

# TỔNG QUAN: BACTERIOCIN - PHÂN LOẠI, HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN VÀ ỨNG DỤNG

Ninh Thị Thảo, Nông Thị Huệ, Đinh Trường Sơn, Nguyễn Xuân Cảnh\*

*Khoa Công nghệ sinh học, Học viện Nông nghiệp Việt Nam*

\**Tác giả liên hệ: nxcanh@vnua.edu.vn*

Ngày nhận bài: 01.06.2022

Ngày chấp nhận đăng: 27.09.2022

## TÓM TẮT

Bacteriocin là các peptide hoặc protein được tổng hợp từ riboxom của vi khuẩn, có khả năng ức chế các vi khuẩn liên quan chặt chẽ hoặc không liên quan với chủng vi khuẩn sản xuất. Với đặc tính có nguồn gốc tự nhiên, đa dạng lớn về cấu trúc, chức năng và bền nhiệt, bacteriocin trở thành một trong những vũ khí giúp chống lại vi sinh vật. Rất nhiều nghiên cứu sử dụng bacteriocin như một chất bảo quản an toàn, có nguồn gốc sinh học trong ngành công nghệ thực phẩm hay như một tác nhân phòng trừ sinh học trong nông nghiệp. Bacteriocin cũng được chứng minh là một hướng đi triển vọng trong liệu pháp trị bệnh nhiễm trùng và ung thư ở người, là ứng cử viên tiềm năng thay thế các chất kháng sinh để phòng trừ nhóm vi khuẩn đa kháng thuốc. Tuy nhiên, cho đến nay các nghiên cứu ứng dụng các bacteriocin chủ yếu trong điều kiện phòng thí nghiệm và tập trung vào nhóm bacteriocin do vi khuẩn Gram dương sản xuất. Trong bài viết này, chúng tôi tổng quát sự phân loại và hoạt tính kháng khuẩn của bacteriocin, đồng thời thảo luận các thành tựu và tiềm năng ứng dụng của bacteriocin trong bảo quản thực phẩm, trong lĩnh vực nông nghiệp và y tế. Kết quả của nghiên cứu này đã cung cấp các thông tin tổng quát về bacteriocin, từ đó định hướng nghiên cứu ứng dụng bacteriocin ở Việt Nam.

Từ khoá: Bacteriocin, bảo quản thực phẩm, nông nghiệp, probiotic, y tế.

## Review: Bacteriocins - Classification, Antibacterial Activities and Applications

## ABSTRACT

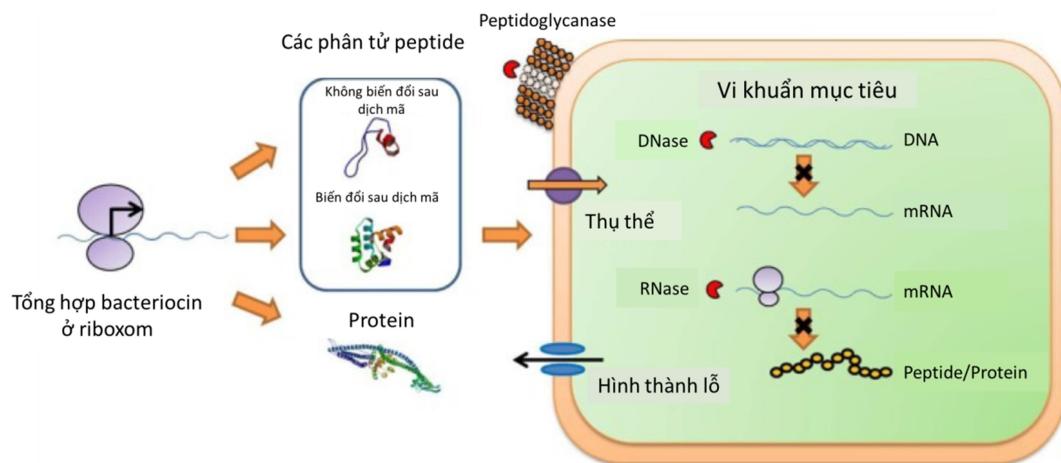
Bacteriocins produced by bacteria are ribosomally synthesized peptides or proteins with antimicrobial activity that either kill or inhibit the growth of closely-related or non-related bacterial strains. Bacteriocins appear to be a weapon against microorganisms due to their specific properties of natural origin, high structural and functional diversity and heat stability. Recent studies have identified bacteriocins for application in food technology as natural bio-preservatives or in agriculture as biological control agents. Bacteriocins also present a potential approach for the treatment of pathogenic microbial infections and cancer diseases in humans and a promising alternative for replacing conventional antibiotics to treat multidrug-resistant bacteria. However, the majority of application-oriented studies were mainly conducted in laboratory conditions and focused on bacteriocins from Gram-positive bacteria. In this review, we summarized the classification and antibacterial activities of bacteriocins as well as discussed current achievements and potential applications of bacteriocins in the food preservation and in agricultural and pharmaceutical fields. Our paper provides an overview of bacteriocins, thus, orients the application of bacteriocins in Vietnam.

Keywords: Agriculture, bacteriocins, food preservation, pharmaceutics, probiotic.

## 1. GIỚI THIỆU CHUNG VỀ BACTERIOCIN

Trong tự nhiên, động vật, thực vật, côn trùng và vi khuẩn tạo ra rất nhiều các chất kháng khuẩn như hydrogen peroxide, axit béo, axit hữu cơ, kháng sinh và bacteriocin. Các hợp chất kháng khuẩn có bản chất là peptide hay protein do vi khuẩn sản xuất ra được gọi là bacteriocin (Yang & cs., 2014). Trên thực tế,

bacteriocin được vi khuẩn sinh tổng hợp khi gặp các bất lợi về điều kiện sống hoặc khi bị cạnh tranh nguồn thức ăn và không gian sống bởi các vi sinh vật khác trong cùng ổ sinh thái (Desriac & cs., 2010). Bacteriocin được chủng vi khuẩn sản xuất sử dụng như một vũ khí phòng thủ để tiêu diệt các vi khuẩn có liên quan chặt chẽ và cả các vi khuẩn không liên quan (Yang & cs., 2014) (Hình 1).



*Ghi chú: Bacteriocin là các phân tử peptide hoặc protein được sinh tổng hợp ở riboxom. Sau khi được tạo ra bởi vi khuẩn sản xuất, bacteriocin có thể kết hợp với các thụ thể tương ứng trên bề mặt tế bào của các vi khuẩn mục tiêu. Bacteriocin hoạt động bằng cách tạo các lỗ thủng làm thay đổi tính thấm của màng tế bào hoặc như một loại nuclease phân giải axit nucleic hoặc enzyme peptidoglycanase làm suy yếu thành tế bào.*

Nguồn: Yang & cs. (2014).

### Hình 1. Bacteriocin - vũ khí phòng thủ tự nhiên của vi khuẩn

Lịch sử nghiên cứu của bacteriocin bắt đầu từ năm 1925 với khám phá của Gratia về một hợp chất do vi khuẩn *Escherichia coli* chủng V sản xuất có khả năng ức chế một chủng vi khuẩn *E. coli* khác (Gratia, 1925). Hợp chất này sau đó được đặt tên là colicin V. Tuy nhiên, mãi đến năm 1953, sau khi rất nhiều hợp chất tương tự như colicin được tìm thấy, thuật ngữ “bacteriocin” mới được đề xuất bởi Jacob nhằm phân biệt chất “kháng khuẩn phổ hẹp có bản chất peptide” và các hợp chất kháng sinh (Simons & cs., 2020). Định nghĩa về bacteriocin ở thời điểm này chủ yếu dựa trên các đặc tính của colicin, là các chất peptide, có phổ hoạt động rất hẹp, chỉ tiêu diệt các vi khuẩn có mối quan hệ gần với chủng sản xuất (Jack & cs., 1995). Đồng thời, trong những năm 1950s và 1960s, các bacteriocin được nghiên cứu chủ yếu có nguồn gốc từ nhóm vi khuẩn Gram âm. Tagg & cs. (1976) là nhóm nghiên cứu tiên phong trong việc tìm kiếm các bacteriocin của vi khuẩn Gram dương cũng như đưa ra định nghĩa lại về bacteriocin. Theo đó, tất cả các protein và peptide do vi khuẩn tạo ra có khả năng diệt khuẩn đều được gọi là bacteriocin (Tagg & cs., 1976). Kể từ đó đến nay, đã có một số lượng lớn các bacteriocin được xác định. Phần lớn

bacteriocin được tổng hợp bởi vi khuẩn Gram dương, tập trung ở các chi *Bacillus* và vi khuẩn lactic, một số lượng bacteriocin nhỏ hơn được thu nhận từ vi khuẩn Gram âm, chủ yếu thuộc các chi *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* (Simons & cs., 2020).

Mang đặc tính kháng khuẩn nhưng lại không gây độc cho người và không ảnh hưởng xấu đến môi trường mở ra tiềm năng ứng dụng rất lớn của bacteriocin trong nhiều lĩnh vực. Bacteriocin được nghiên cứu sử dụng làm chất bảo quản sinh học trong công nghiệp thực phẩm (Abbasiliasi & cs., 2017) hoặc chất bổ sung tăng trưởng động vật, thực vật hay các chế phẩm sinh học (probiotic) trong nông nghiệp (Hernández-González & cs., 2021; Nazari & Smith, 2020). Trong lĩnh vực y tế, bacteriocin đang được tập trung nghiên cứu thử nghiệm trong liệu pháp điều trị bệnh nhiễm trùng và ung thư (Yang & cs., 2014).

Bài tổng quan này sẽ trình bày sự phân loại và hoạt tính kháng khuẩn của các bacteriocin sinh tổng hợp bởi vi khuẩn Gram dương và Gram âm, đồng thời cung cấp các thông tin về thành tựu hiện nay và khả năng ứng dụng trong bảo quản thực phẩm, nông nghiệp và y tế.

## 2. PHÂN LOẠI BACTERIOCIN

Theo cơ sở dữ liệu về bacteriocin (BACTIBASE) có khoảng gần 280 bacteriocin đã được xác định (<http://bactibase.hammamilab.org>). Do số lượng các bacteriocin là rất lớn và có sự trùng lặp về cấu trúc, chức năng và đặc điểm di truyền, việc phân loại bacteriocin là không đơn giản. Hệ thống phân loại bacteriocin đề xuất bởi Cơ sở dữ liệu về các hợp chất peptide kháng khuẩn (Antimicrobial Peptide Database, APD3) là một trong số các hệ thống phân loại bacteriocin được chấp nhận rộng rãi hiện nay. APD3 phân loại bacteriocin dựa trên vi khuẩn sản xuất, kích thước, thành phần, cấu trúc, đặc điểm biến đổi sau dịch mã và cơ chế hoạt động của bacteriocin (Simons & cs., 2020).

### 2.1. Bacteriocin tổng hợp bởi vi khuẩn Gram dương

Bacteriocin do vi khuẩn Gram dương sinh tổng hợp được phân thành 4 nhóm chính (Simons & cs., 2020) (Hình 2).

Nhóm I, còn gọi là lantibiotic, gồm các phân tử peptide có khối lượng < 5kDa và trải qua sự biến đổi sau dịch mã. Đặc điểm chung của các bacteriocin nhóm này là chứa các axit amin (a.a) hiếm như lanthionine và 3-methyllanthionine, có cấu trúc nhiều vòng xoắn, rất bền với nhiệt, pH và các enzyme thuỷ phân protein. Các a.a hiếm là sản phẩm của quá trình biến đổi sau dịch mã bao gồm quá trình hydrate hoá và sự tạo vòng của một số a.a đặc thù. Lantibiotic thường có tác động với nhóm vi khuẩn Gram dương và các vi sinh vật gây bệnh trong thực phẩm (Savadogo & cs., 2006). Bacteriocin nhóm I được chia thành hai nhóm phụ. Nhóm phụ Ia gồm các bacteriocin mang điện tích dương và thường gây tác động lên vi khuẩn mục tiêu bằng cách tạo các lỗ nhỏ trên màng tế bào. Đại diện điển hình cho nhóm phụ Ia là nisin, epidermin, gallidermin. Nhóm phụ Ib gồm các bacteriocin tích điện âm, có cấu trúc hình cầu và ức chế vi khuẩn mục tiêu bằng cách bất hoạt các enzyme quan trọng của chúng. Lacticin 481, cytolyisin, salivaricin là các bacteriocin nhóm Ib (Bierbaum & Sahl, 2009).

Nhóm II, được gọi là non-lantibiotic, gồm các phân tử peptide có khối lượng < 10kDa, không chứa lanthionine và thường không trải qua sự biến đổi sau dịch mã. Các non-lantibiotic thường bền với nhiệt độ và hoạt động ức chế vi khuẩn bằng cách phá vỡ tính nguyên vẹn hoặc tạo các lỗ thủng trên màng tế bào. Bacteriocin nhóm II được phân thành 4 nhóm phụ. Nhóm phụ IIa gồm các bacteriocin có cấu trúc dạng thẳng, có cầu nối disulfide và thường tác động lên nhóm vi khuẩn *Listeria*, do vậy còn được gọi là bacteriocin kháng *Listeria*. Đại diện cho nhóm phụ IIa là leucocin A, acidocin A, pediocin PA-1 (Devi & Halami, 2011). Nhóm phụ IIb gồm các bacteriocin cấu tạo bởi hai phân tử peptide α và β, ví dụ lactococcin G, lactococcin Q và plantaricin NC8 (Héchard & Sahl, 2002). Nhóm phụ IIc gồm bacteriocin liên kết với một trình tự peptide dẫn đầu và có thể chứa một (cystibiotic) hoặc hai (thiolbiotic) a.a cysteine. Đại diện cho nhóm IIc có thể kể đến là lactococcin A, divergicin A và acidocin B (Oscáriz & cs., 2001). Nhóm phụ IId gồm các non-lantibiotic khác (Simons & cs., 2020).

Nhóm III gồm các bacteriocin có khối lượng > 30kDa và kém bền nhiệt. Zoocin A, lysotaphin J và lysotaphin V là các bacteriocin đại diện của nhóm này (Joerger & cs., 1986). Bacteriocin nhóm III thường tác động đến hoạt động của các enzyme (ví dụ endopeptidase), dẫn đến việc làm suy yếu thành tế bào của vi khuẩn mục tiêu (Héchard & Sahl, 2002).

Nhóm IV gồm các bacteriocin mà trong thành phần có chứa nhóm chức lipid hoặc carbohydrate (Savadogo & cs., 2006) và hoạt động bằng cách phá vỡ màng tế bào vi khuẩn mục tiêu. Các bacteriocin nhóm IV khá nhạy cảm với một số enzyme thuỷ phân glycose và lipid. Đại diện cho bacteriocin nhóm IV là plantaricin S và leuconocin S (da Silva & cs., 2014).

### 2.2. Bacteriocin tổng hợp bởi vi khuẩn Gram âm

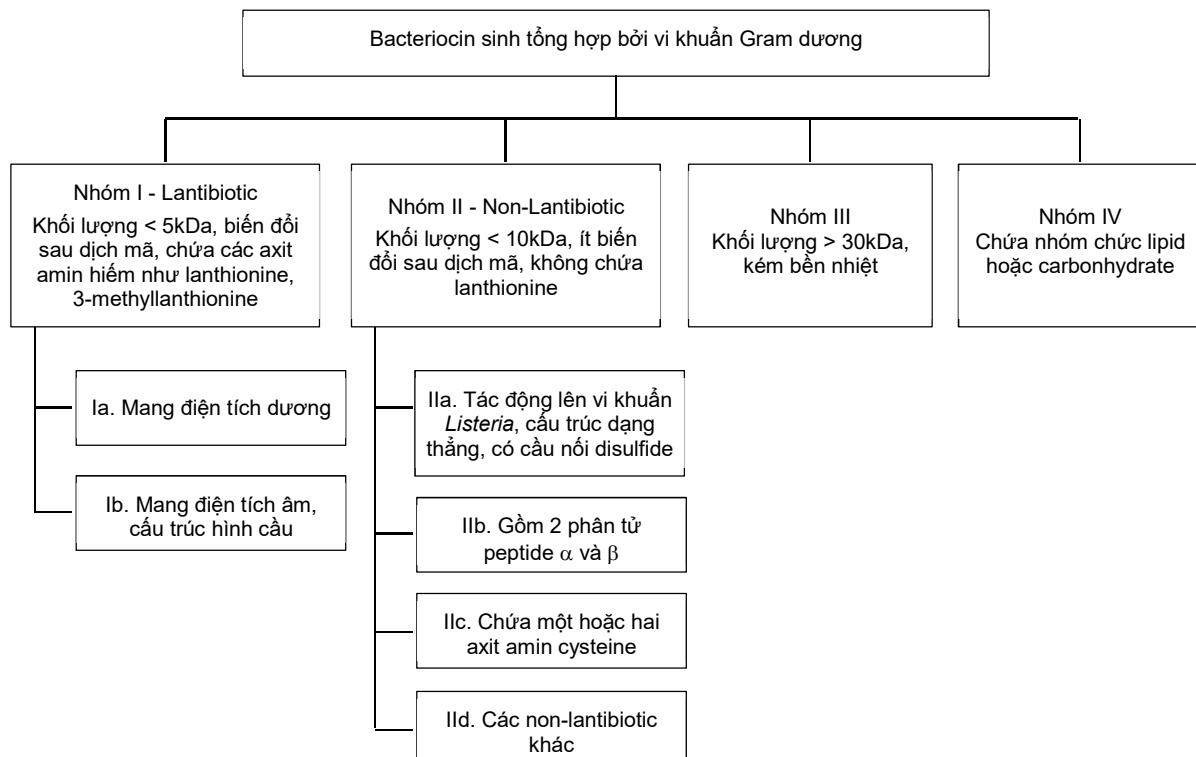
So với các bacteriocin sinh tổng hợp bởi vi khuẩn Gram dương, bacteriocin của các vi khuẩn Gram âm có phổ kháng khuẩn hẹp hơn, do đó phạm vi ứng dụng cũng hạn chế hơn. Hầu

## Tổng quan: Bacteriocin - phân loại, hoạt tính kháng khuẩn và ứng dụng

hết các bacteriocin của vi khuẩn Gram âm được thu nhận từ các chủng vi khuẩn *E. coli*. Một số ít được sinh tổng hợp bởi vi khuẩn *Pseudomonas* hoặc *Klebsiella*. Bacteriocin của vi khuẩn Gram âm có thể được chia thành 4 nhóm (Riley, 2009) (Hình 3).

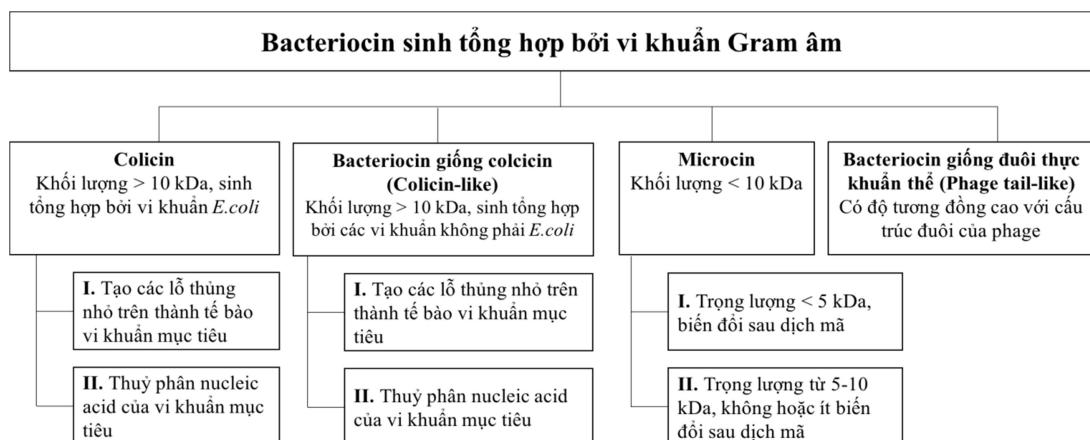
**Colicin:** Là các bacteriocin có khối lượng phân tử > 10kDa và được sinh tổng hợp bởi vì

không *E. coli*. Dựa vào cơ chế hoạt động, colicin được chia thành hai nhóm phụ gồm nhóm I hoạt động theo cơ chế tạo các lỗ thủng nhỏ trên màng tế bào vi khuẩn mục tiêu (colicin A, B, E1, Ia, Ib, K và 5) và nhóm II hoạt động tương tự như các enzyme DNase, RNase, tRNases nhằm thuỷ phân axit nucleic (colicin E2-E9) (Gillor & cs., 2004).



Nguồn: Simons & cs. (2020).

**Hình 2. Phân loại bacteriocin sinh tổng hợp bởi vi khuẩn Gram dương**



Nguồn: Simons & cs. (2020).

**Hình 3. Phân loại bacteriocin sinh tổng hợp bởi vi khuẩn Gram âm**

**Bacteriocin gióng colicin** (Colicin-like bacteriocin): Bao gồm các bacteriocin được sinh tổng hợp bởi các vi khuẩn không phải là *E. coli* nhưng có kích thước, cấu trúc, chức năng và cơ chế hoạt động tương tự như các colicin. Ví dụ điển hình của bacteriocin nhóm này là klebicin do vi khuẩn *Klebsiella* spp. và S-pyocin do vi khuẩn *P. aeruginosa* sản xuất (Michel-Briand & Bayssse, 2002).

**Microcin:** Là các bacteriocin có khối lượng phân tử < 10kDa và được phân thành hai nhóm phụ. Nhóm phụ I gồm các bacteriocin có khối lượng < 5kDa và có sự biến đổi sau dịch mã (microcin B17, C7, J25, D93) và nhóm phụ II gồm các bacteriocin có khối lượng từ 5-10 kDa và không hoặc ít có sự biến đổi sau dịch mã (microcin E492, V, L, H47, 24) (Duquesne & cs., 2007). Cơ chế hoạt động của các microcin khá đa dạng, chúng có thể phá vỡ màng tế bào (microcin E492) hoặc ức chế các enzyme thiết yếu của vi khuẩn mục tiêu như phức hợp enzyme sinh tổng hợp ATP (microcin M, H47), enzyme RNA polymerase (microcin J25), enzyme DNA gyrase (microcin B17), enzyme aspartyl-t RNA synthetase (microcin C) (Duquesne & cs., 2007).

**Bacteriocin gióng đuôi thực khuẩn thể** (Phage tail-like bacteriocin): Là các bacteriocin có khối lượng phân tử lớn, có cấu trúc hình trụ và tương tự như cấu trúc phần đuôi của thực khuẩn thể, hoạt động tạo lỗ thủng trên màng tế bào vi khuẩn mục tiêu nhằm gây thoát các thành phần nội bào. Đại diện cho nhóm bacteriocin này có thể kể đến là pyocin R và pyocin F được sinh tổng hợp bởi vi khuẩn *P. aeruginosa* (Scholl, 2017).

### 3. HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA BACTERIOCIN

Hầu hết các bacteriocin hiện nay đều được tìm ra và nghiên cứu với vai trò là chất kháng vi khuẩn. Phổ kháng vi khuẩn của bacteriocin là khá đa dạng và phụ thuộc vào thành phần và cấu trúc của phân tử peptide (Gillor & cs., 2004). Một số bacteriocin có phổ kháng khuẩn

hẹp khi chỉ hiệu quả với các loài vi khuẩn có quan hệ gần trong khi một số bacteriocin khác thì có phổ kháng khuẩn rộng hơn khi có thể ức chế được cả các vi khuẩn không liên quan với với vi khuẩn sản xuất (Jack & cs., 1995). Một số bacteriocin thậm chí có thể ức chế sinh trưởng của các vi khuẩn kháng kháng sinh (Singh & Abraham, 2014). Hoạt tính kháng vi khuẩn của một số bacteriocin sinh tổng hợp bởi vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm được trình bày ở bảng 1 và bảng 2 (Simons & cs., 2020).

### 4. TIỀM NĂNG ỨNG DỤNG CỦA BACTERIOCIN

Vi khuẩn sinh bacteriocin và bacteriocin tinh chế đã và đang được nghiên cứu ứng dụng trong rất nhiều lĩnh vực, điển hình như trong bảo quản thực phẩm, nông nghiệp và y tế.

#### 4.1. Ứng dụng của bacteriocin trong bảo quản thực phẩm

Bacteriocin mang nhiều đặc điểm lý tưởng có thể sử dụng trong bảo quản sinh học thực phẩm. Bacteriocin không có màu, mùi và vị, do vậy không làm ảnh hưởng đến hàm lượng chất dinh dưỡng và trạng thái của thực phẩm. Nhiều bacteriocin, ví dụ các bacteriocin do vi khuẩn lactic sản xuất, bền trong điều kiện nhiệt độ chế biến cao, hoạt động trong phạm vi pH và nồng độ muối rộng (Alvarez-Sieiro & cs., 2012). Bacteriocin ức chế hoạt động vi khuẩn gây bệnh nhưng lại không gây ảnh hưởng đến nhiều loại vi khuẩn có lợi sử dụng trong công nghệ lên men và khuỷu vi sinh vật đường ruột (Gálvez & cs., 2007). Hơn nữa, do có bản chất là protein, bacteriocin bị phân giải dễ dàng trong quá trình tiêu hóa và không gây ảnh hưởng đến sức khỏe con người (Yang & cs., 2018). Chính vì vậy, bacteriocin là một lựa chọn hợp lý để thay thế các chất phụ gia tổng hợp hóa học trong bảo quản thực phẩm, vừa đáp ứng yêu cầu về tính an toàn và vừa hạn chế sự chế biến, giúp giữ nguyên chất lượng sản phẩm (Abbasiliasi & cs., 2017).

**Bảng 1. Hoạt tính kháng khuẩn  
của các bacteriocin sinh tổng hợp bởi vi khuẩn Gram dương**

Bacteriocin	Vi khuẩn sản xuất	Vi khuẩn mục tiêu	Hoạt tính kháng khuẩn	
			Nồng độ ức chế tối thiểu(mg/l)	Vòng ức chế (mm)
Nisin A	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin (MRSA)	0,5-4,1	
		<i>Staphylococcus aureus</i> nhạy cảm trung gian với Vancomycin (VISA)	2-8,3	
		<i>Enterococcus</i> kháng vancomycin (VRE)	2-8,3	
Epidermin	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>		> 14
		<i>Streptococcus agalactiae</i>		> 14
Gallidermin	<i>Staphylococcus gallinarum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	4-8	
		<i>Streptococcus epidermidis</i>	4-8	
Nukacin ISK-1	<i>Staphylococcus warneri</i>	MRSA	10-20	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> kháng Methicillin (MRSE)	10-20	
Mersacidin	<i>Bacillus</i> sp.	MRSA	1-32	
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5-8	
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1-8	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-4	
Subpeptin JM4-B	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>		15
		<i>Streptococcus faecalis</i>		25
		<i>Salmonella</i> sp.		22
		<i>Shigella flexneri</i>		15
Subtilosin A	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	3,125	
		<i>Listeria monocytogenes</i>	12,5	
Sublancin	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	4,36	
Bovicin HC5	<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>		> 16
Microbisporicin	<i>Microbispora corallina</i>	MRSA	≤0,13	
		VISA	0,5-2	
		VRE	≤0,13	
		<i>Enterococcus</i>	0,5-2	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,13	
		<i>Clostridium</i> spp.	≤0,125	
		<i>Neisseria meningitidis</i>	0,5	
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,25	
Bottromycin A2	<i>Streptomyces bottropensis</i>	MRSA	1	
		VRE	0,5	
Lysostaphin	<i>Staphylococcus simulans</i>	MRSA	0,007-0,125	
Pediocin PA-1	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,0013-0,0062	
Curvacin A	<i>Lactobacillus curvatus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,28-0,69	
Sakacin P	<i>Lactobacillus sake</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,0034-0,0083	
Enterocin A	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,0002-0,0011	
Enterocin E 50-52	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2-0,8	
		<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,156-1,25	
		<i>Campylobacter jejuni</i>	0,025-6,4	

Bacteriocin	Vi khuẩn sản xuất	Vi khuẩn mục tiêu	Hoạt tính kháng khuẩn	
			Nồng độ ức chế tối thiểu(mg/l)	Vòng ức chế (mm)
Enterpco E-760	<i>Enterococcus</i> sp.	<i>Salmonella enterica</i>	0,2-0,4	
		<i>Escherichia coli</i>	0,1-1,6	
		<i>Yersinia</i> spp.	0,1-3,2	
		<i>Campylobacter</i> spp.	0,05-1,6	
		<i>Staphylococcus</i> spp.	1,6	
		<i>Listeria monocytogenes</i>	0,1	
		<i>Enterococcus faecium</i>	0,71	
Lactocyclin Q	<i>Lactococcus</i> sp.	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,26	
		<i>Enterococcus durans</i>	0,71	
		<i>Enterococcus hirae</i>	0,71	
		<i>Listeria monocytogenes</i>	1,03	
		<i>MRSA</i>	5	
Lacticin Q	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	3,13	
Lariatin A	<i>Rhodococcus iostii</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	6,25	
Lariatin B	<i>Rhodococcus iostii</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,39	
Lacticin 3147	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>MRSA</i>	1,9-15,4	
		VRE	1,9-7,7	
		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7,5	
		<i>Mycobacterium kansasii</i>	60	
		<i>Mycobacterium avium</i>	15	
Lactocin MXJ 32A	<i>Lactobacillus coryniformis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>[L]</sup> <sub>SEP</sub>	10	
		<i>Escherichia coli</i>	10	
BMP11	<i>Lactobacillus crustorum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>[L]</sup> <sub>SEP</sub>	0,3-0,6	
		<i>Listeria monocytogenes</i>	0,6	
		<i>Escherichia coli</i>	2,4	
		<i>Salmonella</i> sp.	0,6	
		<i>Salmonella</i> spp.	0,19-0,38	
L-1077	<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Escherichia coli</i>	0,19	
		<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,76	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,76	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	0,76	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,38	
		<i>Listeria monocytogenes</i>	0,19	
		<i>Campylobacter jejuni</i>	0,09	
		<i>MRSA</i>	0,06-0,125	
Microbisporicin NAI-107	<i>Microbispora</i> sp.	VRE	0,5-1	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,015	
		<i>MRSA</i>	2	
Mutacin B-Ny266	<i>Streptococcus mutans</i>	VRE ( <i>Enterococcus faecalis</i> )	2,7	
		<i>Escherichia coli</i>	1,7	
		MRSE	20	
KT11	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus warneri</i> kháng methicillin và vancomycin	20	
		VRE	17	

Tổng quan: Bacteriocin - phân loại, hoạt tính kháng khuẩn và ứng dụng

Bacteriocin	Vi khuẩn sản xuất	Vi khuẩn mục tiêu	Hoạt tính kháng khuẩn	
			Nồng độ ức chế tối thiểu(mg/l)	Vòng ức chế (mm)
Thiazomycin	<i>Amycolatopsis fastidiosa</i>	MRSA	0,02-0,1	
		VRE	0,004-0,1	
		<i>Streptococcus</i> spp.	0,004-0,03	
Philipimycin	<i>Actinoplanes philippinensis</i>	MRSA	0,125	
		(VRE) <i>Enterococcus faecium</i>	0,03	
Paracaseicin A	<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Escherichia coli</i>		18-22
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		16-18
		MRSA		16-20
PJ4	<i>Lacobacillus helveticus</i>	<i>Escherichia coli</i>	27 ± 0,45	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 ± 0,35	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	25 ± 0,32	
		<i>Enterococcus faecalis</i>	28 ± 0,18	
		<i>Enterococcus faecium</i>	28 ± 0,30	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21 ± 0,27	
		<i>Salmonella Typhimurium</i>	17 ± 0,15	
		<i>Shigella flexneri</i>	18 ± 0,16	
VJ13	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	27 ± 3	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	22 ± 2	
		<i>Bacillus cereus</i>	22 ± 3	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20 ± 3	
		<i>Clostridium sporogenes</i>	18 ± 3	
		<i>Citrobacter freundii</i>	18 ± 2	
		<i>Proteus vulgaris</i>	17 ± 3	
		<i>Clostridium perfringens</i>	16 ± 3	
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	16 ± 4	
		<i>Vibrio parahemolyticus</i>	16 ± 2	
		<i>Pseudomonas aureginosa</i>	15 ± 3	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15 ± 2	
		<i>Mycobacterium smegmatis</i>	14 ± 4	
		<i>Escherichia coli</i>	13 ± 2	

Nguồn: Simons & cs. (2020).

**Bảng 2. Hoạt tính kháng khuẩn của các bacteriocin sinh tổng hợp bởi vi khuẩn Gram âm**

Bacteriocin	Vi khuẩn sản xuất	Vi khuẩn mục tiêu	Hoạt tính kháng khuẩn	
			Nồng độ ức chế tối thiểu (mg/l)	Vòng ức chế (mm)
Microcin L	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>		12-18
		<i>Salmonella enterica</i>		12-18
		<i>Shigella</i> spp.		12-18
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		8-12
Microcin J25	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	10,6	
		<i>Salmonella enterica</i>	3,2-4,25	
Microcin E492	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	2,37	
		<i>Salmonella enteritidis</i>	9,86	

Nguồn: Simons & cs. (2020).

Nisin là một phân tử peptide gồm 34 a.a được sinh tổng hợp bởi một số chủng vi khuẩn *Lactococcus lactis* (Hurst, 1981). Do có khả năng ức chế nhiều nhóm vi khuẩn Gram dương gây bệnh trong thực phẩm như *Bacillus cereus*, *Clostridium botulinum*, *Listeria monocytogenes* và *Staphylococcus aureus*, nisin được nghiên cứu rộng rãi như một chất bảo quản sinh học trên nhiều loại thực phẩm tươi sống và thực phẩm chế biến (Jung & cs., 1992). Nisin được Liên minh Châu Âu phê duyệt và đưa vào danh sách chất phụ gia thực phẩm dưới tên gọi E234 và là bacteriocin duy nhất cho đến thời điểm hiện tại được tổ chức y tế thế giới (WHO) công nhận là một phụ gia thực phẩm an toàn vào năm 1969 (Alvarez-Sieiro & cs., 2012). Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận nisin là chất bảo quản có nguồn gốc sinh học an toàn trong bảo quản thực phẩm từ năm 1988. Hiện nay nisin được sử dụng ở trên 50 quốc gia. Chế phẩm nisin thương mại sử dụng trong thực phẩm là Nisaplin™ với thành phần 2,5% nisin do công ty Apilin và Barrett phát triển năm 1957. Nisin được sử dụng trong bảo quản đa dạng các loại thực phẩm như sản phẩm đóng hộp, sữa và các sản phẩm từ sữa, thịt và các sản phẩm từ thịt, sản phẩm từ cá, chế phẩm thức ăn nhanh và một số sản phẩm chăm sóc sức khoẻ. Với các sản phẩm đóng hộp, nisin được sử dụng nhằm ức chế các chủng vi khuẩn chịu nhiệt thuộc chi *Bacillus* và *Clostridium*, ngăn chặn quá trình thối rữa của thực phẩm. Đối với phô mai tiệt trùng, các loại rau, trái cây và thịt, nisin được sử dụng để ngăn chặn sự phát triển bào tử và hình thành độc tố *botulinum* từ vi khuẩn *Clostridium botulinum* (Xavier & cs., 2017). Bên cạnh nisin, bacteriocin pediocin do vi khuẩn *Pediococcus* sản xuất rất bền nhiệt và hoạt động ở khoảng pH rộng, có khả năng ức chế mạnh vi khuẩn *Listeria monocytogenes* cũng được nghiên cứu sử dụng làm chất bảo quản sinh học trong nhiều loại thực phẩm (López-Cuellar & cs., 2016). Hiện nay, pediocin PA-1 của vi khuẩn *Pediococcus acidilactici* đã được sản xuất thương mại với tên gọi ALTA 2431™ (Khorshidian & cs., 2021).

Mặc dù có những thành công nhất định, việc ứng dụng bacteriocin trong bảo quản thực phẩm còn nhiều hạn chế do đặc tính phổ kháng

khuẩn hẹp (Gharsallaoui & cs., 2016) và/hoặc đặc tính kỵ nước của bacteriocin nên chúng có thể chỉ tập trung ở pha chất béo trong thực phẩm (Soltani & cs., 2021). Để khắc phục đặc tính kém hoà tan và phân bố không đồng đều trong thực phẩm, công nghệ đóng gói phân tử bacteriocin hoặc sử dụng màng bọc thực phẩm có tẩm bacteriocin vừa bảo vệ bacteriocin khỏi sự thuỷ phân bởi các enzyme ngoại bào, giúp chúng giải phóng một cách từ từ, đồng thời đảm bảo độ an toàn cho thực phẩm là những giải pháp đang được áp dụng khá phổ biến hiện nay (Hassan & cs., 2020; Chandrakasan & cs., 2019).

## 4.2. Ứng dụng của bacteriocin trong nông nghiệp

Với mục tiêu phát triển nền nông nghiệp bền vững và phổ biến các sản phẩm hữu cơ, xu hướng sử dụng tác nhân kích thích sinh trưởng và kiểm soát bệnh có nguồn gốc sinh học như bacteriocin trong nông nghiệp ngày càng được quan tâm.

### 4.2.1. Ứng dụng trong trồng trọt

Trong ngành trồng trọt, các nghiên cứu về ứng dụng của bacteriocin chủ yếu tập trung ở nhóm bacteriocin của các chủng vi khuẩn thuộc hệ vi sinh vật thực vật hoặc vi khuẩn vùng rễ kích thích tăng trưởng thực vật (Plant growth promoting rhizobacteria - PGPR) (Subramanian & Smith, 2015). Hai ví dụ điển hình của nhóm bacteriocin này là thuricin 17 và agrocin 84. Thuricin 17 (Th17) là một phân tử peptide có khối lượng nhỏ, khoảng 3,162kDa, được sản xuất bởi vi khuẩn *Bacillus thuringiensis* chủng NEB17 phân lập từ nốt sần cây đậu tương (Gray & cs., 2006). Th17 không gây ảnh hưởng đến các vi khuẩn nốt sần hoặc các vi khuẩn PGPR khác nhưng lại có tác dụng ức chế một số vi sinh vật gây bệnh thực vật (Nazari & Smith, 2020). Th17 đã được nghiên cứu sử dụng nhằm kích thích sinh trưởng và kiểm soát bệnh ở cây đậu tương, cây ngô, cây canola, đặc biệt trong điều kiện bất lợi phi sinh học như hạn, mặn và nóng (Nazari & Smith, 2020; Schwinghamer & cs., 2016). Agrocin 84 được sản sinh bởi vi khuẩn *Agrobacterium rhizobacter K84* (trước đây còn gọi là *A. radiobacter K84*), có khả năng ngăn

cản sự sinh tổng hợp protein thông qua ức chế enzyme leucyl tRNA synthetase (Kerr & Bullard, 2020). Agrocin 84 tác động đặc hiệu lên một số chủng vi khuẩn *A. tumefaciens* gây bệnh khối u hình chóp ở thực vật hai lá mầm (Kim & cs., 2006). Vi khuẩn *A. rhizirrhizogenes* K84 đã được sử dụng như thuốc trừ sâu sinh học nhằm kiểm soát bệnh khối u từ năm 1988 tại Úc, năm 2000 tại Mỹ và năm 2005 tại Thổ Nhĩ Kỳ (Kerr & Bullard, 2020).

#### **4.2.2. Ứng dụng trong chăn nuôi**

Đối với ngành chăn nuôi, bổ sung chủng vi khuẩn sản xuất bacteriocin hoặc bacteriocin tinh chế/bán tinh chế vào thức ăn đã cho thấy những ảnh hưởng tích cực đến sức khoẻ và sự tăng trưởng của vật nuôi thông qua ức chế các tác nhân gây bệnh (Diez-Gonzalez, 2007). Theo Grilli & cs. (2009), trộn pediocin PA-1 bán tinh chế vào thức ăn giúp cải thiện đáng kể sự tăng trưởng của gà đang bị nhiễm khuẩn *Clostridium perfringens*. Nhiều nghiên cứu cũng đã thành công trong việc sử dụng divercin AS7 do *E. coli* sản sinh để ức chế các nhóm vi khuẩn gây bệnh trên gà và lợn như vi khuẩn *Campylobacter*, *Salmonella enterica* Typhimurium và *C. perfringens* (Gillor & cs., 2004). Bên cạnh đó, nisin và lacticin 3147 có thể sử dụng nhằm ức chế vi khuẩn *S. aureus* và *Staphylococcus agalactiae* là các tác nhân gây bệnh viêm vú ở bò (Todorov & cs., 2010). Đặc biệt, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tiêm nisin có thể chữa khỏi hoàn toàn bệnh viêm vú ở những con bò đang cho con bú (Kitching & cs., 2019). Một số sản phẩm phát triển từ nisin sử dụng trong điều trị bệnh viêm vú bò đã được thương mại hóa và bán trên thị trường như Mast Out® hay Teatseal® (Soltani & cs., 2021).

#### **4.2.3. Ứng dụng trong nuôi trồng thủy sản**

Trong ngành nuôi trồng thủy sản, việc lạm dụng thuốc kháng sinh nhằm kiểm soát các vi khuẩn gây bệnh đã gây ra hiện tượng vi khuẩn kháng thuốc và tích tụ dư lượng thuốc kháng sinh trong sản phẩm thủy sản, gây nguy hại cho sức khoẻ động vật và người tiêu dùng (Pepi & Focardi, 2021). Để hạn chế vấn đề này, một trong các giải pháp đang được tập trung nghiên cứu là sử dụng vi khuẩn sinh bacteriocin/

bacteriocin tinh chế làm probiotic hoặc chất kháng sinh thế hệ mới (Resende & cs., 2016). Tuy nhiên, việc sử dụng các chủng vi khuẩn sinh bacteriocin trên cạn trong nuôi trồng thuỷ sản gặp phải một số hạn chế do đặc tính của các chủng vi khuẩn phụ thuộc rất lớn vào môi trường mà chúng phát triển (Ninawe & Selvin, 2009). Do vậy, việc phân lập được các chủng vi khuẩn biển có khả năng sinh bacteriocin sẽ có nhiều ý nghĩa ứng dụng trong nuôi trồng thủy sản. Bacteriocin từ sinh vật biển đầu tiên được xác định là Harveyicin SY do vi khuẩn *Vibrio harveyi* chủng SY sản xuất, có trọng lượng phân tử khoảng 24kDa và có tác động gây chết với hai chủng vi khuẩn *V. harveyi* KN96 và BBP8 (McCall & Sizemore, 1979). Kể từ đó đến nay, rất nhiều bacteriocin của các vi khuẩn biển đã được xác định, ví dụ divercin và piscicocin của các loài vi khuẩn *Carnobacterium* phân lập từ ruột cá (Desriac & cs., 2010), enterocin P của vi khuẩn *Enterococcus faecium* phân lập từ cá Turbot (Arlindo & cs., 2006), nisin F từ vi khuẩn *Lactococcus lactis* (de Kwaadsteniet & cs., 2008) hay vibrio AVP10 từ vi khuẩn *Vibrio anguillarum* phân lập từ các loài cá da trơn (Zai & cs., 2009). Một số chủng vi khuẩn biển sinh bacteriocin có các đặc tính lý tưởng có thể thay thế kháng sinh trong nuôi trồng thuỷ sản. Chẳng hạn các chủng vi khuẩn sinh bacteriocin thuộc chi *Bacillus* không những ức chế được vi khuẩn Gram dương mà còn ức chế được rất nhiều các vi khuẩn Gram âm là các tác nhân gây bệnh chính trên thuỷ sản (Kim & cs., 2014). Hoặc trong trường hợp chủng vi khuẩn *Carnobacterium inhibens* K1 sinh bacteriocin có thể ức chế đồng thời được nhiều nhóm vi khuẩn gây bệnh trên cá như *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio ordalii* và *Yersinia ruckeri* (Irianto & Austin, 2002). Bacteriocin có thể được bổ sung vào probiotic hoặc ở dạng bacteriocin tinh chế hoặc ở dạng chủng sản xuất. Tuy nhiên so với việc bổ sung bacteriocin tinh chế, bổ sung chủng sản xuất bacteriocin vào chế phẩm probiotic có nhiều ưu điểm hơn do chúng là các chủng vi khuẩn sống nên có khả năng điều chỉnh để hoạt động tốt hơn trong cơ thể vật chủ và trong môi trường (Desriac & cs., 2010). “Alchem Poseidon” là một chế phẩm probiotic đã được thương mại hóa và sử dụng rộng rãi trong nuôi trồng thuỷ

sản nhằm kiểm soát vi khuẩn *V. harveyi* gây bệnh trên tôm sú, vi khuẩn *Vibrio anguillarum* gây bệnh trên cá. Chế phẩm này có chứa chủng vi khuẩn *Bacillus subtilis* sinh bacteriocin bacillocin 22, chủng vi khuẩn *Lactobacillus acidophilus* sinh actacin and acidocin, chủng vi khuẩn *Clostridium butyricum* sinh butyricin 7423 (Taoka & cs., 2006).

#### **4.3. Ứng dụng của bacteriocin trong y tế**

Các nghiên cứu về ứng dụng của bacteriocin trong lĩnh vực y tế chủ yếu tập trung thử nghiệm sử dụng bacteriocin trong điều trị chống lại các bệnh nhiễm trùng và ung thư (Cesa-Luna & cs., 2021).

Để có thể phát triển bacteriocin thành chất kháng sinh thế hệ mới, sau khi được sàng lọc và xác định, các bacteriocin cần phải được đánh giá về tính hiệu quả và an toàn trong điều kiện *in vitro* và trên động vật ở giai đoạn tiền lâm sàng trước khi đánh giá ở giai đoạn lâm sàng trên người (Benítez-Chao & cs., 2021). Jordi & cs. (2001) đã sàng lọc được 20 chủng vi khuẩn *E. coli* sinh colicin có thể ức chế 5 chủng vi khuẩn *E. coli* sinh độc tố Shiga gây bệnh tiêu chảy và hội chứng urê huyết tán huyết ở người. Stern & cs. (2006) xác định được bacteriocin OR-7 do vi khuẩn *Lactobacillus salivarius* chủng NRRL B-30514 sản xuất có khả năng ức chế vi khuẩn *Campylobacter jejuni* gây bệnh viêm dạ dày ở người. Trong điều kiện *in vitro*, rất nhiều bacteriocin cho thấy hiệu quả ức chế các chủng vi khuẩn gây bệnh như AS-48 ức chế vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis*; pentocin JL-1 ức chế cả hai nhóm vi khuẩn Gram dương và Gram âm, đặc biệt là chủng vi khuẩn đa kháng *Staphylococcus aureus*; entianin và enterocins DD28 và DD93 ức chế chủng vi khuẩn *S. aureus* kháng methicillin gây bệnh viêm phổi; entianin ức chế vi khuẩn *Enterococcus faecalis* kháng vancomycin; klebicin ức chế nhiều chủng vi khuẩn đa kháng và các loài *Klebsiella* kháng carbapenem (Benítez-Chao & cs., 2021). Thủ nghiệm sử dụng nisin, clausin và amyloliquecidin để ức chế vi khuẩn *S. aureus* chủng Xen 36 lây nhiễm trên chuột cho thấy nồng độ vi khuẩn giảm đáng

kể sau 7 ngày xử lý (van Staden & cs., 2016). Tương tự, garvicin KS và micrococcin P1 có hiệu quả ức chế vi khuẩn *S. aureus* kháng methicillin gây bệnh nhiễm trùng da và mô mềm khi thử nghiệm trên chó (Ovchinnikov & cs., 2020) hay AS-48 có tác dụng diệt vi khuẩn *Trypanosoma cruzi* gây bệnh Chagas mà không gây các phản ứng phụ ở chuột (Martín-Escalano & cs., 2020). Tuy nhiên, ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng, mới chỉ có một vài bacteriocin được nghiên cứu. Ví dụ như nisin đang ở giai đoạn 1 trong thử nghiệm điều trị vi khuẩn gây bệnh trứng cá và các vi khuẩn gây bệnh viêm phổi liên quan đến thở máy gồm *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* và *Klebsiella pneumoniae* hay NVB302 đang được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 1 trong điều trị bệnh liên quan đến đường ruột do vi khuẩn *Clostridioides difficile* gây ra (Pircalabioru & cs., 2021).

Tiềm năng sử dụng bacteriocin trong trị liệu bệnh ung thư liên quan đến khả năng của bacteriocin trong việc ức chế sinh tổng hợp DNA và protein màng, gây ra hiện tượng chết tế bào theo chương trình (apoptosis) hoặc gây độc tế bào ung thư (Lopez-Cuellar & Smarda, 2016). Kết quả thử nghiệm ở điều kiện *in vitro* trong nghiên cứu của Chumchalová & cs. (2003) cho thấy colicin A và E1 có thể ức chế sự phát triển của 11 dòng tế bào ung thư ở người. Tương tự, fermenticin HV6b của vi khuẩn *Lactobacillus fermentum* HV6b MTCC 10770 cảm ứng hiện tượng apoptosis (Kaur & cs., 2013) hay rec-pediocin CP2 gây độc và phá hủy DNA các tế bào ung thư (Kumar & cs., 2012). Nisin ZP, một biến thể tự nhiên của nisin, được cho là có hiệu quả ức chế các tế bào ung thư trong thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*. Cụ thể, khi xử lý các tế bào ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ với nisin ZP ở nồng độ tăng dần đã làm tăng dần mức độ apoptosis, giảm mức độ phân chia tế bào ung thư và giảm sự hình thành khối u (Kamarajan & cs., 2015). Đặc biệt, theo nghiên cứu của Yusuf & cs. (2015), bacteriocin của vi khuẩn *Enterococcus mundtii* C4L10 có thể ức chế sự phát triển của rất nhiều dòng tế bào ung thư ở người như dòng tế bào ung thư miệng HSC3,

ung thư vú MCF7, ung thư phổi H1299 và ung thư đại trực tràng HCT116. Những kết quả này cho thấy bacteriocin là một liệu pháp khả thi trong điều trị bệnh ung thư.

## 5. KẾT LUẬN

Với khả năng kháng khuẩn tự nhiên, bacteriocin được coi là giải pháp thay thế an toàn cho các chất bảo quản hiện nay trong công nghệ thực phẩm. Mặt khác, một số bacteriocin còn có khả năng ức chế đặc hiệu các vi khuẩn đa kháng thuốc kháng sinh giúp chúng trở thành một lựa chọn vô cùng tiềm năng để phát triển thành chất kháng sinh thế hệ mới. Tuy nhiên, hiện nay mới chỉ có duy nhất hai bacteriocin được thương mại sử dụng trong chế biến và bảo quản thực phẩm là nisin và pediocin PA-1. Để có thể phát huy hết tiềm năng ứng dụng của bacteriocin, việc thúc đẩy các nghiên cứu về phương thức hoạt động kháng khuẩn và cơ chế sinh tổng hợp đối với các bacteriocin đã biết, đồng thời tìm kiếm các bacteriocin mới là vô cùng cần thiết.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abbasiliasi S., Tan J.S., Ibrahim T.A.T., Bashokouh F., Ramakrishnan N.R., Mustafaab S. & Ariff A.B. (2017). Fermentation factors influencing the production of bacteriocins by lactic acid bacteria: a review. RSC Advances. 7: 29395-29420.
- Alvarez-Sieiro P., Montalbán-López M., Mu D. & Kuipers O.P. (2012). Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. Applied Microbiology and Biotechnology. 31: 881-888.
- Arlindo S., Calo P., Franco C., Prado M., Cepeda A. & Barros-Velázquez J. (2006). Single nucleotide polymorphism analysis of the enterocin P structural gene of *Enterococcus faecium* strains isolated from nonfermented animal foods. Molecular Nutrition & Food Research. 50: 1229-1238.
- Benítez-Chao D.F., León-Buitimea A., Lerma-Escalera J.A. & Morones-Ramírez J.R. (2021). Bacteriocins: An Overview of Antimicrobial, Toxicity, and Biosafety Assessment by *in vivo* Models. Frontiers in Microbiology. 12: 630695.
- Bierbaum G. & Sahl H.G. (2009). Lantibiotics: Mode of Action, Biosynthesis and Bioengineering. Current Pharmaceutical Biotechnology. 10: 218.
- Cesa-Luna C., Alatorre-Cruz J.M., Carreño-López R., Quintero-Hernández V. & Baez A. (2021). Emerging Applications of Bacteriocins as Antimicrobials, Anticancer Drugs, and Modulators of The Gastrointestinal Microbiota. Polish Journal of Microbiology. 70(2): 143-159.
- Chandrakanan G., Rodríguez-Hernández A.I., del Rocío López-Cuellar, Palma-Rodríguez H.M. & Chavarría-Hernández N. (2019). Bacteriocin encapsulation for food and pharmaceutical applications: advances in the past 20 years. Biotechnology Letters. 41: 453-469.
- Chumchalová J. & Smarda J. (2003). Human tumor cells are selectively inhibited by colicins. Folia Microbiologica. 48(1): 111-115.
- de Kwaadsteniet M., ten Doeschate K. & Dicks L.M.T. (2008). Characterization of the structural gene encoding nisin F, a new lantibiotic produced by a *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* isolate from freshwater catfish (*Clarias gariepinus*). Applied and Environmental Microbiology. 74: 547-549.
- da Silva Sabo S., Vitolo M., González J.M.D. & de Souza Oliveira R.P. (2014). Overview of *Lactobacillus plantarum* as a promising bacteriocin producer among lactic acid bacteria. Food Research International. 64: 527-536.
- Desriac F., Defer D., Bourgougnon N., Brillet B., Le Chevalier P. & Fleury Y. (2010). Bacteriocin as Weapons in the Marine Animal-Associated Bacteria Warfare: Inventory and Potential Applications as an Aquaculture Probiotic. Marine Drugs. 8(4): 1153-1177.
- Devi S.M. & Halami P.M. (2011). Detection and Characterization of Pediocin PA-1/AcH like Bacteriocin Producing Lactic Acid Bacteria. Current Microbiology. 63: 181-185.
- Diez-Gonzalez F. (2007). Applications of bacteriocins in livestock. Current Issues in Intestinal Microbiology. 8: 15.
- Duquesne S., Destoumieux-Garzón D., Peduzzi J. & Rebuffat S. (2007). Microcins, gene-encoded antibacterial peptides from enterobacteria. Natural Product Reports. 24: 708-734.
- Gálvez A., Abriouel H. & Omar N.B. (2011). Food applications and regulation. In: Prokaryotic Antimicrobial Peptides. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany. 353-390.
- Gálvez A., Abriouel H., López R.L. & Omar N.B. (2007). Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. International Journal of Food Microbiology. 120(1-2): 51-70.
- Gharsallaoui A., Oulahal N., Joly C. & Degraeve P. (2016). Nisin as a food preservative: part 1: physicochemical properties, antimicrobial activity, and main uses. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 56: 1262-1274.
- Gillor O., Kirkup B.C. & Riley M.A. (2004). Colicins and microcins: the next generation antimicrobials. Advances in Applied Microbiology. 54: 129-146.

- Gray E.J., Lee K.D., Souleimanov A.M., Di Falco M.R., Zhou X., Ly A., Charles T.C., Driscoll B.T. & Smith D.L. (2006). A novel bacteriocin, thuricin 17, produced by plant growth promoting rhizobacteria strain *Bacillus thuringiensis* NEB17: isolation and classification. *Microbiological Research.* 100(3): 545-554.
- Gratia A. (1925). Sur un remarquable exemple d'antagonisme entre deux souches de colibacille. *Comptes Rendus Biologies.* 93: 1040-1041.
- Grilli E., Messina M., Catelli E., Morlacchini M. & Piva A. (2009). Pediocin A improves growth performance of broilers challenged with *Clostridium perfringens*. *Poultry Science.* 88: 2152-2158.
- Hassan H., Gomaa A., Subirade M., Kheadr E., St-Gelais D. & Fliss I. (2020). Novel design for alginate-resistant starch microcapsules controlling nisin release. *International Journal of Biological Macromolecules.* 153: 1186-1192.
- Héchard Y. & Sahl H.G. (2002). Mode of action of modified and unmodified bacteriocins from Gram-positive bacteria. *Biochimie.* 84: 545-557.
- Hernández-González J.C., Martínez-Tapia A., Lazcano-Hernández G., García-Pérez B.E. & Castrejón-Jiménez N.S. (2021). Bacteriocins from lactic acid bacteria. A powerful alternative as antimicrobials, probiotics, and immunomodulators in veterinary medicine. *Animals.* 11(4): 979.
- Hurst A. (1981). Nisin. *Advances in Applied Microbiology.* 27: 85-123.
- Irianto A. & Austin B. (2002). Probiotics in aquaculture. *Journal of Fish Diseases.* 25: 633-624.
- Jack R.W., Tagg J.R. & Ray B. (1995). Bacteriocins of gram-positive bacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 59: 171-200.
- Joerger M.C. & Klaenhammer T.R. (1986). Characterization and purification of helveticin J and evidence for a chromosomally determined bacteriocin produced by *Lactobacillus helveticus* 481. *Journal of Bacteriology.* 167: 439-446.
- Jordi B.J., Boutaga K., van Heeswijk C.M., van Knapen F. & Lipman L.J. (2001). Sensitivity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains for colicins under different experimental conditions. *FEMS Microbiology Letters.* 204: 239-334.
- Jung D.S., Bodyfelt F.W. & Daechel M.A. (1992). Influence of fat and emulsifiers on the efficacy of nisin in inhibiting *Listeria monocytogenes* in fluid milk. *Journal of Dairy Science.* 75: 387-393.
- Kamarajan P., Hayami T., Matte B., Liu Y., Danciu T., Ramamoorthy A., Worden F., Kapila S. & Kapila Y. (2015). Nisin ZP, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival. *PLoS One.* 10(7): e0131008.
- Kaur B., Balgir P.P., Mittu B., Kumar, B., Garg N. (2013). Biomedical applications of fermenticin HV6b isolated from *Lactobacillus fermentum* HV6b MTCC10770. *BioMed Research International.*
- Kerr A. & Bullard G. (2020). Biocontrol of Crown Gall by *Rhizobium rhizogenes*: Challenges in Biopesticide Commercialisation. *Agronomy.* 10: 1126.
- Khorshidian N., Khanniri E., Mohammadi M., Mortazavian A. M. & Yousefi M. (2021). Antibacterial Activity of Pediocin and Pediocin-Producing Bacteria Against *Listeria monocytogenes* in Meat Products. *Frontiers in microbiology.* 12: 709959.
- Kim J.G., Park B.K., Kim S.U., Choi D., Nahm B.H., Moon J.S., Reader J.S., Farrand S.K. & Hwang I. (2006). Bases of biocontrol: sequence predicts synthesis and mode of action of agrocin 84, the Trojan Horse antibiotic that controls crown gall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 103(23): 8846-8851.
- Kim Y.K., Park I.S., Kim D.J., Nam B.H., Kim D.G., Jee Y.J. & An C.M. (2014). Identification and characterization of a bacteriocin produced by an isolated *Bacillus* sp. SW1-1 that exhibits antibacterial activity against fish pathogens. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry.* 57: 605-612.
- Kitching M., Mathur H., Flynn J., Byrne N., Dillon P., Sayers R., Rea M. C., Hill C. & Ross R.P. (2019). A live bio-therapeutic for mastitis, containing *Lactococcus lactis* DPC3147 with comparable efficacy to antibiotic treatment. *Frontiers in Microbiology.* 10: 2220.
- Kumar B., Balgir P.P., Kaur B., Mittu B. & Chauhan A. (2012). In vitro cytotoxicity of native and recombinant pediocin CP2 against cancer cell lines: a comparative study. *Pharmaceutica Analytica Acta.* 3(8): 1-4.
- López-Cuellar M.D.R., Rodríguez-Hernández A.I. & Chavarría-Hernández N. (2016). LAB bacteriocin applications in the last decade. *Biotechnology and Biotechnological Equipment.* 30(6): 1039-1050.
- Martín-Escalano R., Cebrián R., Maqueda M., Romero D., Rosales M.J., Sánchez-Moreno M. & Marín C. (2020). Assessing the effectiveness of AS-48 in experimental mice models of Chagas' disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 75: 1537-1545.
- McCall J.O. & Sizemore R.K. (1979). Description of a bacteriocinogenic plasmid in *Beneckea harveyi*. *Applied and Environmental Microbiology.* 38(5): 974-979.
- Michel-Briand Y. & Baysse C. (2022). The pyocins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochimie.* 84: 499-510.

- Nazari M. & Smith D.L. (2020). A PGPR-produced bacteriocin for sustainable agriculture: a review of thuricin 17 characteristics and applications. *Frontiers in Plant Science*. 11: 916.
- Ninawe A.S. & Selvin J. (2009). Probiotics in shrimp aquaculture: avenues and challenges. *Critical Reviews in Microbiology*. 35: 43-66.
- Ovchinnikov K.V., Kranjec C., Thorstensen T., Carlsen H. & Diep D.B. (2020). Successful Development of Bacteriocins into Therapeutic Formulation for Treatment of MRSA Skin Infection in a Murine Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 64: e00829-00820.
- Pepi M. & Focardi S. (2021). Antibiotic-Resistant Bacteria in Aquaculture and Climate Change: A Challenge for Health in the Mediterranean Area. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 18(11): 5723.
- Pircalabioru G.G., Popa L.I., Marutescu L., Gheorghe I., Popa M., Barbu I.C., Cristescu R. & Chifiriu M.C. (2021). Bacteriocins in the Era of Antibiotic Resistance: Rising to the Challenge. *Pharmaceutics*. 13: 196.
- Resende J.A., Borges M.L., Pacheco K.D., Ribeiro I.H., Cesar D.E., Silva V.L., Diniz C.G. & Apolônio A.C.M. (2016). Antibiotic resistance in potentially bacteriocinogenic probiotic bacteria in aquaculture environments. *Aquaculture Research*. 48(5): 13047.
- Riley M.A. (2009). Bacteriocins, biology, ecology, and evolution. In *Encyclopedia of Microbiology*. Elsevier: Amsterdam. The Netherlands. 32-44.
- Savadogo A., Ouattara A.T.C., Bassole H.I. & Traore S.A. (2006). Bacteriocins and lactic acid bacteria - A minireview. *African Journal of Biotechnology*. 5(9): 678-683.
- Scholl D. (2017). Phage Tail-Like Bacteriocins. *Annual Review of Virology*. 4: 453-467.
- Schwinghamer T., Souleimanov A., Dutilleul P. & Smith D. (2016). Supplementation with solutions of lipo-chitooligosaccharide Nod Bj V (C18: 1, MeFuc) and thuricin 17 regulates leaf arrangement, biomass, and root development of canola (*Brassica napus* [L.]). *Plant Growth Regulation*. 78: 31-41.
- Simons A., Alhanout K. & Duval R.E. (2020). Bacteriocins, Antimicrobial Peptides from Bacterial Origin: Overview of Their Biology and Their Impact against Multidrug-Resistant Bacteria. *Microorganisms*. 8(5): 639.
- Singh N. & Abraham J. (2014). Ribosomally synthesized peptides from natural sources. *The Journal of Antibiotics*. 67: 277-289.
- Soltani S., Hammami R., Cotter P.D., Rebuffat S., Said L.B., Gaudreau H., Bédard F., Biron E., Drider D. & Fliss I. (2021). Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiology Letters*. 45(1): fuaa039.
- Stern N.J., Svetoch E.A., Eruslanov B.V., Perelygin V.V., Mitsevich E.V., Mitsevich I.P., Pokhilenco V.D., Levchuk V.P., Svetoch O.E. & Seal B.S. (2006). Isolation of a *Lactobacillus salivarius* strain and purification of its bacteriocin, which is inhibitory to *Campylobacter jejuni* in the chicken gastrointestinal system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 50: 3111-3116.
- Subramanian S. & Smith D.L. (2015). Bacteriocins from the rhizosphere microbiome-from an agriculture perspective. *Frontiers in Plant Science*. 6: 909.
- Tagg J.R., Dajani A.S. & Wannamaker L.W. (1976). Bacteriocins of gram-positive bacteria. *Bacteriological reviews*. 40(3): 722-756.
- Taoka Y., Maeda H., Jo J.Y., Kim S.M., Park S.I., Yoshikawa T. & Sakata T. (2006). Use of live and dead probiotic cells in tilapia *Oreochromis niloticus*. *Fisheries Science*. 72: 755-766.
- Todorov S.D., Wachsman M., Tomé E., Dousset X., Destro M.T., Dicks L.M.T., de Melo Franco B.D.G., Vaz-Velho M. & Drider D. (2010). Characterisation of an antiviral pediocin-like bacteriocin produced by *Enterococcus faecium*. *Food Microbiology*. 27: 869-879.
- van Staden A.D.P., Heunis T., Smith C., Deane S., Dicks L.M.T. (2016). Efficacy of lantibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* - induced skin infections, monitored by in vivo bioluminescent imaging. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 60: 3948-3955.
- Xavier J., Gopalan N. & Ramana K. (2017). Immobilization of lactic acid bacteria and application of bacteriocin for preservation of fruit juices and bacteriocin production. *Defence Life Science Journal*. 2: 231-238.
- Yang E., Fan L., Yan J., Jiang Y., Doecette C., Fillmore S. & Walker B. (2018). Influence of culture media, pH and temperature on growth and bacteriocin production of bacteriocinogenic lactic acid bacteria. *AMB Express*. 8: 10.
- Yang S.C., Lin C.H., Sung C.T. & Fang J.Y. (2014). Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Frontiers in Microbiology*. 5: 241.
- Yusuf M., Ichwan S.J.A. & Hamid T.H.T.A. (2015). Anti-proliferative activities of purified bacteriocin from *Enterococcus mundtii* strain C4L10 isolated from the caecum of Malaysian non-broiler chicken on cancer cell lines. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 7(2): 334-337.
- Zai A.S., Ahmad S. & Rasool S.A. (2009). Bacteriocin production by indigenous marine catfish associated *Vibrio* spp. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 22: 162-167.