

GIDALARIN MUHAFAZASINDA BAKTERİYOSİN VE BAKTERİYOFAJ UYGULAMALARI

A. Kemal Seçkin*, Emrah Baladura

Celal Bayar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Manisa

Geliş tarihi / Received : 24.08.2010

Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form : 22.11.2010

Kabul tarihi / Accepted : 25.11.2010

Özet

Gıda teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte gıdaların korunmasında kullanılan klasik yöntemlerin yanında birçok alternatif yeni teknolojilerin kullanımı gündemdedir. Gıdaların korunması alanında yapılan çalışmalarla yeni doğal antimikrobiyel bileşiklerin kullanılması son yıllarda gittikçe önem kazanmaktadır. Gıdaların korunmasında kullanılan sterilizasyon, dondurma, kurutma gibi bilinen yöntemlerin yanı sıra bakteriyosin ve bakteriyofajların kullanımıyla da gıda maddelerinin depolama süresi uzatılmakta ve güvenliği arttırılmaktadır. Bakteriyosin ve bakteriyofajlar doğal gıda biyokoruyucular olarak tanınmaktadır. Son beş yıldır bakteriyofajların gıda muhafazasında kullanımı konusunda da önemli çalışmalar yapılmaktadır. Derlemede gıda zinciri boyunca bakteriyosin ve bakteriyofajların mevcut ve önceden bilinen uygulamalarına genel bir bakış yapılırken gelecekteki araştırma konularına da değinilmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Biyokoruma, bakteriyosinler, bakteriyofajlar

BACTERIOCIN AND BACTERIOPHAGE APPLICATIONS IN FOODS PRESERVATION

Abstract

Advances in food technology with traditional methods of food preservation used by many of the alternative use of new technologies are on the agenda. Methods use in the food protection such as sterilization, freezing, drying as well as the use of bacteriocin and bacteriophage also extend food storage and enhance security recently. Bacteriocin and bacteriophages have been widely recognized as natural food biopreservatives. Significant works about the use of bacteriophage in food preservation have been studied for five years. This review provides an overview of the current and foreseen applications of bacteriocin and bacteriophages along the food chain and highlights research topics tried to address in the future.

Keywords: Biopreservation, bacteriocins, bacteriophages

* Yazışmalardan sorumlu yazar / Corresponding author ;

✉ kemal.seckin@bayar.edu.tr, ☎ (+90) 236 241 2144, 📠 (+90) 236 241 2143

GİRİŞ

Gıda kaynaklı hastalıklar dünya çapında halk sağlığını ilgilendiren en ciddi problemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Modern teknolojiler, iyi üretim uygulamaları, kalite kontrol ve hijyen, HACCP (Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları) ve risk değerlendirmesi gibi güvenlik konseptlerine rağmen geçtiğimiz on yıl içinde gıda kaynaklı hastalık ve zehirlenme sayısında artış görülmektedir. Avrupa Birliği'nde en çok görülen gıda kaynaklı enfeksiyonlar *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Listeria* cinsi bakterileri ile virüslerden kaynaklanmaktadır. Her yıl EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu) tarafından 380.000 Avrupa Birliği ülkelerinde yaşayan insanlar arasında bu enfeksiyonların etkisi olduğu tespit edilmiştir (1).

Gıda piyasasının küreselleşmesi, yeni gıdalara olan talebe karşılık fonksiyonel ürünlerin üretimi, yeni üretim teknikleri ve minimal işlenmiş hazır ürünlere artan talep yüzünden mikrobiyolojik bulaşma riskini arttırabilecek daha uzun ve kompleks gıda zincirine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle yeni koruma teknolojileri devamlı olarak araştırılmaktadır. Alternatif gıda muhafaza teknolojileri arasında olan biyokoruma ürünün raf ömrünü ve hijyenik kalitesini arttırmakta ve kolay bozulan gıda ürünlerinin duysal ve besinsel özelliklerine olan etkisini minimize etmektedir. Güvenli şekilde kullanımıyla biyokoruma gıdalarda doğal olarak oluşan mikroorganizmanın antimikrobiyel potansiyelini ortadan kaldırmaktadır.

BAKTERİYOSİNLER

Bakteriyosinler kısaca antimikrobiyel aktivite gösteren peptit veya protein yapısındaki bileşenlerdir. Başka bir ifadeyle bakteriyosin çoğunlukla laktik asit bakterisi olarak adlandırılan Gram pozitif bakteriler tarafından sentezlenen ısıya dayanıklı, küçük yapıli peptitlerdir. (2). İlk olarak bakteriyosinler *Escherichia coli*'lerin oluşturduğu kolisinlerin içinde tanımlanmakta olup çoğu büyük yapıli proteinler olarak bakterilerin iç zarına bağlanır (3).

Heng ve Tagg (4) adlı araştırmacılara göre bakteriyosinler 4 ana gruba ayrılmıştır. Lantibiyotikler (grup I); β -metil-lantionin ve lantioninin molekül içi halkaları olarak tanımlanan değişikliğe uğramış peptitlerdir (5). Değiştirilmemiş peptitler (grup II), bakteriyosinlerin en geniş grubu olup ısıya dayanıklı değişikliğe uğramamış peptitleri kapsar. Büyük proteinler (grup III), sıcaklığa karşı fazla değişkenlik gösteren proteinleri içerir. Gram negatif bakterilerin oluşturduğu bakteriyosinler bu

grup içerisinde yer alır. Son olarak dairesel peptitler (grup IV) karbon ve azot uçları arasında peptit bağıyla tanımlanan peptitlerin kümelendiği gruptur. Gıda biyokorumasında kullanılan laktik asit bakterilerinin çoğu lineer (grup Ia), değiştirilmemiş peptitler (grup II) ve dairesel peptitlere (grup IV) aittir.

Nisin ve diğer lantibiyotikler hücre duvarı sentezinde temel öncül molekül olan lipid 2'ye bağlanarak hücre zarında gözenek oluşturur (6). Nisin antimikrobiyel aktivitesini hücre duvarı sentezinin engellenmesi ve gözenek oluşumu sayesinde gerçekleştirmektedir (7). Lantibiyotik olmayan Lcn972 gibi hücre zarının bozulmasına neden olan bakteriyosinler de aynı etki mekanizmasına sahiptir (8). Değiştirilmemiş proteinler (grup II) mannoz fosfotransferaz sisteminin bileşeni olarak hedef hücrelerde spesifik reseptör olarak rol oynamaktadır (9). Dairesel peptitlerin (grup IV) etki mekanizması hakkındaki bilgiler yetersiz olup, biyokimyasal olarak henüz yeterince karakterize edilmemiştir.

Birçok laktik asit bakterisinin ürettiği bakteriyosinler antibiyotiklere dayanıklı bakterileri içeren gıda kaynaklı olan ve bozulmaya yol açan gram pozitif mikroorganizmalara karşı aktiftir. Gram negatif bakteriler dış zarda koruyucu bir rol oynadığından dirençli bir yapıya sahiptir.

Bakteriyosinlerin gıda korunmasında kullanımı

Laktik asit bakterileri ve onların ürettikleri bakteriyosinler farkında olmadan yüzyıllardır tüketilmektedir. Bakteriyosinlerin gıdalarda inhibisyon etkileri, bakteriyel etki mekanizmaları, uygun koşullara (pH, NaCl, ısı uygulamaları) göreceli tolerans ve toksisite eksikliği gıdalarda biyokoruyucu olarak rol oynamasında destek olmaktadır. *Clostridium tyrobutyricum*'un gelişimini engelleyen nisinin 1950'lerde ilk kullanımından beri literatürde çoğu laktik asit bakterisinin ürettiği bakteriyosin uygulamaları olmak üzere birçok çalışma bulunmaktadır. Bakteriyosine dayalı biyokoruyucu teknolojiler üzerinde ayrıntılı çalışmalar mevcuttur (10, 12).

Antibiyotik beslenmeye karşılık bakteriyosinler bir alternatif olarak önerilmekte olup sindirim yolunda oluşturabilen bakteriyosin kullanımıyla, çiftliklerde zoonotik patojen taşınması azaltılabilmektedir (13, 15). Bakteriyel bitki patojenleri, bitkilerde hastalık oluşmasını engelleyebilen bakteriyosinleri sentezleyebilmektedir (16). Yapılan bir çalışmada bakteriyosin olan nisinin asitle pıhtılaştırılmış peynir-

lerde *Staphylococcus aureus*'u ve yarı sert peynirlerde *C. tyrobutyricum*'u inhibe ettiği görülmüştür (17, 18). İçerik veya katkı olarak bakteriyosinlerin uygun ve düşük maliyetli gıdada büyük çapta üretimi için yeni metotlara gerek duymaktadır. Örneğin; laktisin 3197 ve enterosin AS-48 süt ürünleri içeriği olarak peynir altı suyunun bulunduğu ortamda üretilmektedir (19, 20). Gıda biyokoruması yanında bakteriyosinler peynire hücre içi enzimlerin salınımını teşvik ederek peynirin olgunlaşmasını hızlandırır (21). Yapılan bir çalışmada Pediyoisin PA-1 bakteriyosini üreten *Pediococcus acidilactici* kültürü Cottage peynirlerinde *Listeria monocytogenes* üremesinin engellenmesi amacıyla toz ekstrakt halinde kullanılmış ve bakteri sayısının 100-1000 adet/ml olması halinde etkin bir koruma sağlanmıştır. Yapılan diğer bir çalışmada ise nisin ve pediyoisin bakteriyosinleri hazır patates pürelrinde kullanılıp bu üründe *Clostridium botulinum* gelişmesi engellenmiştir (22).

Yapılan bir çalışmada ise tavuk etinde *L. monocytogenes* gelişiminin engellenmesinde sakacin aktif bir rol oynamıştır (23). Yapılan diğer bir çalışmada canlı *Lactobacillus sakei* kültürleri ve sakacin beraber vakum paketlenmiş som balığına eklendiği zaman *L. monocytogenes*'in bakteri öldürücü etkisi gözlenmiştir (24). Sonraki araştırmalarda peynir yüzeyinde koruyucu *Propionibacterium/Lactobacillus* suşları içeren mayaların inhibisyonu gözlemlenmiştir. Bakteriyojenik kültürler hakkındaki çalışmalar başlıca *L. monocytogenes* gibi patojenlerin inhibisyonu üzerinde odaklanmıştır. Sosislerdeki laktik fermentasyon boyunca predominant olarak bulunan türler psikrotrofik *Lactobacillus sake* ve *Lactobacillus curvatus*'dur. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen bakteriyosinlerin, et fermentasyonunun erken aşamalarında *L. monocytogenes* sayısını azalttığı bilinmektedir ve bu bakteriyosinogenik kültürlerin kullanıldığı uygulamalarda avantaj sağlayan özelliklerden yalnızca bir tanesini oluşturmaktadır (25).

Buğday ekmeğinde bozulmalara yol açan (rope oluşumu) *Bacillus* suşlarının *Lactobacillus plantarum* LM025 ve *Lactobacillus alimentarius* LM07 kullanımı ile önlenemediği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalar ile *L. plantarum*, *Lactobacillus delbrueckii* ve *Pediococcus acidilactici* türlerinin özellikle salatalarda koruyucu kültür olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada zeytinyağından izole edilen çeşitli laktik asit bakteri izolatlarının ürettiği bakteriyosinlerin alışılmışın tersine *E. coli* ve *Pseudomonas aereo-*

ginosa üzerinde antimikrobiyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Yapılan diğer bir çalışmada ise probiyotik *Lactobacillus* türlerinin dondurma üretiminde kullanım imkânları değerlendirilmiştir. İlave edilen kültürlerin üretimden 6 ay sonrasına kadar canlılığını koruyabildiği ve kültür kullanımının ürünün karakteristik özellikleri üzerine negatif bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir (25).

Bununla birlikte bakteriyosinlerin kullanımını sınırlayan faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler ise; dar aktivite spektrumu, kendiliğinden bakteriyojenikliğin kaybı, proteolitik enzimler boyunca inaktivasyon, gıda ortamlarına kültürün zayıf adaptasyonu, düşük üretim seviyesi ve bakteriyosine dayanıklı bakterilerin ortaya çıkmasıdır (26, 27). Gıda içeriği ve bakteriyosinler arasındaki olumsuz etkileşim sakacin P için tanımlanmıştır (28). Sodyum kloridin olumsuz etkisi sakacin P bakteriyosinin etkin olduğu *Lactobacillus amylovorus* DCE 471 (29) ve *Lactobacillus sakei* CTC 494 (30) üzerinde gözlemlenmiştir.

BAKTERİYOFAJLAR

Bakteriyofajlar veya fajlar dünyada en çok var olan canlılardır ve farklı türden gıdalarda geniş bir şekilde yayılım gösterir (31). Bakteriyofajlar kısaca bakteride üreyen virüslerdir. Bu yüzden insan, hayvan ve bitkilere karşı zararsızdır. Bakteriyofajların sınıflandırılması yapısal olarak şekil, büyüklük, nükleik asidin şekli, lipidlerin varlığı veya yokluğuna dayanmak üzere 13 grupta toplanabilir. Diğer bir sınıflandırma bakteriyofajların kuyruğunun morfolojik özelliğine göre yapılmaktadır. Buna göre bakteriyofajlar *Myoviridae* (kasılabilen kuyruk), *Siphoviridae* (uzun kısalmayan kuyruk) ve *Podoviridae* (çok kısa kuyruk) olarak 3 gruba ayrılır (32).

Bakteriyofajlar çoğalmalarını litik veya lizogenik hayat döngüleriyle gerçekleştirmektedir. T4 fajı gibi öldürücü fajlarda görülen litik döngüde virionun (hücre dışına çıkan virüs) çoğalmasının hemen ardından konak hücre parçalanıp ölmektedir. Lizogenik döngü ise konak hücrenin parçalanmasına sebep olmamaktadır. Lizogenik döngüde faj enfekte olmakta fakat yaşamaya devam etmektedir. Konak hücrenin sağlığı yerinde olduğu sürece virüs varlığını sürdürmekte olup ancak besin kaynaklarının tükenmesi durumunda ise endojen fajlar etkinleşmektedir. Bir çoğalma süreci başlamakta olup konak hücre parçalanmaktadır. Lizogenik döngü konak hücrenin çoğalmasına izin verdiği

için hücrenin yavrularında da virüs varlığını devam ettirmektedir. Bazen endojen fajlar inaktif oldukları dönemde bakteri genomuna yeni işlevler kazandırarak konak bakteriye fayda sağlamakta olup bu olguya lizogenik dönüşüm denir. Bunun iyi bilinen bir örneği *Vibrio cholera*'nın zararsız bir suşunun bir faj tarafından enfekte edilerek kolera hastalığı etmenine dönüşümüdür (31).

Bakteriyofajın gıda korunmasında kullanımı

Bakteriyofajlar çiftlik hayvanlarında hastalıkları ve koloni kurmayı azaltmak veya engellemek, taze meyve sebze gibi ham ürünleri zararlı maddelerden arındırmak, doğal koruyucular olarak kolay bozulan gıdaların raf ömrünü uzatmak için uygun bir yapıya sahiptir.

Fajlarla muamele edilmiş tavuklarda *Salmonella*'ya ve *Campylobacter*'e ve fajlarla muamele edilmiş geniş getiren hayvanlarda ise patojenik *E. coli*'ye karşı olan birçok çalışma yapılmıştır (33, 35). Yapılan bir çalışmada sığırlara KH1 ile SH1 fajlarının birleşimi verildiği zaman sığırların içtiği suda 10^6 pob/ml (plak oluşturan birim) dolayında fajlar muhafaza edilerek *E. coli* sayısında azalma gözlenmiştir (36). Ayrıca fajlar patojen gelişimini engellemek için etin yüzeyine uygulanmaktadır. Üç farklı fajdan oluşmuş karışım 10^3 kob/g *E. coli* O157:H7'le kontamine olmuş sığır etine uygulanmıştır. 37 °C'de depolamadan sonra örneklerin çoğunda *E. coli* saptanmamıştır (37).

Gıdaların işlenmesi ve depolanması boyunca fajların antimikrobiyel aktivitesi sınırlıdır fakat sonuçlar umut vericidir. Çedar peyniri üretiminde *Salmonella* ile kontamine olmuş süte fajların ilave edilmesiyle depolamadan sonra canlı hücrelerin sayısında azalma görülmüştür (38). Benzer olarak süt ve pıhtı üretimi boyunca *S. aureus* gelişimi fajlarla inhibe edilmekte asitle pıhtılaşmış ve yarı sert peynirlerin depolanması ve olgunlaşması boyunca inhibisyon devam etmektedir (39, 40). Ayrıca meyvelerde de *Salmonella* fajı analiz edilmiştir. Faj sayısı kavunda stabil kalarak hedef bakteride önemli derecede azalma görülmüştür. Öte yandan elmaların düşük pH'a sahip olmasından dolayı fajlarda hızlı bir şekilde bozulma görülmüştür (41). Bakteriyofajlar aynı zamanda *Campylobacter* sayısının azalmasında etkin olmakta olup dolayısıyla hayvan kesimi boyunca çapraz kontaminasyon riski yok olmaktadır (42, 43). Başka bir çalışmada ise kontamine edilmiş tavuk derisinde birçok bakteriyofajın etkisi gözlemlenmiştir.

4 °C'de antibakteriyel faj aktivitesi saptanmış olup hedef hücrelerin %95'inin öldüğü saptanmıştır (44). *L. monocytogenes* ile ilgili yapılan bir çalışmada FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmış Listex P100 olarak adlandırılan ticari ürün gıdalarda biyokoruyucu olarak kullanılmaktadır. Bu ürün öldürücü olan P100 fajına dayanmakta olup hedef hücrelerde tam yıkım sağlamıştır (45). Ortamdan izole edilmiş 6 bakteriyofajdan oluşan preparat (LMP 102) hazır gıdalarda katkı olarak geliştirilmektedir (46). Diğer faj esaslı biyokoruma yaklaşım örnekleri ise bebek maması sütünde *Enterobacter sakazakii* ve piliç sosislerde *Salmonella typhimurium*'un inhibisyonudur (47, 48).

Biyokontrol konusunda gıdalarda patojen bakterilere karşı bakteriyofajların kullanılması en umut verici sistemdir. Etkin bir biçimde biyokontrolün sağlanması için her patojen türü için bakteriyofajların kontrolü ile konakçı fajın belirlenmesi gereklidir. Araştırmacılar *Campylobacter*, *E. coli* O157:H7, *Listeria* ve *Salmonella* gibi gıda kaynaklı patojen bakteriler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmaların sonucu olarak gıdalarda kullanılacak faj esaslı ilk ticari ürün Hollanda'da imal edilmiştir. Bunun yanı sıra diğer koruyucu maddelerle karşılaştırıldığında faj kullanımı düşük maliyetli bir alternatif olarak göze çarpmaktadır (49).

Fajların gıda güvenliğine diğer katkısı gıda kaynaklı patojenlerin tespit edilmesinde kullanılmasıdır. Fajlar bakteri cinslerinin belirlenmesinde uzun zamandan beri kullanılırken birçok faj esaslı metot gıdada bakterileri saptamak için geliştirilmektedir (50).

GELECEĞİN ARAŞTIRMA KONULARI

Bakteriyosin ve bakteriyofaj biyolojisinde elde edilmiş geniş bilgiye rağmen gıda güvenliğinde bakteriyosin ve bakteriyofajların antimikrobiyel potansiyelinden yararlanmak için birbirinden farklı araştırma konuları vardır (Çizelge 1).

Biyokoruyucuların kullanımını kapsayan araştırma konuları 3 ana gruba ayrılır: Direnç mekanizması, yeni veya geliştirilmiş antimikrobiyeller ve güvenlik. Yeni biyokoruma yaklaşımları ortaya çıkarken direnç oluşumu başlıca ilgi konusu olmaktadır. Laboratuvar koşulları altında bu yaklaşımların bakteriyosinlere uyumu kolaylıkla sağlanmıştır. Dikkat edilmesi gereken gıda biyokoruyucu olarak nisinin yaygın kullanımına rağmen henüz direnç problemi

Çizelge 1. Geleceğin bakteriyosin ve bakteriyofajlarla ilgili araştırma konuları (48)

Konular	Spesifik konular	
	Bakteriyosinler	Fajlar
Araştırma konuları		
Direnç mekanizması	Bağışıklık transferi, çapraz direnç, bakteriyosin reseptörleri	Konakçının moleküler temeli ve mutasyon sıklığı
Yeni antimikrobiyeller	Protein mühendisliği	Antimikrobiyel aktiviteleriyle bilinmeyen faj proteinleri
Güvenlik	Kompleks ekosistemlerde (fermente gıdalar) etkileri ve toksisitesi	DNA değişimi ve konakçı virulansında fajların rolü

yaratmamasıdır. Ayrıca direnç, bakteriyofaja dayalı yaklaşımları da tehdit etmektedir. Ancak faj direnci bakterinin virulansını ve faj karışımlarının kullanımını ise direnç olasılığını azaltabilmektedir.

Gıda katkısı olarak bakteriyofaj ve bakteriyosinlerin kullanımı dikkate alındığında ağız yoluyla etkisini belirlemek önemli olmaktadır. Probiyotik preparatlarda bakteriyojenik suşların dahil edilmesi durumunda sindirim sistemi gibi kompleks ekosistemlerde rol oynayan bakteriyosinler hakkında daha çok bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır (52). Gelecekte yeni moleküler araçlar bağırsaktaki mikro canlı toplulukları hakkında çalışma yapılmasında çok faydalı olacaktır (53). Şimdiye kadar fajların ağız yoluyla alımında olumsuz bir etki tanımlanmamıştır (54). Güvenlik konusu fajların kullanımıyla ilişkilidir. Bu konuda DNA değişimi ve konakçı virulansında fajların rolü açıklanmaya çalışılmaktadır. Buna göre fajlar zararlı gen taşıyabilmekte ve bazen de soylar arasındaki gen transferini destekleyebilmektedir (55).

Şu anda koruma teknolojilerini geliştirmek için yapılan çalışmalar başlıca engeller teknolojisini (sıcaklık, su aktivitesi, oksidasyon/redüksiyon potansiyeli ve pH olmak üzere üründe mikroorganizmaların öldürülmesi veya gelişmelerinin durdurulması için birden fazla faktörün kullanılması) hedef almaktadır. Bakteriyosin ve bakteriyofajlar ambalaj filmlerine dahil edilmekte olup modifiye atmosfer paketlenmeyle de birleştirilmektedir. Ayrıca bakteriyosinler enerji ve ekonomik tasarrufu ile daha az geleneksel koruma metotları ağır şartlarının (örneğin daha az kimyasal koruyucu veya daha düşük

sıcaklık uygulamaları) uygulanmasına yardımcı olur. Bakteriyosinler yüksek hidrostatik basınç ve vurgulu elektrik alanı gibi yeni geliştirilen koruma teknolojileriyle sinerjik olarak rol oynamaktadır (56). Doğal olan antimikrobiyellerle bakteriyosin ve bakteriyofajlar aynı zamanda organik gıda üretimini için de elverişlidir.

SONUÇ

Yakın gelecekte bakteriyosin ve bakteriyofajların antimikrobiyel aktivesinin daha derin bir şekilde araştırılmasıyla daha güvenli gıdalar üretilebilecektir. Bilgi tabanlı yaklaşımlar takip edildikçe yeni biyokoruma yöntemleri, bakteriyofaj ve bakteriyosinlerin doğal antimikrobiyellerinin özgün biyoteknolojik uygulamaları gibi tahmin edilebilir olacaktır. Bakteriyofaj ve bakteriyosin biyolojisindeki gelişmelerle birlikte tüketiciler gıda güvenliği konusunda kendilerini daha güvende hissedeceklerdir.

KAYNAKLAR

1. EFSA.2009. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale/1178620753812_121190203179.htm.
2. Cotter PD, Hill C, Ross RP. 2005. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol*, 3, 777-788.
3. Cascales E, Buchanan SK, Duche D, Kleanthous C, Llobes R, Postle K. 2007. Colicin biology. *Microbiol Mol Biol Rev*, 71, 158-229.
4. Heng NCK, Tagg JR. 2006. What is in a name? Class distinction for bacteriocins. *Nat Rev Microbiol*, 4. Correspondence (February 2006).
5. Xie L, van der Donk WA. 2004. Post-translational modifications during lantibiotic biosynthesis. *Curr Opin Chem Biol*, 8, 498-507.
6. Breukink E, Wiedemann I, van Kraaij C, Kuipers OP, Sahl HG, de Kruijff B. 1999. Use of the cell wall precursor lipid II by a pore-forming peptide antibiotic. *Sci*, 286, 2361-2364.
7. Wiedemann I, Breukink E, van Kraaij C, Kuipers OP, Bierbaum G, de Kruijff B. 2001. Specific binding of nisin to the peptidoglycan precursor lipid II combines pore formation and inhibition of cell wall biosynthesis for potent antibiotic activity. *J Biol Chem*, 276, 1772-17798. Martinez B, Böttiger T, Schneider T, Rodriguez A, Sahl HG, Wiedemann I. 2008. Specific interaction of the unmodified bacteriocin *Lactococcin* 972 with the cell wall precursor lipid II. *Appl Environ Microbiol*, 74, 4666-4670.
9. Diep DB, Skaugen M, Salehian Z, Holo H, Nes IF. 2007. Common mechanisms of target cell recognition

and immunity for class II bacteriocins. *Proc Natl Acad Sci*, 104, 2384-2389.

10. De Arauz LJ, Jozala AF, Mazzola PG, Vessoni Penna TC. 2009. Nisin biotechnological production and application: a review. *Trends Food Sci Technol*, 20, 146-154.

11. Galvez A, Abriouel H, Lopez RL, Ben ON. 2007. Bacteriocin- based strategies for food biopreservation. *Int J Food Microbiol*, 120, 51-70.

12. Settanni L, Corsetti A. 2008. Application of bacteriocins in vegetable food biopreservation. *Int J Food Microbiol*, 121, 123-138.

13. Calo-Mata P, Arlindo S, Boehme K, de Miguel T, Pascoal A, Barros-Velazquez J. 2008. Current applications and future trends of lactic acid bacteria and their bacteriocins for the biopreservation of aquatic food products. *Food Bioprocess Technol*, 1, 43-63.

14. Diez-Gonzalez F. 2007. Use of bacteriocin in live-stock. In M. A. Riley, O. Gillor (Eds.), *Res Appl Bacteriocins* (pp. 117-129). Norfolk: Horizon Bioscience.

15. Line JE, Svetoch EA, Eruslanov BV, Perelygin VV, Mitsevich EV, Mitsevich IP. 2008. Isolation and purification of enterocin E-760 with broad antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 52, 1094-1100.

16. Holtsmark I, Eijsink VGH, Brurberg MB. 2008. Bacteriocins from plant pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Lett*, 280, 1-7.

17. Rilla N, Martinez B, Delgado T, Rodriguez A. 2003. Inhibition of *Clostridium tyrobutyricum* in Vidiago cheese by *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* IPLA 729, a nisin Z producer. *Int J Food Microbiol*, 85, 23-33.

18. Rilla N, Martinez B, Rodriguez A. 2004. Inhibition of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain in Afuega'l Pitu cheese by the nisin Z-producing strain *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* IPLA 729. *J Food Prot*, 67, 928-933.

19. Ananou S, Munoz A, Galvez A, Martinez-Bueno M, Maqueda L, Valdivia E. 2008. Optimization of enterocin AS-48 production on a whey-based substrate. *Int Dairy J*, 18, 923-927.

20. Morgan SM, Galvin M, Kelly J, Ross RP, Hill C. 1999. Development of a lacticin 3147-enriched whey powder with inhibitory activity against foodborne pathogens. *J Food Prot*, 62, 1011-1016.

21. Martinez-Cuesta MC, Requena T, Pelaez C. 2006. Cell membrane damage induced by lacticin 3147 enhances aldehyde formation in *Lactococcus lactis* IFPL730. *Int J Food Microbiol*, 109, 198-204.

22. Kuleaşan H, Çakmakçı ML. 2003. Bakteriyosinlerin özellikleri, gıda mikrobiyolojisinde kullanım alanları ve ileri dönemlerdeki kullanım potansiyelleri. *Gıda*, 28(2), 123-129.

23. Katla T, Moretro T, Sveen I, Aasen IM, Axelsson L, Rorvik LM, Naterstad K. 2002. Inhibition of *Listeria monocytogenes* in chicken cold cuts by addition of sakacin P and sakacin P producing *Lactobacillus sakei*. *J Appl Microbiol*, 93, 191-196.

24. Katla T, Moretro T, Holck A, Axelsson L, Naterstad K. 2001. Inhibition of *Listeria monocytogenes* in cold smoked salmon by addition of sakacin P and/or live *Lactobacillus sakei* cultures. *Food Microbiol*, 18, 431-439.

25. Dinçer E, Kıvanç M, Karaca H. 2009. Biyokoruyucu olarak laktik asit bakterileri ve bakteriyosinler. *Gıda*, 35(1), 1-8.

26. Holzapfel WH, Geisen R, Schillinger U. 1995. Biological preservation of foods with reference to protective cultures, bacteriocins and food-grade enzymes. *Int J Food Microbiol*, 24, 343-362.

27. Rodriguez JM, Martinez MI, Horn N, Dodd HM. 2002. Heterologous production of bacteriocins by lactic acid bacteria. *Int J Food Microbiol*, 80, 101-116.

28. Aasen IM, Markussen S, Moretro T, Katla T, Axelsson L, Naterstad K. 2003. Interactions of the bacteriocin sakacin P and nisin with food constituents. *Int J Food Microbiol*, 87(1-2), 35-43.

29. Neysens P, Messens W, De Vuyst L. 2003. Effect of sodium chloride on growth and bacteriocin production by *Lactobacillus amylovorus* DCE 471. *Int J Food Microbiol*, in press.

30. Leroy F, De Vuyst L. 1999. The presence of salt and a curing agent reduces bacteriocin production by *Lactobacillus sakei* CTC 494, a potential starter culture for sausage fermentation. *Appl Environ Microbiol*, 65(12), 5350-5356.

31. Brüßow H, Kutter E. 2005. Phage ecology. In E. Kutter, A. Sulakvelidze (Eds.), *Bacteriophages: Biology and applications* (pp. 129-163). Florida: Boca Raton CRC Press.

32. Ackermann HW. 2007. 5500 Phages examined in the electron microscope. *Arch Virol*, 152, 227-243.

33. Fiorentin L, Vieira ND, Barioni Jr W. 2005. Oral treatment with bacteriophages reduces the concentration of *Salmonella enteritidis* PT4 in caecal contents of broilers. *Avian Pathol*, 34, 258-263.

34. Atterbury RJ, Dillon E, Swift C, Connerton PL, Frost JA, Dodd CE. 2005. Correlation of *Campylobacter* bacteriophage with reduced presence of hosts in broiler chicken ceca. *Appl Environ Microbiol*, 71, 4885-4887.

35. Raya RR, Varey P, Oot RA, Dyen MR, Callaway TR, Edrington TS. 2006. Isolation and characterization of a new T-even bacteriophage, CEV1, and determination of its potential to reduce *Escherichia coli* O157:H7 levels in sheep. *Appl Environ Microbiol*, 72, 6405-6410.

36. Sheng H, Knecht HJ, Kudva IT, Hovde CJ. 2006. Application of bacteriophages to control intestinal *Escherichia coli* O157:H7 levels in ruminants. *Appl Environ Microbiol* 72, 5359-5366.

37. O'Flynn G, Ross RP, Fitzgerald GF, Coffey A. 2004. Evaluation of a cocktail of three bacteriophages for biocontrol of *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol* 70, 3417-3421.

38. Leverentz B, Conway WS, Camp MJ, Janisiewicz WJ, Abuladze T, Yang M. 2003. Biocontrol of *Listeria monocytogenes* on fresh-cut produce by treatment with lytic

- bacteriophages and a bacteriocin. *Appl Environ Microbiol*, 69, 4519-4526.
39. Garcia P, Madera C, Martinez B, Rodriguez A. 2007. Biocontrol of *Staphylococcus aureus* in curd manufacturing processes using bacteriophages. *Int Dairy J*, 17, 1232-1239.
40. Garcia P, Madera C, Martinez B, Rodriguez A, Suarez JE. 2009. Prevalence of bacteriophages infecting *Staphylococcus aureus* in dairy samples and their potential as biocontrol agents. *J Dairy Sci*, 92, 3019-3026.
41. Leverentz B, Conway WS, Alavidze Z, Janisiewicz WJ, Fuchs Y, Camp MJ, Chighladze E, Sulakvelidze A. 2001. Examination of bacteriophage as a biocontrol method for *Salmonella* on fresh-cut fruit: a model study. *J Food Prot* 64, 1116-1121.
42. Loc Carrillo C, Atterbury RJ, El-Shibiny A, Conner-ton PL, Dillon E, Scott A, Connerton IF. 2005. Bacterio-phage therapy to reduce *Campylobacter jejuni* coloni-zation of broiler chickens. *Appl Environ Microbiol* 71, 6554-6563.
43. Wagenaar JA, van Bergen MA, Mueller MA, Was-senaar TM, Carlton RM. 2005. Phage therapy reduces *Campylobacter jejuni* colonization in broilers. *Vet Mi-crobiol* 109, 275-283.
44. Goode D, Allen VM, Barrow PA. 2003. Reduction of experimental *Salmonella* and *Campylobacter* contami-nation of chicken skin by application of lytic bacterio-phages. *Appl Environ Microbiol* 69, 5032-5036.
45. Carlton RM, Noordman WH, Biswas B, de Meester ED, Loessner MJ. 2005. Bacteriophage P100 for control of *Listeria monocytogenes* in foods: genome sequence, bioinformatic analyses, oral toxicity study, and applica-tion. *Regul Toxicol Pharmacol* 43, 301-312.
46. Lang L. 2006. FDA approves use of bacteriophages to be added to meat and poultry products. *Gastroenterol-ogy* 131, 1370.
47. Kim KP, Klumpp J, Loessner MJ. 2007. *Enterobacter sakazakii* bacteriophages can prevent bacterial growth in reconstituted infant formula. *Int J Food Microbiol*, 115, 195-203.
48. Whichard JM, Sriranganathan N, Pierson FW. 2003. Suppression of *Salmonella* growth by wild-type and large-plaque variants of bacteriophage Felix O1 in liq-uid culture and on chicken frankfurters. *J Food Prot*, 66, 220-225.
49. Kalkan S, Ünal E, Erginkaya Z. 2010. Bio-control of some food-borne pathogenic bacteria by bacteriophage. I. International Congress on Food Technology, 03-06 November, Antalya, Turkey, 311 p.
50. Hagens S, Loessner MJ. 2007. Application of bacte-riophages for detection and control of foodborne patho-gens. *Appl Microbiol Biotechnol*, 76, 513-519.
51. Garcia P, Rodriguez L, Rodriguez A, Martinez B. 2010. Food biopreservation: promising strategies using bacteriocins, bacteriophages and endolysins. *Trends Food Sci Technol*, 21(8), 373-382.
52. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O'Toole PW, Hill C, Gahan CGM. 2007. Bacteriocin production as a mechanism for the anti infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci*, 104, 7617-7621.
53. Jasniewski J, Cailliez-Grimal C, Chevalot I, Milliere JB, Revol-Junelles AM. 2009. Interactions between two carnobacteriocins Cbn BM1 and Cbn B2 from *Carno-bacterium maltaromaticum* CP5 on target bacteria and Caco-2 cells. *Food Chem Toxicology*, 47, 893-897.
54. Bruttin A, Brüssow H. 2005. Human volunteers re-ceiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 2874-2878.
55. Cheng J, Novick RP. 2009. Phage-mediated interge-neric transfer of toxin genes. *Sci*, 323, 139-141
56. Galvez A, Abriouel H, Lopez RL, Ben ON. 2007. Bac-teriocin-based strategies for food biopreservation. *Int J Food Microbiol*, 120, 51-70.