K., Himeno, K., Nakayama, J., & Sonomoto, K. (2009). Identification and characterization of lactocyclin Q, a novel cyclic bacteriocin produced by *Lactococcus* sp. strain QU 12. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(6), 1552-1558. <https://doi.org/10.1128/AEM.02299-08>
- Seo, H. J., & Kang, S. S. (2020). Inhibitory effect of bacteriocin produced by *Pediococcus acidilactici* on the biofilm formation of *Salmonella* Typhimurium. *Food Control*, 117, 107361. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107361>
- Shabbir, M. A., Ahmed, H., Maan, A. A., Rehman, A., Afraz, M. T., Iqbal, M. W., Khan, I. M., Amir, R. M., Shraf, W. A., Khan, M. R., & Aadil, R. M. (2020). Effect of non-thermal processing techniques on pathogenic and spoilage microorganisms of milk and milk products. *Food Science and Technology*, 41, 279-294. <https://doi.org/10.1590/fst.05820>
- Singh, V. P. (2018). Recent approaches in food bio-preservation-a review. *Open Veterinary Journal*, 8(1), 104-111. <https://doi.org/10.4314/ovj.v8i1.16>
- Sit, C. S., Lohans, C. T., van Belkum, M. J., Campbell, C. D., Miskolzie, M., & Vederas, J. C. (2012). Substitution of a Conserved Disulfide in the Type IIa Bacteriocin, Leucocin A, with L-Leucine and L-Serine Residues: Effects on Activity and Three-Dimensional Structure. *ChemBioChem*, 13(1), 35-38. <https://doi.org/10.1002/cbic.201100634>
- Smaoui, S., Elleuch, L., Ben Salah, R., Najah, S., Chakchouk-Mtibaa, A., Sellem, I., Besbes, S., & Mellouli, L. (2014). Efficient role of BacTN635 on the safety properties, sensory attributes, and texture profile of raw minced meat beef and chicken breast. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31(2), 218-225. <https://doi.org/10.1080/19440049.2013.873144>
- Sonsa-Ard, N., Rodtong, S., Chikindas, M. L., & Yongsawatdigul, J. (2015). Characterization of bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* CN-25 isolated from traditionally Thai fermented fish roe. *Food Control*, 54, 308-316. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.02.010>
- Sperber, W. H. (2009). Microbiological spoilage of acidified specialty products. Compendium of the microbiological spoilage of foods and beverages. In: Sperber WH, Doyle MP (editors) Springer, pp. 285-299.
- Tenea, G. N., & Barrigas, A. (2018). The efficacy of bacteriocin-containing cell-free supernatant from *Lactobacillus plantarum* Cys5-4 to control pathogenic bacteria growth in artisanal beverages. *International Food Research Journal*, 25(5), 2031-2037.
- Tenea, G. N., & Lara, M. I. (2019). Antimicrobial compounds produced by *Weissella confusa* Cys2-2 strain inhibit Gram-negative bacteria growth. *CyTA-Journal of Food*, 17(1), 105-111. <https://doi.org/10.1080/19476337.2018.1561520>
- Todorov, S. D., Ho, P., Vaz-Velho, M., & Dicks, L. M. T. (2010). Characterization of bacteriocins produced by two strains of *Lactobacillus plantarum* isolated from Beloura and Chouriço, traditional pork products from Portugal. *Meat Science*, 84(3), 334-343. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2009.08.053>
- Tosukhowong, A., Zendo, T., Visessanguan, W., Roytrakul, S., Pumpuang, L., Jaresitthikunchai, J., & Sonomoto, K. (2012). Garvieacin Q, a novel class II bacteriocin from *Lactococcus garvieae* BCC 43578. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(5), 1619-1623. <https://doi.org/10.1128/AEM.06891-11>
- Trinetta, V., Rollini, M., & Manzoni, M. (2008). Development of a low cost culture medium for sakacin A production by *L. sakei*. *Process Biochemistry*, 43(11), 1275-1280. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2008.07.011>
- Trivedi, D., Jena, P. K., Patel, J. K., & Seshadri, S. (2013). Partial purification and characterization of a bacteriocin DT24 produced by probiotic vaginal *Lactobacillus brevis* DT24 and determination of its anti-uropathogenic *Escherichia coli* potential. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 5, 142-151. <https://doi.org/10.1007/s12602-013-9132-4>

- Türk Gıda Kodeksi. (2013). Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630-4.htm> (Erişim tarihi: 20 Ocak 2021)
- Valledor, S. J. D., Dioso, C. M., Bucheli, J. E. V., Park, Y. J., Suh, D. H., Jung, E. S., Kim, B., Holzapfel, W. H., & Todorov, S. D. (2022). Characterization and safety evaluation of two beneficial, enterocin-producing *Enterococcus faecium* strains isolated from kimchi, a Korean fermented cabbage. *Food Microbiology*, 102, 103886. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2021.103886>
- Verma, D. K., Thakur, M., Singh, S., Tripathy, S., Gupta, A. K., Baranwal, D., Patel, A. R., Shah, N., Utama, G. L., Niamah, A. K., Chavez-Gonzalez, M. L., Gallegos, C. F., Aguilar, C. N., & Srivastav, P. P. (2022). Bacteriocins as antimicrobial and preservative agents in food: Biosynthesis, separation and application. *Food Bioscience*, 46, 101594. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101594>
- Verma, S. K., Sood, S. K., Saini, R. K., & Saini, N. (2017). Pediocin PA-1 containing fermented cheese whey reduces total viable count of raw buffalo (*Bubalis bubalus*) milk. *LWT-Food Science and Technology*, 83, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.02.031>
- Vidhyasagar, V., & Jeevaratnam, K. (2013). Bacteriocin activity against various pathogens produced by *Pediococcus pentosaceus* VJ13 isolated from Idly batter. *Biomedical Chromatography*, 27(11), 1497-1502. <https://doi.org/10.1002/bmc.2948>
- Vijayakumar, P. P., & Muriana, P. M. (2015). A microplate growth inhibition assay for screening bacteriocins against *Listeria monocytogenes* to differentiate their mode-of-action. *Biomolecules*, 5(2), 1178-1194. <https://doi.org/10.3390/biom5021178>
- Wang, G., Song, Q., Huang, S., Wang, Y., Cai, S., Yu, H., Ding, X., Zheng, X., & Zhang, J. (2020). Effect of antimicrobial peptide microcin J25 on growth performance, immune regulation, and intestinal microbiota in broiler chickens challenged with *Escherichia coli* and *Salmonella*. *Animals*, 10(2), 345. <https://doi.org/10.3390/ani10020345>
- Wannun, P., Piwat, S., & Teanpaisan, R. (2016). Purification, characterization, and optimum conditions of fermencin SD11, a bacteriocin produced by human orally *Lactobacillus fermentum* SD11. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 179, 572-582. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2014-y>
- Wayah, S. B., & Philip, K. (2018). Characterization, yield optimization, scale up and biopreservative potential of fermencin SA715, a novel bacteriocin from *Lactobacillus fermentum* GA715 of goat milk origin. *Microbial Cell Factories*, 17(1), 1-18. <https://doi.org/10.1186/s12934-018-0972-1>
- Winkelströter, L. K., Tulini, F. L., & De Martinis, E. C. (2015). Identification of the bacteriocin produced by cheese isolate *Lactobacillus paraplantarum* FT259 and its potential influence on *Listeria monocytogenes* biofilm formation. *LWT-Food Science and Technology*, 64(2), 586-592. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.06.014>
- Woo, C., Jung, S., Fugaban, J. I. I., Bucheli, J. E. V., Holzapfel, W. H., & Todorov, S. D. (2021). Bacteriocin production by *Leuconostoc citreum* ST110LD isolated from organic farm soil, a promising biopreservative. *Journal of Applied Microbiology*, 131(3), 1226-1239. <https://doi.org/10.1111/jam.15042>
- Wu, J., Zang, M., Wang, S., Zhao, B., Bai, J., Xu, C., Shi, Y., & Qiao, X. (2022). Nisin: From a structural and meat preservation perspective. *Food Microbiology*, 104207. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2022.104207>
- Xiang, Y. Z., Wu, G., Zhang, Y. P., Yang, L. Y., Zhang, Y. M., Zhao, Z. S., Deng, X. Y., & Zhang, Q. L. (2022). Inhibitory effect of a new bacteriocin RSQ04 purified from *Lactococcus lactis* on *Listeria monocytogenes* and its application on model food systems. *LWT-Food Science and Technology*, 164, 113626. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2022.113626>
- Xu, C., Fu, Y., Liu, F., Liu, Z., Ma, J., Jiang, R., & Hou, J. (2021). Purification and antimicrobial mechanism of a novel bacteriocin produced by *Lactobacillus rhamnosus* 1.0320. *LWT-Food Science and Technology*, 137, 110338. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110338>
- Yates, J. R., Ruse, C. I., & Nakorchevsky, A. (2009). Proteomics by mass spectrometry: approaches, advances, and applications. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 11, 49-79. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-061008-124934>
- Ye, P., Wang, J., Liu, M., Li, P., & Gu, Q. (2021). Purification and characterization of a novel bacteriocin from *Lactobacillus paracasei* ZFM54. *LWT-Food Science and Technology*, 143, 111125. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111125>
- Zendo, T., Eunggruttanagorn, N., Fujioka, S., Tashiro, Y., Nomura, K., Sera, Y., Kobayashi, G., Nakayama, J., Ishizaki, A., & Sonomoto, K. (2005). Identification and production of a bacteriocin from *Enterococcus mundtii* QU 2 isolated from soybean. *Journal of Applied Microbiology*, 99(5), 1181-1190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02704.x>
- Zhang, J., Yang, Y., Yang, H., Bu, Y., Yi, H., Zhang, L., Han, X., & Ai, L. (2018). Purification and partial characterization of bacteriocin Lac-B23, a novel bacteriocin production by *Lactobacillus plantarum* J23, isolated from Chinese traditional fermented milk. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2165. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02165>
- Zhang, T., Pan, Y., Li, B., Ou, J., Zhang, J., Chen, Y., Peng, X., & Chen, L. (2013). Molecular cloning and antimicrobial activity of enterolysin A and helveticin J of bacteriolysins from metagenome of Chinese traditional fermented foods. *Food Control*, 31(2), 499-507. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.11.015>
- Zhu, L., Zeng, J., Wang, C., & Wang, J. (2022). Structural basis of pore formation in the mannose phosphotransferase system by pediocin PA-1. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(3), e01992-21. <https://doi.org/10.1128/AEM.01992-21>
- Zou, J., Jiang, H., Cheng, H., Fang, J., & Huang, G. (2018). Strategies for screening, purification and characterization of bacteriocins. *International Journal of Biological Macromolecules*, 117, 781-789. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.233>