

Bacteriocinas y sus aplicaciones: mini-revisión

Bacteriocins and its applications: mini-review

Plamen José Cubillo-Komarovova¹, Roberto Enrique Ledezma-Acevedo², Valeria Salazar-Cedeño³, Daniela Murillo-Rodríguez⁴, Dylan Stern-Flores⁵

Cubillo-Komarovova, P.J; Ledezma-Acevedo, R.E; Salazar-Cedeño, V; Murillo-Rodríguez, D; Stern-Flores, D. Bacteriocinas y sus aplicaciones: mini-revisión. *Tecnología en Marcha*. Vol. 37, N° especial. 30 Aniversario del Centro de Investigación en Biotecnología. Noviembre, 2024. Pág. 79-89.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v37i9.7613>

- 1 Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 plamen.cubillo@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0000-0001-9800-3119>
- 2 Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 robear99cr@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0000-0001-9754-2639>
- 3 Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 vsalazar@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0000-0001-8928-8079>
- 4 Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 danielarodri2001@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0000-0003-2391-1555>
- 5 Escuela de Biología, Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.
 dylan.stern@estudiantec.cr
 <https://orcid.org/0009-0001-1464-9594>



Palabras clave

Antibióticos; antimicrobianos; biotecnología.

Resumen

Las bacteriocinas son moléculas con actividad antibacteriana, lo cual las convierte en herramientas importantes para uso humano. Actualmente, estas moléculas son promisorias para la preservación de alimentos sin aditivos químicos y para el tratamiento clínico de infecciones bacterianas. Dentro de las características favorables de las bacteriocinas destacan la sinergia con otras bacterias y su actividad contra biopelículas. La aplicación de estrategias biotecnológicas como la activación de grupos biosintéticos de genes, la inducción por ingeniería genética o co-cultivos, y la incorporación en bioprocesos, hacen que cada vez sea más cercano el uso de estas moléculas en distintas industrias. El objetivo de esta mini revisión de literatura es ofrecer información reciente y actualizada sobre las aplicaciones de las bacteriocinas en los ámbitos de salud, agronomía e industria, desde una perspectiva biotecnológica.

Keywords

Antibiotics; antimicrobial; biotechnology.

Abstract

Bacteriocins are molecules with antibacterial activity, which makes them important tools for human use. Currently, these molecules show promise for food preservation without chemical additives and for the clinical treatment of bacterial infections. Some favorable characteristics of bacteriocins are their synergy with other bacteria and their activity against biofilms. Biotechnological strategies such as the activation of biosynthetic groups of genes, induction by genetic engineering or co-cultures, and incorporation in bioprocesses, can make the use of these molecules in different industries increasingly closer. The objective of this mini literature review is to offer recent and updated information on the applications of bacteriocins in the fields of health, agronomy and industry, from a biotechnological perspective.

Introducción

La resistencia antimicrobiana (RA) es la capacidad de algunos microorganismos de adquirir mecanismos varios que les confieren resistencia a moléculas antimicrobianas (AMB) como los antibióticos [1]. La emergencia continua de patógenos multirresistentes, principalmente por el uso indebido de los antibióticos disponibles [2], así como la amenaza creciente que esto representa para la humanidad [3], [4], hacen necesaria la búsqueda de terapias alternativas. Este escenario se ve empeorado por la baja tasa de descubrimiento de nuevas moléculas antimicrobianas en las últimas décadas [5], [6], [7], aunado a la falta de comprensión sobre los mecanismos de adquisición de RA.

Ante esto, una alternativa promisorio para combatir la RA son las bacteriocinas [8] (Cuadro 1). Las bacteriocinas son péptidos o proteínas con actividades antibacterianas, las cuales son secretadas por ciertas bacterias en contextos de estrés; por ejemplo, cuando existe competencia por recursos en los hábitats de las comunidades microbianas [9].

Cuadro 1. Principales tipos de bacteriocinas y sus características.

Definición	Características
Bacteriocinas	Proteínas bacterianas con capacidad de inhibir el crecimiento o de causar la muerte de otras bacterias, usualmente contra parientes cercanos de la bacteria que las produce. Actualmente se clasifican en dos grupos principales: Clase I, péptidos modificados post-traduccionalmente (RiPPs, por sus siglas en inglés); y Clase II, péptidos no modificados.
Colicinas	Péptidos termolábiles grandes. Su modo de acción es principalmente mediante la formación de poros en la membrana, actividad nucleasa contra ADN, ARNr 16S y ARNt, e inhibición de la síntesis de peptidoglicano. Se han encontrado codificadas sólo en plásmidos.
Microcinas	“Bacteriocinas pequeñas”; péptidos más termoestables pequeños (< 10 kDa) secretados principalmente por <i>Enterobacteriaceae</i> , con capacidad de inhibir a otras bacterias. Están codificadas en plásmidos o en el cromosoma bacteriano. Tienen múltiples mecanismos de acción (ver Cuadro 2).

Fuentes: [10], [11].

Las bacteriocinas suelen ser moléculas catiónicas, lo que facilita su interacción con las cargas negativas de la pared celular bacteriana; además, son hidrofóbicas, para facilitar la ruptura de la membrana celular; generalmente actúan bajo un alto rango de pH; y son menos termolábiles que los antibióticos [12]. Poseen múltiples mecanismos inhibitorios (Cuadro 2), tales como formación de poros en la membrana, actividad anti-*biofilm*, inhibición en la síntesis de pared celular, y disrupción del metabolismo celular [13]. Además, las bacteriocinas y sustancias inhibitorias similares a bacteriocinas (BLIS, por sus siglas en inglés) han mostrado baja toxicidad en humanos [14] y, debido a que son altamente específicas, pueden inhibir patógenos sin alterar la homeostasis del microbioma local [11].

La mayor parte de las bacterias producen al menos una bacteriocina [11]. Firmicutes y Bacteroidetes, los filos de bacterias más comunes en la microbiota humana, producen la mayor cantidad de bacteriocinas estudiadas a la fecha; sin embargo, las bacteriocinas producidas por las Proteobacterias son ricas en cargas catiónicas y hélices alfa, por lo que podrían tener mayor efecto antibacteriano [10].

La diversidad y variabilidad de las bacteriocinas, el contexto de su ocurrencia (competencia intraespecífica e interespecífica), y su naturaleza molecular, hace que estas moléculas sean candidatas promisorias para atacar la crisis de RA. Por eso, el objetivo de la presente mini revisión de literatura es ofrecer información reciente y actualizada sobre las aplicaciones de las bacteriocinas en los ámbitos de salud, agronomía e industria, desde una perspectiva biotecnológica.

Cuadro 2. Algunas bacteriocinas y sus características.

Bacteriocina	Modo de acción	Organismo(s) productor(es)	Blanco(s)
Nisina	Formación de poros en la membrana	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium botulinum</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella spp.</i>
Mutacina 1140	Desestabiliza membrana celular, inhibiendo el transporte de aminoácidos y la síntesis de ATP	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pediocina PA-1	Formación de poros en la membrana	<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>L. monocytogenes</i>
Enterocina CRL35	Interfiere con replicación viral	<i>Enterococcus mundtii</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Herpes virus
Garvicina	Formación de poros en la membrana	<i>Lactobacillus garvieae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Plantaricina	Formación de poros en la membrana	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>L. monocytogenes</i>
Microcina B17	Inhibición de la ADN girasa, causando rompimientos en el ADN	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>E. coli</i>
Microcina C	Inhibición de ARNt sintetasa, esencial para síntesis de proteínas	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i>
Microcina E492	Formación de poros en la membrana	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	Anticáncer (mama, colon)
Microcina H47	Bloqueo del canal de protones celular o de la ATP sintetasa	<i>E. coli</i>	Enterobacteriaceae
Microcina J25	Impide la transcripción e inhibe la respiración celular	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella spp.</i> , <i>E. coli</i>
Microcina S	Desconocido	<i>E. coli</i> , <i>Citrobacter freundii</i>	Letal contra <i>E. coli</i> enterohemorrágica y enteropatógena
Microcina V	Formación de poros en la membrana	<i>E. coli</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Salmonella enterica</i>	<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>

Fuentes:[10], [11], [15], [16], [17].

Aplicaciones farmacológicas y biomédicas

En la práctica clínica, se ha sugerido que las bacteriocinas podrían utilizarse en combinación con otros agentes antimicrobianos ya existentes, lo cual podría reducir la probabilidad de desarrollo de resistencia como resultado de la participación de dos mecanismos antimicrobianos distintos [18]. Adicionalmente, la actividad sinérgica antimicrobiana podría reducir los costos de tratamiento por medio de la reducción en la concentración de antimicrobianos más costosos o al utilizarlos junto con otros más económicos. Asimismo, estas combinaciones podrían ampliar el espectro de acción [19], así como reducir los efectos secundarios y toxicidad asociados al uso de antibióticos en altas dosis [20].

Algunas microcinas (bacteriocinas pequeñas, compuestas por sólo unos pocos aminoácidos) [10] bacterianas se podrían utilizar para regular la colonización de agentes patógenos en el intestino y reducir la inflamación intestinal [21]. Por ejemplo, se ha demostrado que la bacteria *Escherichia coli* Nissle 1917 limita la expansión de bacterias del género Enterobacteriaceae, incluyendo *E. coli* comensal, *E. coli* adherente-invasiva y *Salmonella enterica* [21]. Esta actividad se da en medios limitados en hierro, donde las bacterias secretan sideróforos para captar este metal, posteriormente se da la captación bacteriana de sideróforos unidos al hierro a través de receptores de membrana [21]. En estas condiciones, *E. coli* Nissle 1917 es capaz de secretar sideróforos conjugados con microcinas que pueden atacar otras bacterias a través de dichos receptores, en un mecanismo que se conoce como “caballo de Troya”. De modo que, en condiciones de limitación de hierro, como ocurre en el intestino inflamado, estas bacterias son capaces de competir gracias a las bacteriocinas [21].

Otro de los retos que existe es el combate de las biopelículas (o *biofilm*), donde las bacterias están inmersas en una matriz polimérica compleja, que las hace resistentes a los antibióticos por la imposibilidad que tienen los mismos de penetrar los estratos más profundos [22]. Por ejemplo, la nisina, un péptido antimicrobiano producido por *Lactococcus lactis* y usado como preservante en alimentos [23] ha mostrado actividad anti-*biofilm* contra patógenos de importancia médica y veterinaria como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, enterococos resistentes a la vancomicina, y *Staphylococcus* y *Streptococcus* asociados a mastitis bovina [22], [24]. También se han identificado derivados de nisina que son capaces de interferir con la formación de las biopelículas, así como de reducir la densidad de biopelículas previamente establecidas [22].

Por otro lado, las bacteriocinas no solamente pueden servir como moléculas antimicrobianas, sino que también se han encontrado bacteriocinas con posible capacidad antitumoral [25]. Por ejemplo, la microcina MccE492, producida por *Klebsiella pneumoniae*, ha mostrado toxicidad contra células de adenocarcinoma colorrectal (HT29), mientras que la nisina ha mostrado actividad citotóxica contra células de cáncer de colon (SW620) [25].

Aplicaciones agronómicas

En el ámbito agronómico, las bacteriocinas han permitido la protección de cultivos ante fitopatógenos de relevancia como *Erwinia* o *Ralstonia* [26]. Las tailocinas, bacteriocinas multiproteicas derivadas de fagos codificadas por regiones genómicas que se activan cuando se daña el ADN [27], [28] han protegido contra la infección del fitopatógeno *Pseudomonas syringae* en plantas de *Nicotiana benthamiana* [29]. *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas putida*, además de producir bacteriocinas en contra de fitopatógenos, también pueden inducir resistencia sistémica y promover el crecimiento de las plantas [30]. La bacteriocina Bac IH7 de *Bacillus subtilis* IH7 tiene actividad bactericida contra *Agrobacterium tumefaciens*, *Candida tropicalis* y otros patógenos de transmisión a partir de las semillas; y esta bacteriocina también contribuye al aumento de brotes, longitud de raíces y porcentaje de germinación [31].

Destacan las bacteriocinas de bacterias fijadoras de nitrógeno en la rizósfera. Por ejemplo, *Bacillus thuringiensis* NEB17 elimina a competidores de su nicho en el fitomicrobioma, pero no afecta a las bacterias fijadoras de nitrógeno, necesarias para el crecimiento de plantas como las leguminosas [26]. Por su parte, *Gluconacetobacter diazotrophicus* produce una bacteriocina conocida como gluconacina, la cual se ha logrado expresar, purificar y ha mantenido su actividad de manera heteróloga en *E. coli* de manera *in silico* contra fitopatógenos

como *Xanthomonas axonopodis* o *Acidovorax vasculorum* [32]. Esto puede funcionar como un mecanismo de control biológico, el cual puede servir para eliminar patógenos, a la vez que se favorece el crecimiento de las plantas [33], [34], [35].

Por otra parte, se ha reportado que algunas bacterias productoras de bacteriocinas se pueden utilizar para producir Extractos Fermentados de Plantas (FPE), los cuales se han asociado con posibles beneficios para la salud humana [36]. Los FPE son alimentos de origen vegetal, usualmente plantas medicinales, cereales o frutas, las cuales se inoculan con organismos como levaduras o bacterias ácido lácticas para obtener bebidas o alimentos funcionales [37], [38]. Los FPE son también una fuente de bacteriocinas, producidas por bacterias como *Lactobaciillus plantarum*, *Enterococcus faecium* y *Leconostoc lactis*, las cuales han logrado inhibir el crecimiento de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus* spp. [39].

Aplicaciones en la industria alimentaria

Los alimentos pueden deteriorarse a través de la contaminación por microorganismos como bacterias, virus, protozoos, hongos y parásitos, lo que afecta las propiedades organolépticas y la calidad del producto alimentario; además, los alimentos pueden servir como vehículos para la transmisión de enfermedades gastrointestinales, ya sea intoxicaciones o infecciones, lo cual incide en la morbilidad y mortalidad, así como la generación de pérdidas económicas [40].

A pesar de que el empleo de conservantes químicos y el tratamiento térmico han funcionado en el pasado para reducir posibilidades de intoxicación alimentaria, estas técnicas tienen un impacto en las propiedades organolépticas de los alimentos debido a la secreción de lipasas y proteasas que cambian la composición química de los productos [41]. Asimismo, existe la creciente preferencia de los consumidores por ingerir alimentos más seguros, de alta calidad y mínimamente procesados, lo que ha generado un interés por el uso de bacteriocinas para controlar patógenos transmitidos por alimentos [18], [41].

En este sentido, la incorporación de bacterias productoras de bacteriocinas en alimentos aumenta su vida en anaquel [36], [42]. Recientemente, se ha reportado la utilización de la nisina producida por *Lactococcus lactis* para reemplazar el uso de conservantes químicos en alimentos como carne, productos lácteos, pescado, bebidas alcohólicas, ensaladas y vegetales fermentados. Otro ejemplo es la pediocina PA₁, producida por *Pediococcus*, la cual se ha comercializado como conservante de alimentos para la aplicación en industria [14], [41].

La incorporación de bacteriocinas para la conservación de alimentos se puede realizar de varias formas: a) inoculando el alimento con la cepa productora de bacteriocinas, b) adicionando la bacteriocina purificada o semipurificada como aditivo alimentario, y c) la fermentación previa del producto con una cepa productora de bacteriocinas como ingrediente en el procesamiento del alimento [41].

Las bacteriocinas se han utilizado en la industria alimentaria solas o en combinación con otros métodos de conservación. Destaca especialmente su actividad contra *Salmonella*, debido a que es un patógeno usual en la industria alimenticia [21].

Tendencias actuales y perspectivas futuras

Se deben mejorar las tecnologías y herramientas disponibles para producir bacteriocinas que sean seguras para su uso en humanos. Una opción consiste en utilizar estrategias similares a las que se utilizan en el descubrimiento de antibióticos, tales como la activación de grupos de genes biosintéticos (BGCs, por sus siglas en inglés), metagenómica, co-cultivo, bioprospección en ambientes inusuales, y nuevas técnicas de ingeniería genética y química

[43]. Cabe destacar que ya se han aislado e identificado un gran número de bacteriocinas a partir de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, de los cuales se han creado bases de datos con toda la información útil para detectar de forma automatizada los genes de bacteriocinas [41].

Algunas bacteriocinas suelen estar en grupos de genes biosintéticos (BGCs), es decir, genes relacionados entre sí, pero los cuales no se suelen expresar juntos [44]. Una técnica para la activación de (BGCs) son los co-cultivos con microorganismos productores e inductores de bacteriocinas, ya que se ha encontrado que el “quorum sensing” (percepción de cuórum o autoinducción) es un mecanismo que puede inducir la producción de estas moléculas antimicrobianas [45]. Esta estrategia ha permitido un aumento en la producción de bacteriocinas conocidas, tales como la nisina [46], así como el descubrimiento de inducciones poco usuales como las sustancias inhibitoras similares a bacteriocinas (BLIS) entre bacterias Gram positivas y Gram negativas, en particular con actividad contra *Aeromonas* [47]. La combinación de estas técnicas con transcriptómica y proteómica llevó también a la identificación de la plantaricina, una bacteriocina inducida en el co-cultivo entre *Lactiplantibacillus paraplantarum* y *Wickerhamomyces anomalus* [48].

La inducción de moléculas bioactivas también se puede realizar de manera física. Por ejemplo, la irradiación con luz azul puede promover la producción de bacteriocinas; además, este tipo de luz puede ser beneficiosa para el crecimiento de algunas especies de bacterias productoras de bacteriocinas de uso alimenticio como las *Lactobacillus lactis* [49].

También, se puede hacer la inducción de BGCs por medio de técnicas más novedosas, como la edición genética por CRISPR, al alterar promotores, activadores y diferentes secuencias reguladoras [50].

Otro punto por destacar es la necesidad de aumentar la rentabilidad y la sostenibilidad de los procesos para la producción de bacteriocinas. Para esto se han dado diferentes avances en el área de los bioprocesos y el enfoque OSMAC (en inglés, *One Strain Many Compounds*) para determinar diferentes respuestas según el tipo de medio que se use [50]. Un ejemplo es el uso de fermentación en sustrato sólido (en inglés, *Solid Substrate Fermentation*) a partir de arroz para la producción de bacteriocinas de *Bifidobacterium* [51], así como el uso de subproductos de otros procesos productivos como sustrato en bioprocesos con el objetivo de obtener bacteriocinas como la nisina o la termofilina [52]. También es necesario desarrollar mecanismos de administración adecuados, debido a que la actividad de las bacteriocinas puede verse afectada por la digestión proteolítica en la vía oral [13], [53].

La expresión heteróloga es una alternativa promisoriosa para la producción de bacteriocinas. Por ejemplo, *E. coli* se ha utilizado para la expresión de sakacina P de *Lactobacillus sakei* o para producir enterocina A [54], [55]; *Lactococcus lactis* para producir enterocina A [55]; y *Saccharomyces* spp. para la expresión de leucocina C proveniente de *Leuconostoc* y plantaricina 423 proveniente de *Lactobacillus plantarum* [56], [57]. Gracias a los avances en expresión heteróloga, se pueden lograr mayores rendimientos en la producción de bacteriocinas a partir de estas técnicas [58].

Por otro lado, el uso de las bacteriocinas podría ser una estrategia viable para el futuro control y prevención de pandemias [59]. Se ha observado que algunas bacteriocinas tienen actividad contra cápsidas virales; por lo tanto, es importante investigar su actividad frente a diferentes cepas de virus. Otra alternativa es tratar posibles zoonosis con bacteriocinas antes de que el patógeno sea capaz de infectar humanos, y así reducir la probabilidad de un salto zoonótico a futuro [59]. Cabe mencionar que ya se han identificado bacterias resistentes a bacteriocinas [15].

Conclusiones

A pesar de los grandes esfuerzos en la ampliación en el conocimiento de bacteriocinas, aún es necesario realizar más estudios para la aplicación efectiva de las bacteriocinas en distintas áreas. Es necesario conocer la posibilidad de la implementación de las bacteriocinas en conjunto con otras herramientas tecnológicas. Para lograr el uso seguro de estas moléculas aún se debe ampliar la investigación relacionada a su toxicidad tanto en la industria alimentaria como farmacéutica, así como mejorar los métodos de administración para que las bacteriocinas puedan alcanzar el sitio de acción sin ser degradadas.

Actualmente, en el Centro de Investigación en Biotecnología del Instituto Tecnológico de Costa Rica se realizan investigaciones para la identificación de sustancias con potencial antimicrobiano a partir de distintos orígenes, tales como microorganismos comensales presentes en el ecosistema de las avispas sociales, así como microorganismos de ambientes extremos, y se promueve para el futuro próximo la aplicación de estrategias biotecnológicas como la ingeniería genética, la biología sintética, y los bioprocesos, para la producción de bacteriocinas y otras moléculas.

Referencias

- [1] K. W. K. Tang, B. C. Millar, and J. E. Moore, "Antimicrobial Resistance (AMR)," *Br J Biomed Sci*, vol. 80, p. 11387, 2023, doi: 10.3389/BJBS.2023.11387.
- [2] T. Singhal, "Antimicrobial Resistance: The 'Other' Pandemic!: Based on 9th Dr. I. C. Verma Excellence Award for Young Pediatricians Delivered as Oration on 19th Sept. 2021," *Indian J Pediatr*, vol. 89, no. 6, pp. 600–606, Jun. 2022, doi: 10.1007/S12098-021-04008-9.
- [3] F. Prestinaci, P. Pezzotti, and A. Pantosti, "Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon," *Pathog Glob Health*, vol. 109, no. 7, p. 309, Oct. 2015, doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030.
- [4] P. Shinu et al., "Progress report: antimicrobial drug discovery in the resistance era," *Pharmaceutics* 2022, vol. 15, no. 4, p. 413, Mar. 2022, doi: 10.3390/PH15040413.
- [5] M. A. Cook and G. D. Wright, "The past, present, and future of antibiotics," *Sci Transl Med*, vol. 14, no. 657, Aug. 2022, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.ABO7793.
- [6] J. D. Hegemann, J. Birkelbach, S. Walesch, and R. Müller, "Current developments in antibiotic discovery," *EMBO Rep*, vol. 24, no. 1, Jan. 2023, doi: 10.15252/EMBR.202256184
- [7] C. Årdal et al., "Antibiotic development — economic, regulatory and societal challenges," *Nature Reviews Microbiology*, vol. 18, no. 5, pp. 267–274, Nov. 2019, doi: 10.1038/s41579-019-0293-3.
- [8] G. Gradisteanu Pircalabioru et al., "Bacteriocins in the era of antibiotic resistance: rising to the challenge," *Pharmaceutics*, vol. 13, no. 2, p. 196, Feb. 2021, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS13020196.
- [9] L. Ghazaryan, L. Tonoyan, A. Al Ashhab, M. I. M. Soares, and O. Gillor, "The role of stress in colicin regulation," *Arch Microbiol*, vol. 196, no. 11, pp. 753–764, Oct. 2014, doi: 10.1007/S00203-014-1017-8.
- [10] F. Baquero, V. F. Lanza, M. R. Baquero, R. del Campo, and D. A. Bravo-Vázquez, "Microcins in enterobacteriaceae: peptide antimicrobials in the eco-active intestinal chemosphere," *Front Microbiol*, vol. 10, p. 473968, Oct. 2019, doi: 10.3389/FMICB.2019.02261.
- [11] R. C. Reuben and C. Torres, "Bacteriocins: potentials and prospects in health and agrifood systems," *Archives of Microbiology*, vol. 206, p. 233, 2024, doi: 10.1007/s00203-024-03948-y.
- [12] A. W. Negash and B. A. Tsehail, "Current applications of bacteriocin," *Int J Microbiol*, vol. 2020, no. 1, p. 4374891, Jan. 2020, doi: 10.1155/2020/4374891.
- [13] D. Lahiri et al., "Bacteriocin: a natural approach for food safety and food security," *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 10, p. 1005918, Oct. 2022, doi: 10.3389/FBIOE.2022.1005918.
- [14] Z. Pilevar, H. Hosseini, S. Beikzadeh, E. Khanniri, and A. M. Alizadeh, "Application of bacteriocins in meat and meat products: an update," *Curr Nutr Food Sci*, vol. 16, no. 2, pp. 120–133, Oct. 2018, doi: 10.2174/1573401314666181001115605.

- [15] R. Kumariya, A. K. Garsa, Y. S. Rajput, S. K. Sood, N. Akhtar, and S. Patel, "Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria," *Microb Pathog*, vol. 128, pp. 171–177, Mar. 2019, doi: 10.1016/J.MICPATH.2019.01.002.
- [16] M. L. Chikindas, J. Novak, A. J. M. Driessen, W. N. Konings, K. M. Schilling, and P. W. Caufield, "Mutacin II, a bactericidal antibiotic from *Streptococcus mutans*," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 39, no. 12, pp. 2656–2660, 1995, doi: 10.1128/AAC.39.12.2656.
- [17] M. Zimina et al., "Overview of global trends in classification, methods of preparation and application of bacteriocins," *Antibiotics*, vol. 9, no. 9, p. 553, Aug. 2020, doi: 10.3390/ANTIBIOTICS9090553.
- [18] P. M. O'Connor, T. M. Kuniyoshi, R. P. Oliveira, C. Hill, R. P. Ross, and P. D. Cotter, "Antimicrobials for food and feed; a bacteriocin perspective," *Curr Opin Biotechnol*, vol. 61, pp. 160–167, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.COPBIO.2019.12.023.
- [19] S. Soltani, E. Biron, L. Ben Said, M. Subirade, and I. Fliss, "Bacteriocin-based synergetic consortia: a promising strategy to enhance antimicrobial activity and broaden the spectrum of inhibition," *Microbiol Spectr*, vol. 10, no. 1, Feb. 2022, doi: 10.1128/SPECTRUM.00406-21.
- [20] S. Soltani et al., "Gastrointestinal stability and cytotoxicity of bacteriocins from gram-positive and gram-negative bacteria: a comparative in vitro study," *Front Microbiol*, vol. 12, p. 780355, Jan. 2022, doi: 10.3389/FMICB.2021.780355.
- [21] Anjana and S. K. Tiwari, "Bacteriocin-producing probiotic lactic acid bacteria in controlling dysbiosis of the gut microbiota," *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 12, p. 851140, May 2022, doi: 10.3389/FCIMB.2022.851140.
- [22] M. Pérez-Ibarreche, D. Field, R. P. Ross, and C. Hill, "A bioengineered nisin derivative to control *Streptococcus uberis* biofilms," *Appl Environ Microbiol*, vol. 87, no. 16, pp. 1–14, Jul. 2021, doi: 10.1128/AEM.00391-21.
- [23] J. M. Shin, J. W. Gwak, P. Kamarajan, J. C. Fenno, A. H. Rickard, and Y. L. Kapila, "Biomedical applications of nisin," *J Appl Microbiol*, vol. 120, no. 6, p. 1449, Jun. 2016, doi: 10.1111/JAM.13033.
- [24] A. Angelopoulou, D. Field, M. Pérez-Ibarreche, A. K. Warda, C. Hill, and R. Paul Ross, "Vancomycin and nisin A are effective against biofilms of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* isolates from human milk," *PLoS One*, vol. 15, no. 5, p. e0233284, May 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0233284.
- [25] M. A. Varas et al., "Exploiting zebrafish xenografts for testing the in vivo antitumorigenic activity of microcin E492 against human colorectal cancer cells," *Front Microbiol*, vol. 11, p. 492896, Mar. 2020, doi: 10.3389/FMICB.2020.00405.
- [26] O. I. Balko, O. B. Balko, and L. V. Avdeeva, "Bacteriocins of some groups of gram-negative bacteria," *Mikrobiol Zh*, vol. 82, no. 3, pp. 71–84, May 2020, doi: 10.15407/MICROBIOLJ82.03.071.
- [27] M. G. K. Ghequire and R. De Mot, "The tailocin tale: peeling off phage tails," *Trends Microbiol*, vol. 23, no. 10, pp. 587–590, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.tim.2015.07.011.
- [28] M. Fernandez, A. Godino, A. Príncipe, G. M. Morales, and S. Fischer, "Effect of a *Pseudomonas fluorescens* tailocin against phytopathogenic *Xanthomonas* observed by atomic force microscopy," *J Biotechnol*, vol. 256, pp. 13–20, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.JBIOTEC.2017.07.002.
- [29] D. A. Baltrus, M. Clark, K. L. Hockett, M. Mollico, C. Smith, and S. Weaver, "Prophylactic application of tailocins prevents infection by *Pseudomonas syringae*," *Phytopathology*, vol. 112, no. 3, pp. 561–566, Mar. 2022, doi: 10.1094/PHYTO-06-21-0269-R.
- [30] M. Nazari and D. L. Smith, "A PGPR-produced bacteriocin for sustainable agriculture: a review of thuricin 17 characteristics and applications," *Front Plant Sci*, vol. 11, p. 547681, Jul. 2020, doi: 10.3389/FPLS.2020.00916.
- [31] I. Hammami, M. A. Triki, and A. Rebai, "Purification and characterization of the novel bacteriocin BAC IH7 with antifungal and antibacterial properties," *Journal of Plant Pathology*, vol. 93, no. 2, pp. 443–454, 2011, [Online]. Available: <http://www.jstor.org/stable/41999016>
- [32] M. M. Oliveira, E. T. A. Ramos, M. M. Drechsel, M. S. Vidal, S. Schwab, and J. I. Baldani, "Gluconacin from *Gluconacetobacter diazotrophicus* PAL5 is an active bacteriocin against phytopathogenic and beneficial sugarcane bacteria," *J Appl Microbiol*, vol. 125, no. 6, pp. 1812–1826, Dec. 2018, doi: 10.1111/JAM.14074.
- [33] R. J. Dorosky, L. S. Pierson, and E. A. Pierson, "*Pseudomonas chlororaphis* produces multiple R-tailocin particles that broaden the killing spectrum and contribute to persistence in rhizosphere communities," *Appl Environ Microbiol*, vol. 84, no. 18, Sep. 2018, doi: 10.1128/AEM.01230-18.
- [34] K. Rachwal, A. Boguszewska, J. Kopcinska, M. Karas, M. Tchórzewski, and M. Janczarek, "the regulatory protein *rosr* affects *Rhizobium leguminosarum* bv. trifolii protein profiles, cell surface properties, and symbiosis with clover," *Front Microbiol*, vol. 7, no. AUG, p. 1302, Aug. 2016, doi: 10.3389/FMICB.2016.01302.



- [35] A. Yajima, A. A. N. Van Brussel, J. Schripsema, T. Nukada, and G. Yabuta, "Synthesis and stereochemistry-activity relationship of small bacteriocin, an autoinducer of the symbiotic nitrogen-fixing bacterium *Rhizobium leguminosarum*," *Org Lett*, vol. 10, no. 10, pp. 2047–2050, May 2008, doi: 10.1021/OL8005198
- [36] H. Gadhomi, E. L. A. Hayouni, E. Martinez-Rojas, W. Yeddes, and M. S. Tounsi, "Biochemical composition, antimicrobial and antifungal activities assessment of the fermented medicinal plants extract using lactic acid bacteria," *Arch Microbiol*, vol. 204, no. 7, pp. 1–12, Jul. 2022, doi: 10.1007/S00203-022-02985-9.
- [37] Y. Feng, M. Zhang, A. S. Mujumdar, and Z. Gao, "Recent research process of fermented plant extract: A review," *Trends Food Sci Technol*, vol. 65, pp. 40–48, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.TIFS.2017.04.006.
- [38] A. Blandino, M. E. Al-Aseeri, S. S. Pandiella, D. Cantero, and C. Webb, "Cereal-based fermented foods and beverages," *Food Research International*, vol. 36, no. 6, pp. 527–543, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0963-9969(03)00009-7.
- [39] S. D. Todorov, "Diversity of bacteriocinogenic lactic acid bacteria isolated from boza, a cereal-based fermented beverage from Bulgaria," *Food Control*, vol. 21, no. 7, pp. 1011–1021, Jul. 2010, doi: 10.1016/J.FOODCONT.2009.12.020.
- [40] K. Kirtonia et al., "Bacteriocin: a new strategic antibiofilm agent in food industries," *Biocatal Agric Biotechnol*, vol. 36, p. 102141, Sep. 2021, doi: 10.1016/J.BCAB.2021.102141.
- [41] V. A. Vincent Volpane et al., "Applications of bacteriocin and protective cultures in dairy products: a mini-review," *Asian J Biol Life Sci*, vol. 10, doi: 10.5530/ajbls.2021.10.36.
- [42] L. Zhang, M. Zhang, and A. S. Mujumdar, "New technology to overcome defects in production of fermented plant products- a review," *Trends Food Sci Technol*, vol. 116, pp. 829–841, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.TIFS.2021.08.014.
- [43] A. A. Baranova, V. A. Alferova, V. A. Korshun, and A. P. Tyurin, "Modern trends in natural antibiotic discovery," *Life*, vol. 13, no. 5, 2023, doi: 10.3390/life13051073.
- [44] R. Fernández-Fernández et al., "Genomic analysis of bacteriocin-producing Staphylococci: high prevalence of lanthipeptides and the micrococcin P1 biosynthetic gene clusters," *Probiotics Antimicrobial Proteins*, pp. 1-16, 2023, doi: 10.1007/S12602-023-10119-W.
- [45] P. Chanos and T. Mygind, "Co-culture-inducible bacteriocin production in lactic acid bacteria," *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 100, no. 10, pp. 4297–4308, May 2016, doi: 10.1007/S00253-016-7486-8.
- [46] W. Liu, J. Zhou, F. Tan, H. Yin, C. Yang, and K. Lu, "Improvement of nisin production by using the integration strategy of co-cultivation fermentation, foam fractionation and pervaporation," *LWT*, vol. 142, May 2021, doi: 10.1016/J.LWT.2021.111093.
- [47] D. Promrug et al., "Cocultures of *Enterococcus faecium* and *Aeromonas veronii* Induce the Secretion of Bacteriocin-like Substances against *Aeromonas*," *J Agric Food Chem*, vol. 71, no. 43, pp. 16194–16203, Nov. 2023, doi: 10.1021/ACS.JAFC.3C04019.
- [48] R. Nie, Z. Zhu, Y. Qi, Z. Wang, H. Sun, and G. Liu, "Bacteriocin production enhancing mechanism of *Lactiplantibacillus paraplantarum* RX-8 response to *Wickerhamomyces anomalus* Y-5 by transcriptomic and proteomic analyses," *Front Microbiol*, vol. 14, p. 1111516, Feb. 2023, doi: 10.3389/FMICB.2023.1111516.
- [49] A. V. Diachkova, A. A. Nogina, S. L. Tikhonov, N. V. Tikhonova, D. G. Popova, and L. S. Kudryashov, "Biotechnology for bacteriocin synthesis using photostimulation," *BIO Web Conf*, vol. 23, p. 02003, 2020, doi: 10.1051/BIOCONF/20202302003.
- [50] M. Gasperek, H. Steel, and A. Papachristodoulou, "Deciphering mechanisms of production of natural compounds using inducer-producer microbial consortia," *Biotechnol Adv*, vol. 64, p. 108117, May 2023, doi: 10.1016/J.BIOTECHADV.2023.108117.
- [51] S. Priyanka, S. K. R. Namasivayam, S. Sudha, M. Lavanya, and T. Abiraamavalli, "Potential biological active bacteriocin production by Bifidobacterium via eco-friendly, low-cost solid state fermentation principle," *Environmental Quality Management*, vol. 34, no. 1, p. e22210, Sep. 2024, doi: 10.1002/TQEM.22210.
- [52] A. L. Miller et al., "Bacteriocin production by lactic acid bacteria using ice cream co-product as the fermentation substrate," *J Dairy Sci*, vol. 107, pp. 3468–3477, 2024, doi: 10.3168/jds.2023-24249.
- [53] D. F. Benítez-Chao, A. León-Buitimea, J. A. Lerma-Escalera, and J. R. Morones-Ramírez, "Bacteriocins: an overview of antimicrobial, toxicity, and biosafety assessment by in vivo models," *Front Microbiol*, vol. 12, Apr. 2021, doi: 10.3389/FMICB.2021.630695.
- [54] H. Chen, F. Tian, S. Li, Y. Xie, H. Zhang, and W. Chen, "Cloning and heterologous expression of a bacteriocin sakacin P from *Lactobacillus sakei* in *Escherichia coli*," *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 94, no. 4, pp. 1061–1068, May 2012, doi: 10.1007/S00253-012-3872-Z.

- [55] J. J. Jiménez et al., "Cloning strategies for heterologous expression of the bacteriocin enterocin A by *Lactobacillus sakei* Lb790, *Lb. plantarum* NC8 and *Lb. casei* CECT475," *Microb Cell Fact*, vol. 14, no. 1, pp. 1–11, Oct. 2015, doi: 10.1186/S12934-015-0346-X.
- [56] R. Li, X. Wan, T. M. Takala, and P. E. J. Saris, "Heterologous Expression of the *Leuconostoc* Bacteriocin Leucocin C in Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii*," *Probiotics Antimicrob Proteins*, vol. 13, no. 1, pp. 229–237, Feb. 2021, doi: 10.1007/S12602-020-09676-1.
- [57] C. A. Van Reenen, M. L. Chikindas, W. H. Van Zyl, and L. M. T. Dicks, "Characterization and heterologous expression of a class IIa bacteriocin, plantaricin 423 from *Lactobacillus plantarum* 423, in *Saccharomyces cerevisiae*," *Int J Food Microbiol*, vol. 81, no. 1, pp. 29–40, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0168-1605(02)00164-2.
- [58] J. M. Rodríguez, M. I. Martínez, N. Horn, and H. M. Dodd, "Heterologous production of bacteriocins by lactic acid bacteria," *Int J Food Microbiol*, vol. 80, no. 2, pp. 101–116, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0168-1605(02)00153-8.
- [59] D. Dey et al., "Antiviral effects of bacteriocin against animal-to-human transmittable mutated SARS-COV-2: a systematic review," *Front Agric Sci Eng*, vol. 8, no. 4, pp. 603–622, Dec. 2021, doi: 10.15302/J-FASE-2021397.