

Bakteriyosinlerin Sağlık Alanında Kullanımı

Use of Bacteriosins in Health

Ayşenur Fidan*, Serpil Uğraş**

* Düzce Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoloji Bölümü, Düzce, Türkiye

** Düzce Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Düzce, Türkiye

Atf/Cite as: Fidan A, Uğraş S. Bakteriyosinlerin sağlık alanında kullanımı. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2022;52(3):145-157.

Öz

Mevcut antibiyotiklere dirençli patojenlerin dramatik bir şekilde artışı, artan salgın hastalıklar, üstesinden gelinemeyen nozokomiyal enfeksiyonlar gibi birçok alanda patojenlerle mücadele için alternatif stratejilere gereksinim duyulmaktadır. Bu bağlamda, yapılan çalışmalar, bakteriyosinlerin patojenlerle mücadelede alternatif bir strateji olabileceğini göstermektedir. Bakteriyosinler sağlık alanında antikanser, antiviral, antibiyofil ve antimikrobiyal etkileri kanıtlanmış olan önemli bakteriyal kaynaklı peptitlerdir. Patojenlerin inhibisyonunu sağlarken canlıya ve çevreye zararsız oluşları bakteriyosinleri daha da önemli hâle getirmektedir. Günümüzde laktik asit bakterilerinin bakteriyosinleri çalışmalarda odak noktası hâline gelmiş olsa da *Bacillus sp.*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi diğer üretici bakterilerin bakteriyosinleri de sağlık alanında oldukça önemli sonuçlar vermekte ve bu alanda çalışmalar hızla sürdürülmektedir. Bakteriyosinlerin, patojenler ile mücadelede yeni stratejilerin geliştirilmesinde kilit rol üstlenebileceği öngörülmektedir. Bu derleme çalışmasında, bakteriyosinlerin önemi vurgulanmakta olup, sağlık alanında bakteriyosinlerin kullanım alanlarını sunan çalışmalara yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bakteriyosinler, inhibisyon aktivite, sağlık

ABSTRACT

Alternative strategies are needed to combat pathogens in many areas such as the dramatic increase in pathogens resistant to existing antibiotics, increasing epidemics, and incurable nosocomial infections. Some studies show that bacteriocins can be an alternative strategy in combating pathogens. Bacteriocins are important peptides of bacterial origin with proven anticancer, antiviral, antibiofilm and antimicrobial effects in the health field. Bacteriocins, which provide pathogen inhibition, are considered as very important molecules because they are harmless to living things and the environment. Although bacteriocins produced by lactic acid bacteria are the focus of studies in health, successful findings are obtained as a result of studies with bacteriocins of other producing bacteria such as *Bacillus sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and studies with bacteriocins are rapidly continuing. It is predicted that bacteriocins may play a key role in the development of new strategies in the fight against pathogens. This review includes studies that reveal the possibilities of using bacteriocins in health, and as a result, the importance of bacteriocins is emphasized.

Keywords: Bacteriocins, inhibition activity, health

Alındığı tarih / Received:

28.02.2022 / 28. February.2022

Kabul tarihi / Accepted:

03.05.2022 / 03. May.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

01.09.2022 / 01. September.2022

ORCID Kayıtları

A. Fidan 0000-0003-3188-266X

S. Uğraş 0000-0002-1867-5781

✉ serpilkus@gmail.com

GİRİŞ

Antibiyotiklerin keşfi ile birçok bakteriyel hastalığın tedavisi olası hâle gelmiş ve bu şekilde insanların daha uzun yaşam sürmesi sağlanabilmiştir. Ancak, sağlık alanında çığır açan böylesi önemli moleküllerin bilinçsiz kullanımları neticesinde, bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirdiği gözlenmiştir. Bakterilerde antibiyotiklere yönelik direnç oluşumundan sorumlu genler rastgele mutasyonlarla

veya plazmit aracılığıyla yatay gen transferi sonucunda aktarılabilir. Bilinçsiz antibiyotik kullanımının sonucu olarak da dirençli bakterilerin doğal seçim yoluyla hayatta kaldığı görülmektedir. Son zamanlarda bakterilerde antibiyotik direncinin ciddi sayıda artışı, bilim insanlarını dirençli seçenekleri yeniden değerlendirmeye özendirmiştir^(1,2). Günümüzde, bir çeşit bakteri savunma sistemi olan bakteriyosin molekülleri antibiyotiklere alternatif bir tedavi ajanı olarak değerlendirilmektedir.

Bakteriyosinler, özellikle bakteriler tarafından ribozomal olarak sentezlenen, antimikrobiyal etki gösteren peptitlerdir. Bakteriyosinler, hem Gram pozitif (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium* vd.) hem de Gram negatif (*Escherichia coli*, *Shigella*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* vd.) bakteriler tarafından üretilmektedir⁽³⁾. Gösterdikleri inhibisyon (toksik) etki genellikle aynı türden ve yakın akraba bakterilere karşı olmaktadır⁽⁴⁾. Genel anlamda antibiyotikler ve bakteriyosinler arasındaki fark bakıldığında; sentezlenme şekilleri, etki mekanizmaları, toksik etkileri ve direnç mekanizmaları kaynaklı olduğu görülmektedir^(5,6). Sentezlenmeleri ise bakteriyosinler ribozomal olarak gerçekleşirken, antibiyotiklerde multienzim kompleksleriyle olmaktadır⁽⁶⁾. Bununla birlikte, bakteriyosinler özellikle etki mekanizmalarının dar spektrumlu olması dolayısıyla da antibiyotiklerden ayrılmaktadır⁽⁷⁾. Bu bağlamda, dirençli mikroorganizmaların dramatik bir şekilde arttığı, salgın hastalıkların önlenemez hâle geldiği günümüz dünyasında bakteriyosinler birçok alanda mikroorganizmalarla mücadelede etkili ve alternatif bir yol olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bakteriyosinler ve sınıflandırılmaları

Bakteriyosinler, Gram pozitif bakteriler, Gram negatif bakteriler ve bazı arkea grubu mikroorganizmalar tarafından üretilen peptit yapıdaki bileşiklerdir. Kolisin olarak adlandırılan ilk bakteriyosin, 1925 yılında Gratia tarafından keşfedilmiştir. O zamandan beri, tanımlanan bakteriyosinlerin sayısı önemli ölçüde artmış bu nedenle farklı veri tabanlarında farklı şekillerde sınıflandırılmış ve büyük bir heterojen antimikrobiyal bileşik grubu olarak değerlendirilmiştir⁽⁸⁾. Bugüne kadar birkaç yüz bakteriyosin tanımlanmıştır. Aynı zamanda bakteriyosinlerin sınıflandırılması, yapıları, amino asit dizileri ve bilinen etki mekanizmaları ile ilgili yeni gelişmeler ortaya çıktıkça güncellenmektedir. Genel olarak bakteriyosinlerin sınıflandırılması üretici organizmanın Gram pozitif ya da Gram negatif olmasına göre yapılmaktadır ve ek olarak arkea domaini üyeleri tarafından üretilen birkaç bakteriyosin de karakterize edilmiştir (Tablo 1).

Gram pozitif bakterilerin ürettikleri bakteriyosinler başlıca dört sınıfta incelenmektedir. Sınıf I bakteriyosinler "lantiyotik" isimleriyle tanınmakta ve lantionin (Lan), metillantionin (MeLan), dehidroalanin (Dha), dehidrobutirin (Dhb) ve D-alanin (D-Ala) olarak bilinen modifiye amino asitleri içermektedir. Sınıf II bakteriyosinler lantibiyotik-olmayan bakteriyosin grubu olarak bilinmekle birlikte, bu grup üyesi bakteriyosinler post-translasyonel modifikasyona uğramamasıyla ilk gruptan ayrılmaktadır. Sınıf II bakteriyosinleri IIa, IIb, IIc ve IId gibi yapısal bakımdan alt gruplara ayrılmakta olup, bu sınıf pediosin, enterosin gibi bilinen önemli bakteriyosinleri içermektedir. Sınıf III bakteriyosinleri ise moleküler ağırlığı 30 kDa'nın üzerinde olan termolabil (sıcaklığa duyarlı) molekülleri içermektedir. Sınıf IV bakteriyosinleri, tam aktivite için moleküllerinde bir lipit veya karbonhidrat parçalarının varlığını gerektiren bakteriyosinleri kapsamaktadır.

Gram negatif bakterilerin ürettikleri bakteriyosinler ise ColE1 plazmitleri tarafından kodlanan bir kolisin sınıfı ve microsinerlerden oluşmaktadır^(3,9). Bununla birlikte, sınıflandırma içerisinde genel olarak güvenli (GRAS) statüsüne sahip Gram pozitif laktik asit bakterilerinin (LAB) bakteriyosinleri endüstriyel kullanımı nedeniyle ilgi odağı hâline gelmektedir⁽¹⁰⁾.

Bakteriyosinlerin etki mekanizması

Bakteriyosinlerin sentezi plazmid veya kromozomal DNA'da bulunan genlerin kontrolü altında gerçekleşmektedir. Bakteride aktif bakteriyosini kodlayan genler, bakteriyosin direncini kodlayan genler, bakteriyosinin hücre dışına çıkarılmasından sorumlu genler ve bazen bakteriyosinlerin posttranslasyonel modifikasyonunda yer alan enzimleri kodlayan genler paralel olarak ekspresyona uğramaktadır⁽³⁾. Bakteriyosinlerin etki mekanizmaları bakterisidal veya bakteriyostatik olabilmektedir.

Gram pozitif bakteriler tarafından sentezlenen lantibiyotikler genel olarak bakterilerin sitoplazmik zarı üzerine toksik etki göstermektedir. Bazıları, örneğin mersasidin, aktagardin ve sinamisin grubu, spesifik lipit veya lipide bağlı hedeflere

Tablo 1. Farklı sınıflara ait bazı bakteriyosin örnekleri ^(11,12)

Gram Pozitif Bakteriler Tarafından Üretilen Bakteriyosinler			
Sınıfı	Bakteriyosin	Üretici	
Sınıf I	Nisin	<i>Lactococcus lactis</i>	
	Salivaricin	<i>Streptococcus salivarius</i>	
	Mersasidin	<i>Bacillus subtilis</i>	
	Aktagardin	<i>Actinoplanes ssp.</i>	
	Sinamisin	<i>Streptomyces cinnamoneus</i>	
Sınıf II	Ila	Mesentericin Y105	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>
		Pediocin PA-1	<i>Pediococcus acidilactici</i>
	Ilb	Lactacin F	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
		Lactocin-705	<i>Lactobacillus paracasei</i>
		Plantaricin F	<i>Lactobacillus plantarum</i>
	Ilc	Carnobacteriocin A	<i>Carnobacterium piscicola</i>
		Enterocin AS-48	<i>Enterococcus faecalis</i>
		Acidocin B	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
	Ild	Enterocin L50A	<i>Enterococcus faecium</i>
	Sınıf III	Helveticin J	<i>Lactobacillus helveticus</i>
		Enterolysin A	<i>Enterococcus faecalis</i>
	Sınıf IV	Glycocin F	<i>Lactobacillus plantarum</i>
Gram Negatif Bakteriler Tarafından Üretilen Bakteriyosinler			
Sınıfı	Bakteriyosin	Üretici	
Kolisinler	Kolisin E2	<i>Escherichia coli</i>	
	Kolisin U	<i>Shigella boydii</i>	
Mikrosinler	Mikrosin B17	<i>Escherichia coli</i>	
	Mikrosin E492	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	

bağlanmakta ve sonraki enzim reaksiyonlarını inhibe etmektedir⁽¹³⁾. Mersasidin ve aktagardin peptidlerinin, membrana bağlı peptidoglikan öncü lipid II ile bir kompleks oluşturarak, transglikosilasyon düzeyinde peptidoglikan biyosentezini inhibe ettiği gösterilmiştir^(14,15). Nisinin ise, sitoplazmik zar üzerinde gözenek oluşumuna yok açarak etki gösterdiği bilinmektedir^(16,17). Bunun yanı sıra modifiye edilmemiş ya da sınıf II bakteriyosinler olarak adlandırılan grubun Ila alt sınıfı bakteriyosinleri, duyarlı hücrelerin yüzeyinde aktif olabilmek için bir hedef moleküle gereksinim duymaktadır. Genel olarak, bu sınıf bakteriyosinlerin ise elektrostatik ve/veya hidrofobik etkileşimler

ile gözenek oluşumuna ve membranda lokalize bozulmaya yol açarak sitoplazmik membranla etkileşime girdiği tespit edilmiştir⁽¹³⁾. Bununla birlikte, katyonik bakteriyosinler ile bakteri zarının negatif yüklü bileşenleri, yani Gram pozitif bakterilerin fosfolipidleri ve teikoik asitleri veya Gram negatif bakterilerin lipopolisakaritleri arasındaki elektrostatik etkileşimler, aktivitelerini başlatan ilk adımı oluşturmaktadır. Elektrostatik etkileşimlerden kaynaklanan bakteriyosinlerin membran yüzeyine spesifik ve spesifik olmayan bağlanması, daha sonra bakteriyosinlerin sitoplazmik membrana girmesine yol açabilmektedir. Bu ilk adım, iyon geçirgen kanalların veya gözeneklerin oluşumuna, ardından potasyum ve magnezyum iyonları, amino asitler ve ATP gibi hücre içi metabolitlerin pasif akışına ve hücre içeriğinin sızmasına yol açan hayati iyon gradyanlarının daha fazla dağılmasına neden olmakta ve son olarak hücre ölümü gerçekleşmektedir^(18,19).

Bakteriyosinlerin kullanım alanları

Yukarıda sınıflandırılan pek çok bakteriyosinin gıda, tarım, sağlık gibi çeşitli alanlarda kullanımı söz konusudur. Bakteriyosinlerin gıda alanında kullanımları oldukça eskiye dayanmaktadır. Nisin, ilk antibiyotik penisilinin keşfedilmesiyle birlikte yaklaşık 1928 yılında sütte keşfedilen bir bakteriyosindir. *Lactococcus lactis* tarafından üretilen bu bakteriyosin starter kültürlerin inhibisyonuyla peynir üretiminde karşılaşılan sorunların araştırılması sırasında keşfedilmiştir⁽²⁰⁾. Nisin 1988 yılında, ABD’de antibiyotiklerin gıdalarda kullanımının yasaklanmasıyla doğal koruyucu olarak kullanılmaya başlanmıştır. Nisin bu bağlamda şimdiki kadar gıdalarda biyokoruyucu olarak kullanılan tek lisanslı bakteriyosin olma özelliğine sahiptir. Tarım alanında, çevresel olarak sürdürülebilir tarıma ulaşmak için kimyasal gübrelerin, herbisitlerin ve pestisitlerin çevre üzerindeki olumsuz etkilerinin azaltılmasına duyulan ihtiyaç karşısında, güncel bazı incelemelerde fitomikrobiyomun bir üyesi olan *Bacillus thuringiensis* tarafından üretilen Thuricin 17 bakteriyosininin patojenleri kontrol altına alarak bitki büyümesini artırdığı vurgulanmaktadır^(21,22). Bakteriyosinlerin veteriner sağlık alanında yapılan çalışmalarda, süt hayvanlarında yaygın görülen mastitis enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi

için geleneksel antibiyotiklere bir alternatif olarak önerilmekte ve etkili sonuçların elde edildiği gözlenmektedir⁽²³⁾. Bu bağlamda görüldüğü üzere, bakteriyosinler, bazı araştırmalarla gıda, sağlık, tarım alanlarında kullanılabilen ve geliştirmeye açık mikrobiyal ürünler olarak değerlendirilmektedir.

Bununla birlikte, bakteriyosinler sağlık alanında oldukça farklı alanlarda kullanılan önemli biyomoleküller olarak değerlendirilmektedir. Yalnızca antimikrobiyal özellikleri ile değil antikanser, antiviral ve antibiyofilik özellikleri ile de dikkat çekici biyomoleküller olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sağlık alanında bakteriyosinler

Antikanser etkileri: Bakteriyosinlerin, farklı deneysel çalışmalarda çeşitli kanser hücrelerine karşı önemli biyolojik aktivite sergilediği literatürdeki pek çok çalışmada rapor edilmiştir. Antikanser özelliklere sahip bu bakteriyosinlerin çoğunun, genellikle farklı ortamlarda bulunan bakteriler tarafından üretilen, doğada katyonik ve amfifilik olarak bulunabilen peptid yapıları olduğu bilinmektedir. Çalışmalarla, bakteriyosinler tarafından normal hücrelere kıyasla kanser hücrelerine karşı farklı sitotoksitesite geliştirmesi bu bileşiklerin yeni kanser hücrelerine karşı terapötik ajanlar olarak kullanılabilmesi fikrini doğrulamaktadır⁽²⁴⁾. Bakteriyosinlerin normal hücreler yerine kanser hücrelerine karşı seçiciliğine atfedilebilecek bazı faktörler vardır. İlk olarak, kanser hücreleri, önemli miktarlarda anyonik fosfatidil serin, gangliositler, heparin sülfatlar ve O-glikosile edilmiş müsinlerin varlığından dolayı negatif yüklü bir yüzeye sahiptir. Kanser dışı hücrelerin dış yüzeyi, sfingomiyelinler ve fosfatidil kolin dâhil olmak üzere nötr fosfolipitlerden oluşurken, iç yüzey aminofosfolipitler içerir⁽²⁵⁾. Buna göre, bakteriyosinlerin katyonik peptitleri, kanser olmayan hücrelerden çok kanser hücrelerinin negatif yüklü yüzeyine karşı yüksek bir afiniteye sahiptir⁽²⁶⁾. İkinci olarak, tümör hücre zarının yüksek akışkanlığı, kanser olmayan hücrelere kıyasla kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksitesiteyi açıklayabilen neden olmaktadır. Son olarak, kanser

hücre zarında çok sayıda mikrovillinin bulunması, bakteriyosin moleküllerinin bağlanması ve alımını kolaylaştırmaktadır⁽²⁶⁾. Bazı bakteriyosinlerin kanser hücrelerine karşı seçici hareket ederek anti-kanser aktiviteleri gösterdiği görülmüştür.

Son zamanlar antikanser peptidi olarak kabul edilen nisinin kolon kanseri hücre dizisinde apoptozu indükleyebileceği ve kanserli hücre ölümüne yol açabileceğini öne sürülmüştür⁽²⁷⁾. Farklı bir araştırmada, *Brevibacillus* sp. tarafından üretilen Laterosporulin10 (LS10)'un; insan rahim ağzı kanseri hücre hattı, embriyonik böbrek kanseri hücre hattı, insan fibro-sarkom hücre hattı, insan akciğer kanseri ve meme kanseri hücre hattı gibi çeşitli kanser hücreleri için oldukça apoptotik olduğu gösterilmiştir. Sırasıyla düşük ve daha yüksek konsantrasyonlarla tedavi edildiğinde hem apoptozu hem de nekrotik etkileri indükleyen çok etkili bir bakteriyosin olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, Laterosporulin10 bakteriyosinin, kontrol olarak kullanılan insan normal hücrelerine karşı hiçbir yan etki göstermeyen ve hemolize neden olmayan potansiyel yeni bir antikanser molekül olduğu belirtilmektedir⁽²⁸⁾. Al Madboly ve ark.⁽²⁹⁾ ise *Enterococcus thailandicus* suşundan üretilen enterosin (LNS18) bakteriyosininin karaciğer kanser hücrelerine karşı etkisini incelemişlerdir. Çalışma enterosinin kanser hücrelerine karşı sitotoksitesiteye yönelik bazı mekanizmaları sunmuştur. Bunlar, hücre içi ROS (Reaktif Oksijen Türleri) üretiminin indüklenmesi ile tümör hücrelerinin ekspresyonunu azaltması ve G0'da hücre döngüsünü durdurmayı başarısından dolayı karaciğer kanserine karşı gelecek vadeden, seçici ve biyolojik olarak aktif bir bakteriyosin olduğu bilgisini sunmaktadır. Yapılan diğer bir antikanser çalışmada, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomuna karşı bakteriyosinlerin etkisi değerlendirilmiştir. Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (HNSCC), dünya çapında altıncı önde gelen ölüm nedeni olarak belirtilmektedir. Anatomik konumu göz önüne alındığında, HNSCC cerrahi rezeksiyonu genellikle tahrip edicidir ve sıklıkla tümör kitlesinin tamamen çıkarılması uygun bir seçenek olmamaktadır. Bu durum genellikle kemoradyoterapi ve genellikle tedavi edilemez bir

hastalık hâline gelmektedir⁽³⁰⁾. Dolayısıyla bu durum söz konusu hastalıklar için tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinin aciliyetini de vurgulamaktadır. Kamarajan ve ark.⁽³¹⁾ nisinin HNSCC üzerinde sitotoksik ve antitümör özelliklerini araştırarak tümör oluşumunu bloke ettiğini bulmuşlardır⁽³¹⁾. Bu çalışmada, *Lactococcus lactis* bakterisinin fermantasyonu ile üretilen ve 27. pozisyonda tek bir amino asit kalıntısı ile farklılık gösteren iki nisin varyantı (nisin A ve nisin Z) kullanılmıştır. Nisin aracılı apoptoz mekanizmasını daha fazla incelemek için ek apoptotik deneyler kullanılarak bilinen apoptotik sinyal proteinlerini araştırılmıştır. Sonuçlar nisin Z'nin, kalpain, kaspaz 8 ve PARP (poli ADP - riboz polimeraz bölünmesi) yoluyla apoptozu indüklediğini göstermiştir. Özetle nisin Z'nin, HNSCC hücrelerinde kalpain bağımlı apoptozun indüksiyonu, endotelial hücrelerde apoptozun indüksiyonu ve HNSCC hücre proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla, azaltılmış intratümoral mikrodamar yoğunluğu sergileyen tümörijenzezi inhibe etmesinden dolayı gelecekte bakteriyosin temelli bir HNSCC tedavisi olarak düşünülebileceği öne sürülmektedir⁽³¹⁾.

Ayrıca Preet ve ark.⁽³²⁾ tarafından fareler üzerinde yapılan bir deneyde ise, kemoterapötik ilaç olan doksorubisinin ve nisinin deri karsinogeninde ayrı ayrı uygulamaları ve nisin-doksorubisin birlikte uygulaması incelenmiştir. Nisin-doksorubisin kombinasyonunun, tedavi edilmeyen gruba kıyasla tümör hacmini %66.82 azaltarak tek tek kullanıma karşı daha etkili bir sonuç sunmasıyla nisinin kemoterapötik ilaç olan doksorubisinin potansiyelini

artırma kabiliyetine de sahip olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾. Literatüre bakıldığında, yapılan önceki çalışmalardan Gram negatif bakterilerin ürettiği ana sınıf olan kolisinlerinse, göğüs kanseri, kolon kanseri, kemik kanseri ve uterus hücre hattı HeLa gibi çeşitli insan tümör hücre hatlarına karşı *in vitro* olarak antikanser aktivitelerine sahip olduğu bilinmektedir^(33,26). Geçmişten günümüze bakteriyosinlerin antikanser etkilerini tespit eden bazı öncül çalışmalar aşağıda yer alan Tablo 2'de sıralanmıştır⁽³⁴⁻³⁹⁾.

Antiviral etkileri: Özellikle sağlık alanında önemli mikroorganizmalar olan virüsler, birçok bilinen ana patojeni içermektedir. Yalnızca bir konakçı organizmayı enfekte ederek üreme yeteneği ve canlılık kazanabilen yapılardır. Günümüzde SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu pandemi süreci düşünüldüğünde, virüsler ile alternatif mücadele yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir. Birçok çalışma, çeşitli virüslere karşı laktik asit bakterileri (LAB) tarafından üretilen bakteriyosinlerin inhibe edici aktivitesini, bunların etki tarzlarının, viral aşama aktivitelerinin ve sinerjik-antagonistik etkilerinin ayrıntılı gösterimleriyle tanımlamıştır. Bakteriyosinler, antiviral maddeler için umut verici adaylar olarak kabul edilebilmektedir.

Fekal-oral yolla bulaşabilen poliovirüs, çocuk felcinin etken virüsüdür⁽⁴⁰⁾. Pozitif sarmallı zarfsız bir virüs olan poliovirüsten kaynaklanan bu hastalık virüs ağız yolu ile alındığında başlar ve bağırsak ile orofarinjel mukozada çoğalır. Uzuvarların akut flask paralizi ile

Tablo 2. Bakteriyosinlerin antikanser etkilerinin gösterildiği bazı çalışmalar

Bakteriyosin	Üretici	Hücre Hatları	Kaynak
Pediosin (K2a2-3, PA1, CP2)	<i>Pediococcus acidilactici</i>	Kolon Kanseri (HT29)	34
Nisin A	<i>Lactococcus lactis</i>	Kolon Kanseri (LS180, SW48, HT29 ve Caco2), Baş ve boyun skumöz hücreli karsinomu (UM-SCC-17B, UM-SCC-14A, HSC-3), meme adenokarsinomu (MCF-7), karaciğer hepatosellüler karsinomu (HepG2) ve akut T hücreli lösemi	35, 36
Kolicin (E3, A, E1)	<i>Escherichia coli</i>	Kolon Kanseri (HCT116), Osteosarkom (HOS), fibrosarkom (MRC5, HS913T), insan lösemi hücreleri (P388), leiomyosarkom (SKUT-1 hücreleri), akciğer kanseri (A-549, PC-14, RERF-LC-AL), yumurtalık karsinomu ve meme kanseri (MCF7, ZR75, BT549, BT474, MDA-MB-231, SKRB3, T4D7)	37, 38
Microcin E492	<i>Klebsiella pneumoniae</i> RYC492	HeLa, insan serviks karsinomundan türetilen bir epitelyal hücre dizisi; KG-1, akut T hücreli lösemisi (Jurkat)	39

karakterize olan bu durum Nijerya, Pakistan ve Afganistan gibi gelişmekte olan ülkelerde hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Ek olarak, herpes simpleks virüsleri (HSV) ise, insanların çoğunu enfekte ederek 50 yaş civarındaki bireylerde serolojik prevalansın %90'ına kadar ulaşarak kronik ve gizli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Poliovirüs (PV) ve herpes simpleks virüsleri (HSV) ile Cavicchiol ve ark.⁽⁴¹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, keçi sütünden izole edilen (ikisi *Lactococcus lactis* bakterisinden: GLc03 ve GLc05 ve dördü *Enterococcus durans* bakterisinden: GEn09, GEn12, GEn14 ve GEn17) altı LAB suşundan elde ettikleri bakteriyosinlerin antiviral etkisini araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, *L. lactis*'ten elde edilen bakteriyosinlerin sınırlı antiviral aktiviteye sahip olduğu, bunun yanı sıra *E. durans* tarafından üretilen bakteriyosinlerin hem HSV-1 hem de PV-1 ile etkileşimlerde daha etkili olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar, *E. durans* tarafından üretilen bakteriyosinlerin yeni antiviral ajanlar olarak potansiyelini göstermektedir.

Farklı bir çalışmada *Enterococcus faecium* T136 suşunun genetik dizisi kullanılarak sentezlenen enterosin B'nin influenza virüsüne karşı antiviral etkisi incelenmiştir. Aynı zamanda enterosin B ürettiği bilinen probiyotik *E. faecium* L3 bakterisi alan farelerin influenza virüsü enfeksiyonundan sonra sağlığı ve hayatta kalması da paralel olarak incelenmiştir. Böylelikle çalışmayla doku kültüründe kimyasal olarak sentezlenmiş enterosin B'nin antiviral etkilerinin açıklanması ve literatürde HSV'e karşı antiviral aktiviteye sahip enterosinleri üretme kabiliyeti hesaba katılarak⁽⁴²⁾ *E. faecium* L3'ün influenza virüsüne maruziyet üzerinde aktiviteye sahip olup olmadığı kontrol edilmiştir.

Veriler, *E. faecium* L3 probiyotik enterokok suşu tarafından üretilen veya kimyasal olarak sentez edilen bakteriyosin EntB'nin, influenza A virüsünün *in vitro* olarak suşa özel bir şekilde çoğalmasını önlemek için spesifik bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir⁽⁴³⁾. Bu bağlamda sonuçlar, kimyasal sentezle elde edilen veya probiyotik suşlar tarafından üretilen bakteriyosinlere dayanan yeni anti-influenza ilaçları geliştirilebilmesini desteklemektedir. 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise, nisin, lizozim, laktoferrin ve bunların karışımlarının sığır viral ishal virüsüne karşı antiviral etkileri araştırılmıştır. *Flaviviridae* ailesinden zarflı, tek sarmallı, pozitif duyarlı RNA virüsü olan sığır viral ishal virüsü (BVDV), küresel olarak dağılan bir sığır patojenidir. Etkilenen bireyler arasında üreme bozuklukları, düşük üretkenlik ve diğer bulaşıcı hastalıkların daha yüksek insidansı nedeniyle önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır⁽⁴⁴⁾. Bu önemli zararlı virüse karşı yapılan çalışma sonucunda, tedaviler arasında en yüksek etkinlik, etki zamanla zayıflasa da hem viral enfeksiyonun erken aşamalarında hem de tüm seyri boyunca etkili olan laktoferrin ile elde edilmiştir. Nisin ve lizozim moleküllerinin enfeksiyonun sonraki aşamalarında etkili olup, etkilerinin yoğunluğu zamanla azalmamıştır. Nisin ve laktoferrin kombinasyonları ise, tek maddelere göre daha güçlü antiviral etkiler göstermiştir. Sonuçlar, özellikle test edilen maddelerin düşük toksisitesi ve seçicilik indeksi sayesinde, profilakside (hücreyi korumak) veya BVDV terapisinde (viral replikasyonun inhibisyonu), özellikle kombinasyon hâlinde kullanılabilirliğini öne sürmektedir⁽⁴⁵⁾. Geçmişten günümüze bakteriyosinlerin antiviral etkilerini tespit eden bazı öncül çalışmalar aşağıdaki Tablo 3'te sıralanmıştır^(43,46,47).

Tablo 3. Bakteriyosinlerin antiviral etkilerinin gösterildiği bazı çalışmalar

Bakteriyosin	Üretici	Antiviral Etki	Kaynak
Enterosin B	<i>Enterococcus faecium</i>	İnfluenza virüsü	43
Enterosin CRL35	<i>Enterococcus faecium</i>	Herpes simpleks virüsü (HSV)	46
Enterocin ST4V	<i>Enterococcus mundtii</i>	HSV, HIV	47
Labirentopeptin A1	<i>Actinomadura namibiensis</i>	HSV, HIV	47

Biyofilm üzerine etkileri: Biyofilm, bazı mikroorganizmaların dış etmenlerden korunmak ve yaşamlarını idame ettirebilmek amacıyla oluşturdukları mikrobiyal kümeler olarak tanımlanabilmektedir. Biyofilmler, konak savunmasına ya da antibiyotiklere karşı korunmuş bir ortam oluşturması açısından mikroorganizmalara önemli avantajlar sağlamaktadır⁽⁴⁸⁾. Ancak, bu durum sağlık alanında gelişen enfeksiyonlarda başlıca mikrobiyal enfeksiyon kaynağı olmaktadır. İntravenöz kateterler, implantlar gibi farklı tıbbi ekipmanlarda biyofilmler gelişebilmekte ve bu biyofilmler hastalarda tedavisi güç enfeksiyonlara neden olabilmektedir⁽⁴⁸⁾. Ek olarak, diş yüzeyine yapışarak kolonize olan pek çok bakterinin meydana getirdiği diş plakları ağız sağlığın için de önemli bir sorundur. Bazı karyojenik *Streptococcus* türleri ağız boşluğunda biyofilm geliştirerek, glukosiltransferaz yoluyla diyetle alınan karbohidratlardan çözünmeyen glukun üretebilmektedir⁽⁴⁹⁾. Bu nedenle biyofilm tabakasının en önemli bileşeni olan glukun sentezini baskılaması için kullanılacak bir inhibitör, diş çürüklerinin önlenmesinde oldukça önemlidir. Hem çıplak hem de kapsüllenmiş nisin, çözünmeyen glukun sentezini inhibe ederek tipik *Streptococcus mutans* bakterilerini inhibe etme yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, lipozom teknolojisi ile kapsüllenmiş nisin glukun sentezinin inhibe edici etkisinin uzun süre korunmasına yardımcı olmaktadır⁽⁵⁰⁾.

Antibiyofilm terapötiklerinin gelişimi, genellikle çekirdek algılama, yapışma inhibisyonu, dağılım artışı veya bakteriyofaj bazlı tedavilere odaklanmıştır⁽⁵¹⁾. Ancak, günümüzde bakteriyosinler de biyofilm ile ilişkili direnci azaltmak için bir başka potansiyel strateji olarak antibiyofilm faaliyetlerini geliştirebilen ve direncin ortaya çıkmasını önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabilen antimikrobiyal ajanlar olarak kabul edilmektedir. Terapötik kullanımda sinerjik etkileri de gösterilmiştir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada, biyofilm üzerine nisin tek başına ve antibiyotiklerle birlikte kombine etkileri incelenmiştir. Field ve ark.⁽⁵²⁾ yaptığı bu çalışmada, nisin *Staphylococcus* sp. biyofilmlerine karşı tek başına ve antibiyotiklerle birlikte etkilerini incelemiştir. Çalışma, nisin ve nisin biyomühendislik türevlerinin (nisin V ve nisin I4V) geleneksel antibiyotiklerin etkinliğini

artırma potansiyelini değerlendirmeyi ve çeşitli stafilkok hedeflerinin biyofilm ilişkili hücrelerini öldürme olasılığını değerlendirmeyi amaçlamıştır. *Staphylococcus aureus* SA113, *Staphylococcus pseudintermedius* DSM21284 ve ST528 (MRSA) biyofilmlerine karşı penisilin, kloramfenikol, eritromisin ve nisin kombinasyonlarının etkinliği önemli sonuçlar açığa çıkarmıştır. Veriler, *S. pseudintermedius* biyofilmlerine karşı en etkili sonucun nisin ve kloramfenikolün sinerjik etkisinden kaynaklandığını öne sürerken *S. aureus* suşları üzerinde penisilin ve nisin kullanımı ile oluşan sinerjik etkinin etkili sonuçlarını ortaya çıkarmaktadır. Sonuçlar, nisin ve antibiyotik kombinasyonlarının önemli bir iyileşmeyi temsil ederek antibiyofilm ajanları olarak kullanımları açısından daha fazla araştırmayı gerektirdiğini göstermektedir. Aynı zamanda nisin ve antibiyotik kombinasyonu olarak uygulanan bu şekildeki biyofilm tedavileri ile bireysel antimikrobiallerin dozunun azaltılmasına izin verilerek bakterilerde ilaç direncinin gelişmesine karşı koyabileceği en önemli odak noktası olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁵²⁾.

Dental plak, çok türlü biyofilm topluluğunun bir kompleksidir. Bu biyofilmler ek patojenik özellikler geliştirmek için hızla oluşup olgunlaşabildiği için , yerleşik biyofilmlerin oluşumunu engelleyen ve dağıtan antibiyofilm ajanları ağız hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde önemlidir. ⁽⁵³⁾. Bu konuda Shin ve ark.⁽⁵⁴⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, nisin insan ağız boşluğundaki çeşitli bakteriler ve tükürükten türetilmiş çok türlü oral biyofilmler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Araştırmada; *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus oralis*, *S. mutans*, *Treponema denticola* ve *Prophyromonas gingivalis* gibi pek çok biyofilm etkeni oral mikroorganizma ile çalışılmıştır. Bu çeşitlilik nisin hem Gram pozitif hem de Gram negatif hastalıkla ilişkili oral bakterilerin büyümesini inhibe edebileceğini göstermektedir. Yapılan incelemeler sonucunda, nisin insan oral hücrelerinde sitotoksik etkilere neden olmadan tükürükten türetilen çok türlü biyofilmlere karşı antibiyofilm etkileri kanıtlanmıştır⁽⁵⁴⁾. Yapılan çalışmalar, klinik biyomateryaller olan intravenöz kateterler veya diş sağlığında önemli bir yeri olan implantlar üzerinde oluşan biyofilmlere yönelik umut verici

tedavi düşüncesini oluşturmaktadır⁽⁵⁵⁾. Geçmişten günümüze bakteriyosinlerin antibiyofilm etkilerini tespit eden bazı öncül çalışmalar aşağıda yer alan Tablo 4'te sıralanmıştır^(51,52,56-58).

Veteriner sağlık üzerine etkileri: Veterinerlik alanında yapılan çalışmalara bakıldığında, hayvan beslenmesi veya hastalık tedavisi ile ilişkilendirilen bakteriyosin araştırmalarda etkili sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Örnek olarak, hayvan beslemede 2006 yılına kadar, karma yemlerde kullanılan antibiyotikler, çiftlik hayvanlarının beslenmesinde en çok kullanılan katkı maddesi olmuştur. Ancak patojen mikroorganizmaların antibiyotiklere geliştirdikleri direnç ile yemlerde antibiyotiklerin kullanımının yasaklanması başta AB ülkeleri olmak üzere sonrasında ise ülkemizde de paralel kararların alınmasıyla devam etmiştir⁽⁵⁹⁾. Bu bağlamda, çalışmalar bakteriyosinleri alternatif doğal ve güvenilir ajanlar olarak bize sunmaktadır. Aynı zamanda hayvan sağlığı ile olumlu sonuçlanan çalışmalar vardır. Süt hayvanlarının meme çevresinde gelişen yangısal reaksiyon olarak da tanımlanan mastitis; tüm dünyada süt sığırları işletmeleri için önemli bir sorun olmakla birlikte, milyonlarca dolar zarara

neden olmaktadır⁽⁶⁰⁾. Bakteriyosinler veteriner sağlık alanında yapılan çalışmalarda, süt hayvanlarında yaygın görülen mastitis enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için geleneksel antibiyotiklere bir alternatif olarak önerilmiş ve etkili sonuçlar elde edilmiştir⁽²³⁾. Süt hayvanları genellikle *S. aureus*, *Streptococcus uberis* ve *Streptococcus dysgalactiae* bakterilerinin neden olduğu meme içi bir bakteri enfeksiyonu olan mastitten muzdariptir. Bu bağlamda, bakteriyosinlerle tedavilere yönelik yapılan çalışmalara bakıldığında etkili sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bir grup araştırmacı tarafından, süt keçilerinde mastitis ile ilişkili antibiyotiğe dirençli bakterileri kontrol etmek için *B. thuringiensis* suşlarından elde edilen bakteriyosinlerinin potansiyel kullanımı test edilmiştir. Morricin 269, Kurstacin 287, Kenyacin 404, Entomocin 420 ve Tolworthcin 524 olarak adlandırılan bu bakteriyosinlerin patojen mikroorganizmaların yüzde altmışını inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Süt hayvanlarında çoklu ilaç direnci gösteren patojen izolatlarını inhibe etmeleriyle bakteriyosinler bu kapsamda da umut verici ajanlar olarak değerlendirilmektedir⁽⁶¹⁾. Geçmişten günümüze bakteriyosinlerin veteriner sağlık alanında kullanımını destekleyen bazı öncül çalışmalar aşağıdaki Tablo 5'te sıralanmıştır^(61,62).

Tablo 4. Bakteriyosinlerin antibiyofilm etkilerinin gösterildiği bazı çalışmalar

Bakteriyosin	Üretici Suş	Sinerjik Etki	Antibiyofilm Etki	Kaynak
Nisin	<i>Lactococcus lactis</i>	Daptomisin, Siprofloksasin	MRSA	51
NisinV, Nisin14V	<i>Lactococcus lactis</i>	Penisilin kloramfenikol	<i>Staphylococcus aureus</i> SA113, <i>Staphylococcus pseudintermedius</i> DSM21284 ve ST528 (MRSA)	52
Enterosin AS-48,	<i>Enterococcus faecalis</i>	Triklosan, benzalkonyum klorid	MRSA	56
Enterosin B3A-B3B	<i>Enterococcus faecalis</i>	Nisin	<i>Listeria monocytogenes</i>	57
Nisin A	<i>Lactococcus lactis</i>	-	MRSA	58

Tablo 5. Bakteriyosinlerin veteriner sağlık alanında yapılan bazı çalışmalar

Bakteriyosin	Üretici Suş	Antimikrobiyal etki	Kaynak
Morricin 269, Kurstacin 287, Kenyacin 404, Entomocin 420, Tolworthcin 524	<i>Bacillus thuringiensis subsp. morrisoni</i> (LBIT 269), <i>Bacillus thuringiensis subsp. kurstaki</i> (LBIT 287), <i>Bacillus thuringiensis subsp. kenyae</i> (LBIT 404), <i>Bacillus thuringiensis subsp. entomocidus</i> (LBIT 420), <i>Bacillus thuringiensis subsp. tolworthi</i> (LBIT 524)	Mastitis ile ilişkili bazı bakteriler (<i>Staphylococcus chromogenes</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Brevibacillus sp.</i> , <i>Pantoea sp.</i> , <i>Pantoea brenneri</i>)	61
Bakteriyosin LFB112	<i>Bacillus subtilis</i> LFB112	Evcil hayvan hastalıklarında etkili bazı patojenler (<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella Enteritidis</i> , <i>Salmonella pullorum</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>)	62

Bakteriyosinlerin sağlık alanında diğer kullanımları

Bakteriyosinlerin sağlık alanında kullanımları özellikle antimikrobiyal özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmektedir. Antiviral, antibiyofilm ve veteriner sağlık alanlarında kullanımları yine antimikrobiyal özellikleri doğrultusunda da düşünülebilmektedir. Ancak, bu incelemede, spesifik olmaları nedeniyle ayrı başlıklar altında değerlendirilmiştir. Ancak bu başlıklar altında değerlendirilemeyen bakteriyosinlerin bazı antimikrobiyal özelliklerine dair çalışmalara burada yer verilmiştir. *Mycobacterium tuberculosis* bakterisi, solunum yollarından vücuda girerek özellikle akciğerlerde yaygın iltihap gelişmesine neden olan tüberküloz, halk arasında verem hastalığı olarak da bilinen bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığına neden olmaktadır. Çoklu ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşlarının artan insidansı ve tedavi için mevcut olan çok az sayıda ilaç, bu hastalığın kontrolüne yardımcı olabilecek yeni moleküllerin keşfini ve geliştirilmesini teşvik etmektedir. Clara Aguilar Pérez ve ark.⁽⁶³⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, *M. tuberculosis* bakterisine karşı bakteriyosin AS-48 ve ethambutol arasındaki sinerjiyi incelemiştir. Bacteriocin AS-48, *Enterococcus faecalis* tarafından üretilen bir bakteriyosindir. AS-48'in etambutol ile kombinasyonu AS-48'in antitüberküloz etkisini artırarak sinerjik bir etkileşim göstermiştir. Sonuçlar daha ileri çalışmalarla, bakteriyosinlerin antitüberküloz tedavisi için potansiyel bir ek ilaç olarak geliştirebileceğini öngörmektedir.

Bakteriosin AS-48 üzerinde yapılan farklı bir çalışma yine bu bakteriyosinin antimikrobiyal etkisini kanıtlar niteliktedir. Martin-Escolano ve ark.⁽⁶⁴⁾ yaptığı bir çalışmada, Chagas hastalığına karşı bakteriyosin AS-48'i umut verici alternatif bir terapötik ajan olarak sunmaktadır. Tek hücreli parazit (protozoa) *Trypanosoma cruzi*'nin neden olduğu Chagas hastalığı, Latin Amerika'da dünya çapında yaklaşık 8 milyon olguyu etkileyen önemli bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Çalışma sonuçlarında, AS-48'in *T. cruzi*'ye karşı etki mekanizması, bir ROS üretimi ve mitokondriyal membran depolarizasyonu yoluyla mitokondriye bağımlı olduğu ve hızlı şiddetli bir biyoenerjetik çöküşe neden olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada, metisiline dirençli *S. aureus* suşları üzerinde etkili sonuçlar veren nisin-kloramfenikol kombinasyonu veya durancin ve reuterin kombinasyonunun antibiyotik dirençli suşlar üzerine verdiği oldukça etkili sonuçlar, tekli (bireysel) kullanımlarının yanında sinerjik etkileriyle de bakteriyosinleri klinik olarak umut verici ajanlar yapmaktadır^(65,66). Dolayısıyla bu gibi patojen inhibisyonuna neden olan bakteriyosinlerin sağlık alanında tekli ya da mevcut ilaçlar ile kombine olarak kullanımının pozitif sonuçlar vermesi, bakteriyosinleri her geçen gün alternatif tedavi araçları olarak karşımıza çıkarmaya devam etmektedir. Tüm bu etkilerinin yanında nisin doğum kontrol etkinliğine sahip olduğu da öne sürülen yaklaşımlardan biridir. Doza ve zamana bağlı olarak sperm hareketliliğini engellediği görülmüş olup, nisin doğum kontrol ajanı olarak kullanılabilirliği öne sürülmektedir⁽⁶⁷⁾.

SONUÇ

Mevcut antibiyotiklere dirençli patojenlerin dramatik bir şekilde artışı, artan salgın hastalıklar, üstesinden gelinemeyen nozokomiyal enfeksiyonlar gibi birçok alanda patojenlerle mücadele için alternatif stratejilere gereksinim duyulmaktadır. Bu bağlamda yapılan çalışmalar bakteriyosinlerin patojenlerle mücadelede alternatif bir strateji olabileceğini gösterilmektedir. Bakteriyosinler sağlık alanında antikanser, antiviral, antibiyofilm ve antimikrobiyal etkileri kanıtlanmış olan önemli bakteriyal kaynaklı peptitlerdir. Patojen inhibisyonunu sağlarken kolaylıkla degrade olabilir yapıları, sitotoksitelerinin düşük ya da hiç olmadığı, dolayısıyla canlıya ve çevreye zararsız oluşları bakteriyosinleri daha da önemli hâle getirmektedir⁽⁶⁸⁾. Sağlık alanında patojen mücadelesinde yalnızca bakteriyosinlerin kullanımı ya da mevcut ilaçlar ile bakteriyosinlerin kombinasyonu ile terapötik kullanımı önemli başarılı sonuçları beraberinde getirdiği birçok çalışma ile gösterilmektedir⁽⁶⁶⁾. Özellikle bakteriyosin ve antimikrobiyal (antibiyotik gibi) kombinasyonlar, patojenlerin direnç gelişme olasılığını azaltmak açısından önemli bir değere sahip olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Günümüzde laktik asit bakterilerinin bakteriyosinleri, özellikle nisin, çalışmalarda odak noktası hâline gelmiş olsa da, *Bacillus sp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae* gibi diğer üretici

bakterilerin bakteriyosinleri de sağlık alanında oldukça önemli sonuçlar vermekte ve bu alanda çalışmalar hızla sürdürülmektedir. Sonuç olarak, farklı üretici bakteriler tarafından üretilen her bakteriyosinin keşfedilmeyi bekleyen önemli özellikleri olduğu apaçıktır. Bu bağlamda, bakteriyosinler ile yapılacak her çalışmanın, patojenler ile yapılacak yeni stratejilerin gelişmesinde kilit rol üstlenebileceği öngörülmektedir.

Ancak, belirtmek gerekir ki, bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmalarına benzer şekilde bakteriyosinlere karşı da direnç geliştirebileceği göz ardı edilmemelidir. Bakteriyosinlerin gıda alanında rutin olarak kullanılması nedeniyle bu alanda ciddi bakteriyosin dirençlilikleri görülmektedir. Bakteriyosin direnci, duyarlı hücre membranında meydana gelen fizyolojik değişim sonucu ya da bazı bakterilerin mutasyonlar sonrasında gıda koruyucu bakteriyosin olan nisin parçalayan nisinaz enzimi üretmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir⁽⁶⁹⁾. Yapılan çalışmalar, nisinin yanı sıra lizostafin, laktikin 3147 ve pediosin benzeri bakteriyosinlere karşı da bakteriyal direnç oluşumunu göstermektedir⁽⁷⁰⁾. Ancak, belirtmek gerekir ki, direnç oluşsa bile birçok bakterinin belirli bir bakteriyosin seviyesine duyarlı kaldığı görülmektedir. Bilinen diğer terapötik bileşiklerin aksine, lantibiyotikler gibi bazı bakteriyosinlerin ikili bir etki mekanizmasına sahip olduğu bilinmektedir ve bu durum dirençli suşların seçilme olasılığını azaltmaktadır. Bununla birlikte, bakteriyosinlerin klinik olarak etkinlik kaybı söz konusu olabileceği göz ardı edilmeden kontrollü kullanım gerekmektedir⁽⁷¹⁾.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Michael CA, Dominey Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014;2:145. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>
2. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
3. Karpiński TM, Szkaradkiewicz AK. Characteristic of bacteriocins and their application. *Pol J Microbiol*. 2013;62(3):223-35.
4. İpçak HH, Özüretmen S, Özelçam H, Ünlü HB. Hayvan beslemede antibiyotiklere alternatif olarak organik asit, esansiyel yağ ve bakteriyosinlerin kullanımı. *Hayvansal Üretim*. 2017;58(1):57-65.
5. Cleveland J, Montville TJ, Nes IF, Chikindas ML. Bacteriocins: safe, natural antimicrobials for food preservation. *Int J Food Microbiol*. 2001;71(1):1-20. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(01\)00560-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(01)00560-8)
6. Gülgör G, Özçelik F. Bakteriyosin üreten laktik asit bakterilerinin probiyotik amaçlı kullanımı. *Akademik Gıda*. 2014;12(1):63-8.
7. Zacharof MP, Lovitt RW. Bacteriocins produced by lactic acid bacteria a review article. *APCBEE Procedia*. 2012;2:50-6. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.06.010>
8. Drider D, Fimland G, Héchard Y, McMullen LM, Prévost H. The continuing story of class IIa bacteriocins. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2006;70(2):564-82. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-05>
9. Nishie M, Nagao J, Sonomoto K. Antibacterial peptides "bacteriocins": an overview of their diverse characteristics and applications. *Biocontrol Sci*. 2012;17(1):1-16. <https://doi.org/10.4265/bio.17.1>
10. Zimina M, Babich O, Prosekov A, et al. Overview of global trends in classification, methods of preparation and application of bacteriocins. *Antibiotics*. 2020;9(9):553. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090553>
11. Kurt Ş, Zorba Ö. Bakteriyosinler ve gıdalarda kullanım olanakları. *YYU Vet Fak Derg*. 2005;16(1):77-83.
12. Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocins a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(2):95-105. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2937>
13. Héchard Y, Sahl HG. Mode of action of modified and unmodified bacteriocins from Gram-positive bacteria. *Biochimie*. 2002;84(5-6):545-57. [https://doi.org/10.1016/S0300-9084\(02\)01417-7](https://doi.org/10.1016/S0300-9084(02)01417-7)
14. Brötz H, Bierbaum G, Leopold K, Reynolds PE, Sahl HG. The lantibiotic mersacidin inhibits peptidoglycan synthesis by targeting lipid II. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(1):154-60. <https://doi.org/10.1128/AAC.42.1.154>

15. Brötz H, Bierbaum G, Reynolds PE, Sahl HG. The lantibiotic mersacidin inhibits peptidoglycan biosynthesis at the level of transglycosylation. *Eur J Biochem.* 1997;246(1):193-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.t01-1-00193.x>
16. Van Kraaij C, Breukink E, Noordermeer MA, et al. Pore formation by nisin involves translocation of its C-terminal part across the membrane. *Biochem.* 1998;37(46):16033-40.
<https://doi.org/10.1021/bi980931b>
17. Uymaz B, Sanlıbaba P. Gıdalardaki biyokoruyucu: Nisin (E234). *TURJAF.* 2015;3(12):908-15.
<https://doi.org/10.24925/turjaf.v3i12.908-915.459>
18. Todorov SD. Bacteriocins from *Lactobacillus plantarum* production, genetic organization and mode of action: produção, organização genética e modo de ação. *Braz J Microbiol.* 2009;40(2):209-21.
<https://doi.org/10.1590/S1517-83822009000200001>
19. Soltani S, Hammami R, Cotter PD, et al. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiol Rev.* 2021;45(1):1-24.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa039>
20. Zhang J, Zhong J. The journey of nisin development in China, a natural-green food preservative. *Protein Cell.* 2015;6(10):709-11.
<https://doi.org/10.1007/s13238-015-0214-9>
21. Gray EJ, Smith DL. Intracellular and extracellular PGPR: commonalities and distinctions in the plant-bacterium signaling processes. *Soil Biol Biochem.* 2005;37(3):395-412.
<https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2004.08.030>
22. Nazari M, Smith DL. A PGPR-produced bacteriocin for sustainable agriculture: a review of Thuricin 17 characteristics and applications. *Front Plant Sci.* 2020;11:916.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2020.00916>
23. Nascimento J, Fagundes PC, Brito MAVDP, Dos Santos, KRN, Bastos MDCDF. Production of bacteriocins by coagulase-negative staphylococci involved in bovine mastitis. *Vet Microbiol.* 2005;106(1-2):61-71.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2004.10.014>
24. Baidara P, Korpole S, Grover V. Bacteriocins: perspective for the development of novel anticancer drugs. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(24):10393-408.
<https://doi.org/10.1007/s00253-018-9420-8>
25. Riedl S, Rinner B, Aslaber M, et al. In search of a novel target phosphatidylserine exposed by non-apoptotic tumor cells and metastases of malignancies with poor treatment efficacy. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1808(11):2638-45.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.07.026>
26. Kaur S, Kaur S. Bacteriocins as potential anticancer agents. *Front Pharmacol.* 2015;6:272.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00272>
27. Ahmadi S, Ghollasi M, Hosseini HM. The apoptotic impact of nisin as a potent bacteriocin on the colon cancer cells. *Microb Pathog.* 2017;111:193-7.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.08.037>
28. Baidara P, Gautam, A, Raghava G. et al. Anticancer properties of a defensin like class IId bacteriocin Laterosporulin 10. *Sci Rep.* 2017;7:46541
<https://doi.org/10.1038/srep46541>
29. Al Madboly LA, El-Deeb NM, Kabbash A, Nael MA, Kenawy AM, Ragab AE. Purification, characterization, identification, and anticancer activity of a circular bacteriocin from *Enterococcus thailandicus*. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:450.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00450>
30. Nonzee NJ, Dandade NA, Patel U, et al. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis: results from a Northwestern University Costs of Cancer Program pilot study with head and neck and nonsmall cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a veterans administration hospital, or a comprehensive cancer care center. *Cancer.* 2008;113(6):1446-52.
<https://doi.org/10.1002/cncr.23714>
31. Kamarajan P, Hayami T, Matte B, et al. Nisin ZP, a bacteriocin and food preservative, inhibits head and neck cancer tumorigenesis and prolongs survival. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131008.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131008>
32. Preet S, Bharati S, Panjeta A, Tewari R, Rishi P. Effect of nisin and doxorubicin on DMBA-induced skin carcinogenesis a possible adjunct therapy. *Tumour Biol.* 2015;36(11):8301-8.
<https://doi.org/10.1007/s13277-015-3571-3>
33. Chumchalová J, Smarda J. Human tumor cells are selectively inhibited by colicins. *Folia Microbiol.* 2003;48(1):111-5.
<https://doi.org/10.1007/BF02931286>
34. Kumar B, Balgir PP, Kaur B, Mittu B, Chauhan A. In vitro cytotoxicity of native and rec-pediocin cp2 against cancer cell lines: a comparative study. *Pharm Anal Acta.* 2012;3:1-4.
<https://doi.org/10.4172/2153-2435.1000183>

35. Joo NE, Ritchie K, Kamarajan P, Miao D, Kapila YL. Nisin, an apoptogenic bacteriocin and food preservative, attenuates HNSCC tumorigenesis via CHAC1. *Cancer Med.* 2012;1:295-305.
<https://doi.org/10.1002/cam4.35>
36. Norouzi Z, Salimi A, Halabian R, Fahimi H. Nisin, a potent bacteriocin and anti-bacterial peptide, attenuates expression of metastatic genes in colorectal cancer cell lines. *Microb Pathog.* 2018;123:183-9.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.006>
37. Fуска J, Fusková A, Smarda J, Mach J. Effect of colicin E3 on leukemia cells P388 in vitro. *Experientia.* 1979;35(3):406-7.
<https://doi.org/10.1007/BF01964380>
38. Yaghoubi A, Khazaei M, Avan A, Hasanian SM, Soleimanpour S. The bacterial instrument as a promising therapy for colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(4):595-606.
<https://doi.org/10.1007/s00384-020-03535-9>
39. Hetz C, Bono MR, Barros LF, Lagos R. Microcin E492, a channel-forming bacteriocin from *Klebsiella pneumoniae*, induces apoptosis in some human cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(5):2696-701.
<https://doi.org/10.1073/pnas.052709699>
40. Minor PD. An introduction to poliovirus: pathogenesis, vaccination, and the endgame for global eradication. *Methods Mol Biol.* 2016;1387:1-10.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3292-4_1
41. Cavicchioli VQ, Carvalho OV, Paiva JC, Todorov SD, Silva Júnior A, Nero LA. Inhibition of herpes simplex virus 1 (HSV-1) and poliovirus (PV-1) by bacteriocins from *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* and *Enterococcus durans* strains isolated from goat milk. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(1):33-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.04.020>
42. Ermolenko EI, Furaeva VA, Isakov VA, Ermolenko DK, Suvorov AN. Inhibition of herpes simplex virus type 1 reproduction by probiotic bacteria in vitro. *Vopr Virusol.* 2010;55(4):25-8.
43. Ermolenko EI, Desheva YA, Kolobov AA, Kotyleva MP, Sychev IA, Suvorov AN. Anti influenza activity of Enterocin B in vitro and protective effect of bacteriocinogenic enterococcal probiotic strain on influenza infection in mouse model. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(2):705-12.
<https://doi.org/10.1007/s12602-018-9457-0>
44. Lanyon SR, Reichel MP. Understanding the impact and control of bovine viral diarrhoea in cattle populations. *Springer Sci Rev.* 2013;1:85-93.
<https://doi.org/10.1007/s40362-013-0007-6>
45. Małaczewska J, Kaczorek-Łukowska E, Wójcik R, Siwicki AK. Antiviral effects of nisin, lysozyme, lactoferrin and their mixtures against bovine viral diarrhoea virus. *BMC Vet Res.* 2019;5;15(1):318.
<https://doi.org/10.1186/s12917-019-2067-6>
46. Wachsman MB, Castilla V, de Ruiz Holgado AP, de Torres RA, Sesma F, Coto CE. Enterocin CRL35 inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2003;58(1):17-24.
[https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(02\)00099-2](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(02)00099-2)
47. Féfir G, Petrova MI, Andrei G, et al, The lantibiotic peptide labyrinthopeptin A1 demonstrates broad anti-HIV and anti-HSV activity with potential for microbicidal applications. *PLoS One.* 2013;28;8(5):e64010.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064010>
48. Temel A, Eraç B. Bakteriyel biyofilmler: Saptama yöntemleri ve antibiyotik direncindeki rolü. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2018;48(1):1-13.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.001>
49. Li YH, Tang N, Aspiras MB, et al. A quorum-sensing signaling system essential for genetic competence in *Streptococcus mutans* is involved in biofilm formation. *J Bacteriol.* 2002;184(10):2699-708.
<https://doi.org/10.1128/JB.184.10.2699-2708.2002>
50. Yamakami K, Tsumori H, Sakurai Y, Shimizu Y, Nagatoshi K, Sonomoto K. Sustainable inhibition efficacy of liposome-encapsulated nisin on insoluble glucan-biofilm synthesis by *Streptococcus mutans*. *Pharm Biol.* 2013;51(2):267-70.
<https://doi.org/10.3109/13880209.2012.717227>
51. Dosler S, Mataraci E. In vitro pharmacokinetics of antimicrobial cationic peptides alone and in combination with antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Peptides.* 2013;49:53-8.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.08.008>
52. Field D, O' Connor R, Cotter PD, Ross RP, Hill C. In vitro activities of nisin and nisin derivatives alone and in combination with antibiotics against *Staphylococcus* biofilms. *Front Microbiol.* 2016;7:508.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00508>
53. Marsh PD. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. *J Dent.* 2010;38(1):11-5.
[https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(10\)70005-1](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(10)70005-1)
54. Shin JM, Ateia I, Paulus JR, et al. Antimicrobial nisin acts against saliva derived multi-species biofilms without cytotoxicity to human oral cells. *Front Microbiol.* 2015;6:617.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00617>
55. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11(3-4):217-39.
[https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(99\)00018-7](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(99)00018-7)

56. Caballero Gómez N, Abriouel H, Grande MJ, Pérez Pulido R, Gálvez A. Combined treatments of enterocin AS-48 with biocides to improve the inactivation of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* planktonic and sessile cells. *Int J Food Microbiol.* 2013;163(2-3):96-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.02.018>
57. Al-Seraih A, Belguesmia Y, Baah J, Szunerits S, Boukherroub R, Drider D. Enterocin B3A-B3B produced by LAB collected from infant faeces: potential utilization in the food industry for *Listeria monocytogenes* biofilm management. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2017;110(2):205-19. <https://doi.org/10.1007/s10482-016-0791-5>
58. Okuda K, Zendo T, Sugimoto S, et al. Effects of bacteriocins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5572-79. <https://doi.org/10.1128/AAC.00888-13>
59. İpçak H, Özüretmen S, Özelçam H, Ünlü H. Hayvan beslemede antibiyotiklere alternatif olarak organik asit, esansiyel yağ ve bakteriyosinlerin kullanımı. *Hayvansal Üretim.* 2017;58(1):57-65.
60. Alpay G, Yeşilbağ K. Mastitis olgularında virusların rolü. *Uludağ Üniv Vet Fak Derg.* 2009;28(1):39-46.
61. Gutiérrez Chávez AJ, Martínez Ortega EA, Valencia Posadas M, et al. Potential use of *Bacillus thuringiensis* bacteriocins to control antibiotic-resistant bacteria associated with mastitis in dairy goats. *Folia Microbiol.* 2016;61(1):11-9. <https://doi.org/10.1007/s12223-015-0404-0>
62. Xie J, Zhang R, Shang C, Guo Y. Isolation and characterization of a bacteriocin produced by an isolated *Bacillus subtilis* LFB112 that exhibits antimicrobial activity against domestic animal pathogens. *Afr J Biotechnol.* 2009;8. <https://doi.org/10.4314/AJB.V8I20.66016>
63. Aguilar-Pérez C, Gracia B, Rodrigues L, et al. Synergy between circular bacteriocin as-48 and ethambutol against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;27;62(9):e00359-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00359-18>
64. Martín-Escolano R, Cebrián R, Martín-Escolano J, et al. Insights into chagas treatment based on the potential of bacteriocin AS-48. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2019;10:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.03.003>
65. Brumfitt W, Salton MR, Hamilton-Miller JM. Nisin, alone and combined with peptidoglycan-modulating antibiotics: activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50(5):731-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf190>
66. Hanchi H, Hammami R, Gingras H, et al. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiol.* 2017;12:205-12. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0113>
67. Aranha C, Gupta S, Reddy KV. Contraceptive efficacy of antimicrobial peptide Nisin: *in vitro* and *in vivo* studies. *Contraception.* 2004;69(4):333-8. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2003.11.002>
68. Dicks LMT, Dreyer L, Smith C, van Staden AD. A Review: The fate of bacteriocins in the human gastro-intestinal tract: Do they cross the gut-blood barrier? *Front. Microbiol.* 2018; 9:2297. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02297>
69. Cleveland J, Montville TJ, Nes IF, Chikindas ML. Bacteriocins: Safe, natural antimicrobials for food preservation. *Int J Food Microbiol.* 2001;71:1-20. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(01\)00560-8](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(01)00560-8)
70. Bastos Mdo C, Coelho ML, Santos OC. Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria. *Microbiol.* 2015;161:683-700. <https://doi.org/10.1099/mic.0.082289-0>
71. Gradisteanu Pircalabioru G, Popa LI, Marutescu L, Gheorghe I, Popa M, Czobor Barbu I, Cristescu R, Chifiriuc MC. Bacteriocins in the era of antibiotic resistance: Rising to the challenge. *Pharmaceutics.* 2021;13(2):196. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020196>